



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KABERGOLİN KULLANAN PROLAKTİNOMA TANILI
HASTALARDA PROLAKTİN DÜZEYİ İLE KİTLE BOYUTUNUN
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu Baharözü

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özcan Karaman

KASIM-2020



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KABERGOLİN KULLANAN PROLAKTİNOMA TANILI
HASTALARDA PROLAKTİN DÜZEYİ İLE KİTLE BOYUTUNUN
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu Baharözü

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özcan Karaman

KASIM-2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Duygu Baharözü, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Kabergolin Kullanan Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Prolaktin Düzeyi İle Kitle Boyutunun İncelenmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Özcan Karaman

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Doç.Dr.Cumali Karatoprak

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Mahmut Muzaffer İlhan

İstanbul Medipol Üniversitesi

Teslim Tarihi : 20/11/2020

Savunma Tarihi : 20/11/2020

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Kabergolin Kullanan Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Prolaktin Düzeyi İle Kitle Boyutunun İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Özcan Karaman’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. Duygu Baharözü

TEŞEKKÜR

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları'nda eğitimim süresince sabırla her sorumu cevaplayan, bana yol gösteren ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen; tez danışmanım Prof. Dr. Özcan Karaman'a teşekkür ederim.

Doktorluğuyla, hastalara yaklaşımıyla, disiplinli ve özverili çalışması ile kendime her zaman örnek alacağım rektör hocamız sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ve üzerimde çok emeği olan, bizi dinleyen ve ilgilenen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk'e teşekkür ederim.

Hayranlık uyandıracak bilgisinin yanında mütevazı, birçoğumuzun onkolojiyi seçmesinde etkisi olan çok düşünceli sevgili hocam Prof.Dr. Mesut Şeker'e saygılarımı ve teşekkürlerimi iletmek istiyorum.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, doktorluğu ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan sayın Prof Dr. Hakan Şentürk hocama saygılarımı sunuyorum.

Asistanlık eğitimimde emeği büyük olan ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren Doç.Dr.Muzaffer İlhan'a ayrıca teşekkür ederim. Endokrinoloji alanında bilgi ve tecrübeleri ile bize ışık tutan sayın Prof. Dr. Ertuğrul Taşan'a teşekkür ederim.

Her zaman örnek alacağım, özverili çalışan ve asistanlık sürecimde yanımda olduklarını hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hematoloji hocalarımız Doç.Dr. Güven Çetin ve Ali Eser hocama teşekkür ediyorum.

Hastalara yaklaşımı, mesleğine olan sevgisi ile bizlere örnek olan ve her daim bizleri öğrenmeye teşvik eden sayın Doç. Dr. Pınar Soysal'a çok teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle ve bunların verdiği güvenden kaynaklandığını düşündüğüm sakinliğini her zaman koruyan, bizi yargılamadan her daim öğretmeye açık olan ve bunun yanında her daim okumayı da ihmal etmeyen sayın Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na ayrıca teşekkür ederim.

Dahiliye poliklinik zamanlarımda yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Cumali Karatoprak'a ve Adil Çamlı hocama, sorularıyla bizi yönlendiren sayın Doç.Dr.Mehmet Zorlu'ya teşekkür ediyorum.

Nöbetlerimizi paylaştığımız sevgili uzmanlarımızdan her konuda yardımcı olan ve her zorlukla başa çıkmasını bilen başta Uzm.Dr.Nang Sang Kyio'ya, gastroenterolojide hastalara yaklaşımı ve o hastalardan doğru anamnez almayı öğreten Uzman Dr. Koray Koçhan'a, her zaman yanımda olan, bizi yalnız bırakmayan Uzm.Dr.Elmas Biberci Keskin'e ve diğer tüm

uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, vakit geçirdiğimiz, acısıyla tatlısıyla birçok anı biriktirdiğimiz her kızgın ya da yorgun anımda hep yanımda olan başta sayın Dr. Özlem Aris'e, olumlu ve güzel konuşmalarıyla asistanlık yıllarımı güzelleştiren Dr. Leyla Guliyeva'ya çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi iletiyorum. Her daim moral ve motivasyonumu sağlayan Dr. Günel Musayeva'ya ve Dr. Tuba Yılmaz'a teşekkürlerimi iletiyorum.

Bu zor süreçte bana her daim yanımda olan, desteği ve cesaretlendirici konuşmalarıyla beni motive eden eşim Eren Baharözü'ne ve tabi ki sevgili aileme, her zaman daha iyilerini başarabileceğime beni inandıran babam Erdoğan Muhiddin'e ve annem Nurten Muhiddin'e çok teşekkür ederim.

Dr. Duygu Baharözü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ÖZET.....	X
SUMMARY	XII
TABLolar LİSTESİ	XIV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Prolaktin Hormonu ve Biyolojik Etkileri	3
2.2 Hiperprolaktinemi Epidemiyoloji ve Etyolojisi	7
2.2.1 Fizyolojik nedenler	7
2.2.2 Farmakolojik nedenler	8
2.2.3 Patolojik nedenler	10
2.3 Prolaktinomanın Epidemiyolojisi.....	13
2.4 Prolaktinomada Klinik Prezantasyon	14
2.5 Prolaktinomada Laboratuvar Bulguları	18
2.6 Prolaktinoma Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	18
2.7 Hiperprolaktinemi Tedavisi.....	23
2.8 Prolaktinoma Tedavisi.....	25
2.8.1 Tedavisiz izlem	25
2.8.2 Farmakolojik tedavi	25
2.8.3 Prolaktinoma tedavisinin takibi ve sonlandırılması	30
2.8.4 Cerrahi tedavi	32
2.8.5 Radyoterapi	33
2.8.6 Temozolomide	33
2.9 Tedavi Komplikasyonları	34
2.9.1 Farmakolojik tedavi komplikasyonları	34

2.9.2 Cerrahi ve radyoterapinin komplikasyonları.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1 Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	37
3.2 İstatistiksel Yöntem.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58



KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ADH	:Antidiüretik hormon
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
DA	:Dopamin agonisti
E2	:Östradiol
eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
FSH	:Folikul stimule edici hormon
GABA	:Gamma-aminobutirik asid
GH	:Büyüme hormonu
HcG	:İnsan koryonik gonadotropini
IGF-1	:İnsulin growth faktör-1
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	:Luteinizan hormon
MEN 1	:Multipl endokrin neoplazi 1
MRG	:Magnetik Rezonans Görüntüleme
NO	:Nitrik oksit
OKS	:Oral kontraseptif
OPG	:Osteoprotegerin
PKOS	:Polikistik over sendromu
PRF	:Prolaktin salgılatıcı faktör
PRL-R	:Prolaktin Reseptörü
RANK	:Reseptör aktivatör nükleer kappa B
RANKL	:Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand
RT	:Radyoterapi
SSRI	:Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	:Tiroid stimule edici hormon
T4	:Tiroksin



KABERGOLİN KULLANAN PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA PROLAKTİN DÜZEYİ VE KİTLE BOYUTUNUN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipofiz bezinin laktotrof hücrelerinden köken alan ve prolaktin sekresyonu yapan prolaktinoma, en sık görülen fonksiyonel hipofiz tümörüdür ve genellikle benign karakterdedir.

Diğer hipofiz adenomlarının aksine prolaktinomada ilk tercih medikal tedavidir. Tedavide kullanılan dopamin agonistleri (DA) ile prolaktin düzeylerinde azalma ve sağlanan hormon düzeyinin normalizasyonun devamı ile hastaların semptomlarında düzelme, yaşam kalitesinde iyileşme ve kitle boyutunda küçülme sağlanmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, kabergolin kullanan prolaktinoma tanılı hastalarda prolaktin düzeyi ile kitle boyutunda meydana gelen değişimin incelenmesidir.

Materyal ve Metod: 2010-2019 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'ne başvuran prolaktinoma tanısı alan hastalar ile yapılan retrospektif çalışmaya, 18-80 yaş arasındaki kadın ve erkek toplam 93 hasta kabul edilmiştir. Prolaktinoma tanısı alan bu hastalara kabergolin tedavisi başlanmıştır. Hastaların başlangıç ve kabergolin tedavisi altındaki poliklinik takiplerinde her üç ayda bir (0, 3, 6, 9, 12. ay) prolaktin hormon düzeyleri incelenmiştir. Tedavisini düzenli kullanan kişilerde 3 ayda bir bakılan prolaktin hormon düzeyi normal (5-20 ng/ml, kadınlar için üst limit 25 ng/ml) ve suprese (<5 ng/ml) aralıkta izlenenler çalışmaya alınarak, takiplerinde normalin üstünde prolaktin düzeyi saptanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Belirtildiği üzere, hastalar prolaktin düzeyinin seyrine göre suprese ve normal grup olarak ayrılmıştır. Prolaktinoma tanısı için çekilen hipofiz MRG (Magnetik rezonans görüntüleme) ile saptanan kitlenin uzun aksı değerlendirilerek başlangıç kitle boyutu ve tedavinin 12. ayında incelenen kitle boyutu Statistical Package For Social Sciences

for Windows a (SPSS) kaydedilmiştir. Boyutu 10 mm altında olanlar mikroadenom, 10 mm ve üstü olanlar makroadenom olarak değerlendirilmiştir. Kabergolin tedavisi ile bir yıllık tedavi sonunda çekilen MRG’de kitle boyutunda regresyon olup olmadığı incelenmiştir. Takiplerinde suprese ve normal prolaktin düzeyleri olan hastalarda kitlede meydana gelen küçülme oranı (%) hesaplanarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda; prolaktin düzeyi suprese ve normal gruptaki hastalarda tedavi sonunda meydana gelen kitle boyutlarındaki değişim oranı karşılaştırıldığında, suprese grupta belirgin olarak kitlenin daha fazla oranda küçüldüğü tespit edilmiştir ($p=0,013$). Sadece kadın hastaları ele aldığımızda, kadınlar arasında suprese olan grupta kitle boyutundaki azalma oranı anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüş ($p=0,013$) olup erkek hastalarda bu ilişki kurulamamıştır ($p=0,548$).

Hastaların tedavi öncesi kitle boyutları incelendiğinde, makroadenomu olan vakalardaki başlangıç prolaktin düzeyleri, mikroadenom saptananlara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bir yıllık tedavi sonunda kitle boyutunda meydana gelen azalma oranına baktığımızda mikroadenom ve makroadenom arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Ancak mikroadenomu olan hastalar ayrı incelendiğinde, suprese grupta normal gruba göre anlamlı ölçüde başlangıca göre kitle boyutundaki azalma oranının daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,004$).

Sonuç: Bu çalışmada kabergolin tedavisi ile meydana gelen kitle boyutlarındaki azalma oranları, prolaktin supresyonu sağlanan ve prolaktin normal aralıkta izlenenler arasında karşılaştırılmıştır. Prolaktin suprese olan grupta bir yıllık tedavi sonunda kitle boyutunda azalma oranı %52,78, normal grupta ise bu oran %35,60 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. ($p=0,013$).

Anahtar Sözcükler: Prolaktinoma, kabergolin tedavisi , adenom boyutu, prolaktin supresyonu

INVESTIGATION OF PROLACTIN LEVEL AND MASS SIZE IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA USING CABERGOLINE

SUMMARY

Introduction and Aim: Prolactinoma, which originates from lactotroph cells of the pituitary gland and secretes prolactin, is the most common functional pituitary tumor and is generally benign.

Unlike other pituitary adenomas, the first choice in prolactinoma is medical treatment. With the dopamine agonists (DA) used in the treatment, the reduction in prolactin hormone levels and the continuation of the normalization provided improvement in patients' symptoms, improvement in quality of life and reduction in mass size.

In this study, our aim is to examine the change in prolactin level and mass size in patients with prolactinoma using cabergoline.

Materials and Methods: A total of 93 male and female patients between the ages of 18-80 were accepted in a retrospective study conducted with patients diagnosed with prolactinoma who applied to the Endocrinology and Metabolism Clinic of Bezmialem Vakıf University Hospital between 2010-2019. Cabergoline treatment was initiated in these patients diagnosed with prolactinoma. Prolactin hormone levels were examined every three months (0, 3, 6, 9, 12 months) in the outpatient clinic follow-ups under initial and cabergoline treatment. Prolactin hormone levels checked every 3 months in people who use their treatment regularly were observed in the normal (5-20 ng / ml, upper limit 25 ng / ml for women) and suppressed (<5 ng / ml) were included in the study, and those who had prolactin levels above normal in their follow-up patients were not included in the study.

As stated, patients were divided into suppressed and normal groups according to the course of prolactin levels. The long axis of the mass detected in pituitary MRI for the diagnosis of prolactinoma was evaluated and the initial mass size (mm) and the

size of the mass examined in the 12th month of the treatment were recorded in Statistical Package For Social Sciences for Windows (SPSS). Those less than 10 mm in size were evaluated as microadenoma, those with 10 mm and above as macroadenoma. At the end of one year treatment with cabergoline treatment, it was examined whether there was a regression in the size of the mass in the MRI. In patients with suppressed and normal prolactin levels during their follow-up, the reduction rate (%) of the mass was calculated and compared with each other.

Results: In the patients included in this study; when the rate of change in mass size occurring at the end of treatment in patients with suppressed prolactin level and normal group was compared, it was found that the mass decreased significantly more in the suppressed group ($p = 0.013$). When we consider only female patients, it was observed that the rate of decrease in the size of the mass was significantly higher in the suppressed group among women ($p = 0.013$), but this relationship was not established in male patients ($p = 0.548$).

When the size of the mass before treatment was examined, the initial prolactin levels in patients with macroadenoma were found to be significantly higher than those with microadenomas ($p = 0.001$). When we look at the rate of decrease in the size of the mass after one year of treatment, no statistically significant difference was observed between microadenoma and macroadenoma. However, when the patients with microadenomas were examined separately, it was observed that the reduction in mass size was significantly higher in the suppressed group compared to the normal group ($p = 0.004$).

Conclusion: In this study, the rates of reduction in mass size that occurred with cabergoline treatment were compared between those with prolactin suppression and those with prolactin within the normal range. In the prolactin suppressed group, the rate of reduction in mass size was 52.78% after one year of treatment, and 35.60% in the normal group, which was statistically significant. ($p = 0.013$).

Keywords: Prolactinoma, cabergoline treatment, adenoma size, prolactin suppression

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 : Hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar [19].	9
Tablo 2.2 : Hiperprolaktinemiye kullanılan DA'leri ve özellikleri [66].	27
Tablo 4.1 : Kadın ve erkek hastaların yaş ve tanı anındaki prolaktin düzeyleri ve kitle boyutları.	41
Tablo 4.2 : Hasta cinsiyeti ile adenom sınıflandırılması arasındaki ilişki.	42
Tablo 4.3 : Mikroadenom ve makroadenomlu hastaların yaş bilgileri.	43
Tablo 4.4 : Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastaların prolaktin düzeyleri ve kabergolin dozlarının incelenmesi.	44
Tablo 4.5 : Hasta cinsiyeti ile prolaktin seyri arasındaki ilişki.	45
Tablo 4.6 : Suprese ve normal gruptaki hastaların yaş bilgileri.	46
Tablo 4.7 : Suprese ve normal gruptaki hastaların prolaktin düzeyleri, kitle boyutları ve kabergolin dozları.	47
Tablo 4.8 : Cinsiyete göre suprese ve normal gruptaki hastaların karşılaştırılması.	48
Tablo 4.9 : Cinsiyet ve prolaktin seyri ile hastaların kitle boyutlarının incelenmesi.	49
Tablo 4.10 : Hasta cinsiyeti ile prolaktin seyri arasındaki ilişki.	50
Tablo 4.11 : Mikroadenom veya makroadenomu olanlarda prolaktin seyrinin karşılaştırılması.	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Ön hipofiz hormonları ve fonksiyonları.....	3
Şekil 2.2 : Prolaktin hormonunun kemik metabolizması üzerine etkileri [27].....	6
Şekil 2.3 : Hiperprolaktinemiye yol açan ilaçların etki mekanizmaları [19].....	8
Şekil 2.4 : Hifopiz bezi ve komşulukları [57]	17
Şekil 2.5 : Prolaktin yüksekliğine yaklaşım algoritması [18].....	19
Şekil 2.6 : Hiperprolaktinemi etyolojisi ve beklenen prolaktin aralığı [10].....	22
Şekil 2.7 : Nonfonksiyone adenoma yaklaşım algoritması [62].....	24
Şekil 2.8 : Prolaktinoma tedavisi [49].	26
Şekil 4.1 : Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.	40
Şekil 4.2 : Çalışmaya alınan hastaların mikroadenom ve makroadenom ayrımı.	42
Şekil 4.3 : Cinsiyete göre mikroadenom ve makroadenom görülme yüzdesi.	43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipofiz adenomları en sık görülen intrakraniyal lezyonlardır ve fonksiyonel veya nonfonksiyonel adenomlar olarak değerlendirilmektedir [1]. Prolaktin salgılayan adenomlar, fonksiyonel hipofiz tümörlerinin %47-66'sını oluşturmaktadır [2]. Fonksiyonel hipofiz tümörleri arasında en sık görülen prolaktinomalar, prolaktin üreten adenomlar ve karsinomlar olarak ayrılmaktadır. Serebrospinal, meningeal veya uzak metastazların varlığı karsinom olarak değerlendirilmektedir ve nadir görülmektedir.

Prolaktinomaların büyük çoğunluğu benigndir ancak hormon üretimine ya da kitle etkisine bağlı optik kiazmaya kompresyonu ve görme alanı defekti gibi morbiditeye yol açabilmektedir [3]. Prolaktin yüksekliği ile semptomların şiddeti ve kitle boyutu arasında orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Yüksek prolaktin konsantrasyonu infertilite ile sonuçlanabilen hipogonadizm semptomlarına neden olduğu gibi; hipofizdeki büyük adenoma ve buna bağlı çevre dokulara basıya, nörolojik bulgulara ve kişinin hayat kalitesinde bozulmaya da neden olmaktadır.

Prolaktinomanın tanısında radyolojik olarak en sensitif olan gadolinyumlu MRG tercih edilmektedir. Prolaktin üreten hipofiz adenomları, MRG'de saptanan boyutlarına göre çapı 10 mm'den küçük olanlar mikroadenom, 10 mm veya daha büyük olanlar makroadenom ve 40 mm'den büyük olanlar ise dev prolaktinoma olarak sınıflandırılmaktadır [4]. Prolaktinoma hastalarının %70'den fazlasını kadınlar oluşturmaktadır ve sıklıkla mikroadenom, erkeklerde ise makroadenom şeklinde görülmektedir [5, 6]. Ortaya çıkan semptomlar hiperprolaktinemiye ve/veya kitle etkisine bağlı olmaktadır. Kitle bası etkisi yaratmayan mikroadenom saptanan premenopozal kadınlar, daha çok hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm bulguları olarak en sık amenore veya oligomenore ya da infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Postmenopozal kadınlarda hipogonadizme bağlı ovulatuvar disfonksiyon bulguları görülemediğinden; daha çok kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme kusuru, nörolojik semptomlar ile başvurumaktadırlar. Erkeklerde, kısmen semptomların olmaması veya cinsel istekte azalma, erektil disfonksiyon gibi semptomlar için başvuru yapmakta

gecikmeleri nedeniyle genellikle tanı yaşları kadınlara göre geç olmaktadır ve genellikle makroadenom şeklinde saptanmaktadır [7, 8].

Makroadenoma bağlı kitle bası etkisinin neden olduğu optik kiazma kompresyonununa bağlı görme alanı bozukluğu (bitemporal hemianopsi), görme sorunları, baş ağrısı ve nörolojik bulgular gözlenebilmektedir [7, 8, 9].

Menstrüasyon düzensizliği, amenore, galaktore ile başvuran kadınlarda yani hiperprolaktinemiden şüphelenildiğinde ya da infertilite sebebi ile araştırılan kişilerde prolaktin düzeyi tetkik edilmelidir. Patolojik hiperprolaktinemisinin en sık hipofizer kaynaklı sebebi olan prolaktinomalarda, genel olarak serum prolaktin seviyeleri, tümör boyutu ile doğru orantılıdır. Adenomun boyutu arttıkça, prolaktin seviyesi de yüksek saptanmaktadır. Örneğin mikroadenomlarda serum prolaktin düzeyi 50-300 ng/ml, makroadenomlarda genelde >200 ng/ml olup 1.000 ng/ml yi bulabilmektedir [10].

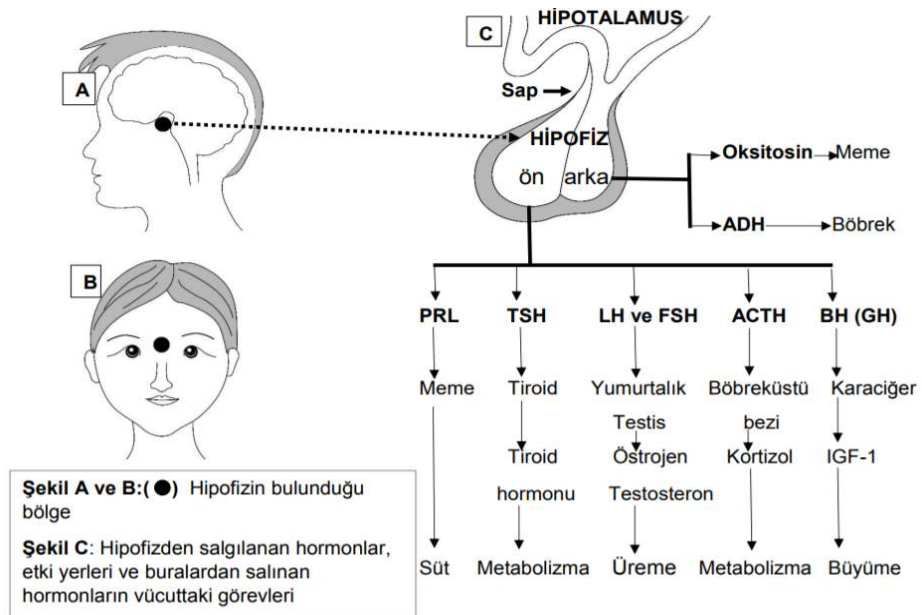
Hipofiz adenomlarında genel anlamda cerrahi tedavi öncelikli tercihen prolaktinomalarda, prolaktin salgısını ve kitle boyutunu azaltan DA'leri sayesinde farmakolojik tedavi ilk seçenek olmaktadır [11, 12]. Ülkemizde prolaktinoma tedavisinde DA'lerinden ergot türevi olan kabergolin ve bromokriptin en sık kullanılmaktadır. Kabergolinin bromokriptine göre daha az yan etkisinin olması, hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi ve daha etkin bir tedavi olması nedeniyle ilk tercihtir [11, 13, 14].

Farmakolojik tedavi ile amaçlanan; hastanın prolaktin hormon düzeyinin normal aralığa gelmesi ve bu aralıkta takip edilmesi sonucunda kitle boyutunda küçülme sağlanmasıdır. Amacımız; prolaktin düzeyi suprese olan hastalarda görülen adenomdaki küçülme oranı ile, hormon düzeyi normal aralıkta izlenenlerde saptanan küçülme oranının kıyaslanmasıdır. Çalışmanın, prolaktinoma hastalarında tedaviye yaklaşımda ve konuyla ilgili başka çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prolaktin Hormonu ve Biyolojik Etkileri

Hipofiz bezi, kafatasının tabanındaki sella turcica'da bulunmaktadır. Ön (adenohipofiz), arka (nörohipofiz) ve orta lob olmak üzere 3 lobdan oluşmaktadır. Hipofizin ön lobunda 5 ayrı hücre tipi bulunmaktadır . Bunlar; somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tiotrop ve gonadotropdur ve her biri farklı hormon sentezi gerçekleştirmektedir. Şekil 2.1'de belirtildiği gibi ön hipofiz hormonları; kortizol salınımı üzerinde etkili olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH) , başlıca görevi laktasyon olan prolaktin, metabolik düzenlemede görevli olan tiroid stimulan hormon (TSH), gonadlar üzerinde etkili olan folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)'dur. [1]. Hipofizde kitle saptandığında ön hipofiz hormonlarının hipersekresyonu ya da büyük adenomlarda hipopitüitarizm açısından klinik değerlendirme ve laboratuvar (FSH, LH, östradiol (E2), Testesteron, IGF-1 (insülin growth faktör 1), prolaktin, ACTH, bazal kortizol, TSH, tiroksin (T4)) testleri önerilmektedir [15].



Şekil 2.1 : Ön hipofiz hormonları ve fonksiyonları.

Ön hipofizin yaklaşık %20'sini oluşturan laktotrof hücrelerden salgılanmakta olan prolaktin, ilk defa 1970'li yıllarda tanımlanan 23 kDa ağırlığında, polipeptid yapıda bir hormondur [16]. En sık (%85) monomerik formda (23 kDa) bulunan prolaktinin toplam 3 formu vardır. Diğer ikisi big prolaktin (45-60 kDa) ve big big prolaktindir (>100 kDa). Molekül ağırlığı büyük olan formlar nonfonksiyone olarak kabul edilmektedirler. Monomerik prolaktin ile IgG antikorunun oluşturduğu kompleks olan makroprolaktin (>100 kDa) biyolojik olarak aktif değildir [17, 18, 19].

Ön hipofiz bezinin laktotrof hücreleri dışında prolaktin; meme bezi, desidua, prostat, cilt, over, lenfositler, yağ dokusu, timus, lenfatik sistem ve beyin gibi dokular tarafından da sentezlenip salgılanmaktadır [7, 20, 21, 22]. Dolaşımdaki yarı ömrü ise 20-50 dakika olan prolaktin, karaciğer ve böbrek tarafından vücuttan uzaklaştırılmaktadır [16].

Kadınlarda prolaktinin esas rolü postpartum dönem için anneyi laktasyona hazırlamakken, bu hormonun hem kadınlarda hem de erkeklerde çok sayıda etkileri bulunmaktadır. İki temel fonksiyonu laktasyon ve gonadlar üzerindeki etkisidir. Prolaktin; meme bezinin büyümesini uyarır ve östradiol, progesteron, plasental laktojen, insülin ve kortizol ile birlikte laktasyonda görev alır [17, 21, 23]. Hamilelik döneminde süt üretiminin gerçekleştiği meme bezindeki alveollerinin büyümesini sağlamaktadır. Ayrıca prolaktin, meme alveoler epitel hücrelerini uyararak laktoz, kazein ve lipitler dahil olmak üzere süt bileşenlerinin sentezinde rol oynamaktadır [21]. Laktasyon, hiperprolaktinemi için fizyolojik bir uyarıcıdır. Emzirme sırasında meme başının uyarılması ile prolaktin inhibisyonunda rol alan dopaminin, hipotalamus-hipofiz portal dolaşımına salgılanması engellenmektedir ve prolaktin serum düzeyleri yükselmektedir. Emzirme dışındaki dönemlerde hormon seviyesi düşmektedir ve postpartum dönemde emzirme olmazsa yaklaşık 1-4 haftada normal seviyeye gerilemektedir. [23, 24]

Prolaktinin laktasyondan sonra başlıca rolü reproduktif fonksiyonlar üzerinedir. Hiperprolaktineminin klinik bulguları çoğunlukla gonadal aktivite üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır [25]. Prolaktinin yüksek konsantrasyonları, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil

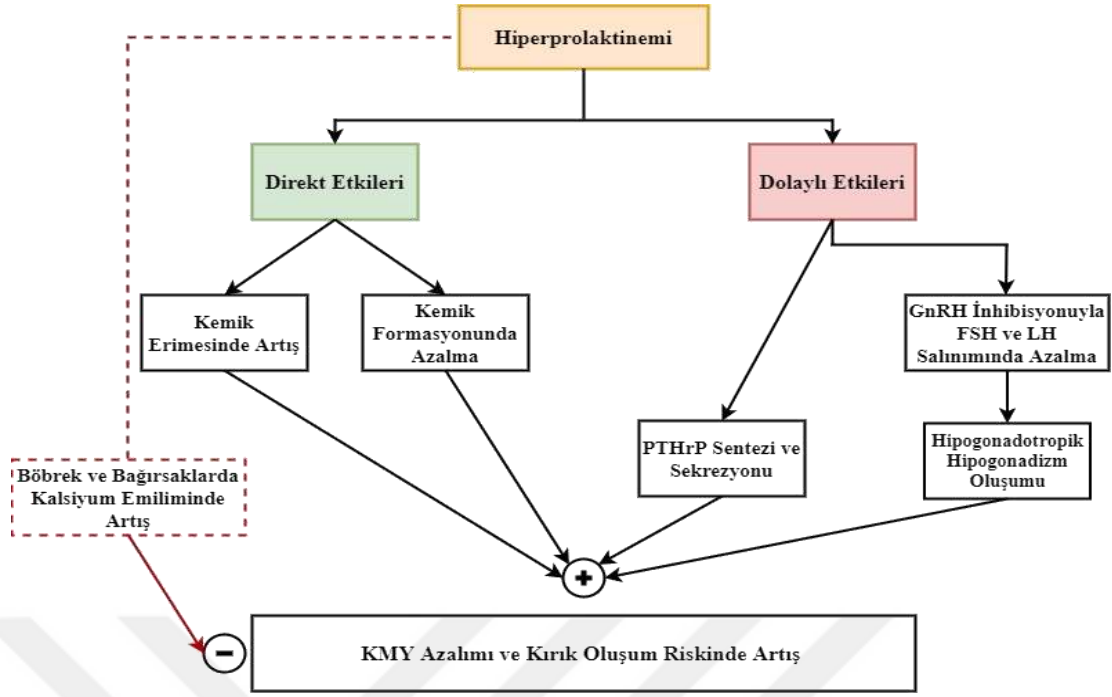
salgısını inhibe etmektedir. GnRH inhibisyonu ile ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden FSH ile LH salınımı indüklenemez ve gonadal disfonksiyon meydana gelerek kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron düzeyleri azalmaktadır [23]. Hiperprolaktinemi, gonadlarda bulunan FSH ve LH reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak da bu etkiye yol açmaktadır. Sonuç olarak hiperprolaktinemi, sekonder hipogonadizme neden olmaktadır. Ayrıca prolaktin doğrudan progesteron ve E2 sentezini de etkilemektedir.

Prolaktin, etkilerini prolaktin reseptörü (PRL-R) aracılığı ile gerçekleştirmektedir [20, 22]. Yapısal olarak GH reseptörüne benzeyen ve tip 1 sitokin reseptör ailesinden olan PRL-R; hipofiz bezi, meme bezi, endometriyum, over, kalp, akciğer, timus, dalak, karaciğer, pankreas, böbrek, böbrek üstü bezi, iskelet kası, beyin, deri ve osteoblastlar dahil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır [7, 16, 22]. PRL-R'nün çok çeşitli dokularda bulunması prolaktinin meme bezlerinin gelişmesinde, laktasyonda ve gonadal fonksiyonlarda rol almasının yanında; immun yanıtta, angiogenezde, kardiyovasküler, metabolizma, tiroid fonksiyonları üzerinde, osmolaritenin sağlanmasında, kemik metabolizması ve immün sistem regülasyonu gibi pek çok yerde biyolojik etkisi olduğunu göstermektedir [21].

Prolaktinin, B lenfositlerinin negatif seleksiyonunu inhibe ederek otoimmunitiyi teşvik ettiği düşünülmektedir. Ayrıca immünoloji ve otoimmünite üzerinde birçok etkisinin gösterildiği çeşitli çalışmalarda B ve CD 4 T lenfosit sayısı ile sitokin üretiminin yanında otoantikorlarla da ilişkisi olduğu saptanmıştır [26].

Metabolizma ve kardiyovasküler sistem üzerinde de etkisi olan yüksek prolaktin konsantrasyonları hastalarda kilo alımı, insülin direnci, kolesterol metabolizmasında bozulmaya yol açmaktadır. Adipoz dokuda bulunan PRL-R ile lipogenezin uyarılması ve lipoprotein lipazın inhibisyonu sonucunda hastalarda LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol artışı ve aterosklerotik olaylara yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Hiperprolaktinemi, adipoz dokudan salgılanan ve insülin duyarlılığında etkili olan adiponektin üretimini inhibe ederek insülin direncini arttırmaktadır. Bu durum, kilo alımına, hiperglisemiye ve tip 2 diabetes mellitusa yol açmaktadır [16].

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi, prolaktin, direkt ve indirekt mekanizmalarla kemik metabolizmasında rol oynamaktadır [27].



Şekil 2.2 : Prolaktin hormonunun kemik metabolizması üzerine etkileri [27].

PRL, osteoblastlarda bulunan PRL-R aracılığıyla direkt olarak kemik rezorbsiyonunda rol oynamaktadır. Hiperprolaktinemide kemik mineral yoğunluğunda azalma, esas olarak meydana gelen sekonder hipogonadizme bağlı indirekt yolla olmaktadır. Bu da kadınlarda, hipogonadizm sonucu meydana gelen östrojen eksikliği ile ilişkilidir çünkü östrojen, osteoblastlarda osteoprotegerin'i (OPG) arttırarak RANK-RANKL (reseptör aktivatör nükleer kappa B- reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand) etkileşimini önlemekte ve osteoklast aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca östrojenin, kalsiyumun renal ve intestinal metabolizması üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. Diğer bir faktör olarak prolaktinin yüksek konsantrasyonlarda parathormon ilişkili peptid (PTHrP) salgılanmasına bağlı da osteoporoz ve kırık riskinin artabileceği gösterilmiştir [27].

Prolaktin salınımında ve inhibisyonunda etkili çeşitli faktörler bulunmaktadır. Major inhibitör etkisi olan, hipotalamusun periventriküler ve arkuat nükleusundan salınan dopamindir. Dopamin, hipotalamustan salınan prolaktin salgılatıcı faktörün (PRF) salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca, portal damarlardan tuberoinfundubilar yol olarak bilinen sistem ile hipofizdeki laktotrof dopamin tip 2 (D2) reseptörlerine etki ederek prolaktini inhibe edici etkisini göstermektedir. Prolaktin düzeyi yükseldiğinde, dopamin sentezi artar; artan dopamin de portal sistem aracılığıyla adenohipofizin laktotrof hücrelerinden prolaktin salgısını azaltmaktadır. Diğer

prolaktin inhibe edici faktörler arasında gama amino bütirik asit (GABA), somatostatin, asetilkolin ve nörotensin bulunmaktadır. Sitokinlerden interferon gama (INF γ) ve endotelin-3 inhibitör sitokinlerdir [16].

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizden TSH salgısını arttırarak tiroid bezini uyarmasının dışında, prolaktin salgısını da arttırıcı yönde etki göstermektedir. Bu durum hiperprolaktinemi ve hipotiroidi birlikteliğine yol açmaktadır. TRH dışında; vazoaaktif intestinal peptid (VIP), epidermal büyüme faktör (EGF), oksitosin de prolaktin salgısını arttırıcı yönde etkilidir. Bunlara ek olarak E2, TRH'un etkisini arttırarak ve dopaminin etkisini inhibe ederek prolaktin sekresyonuna aracılık etmektedir [18, 19, 22]. Prolaktin sentezi ile salgılanmasını aktive ve inhibe edici faktörler, prolaktin hormon düzeyinin dengede kalmasını sağlamaktadır.

2.2 Hiperprolaktinemi Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 20 ng/ml ve premenopozal kadınlarda 25 ng /ml üstündeki prolaktin değerleri hiperprolaktinemi olarak değerlendirilmektedir [11, 19, 28, 29]. Hiperprolaktinemisinin nedenleri fizyolojik, farmakolojik ve patolojik olarak kabaca sınıflandırılmaktadır. Patolojik nedenlerden en sık hipofiz hastalıkları ve bunlar içerisinde de en sık prolaktinoma görülmektedir. Fizyolojik nedenler dışında etyolojide prolaktinoma ve ilaçlardan sonra makroprolaktinemi görülmektedir [30].

2.2.1 Fizyolojik nedenler

Fizyolojik hiperprolaktinemi nedenleri içerisinde stres, meme başı uyarısı, laktasyon, gebelik, uyku, koitus ve egzersiz bulunmaktadır. Aralarından öncelikle gebelik ekarte edilmelidir. Gebelikte prolaktin düzeyi 300 ng/ml'ye kadar yükselebilmektedir. Bu dönemde artan östrojen sekresyonu, laktotrof hücrelerin çoğalmasını uyararak hipofiz bezinde büyümeye ve prolaktin sekresyonunda artışa neden olmaktadır [17, 18, 29]. Bu artış meme bezinin gelişiminde ve postpartum dönemde laktasyonun sağlanmasında rol oynamaktadır. Hamilelik döneminde yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri laktasyonu inhibe etmektedir. Ancak doğum sonrasında laktasyon başlayarak, emzirme ile meme başı uyarısı sonucunda nöroendokrin refleks yoluyla prolaktin salgılanması ve hiperprolaktinemi meydana gelmektedir [17].

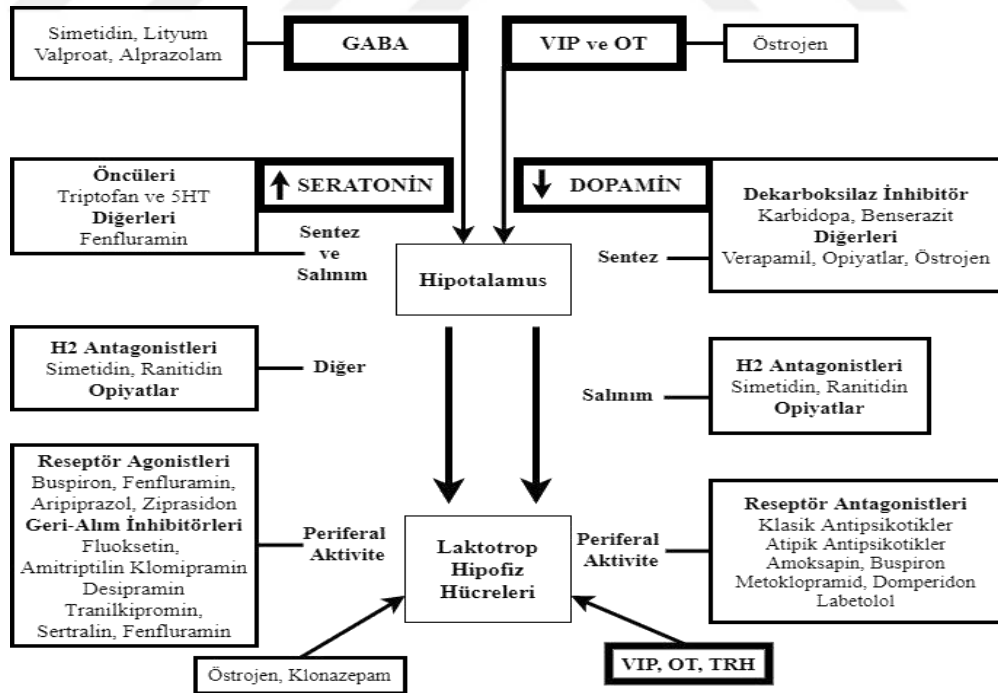
Hipoglisemi, miyokard infarktüsü, fiziksel ya da psikolojik stres gibi faktörler

etyolojide stres faktörleri olarak rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalarda hiperprolaktineminin psikolojik rahatsızlığı olan kişilerde daha yaygın olduğu, saptanmıştır [16]. Stres ilişkili hiperprolaktinemide prolaktin düzeyi genellikle 100 ng/ml'nin altında saptanmaktadır. Hastalardan mümkün olduğunca kan alma stresinin dahi minimuma indirildiği bir ortamda test yapılmalıdır. Kan alma stresi ya da meme başı uyarısı gibi fizyolojik nedenler genellikle ılımlı miktarda (<60 ng/ml) prolaktin yüksekliğine neden olmaktadır [30].

Yiyeceklerin serum prolaktin düzeyi ile ilişkisi az olmakla birlikte yüksek proteinli diyetin bu yüksekliğe neden olabileceği belirtilmektedir. Pek çok hormon gibi, prolaktin sekresyonu da sirkadyen bir ritme sahiptir ve maksimum düzeye sabah 4-6 arasında ulaşmaktadır [16, 31].

2.2.2 Farmakolojik nedenler

Prolaktin yüksekliği saptanan hastada ilk yapılması gerekenlerden biri de kullandığı ilaçların sorgulanmasıdır. İlaça bağlı hiperprolaktineminin en sık nedeni olarak D2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan tipik antipsikotikler (haloperidol, klorpromazin) görülmektedir [19].



Şekil 2.3 : Hiperprolaktinemiye yol açan ilaçların etki mekanizmaları [19].

Yukarıda Şekil 2.3’de prolaktin sekresyonunun kontrol mekanizmaları ve bu mekanizmalar üzerinden hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar belirtilmiştir.

Dopamin, hipofiz laktotroflarında D2 ve D4 reseptörlerine bağlanarak etki eder ve prolaktin hormonu üzerinde ana inhibitör faktördür [22]. Bu nedenle hiperprolaktinemiye yol açan farmakolojik sebepler arasında dopamin reseptör antagonistleri (fenotiyazinler, haloperidol, metoklopramid, domperidon), dopamin düzeyini azaltan ilaçlar (alfa metil dopa) yer almaktadır. Bu mekanizmayla prolaktinoma hastalarında medikal tedavide kullanılan DA'leri, D2 reseptör stimülasyonu ile prolaktinin sentezini ve salgılanmasını, ayrıca laktotrof hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek prolaktin hormon düzeyinde azalma sağlamaktadır [32, 33, 34].

Tablo 2.1 : Hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar [19].

Tipik Antipsikotikler	Haloperidol, Klorpromazin, Fenotiazin
Atipik Antipsikotikler	Risperidon, Ketiapin, Olanzapin, Aripiprazol(nadir)
Trisiklik Antidepresanlar	Amitriptilin, Klomipramin, Desipramin
Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)	Sertralin, Fluoksetin, Paroksetin, Sitalopram
Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri	Venlafaksin, Duloksetin
Prokinetik ajanlar (D2reseptör blokerleri)	Metoklopramid, Domperidon
Antihipertansif	Alfa-metildopa, Verapamil, Labetolol (intravenöz), Rezerpin
Opioidler	Morfin, Metadon
H2 reseptör antagonistleri	Simetidin, Ranitidin
Antikonvülsanlar	Fenitoin, Valproat
Hormonlar	Östrojen, TRH
Diğer	Diazepam, Amfetamin

Prolaktin üzerinde diğer inhibe edici faktörlerden olan gamma-aminobütirik asid (GABA) üzerinden etki eden fenitoin ve düzeyini arttıran valproat etyolojide rol

oynayabilmektedir. Bunun yanında histamin, prolaktin inhibisyonuna neden olduğundan H2 reseptör antagonisti olan simetidin, ranitidin hiperprolaktinemi etyolojisinde rol oynayan ilaçlardır. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) de hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir [19].

İlaç ilişkili hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar yukarıda Tablo 2.1’de belirtilmektedir. Etiyolojide sık sebeplerden olan antipsikotik ve antidepresan kullanımı durumunda psikiyatrist ile ilacın kesilmesi veya ilacın değişimi açısından görüşülmelidir. İlaç ilişkili hiperprolaktinemi düşünüldüğünde yarılanma ömrüne bağlı değişmekle birlikte genellikle ilacın 3 gün kesilmesi durumunda prolaktin düzeyinde azalma beklenmektedir. Hiperprolaktinemi devam ediyorsa bu sebepten uzaklaşarak ilaç dışı başka etyolojik faktörler aranmalıdır.

Kullanılan oral kontraseptif ve menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin hiperprolaktinemiye yol açması ile ilgili kısım hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar prolaktin yüksekliğine ılımlı etkisi olduğu yönde olup bir kısmı ise östrojen düzeyini arttırmaktadır ancak genellikle hiperprolaktinemiye neden olmağı yönündedir [30].

2.2.3 Patolojik nedenler

Patolojik sebepler başlıca; hipofizer nedenler, hipotalamik-hipofizer sap hastalıkları ve sistemik hastalıklar olarak ayrılmaktadır.

Hipofizer nedenler:

- Prolaktinoma (Mikro-makroadenomlar)
- Akromegali (Büyüme hormonu ile beraber prolaktin salgılayan adenomlar)
- Cushing hastalığı (Adrenokortikotropik hormon ile beraber prolaktin salgılayan adenomlar)
- Lenfositik hipofizit
- Empty sella sendromu
- Nonfonksiyone makroadenom
- Hipofizin infiltratif hastalıkları (sarkoidoz)
- Tümörler (Germinom, meningiom, lenfoma ve hipofize metastazlar)
- Cerrahi

- Travma
- MEN 1 (Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1)

Hipotalamik-Hipofizer Sap Hastalıkları

- Hipotalamik hipofizer bölge travma (sap kesisi ya da cerrahi)
- Hipotalamik hipofizer bölge radyoterapi
- Tümörler (menenjiom, kraniyofarenjiom,disgerminom,hipotalamik metastaz)
- Rathke kleft kisti
- Kraniyal ışınlama

Sistemik Hastalıklar

- Kronik karaciğer hastalığı-siroz
- Polikistik over sendromu
- Endokrinopatiler (primer hipotiroidizm, primer adrenal yetmezlik)
- Epileptik nöbet
- Kronik böbrek yetmezliği (KBY)
- Göğüs duvarı lezyonları (nörojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, herpes zoster)
- İdyopatik [7, 11, 28, 35, 36].

Bunların dışında makroprolaktinemi ve ailesel geçiş gösteren PRL-R gen mutasyonu da hiperprolaktinemi sebeplerindendir. Hiperprolaktinemisinin patolojik nedenlerin biri olan makroprolaktinemide serumda prolaktinin >100 kDa molekül ağırlığındaki formu olan makroprolaktin düzeyi artmıştır. Monomerik formdaki prolaktin yüksekliğinde hastalarda görülen hipogonadizm bulguları, galaktore gibi tipik semptomlar makroprolaktinemide (Monomerik prolaktin formu-IgG kompleksi) daha az görülmektedir ya da semptom olmamaktadır [37]. Bu hastalara, makroprolaktinemi tayini başlangıçta yapılmazsa gereksiz yere hipofiz MRG istenmektedir.

Hiperprolaktinemi ile birlikteliği sıkça görülen primer hipotiroidizm vakalarında prolaktin düzeyi genellikle <100 ng / ml saptanmaktadır [22]. Klinikte

halsizlik, yorgunluk, uyku hali, unutkanlık gibi semptomlarla gelen primer hipotiroidi hastalarında kuru cilt, ciltte kalınlaşma, saç dökülmesi, periorbital ödem gibi bulgular saptandığında şüphelenilen primer hipotiroidi hastalarında artan TRH düzeyi ön hipofizdeki laktotrof hücrelerin uyarılmasına ve prolaktin salgılamasına neden olmaktadır [19]. Bir başka mekanizma ise uzun süreli hipotiroidide hipofiz adenomunu taklit edebilen ve hipotalamik hipofizer sap etkisi ile prolaktin yüksekliğine neden olan tirotrop hiperplazisidir [22, 28, 38]. Hipotiroidide prolaktin klirensinin azalması da hiperprolaktineminin mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir [38].

Etyolojide endokrinolojik bozukluklardan primer hipotiroidi dışında primer adrenal yetmezlik de bulunmaktadır. Glukokortikoidlerin, prolaktin salgılamasını üzerinde baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Adrenal yetmezlikte meydana gelen hipokortizolizme bağlı hiperprolaktinemi görülebilmektedir [39, 40].

Etyolojideki sistemik hastalıklardan olan sirozda ikincil nedenlere bağlı hiperprolaktinemi görülmektedir. Dopamin konsantrasyonundaki azalmaya bağlı ya da artmış östrojen düzeyinin hiperprolaktinemiye yol açtığı düşünülmektedir. Yine sistemik hastalıklardan olan KBY’de (serum kreatinin >2 mg/dL) ise hastaların yaklaşık üçte birinde hiperprolaktinemi ortaya çıkmaktadır ve hiperprolaktineminin mekanizması azalmış klirensle bağlanmaktadır. Bu hastalarda meydana gelen üremi, dopaminin prolaktin salgılamasını inhibe etmesinde bozulmaya yol açmakta ve hiperprolaktinemi meydana gelmektedir [10, 41]. Diyaliz ile prolaktinin serum seviyesinde azalma olmamaktadır, ancak renal transplantasyondan sonra normal düzeye inmesi sağlanabilmektedir [10, 28].

Bunların dışında, menstrüel disfonksiyon görülen polikistik over sendromlu (PKOS) kadınların %7-52’sinde hiperprolaktinemi bildirilmiştir. PKOS’un bulgularından birinin hiperprolaktinemi olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu durum henüz tartışmalıdır [22].

Yanık gibi göğüs duvarı yaralanmaları ya da o bölgede herpes zoster enfeksiyonunun olması, meme başı uyarısına benzer bir mekanizma ile hiperprolaktinemiye yol açtığı düşünülmektedir.

Hipotalamus tümörlerine veya hipofizer sap hastalıklarına bağlı dopamin salgısında veya transportunda sorun olması hiperprolaktinemiye yol açmaktadır. Hipofiz sapı, hipotalamustan salgılanan inhibe edici ve salgılatıcı faktörleri

damarlardan oluşan portal sistem ile adenohipofize ulaştırarak, ön hipofiz hormonlarının salgısını düzenlemektedir. Hipotalamik-hipofizer sap hastalıklarına bağlı; prolaktin düzeyinde artış, diğer ön hipofiz hormonlarında ise azalma görülmektedir. [28].

Hiperprolaktineminin patolojik sebeplerden en sık görülen hipofiz adenomlarıdır ve en büyük kısmını prolaktinoma oluşturmaktadır. Klinik olarak prolaktinoma şüphesi varlığında ve prolaktin düzeyi 200 ng/ml üzerinde ise MRG ile hastalar değerlendirilmelidir. Hastalara hipofiz MRG yapmadan önce gebelik, ilaca bağlı hiperprolaktinemi, makroprolaktinemi, primer hipotiroidizm ve böbrek yetmezliği açısından tetkikleri yapılarak fizyolojik nedenler ve sistemik hastalıklar ekarte edilmelidir [10, 30].

Hiperprolaktineminin fizyolojik, farmakolojik ve patolojik sebepleri araştırılıp neden belirlenemediğinde ve yapılan MRG’de adenom saptanmadığında, idiyopatik hiperprolaktinemi ön planda düşünülmektedir. İdyopatik hiperprolaktinemi hastalarının bir kısmında tekrarlanan görüntülemelerde mikroadenom görülmüş olup makroadenom vakası bildirilmemiştir. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde, prolaktin düzeyinin kendiliğinden normale döndüğü saptanmıştır ancak semptom varlığında DA’leri ile tedavi endikasyonu bulunmaktadır [10, 23].

2.3 Prolaktinomanın Epidemiyolojisi

Fonksiyonel hipofiz adenomları arasında en sık görülen prolaktinomanın prevalansı 100.000 de 50 ve insidansı ise yaklaşık olarak yılda 100.000 de 3-5 civarındadır [42]. İnsidans oranları yaşa ve cinsiyete bağlı olup çocuklarda insidansı sadece <0.1 / 1.000.000 kadardır [29]. Kadın erkek oranı 10:1’dir, ancak yaşamın beşinci dekadından sonra benzer oranda saptanmaktadır [7, 11, 29, 32].

Prolaktinoma hipofiz adenomlarının ortalama %40’ını oluşturmaktadır [7, 9]. GH sekrete eden tümörler ise tüm adenomların %8-16’sını, ACTH üretenler ise %2-6’sını oluşturmaktadır. TSH sekrete eden adenomlar ise %1 civarında olup nadir görülmektedirler. Prolaktinoma ile en sık birliktelik gösteren hipofiz hormon hipersekresyonu GH’dur. %50 ye varabilen oranda akromegali ve prolaktinoma mikst tümör sebebiyle yeni tanı alan hastalarda prolaktinle beraber IGF-1 ölçümü önerilmektedir [43].

Hormonal yönden aktif olmayan, yani nonfonksiyone adenomlar hipofiz adenomlarının %15-54'ünü oluşturmaktadır. Bu adenomlar hormon hipersekresyonu yapmadıklarından insidental ya da kitle bası etkisi göstererek baş ağrısı, görme bozukluğu gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Metastaz saptanan hipofiz karsinomları ise vakaların %0,1 - %0,2 'sinde görülmektedir [2, 43, 44].

Genellikle benign karakterde olan prolaktinomalar, %30-45 oranında invaziv, %15 oranında agresif seyir gösterebilmektedir. İnvaziv prolaktinoma radyolojik olarak kavernoöz sinüsleri çevreleyen ya da sella dışına taşan adenomları kapsarken; agresif prolaktinomalar radyolojik olarak invazyonla beraber tedaviye daha dirençli ve sık nükslerle kendini göstermektedir. Agresif prolaktinomalarda, uygun DA tedavisine rağmen kitle boyutunda radyolojik olarak hızlı büyüme, çevre dokulara invazyon ile tedaviye dirençli olup cerrahi veya radyoterapi sonrasında nüks görülebilmektedir [45].

Prolaktinoma, ayrıca otozomal dominant kalıtılan bir sendrom olan multipl endokrin neoplazi (MEN1)'de hipofiz tümörü olarak görülmektedir ve agresif seyir göstererek tedaviye daha dirençli oldukları saptanmıştır [4, 14, 29].

Prolaktinomalar kitle boyutlarına göre; mikroadenomlar (<10 mm), makroadenomlar (≥10 mm) ve dev adenomlar (≥40 mm) olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm adenomların %60'ı mikroprolaktinomadır [46]. Kadınlarda adenomların çoğunluğu mikroadenom olarak ve premenopozal dönemde görülmektedir. Erkeklerde ise makroadenom görülme oranı daha fazladır ve kadınlara kıyasla daha ileri yaşta tanı almaktadırlar [23].

2.4 Prolaktinomada Klinik Prezantasyon

Düzenli menstrüel döngünün kesilerek 3 ardışık siklusta menstrüasyon olmaması sekonder amenore olarak adlandırılmaktadır ve üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3-4'ünde görülmektedir. Bir yıllık süreçte düzenli ilişkiye rağmen gebeliğin olmaması durumu ise infertilite olarak değerlendirilmektedir ve reproduktif çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkilemektedir [47]. Hiperprolaktinemi sebebi ne olursa olsun yüksek prolaktin düzeyi, GnRH'ü inhibe etmesi sonucunda LH ve FSH düzeylerinde meydana gelen azalmaya bağlı her iki cinsiyette de hipogonadizme ve infertiliteye neden olmaktadır. Hiperprolaktineminin kadınlarda infertilitenin %7-

20'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir [48].

Prolaktinoma hastalarının yaklaşık %90'ı oligomenore ya da amenore, %80'i ise galaktore şikayetleri ile gelen reproduktif çağdaki kadınlardan oluşmaktadır. [23, 49]. Menstruasyonlar arası sürenin uzaması (oligomenore), amenore şeklinde olabileceği gibi sikluslar arasındaki sürenin kısalması (polimenore) ya da az miktarda/kısa süreli kanama (hipomenore) şeklinde de olabilmektedir.

Prolaktinin laktotrofik etkisi sebebiyle görölen, laktasyon dışı dönemlerde memeden süt gelme durumu olan galaktore, kadınların %5-10'unda prolaktin yüksekliği olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Ancak oligomenore ya da amenore ile birlikte galaktore varlığında, premenopozal kadınların yaklaşık %75'inde hiperprolaktinemi varlığı tespit edilmiştir. Erkeklerde galaktore %35 oranında görölmektedir ancak prolaktinoma için patognomoniktir. [41].

Klinik Bulgular

A.Premenopozal kadınlar

1. Menstrüel düzensizlikler (oligomenore, hipomenore, amenore)
2. İnfertilite
3. Galaktore
- 4.Seksüel disfonksiyon ve vaginal kuruluk
- 5.Hirsutizm, akne

B. Erkekler

1. Libidoda azalma
2. Eretil disfonksiyon
3. İnfertilite , oligospermi
4. Galaktore
5. Jinekomasti [9, 23, 43, 48, 50, 51].

Hİpogonadizme bağlı reproduktif sonuçlar, kliniğe premenopozal kadınlarda daha belirgin olarak yansımaktadır. Erkeklerde hiperprolaktinemi, serum testosteron konsantrasyonu normal olsa bile eretil disfonksiyon ile ilişkili olabilmektedir [9]. Oligospermi, infertilite, eretil disfonksiyon ve daha az sıklıkta ise jinekomasti ve

galaktore ile de karşımıza çıkmaktadır ancak çoğunlukla kitle etkisine bağlı bulgularla başvurmaktadırlar. Postmenopozal kadınlarda ise hipogonadizme bağlı gonadal disfonksiyon görülmediğinden kitle etkisi nedeniyle ya da insidental saptanarak tanı almaktadırlar.

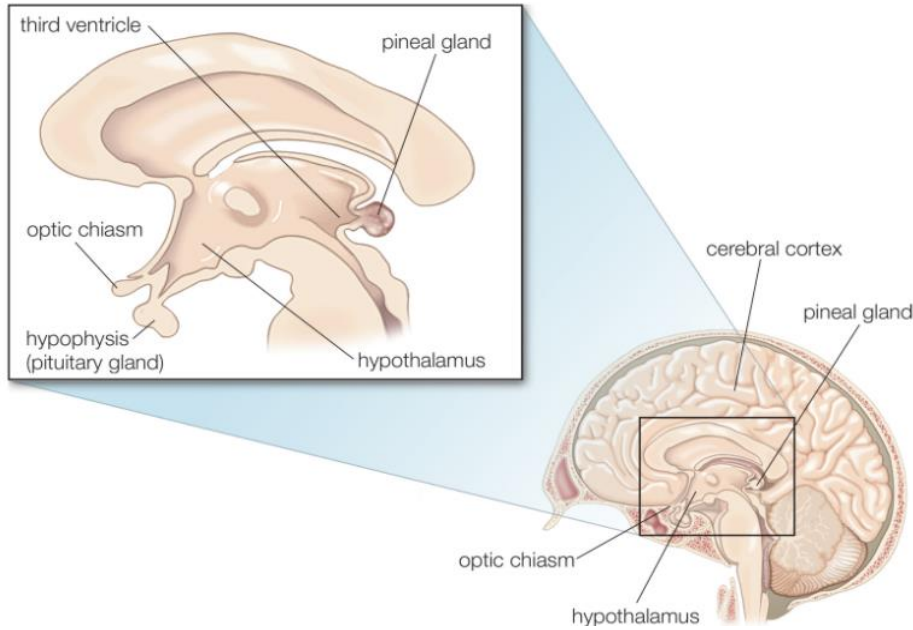
Hiperprolaktineminin hastalarda kilo artışı, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Prolaktin düzeyinin mikroadenomlara göre daha yüksek görüldüğü makroadenomlarda kilo artışının da daha fazla görüldüğü ve DA tedavisi ile kilo kaybının sağlandığı saptanmıştır [49]. Kadınlarda ve erkeklerde hiperprolaktinemi ne kadar uzun süre ve ne kadar yüksek düzeyde devam ederse; insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon gibi metabolik ve kardiyovasküler morbiditeye yol açan hastalıklar açısından görülen risk de artmaktadır. Prolaktin yüksekliğinin esansiyel hipertansiyona nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltarak ve serbest oksijen radikallerini artırarak yol açtığı düşünülmektedir. Lipid profili üzerine etkileri (artmış LDL-kolesterol ve apolipoprotein B) ve ateroskleroza yatkınlık ise hiperprolaktineminin kardiyovasküler etkilerini oluşturmaktadır. [52]. Hiperprolaktineminin LDL kolesterol yüksekliğine ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması hipogonadizmle ilişkili olabileceği gibi, adipoz dokuda lipogenezin uyarılması ve lipoprotein lipazın inhibisyonu sonucunda da ortaya çıkabilmektedir [53, 54].

Prolaktinin biyolojik etkileri ve kliniğe yansması çok çeşitli dokularda PRL-R aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bunlardan biri de immünolojik sistem üzerindeki etkisi olup orta seviyelerde stimülasyon ve yüksek seviyelerde inhibisyonla sonuçlanmaktadır. Ayrıca prolaktinin, immünglobulin ve otoantikor üretimine katkıda bulunarak otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır [7]. Otoimmün tiroid hastalıklarında saptanan anti-tiroid peroksidaz veya anti tiroglobulin antikorlarını arttırabileceği ve otoimmun mekanizmada rol oynayabileceği belirtilmiştir. Sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit gibi otoimmun hastalıkların prolaktin hormonu ile ilişkili olabileceği, hastalıkların aktivasyonu ile prolaktin düzeyleri arasında korelasyon olabileceği yönünde çalışmalar yapılmış olup ilişkili olabileceği düşünülmektedir [5, 55].

Prolaktin yüksekliği kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açarak klinikte hastalarda osteopeni/osteoporoz saptanmaktadır. Osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer osteoporoz tip 1 (menopoz sonrası) ve

tip 2 (yaşlanmaya bağlı) olarak ayrılmaktadır. Sekonder osteoporozda ilaçlara ya da hastalıklara bağlı gelişen düşük kemik kütlesi mevcuttur. Östrojenin tiroid parafoliküler C hücrelerine etkisi ile kalsitonin sekresyonunda artış ve böylece osteoklastların inhibisyonu ile ve aktif D vitamini üretimini teşvik ederek kalsiyum emilimini arttırmaktadır. Hiperprolaktineminin neden olduğu PTHrP salınımının artması her iki cinsiyette de kırık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [9, 23, 27, 48, 56]. Hipogonadizm bulunmayan hastalarda da KMY’da azalma saptanması nedeniyle bu durumun PTHrP üretimi ile ilişkili olacağı düşünülmektedir. DA’leriyle olan tedavi ile KMY yönünden bir miktar iyileşme sağlanmaktadır. [48, 53].

Klinik olarak hipogonadal semptomlar dışında makroprolaktinomaların yarattığı kitle etkisi nedeni ile görülen semptomlar erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir.



Şekil 2.4 : Hifopiz bezi ve komşulukları [57]

Şekil 2.4’de görüldüğü gibi hipofiz bezinin optik kiazmaya ve kraniyal sinirlere (III, IV, oftalmik V1, maksiller V2, VI) yakın komşuluğu nedeniyle makroadenoma bağlı kitle etkisi, görme problemleri ile kendini gösterebilmektedir. Bu nedenle makroadenomlarda ve sellanın ilerisine uzanan adenomlarda optik kiazma kompresyonu açısından görme alanı testleri önerilmektedir [49, 57]. Ayrıca büyük adenomlarda hipofiz parankiminin kaybı veya hipotalamo-hipofizer sapın basısına bağlı olarak hipopitüitarizm görülebilmektedir. Parsiyel hipopitüitarizmde bir veya daha fazla ön hipofiz hormonun yetersiz üretimi ya da salınımı söz konusu iken

panhipopitüitarizmde tüm hipofiz hormonlarında eksiklik görülmektedir. Hipopitüitarizme bağlı halsizlik, güçsüzlük, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi semptomlar görülebilmektedir.

2.5 Prolaktinomada Laboratuvar Bulguları

Prolaktinin kantitatif tayini amaçlı bir immunotetik yöntem olan ARCHITECT prolaktin kullanılmıştır. [58]. Beklenen serum prolaktin düzeyi mikroprolaktinomada 50-300 ng/ml, makroprolaktinomalarda 200-5000 ng/ml (genellikle >250 ng/ml) değerlerinde olup kitle boyutu ile orantılı olarak artmaktadır. 10 mm'den büyük adenomlarda beklenen prolaktin düzeyinden düşük bir değer saptandıysa immunoradyometrik ölçümdeki antikorlar sonucu oluşabilecek yalancı prolaktin düşüklüğü göz önünde bulundurulmalı ve 1/100 dilüsyon ile ölçüm tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan ölçümde prolaktin düzeyinde yükselme saptandığında bu durum yüksek doz kanca etkisi olarak adlandırılmaktadır [11, 28, 33].

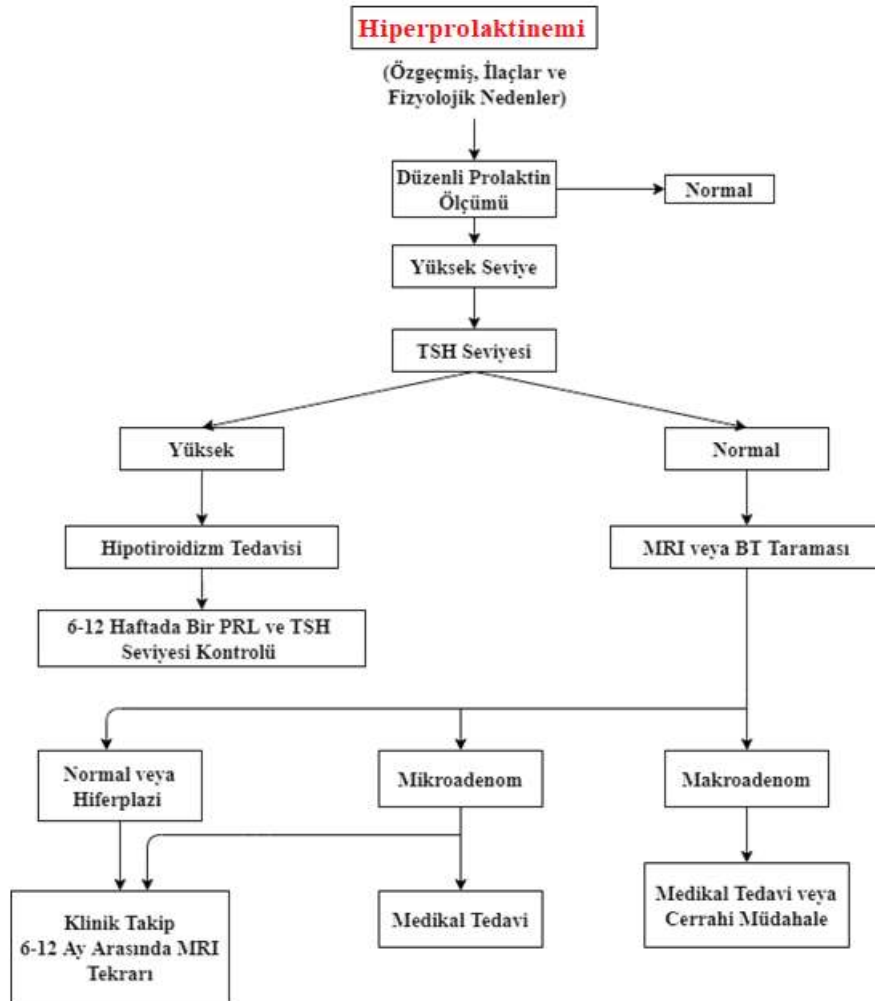
Prolaktinoma saptandığında; beraberinde eşlik eden GH hipersekresyonu açısından IGF-1 düzeyi istenmelidir. Kortizol yüksekliği düşündürecek klinik bulguların varlığında serum ACTH, 1 mg deksametazon supresyon testi istenmelidir. Çok nadir görülen TSH üreten adenoma açısından hipertiroidi semptomları olan hastalarda TSH, serbest T4 düzeyleri incelenmekle birlikte LH, FSH ölçümü de rutin önerilmemektedir. Makroadenomlarda ise hipofiz parankim ile hücre kaybı sonucunda gelişebilecek hipopitüitarizm açısından bu tetkikler önerilmektedir [15, 49, 52].

Prolaktin salınımının, hipotalamustan gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) salınımı üzerinde inhibe edici etkisi ve ön hipofizden FSH ve LH salınımının azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu da kadınlarda E2, erkeklerde testosteron düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır ve laboratuvara yansımaktadır.

Prolaktinomanın adipoz doku üzerinde PLR-R aracılığı ile etkili olup artmış total kolesterol, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri saptanmaktadır. [52]. Prolaktin yüksekliğinde gelişen metabolik sendrom ve insülin rezistansına bağlı yapılan Homeostatic Model Assessment, İnsülin rezistansı (HOMA-IR) düzeyi > 2,5 mg/dl saptanmaktadır.

2.6 Prolaktinoma Tanı ve Ayırıcı Tanı

Prolaktinoma tanısı; klinik, laboratuvar ve radyoloji ile beraber koyulmaktadır. Klinik olarak; kadın hastalar hipogonadizme bağlı semptomlarla, erkek hastalar ise daha çok makroadenomlara bağlı nörolojik sorunlarla ve görme yakınmalarıyla başvurmaktadır. İyi bir anamnez ile erkek hastalarda erektile disfonksiyon, galaktore, infertilite gibi semptomların da olduğu öğrenilmektedir. Bu bulgularla gelen, klinik olarak prolaktinomadan şüphelenilen hastalarda prolaktin düzeyi ölçümü yüksek saptanırsa etyolojideki fizyolojik, farmakolojik, diğer patolojik nedenler dışlanmalı ve gadolinyumlu MRG ile değerlendirilerek tanı konulmaktadır.



Şekil 2.5 : Prolaktin yüksekliğine yaklaşım algoritması [18].

Şekil 2.5’de belirtildiği gibi prolaktin yüksekliği saptandığında ilk basamakta hastanın öyküsü alınmalı, fizyolojik sebepler araştırılmalı ve ilaçlar sorgulanmalıdır. Fizyolojik hiperprolaktinemi sebeplerinden olan uyku ve stres hafif düzeyde prolaktin yüksekliğine neden olabilmektedir. Fizyolojik sebeplere bağlı hiperprolaktinemide prolaktin düzeyi genellikle <50 ng/ml olmaktadır. Bu düzeyde prolaktin düzeyi tespit

edildiğinde ölçüm stres faktörleri uzaklaştırılarak tekrarlanmalıdır [10, 18, 22]. Doğru ölçüm için öğleden önce ve uyandıktan en az 2 saat sonra kan alınması önerilmektedir.

100 ng/ml'den küçük olan prolaktin düzeylerinde tekrar ölçüm ile kontrol edilmelidir. İki ölçümde de yüksek saptanırsa, hiperprolaktinemi açısından etyoloji araştırılmalıdır. Kişide öncelikle gebelik, laktasyon, egzersiz gibi fizyolojik sebepler ekarte edilmeli ve ilaçlar sorgulanmalıdır. İlaça bağlı hiperprolaktinemiden şüphelenilen semptomatik bir hastada ilacın 3 gün süreyle kesilmesi veya alternatif bir ilaçla değiştirilmesi ve ardından serum prolaktinin yeniden ölçülmesi önerilmektedir. İlacın yarılanma ömrüne bağlı olarak süre değişebilmekle birlikte genellikle 3-4 gün içinde prolaktin düzeyinde azalma görülmektedir [19]. Prolaktin hala yüksek saptanıyorsa, istisnalar olmakla birlikte genellikle ilaç ilişkili olmadığı düşünülmektedir [10, 28, 59].

Prolaktin yüksekliği ile başvuran kişide ilk basamakta; prolaktin testinin tekrarı, gebelik açısından insan koryonik gonadotropini (Beta HCG), primer hipotiroidi açısından TSH, böbrek hastalıkları açısından serum kreatinin düzeyi istenmelidir ve makroprolaktinemi dışlanmalıdır. Hiperprolaktinemisi olanlarda makroprolaktineminin görülme oranı ortalama %25'tir [37]. Monomerik prolaktin ve IgG kompleksinden oluşan makroprolaktin normalde prolaktinin %30'undan azını oluşturmaktadır ve prolaktin düzeyinin %40-60'tan fazlasını oluşturuyorsa makroprolaktineminemiden bahsedilmektedir [11, 60]. Düzenli menstrüasyon varlığında azalmış libido gibi daha atipik semptomları olan veya asemptomatik olan, hipofiz MRG'de kitle lezyon saptanmayan hastalarda makroprolaktinemi düşünülmeli ve bu açıdan incelenmelidir. Bu hastaların %40 kadarında hipogonadizm belirtileri ve infertilite, %20 oranında galaktore görülebilmektedir [28]. Bu nedenle sadece asemptomatik vakalarda değil tüm hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi araştırılmasını öneren yayınlar bulunmaktadır. Hiperprolaktinemi saptanan hastaların makroprolaktin açısından incelenmesi, gereksiz MRG yapılmasını ve medikal tedavi uygulanmasını önleyecektir. Bu hastaların MRG değerlendirmesinde kitle saptanmamaktadır ancak bazı vakalarda hipofiz adenomu ve makroprolaktineminin birlikteliği ya da hipofiz tümörü tarafından makroprolaktin üretimine bağlı kitle görüldüğü belirtilmektedir [37,61].

Makroprolaktin tayini için, altın standart yöntem jel filtrasyon kromatografisidir ancak pahalı ve zor bir işlem olduğu için klinisyenler tarafından

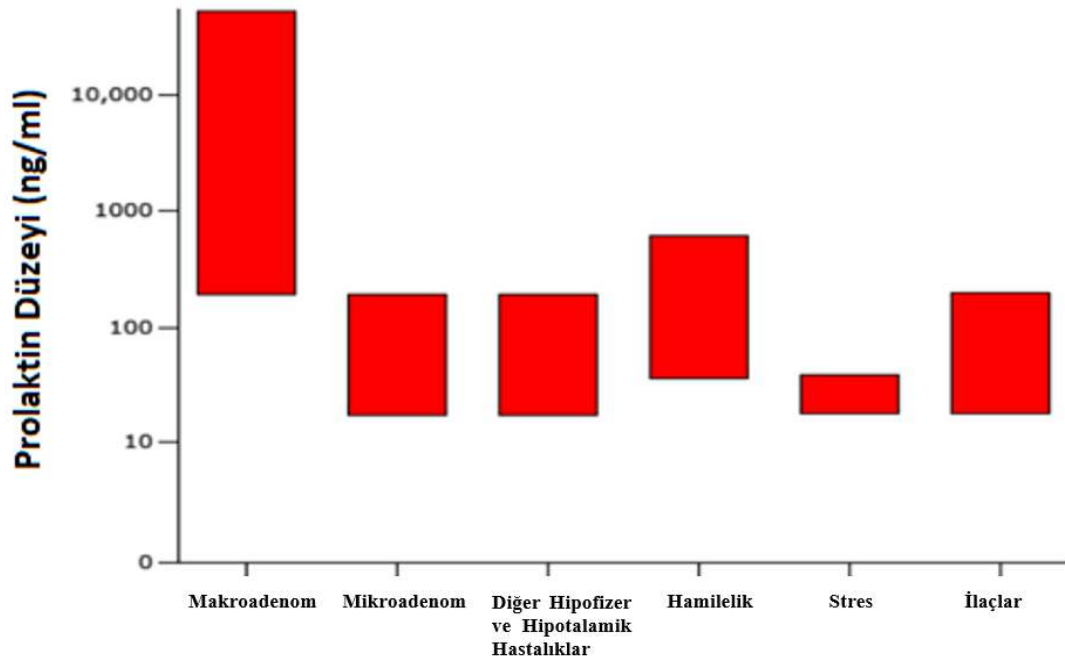
prolaktin izoformlarını ayırmak için hormon düzeyi ölçüldükten sonra polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. İşlem sonrası ölçülen prolaktin konsantrasyonu olan monomerik prolaktin, işlem öncesindeki total prolaktine oranı “recovery oranı” olarak ifade edilir. Bu oran %60’ın üzerinde ise “normal monomerik prolaktin”, %40’ın altında ise “makroprolaktin”, %40-60 arasında ise “gri zon” olarak adlandırılır ve hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Gri zondaki hastalarda makroprolaktin ve monomerik prolaktin izoformları beraber bulunabilir. Makroprolaktinemide, prolaktin seviyeleri genellikle 150 ng/ml’den düşük saptanmaktadır [11, 25].

Fizyolojik, farmakolojik, sistemik hastalıklar (karaciğer hastlığı, KBY, hipotiroidi) ve makroprolaktinemi dışlandıktan sonra klinik olarak şüphelenilen hastalar, BT’ye göre daha duyarlı olan MRG ile laktotrof adenom açısından incelenmelidir.

Adenomatöz ya da nonadenomatöz parasellar bir lezyon (Rathke kisti, hipofizit, vasküler, neoplazmlar) açısından radyolojik değerlendirme ayrıntılı yapılmalıdır. Nonfonksiyonel bir adenom ya da prolaktinoma dışında saptanan bir sellar kitle, hipofiz sap basısına neden olarak dopaminin laktotrof hücrelerde inhibe edici etkisinin kaybolmasıyla prolaktin yüksekliğine neden olabilmektedir ve ayrııcı tanıda düşünülmelidir. Bu durumda prolaktin seviyeleri genellikle 100 ng/ml’nin altındadır.

Hipofizer kitle insidental saptandığında hipersekresyon açısından ön hipofiz hormon tetkikleri istenerek fonksiyonel/nonfonksiyonel adenom olduğu ayırt edilmeli ve varsa hipopitüitarizm saptanmalıdır. Bu hastalarda hipopitüitarizm incelendiğinde en sık gonadotropinlerde (FSH, LH) , ikinci sırada TSH’da eksiklik görüldüğü saptanmıştır.

Hiperprolaktineminin etyolojisi araştırılırken saptanan prolaktin düzeyi yol gösterici olduğu bilinmektedir. Hiperprolaktineminin gebelik, laktasyon, stres gibi fizyolojik nedenleri genellikle serumda ölçülen <50 ng/ml prolaktin seviyeleri ile ilişkilidir [13]. Üreme çağındaki kadınlarda, prolaktin seviyeleri gebelikte 10 kat artarak 300 ng / ml’ye yükselebilmektedir. İlaçlara bağlı görülen hiperprolaktinemide ise prolaktin genellikle 200 ng/ml altında saptanmakta ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiyazinler bu düzeyi aşan prolaktin seviyelerine yol açabilmektedir.



Şekil 2.6 : Hiperprolaktinemi etyolojisi ve beklenen prolaktin aralığı [10].

Adenom boyutu ile prolaktin düzeyi orantılı olup 1 cm'den küçük adenomlar tipik olarak < 200 ng/ml'nin, 2 cm'den büyük olanlar ise > 1000 ng/ml değerlerine sahip olabilmektedir [62]. Şekil 2.6'de belirtildiği gibi makroadenoma bağlı olan prolaktin yüksekliği, özellikle dev adenomlarda 10.000 ng/ml yi geçebilmekte ve diğer sebeplere göre en yüksek prolaktin değerlerine neden olmaktadır. 200 ng/ml üzerindeki prolaktin değerlerinde etyolojide prolaktinoma ön planda iken hipofiz sap basısına bağlı olanlarda genelde 25-150 ng/ml civarındadır.

Etyolojisi saptanamamış ve MRG normal olanlar idyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılarak takip edilmektedir ve 6-12 ay sonra görüntüleme tekrarı önerilmektedir. İdyopatik hiperprolaktinemide prolaktin düzeyigenellikle 20 ile 100 ng/ml arasında saptanmaktadır [10, 28].

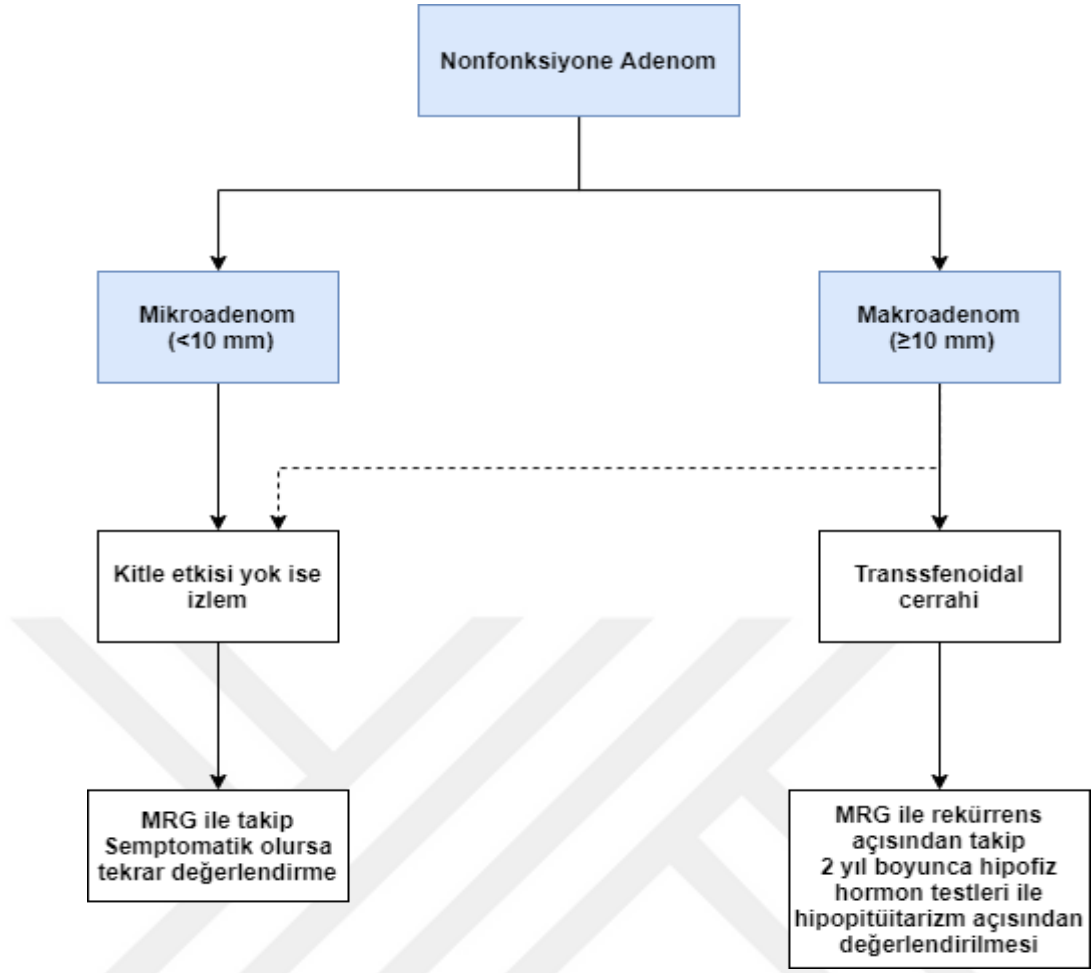
Klinik olarak prolaktinoma düşündüren; gebelik (fizyolojik nedenler), makroprolaktinemi ve ilaçlar dışlanarak tetkiklerinde prolaktin >50 ng/ml (genellikle 200 ng/ml üstü) olan, hipofiz MRG'de laktotrof adenom saptanan hastalar prolaktinoma olarak değerlendirilmektedir. Hipofizde kitlesi olan ve prolaktinoma olarak değerlendirilerek DA tedavisi başlanan hastalarda, tedaviyle kitlenin boyutunda küçülme olmaması durumunda, kitlenin hipofiz sap basısına bağlı hiperprolaktinemiye yol açmış olabileceği düşünülmelidir.

2.7 Hiperprolaktinemi Tedavisi

Hiperprolaktineminin sebebine göre tedavi planlaması yapılmalıdır. Hipotiroidiye bağılı görülen hiperprolaktinemide L-tiroksin tedavisi ile hipofiz bezinin hiperplazisinde ve prolaktin düzeyinde gerileme gözlenmektedir.

İlacı bağılı hiperprolaktinemide, hasta asemptomatikse tedavi gerekmemektedir. İlaç kesilmesi mümkün değıl ise başka alternatif bir tedavi ile değışimi açısından değılendirilmelidir. Antipsikotik ya da antidepresan ilaçlar etyolojide rol oynuyorsa psikiyatri ile görüşülmelidir. İlaç dozu azaltılamıyor veya ilaç kesilemiyorsa hipofizer kitleyi ekarte etmek amacı ile hipofiz MRG yapılmalıdır. Hipogonadizm açısından hormon replasmanı yapılabilir veya DA düşük doz tercih edilebilmektedir [28].

Prolaktinomalarda, diğıer hipofiz adenomlarından farklı olarak farmakolojik tedavi ön planda olup DA'lerinden en sık ergot türevi olan kabergolin ilk seğıenek ve bromokriptin ikinci tercih olarak kullanılmaktadır. Nonergot türevi olan kinagolid dopamin reseptörüne spesifik bağılanmakta ve 5-hidroksitriptamin reseptörüne bağılanmayıp uzun süreli kullanımda kalp kapaklarında fibrozise ve pulmoner hipertansiyona yol açmamaktadır ancak prolaktinoma tedavisinde nadir kullanılmaktadır. Pergolid ise kalp kapak hastalığı ile ilgili yan etkiler nedeniyle tedavide kullanılmamaktadır.



Şekil 2.7 : Nonfonksiyone adenoma yaklaşım algoritması [62].

Hipotalamus veya hipofizde dopamin salgılanmasını veya iletilmesini engelleyen ve hiperprolaktinemiye yol açan hipotalamik-hipofiz sap hasarında, hipotalamusun tümörleri ve infiltratif hastalıklarında tedavide cerrahi gündeme gelmektedir [63]. Cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda DA'lerinin kullanılmaktadır.

Şekil 2.7'de nonfonksiyone bir adenoma yaklaşım algortiması yer almaktadır. Öncelikle kitlenin boyutu önem arz etmektedir ve 10 mm'den küçük ise kitlenin büyümesi açısından hasta takip edilmelidir. Eğer adenom 10 mm ve üstünde ise ancak kitle baskı etkisi yoksa MRG ile takibi, semptom görülürse tekrar değerlendirme ve cerrahi tedavi planlanmalıdır. Cerrahi uygulanan hastalara, operasyondan sonra 2 yıl boyunca 6 ayda bir ön hipofiz hormon testleri ile hipopitüitarizm açısından ve MRG ile nüks açısından değerlendirilme yapılmalıdır.

İdyopatik hiperprolaktinemide, yani MRG'de adenom saptanmayan bu hastalarda, prolaktin normal aralıkta kaldığı sürece takiplerinde DA dozunun kademeli

olarak azaltılması önerilmektedir. İki yıl boyunca düşük dozda (örneğin haftada iki kez 0,25 mg) kabergolin ile prolaktin normalizasyonu sağlanabiliyorsa ilaç kesilmesi önerilmektedir ancak hastanın takiplerine devam edilmelidir. 5 yıl içinde nüks görülebilmektedir.

Makroprolaktinemi, hipofiz adenomundan kaynaklanmadığından ve biyolojik olarak aktif olmayıp hipogonadizme neden olmadığı için tedavi gerektirmeyen bir durumdur.

2.8 Prolaktinoma Tedavisi

2.8.1 Tedavisiz izlem

Mikroadenomların büyümelerinin nadir görülmesi sebebi ile, gebelik isteği olmayan asemptomatik vakalar 6-12 aylık periyotlarda prolaktin seviyesinin ve klinik bulguların takibi ile tedavisiz izlenmektedir [11, 28]. Mikroadenom veya idiyopatik hiperprolaktinemili bir hasta, rahatsız edici düzeyde olmayan galaktore varlığında östrojen ve testosteron düzeyleri normal ise, aralıklı prolaktin seviyeleri ölçümü ve klinik ile tedavisiz takip edilebilmektedir. Laktotrof adenomu olan ancak DA'lerini tolere edemeyen ya da bu tedaviye yantısız hipogonadizmi olan ve gebelik planlamayan kadın hastalarda oral kontraseptif tedavi seçeneklerinden biri olmaktadır. Bu tedavi dopamin agonistlerine kıyasla daha ucuz ve daha az yan etki potansiyeli taşımaktadır. Ancak hiperprolaktinemiye tedavi etmediğinden bu hastalar adenomun büyüme riski açısından takip edilmelidir [64].

Erkeklerde mikroadenoma yaklaşım da kadınlardakine benzer şekildedir. Fertilite isteği olanlarda insan koryonik gonadotropini (hCG), olmayanlarda testosteron tedavisi önerilmektedir. Erkeklerde görülen prolaktinoma sıklıkla makroadenom şeklinde görülmekle birlikte ilk tercih yine medikal tedavidir. Ancak makroadenom varlığında her iki cinsiyette de, tedavisiz izlem ve tek başına östrojen veya testosteron replasmanı önerilmemektedir.

2.8.2 Farmakolojik tedavi

Prolaktinoma tedavisi ile amaçlanan;

1. Prolaktin düzeyini düşürmek ve normal aralıkta kalmasını sağlamak
2. Kitle boyutunu küçültmek

3. Kitle etkisinin yarattığı baş ağrısı, kraniyal sinir disfonksiyonu ve yarattığı görme sorunları gibi şikayetlerin tedavisini sağlamak

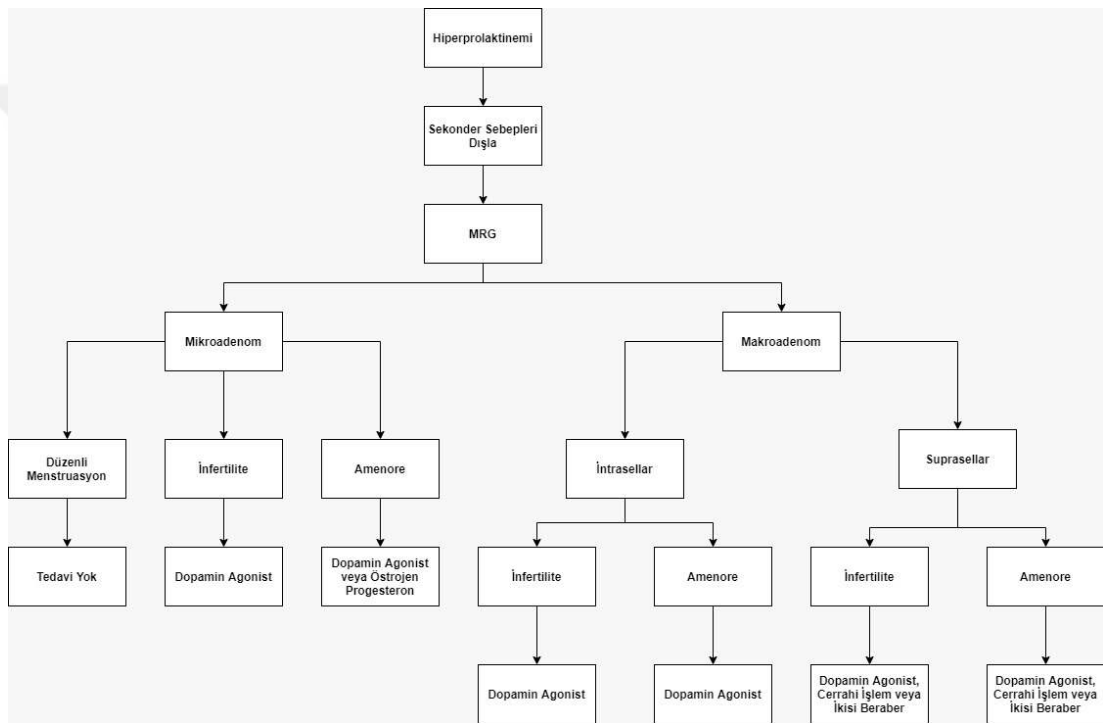
4. Gonadal fonksiyonları düzeltip fertilizasyonu sağlamak

5. Kemik mineral dansitesini korumak

6. Nüks ve hastalığın ilerlemesini önlemek

7. Yaşam kalitesini iyileştirmektir [12, 32, 65].

Bunların dışında galaktorenin kesilmesi, metabolik sendrom ve hirsutizm gibi komponentleri düzeltmektir.



Şekil 2.8 : Prolaktinoma tedavisi [49].

Prolaktinoma tedavisine başlamanın başlıca endikasyonları şunlardır;

1. Hipogonadizm (kadınlarda adet düzensizlikleri, infertilite erkeklerde impotans, libidoda azalma)

2. Rahatsız edici düzeyde galaktore

3. Büyük adenom ve buna bağlı bası semptomlarının olması

4. Hastanın gebelik isteğidir.

Şekil 2.8’da da belirtildiği gibi mikroadenomlarda semptom yok ise veya rahatsızlık vermeyecek düzeyde görülen galaktore varlığında tedavisiz takip, semptom

var ise medikal tedaviye başlama endikasyonu bulunmaktadır. Mikroadenom ve makroadenomda öncelikli tercih medikal tedaviyken, suprasellar uzanım gösteren makroadenomda cerrahi de gündeme gelmektedir. Mikroadenomda oral kontraseptif (OKS) tedavisi hipogonadizme bağlı amenoresi olan hastalarda fertilite isteği yoksa kullanılabilir ancak makroadenomda tek başına OKS kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 2.2 : Hiperprolaktinemi de kullanılan DA'leri ve özellikleri [66].

Dopamin agonisti	Dopamin reseptör sensitivitesi	Prolaktinomada optimal kullanım dozu	Yorumlar
Bromokriptin	D1 antagonist, D2 agonist	2,5-7,5 mg/gün (2-3 x 1,25 mg)	Gebelikte tercih edilen
Kabergolin	D2 selektif agonist	0,5-3mg/hafta	Tedavide ilk tercih
Kinagolid	D2 selektif agonist	75-300 mg/gün	Non-ergot türevi
Pergolid	D1 ve D2 agonist	Ülkemizde yok	
Lisurid	D2 selektif agonist	> 2mg /gün	

Medikal tedavide tuberoinfundibular sistemdeki dopamin tip 2 (D2) reseptörlerine bağlanarak etkisini gösteren ve prolaktin hormon sekresyonunu inhibe eden DA'leri tercih edilmektedir. Tablo 2.2'de belirtilen DA'leri (bromokriptin, kabergolin, pergolid, kinagolid ve lisurid) arasında prolaktinoma tedavisinde en sık ergot türevi olan bromokriptin ve kabergolin tercih edilmektedir. Selektif D2 reseptör agonisti olan kinagolid ve lisurid prolaktinoma tedavisinde nadir kullanılmaktadır. Pergolid ise kardiyak valvülopati yan etkisinden dolayı Amerika'da piyasadan çekilmiştir ve ülkemizde de kullanılmamaktadır.

D1 ve D2 reseptör agonisti olan bromokriptinin başlangıç dozu 1,25 mg/gün'dür. Günde 2 ya da 3 kez şeklinde bölünmüş dozlarda alınmaktadır. Haftada bir 1,25 mg doz arttırılarak optimum doza ulaşılmaktadır. Prolaktinomadaki tedavi dozu 2,5-7,5 mg/gün dür.

Kabergolinin yarılanma ömrü 63-69 saat civarında olup bromokriptine göre daha uzun yarı ömre sahip olduğundan, genellikle haftalık dozlarda (0,25-0,5

mg/hafta) tedaviye başlanmaktadır. Takiplerinde prolaktin düzeyi normale dönene kadar ayda bir doz artırılarak genellikle prolaktinoma tedavisindeki etkin olan haftalık 0,5-3,0 mg dozuna ulaşılmaktadır. Dirençli vakalarda haftalık 2 mg'dan yüksek dozlar, hastada yan etki takibi ile kullanılabilir. Tedavide maksimum haftalık doz 3 mg olmakla birlikte nadiren 11 mg/hafta dozunda kullanılmaktadır. Ancak bu yüksek dozlar genelde Parkinson hastalarında uygulanmaktadır ve valvülopati riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. [41, 48, 67].

Makroadenomu olan hastalarda tedaviye daha yüksek dozda başlanması ve hızlı doz arttırılması önerilmektedir. Optik kiazma kompresyonuna bağlı görme alanı kusurunda da medikal tedavi yine ilk tercihtir ve direkt cerrahi endikasyonu değildir. Eğer ki kitlerde hızlı büyüme ile görme kusurunda hızlı ilerleme, tümörde kanama gibi bir komplikasyon yok ise DA'leri primer tedavi seçeneğidir [41].

DA'lerinin tedavideki etkinliklerine bakacak olursak hastaların prolaktin seviyelerinde %80-90 oranında, tümör boyutunda ise ortalama %50 den fazla azalma sağladığı saptanmıştır [41]. Her iki DA'nin birbirleriyle olan kıyaslamasında, kabergolin uzun yarılanma ömrü nedeniyle haftalık bölünmüş dozlarda kullanımının, her gün alınan bromokriptin tedavisine kıyasla daha kolay olduğu görülmektedir. Daha az yan etki, hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi, gonadal disfonksiyonu düzeltmede ve semptomları yok etmede daha üstün olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bunun nedeninin dopamin reseptörlerine olan afinitesinin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [68].

Ergot türevi olan kabergolin, mikroadenomu olan hastaların %95'e varabilen oranda prolaktini normal seviyeye indirir, tümör boyutunu yaklaşık %90 oranında azaltır ve böylece çoğu hastada semptomları kontrol etmektedir [11, 23, 28]. Kabergolin, tedaviye daha dirençli olan makroadenomu olanların %80 inde prolaktin değerinde normalizasyon sağlamaktadır [29].

Bromokriptin ile prolaktin düzeyleri; mikroadenomlu hastaların %78'inde, makroadenomlu hastaların %72'sinde normale gelmekte ve tümör boyutlarında küçülme ise vakaların %70 inde gerçekleşmektedir [66]. Adenom boyutu 1 cm altında ya da üstünde olsun normoprolaktinemi sağlanmasında ve tümör boyutunun küçülmesinde kabergolin daha etkili bulunmuştur. Tedavi ile tümör boyutunda olan azalma belirgin olarak ilk bir yıl içinde görülmektedir [69, 70].

Medikal tedavi ile genellikle bir haftadan sonra semptomlarda düzelme başlamaktadır. Görme kusurunda iyileşme genellikle tedavinin başlamasından sonraki günler içinde gerçekleşmektedir [41]. Zamanla premenopozal kadınlarda düzenli menstrüasyon, erkeklerde semen kalitesinde düzelme, her iki cinsiyette de KMY'da artış görülmektedir.

Tedavi sırasında çeşitli zorluklar yaşanabilmektedir. Hastalığın agresif karakterde olması ve ilaca karşı direnç görülmesi ya da hastanın tedaviye uyumsuzluğunun yanında yan etkilerin yönetimi yaşanan zorluklardandır. Ayrıca hastanın ilacı tolere edememesi ve bu sebeple etkin doza çıkılamaması da medikal tedaviye yanıt alınamamasına yol açmaktadır. İlaça bağlı bulantı, kusma, baş dönmesi gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle dozun tedavi için optimal düzeye yükseltilememesi veya ilacın bırakılmak zorunda kalınması durumunda diğer DA tedavisine geçildiğinde de yan etkilerin devam etmesi ilaç intoleransı olarak değerlendirilmektedir. [11, 14]. Kabergolin kullanan hastalarında %3'ünde, bromokriptin ile tedavi edilen hastaların ise %12'sinde ilaç intoleransı saptanarak kabergolinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği görülmüştür [11].

Medikal tedaviye yanıtızlığın bir diğer nedeni olan ilaç direnci diyebilmek için DA'lerinin maksimum dozları konusunda kesin bir tanım bulunmamakla birlikte genellikle bromokriptin için maksimum 15 mg/gün ve kabergolin için ise 3 mg/hafta dozları kabul edilmektedir [71]. Bromokriptin veya kabergolin bu belirtilen maksimum dozlarda kullanılırken en az 3-6 ay boyunca normoprolaktinemiye ulaşılamaması ve kitle boyutunda büyüme olması veya %50 ve daha fazla bir küçülmenin sağlanamaması ilaç direnci olarak tanımlanmaktadır [48, 71, 72]. Diğer bir olasılık ise, prolaktinin normal seviyeye gerileyip kitlede küçülme meydana gelmesine rağmen, hastanın klinik bulgularının devam etmesidir [72].

Dopamin agonist direnci, bromokriptin kullananlar için %20-30; kabergolin kullananlar için ise yaklaşık %10 civarındadır [28]. Kalıtsal zeminde gelişen prolaktinoma, erkek cinsiyet, tümörün büyüklüğü ve agresifliği bu dirençte rol oynamaktadır. Erkeklerde adenomlar daha büyük, daha agresif ve dopamin agonistleri ile tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir. Bu direncin cinsiyete bağlı tümör davranışında değişikliğe bağlı olabileceği de düşünülmektedir [42, 71]. Dirençli adenomlarda genellikle daha az sayıda dopamin D2 reseptörü ve östrojen reseptörü olduğu saptanmıştır. Tedaviye olan değişken yanıt ve ilaç direncinde; dopamin D2

reseptör polimorfizminin rol oynayabileceği belirtilmiştir ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Retinoblastoma geninin silinmesi, pitüiter tümör dönüştürücü gen gibi bazı genetik değişiklikler, prolaktinomanın agresifliği ile ilişkilendirilmiştir [69].

İlaç tedavisine direnç durumunda DA'leri arasında değişim yapılmaktadır. Bromokriptine dirençli hastalarda, prolaktin düzeyini %80 oranında normal seviyeye indirecek olan kabergoline geçilmelidir. Kabergolin maksimum tolere edilen doza yükseltilecek şekilde haftalık 3,5 mg dozuna çıkılmasına rağmen prolaktin normalin üstündeyse ya da kitle boyutunda beklenen küçülme sağlanamıyorsa cerrahi ve veya radyoterapi gündeme gelmektedir. Çok agresif bir tümör durumunda temozolomid tedavisi de cerrahi sonrasında bir seçenektir [71].

Postmenopozal dönemde, E2 konsantrasyonunda azalma ve dolayısıyla laktotrofik hücre uyarılmasının engellenmesine bağlı prolaktinoma görülme sıklığı azalmaktadır. Postmenopozal dönemde tanı alan kadın hastalarda prolaktinoma daha çok makroadenom şeklinde prezente olmaktadır. Primer tedavi yine DA'leridir. Bu yaş grubunda osteoporoz ve kırık riski artmaktadır. Bu riskin hiperprolaktinemiyle de ilişkili olduğu düşünülüyorsa KMY'nu korumak için DA ile tedavi düşünülmelidir [53].

2.8.3 Prolaktinoma tedavisinin takibi ve sonlandırılması

Serum prolaktin düzeyinde azalma 2-3 hafta içinde gerçekleşmektedir. DA'leri ile tedavi başladıktan bir ay sonra prolaktin ölçümü yapılmaktadır. Prolaktin seviyeleri yüksekse ve yan etki yoksa ilaç dozu arttırılmalıdır. Tedavi ile hormon düzeyi normal aralığa ulaştıktan sonra 3-6 ayda bir kontrollere devam edilmelidir. Bir yıl boyunca hormon seviyesinde yükselme saptanmazsa hastanın takiplerine 6-12 ayda bir olacak şekilde devam edilmelidir.

Mikroadenomu olan hastanın takibinde bir yıllık tedavinin sonunda prolaktin konsantrasyonu hala normalse ilaç dozu azaltılmaktadır. Doz kademeli olarak azaltılırken prolaktin değeri normal aralığın üstüne çıkarsa DA'ne bir önceki dozda devam edilmeli ve ilaç kesilmemelidir.

Mikroprolaktinoması olan hastalar, tedavinin 1. yılında hipofiz MRG ile kitle boyutu incelenmektedir. Boyut stabil ise 3 yıl boyunca yılda 1 ya da 2 yılda bir olacak şekilde radyolojik değerlendirilme önerilmektedir. Prolaktin değeri iki yıl veya daha

uzun süredir normalse ve en az iki yıldır MRG’de adenom yoksa ilacın kesilmesi söz konusu olmaktadır [28, 48]. Mikroadenomu olan takipli kadın hastalar menopoza sonrasında DA’leri kesilerek takip edilebilmektedir.

Makroadenomu olan hastalar ise, tedavinin 3. ayında kontrol görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Takipleri sırasında bası bulgusu düşündüren görme bozukluğu, yeni gelişen veya artış gösteren baş ağrısı gibi semptomların ortaya çıkması ve prolaktin artışı devam eden hastalarda daha önce MRG ile adenomun boyutu ve radyolojik olarak invazivliği incelenmelidir. İlaç yan etkilerinin takibi, hipogonadizm semptomlarının ve her iki cinsiyette de oluşan kemik kaybının yönetimi sağlanmalıdır [28].

Takipleri sırasında gebe kalan hastalarda ilaç tedavisi kesilmektedir. Gebelikte artan E2, laktotrof hiperplazisine ve prolaktin artışına neden olduğundan adenomun büyümesi açısından yakın takip gerekmektedir. Mikroprolaktinomalar için, gebelikte tümör büyümesi riski %2-3, makroprolaktinomalar için %20-30 civarındadır. Makroadenomu olan gebe kadınlara, rutin olarak her üç ayda bir görme alanı testi yapılmalı ve görme alanı kusuru bulunursa ya da takiplerinde prolaktin değeri 400 ng/ml üzerinde saptanırsa kontrastsız MRG ile değerlendirilmelidir [73]. Semptomatik bir tümör büyümesi meydana gelirse DA’leri yeniden başlanabilir ve tercihen bromokriptin kullanılmalıdır. Gebeliğin ilk ayında bromokriptin ve kabergolinin fetüse zarar verdiği saptanamamıştır. Gebeliğin sonraki dönemlerinde her iki ilacın da riskiyle ilgili çok az veri mevcuttur. Şimdiye kadar hem bromokriptin hem de kabergolin ile elde edilen deneyimler, prolaktinoma olmayan sağlıklı kişilere kıyasla spontan düşüklüklerde, erken doğumlarda veya konjenital malformasyonlarda artış olmadığı yönündedir [48].

İnsidental saptanan ve asemptomatik makroprolaktinoma hastalarına ilk hormon tetkikinden 6 ay sonra, sonrasında ise yılda bir kez prolaktin değeri ve hipopitüitarizm açısından hormon tetkikleri önerilmektedir. Cerrahi endikasyonu yok ise ilk taramadan 6 ay sonra ve boyut değişmediyse yılda bir kez MRG ile değerlendirilme önerilmektedir [15].

Makroadenomu olanlarda kitle boyutunda, maksimum küçülme sağlandıktan sonra prolaktin seviyeleri ile takibi uygundur. Prolaktin seviyelerinde önemli bir artış olmadan tümörün boyutunun artması genellikle beklenmemektedir. Optik kiazmanın etkilenme riski bulunan makroadenomlu hastalar görme alanı testleri ile takip

edilmelidir. Görme kusuru gelişenlerde, görme alanı testi normalleşene veya ilerlemediği tespit edilene kadar görme alanının değerlendirilmesine devam edilmelidir [41].

Mikroadenomlarda remisyon oranı daha yüksek olmakla birlikte mikroadenomu ve makroadenomu olan hastalarda en az iki yıldır MRG’de normalse ve prolaktin de normal aralıkta izleniyorsa ilaç tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. İlacın kesilmesi sonrasında hastalığın tekrarlama riski %26-69 arasındadır ve sıklıkla ilk yıl içinde görülmektedir. Bu nedenle farmakolojik tedavi sonlandırıldıktan sonra ilk yıl serum prolaktin düzeylerinin her 3 ayda bir, sonraki yıllar için yılda bir kez ölçümü önerilmektedir. Bu ölçümlerde prolaktin düzeyinde yükselme durumunda MRG istenmelidir [28].

Tedavi öncesindeki adenom boyutu ile nüks ve remisyon arasında ilişkili olduğu bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Colao ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada remisyon oranları mikroprolaktinomalar için %66,1 ve makroprolaktinomalar için %46,9 saptanmıştır [32]. Tedavinin kesilmesinden sonraki dönemde nüks oranlarının makroadenomlarda ve erkeklerde daha sık görüldüğü ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [6].

2.8.4 Cerrahi tedavi

DA’lerine dirençli veya ilaç intoleransı olan, farmakolojik tedavi altında kitlenin büyümesi, hiperprolaktinemiye bağlı semptomların birkaç aylık tedaviden sonra devam etmesi, optik kiazmaya kompresyon sonucunda görme kusurunda artış olan hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Fertilite isteği olan ve DA’lerinin ikisine de dirençli olanlarda cerrahi gündeme gelmektedir. Daha önce DA tedavisi almamış ve başvuru anında görme kaybı, nörolojik defisit ile başvuranlarda cerrahi birinci tercih olmaktadır.

Medikal tedavi altında, intrakraniyal kanamaya bağlı hipofizer apopleksi ya da adenom invaziv büyüme gösterip kafa tabanı erozyonuna neden olduğunda ortaya çıkabilen beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı gibi akut komplikasyonlarda transsfenoidal cerrahi tercih edilmektedir [13, 14, 41]. Rhinore ile gelen sıvı analiz edilerek BOS olduğu anlaşıldığında bakteriyel menenjit riski sebebiyle hızlı müdahale gerektirmektedir.

Kistik prolaktinomanın, DA’lerine dirençli olduğu düşünülmektedir ve bu

hastalara birinci tercih olarak cerrahi önerilmektedir.

Prolaktinomalı hastalarda cerrahi olarak transsfenoidal (Mikroskopik veya endoskopik) yaklaşımla adenomektomi kullanılmaktadır [13]. İntrakraniyal uzantıları olan büyük tümörler için kraniotomi gerekebilir ve bu hastalarda amaç semptomları hafifletmektir çünkü prolaktin düzeyinde normalizasyon sağlanması zordur [71].

Uzman biri tarafından gerçekleştirildiğinde transsfenoidal cerrahinin mikroadenomlar için remisyon oranı yaklaşık %75 ve makroadenomlar için %40 oranındadır. Cerrahi sonrasında mikroadenomlar için yaklaşık %20, makroadenomlar için %35 civarında nüks görülme ihtimali bulunmaktadır [41].

Büyük adenomlarda ya da malign agresif prolaktinomalarda, medikal ve cerrahi tedavi yeterli olmayabilir. Agresif prolaktinomalı hastalarda cerrahi ile düzelme olmazsa radyoterapi (RT) düşünülmektedir. Son olarak, temozolomid agresif ve malign prolaktinomalarda son seçenek olmaktadır [71, 72].

2.8.5 Radyoterapi

RT, DA'leriyle tedaviye dirençli, cerrahi tedavisi başarısız ve agresif büyüyen prolaktinoma vakalarında tercih edilmektedir. Etkisini görmek genellikle yıllar almaktadır. Cerrahi tedavi sonrasında görülebilecek nüksü azaltmak için de RT tercih edilmektedir. Laktotrof adenomlar diğer hipofiz tümörlerine göre RT ye daha az duyarlıdır. Bu sebeple mevcut tedaviye eklenerek primer tedavide tercih edilmemektedir. Tedaviye RT'nin eklenmesi tümör boyutunu kontrol etmekte işe yaramaktadır ancak hastaların 2/3'ünde prolaktin düzeyi düzelmemektedir [13, 71].

RT, konvansiyonel, tek doz ve stereotaktik şekilde uygulanabilir [14, 71]. Cerrahi sonrasında her iki RT şeklinde de benzer oranda prolaktin düzeyinde azalma görülmektedir ve bu oran %20-40 civarındadır. RT'ye ilaç tedavisinin eklenmesiyle, bu oran artabilmektedir [71].

Stereotaktik RT'de en yaygın kullanılan Gamma Knife Radyocerrahisidir. Bu tedavi ile görülen en yaygın yan etki, %42'ye varan oranda gözlenen hipopituitarizm ve optik nöropati, kraniyal nöropati, radyonekroz olarak saptanmıştır [14].

2.8.6 Temozolomide

Temozolomid, hipofizde agresif nöroendokrin tümörlerde ve karsinomlarda

oldukça etkili bir oral alkileyici ajandır. Şimdiye kadar, çalışmalarda 15 malign prolaktinomada temzolomid kullanımında 2 hastada tam yanıt ve 7 hastada kısmi yanıt bildirilmiştir [71]. Agresif malign prolaktinomalarda son seçenek olarak yer almaktadır [74].

2.9 Tedavi Komplikasyonları

2.9.1 Farmakolojik tedavi komplikasyonları

DA'lerinin yan etkileri; gastrointestinal , kardiyovasküler ve nörolojik olmak üzere 3 grupta incelenebilir. En sık görülen gastrointestinal semptomlar bulantı ve kusmadır. Medikal tedavi genellikle iyi tolere edilmektedir ancak bu gastrointestinal yan etkilerden kaçınmak için tok karnına ve gece yatmadan önce alınması önerilmektedir [67].

DA ile tedavinin yan etkileri genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple tedaviye düşük dozlarda başlanması ve yavaş doz arttırımı, gastrointestinal semptomlar dışında burun tıkanıklığı, postural hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop gibi yan etkilerin de takibi ile tedavi için uygun doz bulunmalıdır.

DA'lerinin yan etkileri;

- Mide bulantısı
- Kusma
- Nazal dekonjesyon
- Postural hipotansiyon
- Baş dönmesi
- Senkop
- Rhinore (BOS)
- Vazospazm
- Plevral efüzyon
- Pulmoner, retroperitoneal ve perikardiyal fibrozis

- Uykusuzluk
- Duygu durum değişiklikleri
- Depresyon
- Psikoz
- Dürtü kontrol bozuklukları [67, 75].

İlacın vücutta farklı reseptör bölgelerinde çeşitli etkileri vardır ve uzun süreli kullanımda plevral efüzyon, pulmoner fibrozis, kardiyak valvüler fibrozis gibi kardiyovasküler yan etkiler görülebilmektedir [32, 76].

Hiperprolaktineminin tedavisi için düşük dozda kabergolin alan hastalarda kapak değişikliklerinin meydana gelip gelmediği hala tartışmalıdır [75, 77].

Parkinson tedavisinde olduğu gibi uzun süre çok yüksek dozda kabergolin alması gereken hastalarda, kapak anormalliklerini değerlendirmek için ekokardiyografi gerekmektedir. Çalışmalarda, Parkinson hastalığında ergot türevi DA ilaçları ile kalp kapak yetersizliği riski olduğu, ancak bu riskin daha düşük dozlarda kullanılan hiperprolaktinemide olmadığı saptanmıştır [78,79].

Kabergolin <2 mg/hafta dozunda alan hastalarda ekokardiyografik tarama gerekmediği ancak 2 mg / hafta dozundan yüksek doz kullanan hastalar 12-24 ayda bir ekokardiyografi ile takip edilmesi yönünde öneriler bulunmaktadır [28]. Bazı uzman görüşleri ise , izlemenin fizik muayenede üfürümü olan hastalar, haftalık 3 mg'dan yüksek dozda 5 yıldan daha uzun süre tedavi alanlar veya 50 yaşından sonra kabergolin tedavisine devam edenler için ekokardiyografi yapılması gerektiği yönündedir [41]. Bromokriptin kullananlar için valvülopati riski açısından değerlendirme gerekmemektedir.

Sella tabanını erode eden, sfenoid sinüse uzanımı olan adenomaların tedavisi sırasında rhinore riski nedeniyle DA'leri düşük dozda başlanmalı ve dikkatli kullanılmalıdır. Menenjit riski olan bu yan etki açısından hasta bilgilendirilmeli ve rhinore görüldüğünde cerrahi tedavi ile hızlı müdahale gerekmektedir.

DA kullanımı sırasında; ağrısız vazospazm, uykusuzluk, duygudurum değişiklikleri ve psikoz gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir [41, 75].

Aşırı düzeyde yemek yeme, kompulsif düzeyde alışveriş yapma, kumar

oyinama, aşırı cinsellik, dürtü kontrol bozukluğunun örneklerindendir ve ilacın ciddi yan etkilerindendir. Dürtü kontrol bozukluklarından en sık hiperseksüalite görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, kompulsif yeme davranışı kadınlarda daha sık saptanmıştır [48, 59, 75].

Depresyon, psikoz, dürtü kontrol bozuklukları gibi yan etkiler nedeniyle DA'lerine başlamadan önce psikiyatrik sorgulama yapılmalı, tedavi altındayken de bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Hastada psikiyatrik hastalık varsa ve ilaç kullanımı durumunda psikiyatri ile görüşülerek tedavisi düzenlenmelidir.

2.9.2 Cerrahi ve radyoterapinin komplikasyonları

Cerrahi tedavinin başarısı hekimin uzmalığına ve tecrübesine, hastanenin koşullarına bağlı olarak değişmektedir.

Postoperatif remisyon görülme oranı tümör boyutu ile ilişkilidir. Başlangıçta makroadenomu olanların cerrahi sonrasına nüks ihtimali mikroadenomlara kıyasla yüksek olmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrasında oluşabilen komplikasyon ve mortalite de tümörün büyüklüğü ile ilişkilili olup ölüm oranı yaklaşık %3,3 - 31,2 civarındadır [65].

Cerrahi sonrasında, apse ve menenjit gibi enfeksiyöz süreçlerin yanında beyin omurilik sıvı sızıntısı, diabetes insipidus, hipopitüitarizm yer almaktadır [80].

Diabetes insipidus geçici ya da kalıcı olabilmektedir. Operasyon sonrasında görülen geçici diabetes insipidus hem mikroadenom hem de makroadenomların her ikisinde de yaygın olarak görülmektedir. İrreversibl diabetes insipidus ise genellikle büyük adenomlarda ve yaklaşık %1 oranında görülmektedir [65].

Cerrahi sonrası kür şansını arttırmak ya da rezidü kitlenin büyümesini engellemek için başvuru RT ile hastalarda mide bulantısı, baş ağrısı, görme bozuklukları ve işitme kaybı, hipopitüitarizm, serebrovasküler olay gibi yan etkiler bildirilmiştir [80].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2010-2019 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'ne başvurup prolaktinoma tanısı alan ve takip altında olan 1300 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hiperprolaktineminin prolaktinoma dışındaki etyolojik faktörleri dışlanarak ve MRG'de kitle tespit edilerek tanı alan bu hastalar ile yapılan retrospektif çalışmaya; prolaktinoma nedeni ile herhangi bir operasyon geçirmemiş ve kabergolin tedavisi alan, 18 - 80 yaş arasında 65'i kadın ve 28'i erkek olmak üzere toplam 93 hasta kabul edilmiştir. Prolaktin artışına neden olacak olan gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalar, takipleri sırasında kabergolin ilacını kesen ya da poliklinik takiplerine düzenli gelmeyenler çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların tanı anından itibaren tedavi altındaki bir yıllık takipleri 3 aylık periyotlar şeklinde incelenmiştir. Öncelikle çalışmada yer alan yeni tanı prolaktinoma hastalarının; başlangıç prolaktin hormon değerleri, kitle boyutunun uzun aksı ve kabergolin haftalık toplam dozu kaydedilmiştir. (0.ay değerlendirilen parametreler)

Bu hastalarda tanı anında ek hipofiz hormon hipersekresyonu varlığı açısından IGF-1 düzeyi, hipopitüitarizm açısından ön hipofiz hormonlarından olan FSH, LH ve ek olarak prolaktin yüksekliğine yol açabilecek primer hipotiroidi açısından TSH düzeyleri incelendi. Prolaktinoma ile en sık birliktelik gösteren IGF-1 yüksekliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tedavi amaçlı verilen kabergolinin dozu ise miligram (mg) olarak hesaplanarak ve 3 ayda bir yapılan tetkiklerde ortaya çıkan doz farklılıkları dikkate alınmıştır. Başlangıç ilaç dozları da 0. ay olarak hasta verilerine eklenmiştir.

Tedavi altındaki hastalarda prolaktin düzeylerinin seyri için yapılan sınıflandırmada prolaktin düzeyi 5 ng/ml ve altında olanlar suprese kabul edilirken; erkekte 5 ile 20 ng/ml arasındakiler, premenopozal kadınlarda ise 5 ile 25 ng/ml arasındaki prolaktin düzeyleri normal olarak kabul edilmiştir. Bu limit değerlerinin

üstü ise yüksek prolaktin düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Yeni tanı alan ve kabergolin başlanarak tedavisini düzenli kullanan kişilerde 3 ayda bir bakılan prolaktin hormon düzeyi normal ve suprese aralıkta olanlar 2 grup şeklinde incelenmiştir. Bir yıllık tedavi boyunca 3 ayda bir bakılan prolaktin düzeyi normalin üstünde saptanan ya da suprese iken $>5\text{ng/ml}$ saptanan 42 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.

Prolaktinoma tanısı için başlangıçta çekilen MRG'deki kitle boyutu milimetre (mm) cinsinden hasta bilgilerine eklenmiştir. Kitle boyutunun uzun aksları değerlendirilmeye alınmıştır. 10 mm altındaki adenomlar mikroadenom, 10 mm ve üstü makroadenom olarak değerlendirilmiştir. Başlangıç kitle boyutu ve tedavinin 12. ayında incelenen hipofizer kitle boyutu SPSS'e kaydedilmiştir. Son olarak, 12 aylık kabergolin tedavisi sonucunda kitle boyutunda regresyon olup olmadığı incelenerek küçülme oranı yüzde olarak hesaplanmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 - 80 yaş
- Prolaktinoma yeni tanı alan ve cerrahi olmamış vakalar
- Kabergolin tedavisi başlanan ve düzenli kullanan
- İlk bir yıllık takiplerine düzenli gelmesi

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar
- Kontrollerine düzenli gelmeyen ve verilerine ulaşılamayan hastalar
- Kabergolin dışı DA kullananlar
- Gebe ya da laktasyon döneminde olanlar
- Prolaktinoma dışında ek hipofiz hormon hipersekresyonu olanlar (örneğin akromegali)
- Hiperprolaktinemiye neden olan ek hastalık (KBY, siroz)

3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışma kapsamında toplanan tüm veriler, SPSS 22.0 programı ile analiz

edilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. Kategorik ve sayısal değişkenlerin birbiri ile ilişkilendirilmesinde ise T-test kullanılmıştır. Yapılan analizlerde p değerinin $<0,05$ olması durumunda sonucun istatistiksel olarak anlamlı, $p >0,05$ olduğunda ise anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Aşağıda çalışmada yer alan farklı sayısal değişkenlerinin birbirleriyle ilişkilendirilmesi ya da karşılaştırılmasında hangi testlerin kullanıldığıyla ilgili bilgiler kısaca verilmiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi, hastalar kabergolin tedavisi altındayken 3, 6, 9 ve 12. ay takiplerinde bakılan prolaktin değerlerine göre suprese olanlar ve normal aralıkta olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grupta tedavi ile kitle boyutlarının uzun aksındaki azalma oranı yüzde olarak hesaplanmıştır. Bu kapsamda adenom boyutundaki değişim yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mı diye yapılan karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

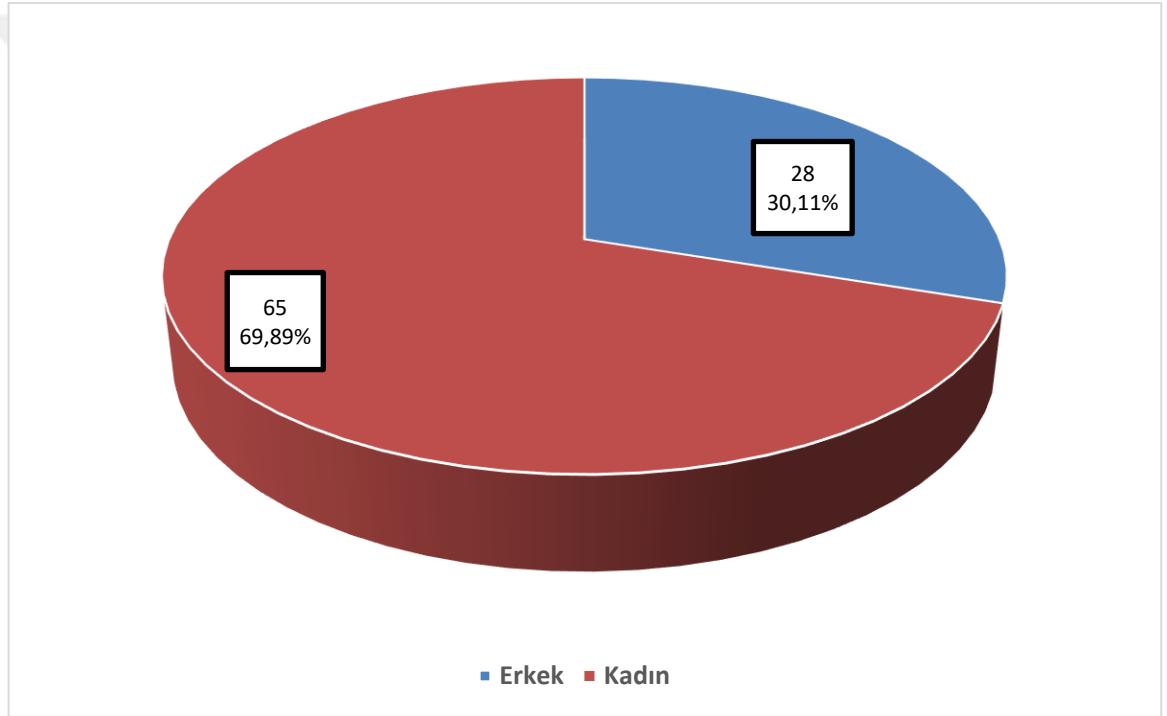
Gerek prolaktin seyri gerekse de adenom sınıflandırmasının cinsiyet ile ilişkisine bakılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Benzer şekilde prolaktin seyri ile adenom sınıflandırması arasındaki ilişki için de aynı test kullanılmıştır.

Benzer şekilde tanı anında uzun aksı 10 mm altındaki kitleler ile 10 mm ve üstündeki kitlelerin kabergolin tedavisi ile boyutlarında regresyon görülmüş olup bu iki grup (mikroadenom-makroadenom) arasında adenomdaki küçülme oranlarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Çalışmada kabergolin ilaç dozu da dikkate alınmış ve haftalık olarak hesaplanan haftalık kabergolin doz miktarı ile kitle boyutundaki küçülme oranı arasındaki ilişkiyi incelemek için de T testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurup prolaktinoma tanısı alan ve tanı anından itibaren bir yıl boyunca takip edilen hastalarla yapılan çalışmada, toplam 93 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar cinsiyete göre kategorize edildiğinde 65'ini kadın (%69,89), 28'ini erkek (%30,11) hastalar oluşturmaktadır (Bakınız: Şekil 4.1).



Şekil 4.1 : Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması 37,11 olarak elde edilmiştir. Kadın hastaların yaşları 18 ile 55 arasında değişmekte olup ortalaması 35,06, erkek hastaların yaşları ise 20 ile 73 arasında olup ortalama 41,86 olarak saptanmıştır. Bununla beraber, 50 yaşından büyük hastalara bakıldığında kadınların %4,62'sinin , 5 tanesinin ise erkek hastaların ise %17,86'sının bu kriteri sağladığı görülmüştür.

Çalışmada cinsiyet bakımından hastaların başlangıç ortalama prolaktin düzeyleri ile tanı anındaki ortalama kitle boyutları da hesaplanmış ve elde edilen tüm veriler Tablo 4.1'de verilmiştir. Kadınlar için bu değerler sırasıyla 122,87 ng/ml ve

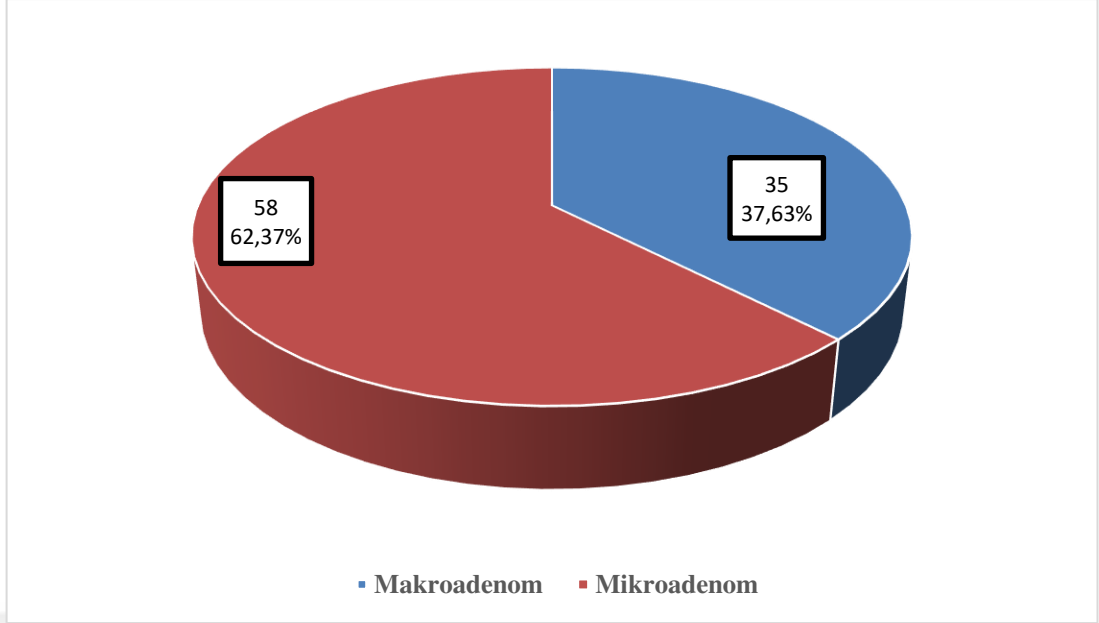
8,55 mm iken, erkekler içinse sırasıyla 456,11 ng/ml ve 13,25 mm olarak hesaplanmıştır. Kitle boyutlarındaki azalma tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında da kadınlarda %46,64 azalma gözlenirken, erkeklerde bu oran %40,03 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1 : Kadın ve erkek hastaların yaş ve tanı anındaki prolaktin düzeyleri ve kitle boyutları.

	Kadın	Erkek	p
Yaş Ortalaması (yıl)	35,06 ± 10,17	41,86 ± 13,10	0,008
Tedavi Öncesi Ortalama Prolaktin Düzeyi (ng/ml)	122,87 ± 86,76	456,11 ± 671,33	<0,001
Tedavi Öncesi Ortalama Kitle Boyutu (mm)	8,55 ± 4,43	13,25 ± 8,14	0,007
Kitle Boyutundaki Ortalama Azalma (%)	-46,64 ± 41,19	-40,03 ± 30,52	0,450

Hastanın kadın veya erkek olması ile Tablo 4.1’de sunulan değerler arasında bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmış ve belirlenen p değerleri de ayrıca verilmiştir. Elde edilen p değerleri ışığında çalışmada yer alan erkek hastaların yaş ortalaması, kadın hastalardan anlamlı derece yüksek çıkmıştır. Benzer şekilde tedavi öncesi ortalama prolaktin düzeyi de erkeklerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca, başlangıç kitle boyutuyla hastanın kadın veya erkek olması arasındaki ilişki anlamlı sonuçlanmış (p=0,007) ve erkek hastalarda tanı anındaki kitle boyutunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, kadın ve erkeklerin adenom boyutlarındaki azalma oranları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Ek hastalıkları olan vakalara bakacak olursak, 93 hastanın 9’unda (5 Kadın, 4 Erkek) primer hipotiroidizm mevcuttur. Tip 2 diabetes mellitus nedeniyle ilaç kullanan iki kişi, hipertansiyon tanısı olup anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanan da üç kişi görülmüştür. Bu hastalardan farklı olarak çalışmada yer alan 3 kişi ise insülin direnci nedeniyle metformin kullanmaktadır. Depresyon nedeniyle paroksetin kullanan bir hasta olup bu kişideki hiperprolaktineminin, kullandığı ilaca bağlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmadaki herhangi bir hastada ise KBY, siroz gibi hiperprolaktinemiye yol açabilecek bir ek hastalığı olan bulunmamaktadır.



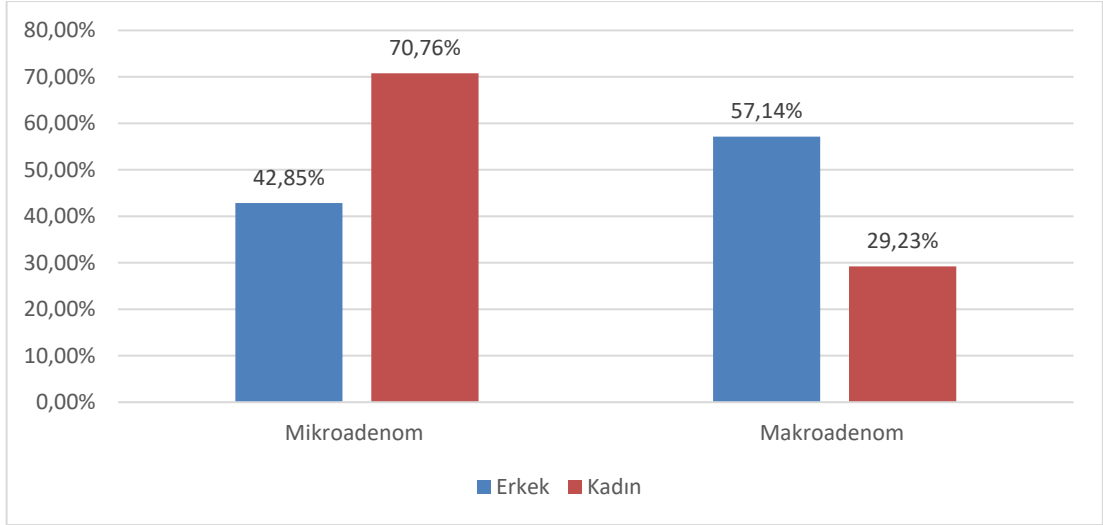
Şekil 4.2 : Çalışmaya alınan hastaların mikroadenom ve makroadenom ayrımı.

Yukarıda Şekil 4.2’de ise çalışmadaki hastalar, adenom boyutu (mikroadenom (< 10 mm) ve makroadenom (≥ 10 mm)) dikkate alınarak sunulmuştur. Adenom boyutları hesaplanırken kitlenin uzun aksı dikkate alınarak incelendiğinde, 58 kişide mikroadenom saptanmış olup toplam hasta sayısının %62,37’lik kısmını oluşturduğu görülmüştür. Diğer yandan, çalışmada yer alan makroadenomlu hasta sayısı 35 olup, aralarında saptanan en büyük kitle boyutu ise 30 mm olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.2 : Hasta cinsiyeti ile adenom sınıflandırılması arasındaki ilişki.

	Mikroadenom	Makroadenom	p
Kadın (n)	46	19	0,011
Erkek (n)	12	16	

Başlangıç adenom boyutu (mikroadenom/makroadenom) ile hastaların cinsiyeti incelendiğinde mikroadenomlu kadın hasta sayısı 46 iken erkek hasta sayısı 12 olarak görülmüştür. Erkek hastaların 16’sında, kadın hastaların ise 19’unda makroadenom tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında hasta cinsiyeti ile adenom sınıflandırması arasındaki ilişkiye bakıldığında ise p değeri 0,011 saptanarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Bakınız: Tablo 4.2). Kısacası kadınlarda mikroadenom görülme oranı erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla çıkmıştır. Şekil 4.3’ten de görülebileceği üzere erkeklerin %57,14’ünde makroadenom; kadınların %70,8’sinde mikroadenom, %29,2’sinde makroadenom saptanmıştır.



Şekil 4.3 : Cinsiyete göre mikroadenom ve makroadenom görülme yüzdesi.

Tablo 4.3’de ise mikroadenom veya makroadenomu olan hastaların yaş verileri cinsiyetleri ile sunulmuştur. Yaş ortalamalarına bakıldığında mikroadenomlu kadın hastaların yaşları 35,7, erkek hastaların yaşları ise 40,5 olarak hesaplanmıştır. Makroadenomlu hastalarda ise bu değerler kadınlar için 33,4, erkekler içinde 42,9 olarak elde edilmiştir. Genel anlamda mikroadenomlu hastaların yaş ortlamaları 36,72 iken, makroadenomlu hastaların yaş ortlamaları 37,74 olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.3’de hastaların yaşları ile mikroadenoma ya da makroadenoma sahip olması arasındaki ilişki incelenmiş ve hesaplanan p değerleri bu tablo içerisinde sunulmuştur. Elde edilen p değerleri ışığında mikroadenomlu ve makreadenomlu hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.3 : Mikroadenom ve makroadenomlu hastaların yaş bilgileri.

	Mikroadenom (<10 mm)	Makroadenom (≥10mm)	p*
Yaş Ortalaması (yıl)	36,72 ± 10,20	37,74 ± 13,50	0,681
Erkek Hasta Yaş Ortalaması (yıl)	40,5 ± 12,41	42,9 ± 13,91	0,644
Kadın Hasta Yaş Ortalaması (yıl)	35,7 ± 9,46	33,4 ± 11,84	0,407

Cinsiyet ayrımı olmaksızın mikroadenom ve makroadenom saptanan tüm hastalar değerlendirildiğinde, mikroadenomlu hastalarda tedavi öncesinde ortalama prolaktin düzeyi 106,31 ng/ml, makroadenomlarda ise 416,90 ng/ml olarak saptanmıştır. 12 ay sonunda ise bu değerler sırasıyla %88,97 ve %94,55 oranında

azalma göstermiştir. Elde edilen bu değerler arasında istatistiksel olarak bir fark olup olmadığı araştırıldığında, makroadenomlarda başlangıç prolaktin düzeyi mikroadenomlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde tedavi sonrası prolaktin düzeyinde meydana gelen azalma oranları da makroadenomlarda yüksek çıkmıştır ($p=0,041$). Testler sonucunda elde edilen p değerleri aşağıda Tablo 4.4’de verilmiştir. Bununla beraber adenom büyüklüklerine göre hastalarda başlangıç ve 12 ay boyunca verilen ortalama kabergolin dozlarına da bakılmıştır. Bu inceleme sonucunda mikroadenomlu hastalarda bu değerler sırasıyla 0,86 mg ve 0,87 mg; makroadenomlu hastalarda ise 0,92 mg ve 0,96 mg olarak elde edilmiştir. Hastalara verilen başlangıç ve bir yıl boyunca ortalama ilaç dozları ile adenom büyüklüğü arasındaki ilişki istatistiksel anlamda değerlendirilmiş ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hesaplanan p değerleri yine Tablo 4.4’de sunulmuştur.

Tablo 4.4 : Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastaların prolaktin düzeyleri ve kabergolin dozlarının incelenmesi.

	Mikroadenom (<10 mm)	Makroadenom (≥ 10 mm)	p^*
Tedavi Öncesi Ortalama Prolaktin Düzeyi (ng/ml)	106,31 $\pm$ 52,21	416,90 $\pm$ 607,86	0,001
Tedavi Sonrası Ortalama Prolaktin Düzeyi (ng/ml)	10,38 $\pm$ 11,66	6,45 $\pm$ 8,68	0,118
Prolaktin Düzeyinde Ortalama Azalma Oranı (%)	-88,97 $\pm$ 15,48	-94,55 $\pm$ 10,41	0,041
Başlangıç Kitle Boyutu (mm)	6,27 $\pm$ 1,87	16,09 $\pm$ 5,87	$<0,001$
Tedavi sonrası Kitle Boyutu (mm)	3,53 $\pm$ 2,67	9,14 $\pm$ 6,06	$<0,001$
Kitle Boyutundaki Ortalama Azalma (%)	-45,08 $\pm$ 43,21	-43,95 $\pm$ 29,56	0,617
Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta) Başlangıç	0,86 $\pm$ 0,24	0,92 $\pm$ 0,23	0,171
Tedavi Süresince Toplam Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta)	0,87 $\pm$ 0,24	0,96 $\pm$ 0,23	0,118

Ayrıca hastaların kitle boyutları incelendiğinde, başlangıç kitle boyutu ortalaması mikroadenomlular için 6,27 mm, makroadenomu olanlar içinse 16,09 mm olarak hesaplanmıştır. Mikroadenomu olan hastaların bir yıllık tedavi sonundaki kitle boyutlarının ortalama azalma oranı %45,08 olarak çıkarken, makroadenomlularda bu azalma oranı %43,95 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki adenom boyutları incelenerek meydana gelen azalma oranı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir ve p değeri 0,617 saptanmıştır. Bu nedenle mikroadenom ve makroadenomlarda tedavi ile adenomun boyutundaki azalma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber, başlangıç kitle boyutlarıyla hastanın mikroadenoma ya da makradenoma sahip olması arasında ilişki için hesaplanan p değerleri beklenildiği gibi anlamlı çıkmıştır. (Bakınız: Tablo 4.4)

Çalışmada yer alan hastalar suprese ve normal grup olacak şekilde kategorize edildiğinde, toplam 93 hastanın 49'u suprese, 44'ü normal grup içerisinde yer almıştır. 49 suprese hastanın 15'ini erkekler 34'ünü kadınlar oluşturmaktayken, normal hastaların 13'ünü erkek, 31 tanesini de kadınlar oluşturmaktadır. Bu veriler ışığında hasta cinsiyeti ile tedavi süresince gözlemlenen prolaktin seyri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise p değeri 0,911 olarak elde edilmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bakınız: Tablo 4.5). Kısacası hastanın cinsiyeti ile prolaktinin suprese ya da normal olması arasında istatistiksel anlamda ilişki kurulamamıştır.

Tablo 4.5 : Hasta cinsiyeti ile prolaktin seyri arasındaki ilişki.

	Suprese	Normal	p
Kadın (n)	34	31	0,911
Erkek (n)	15	13	

Bu gruplarda bulunan hastaların yaş verilerine bakıldığında suprese grubun yaş ortalaması 37,69, normal grubun yaş ortalaması ise 36,45 olarak hesaplanmıştır. Bu gruplarda cinsiyet ayrımına gidildiğinde elde edilen yaş ortalamaları Tablo 4.6'da verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde prolaktin hormon seviyesi suprese izlenen kadınların yaş ortalaması 35,44 ve normal aralıkta olanların yaş ortalaması 34,65 iken, erkekler için suprese ve normal gruptakilerin yaş ortalaması sırasıyla 42,80 ve 40,77 olarak elde edilmiştir. Hesaplanan tüm bu değerler ayrıca istatistiksel anlamda

karşılaştırılmıştır ve elde edilen p değerlerine göre hastanın suprese ya da normal grupta yer almasıyla, hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6 : Suprese ve normal gruptaki hastaların yaş bilgileri.

	Suprese Grup	Normal Grup	p*
Yaş Ortalaması (yıl)	37,69 ± 11,45	36,45 ± 11,64	0,606
Erkek Hasta Yaş Ortalaması (yıl)	42,80 ± 12,27	40,77 ± 14,13	0,691
Kadın Hasta Yaş Ortalaması (yıl)	35,44 ± 10,47	34,65 ± 9,98	0,755

Daha önce de bahsedildiği gibi çalışmada yer alan tüm hastalara cinsiyet farkı gözetmeksizin kabergolin tedavisi başlanmış ve verilen dozlar inceleme amacıyla kayıt altına alınmıştır. Tedavideki kabergolin dozları dışında suprese ve normal grupta yer alan hastaların tedavi öncesi ile sonrasında saptanan ortalama prolaktin düzeyi (ng/ml) ve bu hormon düzeyindeki azalma oranı da (%) incelenmiştir. İncelenen tüm değerler aşağıda Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tedavi sayesinde hormon değeri suprese seyreden grupta, prolaktinin başlangıç seviyeleri ortalama 265,83 ng/ml saptanmıştır. Prolaktin düzeyi normal olan grupta ise tedavi öncesi prolaktin düzeyi ortalama 177,06 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Kabergolin tedavisi ile prolaktin düzeyi suprese olan grupta ortalama %97,3, normal grupta %84,2 oranında tedavi öncesine göre hormon seviyesinde azalma olduğu görülmüştür. İlaç dozlarında ise prolaktin düzeyi suprese takip edilen grupta, ortalama 0,92 mg/hafta dozunda kabergoline başlanmış ve bir yıl boyunca kullanılan ortalama doz 0,92 mg/hafta bulunmuştur. Prolaktin hormonu normal aralıkta takip edilen grup için ise haftalık doz 0,84 mg olarak başlanmış ve bir yıl boyunca ortalama 0,88 mg/hafta hesaplanarak dozun arttığı görülmüştür. İstatistiksel ilişkilere bakıldığında hastanın tedavi süresince suprese ya da normal seyretmesiyle tanı anındaki prolaktin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber tedavi sonrası prolaktin düzeyindeki ortalama azalma oranı ile hastanın suprese ya da normal grupta yer alması arasındaki ilişki, beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Hastaya tanı anında ve tedavi süresince verilen kabergolin dozlarının ise hastanın suprese ya da normal olmasıyla alakalı anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7 : Suprese ve normal gruptaki hastaların prolaktin düzeyleri, kitle boyutları ve kabergolin dozları.

	Suprese Grup	Normal Grup	p*
Tedavi Öncesi Ortalama Prolaktin (ng/ml)	265,83 ± 493,38	175,72 ± 261,97	0,282
Tedavi Sonrası Ortalama Prolaktin (ng/ml)	3,06 ± 6,54	15,40 ± 10,86	<0,001
Prolaktin Düzeyinde Ortalama Azalma Oranı (%)	-97,31 ± 4,85	-84,13 ± 17,30	<0,001
Başlangıç Kitle Boyutu (mm)	10,68 ± 7,04	9,16 ± 4,93	0,440
Tedavi sonrası Kitle Boyutu (mm)	5,57 ± 5,83	5,73 ± 4,07	0,414
Kitle Boyutundaki Ortalama Azalma (%)	-52,78 ± 41,36	-35,60 ± 33,14	0,013
Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta) 0.ay	0,92 ± 0,19	0,84 ± 0,29	0,131
Tedavi Süresince Toplam Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta)	0,92 ± 0,16	0,88 ± 0,31	0,520

Yine yukarıda yer alan Tablo 4.7’de prolaktin suprese ve normal takip edilen iki grupta MRG ile saptanan başlangıç ve tedavi sonrası kitle boyutları ile 12 ay sonunda gerçekleşen küçülme oranları (%) verilmiştir. Buna bağlı olarak tanı anında normal grupta saptanan kitle boyutu ortalama 9,16 mm iken suprese olan grupta 10,68 mm olarak gözlemlenmiştir. Suprese olan grupta kitlenin uzun aksı ortalama olarak 10,68 mm’den 5,57 mm’ye gerileyerek %52,78 oranında azalma göstermiştir. Normal olan grupta ise adenomdaki ortalama azalma oranı 9,16 mm’den 5,73 mm’ye gerileyerek %35,6 saptanmıştır.

Prolaktin hormonun suprese ya da normal aralıkta takip edilmesiyle adenomun boyutunda meydana gelen azalma oranı arasında anlamlı fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Tablo 4.7’de verilen değerlere göre tedavi öncesi kitle boyutlarıyla hastanın suprese ya da normal grupta yer alması arasında bir ilişki bulunamasa da ($p=0,44$), kitle boyutundaki azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,013$). Farklı bir deyişle prolaktin düzeyi suprese takip edilen hastalarda başlangıca göre kitle boyutundaki azalma oranı, normal takip edilen hastalara göre daha yüksek saptanıp anlamlı bulunmuştur.

Genel sınıflandırma haricinde hastaların cinsiyetleri ile hastanın suprese ve normal grupta olmasına göre de bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya bağlı olarak farklı veriler incelemiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.8 : Cinsiyete göre suprese ve normal gruptaki hastaların karşılaştırılması.

	KADIN			ERKEK		
	Suprese	Normal	p*	Suprese	Normal	p*
Prolaktin Seviyesi Tedavi Öncesi (ng/ml)	111,38	135,48	0,267	615,94	271,69	0,181
Prolaktin Seviyesi Tedavi Sonrası (ng/ml)	3,57	17,46	<0,001	1,92	10,47	<0,001
Prolaktin Düzeyinde Ortalama Azalma (%)	-96,76 ± 5,52	-81,46 ± 19,63	<0,001	-98,55 ± 2,56	-90,48 ± 6,86	<0,001
Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta) 0.ay	0,93 ± 0,18	0,91 ± 0,26	0,785	0,90 ± 0,21	0,67 ± 0,28	0,024
Tedavi Süresince Toplam Ortalama Kabergolin Dozu (mg/hafta)	0,92 ± 0,16	0,94 ± 0,31	0,735	0,90 ± 0,18	0,74 ± 0,25	0,052

Tedavi öncesi ve kabergolin tedavisi sonrası ölçülen prolaktin düzeyleri ile tedavide kullanılan ilaç dozlarının ortalaması yukarıda Tablo 4.8’de belirtilmiştir. Cinsiyete göre ayırarak incelediğimizde tedavi öncesinde görülen ortalama prolaktin seviyeleri suprese takip edilen kadınlarda 111,38 ng/ml, erkeklerde ise 615,95 ng/ml olarak saptanmıştır. Diğer bir yandan normal gruptaki kadınların ortalama prolaktin seviyesi başlangıçta 135,48 iken erkeklerde ise 271,69 ng/ml olarak gözlenmiştir. Bu değerlere göre erkeklerde, başlangıç ortalama prolaktin düzeyi kadınlara kıyasla hem normal hem de suprese grup için daha yüksek çıkmıştır. Buna bağlı olarak prolaktin azalma oranları da erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Yine, suprese gruptaki her iki cinsiyet için de ortalama prolaktin düzeyindeki azalma, normal gruba göre fazla çıkmıştır. Elde edilen tüm bu verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında p değerlerine göre gerek kadınlarda gerekse de erkeklerde hastanın suprese ya da normal

grupta yer almasıyla tanı anındaki prolaktin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tedavi başlangıcında ve tedavi süresince hem cinsiyete hem de prolaktin seyrine göre hastalara verilen kabergolin dozları da Tablo 4.8’de verilmiştir. Sadece erkek hastalar incelendiğinde, normal gruba hem başlangıçta hem de tedavi süresince suprese gruba göre daha düşük dozda kabergolin verilmiştir. Başlangıç kabergolin dozunun p değeri 0,024 olarak anlamlı çıkmış iken, tedavi süresince aldıkları ortalama kabergolin dozunun, erkek hastaların suprese ya da normal grupta olmasıyla alakalı istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diğer yandan, kadın hastaların suprese ya da normal grupta yer almasıyla, başlangıç ve tedavi süresince aldığı kabergolin dozlarının arasındaki ilişki anlamlı bulunamamıştır. Bu karşılaştırmalar için elde edilen p değerleri sırasıyla 0,785 ve 0,735 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.9 : Cinsiyet ve prolaktin seyri ile hastaların kitle boyutlarının incelenmesi.

	KADIN			ERKEK		
	Suprese	Normal	p	Suprese	Normal	p
Tedavi Öncesi Ortalama Kitle Boyutu (mm)	8,28 ± 4,36	8,84 ± 4,54	0,692	16,13 ± 8,90	9,92 ± 5,87	0,044
Tedavi Sonrası Ortalama Kitle Boyutu (mm)	3,59 ± 3,29	5,52 ± 4,17	0,085	10,07 ± 7,72	6,23 ± 3,93	0,196
Kitle Boyutundaki Ortalama Azalma (%)	-56,61 ± 44,36	-35,71 ± 35,65	0,013	-44,09 ± 33,32	-35,35 ± 27,51	0,548

Tablo 4.9’da sunulan veriler ışığında çalışmaya alınan erkeklerin suprese olan grubunda ortalama kitle boyutu tedavi öncesinde 16,13 mm iken, normal grupta 9,92 mm olarak elde edildiği görülmektedir. Kadın hastalara bakıldığında suprese grupta tanı anındaki adenomun boyutu ortalama 8,28 mm, normal grupta 8,84 mm saptanmıştır. Suprese kadın grubunda kabergolin ile bir yıllık tedavinin sonundaki tedavi ile başlangıca göre kitle boyutunda %56,61 azalma görülürken, normal grupta bu oran %35,71 olarak hesaplanmıştır. Hem kadın hem de erkek hastaların, suprese ya

da normal grupta olmasıyla kitle boyutları ve azalma oranları ile arasındaki ilişkinin incelenmiştir. Başlangıç kitle boyutları ve tedavi sonrası gözlenen kitle boyutlarıyla hastanın suprese ya da normal grupta yer alması arasındaki ilişkiye bakıldığında kadınlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Erkeklerde ise suprese ya da normal grupta yer alanların tanı anında ölçülen kitle boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Diğer bir yandan, kitle boyutlarındaki azalma yüzdeleri kadın hastalar için suprese ya da normal grupta yer almasına bağlı olarak anlamlı bir fark göstermişken ($p=0,013$), erkek hastalarda p değerinin 0,548 olmasına bağlı olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bir yıl boyunca verilen ortalama kabergolin dozu ile görülen kitle boyutundaki azalma oranı arasında korelasyon incelendiğinde ise, p değeri 0,015 bulunmuştur. Kabergolin dozu arttıkça, kitle boyutundaki azalmanın arttığı görülmüştür ve bu ilişki anlamlı saptanmıştır.

Tablo 4.10 : Hasta cinsiyeti ile prolaktin seyri arasındaki ilişki.

	Mikroadenom	Makroadenom	p
Suprese Grup (n)	29	20	0,504
Normal Grup (n)	29	15	

Çalışmada ayrıca hastaların mikroadenom ve makroadenoma sahip olmalarıyla tedavi süresince suprese ya da normal seyrinde devam etmeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Burada mikroadenoma sahip hastaların 29 tanesi suprese, 29 tanesi ise normal grupta yer almıştır. Makroadenomlarda ise bu sayılar sırasıyla 20 ve 15 olarak gözlemlenmiştir. Mikroadenom ve makroadenomlarda prolaktinin seyrinin suprese ya da normal olarak devam etmesiyle arasındaki ilişkiye bakıldığında p değeri 0,504 olarak çıkmış ve anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (Bakınız: Tablo 4.10).

İstatistiksel olarak diğer ilişkilerde incelenmiş ve sonuçları yukarıda Tablo 4.11’de verilmiştir. Prolaktin başlangıç düzeylerinin hastalarının suprese ya da normal seyretmesiyle alakalı bir gerek mikroadenomlarda gerekse de makroadenomlarda ilişki bulunamamıştır ($p=0,354$, $p=0,288$). Benzer şekilde başlangıç kitle boyutlarıyla hastanın suprese ya da normal seyrinde izlenmesi arasında iki adenom sınıflandırması için de anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Mikroadenom grubu için $p=0,844$, makroadenom grubu için $p=0,615$).

Tablo 4.11 : Mikroadenom veya makroadenomu olanlarda prolaktin seyrinin karşılaştırılması.

	Mikroadenom			Makroadenom		
	Suprese	Normal	P	Suprese	Normal	p
Prolaktin Seviyesi Tedavi Öncesi (ng/ml)	99,90 ± 47,33	112,72 ± 56,78	0,354	506,44 ± 713,23	297,52 ± 424,53	0,288
Prolaktin Seviyesi Tedavi Sonrası (ng/ml)	4,15 ± 8,28	16,61 ±11,30	<0,001	1,50 ± 1,68	13,04 ± 9,87	<0,001
Prolaktin Düzeyinde Ortalama Azalma (%)	-96,21 ± 5,83	-81,73 ± 18,59	<0,001	-98,89 ± 2,22	-88,75 ± 13,91	<0,013
Tedavi Öncesi Ortalama Kitle Boyutu (mm)	6,29 ± 2,03	6,24 ± 1,72	0,844	17,05 ± 6,86	14,80 ± 4,11	0,615
Tedavi Sonrası Ortalama Kitle Boyutu (mm)	2,66 ± 2,84	4,41 ± 2,21	0,022	9,80 ± 6,49	8,27 ± 5,54	0,570
Kitle Boyutundaki Ortalama Azalma (%)	-58,97 ± 48,41	-31,19 ± 32,52	0,004	-43,81 ± 26,91	-44,14 ± 33,76	0,841

Ancak kitle boyutlarındaki küçülme oranlarına bakıldığında mikroadenom grubu için p değeri 0,004 olarak bulunmuş ve makroadenoma sahip hastaların aksine anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Anlamlı fark gözlenen mikroadenomlu hastalarda suprese gruptakilerin kitle boyutunda ortalama %58,97 azalma görülürken, normal gruptakilerde oranı %31,19 olarak elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Fonksiyonel hipofiz tümörlerinden en sık görülen prolaktinoma, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekle birlikte (en sık premenopozal dönemde), menopoza sonrasında kadın ve erkeklerde benzer oranda saptanmaktadır [7, 48]. Çalışmamızdaki prolaktinoma tanılı hastalarda kadın/erkek oranı 65/28 olup, tüm hastaların yaş ortalaması 37,11 saptanarak prolaktinomanın en sık 20-50 yaş arasında görüldüğü bilgisi ile de uyumlu çıkmıştır. Bununla beraber, kadınların yaş ortalaması 35,06, erkeklerin yaş ortalaması ise 41,86 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında erkeklerin yaş ortalaması kadınlara göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Erkeklerin tanı yaşının kadınlara kıyasla daha ileri olması literatür ile uyumlu saptanmıştır [7]. Hastaların demografik verilerinin dışında hipofizdeki kitle boyutları ve tanı anındaki (0. ay) prolaktin seviyeleri de değerlendirilmiştir. Literatürde yer alan bilgilere göre, prolaktinomada kitle boyutu ile prolaktin hormon seviyesi arasında orantılı bir ilişki bulunmakta ve erkek hastalarda bu oranlar daha yüksek gözükmemektedir [28]. Çalışmamızda bu veriler incelendiğinde, tanı anındaki ortalama prolaktin düzeyleri ve kitle boyutları erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmış olup (sırası ile $p=0,008$ ve $p=0,007$), literatürdeki bilgiler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, hiperprolaktinemisinin patolojik nedenlerinden en sık görülen prolaktinomada prolaktin düzeyinin genellikle >200 ng/ml olduğu ve bu değerin mikroadenomlarda 50-300 ng/ml, makroadenomlarda ise 200 ile 5000 ng/ml arasında yer aldığı görülmüştür [28, 33]. Çalışmamızda cinsiyet ayrımı yapmaksızın makroadenom saptananlarda, mikroadenomu olanlara kıyasla başlangıç ortalama prolaktin düzeyi anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Bununla beraber iki adenom sınıflandırmasında da prolaktin düzeyi literatürde belirtilen limit değerleri içerisinde yer almıştır. Benzer şekilde 12 aylık tedavi sonrası prolaktin hormonunda meydana gelen azalma oranı da makroadenomlarda mikroadenomlara göre daha yüksek saptanarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$). Bunun temel nedenin makroadenomlu hastaların başlangıç prolaktin düzeyinin daha yüksek olmasından

kaynaklandığı düşünülmektedir ve oran olarak incelendiğinde azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür.

Genel popülasyonda adenom sınıflandırması incelendiğinde ise çalışmamızda tedavi öncesi 58 kişide mikroadenom, 35 kişide ise makroadenom saptanmış olup tanı anında mikroadenom saptanan hastaların oranı %62,36 olarak elde edilmiştir. Bu değer literatürde yer alan tüm prolaktinomalar arasında %60 oranında mikreadenom görülmektedir bilgisi ile uyumaktadır [46].

Cinsiyet bakımından adenom sınıflandırmasına gidildiğinde ise kadın hastaların %29,23'ünde makroadenom, erkek hastaların ise %57,14'ünde makroadenom saptanmış olup erkek hastalarda makroadenom görülme oranı daha fazla bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p=0,011$). Tüm bu sonuçlar literatürde yer alan bilgilerle örtüşmektedir [11, 23].

Çalışmamızda başlangıç adenom boyutu ile tedavi sonrasında görülen kitle boyutundaki azalma oranları incelendiğinde; mikroadenomların boyutu ortalama %45,08, makroadenomların ise %43,95 oranında azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,61$). Kısacası, mikro-makroadenom ile tedavi sonunda adenomun boyutlarındaki azalma oranları arasında ilişki kurulamamıştır. Bununla beraber literatür incelendiğinde yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise makroadenomlarda meydana gelen küçülme boyut olarak (mm), mikroadenomlara kıyasla anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur [81]. Fakat bu çalışmada kitle boyutundaki küçülme; büyüklük olarak (mm) dikkate alınırken bizim çalışmamızda adenomdaki azalma, yüzde olarak hesaplanmıştır. Daha doğru bir karşılaştırma yapabilmek adına çalışmamızda da kitle boyutunda meydana gelen azalmaya (mm) bakıldığında, makroadenomlarda anlamlı derecede daha büyük küçülme olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ancak yüzde olarak azalma yerine, büyüklük olarak azalmaya bakmak özellikle farklı adenom sınıflandırmasında yer alan hastalar için çok anlamlı olmayacaktır. Çünkü adenomda milimetre olarak azalma farklı kitle boyutlarında tedavinin başarısı için aynı anlamı ifade etmemektedir. Örneğin, 8 mm bir adenom ile 20 mm'lik bir adenomda meydana gelen 4 mm'lik küçülme aynı başarıyı göstermemektedir.

Çalışmamızda asıl amacımız daha önce belirtildiği gibi, hastanın prolaktin seviyesinin suprese ya da normal seyretmesinin kitle boyutuna olan etkisini araştırmaktır. Bu sebeple yapılan analizlerde hastaların başlangıç kitle boyutlarına ve

azalma oranlarına bakılmıştır. Tedavi süresince suprese ya da normal seyirle devam eden hastaların başlangıç kitle boyutlarına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,44$). Tüm hastalarda tedavi sonrasında adenom boyutundaki küçülmeye bakıldığında ise, suprese gruptaki azalma oranının normal gruba kıyasla anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür ($p=0,013$). Literatürde yer alan benzer çalışmalarda aynı sonuçlar gözlemlenmiştir. Örneğin, bir çalışmada prolaktinoma tanılı ve kabergolin alan hastaların 24 ay boyunca prolaktin seyirleri ve kitle boyutundaki azalma incelenmiştir. Bu çalışmada prolaktin supresyonu ile kitledeki küçülme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [81]. Farklı bir çalışmada ise makroadenomlu hastaların kabergolin tedavisi altında görülen kitle boyutu değişimi ve prolaktin düzeyleri 3 ay boyunca incelenmiştir. Prolaktin düzeyi 1 ng/ml altındaki hastaların tümör boyutunda %20'den fazla küçülme sağlanarak, benzer şekilde prolaktin supresyonu ile adenom boyutunda görülen küçülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [82].

Cinsiyete göre incelendiğinde, kadın hastaların suprese ya da normal seyretmesiyle kitle boyutlarında görülen azalma oranı anlamlı derece farklı çıkarken ($p=0,013$), erkeklerde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (0,548). Diğer bir deyişle, kadın hastalarda prolaktin düzeyi suprese takip edilenlerin kitle boyutlarındaki azalma oranı, normallere kıyasla anlamlı şekilde yüksek çıkarken; erkeklerde böyle bir fark görülmemiştir. Bununla beraber, tedavi öncesi başlangıç kitle boyutlarıyla suprese/normal grup için ilişkiye bakıldığında erkeklerde suprese grubun tedavi öncesindeki kitle boyutu daha yüksek saptanmış ve normal gruba göre anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Ancak kadınlarda istatistiksel olarak böyle bir fark çıkmamıştır ($p=0,692$). Literatürde yer alan başka bir çalışma incelendiğinde adenom boyutunun artmasının tedaviye direnci arttırdığı ve kitle boyutundaki azalmayı zorlaştırdığı belirtilmiştir [14]. Çalışmamızda erkeklerden oluşan suprese grubun başlangıç kitle boyutunun anlamlı derece daha yüksek çıkmıştır. Literatürdeki bilginin de ışığında bu grubun tedaviye normal gruba göre daha dirençli olduğu kabul edilmekte ve bu nedenle kitle boyutundaki azalmada anlamlı bir farklılık olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastalar adenom büyüklüğüne göre sınıflandırıldığında ve prolaktin seyri ile ilişkisi incelendiğinde, mikroadenomu olan ve suprese gruptaki hastaların kitle boyutundaki azalma oranı normal gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Ancak makroadenomlarda böyle bir ilişki saptanamamıştır.

Ayrıca çalışmamızda kadınlar ve erkekler suprese/normal olarak gruplandırılarak ayrı ayrı incelendiğinde, erkekler arasında suprese grupta normal gruba kıyasla anlamlı oranda başlangıç kabergolin dozu yüksek bulunmuştur. Kadınlarda böyle bir fark tespit edilememiştir. Bu durumun erkeklerde suprese grubun kitle boyutunun normal gruba kıyasla anlamlı derecede fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Farklı bir deyişle tanı anındaki adenom boyutu yüksek olanlara daha yüksek dozda ilaç başlanmasından kaynaklanmaktadır.

Tedavi süresince verilen ortalama kabergolin dozları ile prolaktin supresyonu ve kitle boyutundaki azalma oranları arasındaki ilişki de çalışmada ayrıca incelenmiştir. Suprese grup ile normal grubun hem başlangıç hem de bir yıl boyunca aldıkları ortalama kabergolin dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (sırası ile $p=0,131$ ve $p=0,520$). Benzer şekilde başka bir çalışmada da kümülatif kabergolin dozu ile prolaktin supresyonu ve kitle boyutunda meydana gelen küçülme arasında ilişki bulunamamıştır [81]. Ancak bizim çalışmamızda tedavi süresince alınan bir yıllık ortalama ilaç dozunun artışına bağlı olarak kitle boyutundaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan kadınlar tüm vakaların %69,89'unu oluşturmaktaydı.
2. Hastaların yaş ortalaması 37,11 saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
3. Mikroadenomu olan hastalar makroadenom saptananlardan fazlaydı. Maksimum adenom boyutu 30 mm olup dev adenomu olan hasta çalışmamızda yoktu.
4. Makroadenom görülme oranı erkeklerde daha yüksek saptandı. Kadınların çoğunluğunda başlangıçta mikroadenom mevcuttu.
5. Erkeklerde başlangıç kitle boyutu ve tanı anında ölçülen prolaktin düzeyi kadınlara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu durum erkeklerde makroadenom görülme oranının fazla olması ile ilişkilendirildi.
6. Yaş ile hastanın tedavi öncesinde mikroadenom/makroadenom olması arasında ilişki saptanmadı.
7. Makroadenomlu hastaların başlangıç ortalama prolaktin düzeyi, mikroadenomlu hastalardan belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü. Makroadenomlu hastalarda tedavi sonrası bir yılın sonundaki prolaktin düzeyinde anlamlı olarak daha fazla azalma oranı saptandı.
8. Başlangıçta mikroadenomu veya makroadenom olması ile bir yılda meydana gelen kitle boyutundaki azalma oranı arasında ilişki saptanmadı.
9. Suprese hasta grubunda, normal gruba kıyasla tedavi ile kitle boyutunda meydana gelen azalma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.
10. Hastanın cinsiyeti ile prolaktin düzeyinin suprese olması ya da normal aralıkta seyretmesi arasında ilişki yoktu.
11. Tedavi öncesi prolaktin düzeyi ile kabergolin başlandıktan sonraki hormon düzeyinin suprese ya da normal aralıkta olması arasında ilişki tespit edilmedi.

12. Kadınlar suprese ve normal olarak incelendiğinde kitle boyutunda meydana gelen azalma oranı supreselerde belirgin olarak yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı ilişki erkek hastalarda kurulamadı.

13. Mikroadenomlu hastalar suprese ve normal olarak incelendiğinde kitle boyutunda meydana gelen azalma oranı supreselerde belirgin olarak yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı ilişki makroadenomlu hastalarda kurulamadı.

14. Takiplerinde prolaktin değerinin suprese ya da normal seyretmesi ile başlangıç kabergolin dozları ve bir yıl boyunca alınan ortalama ilaç dozu arasında ilişki bulunmadı.

15. Bir yıl boyunca verilen ortalama kabergolin dozu ile görülen kitle boyutundaki azalma oranı arasında korelasyon incelendiğinde anlamlı bulundu.

16. Kadınlar arasında prolaktin seyri suprese olanlarda, kitle boyutunda meydana gelen azalma oranı, normal grupta belirgin olarak yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı ilişki erkek hastalarda kurulamadı.

7. KAYNAKLAR

- [1] Hong, G. K., Payne, S. C., & Jane, J. A., Jr (2016). Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngologic clinics of North America*, 49(1), 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.09.002>
- [2] Olarescu, N. C., Perez-Rivas, L. G., Gatto, F., Cuny, T., Tichomirowa, M. A., Tamagno, G., Gahete, M. D., & EYRC (ENEA Young Researcher Committee) (2019). Aggressive and Malignant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 109(1), 57–69. <https://doi.org/10.1159/000497205>
- [3] Turgut, S., Ilhan, M., Turan, S., Karaman, O., Yaylim, I., Kucukhuseyin, O., & Tasan, E. (2017). The Role of *p16* and *MDM2* Gene Polymorphisms in Prolactinoma: *MDM2* Gene Polymorphisms May Be Associated with Tumor Shrinkage. *In vivo (Athens, Greece)*, 31(3), 357–363. <https://doi.org/10.21873/invivo.11067>
- [4] Česák, T., Poczos, P., Adamkov, J., Náhlovský, J., Kašparová, P., Gabalec, F., Čelakovský, P., & Choutka, O. (2018). Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary*, 21(6), 561–570. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0907-1>
- [5] Mindermann, T., & Wilson, C. B. (1994). Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*, 41(3), 359–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>
- [6] Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J. (1997). Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(7), 2102–2107. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4088>
- [7] Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Lello, S. (2015). Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(7), 506–510.

<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>

[8] Melgar, V., Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M. J., Cuenca, D., Ramírez, C., & Mercado, M. (2016). Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia [Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(1), 111–121.

[9] Halperin Rabinovich, I., Cámara Gómez, R., García Mouriz, M., Ollero García-Agulló, D., & Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN (2013). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*, 60(6), 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>

[10] Chahal, J., & Schlechte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, 11(2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0107-5>

[11] Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu (2019). Retrieved 17 November 2020, from http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190527160417-2019tbl_kilavuzc3c37d9b51.pdf

[12] Wong, A., Eloy, J. A., Couldwell, W. T., & Liu, J. K. (2015). Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 22(10), 1568–1574. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.059>

[13] Iglesias, P., & Díez, J.J. (2013). Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 106(6), 495–504. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs240>

[14] Ježková, J., Hána, V., Kosák, M., Kršek, M., Liščák, R., Vymazal, J., Pecen, L., & Marek, J. (2019). Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*, 22(4), 411–421. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00971-x>

[15] Freda, P. U., Beckers, A. M., Katznelson, L., Molitch, M. E., Montori, V. M., Post, K. D., Vance, M. L., & Endocrine Society (2011). Pituitary incidentaloma: an

endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(4), 894–904. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>

[16] Levine, S., & Muneyyirci-Delale, O. (2018). Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstetrics and gynecology international*, 2018, 9253083. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>

[17] Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *The Clinical biochemist. Reviews*, 39(1), 3–16.

[18] Majumdar, A., & Mangal, N. S. (2013). Hyperprolactinemia. *Journal of human reproductive sciences*, 6(3), 168–175. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.121400>

[19] Torre, D. L., & Falorni, A. (2007). Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and clinical risk management*, 3(5), 929–951.

[20] Cabrera-Reyes, E. A., Limón-Morales, O., Rivero-Segura, N. A., Camacho-Arroyo, I., & Cerbón, M. (2017). Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*, 57(2), 199–213. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1346-x>

[21] Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological reviews*, 80(4), 1523–1631. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>

[22] Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2203. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>

[23] Al-Chalabi, M., Bass, A. N., & Alsalman, I. (2020). Physiology, Prolactin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

[24] Utiger, R. (2020). Prolactin | physiology. Retrieved 17 November 2020, from <https://www.britannica.com/science/prolactin>

[25] Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., Brue, T., Cappabianca, P., Colao, A., Fahlbusch, R., Fideleff, H., Hadani, M., Kelly, P., Kleinberg, D., Laws, E., Marek, J., Scanlon, M., Sobrinho, L. G., Wass, J. A., & Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*, 65(2), 265–273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>

[26] Borba, V. V., Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2018). Prolactin and

Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 9, 73.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00073>

[27] Chiloiro, S., Giampietro, A., Bianchi, A., & De Marinis, L. (2018). Prolactinoma and Bone. *Current Opinion In Endocrine And Metabolic Research*, 3, 21-24. doi: 10.1016/j.coemr.2018.02.006

[28] Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A., & Endocrine Society (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(2), 273–288.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

[30] Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., & Freitas, M. (2019). Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 109(1), 7–19.
<https://doi.org/10.1159/000499694>

[31] J. J. Melmed, “Anterior pituitary: physiology of pituitary hormones,” in *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 2014.

[32] Teixeira, M., Souteiro, P., & Carvalho, D. (2017). Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary*, 20(4), 464–470. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0806-x>

[33] Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2015). Prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(1), 71–78.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.11.003>

[34] Grigg, J., Worsley, R., Thew, C., Gurvich, C., Thomas, N., & Kulkarni, J. (2017). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology*, 234(22), 3279–3297. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>

[35] Verhelst, J., & Abs, R. (2003). Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treatments in endocrinology*, 2(1), 23–32.
<https://doi.org/10.2165/00024677-200302010-00003>

[36] Koenig, M. P., & Kopp, P. A. (1986). Hyperprolactinämie. *Schweiz Med Wochenschr*, 116, 265-270.

- [37] Kasum, M., Orešković, S., Čehić, E., Šunj, M., Lila, A., & Ejubović, E. (2017). Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 56(6), 719–724. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.002>
- [38] Sirohi, T., & Singh, H. (2018). Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *Journal of family medicine and primary care*, 7(6), 1279–1282. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_155_18
- [39] Vroonen, L., Daly, A. F., & Beckers, A. (2019). Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 109(1), 20–27. <https://doi.org/10.1159/000497746>
- [39] Wong, A., Eloy, J. A., Couldwell, W. T., & Liu, J. K. (2015). Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 22(10), 1562–1567. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.058>
- [40] Pazderska, A., & Pearce, S. H. (2017). Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clinical medicine (London, England)*, 17(3), 258–262. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>
- [41] Molitch, M. E., Drummond, J., & Korbonits, M. (2018). Prolactinoma Management. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
- [42] Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(2), 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- [43] Molitch M. E. (2017). Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*, 317(5), 516–524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
- [44] Şişman, P., Özbiçer, B., Öz Gül, Ö., Cander, S., Soyak, H., & Ersoy, C. (2019). Preoperative and postoperative features of non-functioning pituitary adenomas: a single center experience. *The European Research Journal*. doi: 10.18621/eurj.415248
- [45] Scheithauer, B. W., Kovacs, K. T., Laws, E. R., Jr, & Randall, R. V. (1986). Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *Journal of neurosurgery*, 65(6), 733–744.

<https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.6.0733>

[46] Schlechte J. A. (2003). Clinical practice. Prolactinoma. *The New England journal of medicine*, 349(21), 2035–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp025334>

[47] Fourman, L. T., & Fazeli, P. K. (2015). Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3), 812–824. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3344>

[48] Cocks Eschler, D., Javanmard, P., Cox, K., & Geer, E. B. (2018). Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine*, 59(1), 16–29. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1438-7>

[49] Schlechte, J. (2003). Prolactinoma. *New England Journal Of Medicine*, 349(21), 2035–2041. doi: 10.1056/nejmcp025334

[50] Schlechte, J., Sherman, B., Halmi, N., VanGilder, J., Chapler, F., Dolan, K., Granner, D., Duello, T., & Harris, C. (1980). Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocrine reviews*, 1(3), 295–308. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-3-295>

[51] Mancini, T., Casanueva, F. F., & Giustina, A. (2008). Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 67–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.013>

[52] Toulis, K. A., Robbins, T., Reddy, N., Balachandran, K., Gokhale, K., Wijesinghe, H., Cheng, K. K., Karavitaki, N., Wass, J., & Nirantharakumar, K. (2018). Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clinical endocrinology*, 88(1), 71–76. <https://doi.org/10.1111/cen.13498>

[53] Iacovazzo, D., & De Marinis, L. (2015). Treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women: pros. *Endocrine*, 48(1), 76–78. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0377-9>

[54] Auriemma, R. S., De Alcubierre, D., Pirchio, R., Pivonello, R., & Colao, A. (2018). The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 13(2), 99–106. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1434412>

[55] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(6):365-73

- [56] Ansari, N. (2018). *Physiological role of osteocytic parathyroid hormone-related protein (PTHrP)*. Retrieved from <https://minerva-access.unimelb.edu.au/handle/11343/217205>
- [57] Emerson, C. H. (2019). Prolactin | physiology. Retrieved 17 November 2020, from <https://www.britannica.com/science/pituitary-gland>
- [58] ARCHITECT Prolactin Reagent Pack (2020). Retrieved 17 November 2020, from https://imgcdn.mckesson.com/CumulusWeb/Click_and_learn/SDS_ABBDIA_REAGENT_PROLACTIN_ARC_2000_TEST.pdf
- [59] Ioachimescu, A. G., Fleseriu, M., Hoffman, A. R., Vaughan Iii, T. B., & Katznelson, L. (2019). Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *European journal of endocrinology*, 180(1), 31–40. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0682>
- [60] Valdemarsson S. (2004). Makroprolaktinemi. Risk för felaktig utredning och behandling vid hyperprolaktinemi [Macroprolactinemia. Risk of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemia]. *Lakartidningen*, 101(6), 458–465.
- [61] Altinova, A. E., Akturk, M., Ayvaz, G., Gullu, S., Arslan, M., & Mollamahmutoglu, L. (2011). Evaluation of clinical features of female patients with macroprolactinemia / Makroprolaktinemili Kadın Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(3), 62+.
- [62] Yatavelli, R., & Bhusal, K. (2020). Prolactinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [63] Donoho, D. A., & Laws, E. R., Jr (2019). The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas. *Neurosurgery clinics of North America*, 30(4), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.010>
- [64] Christin-Maître, S., Delemer, B., Touraine, P., & Young, J. (2007). Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'endocrinologie*, 68(2-3), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008>
- [65] Kalinin, P. L., Astaf'eva, L. I., Kadashev, B. A., & Ismailov, D. B. (2017). Pokazaniia k khirurgicheskomu lecheniiu prolaktin-sekretiruiushchikh adenom gipofiza [Indications for surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas]. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*, 81(5), 117–124.

<https://doi.org/10.17116/neiro2017815117-124>

[66] Taşdelen, M., & Durmaz Ceylan, Ş. (2019). İlginç bir hormon ilginç bir hastalık: hiperprolaktinemi ve prolaktinoma. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 561-576. doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.466911

[67] Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2018). Hyperprolactinemia. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

[68] Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001;40(9):857-61

[69] Ilhan, M., Kahraman, O. T., Turan, S., Turgut, S., Karaman, O., Zeybek, U., Shukurov, S., Yaylim, I., & Tasan, E. (2015). Does DRD2 polymorphism influence the clinical characteristics of prolactinoma?. *Annales d'endocrinologie*, 76(5), 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.08.005>

[70] Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., & Scanlon, M. F. (1994). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *The New England journal of medicine*, 331(14), 904–909. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403>

[71] Maiter D. (2019). Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*, 109(1), 42–50. <https://doi.org/10.1159/000495775>

[72] Gonzaga, M., de Castro, L. F., Naves, L. A., Mendonça, J. L., Oton de Lima, B., Kessler, I., & Casulari, L. A. (2018). Prolactinomas Resistant to Treatment With Dopamine Agonists: Long-Term Follow-Up of Six Cases. *Frontiers in endocrinology*, 9, 625. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00625>

[73] Maiter D. (2016). Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Annales d'endocrinologie*, 77(2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.001>

[74] Chen, C., Yin, S., Zhang, S., Wang, M., Hu, Y., Zhou, P., & Jiang, S. (2017). Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: A case report and review of literature up to date. *Medicine*, 96(47), e8733.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008733>

[75] Dogansen, S. C., Cikrikcili, U., Oruk, G., Kutbay, N. O., Tanrikulu, S., Hekimsoy, Z., Hadzalic, A., Gorar, S., Omma, T., Mert, M., Akbaba, G., Yalin, G. Y., Bayram, F., Ozkan, M., & Yarman, S. (2019). Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(7), 2527–2534. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>

[76] Doğan, B. A., Arduc, A., Tuna, M. M., Berker, D., Demirci, N., Demirtaş, S., Çiçekcioğlu, H., & Güler, S. (2016). Autoimmune Fibrotic Adverse Reactions in One-Year Treatment with Cabergoline for Women with Prolactinoma. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 16(1), 47–55. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160229120142>

[77] Romijn, J. (2014). Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Clinical Neuroendocrinology*, 185-195. doi: 10.1016/b978-0-444-59602-4.00013-7

[78] Trifirò, G., Mokhles, M. M., Dieleman, J. P., van Soest, E. M., Verhamme, K., Mazzaglia, G., Herings, R., de Luise, C., Ross, D., Brusselle, G., Colao, A., Haverkamp, W., Schade, R., van Camp, G., Zanettini, R., & Sturkenboom, M. C. (2012). Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study. *Drug safety*, 35(2), 159–171. <https://doi.org/10.2165/11594940-000000000-00000>

[79] Montastruc, F., Moulis, F., Araujo, M., Chebane, L., Rascol, O., & Montastruc, J. L. (2017). Ergot and non-ergot dopamine agonists and heart failure in patients with Parkinson's disease. *European journal of clinical pharmacology*, 73(1), 99–103. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2142-x>

[80] Wang, A. T., Mullan, R. J., Lane, M. A., Hazem, A., Prasad, C., Gathaiya, N. W., Fernández-Balsells, M. M., Bagatto, A., Coto-Yglesias, F., Carey, J., Elraiyah, T. A., Erwin, P. J., Gandhi, G. Y., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2012). Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 1, 33. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-33>

[81] Lombardi, M., Lupi, I., Cosottini, M., Rossi, G., Manetti, L., Raffaelli, V., Sardella, C., Martino, E., & Bogazzi, F. (2014). Lower prolactin levels during cabergoline treatment are associated to tumor shrinkage in prolactin secreting pituitary

adenoma. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 46(13), 939–942. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1389925>

[82] Kim, D., Ku, C. R., Kim, K., Jung, H., & Lee, E. J. (2020). Prolactin ≤ 1 ng/mL predicts macroprolactinoma reduction after cabergoline therapy. *European journal of endocrinology*, 182(2), 177–183. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0753>

