



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMA HASTALARINDA METABOLİK
PARAMETRELER VE KABERGOLİN TEDAVİSİNİN BU
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. Büşra AKDOĞAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN**

ADANA-2025



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMA HASTALARINDA METABOLİK
PARAMETRELER VE KABERGOLİN TEDAVİSİNİN BU
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. Büşra AKDOĞAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipofiz Bezi.....	3
2.2. Prolaktin Hormonu	4
2.3. Hiperprolaktinemi.....	5
2.4. Makroprolaktin	6
2.5. Prolaktinoma.....	7
2.5.1. Epidemiyoloji.....	7
2.5.2. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	7
2.5.3. Klinik Bulgular	8
2.5.4. Tedavi.....	10
2.5.4.1. Medikal Tedavi	10
2.5.4.2. Prolaktinomada Cerrahi Tedavi	13
2.5.4.3. Prolaktinomada Radyoterapi.....	13
2.6. Temozolomid	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	17

3.2. Veri Toplama	17
3.3. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hiperprolaktinemi Nedenleri	5
Tablo 2. Cinsiyete Göre Prolaktinomada Klinik Bulgular (73).....	8
Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	20
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ile PRL düzeyi, haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki.....	23
Tablo 5. Hastaların mikroadenom ve makroadenomları ile PRL düzeyi, haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki	25
Tablo 6. Hastaların başlangıç PRL düzeyleri ile semptom ve bulgular arasındaki ilişki.....	26
Tablo 7. Hastaların başlangıçtaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki	27
Tablo 8. Hastaların altıncı aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki.....	29
Tablo 9. Hastaların on ikinci aydaki aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki	30
Tablo 10. Hastaların on sekizinci aydaki aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki	31
Tablo 11. Hastaların yirmi dördüncü aydaki aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki.....	33
Tablo 12. Metabolik değişkenlerde zamana tedaviye bağlı değişimler.....	34
Tablo 13. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile metabolik değişkenlerde zamana bağlı olan değişim (yirmi dördüncü ay eksi başlangıç) arasındaki ilişki.	37
Tablo 14. Hormonlarda tedaviye bağlı değişimler	39
Tablo 15. Hormonların başlangıçtaki seviyesi ile haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki.....	41
Tablo 16. Hastaların ekokardiyografi bulguları ile haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki.....	42
Tablo 17. Hipofiz yetmezliği ile cerrahi ve adenom boyutu arasındaki ilişki	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren sosyodemografik değişkenler	24
Şekil 2. Kabergolin kullanım süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren sosyodemografik değişkenler	24
Şekil 3. Hastaların başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile kan basıncı arasındaki anlamlı ilişki	28
Şekil 4. Hastaların başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile kreatinin ve trigliserid (TG) seviyesi arasındaki anlamlı ilişki	28
Şekil 5. Hastaların on ikinci aydaki prolaktin düzeyi ile beyaz kan hücresi ve lenfosit seviyesi arasındaki anlamlı negatif ilişki	30
Şekil 6. Hastaların on ikinci aydaki prolaktin düzeyi ile trombosit sayısı ve APG seviyesi arasındaki anlamlı ilişki	31
Şekil 7. Hastaların on sekizinci aydaki prolaktin düzeyi ile trombosit sayısı, açlık plazma glukozu ve glikozile hemoglobin seviyesi arasındaki anlamlı ilişki.....	32
Şekil 8. Hastaların yirmi dördüncü aydaki prolaktin düzeyi ile beyaz kan hücresi sayısı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesi arasındaki anlamlı ilişki.....	34
Şekil 9. Metabolik değişkenlerde tedaviye bağlı anlamlı değişimler gösteren parametreler.....	36
Şekil 10. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile kan üre azotu (BUN) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değişimi (yirmi dördüncü ay eksi başlangıç) arasındaki anlamlı ilişki	37
Şekil 11. Metabolik değişkenlerde tedaviye bağlı anlamlı değişimler gösteren parametreler	38
Şekil 12. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile prolaktin hormon seviyesi arasındaki anlamlı ilişki	40
Şekil 13. Kabergolin kullanım süresi ile prolaktin, FSH ve LH seviyesi arasındaki anlamlı ilişki ...	41
Şekil 14. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile anormal EKO bulgusu gelişme süresi arasındaki anlamlı korelasyon	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADH:	Anti Diüretik Hormon
ALT:	Alanin Aminotransferaz
APG:	Açlık Plazma Glukozu
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Kan Üre Azotu
D2R:	Tip 2 Dopamin Reseptörü
DA:	Dopamin Agonistleri
EKO:	Ekokardiyografi
FSH:	Folikül Uyarıcı Hormon
GH:	Büyüme Hormonu
GLUT-2:	Glukoz Taşıyıcı-2
GLUT-4:	Glukoz Taşıyıcı-4
GnRH:	Gonadotropin Hormon Salgılatıcı Hormon
HbA1C:	Glikozile hemoglobin
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH:	Luteinize Edici Hormon
LPL:	Lipoprotein Lipaz
LVT:	Levotiroksin
MEN-1:	Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1
MR:	Manyetik Rezonans
OPG:	Osteoprotegerin
PRL:	Prolaktin
RANKL:	Nükleer Faktör Kappa-Beta Reseptör Aktivatör Ligandı
TG:	Trigliserit
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
VKİ:	Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WBC: Beyaz Kan Hücresi



ÖZET

Prolaktinoma Hastalarında Metabolik Parametreler ve Kabergolin Tedavisinin Bu Parametreler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışma son 5 yıl içinde başvurup prolaktinoma tanısı alan ve kabergolin (CAB) tedavisi başlanan hastalarda tedavi sonuçlarını ve tedavinin metabolik parametreler üzerine etkilerini incelemek amacıyla yürütülmüştür.

Materyal ve Metot: Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde son 5 yılda takip edilen prolaktinoma tanılı hastaların alındığı tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, düzenli kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, başlangıç semptom ve bulguları, başlangıçtaki prolaktinomayla ilişkili fizik muayeneleri ve bel çevresi, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kan basıncı gibi muayene bulguları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 2 yıl hastaların; kabergolin dozları, kabergolin kullanma süreleri, prolaktin (PRL) normalleşme süresi, ekokardiyografi (EKO) bulguları, ilaç yan etkisi, 6 ay ara ile açlık plazma glukozu (APG), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram, ön hipofiz hormonları, lipid parametreleri ve hipofiz manyetik rezonans(MR) bulguları retrospektif olarak incelenip kaydedildi. Hasta verileri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'nde kullanılmakta olan otomasyon sistemi (Mergen Tech EBYS) kullanılarak ve hastaların hasta dosyaları ve e nabız verileri incelenerek tespit edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics (sürüm 27.0) kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $45,4 \pm 12,4$ yıl; vücut ağırlığı ortalama $75,0$ kg ($68,0-89,0$) ve ortalama VKİ $28,1 \pm 4,4$ kg/m² saptandı. En sık görülen semptom ve bulgular galaktore (%56,0), amenore (%26,7), nörolojik bulgular (%36,0) ve suprasellar yayılım (%45,3) iken; infertilite (%6,7), osteoporoz (%1,3) ve jinekomasti (%1,3) daha düşük oranlarda görüldü. Katılımcıların %49,3'ünde mikroadenom, %50,7'sinde makroadenom vardı ve %26,7'sinde hastalık devam etmekteydi. Kabergolin tedavi başlangıç dozu genellikle haftada 0,5 mg olup, takip boyunca ortalama haftalık doz 0,5 mg ($0,5-1,0$), en yüksek haftalık doz 1,0 mg ($0,5-1,5$) ve tedavi süresi ortalama 48 ay ($24-84$) idi. Katılımcıların %69,3'ü kadın, %30,7'si erkekti. Başlangıçtaki prolaktin düzeyi yüksekliği ile erkek cinsiyet, vücut ağırlığı, VKİ ve alkol kullanımı pozitif yönde korelasyonlar gösterdi. Erkeklerde, ileri yaşta ve yüksek vücut ağırlığı/VKİ değerine sahip olanlarda kabergolin tedavi süresi daha uzun bulundu. Başlangıçtaki PRL düzeyi ile mikroadenom varlığı arasında anlamlı negatif korelasyon, makroadenom varlığı ile ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kabergolin kullanım süresi ve haftalık ortalama kabergolin dozu, mikroadenom varlığı ile negatif; makroadenom varlığı ile pozitif yönde anlamlı ilişki gösterdi. Makroadenom ve mikroadenom alanı ile PRL düzeyi ve kabergolin kullanım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Prolaktin düzeyi ile galaktore, bası bulgusu, hipogonadizm, nörolojik bulgular ve suprasellar yayılım arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptandı. Prolaktin düzeyi ile infertilite, amenore, impotans, osteoporoz, osteopeni, jinekomasti ve hirsutizm arasındaki ilişkiler

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Prolaktin düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, kreatinin düzeyi ve trigliserid (TG) seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Buna karşın beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, açlık plazma glukozu (APG), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), glikozile hemoglobin (HbA1c), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile PRL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Altıncı aydaki PRL düzeyleri ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, on ikinci aydaki PRL düzeyi ile WBC, lenfosit, trombosit ve APG düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler bulundu. On sekizinci aydaki PRL düzeyi ile trombosit, APG ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler saptanırken, diğer hemogram parametreleri ve metabolik parametrelerle PRL düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Yirmi dördüncü ayda ise PRL düzeyleri ile WBC ve LDL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler bulunurken diğer parametrelerle ilişki saptanmadı. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile PRL düzeyi pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterirken, folikül uyarıcı hormon (FSH) ile negatif yönde anlamlı korelasyon, Luteinize edici hormon (LH) ile negatif yönde anlamlılık sınırında korelasyon gösterdi. Diğer hormon parametreleri ile haftalık kabergolin dozu arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Kabergolin kullanım süresi ile anormal EKO bulgusu görülme ihtimali arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, EKO bulgusu gelişme süresi ile haftalık ortalama kabergolin dozu arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptandı. Hipofiz yetmezliği ile cerrahi varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca mikroadenom varlığı ile hipofiz yetmezliği arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunurken; mikroadenom boyutu ile pozitif ilişki gösterdiği belirlendi. Makroadenom varlığı ve makroadenom boyutu da hipofiz yetmezliği ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Bu çalışma, prolaktinoma tanılı hastalarda kabergolin tedavisinin yalnızca tümör kontrolüyle sınırlı kalmayıp metabolik, hormonal ve kardiyak parametreler üzerinde de belirgin etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Bu bulgular, dopamin agonistlerinin insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrol ve lipid metabolizmasında olumlu yönde katkı sağladığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, kabergolin tedavisinin süresi ve haftalık ortalama dozunun artmasıyla birlikte anormal EKO bulguların görülme olasılığında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu durum, uzun süreli dopamin agonisti kullanımında kardiyak izlem gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, makroadenom varlığının ve tümör boyutunun hipofiz yetmezliği gelişimiyle pozitif korelasyon göstermesi, bu hastalarda düzenli endokrin takip ve görüntüleme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: Dopamin agonistleri, hipofiz bezi, kabergolin, prolaktinoma

ABSTRACT

Investigation of Metabolic Parameters and the Effects of Cabergoline Treatment on These Parameters in Prolactinoma Patients

Objective: This study was conducted to examine the treatment outcomes and effects of cabergoline therapy on metabolic parameters in patients who presented with prolactinoma diagnosis and initiated cabergoline therapy within the last 5 years.

Materials and Methods: Our study is a single-centre retrospective study of patients diagnosed with prolactinoma who were followed up at the Endocrinology Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine Hospital over the last 5 years. All patients' age, gender, comorbidities, regularly used medications, smoking and alcohol consumption, initial symptoms and findings, initial physical examinations related to prolactinoma, waist circumference, body mass index (BMI), blood pressure, and other examination findings. The study also examined the cabergoline doses, duration of cabergoline use, prolactin (PRL) normalisation time, echocardiography (ECHO) findings, drug side effects, fasting plasma glucose (FPG) at 6-month intervals, liver and kidney function tests, haemogram, anterior pituitary hormones, lipid parameters, and pituitary MRI findings were retrospectively examined and recorded. Patient data were identified using the automation system (Mergen Tech EBYS) in use at Çukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital and by reviewing patient files and e-pulse data. IBM SPSS Statistics (version 27.0) was used for data analysis.

Results: The mean age of patients was 45.4 ± 12.4 years; the median body weight was 75,0 kg (68.0–89.0) and the mean BMI was 28.1 ± 4.4 kg/m². The most common symptoms and signs were galactorrhea (56.0%), amenorrhea (26.7%), neurological findings (36.0%) and suprasellar extension (45.3%), while infertility (6.7%), osteoporosis (1.3%), and gynaecomastia (1.3%) were observed at lower rates. Microadenoma was present in 49.3% of participants, macroadenoma in 50.7%, and the disease was ongoing in 26.7%. The starting dose of cabergoline treatment was usually 0,5 mg per week, the mean weekly dose throughout follow-up was 0,5 mg (range, 0.5–1.0), the highest weekly dose was 1,0 mg (range, 0.5–1.5), and the median duration of treatment was 48 months (range, 24–84). Sixty-nine point three per cent of participants were female and 30.7 per cent were male. Elevated baseline prolactin levels showed positive correlations with male gender, body weight, BMI, and alcohol consumption. In males, longer cabergoline treatment duration was found in those with advanced age and high body weight/BMI values. A significant negative correlation was found between baseline prolactin levels and the presence of microadenoma, while a significant positive correlation was found with the presence of macroadenoma. The duration of cabergoline use and the average weekly cabergoline dose showed a significant negative relationship with the presence of microadenoma and a significant positive relationship with the presence of macroadenoma. No significant relationship was found between the macroadenoma and microadenoma area and prolactin level and cabergoline duration of use. Positive significant correlations were found between PRL level and galactorrhea, compression findings, hypogonadism, neurological findings, and suprasellar spread. No

statistically significant relationships were found between prolactin levels and infertility, amenorrhoea, impotence, osteoporosis, osteopenia, gynaecomastia, and hirsutism. A positive, statistically significant correlation was found between PRL levels and systolic and diastolic blood pressure, creatinine levels, and triglyceride (TG) levels. However, no significant correlations were found between white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, haemoglobin, platelet, fasting plasma glucose (FPG), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), glycated haemoglobin (HbA1c), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) levels. While no significant relationship was found between prolactin levels at six months and metabolic parameters, statistically significant negative correlations were found between PRL levels at twelve months and WBC, lymphocyte, platelet, and APG levels. Statistically significant negative correlations were found between prolactin levels at 18 months and platelet, APG, and HbA1c levels, while no significant correlation was observed between prolactin levels and other haemogram parameters or metabolic parameters. In the twenty-fourth month, statistically significant negative correlations were found between prolactin levels and WBC and LDL levels, while no correlation was detected with other parameters. The weekly average cabergoline dose showed a positive, significant correlation with prolactin levels, while it showed a negative, significant correlation with follicle-stimulating hormone (FSH) and a correlation with luteinising hormone (LH) that was borderline significant. No significant relationship was observed between the weekly cabergoline dose and other hormone parameters. A significant positive correlation was found between the duration of cabergoline use and the likelihood of abnormal ECHO findings, while a strong and statistically significant negative relationship was found between the duration of ECHO findings and the average weekly dose of cabergoline. A significant positive correlation was found between hypopituitarism and the presence of surgery. Furthermore, a significant negative relationship was found between the presence of microadenoma and hypopituitarism, while a positive relationship was found with microadenoma size. The presence of macroadenoma and macroadenoma size also showed a significant positive correlation with hypopituitarism.

Conclusion: This study demonstrated that cabergoline treatment in patients diagnosed with prolactinoma has significant effects not only on tumour control but also on metabolic, hormonal, and cardiac parameters. These findings suggest that dopamine agonists may contribute positively to glycaemic control and lipid metabolism by increasing insulin sensitivity. However, a significant increase in the likelihood of abnormal echocardiographic findings was observed with increasing duration of cabergoline treatment and average weekly dose. This highlights the need for cardiac monitoring during long-term dopamine agonist use. Furthermore, the positive correlation between the presence of macroadenoma and tumour size with the development of hypopituitarism highlights the need for regular endocrine follow-up and imaging in these patients.

Keywords: Dopamine agonist, pituitary gland, cabergoline, prolactinoma

1. GİRİŞ

Prolaktin (PRL), polipeptid yapıda bir hormon olup sentez ve salınımı hipofizdeki laktotrof hücrelerde gerçekleşir (1). Prolaktin salınımı hipotalamustan salgılanan PRL salgılatıcı ve inhibe edici faktörlerin kontrolü altındadır. Hipotalamik dopamin PRL salınımını inhibe eder. Prolaktinin normal değeri aralığı 5-20 ng/mL'dir (2).

Hiperprolaktinemi, PRL düzeyinin erkeklerde 20 ng/mL ve kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde bulunmasıdır (3).

Hiperprolaktinemi nedenleri aşağıda sıralanmıştır (4):

1. Fizyolojik nedenler; koitus, egzersiz, laktasyon, gebelik, uyku, stres
2. Hipotalamik-hipofizer sap hasarı; granülom, infiltrasyon, Rathke kisti, travma, tümörler
3. Hipofizer nedenler; akromegali, idiyopatik, parasellar kitle, non fonksiyonel makroadenom, prolaktinoma, cerrahi, travma
4. Sistemik hastalıklar; hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, siroz, epilepsi, polikistik over sendromu, yalancı gebelik
5. Farmakolojik nedenler; anestezikler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, antihistaminikler, antihipertansifler, dopamin reseptör blokerleri, dopamin sentez inhibitörleri, östrojen içeren preparatlar, antipsikotikler, opiat ve opiat antagonistleri

Prolaktinoma hipofizin laktotrop hücrelerinden kaynaklanan ve aşırı PRL sekresyonuna neden olan bir adenomdur. Fonksiyonel hipofiz adenomları arasında en sık (%40) görülenidir. Kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde saptanır (5). Kadınlarda genelde; amenore/oligomenore, galaktore, infertilite, seksüel disfonksiyon, kilo artışı, hirsutizm, osteopeni/osteoporoz, adenoma ait bazı bulgularıyla kendini gösterebilmektedir. Erkeklerde ise; impotans,

galaktore, infertilite, libido kaybı, güçsüzlük, jinekomasti, osteopeni / osteoporoz, adenoma ait bası bulguları şeklinde ortaya çıkabilir (6).

Prolaktinoma tanısında PRL ölçümü ile beraber hipofizde adenomun görüntülenmesi yeterlidir. Radyolojik olarak tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi gadolinyumlu MR görüntülemesidir. Bu görüntüleme ile tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir. Manyetik rezonans görüntülemesinde optik kiazmaya çok yakın ya da dokunan veya bası yapan makroprolaktinomalarda hastanın görme yakınması olmasa bile görme alanı incelemesi mutlaka istenmelidir (7,8).

Prolaktinomalı hastalarda ilk tedavi seçeneği dopamin agonistleri (DA) ile medikal tedavidir. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilite isteğine göre düzenlenir (9). Ülkemizde başta kabergolin olmak üzere, bromokriptin de kullanılır. Kabergolin kullanım kolaylığı, etkinliğinin daha fazla ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ilk tercih edilendir (10). Tedaviden beklenen yararlar tümör boyutunun küçülmesi, varsa bası bulgularının ortadan kalkması, gonadal fonksiyonların düzelmesi, fertilitenin sağlanması ve korunması, galaktorenin düzelmesi, kemik kaybının önlenmesidir (9,10). Dopamin agonistlerin yan etkilerinden bazıları bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyon, depresyon, psikoz, alkol intoleransı, hiperseksüalite, kişilik değişiklikleri, kalp kapakçıklarında fibrozis olarak sayılabilir (11).

Prolaktinomanın mevcut etkileri dışında metabolik parametrelere etkileri de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda PRL düzeyi ile metabolik parametrelerde bozukluk ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte DA'lerinin vücut ağırlığı, VKİ, kan basıncı, APG, lipid profili ve hipogonadizmi önemli ölçüde düzelttiğine yönelik çok sayıda çalışmalar mevcuttur (12).

Biz de bu çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Endokrinoloji polikliniğine başvuran prolaktinoma tanısı alan ve kabergolin tedavisi başlanan hastalarda tedavi sonuçları ve tedavinin metabolik parametreler üzerine etkilerini incelemeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi, kafatası tabanındaki sella tursicada yerleşmiştir. Ön ve arka lob olmak üzere iki farklı embriyolojik kökenden oluşmaktadır (13). Ön lob oral ektodermin epitel invaginasyonu olan Rathke kesesinden oluşur (14). Ön lob gelişim sırasında yukarı doğru büyürken; arka lob aşağıya doğru büyüyen sinir dokudan oluşmaktadır (13).

Ön hipofizden büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), PRL ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretilirken arka hipofizden oksitosin ve antidiüretik hormon (ADH) salınır (15).

Hipofiz adenomu nadir görülen bir neoplazmdır. Adenom hormon salgılıyorsa fonksiyonel, salgılamıyorsa non fonksiyonel adenomdur. Hipofiz adenomlarının yaklaşık %48-78 ini fonksiyonel adenomlar oluşturur (16). Fonksiyonel adenomların yaklaşık %50'si prolaktin, %25'i ACTH, %25'i GH salgılar (17). Hipofiz adenomları büyüklüklerine göre <10 mm ise mikroadenom, 10 mm ve daha fazlaysa makroadenom olarak ayrılır. Mikroadenomun görülme sıklığı makroadenoma göre daha fazladır (18).

Hipofiz adenomları, bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinin %3,7-20'sinde ve beyin MR incelemelerinin yaklaşık %10'unda tespit edilmektedir (16). Adenomların yaklaşık üçte biri non fonksiyonel olup BT ve MR taramalarında tesadüfi olarak saptanır (19,20). Hipofiz adenomu kitle basısına bağlı hipopituitarizm; bulantı, halsizlik, amenora, cinsel işlev bozukluğu, poliüri ve optik kiazma üzerindeki suprasellar yayılımına göre periferik görme kaybı, diplopi gibi bulgularla ortaya çıkabilir (21,22). Bu yüzden adenom optik kiazmaya bitişikse görme alanı defekti açısından hastalar değerlendirilmelidir (23).

Hipofiz adenomu olan hastalarda etkili bir tedavi için hastaları erken evrede tespit etmek önemlidir (24). Dopamin agonistleri, prolaktinomalı hastalarda ilk tedavi yöntemi iken; diğer tüm hormon salgılayan veya fonksiyon görmeyen makroadenomlar için transsfenoidal selektif adenom rezeksiyonu ilk tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (25,26).

2.2. Prolaktin Hormonu

Prolaktin hormonu hipofizin laktotrof hücrelerinden salgılanmaktadır. Tek zincirli bir polipeptit olup 199 aminoasitten oluşur (1). Hipofiz bezi dışında merkezi sinir sisteminde, meme bezi, prostat, endometrium, hematopoetik hücreler, cilt ve yağ dokusunda da ikincil salınım olmaktadır (27). Tuberoinfundibular hipotalamik nöronlar tarafından salgılanan dopamin, prolaktinin primer inhibitör düzenleyicisidir (28).

Polaktin salgılanmasının sirkadyen ritmi vardır; uyku sırasında daha yüksek, uyanıklıkta ise daha düşük seviyelerdedir (29,30). Somatostatin, asetilkolin, endotelin, gastrin ve büyüme hormonunun PRL üzerine inhibitör etkisi bulunurken; tiotropin salgılatıcı hormon, anjiotensin II, vazopressin, oksitosin, vazoaktif intestinal peptid ve östrojen ise uyarıcı olarak rol oynamaktadır. Serum PRL normal değeri kadınlarda 25 µg/L; erkeklerde ise 20 µg/L'nin altındadır (3).

Prolaktin, daha çok meme bezi üzerindeki çeşitli etkileriyle bilinir. Bu etkileri arasında meme bezinin büyümesi ve gelişimi (mammogenez), süt sentezi (laktogenez) ve süt salgısının devamının sağlanması (galaktopoez) yer alır (31). Laktogenez sürecinde PRL, bazı amino asitlerin emilimini, süt proteinleri olan kazein ve alfa-laktalbüminin sentezini, glikoz emilimini ve süt şekeri olan laktoz ile süt yağlarının sentezini uyarır (32).

Yüksek PRL ile ilişkili fizyolojik durumlarda; gebelik, doğum sonrası, emzirme durumunda LH seviyeleri düşer. Kadınlarda, ön hipofiz adenomundan veya dopamin antagonistlerinin terapötik kullanımından kaynaklanan yüksek PRL seviyeleri amenoreye neden olur (33,34). Erkeklerde ise yüksek PRL değerleri kastrasyon sonrası LH seviyelerindeki artışı engeller. Bu bulgular yüksek PRL değerlerinin gonadotropin hormon salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını inhibe ederek LH ve FSH seviyelerinin düşmesine neden olur. Bu durum ovulasyonu engeller (35).

Yapılan çalışmalarda PRL'nin vücut ağırlığı, iştah düzenlenmesi ve yağ doku üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (36). Prolaktin reseptörünün perinatal ve posnatal dönemde insülin ve glukagon üreten endokrin hücrelerde olmasından dolayı, PRL'nin pankreas gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (37,38). Prolaktin, pankreas β-hücresi üzerine de etki ederek insülin salınımının artmasına neden olur. Ayrıca, glikoliz enzimi olan heksokinaz ve glukokinazın aktivitesini ve pankreas adacık hücrelerindeki glukoz taşıyıcı-2'yi (GLUT-2) arttırdığı gösterilmiştir (39). Glukoz taşıyıcı-4 (GLUT-4)

ekspresyonunu azaltıp, glukoz oksidasyonunda azalmaya yol açan pirüvat dehidrogenaz kinazı indükleyerek hiperglisemiye neden olmaktadır (5,40).

Prolaktin, yağ doku farklılaşmasında da önemli rol almaktadır (41). Prolaktin, lipogenezin ilk aşamasının ürünü olan malonil-CoA üretimini azaltarak; lipogenezi inhibe etmektedir (42).

2.3. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi; sabah kalktıktan en az 2 saat sonra bakılan erkelerde PRL değerinin 20 µg/L'nin, kadınlarda ise 25 µg/L'nin üzerinde olmasıdır (43).

Hiperprolaktinemi semptom gösterebildiği gibi, asemptomatikte olabilmektedir. Etyolojiden bağımsız olarak hipogonadizm, kısırlık ve galaktore ile görülebilmektedir. Hiperprolaktinemiye sekonder seks steroidlerinin azalmasına bağlı kemik kaybıda ortaya çıkabilmektedir (44,45). Hiperprolaktinemi fizyolojik, farmakolojik, idiyopatik ve patolojik olarak hipotalamo-hipofizer yoldaki dopamin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı gelişebilmektedir (4).

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Nedenleri

<u>Fizyolojik</u> Gebelik Fiziksel veya psikolojik stres Meme stimülasyonu Laktasyon Uyku Koitus Egzersiz Stres	<u>Sistemik hastalıklar</u> Hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Siroz Epilepsi Polikistik over sendromu Yalancı gebelik
<u>Patolojik</u> Granülomlar İnfiltrasyonlar Travma (Sap kesisi, suprasellar cerrahi) Tümörler (Kraniyofarenjiyomlar, germinom, hipotalamik metastaz) Akromegali Lenfositik hipofizit kitle Non fonksiyone makroadenom Prolaktinoma Cerrahi Travma	<u>Farmakolojik</u> Anestezikler Antikonvülzanlar Antidepresanlar Antihistaminikler Antihipertansifler Dopamin reseptör blokörleri Dopamin sentez inhibitörleri Opiat ve opiat antagonistleri

Kadınlarda gebelik dışlanarak hiperprolaktinemi ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sonrasında ilaç kullanımı sorgulanmalı ve tiroid, karaciğer, böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılıp; hipotalamik-hipofizer bölge görüntülemesi yapılmalıdır. En hassas görüntüleme yöntemi MR'dır (45).

Fizyolojik nedenler arasında hiperprolaktinemi en sık gebelik ve laktasyonda görülmektedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde PRL değeri yaklaşık 10 kat artmaktadır. Prolaktin ayrıca stres, egzersiz, uyku, göğüs duvarı uyarılması sonrasında da artış göstermektedir (46).

Tümörler, travma, infiltratif hastalıklar gibi hipotalamus-hipofiz sap hasarına neden olan durumlarda; hipotalamus ve hipofiz bağlantısının kesilmesi ile dopaminerjik inhibitör etki azalıp PRL'nin artışına neden olmaktadır (47).

Hiperprolaktinemiye sebep olan nedenlerden biri de ilaçlardır. Özellikle antipsikotikler dopaminin reseptöre bağlanmasını engelleyerek dopamin antagonisti etki gösterirler. Bu yüzden antipsikotiklerin sık görülen yan etkileri arasında hiperprolaktinemi de görülmektedir. İlaç kaynaklı hiperprolaktinemi genelde hafif düzeydedir ve PRL genelde 100 µg/L'yi geçmez (45).

Primer hipotiroidiye yanıt olarak tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanır ve bu da PRL uyarılmasına neden olarak hiperprolaktinemiye sebep olur. Tedavi sonrası PRL değeri normale dönmektedir (48,49).

Akromegali olan hastalarda da hiperprolaktinemi olup olmadığı araştırılmalıdır; çünkü GH salgılayan tümörlerin yaklaşık yarısında PRL yüksekliği saptanmıştır (50).

2.4. Makroprolaktin

Makroprolaktin, prolaktinin polimorfik bir formu olup toplam PRL'nin %1'inden daha azını oluşturur (51). Dolaşımdaki diğer PRL formlarından monomerik form toplam PRL'nin %80-95'ini, dimerik form ise %10 'undan azını oluşturmaktadır. Monomerik form 23kDa ağırlığında olup, makroprolaktin >100 kDa ağırlığındadır (52). Prolaktin düzeyleri genellikle 250 µg/L 'dir (45). Dolaşımda büyük moleküllerin baskın olması makroprolaktinemi olarak tanımlanır. Prolaktinin bu formu kapiller endotelden geçip reseptöre bağlanamadığından biyolojik etkinlik ortaya çıkmaz (53). Biyoaktiviteleri daha az olduğu için hiperprolaktinemisinin tipik semptomları görülmez.

Bu yüzden tipik semptomların olmadığı hiperprolaktinemi hastalarında makroprolaktinemiden şüphelenilmelidir (54,55).

Genellikle asemptomatik olan makroprolaktinomların %20'sinde galaktore, %45'inde oligo/amenore görülebilmektedir.

Makroprolaktin, polietilen glikol çöktürülmesi ile tespit edilir. Yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemisinin %40'ının makroprolaktinemi sebebiyle olduğu saptanmıştır (56,57).

Asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastaların makroprolaktinemi açısından değerlendirilmesi gereksiz testlerin yapılmasının da önüne geçmek açısından önemlidir (56,58).

2.5. Prolaktinoma

2.5.1. Epidemiyoloji

Prolaktinomalar, PRL salgılayan adenomlardır. Fonksiyonel hipofiz adenomları arasında en sık (%40) görülendir. Prolaktinomalar boyutlarına göre mikroadenom (<10 mm) ve makroadenom (>10 mm) olarak sınıflandırılır (59). İnsidansı milyonda 27, prevalansı milyonda 500'dür (60,61). Prolaktinomalar kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülmektedir (63).

Prolaktinomaların çoğu sporadik olmakla beraber, multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile birlikteliği de görülmüştür (58).

2.5.2. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanıda PRL ölçümüyle beraber hipofizde adenomun görüntülenmesi yeterlidir. 250 µg/L'nin üzerindeki PRL değerleri genellikle prolaktinoma tanısını doğrulamaktadır. Tanı öncesi hiperprolaktinemiye sebep olabilecek ilaçlar veya hipotalamus/hipofiz bölgesindeki organik hastalıklar gibi ayırıcı tanılar yapılmalıdır (64,65).

İlaç kullanımına bağlı PRL yüksekliği düşünülüyorsa ilaç kesildikten 48-72 saat sonra kontrol PRL değerinin normal aralığa dönmesi beklenir (66). İlaç kesilmesine rağmen PRL yüksekliği devam ediyor ise hipofizin görüntülenmesi gerekmektedir (67).

Gadolinyumlu MR, radyolojik tetkik için ilk tercih görüntülemesidir. MR görüntüleme ile tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilebilmektedir (68).

2.5.3. Klinik Bulgular

Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve adenom basısına bağlı olarak birçok farklı klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Adenom basısına bağlı görme alanı defektleri, baş ağrısı ve hipopituitarizm görülebilmekte iken; PRL yüksekliği ile hem erkek hem de kadınlarda GnRH salınımını inhibe ederek hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (69). Kadınlar daha çok amenore ve galaktore ile başvurdıklarından daha erken tanı alırken, erkekler erektil disfonksiyon ve libido azalması gibi daha zayıf semptomlar sıklıkla hafife alındığından kadınlara göre daha geç tanı almaktadırlar (70,71). Premenopozal kadınlarda en sık amenore ve galaktore şeklinde görülürken, erkeklerde ise impotans ve libido kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Postmenopozal kadınlarda ise klinik bulgular yokluğu sebebiyle daha çok bası semptomları ile ortaya çıkmaktadır. (69,72). Her iki cinsiyette hipogonadizm, infertilite, galaktore, kilo alımı ve osteoporoza sebep olmaktadır. Diğer bulgular ise cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir (73)

Tablo 2. Cinsiyete Göre Prolaktinomada Klinik Bulgular (73)

Erkek	Kadın
İmpotans	Amenore
Libido kaybı	Galaktore
İnfertilite	Oligomenore
Jinekomasti	İnfertilite
Kilo artışı	Hırşutizm
Osteopeni	Kilo artışı
Osteoporoz	Osteopeni
Görme alanı defekti	Osteoporoz
	Görme alanı defekti

Prolaktin yüksekliği, gonadlarda FSH ve LH duyarlılığını azaltır. Dolaylı olarak da GnRH salgısını azaltıp hipofizden salgılanan FSH ve LH'nın salınımını baskılar (74,75). Bu etkiyi kisspeptin nöronları üzerinden GnRH nöronlarını inhibe ederek yapmaktadır. (76). Bu durum amenore veya oligomenoreye neden olup klinikte karşımıza anovulatuvar infertilite olarak çıkar (77). Prolaktin seviyelerine bağlı olarak gonadotropin baskılanma derecesine göre klinik; kısa bir luteal fazdan, amenore veya hipogonadizme kadar değişir. Hafif hiperprolaktinemisi olan hastalarda (20-50 ng/mL) kısa luteal faz ile zayıf preovulatuvar foliküler gelişime neden olabilirken; orta düzeyde hiperprolaktinemi (50-100 ng/mL) genellikle oligomenore veya amenoreye yol açar, daha yüksek PRL düzeyleri ise (>100 ng/mL) sıklıkla derin hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (78).

Hiperprolaktineminin, gonadal sistem dışında da etkileri bulunmaktadır. Prolaktin yüksekliğinin östrojenden bağımsız olarak osteoblastlarda bulunan PRL reseptörleri ile kemik döngüsü üzerine etkileri mevcuttur. Bu etkiyi PRL, osteoblastlarda Nükleer faktör kappa-beta reseptör aktivatör ligandı (RANKL'ı) artırarak ve osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu azaltarak kemik yıkımını arttırmasıyla yapmaktadır (79,80).

Prolaktin yüksekliği pankreas β hücreleri üzerinden insülin salgılanmasını etkilemesi ve yağ hücreleri üzerine etkilerinden dolayı her iki cinsiyette de insülin direnci, kilo alımı, olumsuz lipid profiline sebep olmaktadır (81). Sekonder hipogonadizm ve yağ kütleinde artış olması kemik yoğunluğunun da azalmasına neden olur (82). Bunlara ek olarak parathormon ilişkili salgılanan peptid sebebiyle de kırık riskinde artma saptanmıştır (83).

Bu bilgiler ışığında; PRL yüksekliği her iki cinsiyette kemik-mineral yoğunluğu ve trabeküler kemik kütleinde azalma, sonuç olarak kemik kırık riskinde artmaya yol açmaktadır (81,83).

Kadınlarda hiperprolaktinemiye sekonder gelişen hipogonadizmde; yaklaşık %25 oranında vertebral kemik kaybı geliştiği gözlenmiştir. Tedavi görenlerde ovulasyonla beraber menstrüel siklusların normale dönmesiyle beraber kemik dansitesinde artma gözlenmiş olsa da eski düzeyine dönmeyebilmektedir (83,84).

2.5.4. Tedavi

Prolaktin yüksekliği saptanan hastalarda tedavi kararı tümör büyüklüğü, gonadal disfonksiyon varlığı, hastanın gebelik isteği, tümörün bası bulgularının saptanmasına göre verilir (85,86). Mikroadenomu olan hastaların %95'inde tümörler progresif olarak büyümediğinden tümör boyutunu baskılamak amacıyla tedavi başlama zorunluluğu yoktur (87,88).

Tedavi yöntemleri arasında; medikal, cerrahi ve radyoterapi bulunmaktadır. Prolaktinoma tedavisindeki temel amaç; PRL düzeylerinin normal aralığa getirilmesi sağlanmasıyla, gonadal disfonksiyon, kısırlık ve osteoporoz gibi klinik durumların azaltılması, tümör boyutunun azaltılması ile görme alanı defekti ve hipopituitarizmin giderilmesi, tümör boyutunun büyümesinin önlenmesi, rezidüel hipofiz fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (89,90,91).

2.5.4.1. Medikal Tedavi

Prolaktinoma için altın standart tedavi dopamin agonistleridir (DA). Dopamin agonistleri D2 dopamin reseptörleri aracılığıyla hipofiz laktotroplarında dopaminerjik yolu aktifleyerek PRL salınımını inhibe eder (92). Bu ilaçlar PRL salgılanmasını ve tümör hacminde azalmayı sağlar. En sık kullanılan dopamin agonistleri bromokriptin, kabergolin ve kinagoliddir. Kullanım kolaylığı, etkinliğinin daha fazla ve yan etkilerinin daha az olması sebebiyle kabergolin ilk tercih edilen ilaçtır (93).

Medikal tedaviye cevap genellikle yeterli olup, başarı oranı kabergolin ile %80-90 iken bromokriptin ile %70-80'dir. Medikal tedavi ile PRL düzeyleri günler içinde tedrici olarak düşmekte olup, normal aralığa gelmesi birkaç ayı bulmaktadır. Haftalar içinde ise tümör boyutunda küçülme gözlenmektedir (94,95).

Prolaktinoma dışında idiopatik semptomatik hiperprolaktinemi veya infertilesi olan hastalarda da DA tedavisi fayda sağlayabilmektedir (96).

İlaç ilişkili hiperprolaktinemide ise ilk olarak ilaç değışikliği yapılması önerilmektedir ve çoğu zaman ilaç değışikliği sonrası hiperprolaktinemi sebebiyle ek tedaviye gerek kalmamaktadır (97).

Bromokriptin; ergo türevi bir ilaçtır. Yarılanma ömrü kısa olduğundan dolayı günde 2-3 kez şeklinde alınmalıdır. Başlangıçta 1,25 mg dozunda başlanır. Haftada bir

1,25 mg doz arttırılarak klinik yanıt alınana kadar 5-7,5 mg/gün doza çıkılabilmektedir (93,98,99).

Kabergolin; D2 dopamin reseptör agonisti ergo türevi olan bir ilaçtır. Yarılanma ömrü uzun olduğundan dolayı haftada 1-2 kez yeterli olup, başlangıçta haftada 1-2 kez 0,25 mg veya tek doz 0,5 mg yeterli olmaktadır. Mikroprolaktinomada ortalama doz haftada 0,5 mg, makroprolaktinomada ise hafada 1 mg'dır. Haftalık optimal doz 0,5-3 mg'dır. Nadirde olsa 11 mg/hafta dozuna çıkılabılır. Bulantı ve ortostatik hipotansiyon yapabilme nedeniyle ilaç yemekle ve yatmadan önce alınması önerilmelidir. Yarılanma ömrü uzun olduğundan dolayı kabergolin kesildikten sonra bile 120 gün sonrasına kadar PRL düzeyleri düşük kalabilmektedir (93,100,101,102,103).

Kinagolid; non ergo türevi bir ilaçtır. Başlangıçta 0,075 mg dozda başlanır ve etkisi görülene kadar doz tedrici olarak arttırılır. Günde iki kez kullanılmaktadır. Maksimum dozu 0,9 mg/gündür. Dopamin reseptörüne spesifik olarak bağlanıp, 5-hidroksi triptamin reseptörüne bağlanmadığı için kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyon riski olmamaktadır (95,104,105).

Medikal tedavi ile genellikle PRL düzeyindeki azalmayla beraber tümör boyutundaki küçülme korelasyon gösterir. Adenom boyutu ilk 2 hafta içinde küçülmeye başlar ve en fazla küçülme ilk 3 ayda gözlenir. Küçülmeler az da olsa yıllar içinde de devam etmektedir (10,106).

En az 3 ay süreyle 3mg/hafta dopamin agonistleriyle tedaviye rağmen PRL düzeylerinin normal sınırlara inmemesi, dopamin agonisti direnci olarak kabul edilmektedir. Hatta bazı kaynaklar makroprolaktinomada %50 den daha az tümör küçülmesini de direnç kriteri olarak kabul etse de bu görüşe katılmayan araştırmacılarda mevcuttur (107).

Yapılan çalışmalarda 6 aylık tedavi sonrası vücut ağırlığında azalma, glukoz metabolizması, insülin direnci ve lipid parametrelerine olumlu yönde etkileri olduğu saptanmıştır (108).

i. Dopamin Agonistlerin Yan Etkileri

Dopamin agonistleri, bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı sersemlik hissi, depresyon, yüksek dozlarda parmakta vazospazm, psikoz, alkol intoleransı, hiperseksüalite, plevral

efüzyon, valvülopati ve kişilik değışikliklerine neden olabilir. Yan etkiler genellikle tedaviye başlandığında veya doz artırıldığında ortaya çıkar. Yan etkilerin görülme sıklığı düşük dozda başlayıp dozun kademeli olarak artırılmasıyla azaltılabilir (93,9).

Makroadenomlarda tedavi ile sella tabanını erode eden ve sfenoid sinüse uzanım gösteren durumlarda "rinore" görülebilir. Bu nedenle, bu tip adenomların tedavisine en düşük dozlarla başlanmalı, doz yavaş yavaş ayarlanmalı ve hasta "rinore" konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nadir komplikasyon bakteriyel menenjit riskini artırabileceğinden, cerrahi müdahale gerektirebilir ve bu durumda gecikilmeden müdahale edilmelidir (109,110,111).

ii. Mikroprolaktinomada Tedavi İzlemi

Düzenli menstrüel siklusları olan ve rahatsız edici düzeyde galaktoresisi olmayan asemptomatik hastaların tedavisi gerekmez. Ancak infertilite sorunu ve semptomatik olanları tedavi etmek gerekir (112).

Tedavinin ilk ayında PRL düzeyleri, klinik bulgular ve ilaç yan etkileri göz önünde bulundurularak kontrol edilir. Eğer normoprolaktinemi sağlanmış, yakınmalar azalmış veya tamamen kaybolmuş ve yan etki görülmemişse aynı doz ile tedaviye devam edilir. Daha sonra hastanın durumunu 6 ay aralıklarla kontrol edilir ve hipofiz MR kontrolü tedaviden bir yıl sonra yapılır. Prolaktin düzeyleri hafif yüksek kalsa bile gonadal fonksiyonlar ve galaktore düzelebilir (64, 65).

Dopamin agonistlerine direnç veya intolerans durumunda, hastanın ilaç kullanmak istememesi durumunda ve gebelik isteğı olmayanlarda cerrahi düşünülebilir (112).

Bu hastalarda normoprolaktinemi sağlandıktan sonra en az 1-2 yıl tedaviye devam edilmelidir. Adenom kaybolduğunda ve PRL düzeyleri normale döndüğünde ilaçlar azaltılarak kesilebilir. Menopoz döneminde olan hastalarda ilaç kesilebilir. Kabergolin ile remisyon oranı daha yüksekken, bromokriptin kesildikten sonra nüksler daha sıktır. İlaç kesilme sürecinde PRL düzeylerinde yükselme olması durumunda ilaç kesilmemelidir (113,114).

iii. Makroprolaktinomada Tedavi İzlemi

Makroprolaktinomalarda tedaviye DA ile başlanıp, tedavi başlangıcında diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri, osteoporoz gibi ek klinik durumlar değerlendirilmelidir. Tedavi başlangıcında mutlaka görme alanı testi yapılmalıdır (115).

Tedaviye düşük dozlarla başlayıp PRL normale gelene kadar 4-6 hafta aralıklarla tedrici olarak doz arttırılmalıdır. Adenom boyutu stabilleştiğinde ve normoprolaktinemi sağlandığında kontroller 6 ayda bir yapılabilir. Tedaviye başladıktan 3 ay sonra ise kontrol hipofiz MR görülmelidir (65,116).

Görme alanında patoloji saptanan hastalarda 3 ay içinde düzelme saptanmaması halinde cerrahi düşünülmelidir (115).

Tümör boyutunda %50'den fazla azalma olması, kavernoöz sinüse invazyonun olmaması, tümörün optik kiazmaya 5 mm'den daha uzak olması, en az 2 yıl DA tedavisi alan ve normoprolaktinemi sağlanması durumunda ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak tedavi kesilebilir. İlaç kesildikten sonra bir yıl boyunca 3 ayda bir, sonrasında yılda bir PRL düzeyine bakmak gerekmektedir. Nüks durumunda tedavi tekrardan başlanmalıdır (73,115).

2.5.4.2. Prolaktinomada Cerrahi Tedavi

Prolaktinomada ilk tedavi seçeneği cerrahi değildir. Ama PRL düzeylerini hızlı düzeltmede etkin bir tedavi yöntemidir. Prolaktinomada cerrahi tedavi endikasyonu; DA'ya direnç veya intoleransın olması, maksimum DA dozuna rağmen PRL düzeyinde azalma olmaması, medikal tedavi ile makroprolaktinoma boyutunda küçülme olmaması, hipofiz apopleksi sebebiyle bilinç değişikliği ve ani görme kaybı olması, ameliyatın etki ve yan etkileri anlatılmasına rağmen sürekli ilaç kullanmak istemeyen hastalar ve antipsikotik ilacı kesilemeyecek durumda olup DA kullanması gerekli olan hastalardır (97,117,118).

2.5.4.3. Prolaktinomada Radyoterapi

Radyoterapi genellikle birinci basamak tedavi yöntemi olarak tercih edilmez; ancak medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ya da agresif özellik gösteren prolaktinomalar için bir seçenek olabilir (109).

Radyoterapinin temel amacı, medikal tedaviye dirençli olan büyük ve invaziv makroadenomlar ile cerrahi sonrası kalan rezidü tümör dokusunun progresyonunu engellemektir (109,119).

Radyoterapiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasında geçici bulantı, halsizlik, tat ve koku alma duyusunda azalma, saç dökülmesi, optik sinir hasarı, nörolojik işlev bozuklukları, sekonder malignite riski ve panhipopituitarizm yer almaktadır (120).

2.6. Temozolomid

Oral yolla kullanılan DNA alkilleyici kemoterapi ajanı olan temozolomid, genellikle diğer tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen agresif prolaktinomaların tedavisinde tercih edilmektedir (121).

2.7. Prolaktinomanın Metabolik Etkileri

Hem hayvan hem de insan pankreas β hücrelerinde ve insan adipositlerinde tip 2 dopamin reseptörlerinin (D2R) bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, dopaminin tıpkı prolaktin gibi periferik düzeyde insülin sekresyonu ve yağ dokusu işlevleri üzerinde düzenleyici bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (122,123). Prolaktinoma hastalarında adipositlerde D2 reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, dopaminin lipoliz ve adiponektinin düzenleyici etkilerini zayıflatır ve sonuçta lipid metabolizmasında bozulma ve insülin direncinde artmaya sebep olmaktadır (36,124). Aynı zamanda yüksek PRL düzeylerinin adiponektin miktarını azalttığı gösterilmiştir. Adiponektindeki bu düşüş, karaciğerde glukoneogenezin artmasına ve insülinin baskılayıcı etkisinin zayıflamasına neden olur. Bunun sonucunda, kas ve yağ dokularında glukoz alımı ile yağ asidi oksidasyonu azalır.

Prolaktin düzeylerinin yüksek seyrettiği durumlarda metabolik bozulmaların daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda, PRL düzeyi 100 $\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (12).

İnsülin, pankreasın β hücreleri tarafından salgılanan ve anabolik etkiler gösteren bir hormondur. Başlıca işlevi, glukozun dolaşımdan hücrelere alınmasını sağlamak ve karaciğerdeki glukoneogenezi baskılayarak glukoz dengesini sağlamaktır (125). İnsülin

direnci ise, normal düzeyde insülin bulunmasına karşın hedef dokuların bu hormona karşı yanıtının azalması durumudur (126). Pek çok araştırma, insülin direncinin obezite, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve diyabetes mellitus gibi durumlarla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (127).

Prolaktin hem hayvan hem de insan modellerinde β -hücre proliferasyonunu uyarak, insülin gen ekspresyonunu arttırmakta ve glukozaya duyarlı insülin sekresyonunu güçlendirmektedir (128,129). Yapılan çalışmalarda, β -hücrelerinde PRL'nin aşırı ekspresyonunun, insülin sentezini ve salınımını düzensiz biçimde artırdığını ve aynı zamanda β -hücre çoğalmasını uyardığını ortaya koymuştur. Bu nedenle hiperprolaktinemi olan bireylerde PRL'nin diyabetojenik bir etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (130).

Lipid profilinde bozulma, PRL fazlalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur (131). Özellikle TG ve LDL de artış, HDL de düşüş, prolaktinomali hastalarda sağlıklı insanlara göre daha sık görülmektedir (12). Bu bozuklukların mekanizmalarında; adiponektinde azalma, insülin direnci, lipoprotein aktivitesinde azalma rol almaktadır (123). Prolaktin, adipositlerde adiponektin üretimini baskılayabilir. Bu baskılanma sonucu adiponektin düzeylerinin azalması, insülin duyarlılığının bozulmasına, HDL'nin düşmesine ve TG ile LDL düzeylerinde artışa yol açabilir (132). Prolaktin yüksekliğinden dolayı oluşan insülin direnci sonucunda karaciğerdeki çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezini artırıp TG ve LDL artışına neden olur (12). Yüksek prolaktin düzeylerinin yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir; LPL aktivitesindeki bu azalma, trigliseridlerin yıkımını sınırlandırarak dolaşımdaki TG konsantrasyonunun artmasına neden olabilir (133).

Prolaktin fazlalığı, dopaminerjik aktivitenin işlevsel olarak baskılanmasına yol açarak hiperprolaktinemi bireylerde görülen hiperfaji ve kilo artışının gelişiminde etkili olabilir; bu durum dolaylı olarak obezite oluşumuna katkı sağlayabilmektedir (134,135). Ayrıca dopaminerjik tonusun azalması; leptin direnci, adiponektin üretiminin azalması, insülin direncine sebep olarak yine obeziteye yol açabilmektedir (124).

Prolaktinin, endotel fonksiyonunu etkileyerek kardiyovasküler hastalık riskinin artışına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (136). Yapılan araştırmalar, PRL'nin endotel hücrelerinin çoğalmasını destekleyip pro-anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak anjiyogenezisi uyardığını ve ayrıca azot oksit düzeylerini azaltarak endotel

işlevinde bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir (137). Yapılan çalışmalarda, PRL düzeylerinin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir; bu da PRL artışının hipertansiyon gelişme olasılığını yükseltebileceğini düşündürmektedir (138).

Prolaktinoma hastalarında uygulanan kabergolin tedavisinin; vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresinde anlamlı azalma sağladığı ve ayrıca glukoz metabolizması ile insülin direnci üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (2).

Bromokriptin veya kabergolin ile 6 aylık tedaviden sonra glukoz değerinde ve insülin direncinde önemli bir iyileşme bildirilmiştir. Benzer şekilde, bu ilacın hem diyabetli hem de diyabetsiz kişilerde vücut ağırlığını, HbA1c ve APG düşürdüğü bildirilmiştir (139).

Yapılan çalışmalarda tedavinin ilk 3 ayında total kolesterol, LDL ve TG düzeylerinde belirgin değişiklik gözlenmemiş olup 6 aylık tedavi sonrasında anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir (140). 24 ay ve daha fazla tedavi alan hastalarda ise LDL ve TG düzeylerinde belirgin düşüşler, HDL düzeyinde ise anlamlı artışlar gözlenmiştir (140,141).

Bu bulgular, kabergolinin yalnızca PRL düzeyine etkisi dışında aynı zamanda metabolik açıdan da olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir (140). Lipid metabolizmasındaki iyileşmenin, PRL düzeylerinin normale dönmesi ve insülin duyarlılığının artmasıyla birlikte zaman içinde aşamalı olarak geliştiği düşünülmektedir (141). Aynı zamanda Pala ve arkadaşları; lipid parametrelerindeki iyileşmenin, kilo kaybı veya VKİ ile ilgili olmadığını bulmuşlar ve bu da DA'nin vücut ağırlığından bağımsız olarak lipid parametreleri üzerine doğrudan etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (142).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, prolaktinoma tanısı alan ve kabergolin tedavisi başlanan hastalarda tedavi sonuçlarının ve tedavinin metabolik parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 08.11.2024 tarih ve 149 numaralı toplantısında onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya ÇÜTF Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine son 5 yıl içinde başvuran laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarıyla prolaktinoma tanısı alan 75 hasta (52 kadın, 23 erkek) alınmıştır. Çalışmamız, prolaktinoma nedeniyle kabergolin kullanan hastaların tedavi sonuçları ve tedavinin metabolik parametreler üzerine etkilerini değerlendiren tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya 18 yaşından küçük olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar hastane otomasyon ve hastane arşivinden retrospektif olarak taranmıştır.

3.2. Veri Toplama

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, düzenli kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, başlangıç semptom ve bulguları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 2 yıl hastaların; prolaktinomayla ilişkili fizik muayeneleri ve bel çevresi, VKİ, kan basıncı gibi muayene bulguları, kabergolin dozları, kabergolin kullanma süreleri, PRL normalleşme süresi, EKO bulguları (sol kalp hipertrofisi, kapak yetmezliği, intraventriküler septal hipertrofi), ilaç yan etkisi, 6 ay ara ile; APG, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hemogram, ön hipofiz hormonları, lipit parametreleri ve hipofiz MR bulguları retrospektif olarak incelenip kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerin hastanemizdeki referans aralıkları:

WBC: 4,8-10,8 ($10^3/\mu\text{L}$), nötrofil: 1,8-7,7 ($10^3/\mu\text{L}$), lenfosit: 1,0-4,8 ($10^3/\mu\text{L}$), hemoglobin: 12-16 (g/dL), Platelet: 130-400 ($10^3/\mu\text{L}$), APG: 70-100 (mg/dL), AST: 15-41 (U/L), ALT: 7-35 (U/L), kreatinin: 0,4-1 (mg/dL), BUN: 8-20 (mg/dL), HbA1c: <5,7 normal / 5,7-6,4 pre-diyabet / $\geq 6,5$ diyabet, total kolesterol: >200 (mg/dL),

HDL: <50- (mg/dL) LDL: >130 (mg/dL) TG: >150 (mg/dL) ACTH: 6-48 (pg/mL), kortizol: 6,7-22,6 (µg/dL), TSH: 0,38-5,33 (mIU/L) serbest T4: 0,61-1,12 (ng/dL), PRL: pre menopozal kadın 3,34-26,72 / post menopoz kadın 2,74-19-64 (ng/mL), FSH: foliküler faz kadın 2,12-10,89 / midsiklus kadın 4,54-22,51 / luteal faz kadın 1,79-5,12 / post menopoz kadın 16,74-113,6 (mIU/mL), LH: foliküler faz kadın 2,12-10,89 / midsiklus kadın 19,18-103,03 / luteal faz kadın 1,20-12,86 / post menopoz kadın 10,87-58,64 (mIU/mL), estradiol: postmenopozal dönem 20-40 / foliküler faz 27-122 / midsiklus 95-433 / luteal faz 49-291 pg/mL, GH: 0,24-4,3 (ng/mL), IGF-1: 60-850 (ng/mL), progesteron: 0-1000 foliküler faz 0,31-1,52 / luteal faz 5,16-18,56 / post menopozal dönem 0,08-0,78 / birinci trimester 4,73-50,74 (ng/mL)

Açlık plazma glukozu, AST, ALT, BUN, Kreatinin, Total Kolesterol, HDL, LDL, TG düzeyleri Beckman Coulter AU5800 cihazında serum örneğinden spektrofotometrik yöntem ile, WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet değerleri Mindray BC-6000 cihazıyla sayma yöntemine göre, HbA1c Medconn MQ-6000 cihazında coloum yöntemiyle, ön hipofiz hormonları Beckman Coulter Dx1 800 cihazında immünoenzimatik yöntem ile ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile, grafikler ise GraphPad Prism, Version 10.4.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) yazılımı ile hazırlandı. Verilerin dağılımı analitik yöntemler [Kolmogorov–Smirnov testi ve basıklık–çarpıklık değerleri] ile ve görsel çıktılar [histogramlar ve Q–Q plotları] kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ise ortanca (%25–%75) şeklinde gösterildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (rho) 0,00–0,19 arasında zayıf, 0,20–0,39 arasında düşük, 0,40–0,59 arasında orta, 0,60–0,79 arasında yüksek ve 0,80–1,00 arasında çok yüksek düzeyde ilişki olarak yorumlandı. Gruplar arasındaki tekrarlı ölçümlerin analizinde, normal dağılım gösteren veriler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (tekrarlı ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler için ise

Friedman testi uygulandı. Her iki testte de anlamlılık bulunduğunda Bonferroni post-hoc düzeltmesi yapıldı. Metabolik değişkenlerin grup içi ikili karşılaştırmalarında anlamlılık düzeyi $p < 0,005$ ($0,05/10$ -karşılaştırma sayısı-), hormonların grup içi ikili karşılaştırmalarında ise $p < 0,0014$ ($0,05/36$ -karşılaştırma sayısı-) olarak kabul edildi. Diğer tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo 3'e göre hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri incelendiğinde, ortalama yaşın $45,4 \pm 12,4$ yıl olduğu, vücut ağırlığının ortanca 75,0 kg (68,0–89,0) ve VKİ'nin ortalama $28,1 \pm 4,4$ kg/m² olduğu görüldü. Ortalama sistolik kan basıncı değerleri 120/80 mmHg düzeyindeydi. Mikroadenom alanı ortanca 6,0 mm² (4,0–7,5), makroadenom alanı ise 15,5 mm² (12,0–30,0) idi. Kabergolin başlangıç dozu genellikle 0,5 mg olup, ortalama haftalık doz 0,5 mg (0,5–1,0) ve en yüksek haftalık doz 1,0 mg (0,5–1,5) olarak saptandı; tedavi süresi ortanca 48 ay (24–84) idi. Katılımcıların %69,3'ü kadın, %30,7'si erkekti. Sigara kullanımı %37,3, alkol kullanımı %9,3 ve ek hastalık varlığı %36,0 oranında bildirildi. En sık kullanılan ilaçlar arasında levotiroksin (LVT) (%18,7), kabergolin (%17,3), oral antidiyabetikler (%16,0) ve antihipertansif ilaçlar (%13,3) yer aldı. En sık görülen semptomlar galaktore (%56,0), amenore (%26,7), nörolojik bulgular (%36,0) ve suprasellar yayılım (%45,3) iken; infertilite (%6,7), osteoporoz (%1,3) ve jinekomasti (%1,3) daha düşük oranlarda gözlemlendi. Katılımcıların %49,3'ünde mikroadenom, %50,7'sinde makroadenom vardı ve %26,7'sinde hastalık devam etmekteydi. Görme alanı testi yapılanlarda %12,0'sinde defekt saptandı. Cerrahi girişim oranı %33,3, EKO yapılma oranı %54,7 olup bunların %8,0'inde kalp yetmezliği, %5,3'ünde intraventriküler septal hipertrofi, %1,3'ünde ise sol kalp hipertrofisi bulundu. Katılımcıların %24,0'ünde PRL yüksekliği devam ederken, yalnızca %2,7'sinde yüksek dereceli yan etki gelişti.

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Ortalama veya ortanca	SS veya %25- %75
Yaş, yıl ^a	45,4	12,4
Vücut ağırlığı, kg ^b	75,0	68,0 – 89,0
Vücut kitle indeksi, kg/m ² ^a	28,1	4,4
Kan basıncı, mm/Hg ^b		
Diyastolik	80,0	70,0 – 80,0
Sistolik	120,0	110,0 – 125,0
Başlangıç PRL düzeyi, (ng/mL) ^b	113,6	(72,4- 200,0)

Tablo 3'ün devamı

Mikroadenom alanı, mm ^{2b}	6,0	4,0 -7,5
Makroadenom alanı, mm ^{2b}	15,5	12,0 – 30,0
Kabergolin başlangıç dozu, mg ^b	0,5	0,5 – 0,5
Kabergolin ortalama haftalık dozu, mg ^b	0,5	0,5 – 1,0
Kabergolin en yüksek haftalık dozu, mg ^b	1,0	0,5 – 1,5
Kabergolin kullanım süresi, ay ^b	48,0	24,0 – 84,0
Prolaktin normalleşme süresi, ay ^b	6,0	3,0 – 15,0
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	52	69,3
Erkek	23	30,7
VKİ sınıf		
Zayıf	0	0,0
Normal	19	25,3
Fazla Kilolu	27	36,0
Obez	29	38,7
Aşırı obez	0	0,0
Sigara kullanımı	28	37,3
Alkol kullanımı	7	9,3
Kan basıncına göre sınıflama		
Normotansif olan	50	66,7
Normotansif olmayan	25	33,3
Ek hastalığı olanlar	27	36,0
Kullanılan ilaçlar*		
Testosteron, İM	7	9,3
Oral Antidiabetikler	12	16,0
Antihipertansif ilaçlar	10	13,3
Levotiroksin	14	18,7
Kabergolin	13	17,3
Prednizolon	6	8,0
Statin	7	9,3
Antikoagülan	2	2,7
Desmopressin	2	2,7

Tablo 3'ün devamı

Semptom ve bulgular*		
Glaktore	42	56,0
İnfertilite	5	6,7
Bası bulgusu	8	10,7
Amenore	20	26,7
İmpotans	13	17,3
Osteoporoz	1	1,3
Osteopeni	13	17,3
Jinekomasti	1	1,3
Hirşutizm	3	4,0
Hipogonadizm	9	12,0
Nörolojik bulgu	27	36,0
Suprasellar yayılım	34	45,3
Hipofiz yetmezliği	6	8,0
Mikroadenom	37	49,3
Makroadenom	38	50,7
Devam eden hastalığı olanlar	20	26,7
Görme alanı testi		
Normal	32	42,7
Defekt olanlar	9	12,0
Test yapılmamış	34	45,3
Cerrahi	25	33,3
EKO testi olan hastalar	41	54,7
EKO bulguları		
Normal	30	40,0
Sol kalp hipertrofisi	1	1,3
Kapak yetmezliği	6	8,0
İntraventriküler septal hipertrofi	4	5,3
Prolaktin seviyesi yüksek olanlar	18	24,0
Yan etki		
Hafif	0	0,0
Orta	0	0,0
Yüksek	2	2,7

a: ortalama±standart sapma, b: ortanca (%25- %75), (*) Bir kişinin birden fazla ilaç kullanma ve semptom sahibi olabilme durumu nedeniyle toplam yüzdelik değer 100'ü geçebilir.

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, LVT: Levotiroksin DLC: Deltakortil, EKO: Ekokardiyografi, PRL: Prolaktin

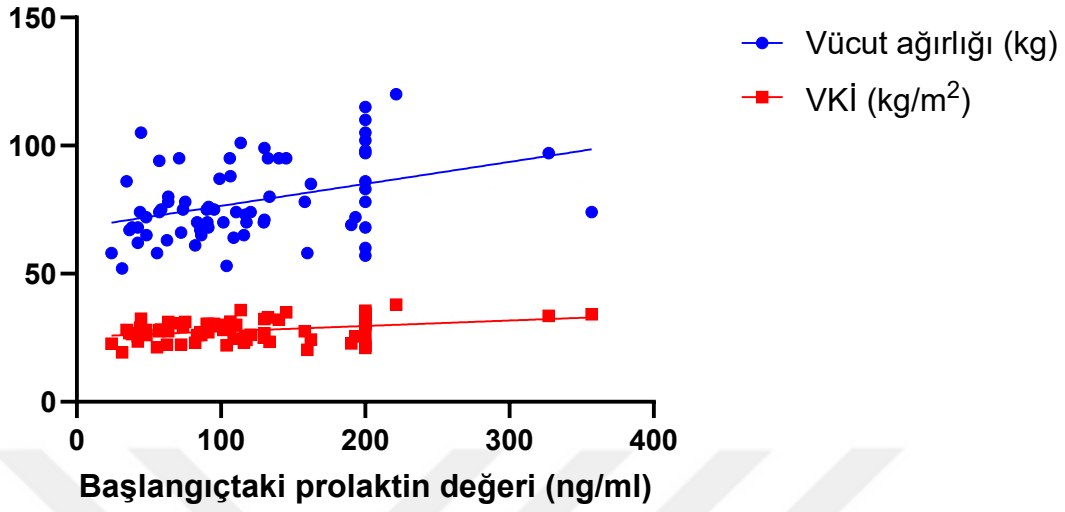
Başlangıçtaki PRL düzeyi ile cinsiyet ($\rho=0,462$; $p<0,001$), vücut ağırlığı ($\rho=0,383$; $p<0,001$), VKİ ($\rho=0,308$; $p=0,007$) ve alkol kullanımı ($\rho=0,268$; $p=0,020$) arasında pozitif yönde korelasyonlar bulundu (**Şekil 1**). Bu sonuçlar, özellikle erkek cinsiyetin, daha yüksek vücut ağırlığı ve VKİ'nin yanı sıra alkol kullanımının PRL düzeylerinin artışıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Haftalık ortalama kabergolin dozu erkek cinsiyet ($\rho=0,417$; $p<0,001$), vücut ağırlığı ($\rho=0,275$; $p=0,017$) ve sigara kullanımı ($\rho=0,241$; $p=0,037$) ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Alkol kullanımı ile de anlamlılık sınırında bir korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,227$; $p=0,050$). Yaş ($\rho=0,016$; $p=0,891$) ve VKİ ($\rho=0,183$; $p=0,117$) ile ise anlamlı ilişki görülmemiştir. Kabergolin kullanım süresi ise yaş ($\rho=0,344$; $p=0,003$), cinsiyet ($\rho=0,336$; $p=0,003$), vücut ağırlığı ($\rho=0,461$; $p<0,001$) ve VKİ ($\rho=0,459$; $p<0,001$) ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (**Şekil 2**). Buna göre, erkeklerde, ileri yaşta ve yüksek vücut ağırlığı/VKİ değerine sahip olanlarda kabergolin tedavi süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Öte yandan sigara kullanımıyla gerek PRL düzeyi gerekse kabergolin kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ile PRL düzeyi, haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki

	Başlangıçtaki prolaktin düzeyi		Haftalık ortalama kabergolin dozu		Kabergolin kullanım süresi	
	ρ	p-değeri	ρ	p-değeri	ρ	p-değeri
Yaş	0,182	0,118	0,016	0,891	0,344	0,003
Cinsiyet (Kadın: 0, Erkek: 1)	0,462	<0,001	0,417	<0,001	0,336	0,003
Vücut ağırlığı	0,383	<0,001	0,275	0,017	0,461	<0,001
VKİ	0,308	0,007	0,183	0,117	0,459	<0,001
Sigara	0,139	0,234	0,241	0,037	0,167	0,152
Alkol	0,268	0,020	0,227	0,050	0,068	0,563

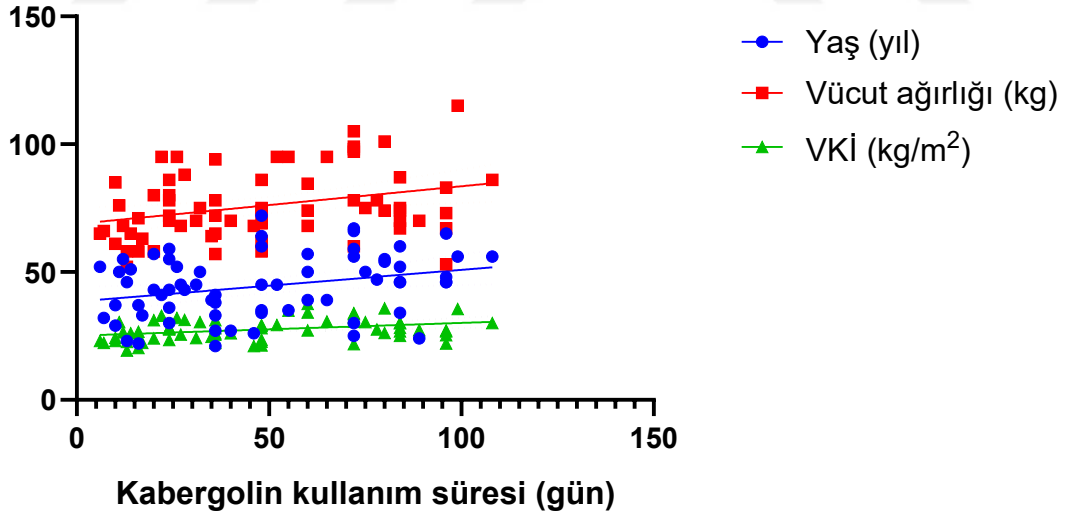
Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, PRL: Prolaktin

Şekil 1. Başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren sosyodemografik değişkenler



Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi

Şekil 2. Kabergolin kullanım süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren sosyodemografik değişkenler



Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi

Başlangıçtaki PRL düzeyi ile mikroadenom varlığı arasında anlamlı negatif korelasyon ($\rho=-0,589$; $p<0,001$), makroadenom varlığı ile ise anlamlı pozitif korelasyon ($\rho=0,589$; $p<0,001$) saptandı. Benzer şekilde kabergolin kullanım süresi, mikroadenom varlığı ile negatif ($\rho=-0,412$; $p<0,001$), makroadenom varlığı ile pozitif ($\rho=0,412$; $p<0,001$) yönde anlamlı ilişki gösterdi. Mikroadenom alanı ile hem PRL düzeyi ($\rho=-0,117$; $p=0,491$) hem de kabergolin kullanım süresi ($\rho=-0,143$; $p=0,397$) arasında anlamlı ilişki bulunmazken; makroadenom alanı ile PRL düzeyi ($\rho=0,290$; $p=0,078$) ve kabergolin kullanım süresi ($\rho=0,287$; $p=0,081$) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile mikroadenom varlığı arasında negatif ($\rho=-0,589$; $p<0,001$), makroadenom varlığı ile ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,589$; $p<0,001$). Buna karşılık mikroadenom alanı ($\rho=-0,117$; $p=0,491$) ve makroadenom alanı ($\rho=0,290$; $p=0,078$) ile kabergolin dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hastaların mikroadenom ve makroadenomları ile PRL düzeyi, haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki

	Başlangıçtaki PRL düzeyi		Haftalık ortalama kabergolin dozu		Kabergolin kullanım süresi	
	ρ	p-değeri	ρ	p-değeri	ρ	p-değeri
Mikroadenom varlığı	-0,589	<0,001	-0,281	0,015	-0,412	<0,001
Mikroadenom alanı	-0,117	0,491	0,163	0,335	-0,143	0,397
Makroadenom varlığı	0,589	<0,001	0,281	0,015	0,412	<0,001
Makroadenom alanı	0,290	0,078	0,306	0,062	0,287	0,081

Kısaltmalar: PRL: Prolaktin

Başlangıçtaki PRL düzeyleri ile bazı semptom ve bulgular arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Prolaktin düzeyi ile galaktore arasında pozitif korelasyon bulunmuş ($\rho=0,269$; $p=0,020$), yani PRL seviyesi arttıkça galaktore görülme olasılığının arttığı

görülmüştür. Buna karşın, bası bulguları ($\rho=0,256$; $p=0,027$), hipogonadizm ($\rho=0,274$; $p=0,017$), nörolojik bulgular ($\rho=0,283$; $p=0,014$) ve suprasellar yayılım ($\rho=0,320$; $p=0,005$) ile PRL düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Diğer semptomlarla (infertilite, amenore, impotans, osteoporoz, osteopeni, jinekomasti, hirsütizm, hipofiz yetmezliği) olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Hastaların başlangıç PRL düzeyleri ile semptom ve bulgular arasındaki ilişki

	Başlangıçtaki PRL düzeyi	
	rho	p-değeri
Glaktore	0,269	0,020
İnfertilite	-0,073	0,534
Bası bulgusu	0,256	0,027
Amenore	0,161	0,255
İmpotans	0,105	0,624
Osteoporoz	-0,161	0,166
Osteopeni	-0,064	0,583
Jinekomasti	-0,295	0,171
Hirsütizm	-0,133	0,341
Hipogonadizm	0,274	0,017
Nörolojik bulgu	0,283	0,014
Suprasellar yayılım	0,320	0,005
Hipofiz yetmezliği	0,158	0,175

Kısaltmalar: PRL: Prolaktin

Başlangıçtaki PRL düzeyleri ile bazı metabolik değişkenler arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Prolaktin düzeyi ile sistolik kan basıncı ($\rho=0,253$; $p=0,028$) ve diyastolik kan basıncı ($\rho=0,295$; $p=0,010$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (**Şekil 3**). Ayrıca kreatinin düzeyi ($\rho=0,263$; $p=0,023$) ve TG seviyesi ($\rho=0,230$; $p=0,047$) ile PRL düzeyi arasında da pozitif yönde anlamlı ilişkiler belirlenmiştir (**Şekil 4**). Buna karşın WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit,

APG, AST, ALT, BUN, HbA1c, total kolesterol, HDL ve LDL ile PRL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (**Tablo 7**).

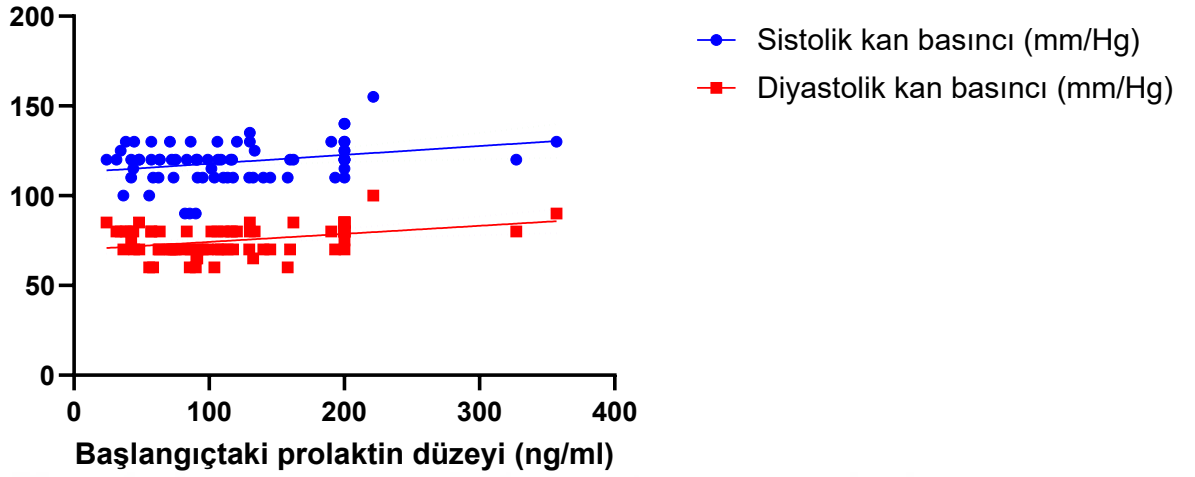
Tablo 7. Hastaların başlangıçtaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki

Metabolik değişkenlerin başlangıçta ölçülen değerleri	Başlangıçtaki PRL düzeyi (ortanca:113,6)	
	rho	p-değeri
Sistolik kan basıncı	0,253	0,028
Diastolik kan basıncı	0,295	0,010
Beyaz kan hücresi	0,139	0,235
Nötrofil	0,083	0,481
Lenfosit	0,188	0,106
Hemoglobin	0,084	0,473
Trombosit	0,055	0,640
APG	0,160	0,170
AST	0,028	0,810
ALT	0,019	0,874
BUN	0,217	0,061
Kreatinin	0,263	0,023
HbA1c	0,181	0,120
Total kolesterol	0,205	0,078
HDL	-0,162	0,165
LDL	0,195	0,094
Trigliserid	0,230	0,047

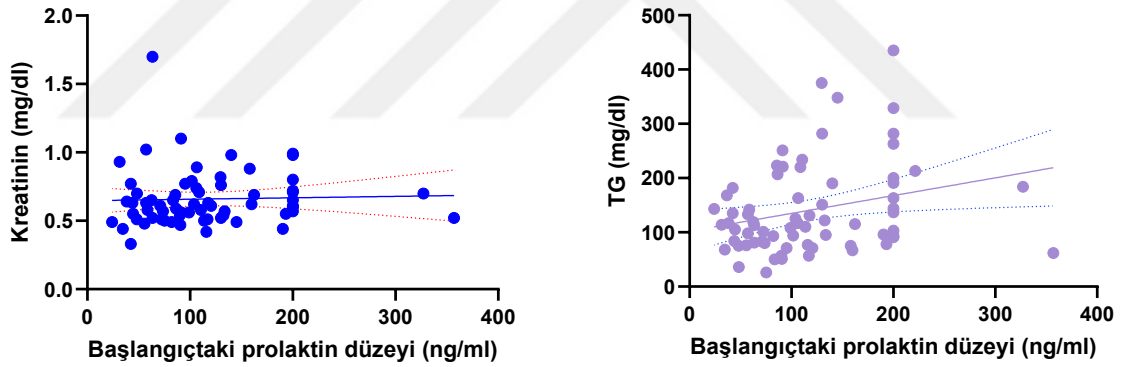
Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PRL: Prolaktin

Birimler: Beyaz kan hücresi:10³/mL, Nötrofil: 10³/mL, Lenfosit: 10³/mL, Hemoglobin: g/dL Trombosit: 10³/mL, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

Şekil 3. Hastaların başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile kan basıncı arasındaki anlamlı ilişki



Şekil 4. Hastaların başlangıçtaki prolaktin düzeyi ile kreatinin ve trigliserid (TG) seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Altıncı aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların altıncı aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki

Metabolik değişkenlerin altıncı ayda ölçülen değerleri	Altıncı aydaki PRL düzeyi (ortanca:18,45)	
	rho	p-değeri
Beyaz kan hücresi	0,000	0,997
Nötrofil	-0,042	0,725
Lenfosit	-0,084	0,474
Hemoglobin	0,098	0,408
Trombosit	-0,212	0,069
APG	-0,118	0,315
AST	-0,155	0,187
ALT	0,011	0,926
BUN	0,132	0,262
Kreatin	-0,009	0,937
HbA1c	-0,149	0,205
Total kolesterol	0,051	0,665
HDL	0,002	0,984
LDL	-0,016	0,890
Trigliserid	-0,219	0,063

Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PRL: Prolaktin

Birimler: Beyaz kan hücresi: $10^3/\text{mL}$, Nötrofil: $10^3/\text{mL}$, Lenfosit: $10^3/\text{mL}$, Hemoglobin: g/dL Trombosit: $10^3/\text{mL}$, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

On ikinci aydaki PRL düzeyleri ile bazı metabolik değişkenler arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Prolaktin düzeyi ile WBC ($\rho=-0,256$; $p=0,027$), lenfosit ($\rho=-0,403$; $p<0,001$) (**Şekil 5**), trombosit ($\rho=-0,251$; $p=0,030$) ve APG düzeyi ($\rho=-0,287$; $p=0,013$) (**Şekil 6**) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler bulunmuştur. Buna karşılık nötrofil, hemoglobin, AST, ALT, BUN, kreatin, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid ile PRL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**Tablo 9**).

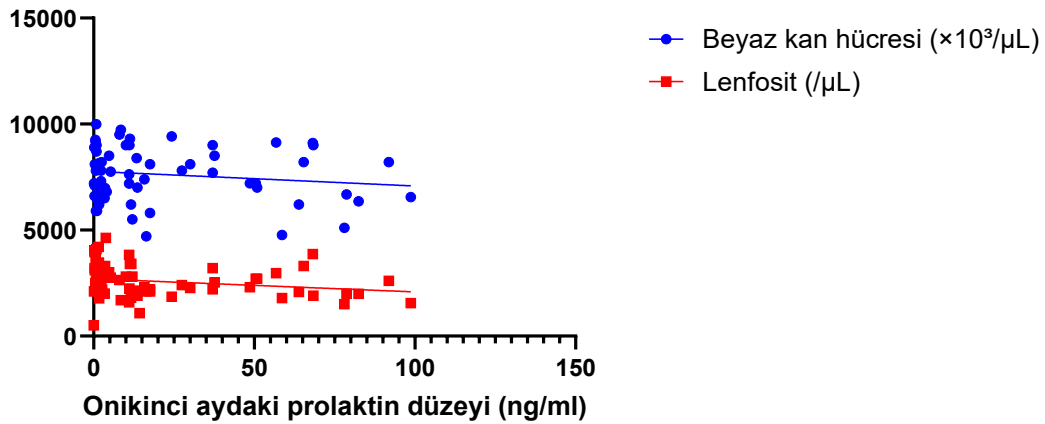
Tablo 9. Hastaların on ikinci aydaki aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki

Metabolik değişkenlerin onikinci ayda ölçülen değerleri	Onikinci aydaki PRL düzeyi(ortanca:11,26)	
	rho	p-değeri
Beyaz kan hücresi	-0,256	0,027
Nötrofil	-0,128	0,273
Lenfosit	-0,403	<0,001
Hemoglobin	-0,013	0,910
Trombosit	-0,251	0,030
APG	-0,287	0,013
AST	-0,061	0,604
ALT	-0,040	0,735
BUN	0,141	0,228
Kreatin	-0,047	0,688
HbA1c	-0,222	0,056
Total kolesterol	-0,030	0,801
HDL	0,012	0,920
LDL	-0,069	0,557
Trigliserid	-0,154	0,187

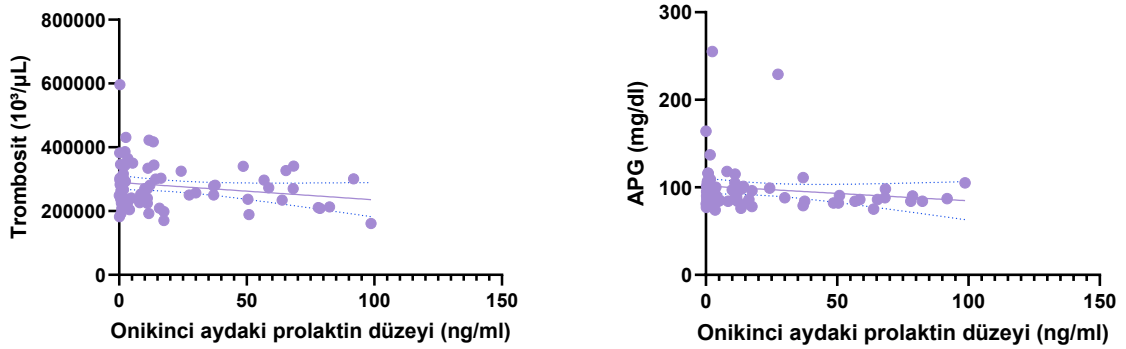
Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PRL: Prolaktin

Birimler: Beyaz kan hücresi: $10^3/\text{mL}$, Nötrofil: $10^3/\text{mL}$, Lenfosit: $10^3/\text{mL}$, Hemoglobin: g/dL Trombosit: $10^3/\text{mL}$, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

Şekil 5. Hastaların on ikinci aydaki prolaktin düzeyi ile beyaz kan hücresi ve lenfosit seviyesi arasındaki anlamlı negatif ilişki



Şekil 6. Hastaların on ikinci aydaki prolaktin düzeyi ile trombosit sayısı ve APG seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, PRL: Prolaktin

On sekizinci aydaki PRL düzeyleri ile bazı metabolik değişkenler arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur. Prolaktin düzeyi ile trombosit ($\rho=-0,254$; $p=0,028$), APG ($\rho=-0,264$; $p=0,022$) ve HbA1c ($\rho=-0,371$; $p=0,001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler saptanmıştır (**Şekil 7**). Buna karşın WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, AST, ALT, BUN, kreatin, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid ile PRL düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların on sekizinci aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki

Metabolik onsekizinci değerleri	değişkenlerin ayda ölçülen	Onsekizinci aydaki PRL düzeyi(ortanca:11,53)	
		ρ	p-değeri
Beyaz kan hücresi		-0,080	0,495
Nötrofil		0,009	0,941
Lenfosit		-0,195	0,093
Hemoglobin		0,075	0,520
Trombosit		-0,254	0,028
APG		-0,264	0,022
AST		0,131	0,261

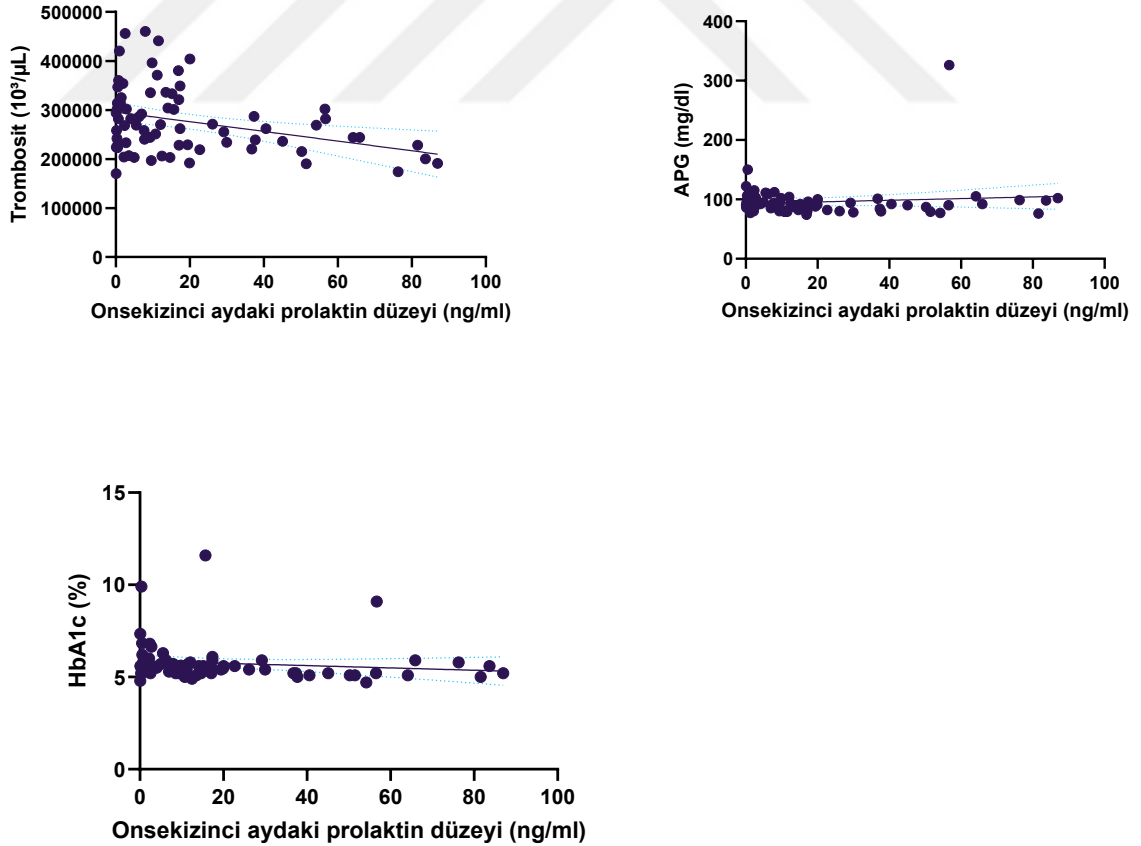
Tablo 10 devamı

ALT	0,060	0,608
BUN	0,032	0,788
Kreatin	-0,115	0,326
HbA1c	-0,371	0,001
Total kolesterol	-0,152	0,192
HDL	0,167	0,151
LDL	-0,050	0,669
Trigliserid	-0,133	0,257

Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PRL: Prolaktin

Birimler: Beyaz kan hücresi: $10^3/\text{mL}$, Nötrofil: $10^3/\text{mL}$, Lenfosit: $10^3/\text{mL}$, Hemoglobin: g/dL Trombosit: $10^3/\text{mL}$, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

Şekil 7. Hastaların on sekizinci aydaki prolaktin düzeyi ile trombosit sayısı, açlık plazma glukozu ve glikozile hemoglobin seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin

Yirmi dördüncü aydaki PRL_düzeyleri ile bazı metabolik değişkenler arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Prolaktin düzeyi ile WBC ($\rho=-0,274$; $p=0,017$) ve LDL düzeyi ($\rho=-0,361$; $p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler bulunmuştur (**Şekil 8**). Buna karşın nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, APG, AST, ALT, BUN, kreatin, HbA1c, total kolesterol, HDL ve trigliserid ile PRL düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 11**).

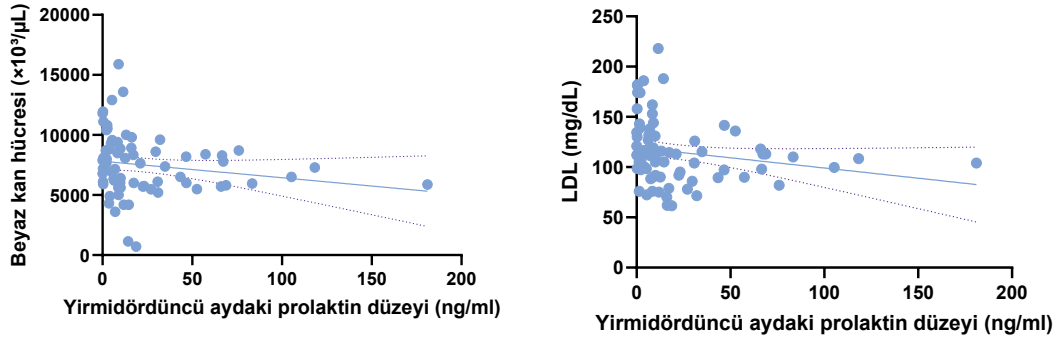
Tablo 11. Hastaların yirmi dördüncü aydaki aydaki PRL düzeyleri ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki

Metabolik değişkenlerin yirmidördüncü ayda ölçülen değerleri	Yirmidördüncü aydaki PRL düzeyi(ortanca:9,80)	
	ρ	p-değeri
Beyaz kan hücresi	-0,274	0,017
Nötrofil	-0,223	0,054
Lenfosit	-0,117	0,318
Hemoglobin	0,055	0,636
Trombosit	-0,168	0,150
APG	-0,167	0,153
AST	-0,009	0,937
ALT	0,096	0,411
BUN	-0,079	0,502
Kreatin	-0,052	0,656
HbA1c	-0,010	0,935
Total kolesterol	-0,213	0,067
HDL	-0,027	0,816
LDL	-0,361	0,001
Trigliserid	-0,124	0,290

Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PRL: Prolaktin

Birimler: Beyaz kan hücresi: $10^3/\text{mL}$, Nötrofil: $10^3/\text{mL}$, Lenfosit: $10^3/\text{mL}$, Hemoglobin: g/dL Trombosit: $10^3/\text{mL}$, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

Şekil 8. Hastaların yirmi dördüncü aydaki prolaktin düzeyi ile beyaz kan hücresi sayısı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Kısaltmalar: LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Tablo 12’ye göre metabolik değişkenlerde zamana bağlı değişimler incelendiğinde WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, APG, AST, ALT, BUN ve kreatinin değerlerinde tedavi süresince anlamlı bir değişim izlenmedi ($p>0,05$). Buna karşın HbA1c düzeylerinde zamanla anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$) ve post-hoc analizde 18. ay ile 24. ay arasında fark bulundu. Total kolesterol düzeyleri açısından da anlamlı değişim görüldü ($p=0,003$) ve bu farklılığın 12. ay ile 24. ay arasındaki karşılaştırmadan kaynaklandığı belirlendi. HDL düzeylerinde anlamlı bir artış izlendi ($p<0,001$); Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda 6. ay ile 24. ay arasında ve ayrıca başlangıç ile 24. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Şekil 9**). LDL düzeylerinde ise genel olarak zamana bağlı anlamlı bir azalma gözlenirse de ($p=0,004$), Bonferroni düzeltmesi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda bu değişimin belirli zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü.

Tablo 12. Metabolik değişkenlerde zamana tedaviye bağlı değişimler

Değişken	Başlangıç	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay	p-değeri
Beyaz kan hücresi ^b	7800,0 (6390,0 – 9200,0)	7600,0 (6300,0 – 9180,0)	7800,0 (6600,0 – 9010,0)	7110,0 (5910,0 – 9200,0)	7540,0 (5900,0 – 8700,0)	0,777
Nötrofil ^b	4400,0 (3100,0 – 5500,0)	4300,0 (3300,0 – 5400,0)	4430,0 (3600,0 – 5500,0)	4400,0 (3270,0 – 5600,0)	4200,0 (3080,0 – 5400,0)	0,774

Tablo 12 devamı

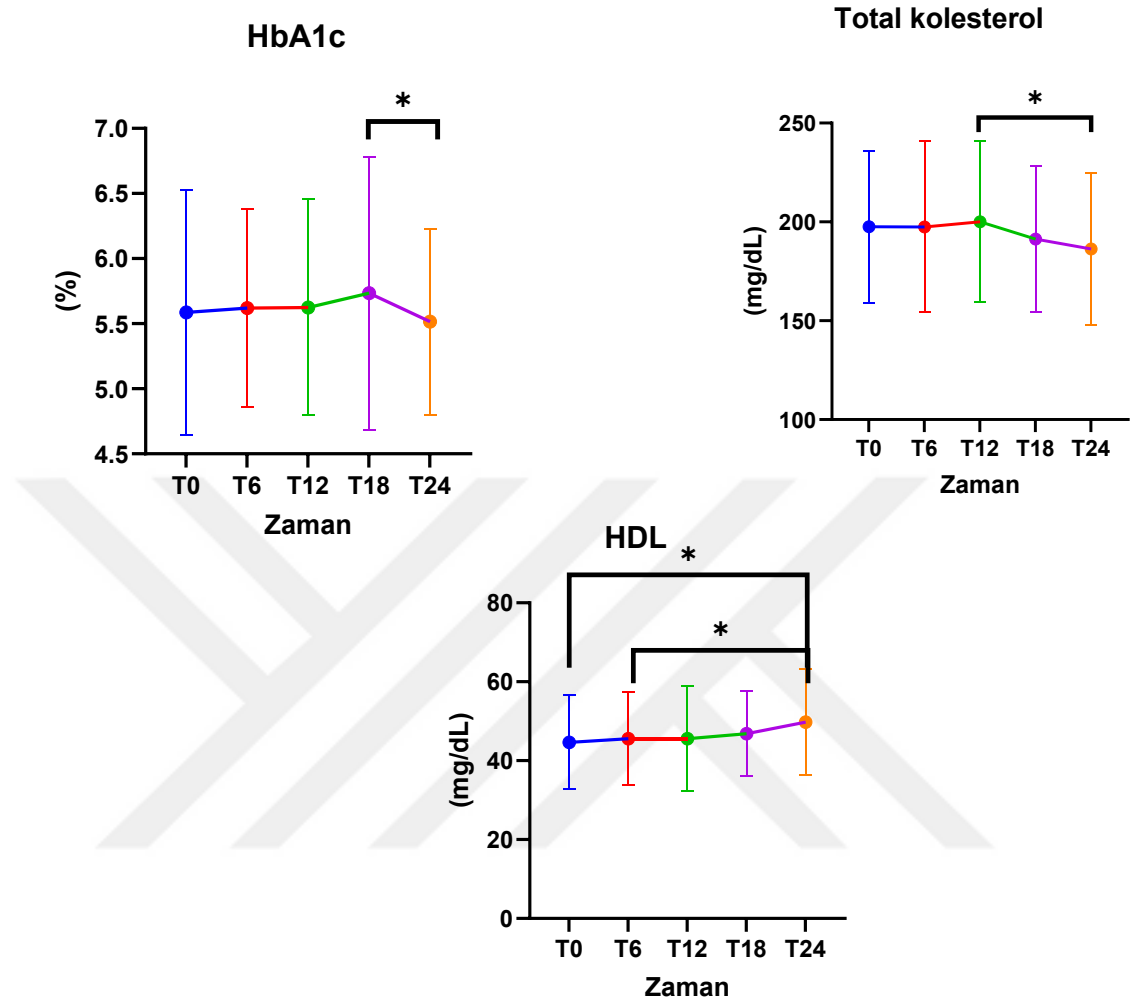
Lenfosit ^a	2621,6 ±832,9	2531,3 ±807,8	2497,1 ±778,8	2525,7 ±703,8	2826,7 ±1921,0	0,573
Hemoglobin ^a	13,05±1,49	13,08±1,46	13,19±1,48	13,07±1,52	13,02±1,52	0,704
Trombosit	283826,7 ±68718,3	274397,3 ±80274,6	273080,0 ±71639,1	275520,0 ±67281,0	271333,3 ±71064,9	0,360
APG ^b	92,0 (86,0 – 100,0)	91,0 (83,5 – 101,0)	90,0 (84,0 – 100,0)	91,0 (84,0 – 100,0)	90,0 (83,0 – 98,0)	0,366
AST ^b	19,0 (16,0 – 24,0)	19,0 (16,0 – 22,0)	18,0 (16,0 – 22,0)	18,0 (15,0 – 22,0)	18,0 (16,0 – 21,0)	0,245
ALT ^b	18,0 (13,0 – 25,0)	17,0 (13,0 – 25,0)	16,0 (12,0 – 23,0)	16,0 (11,0 – 22,0)	17,0 (12,0 – 23,0)	0,108
BUN ^b	11,0 (8,2 – 13,0)	11,0 (8,0 – 13,5)	9,7 (8,0 – 14,0)	10,0 (8,0 – 13,0)	10,4 (8,6 – 12,6)	0,662
Kreatin ^a	0,66±0,20	0,65±0,17	0,66±0,16	0,66±0,16	0,65±0,18	0,879
HbA1c ^b	5,55 (5,30 – 5,90)	5,50 (5,20 – 5,80)	5,50 (5,25 – 5,73)	5,55 (5,20 – 5,83)	5,40 (5,10 – 5,70)	<0,001 (*)
Total kolesterol ^a	197,57 ±38,54	197,49 ±43,21	200,09 ±40,80	191,34 ±36,69	188,26 ±38,49	0,003 (**)
HDL ^a	44,61 ±11,93	45,53 ±11,78	45,54 ±13,28	46,85 ±10,68	49,74 ±13,44	<0,001 (***) (****)
LDL ^a	124,54 ±33,94	125,14 ±36,21	125,29 ±33,90	118,61 ±31,75	114,90 ±31,99	0,004
Trigliserid ^b	116,0 (80,8 – 185,5)	107,5 (79,2 – 179,0)	112,5 (79,8-189,3)	121,5 (81,5-193,0)	116,5 (81,8-156,3)	0,086

(*): 18. ay – 24. ay karşılaştırması için p<0,005; (**): 12. ay – 24. ay karşılaştırması için p<0,005; (***): 6. ay – 24. ay karşılaştırması için p<0,005; (****): Başlangıç – 24. ay karşılaştırması için p<0,005

Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Birimler: Beyaz kan hücresi: 10³/mL, Nötrofil: 10³/mL, Lenfosit: 10³/mL, Hemoglobin: g/dL Trombosit: 10³/mL, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

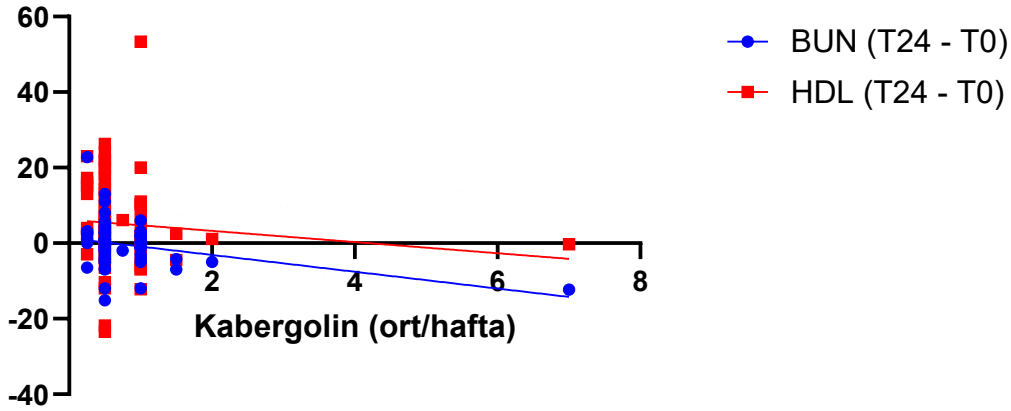
Şekil 9. Metabolik değişkenlerde tedaviye bağlı anlamlı değişimler gösteren parametreler



T0: Başlangıç, T6: Altıncı ay, T12: On ikinci ay, T18: On sekizinci ay, T24: Yirmi dördüncü ay.
Kısaltmalar: HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Haftalık ortalama kabergolin dozu ile metabolik değişkenlerde tedavi süresince (24. ay – başlangıç farkı) meydana gelen değişimler incelendiğinde, BUN ($\rho=-0,256$; $p=0,027$) ve HDL ($\rho=-0,263$; $p=0,022$) düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyonlar saptandı (Şekil 10). Buna göre, kabergolin dozundaki artışın tedavi süresince BUN ve HDL düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu görüldü. Diğer metabolik parametreler ile haftalık kabergolin dozu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 13).

Şekil 10. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile kan üre azotu (BUN) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değişimi (yirmi dördüncü ay eksi başlangıç) arasındaki anlamlı ilişki



Kısaltmalar: BUN: Kan Üre Azotu, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, T24: Yirmi dördüncü ay, T0: Başlangıç

Tablo 13. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile metabolik değişkenlerde zamana bağlı olan değişim (yirmi dördüncü ay eksi başlangıç) arasındaki ilişki.

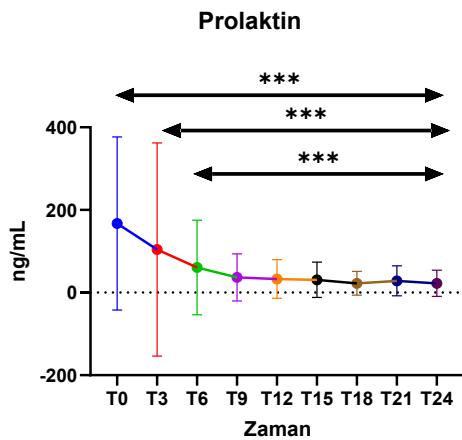
	Haftalık ortalama kabergolin dozu	
	rho	p-değeri
Beyaz kan hücresi	0,074	0,527
Nötrofil	0,039	0,740
Lenfosit	0,116	0,323
Hemoglobin	0,169	0,147
Trombosit	0,072	0,541
APG	-0,123	0,294
AST	-0,025	0,828
ALT	-0,013	0,910
BUN	-0,256	0,027
Kreatin	-0,139	0,235
HbA1c	0,124	0,292
Total kolesterol	0,038	0,744
HDL	-0,263	0,022
LDL	0,012	0,917
Trigliserid	-0,050	0,670

Kısaltmalar: APG: Açlık Plazma Glukozu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Birimler: Beyaz kan hücresi: $10^3/\text{mL}$, Nötrofil: $10^3/\text{mL}$, Lenfosit: $10^3/\text{mL}$, Hemogloblin: g/dL Trombosit: $10^3/\text{mL}$, APG:mg/dl, AST: U/L, ALT: U/L, BUN:mg/dl, Kreatinin:mg/dl, HbA1c: %, Total kolesterol: mg/dl, HDL: mg/dl, LDL: mg/dl, Trigliserit: mg/dl

Hormon düzeylerinde zamana bağlı değişimler incelendiğinde, kortizol, PRL ve GH için çoklu tekrarlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla $p=0,014$; $p<0,001$; $p=0,009$). Ancak Bonferroni düzeltmesiyle yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında yalnızca PRL değerlerinde anlamlı farklılıkların devam ettiği görüldü. Buna göre, başlangıçtaki PRL düzeyleri ile sonraki tüm zaman noktaları (T3, T6, T9, T12, T15, T18, T21 ve T24) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Ayrıca T3 ile sonraki zaman noktaları (T6–T24) ve T6 ile sonraki zaman noktaları (T9–T24) arasında da anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Ancak T6’dan sonraki dönemlerde azalma eğilimi devam etse de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark ortaya çıkmadı (**Şekil 11**). Bu bulgu, tedavinin özellikle ilk altı ay içinde PRL düzeylerini belirgin biçimde düşürdüğünü, sonrasında ise bu etkinin daha çok stabilizasyon şeklinde sürdüğünü göstermektedir. Buna karşın kortizol ve GH düzeylerinde çoklu analizde anlamlı farklılık gözlemlense de ikili karşılaştırmalarda bu değişimlerin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı belirlendi. Diğer hormon parametrelerinde (ACTH, FSH, LH, E2, PRG, IGF, TSH ve FT4) ise tedavi süresi boyunca anlamlı değişim izlenmedi (**Tablo 14**).

Şekil 11. Metabolik değişkenlerde tedaviye bağlı anlamlı değişimler gösteren parametreler



Kısaltmalar: T0: Başlangıç, T3: Üçüncü ay, T6: Altıncı ay, T9: Dokuzuncu ay, T10: Onuncu ay, T12: On ikinci ay, T15: On beşinci ay, T18: On sekizinci ay, T21: Yirmi birinci ay, T24: Yirmi dördüncü ay

Tablo 14. Hormonlarda tedaviye bağıl değişimler

Hormon	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18	T21	T24	p- değeri
ACTH ^a	22,72± 19,45	25,11± 3,36	21,08± 12,98	23,50± 17,10	21,75± 11,66	21,52± 12,22	23,04± 14,14	21,36± 12,27	22,83± 13,05	0,512
KRZL ^b	8,14 (6,23- 10,92)	8,97 (5,93- 11,84)	7,80 (5,29- 10,47)	7,80 (5,61- 10,91)	8,81 (6,37- 12,32)	8,52 (5,76- 12,41)	8,56 (5,62- 10,27)	7,66 (5,67- 10,08)	7,11 (4,67- 12,25)	0,014
FSH ^b	4,93 (2,97- 7,61)	5,29 (3,94- 8,13)	4,69 (3,87- 10,33)	5,74 (3,44- 9,59)	5,95 (3,23- 8,72)	5,56 (3,26- 11,93)	6,69 (3,93- 10,84)	5,41 (3,73- 10,30)	5,57 (3,74- 11,37)	0,252
LH ^b	2,41 (0,98- 6,06)	3,30 (1,05- 5,64)	3,20 (1,74- 5,39)	4,07 (1,89- 7,71)	3,89 (1,91- 7,07)	3,98 (2,34- 7,15)	3,76 (2,11- 6,56)	3,49 (1,52- 8,11)	4,02 (1,90- 9,34)	0,500
E2 ^b	36,5 (16,0- 75,5)	68,6 (31,0- 136,5)	63,5 (32,7- 123,0)	55,9 (26,4- 103,0)	65,6 (18,0- 120,0)	45,0 (29,6- 124,2)	62,5 (22,0- 116,8)	58,0 (28,0- 98,6)	65,0 (15,0- 105,5)	0,456
PRG ^b	0,24 (0,13- 1,05)	0,57 (0,09- 1,70)	1,06 (0,16- 6,72)	0,36 (0,15- 1,53)	0,43 (0,13- 4,32)	0,78 (0,15- 1,90)	0,65 (0,29- 0,98)	0,76 (0,22- 6,93)	0,56 (0,25- 3,10)	0,293
PRL ^b	113,6 (72,4- 200,0)	37,54 (6,46- 99,90)	18,45 (2,95- 52,98)	13,83 (1,46- 43,97)	11,26 (1,65- 56,80)	14,89 (1,82- 35,80)	11,53 (2,54- 29,20)	12,63 (3,42- 43,87)	9,80 (2,67- 27,01)	<0,001 (*) (**) (***)
GH ^b	0,36 (0,08- 1,13)	0,28 (0,11- 0,71)	0,21 (0,09- 0,57)	0,20 (0,09- 0,82)	0,14 (0,07- 0,59)	0,15 (0,05- 0,71)	0,21 (0,05- 1,01)	0,08 (0,05- 0,88)	0,19 (0,05- 0,93)	0,009
IGF ^b	127,5 (98,6- 181,0)	136,5 (88,1- 192,5)	144,3 (96,4- 185,8)	143,0 (85,7- 199,0)	131,5 (96,3- 175,5)	134,0 (88,1- 202,2)	127,5 (88,5- 189,5)	114,5 (71,7- 198,0)	124,0 (84,6- 186,3)	0,181
TSH ^b	1,33 (0,99- 2,18)	1,53 (1,05- 1,97)	1,40 (1,02- 2,30)	1,60 (0,89- 2,36)	1,54 (0,93- 2,49)	1,56 (0,88- 2,25)	1,48 (0,95- 2,30)	1,37 (0,84- 2,11)	1,43 (0,90- 2,14)	0,240
FT4 ^b	0,78 (0,68- 0,93)	0,82 (0,72- 0,93)	0,84 (0,71- 0,96)	0,80 (0,72- 0,96)	0,82 (0,70- 0,99)	0,81 (0,70- 0,94)	0,84 (0,71- 0,97)	0,84 (0,75- 0,99)	0,86 (0,70- 1,00)	0,382

(*): T0 ile diğer tüm zaman aralıklarının ikili karşılaştırmaları için p<0,0014 (0,05/36)

(**): T3 ile T6 – T24’ü kapsayan zaman aralıklarının ikili karşılaştırmaları için p<0,0014 (0,05/36)

(***) T6 ile T9 – T24’ü kapsayan zaman aralıklarının ikili karşılaştırmaları için p<0,0014 (0,05/36)

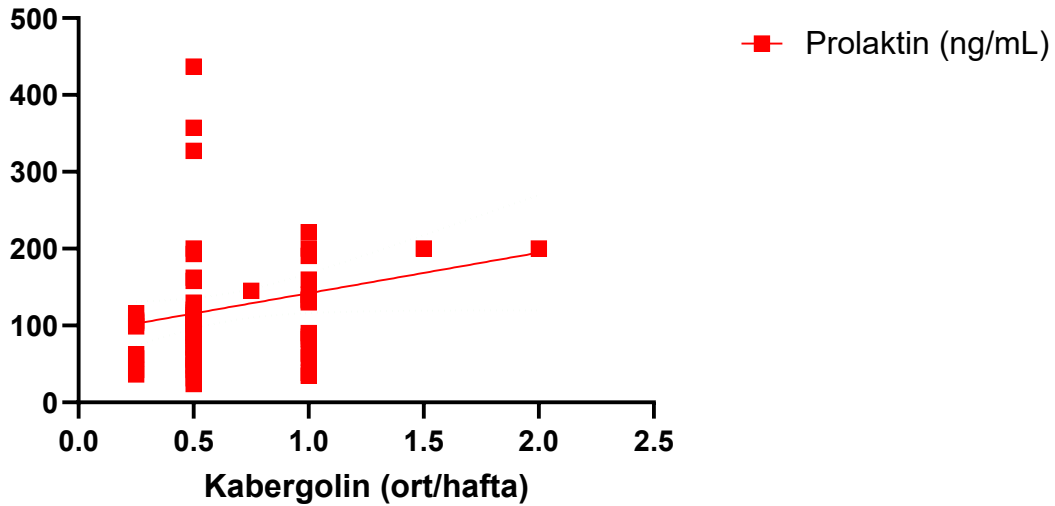
a: ortalama±standart sapma, b: ortanca (%25- %75)

Kısaltmalar: ACTH: Adrenokortikotrop Hormon, KRZL: Kortizol, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, E2: Östradiol, PRG: Progesteron, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, FT4: Serbest Tiroksin, T0: Başlangıç, T3: Üçüncü ay, T6: Altıncı ay, T9: Dokuzuncu ay, T10: Onuncu ay, T12: On ikinci ay, T15: On beşinci ay, T18: On sekizinci ay, T21: Yirmi birinci ay, T24: Yirmi dördüncü ay

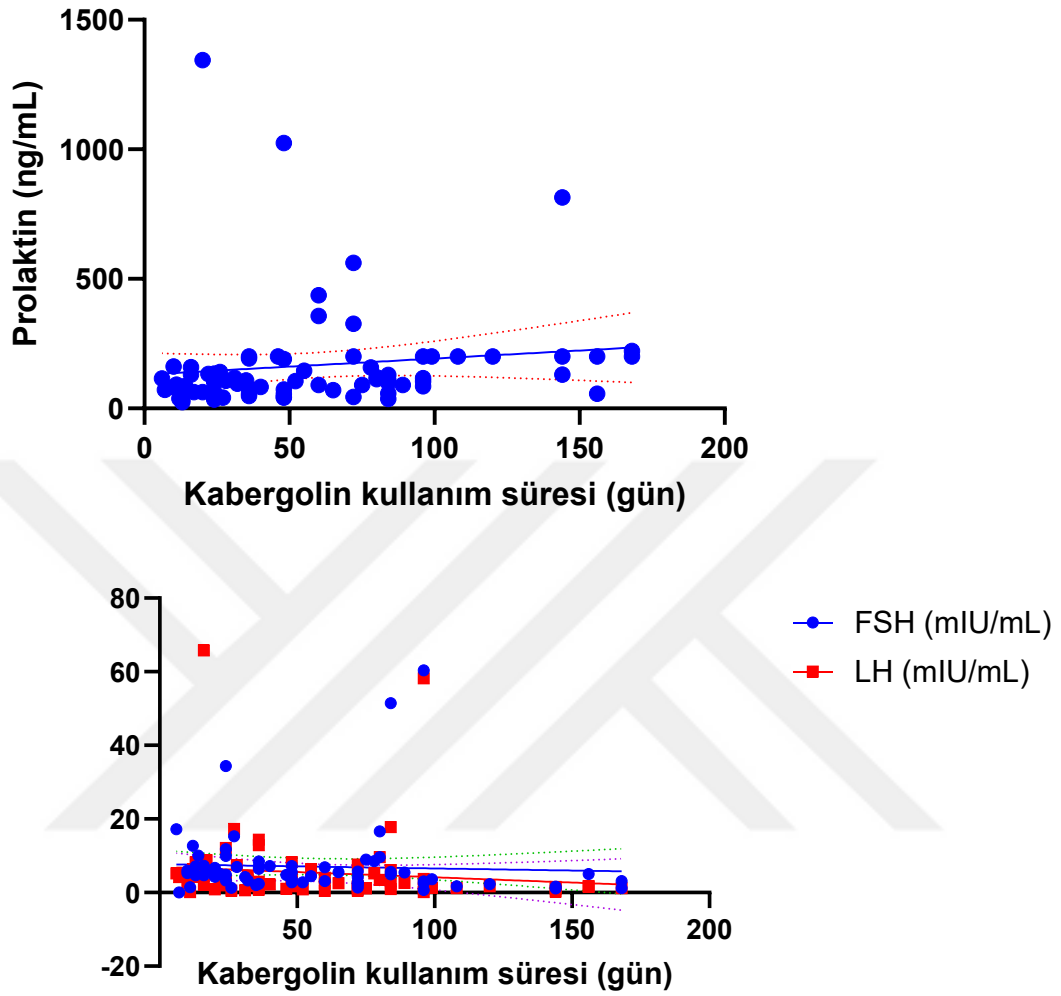
Birimler: ACTH:pg/mL, KRZL: µg/dL, FSH: mIU/mL, LH: mIU/mL, E2: pg/mL, PRG: ng/mL, PRL:ng/mL, GH: ng/mL, IGF: ng/mL, TSH: mIU/L, ft4: ng/dL

Haftalık ortalama kabergolin dozu ile hormon düzeyleri arasındaki ilişkilerde, PRL ile pozitif ($\rho=0,286$; $p=0,013$) ve FSH ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($\rho=-0,268$; $p=0,020$). LH ile ise negatif yönde anlamlılık sınırında ilişki bulunmuştur ($\rho=-0,226$; $p=0,052$). Diğer hormon parametreleri (ACTH, kortizol, östradiol, progesteron, GH, IGF, TSH ve FT4) ile haftalık kabergolin dozu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Kabergolin kullanım süresi açısından bakıldığında ise PRL ile pozitif ($\rho=0,358$; $p=0,002$), FSH ($\rho=-0,295$; $p=0,010$) ve LH ($\rho=-0,316$; $p=0,006$) ile negatif yönde anlamlı ilişkiler belirlenmiştir (**Şekil 12 ve 13**). Bunun dışında ACTH, kortizol, östradiol, progesteron, GH, IGF, TSH ve FT4 ile kabergolin kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**Tablo 15**).

Şekil 12. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile prolaktin hormon seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Şekil 13. Kabergolin kullanım süresi ile prolaktin, FSH ve LH seviyesi arasındaki anlamlı ilişki



Kısaltmalar: FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon

Tablo 15. Hormonların başlangıçtaki seviyesi ile haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki

	Haftalık ortalama kabergolin dozu		Kabergolin kullanım süresi	
	rho	p-değeri	rho	p-değeri
ACTH	0,057	0,630	-0,013	0,914
Kortizol	0,079	0,502	0,066	0,573
FSH	-0,268	0,020	-0,295	0,010
LH	-0,226	0,052	-0,316	0,006
Östradiol	-0,098	0,448	-0,200	0,120

Tablo 15 devamı

Progesteron	-0,054	0,710	-0,071	0,625
PRL	0,286	0,013	0,358	0,002
GH	-0,117	0,327	0,061	0,609
IGF	0,046	0,699	-0,003	0,983
TSH	-0,148	0,204	-0,199	0,086
FT4	-0,089	0,450	-0,073	0,531

Kısaltmalar: ACTH: Adrenokortikotrop Hormon, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, GH: Büyüme Hormonu, IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, FT4: Serbest Tiroksin, PRL: Prolaktin

Birimler: ACTH: pg/ml, Kortizol: µg/dl, FSH: mIU/mL, LH: mIU/mL, Östradiol: pg/mL, Progesteron: ng/mL, PRL: ng/mL, GH: ng/mL, IGF: ng/mL, TSH: mIU/L, FT4: ng/dL

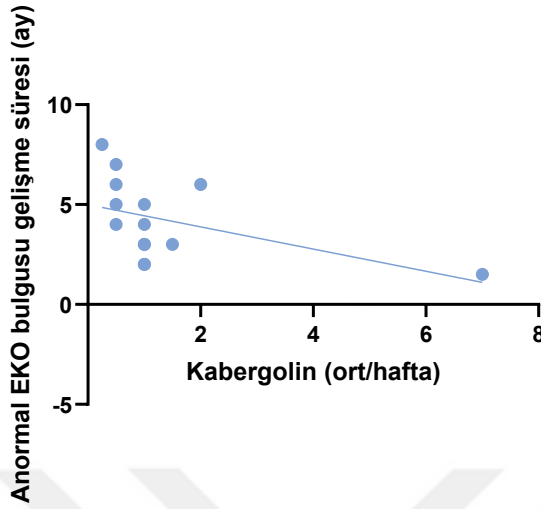
Ekokardiyografi bulguları ile kabergolin tedavi parametreleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Kabergolin kullanım süresi ile anormal EKO bulgusu görülme ihtimali arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlenmiştir ($\rho=0,332$; $p=0,034$). Ayrıca EKO bulgusu gelişme süresi açısından değerlendirildiğinde, haftalık ortalama kabergolin dozu ile güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır ($\rho=-0,620$; $p=0,018$) (**Şekil 14**). Ayrıca, haftalık ortalama kabergolin dozu ile anormal EKO bulgusu görülme ihtimali arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olsa da ($\rho=-0,264$), bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,096$). Bu sonuçlar, kabergolin dozunun artışıyla birlikte anormal EKO bulgularının gelişme süresinin azalacağını göstermektedir. (**Tablo 16**).

Tablo 16. Hastaların ekokardiyografi bulguları ile haftalık ortalama kabergolin dozu ve kabergolin kullanım süresi arasındaki ilişki

	Haftalık ortalama kabergolin dozu		Kabergolin kullanım süresi	
	ρ	p-değeri	ρ	p-değeri
EKO bulgusu	-0,264	0,096	0,332	0,034
EKO bulgusu gelişme süresi	-0,620	0,018	-0,036	0,903

Kısaltmalar: EKO: Ekokardiyografi

Şekil 14. Haftalık ortalama kabergolin dozu ile anormal EKO bulgusu gelişme süresi arasındaki anlamlı korelasyon



Kısaltmalar: EKO: Ekokardiyografi

Hipofiz yetmezliği ile cerrahi ve adenom boyutu arasındaki ilişkiler incelendiğinde, hipofiz yetmezliği ile cerrahi varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon ($\rho=0,417$; $p<0,001$) saptandı. Ayrıca mikroadenom varlığı ile hipofiz yetmezliği arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunurken ($\rho=-0,528$; $p<0,001$), mikroadenom boyutu ile pozitif ilişki gösterdiği belirlendi ($\rho=0,389$; $p=0,017$). Makroadenom varlığı ($\rho=0,528$; $p<0,001$) ve makroadenom boyutu ($\rho=0,557$; $p<0,001$) da hipofiz yetmezliği ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Bu sonuçlar, özellikle makroadenom varlığı ve artan adenom boyutunun hipofiz yetmezliği gelişimiyle güçlü biçimde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (**Tablo 17**)

Tablo 17. Hipofiz yetmezliği ile cerrahi ve adenom boyutu arasındaki ilişki

	Hipofiz yetmezliği	
	ρ	p-değeri
Cerrahi	0,417	<0,001
Mikroadenom varlığı	-0,528	<0,001
Mikroadenom boyutu	0,389	0,017
Makroadenom varlığı	0,528	<0,001
Makroadenom boyutu	0,557	<0,001

5. TARTIŞMA

Prolaktinoma tanısı alan ve kabergolin tedavisi başlanan hastalarda tedavi sonuçlarını ve tedavinin PRL ve diğer hormonlar üzerine, ayrıca metabolik parametreler ve kardiyak riskler üzerine olan etkisinin belirlenmesinin birincil olarak amaçlandığı bu çalışmada; başlangıçtaki yüksek PRL düzeyinin erkek cinsiyet, yüksek vücut ağırlığı / VKİ, alkol kullanımı, makroadenom varlığı ve yüksek düzeyde kreatinin ve TG ile ilişkili olduğu tespit edildi. Ayrıca başlangıçtaki PRL düzeyi yükseldikçe galaktore, hipogonadizm, nörolojik bulgu ve hipertansiyon gelişme riskinin yükseldiği tespit edildi. Makroadenom varlığı ve yüksek makroadenom alanı hipofiz yetmezliği ile ilişkiliydi. Kabergolin tedavisi ile HbA1c, total kolesterol ve LDL de azalma, HDL düzeyinde artma ve PRL düzeyinde yüksek seviyede bir düşme gözlemlendi. Kabergolin kullanım süresi arttıkça anormal EKO bulgusu görülme ihtimalinde artma olduğu tespit edildi. Ayrıca, ortalama haftalık kabergolin dozu arttıkça anormal EKO bulgusu gelişme süresinin erken olabileceği belirlendi.

Bu çalışmanın bulguları, kabergolin tedavisinin yalnızca tümör kontrolüyle sınırlı kalmayıp, metabolik parametreler üzerinde de belirgin iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Bu olumlu sonuçların yanı sıra, olumsuz bir sonuç olarak, kabergolin dozu ve kullanım süresinin anormal EKO bulguları ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Prolaktinoma, hormon salgılayan hipofiz tümörlerinin en yaygın olanıdır ve tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Genellikle en önemli klinik bulgular her iki cinsiyette de infertilite, gonadal ve cinsel işlev bozukluklarıdır (82). Prolaktinomaların görülme sıklığının yüksek olması ve çeşitli disfonksiyonlara neden olmalarından dolayı demografik ve klinik değişkenlerle olan ilişkilerinin belirlenmesi geçmişteki birçok araştırmaya konu olmuştur. Prolaktinomaların cinsiyete bağlı farklılıklarını inceleyen geçmiş çalışmalarda, erkek hastalarda tümörlerin kadınlara kıyasla daha büyük boyutta ve daha yüksek serum PRL düzeylerine sahip olduğu, buna bağlı olarak görme bozukluğu ve hipopituitarizm gibi bazı bulgularının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (143,144). Bununla birlikte, genel literatürde prolaktinoma sıklığının kadınlarda daha fazla olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Örneğin, Kirsch ve ark., yayınladıkları derlemede 20-40 yaş arasındaki kadınlarda prolaktinoma görülme riskinin daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (142). Ayrıca güncel bir

çalışmada, prolaktinoma tanısı alan kadın sayısının erkek sayısına oranla 2 kat fazla olduğu görülmektedir (145). Bu bilgiler, cinsiyet ile prolaktinoma görülme sıklığı açısından literatürde bir homojenite olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, rastgele oluşturulan örnekleme kadın hasta sayısının erkek hasta sayısından nerdeyse iki kat fazla olduğu görülmektedir. Bu yönüyle, oluşturulan örneklemin cinsiyet dağılımı bakımından genel literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Kadınlarda prolaktinoma sıklığının erkeklerden daha fazla olmasının nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen, östrojen etkisi ve farklı genetik ve moleküler düzenleyicilerin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Östrojenin hipofizdeki laktotrof hücreler üzerinde proliferatif etkisi vardır; bu hormon, hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını uyararak PRL üreten adenomların gelişme riskini artırabilir. Ayrıca, östrojen sinyal yollarına bağlı genlerin ifadesi kadınlarda daha belirgin olabilir (146). Bunun yanında, prolaktinoma gelişiminde rol oynayan bazı genetik farklılıkların (örneğin X kromozomu üzerindeki genler veya östrojenle ilişkili transkripsiyon faktörleri) cinsiyete özgü düzenlenmesi, tümör oluşumunda biyolojik yatkınlık farkına yol açabilir (146). Çalışmamızın dikkat çeken bulgularından biri de başlangıç PRL düzey yüksekliği ve semptom şiddetinin erkek cinsiyetle ilişkili olmasıdır. Bu durum, erkeklerde hipogonadizm semptom ve bulgularının gizlenmesi veya semptomların daha geç fark edilmesi gibi nedenlerle tanı gecikmesi ile bağlantılı olabilir (147).

Prolaktinomalı hastaların yaş aralığı incelendiğinde, sıklıkla çalışma örneklemelerini 20-50 yaş arasındaki bireylerin oluşturduğu görülmektedir (143,145). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar da bu yaş sınırını doğrulayan sonuçlar bildirmişlerdir (148). Vücut ağırlığı ve yağ dokusu açısından değerlendirildiğinde, literatürde prolaktinomaların hem vücut ağırlığında hem de yağ dokusu miktarında artışa yol açtığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır (136,142,147). Çalışmamızın bulguları incelendiğinde, örneklemin genel yaş ortalamasının 45 yaş olduğu ve dolayısıyla tanı yaşının bundan biraz daha düşük olduğu görülmektedir. Yaş parametresi bakımından örneklemin genel literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir. Ayrıca çalışmamızda başlangıç PRL düzeyi ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif bir ilişkinin tespit edilmiş olması da sonuçlarımızın genel literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Kilo artışı ile PRL düzeyi arasındaki ilişkinin patogenezinde, yüksek düzeydeki prolaktinin, hipotalamustaki arkuat çekirdek üzerinden iştah ve tokluk

mekanizmalarını etkileyerek kilo artışına katkıda bulunması, ayrıca kronik olarak yüksek PRL düzeylerinin, leptin duyarsızlığına yol açarak iştah baskılanmasını engellemesi yoluyla hiperfaji ve kilo artışına neden olması sayılabilir (149).

Genel olarak yukarıdaki bilgilere bakıldığında, çalışma örnekleminin cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığı gibi demografik ve fiziksel özelliklerinin ve bunların başlangıçtaki PRL düzeyi ile olan ilişkisinin genel literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir. Bu doğrultuda, kabergolin tedavisinin metabolik parametreler, hormon düzeyleri ve kardiyak riskler üzerindeki etkisini değerlendirmede rol oynayabilecek olası faktörlerin kontrol altına alındığı ve bu nedenle kabergolinin etkilerinin bu değişkenlerden bağımsız olarak yorumlanabileceği düşünülmektedir.

Hiperprolaktineminin metabolik açıdan olumsuz etkiler oluşturduğu bilinmektedir (150) ve ilk basamak tedavide genellikle dopamin agonistleri olan bromokriptin ve kabergolin tercih edilir (151). Geçmiş çalışmalarda, kabergolinin hiperprolaktinemi ve bunun sonucu olan metabolik sendrom üzerine olan etkisinin sıklıkla incelendiği görülmektedir (118, 123, 152,153, 154, 155, 156). Bu çalışmalarla yapılan güncel bir sistematik derlemeye bakıldığında, söz konusu çalışmalarda VKİ, LDL, kolesterol ve insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) dâhil olmak üzere metabolik parametrelerdeki değişimlerin araştırılmış olduğu görülmektedir (142). Bu çalışmalarda, ortalama örneklem büyüklüğü 28 olup, çalışmaların çoğu prospektif olarak dizayn edilmişti. Tüm çalışmaların genelinde hastaların başlangıçtaki ortalama yaşı 35,1 yıl olarak bildirilmiştir. Katılımcıların yaklaşık %51'i kadın olup, tümörlerin %43'ü makroprolaktinomaydı. Çalışmaların tamamında tedavi olarak DA kullanılmıştı. Bu çalışmalardan ikisinde tıbbi tedaviye ek olarak hipofiz cerrahisi de uygulanmıştı (142).

Metabolik parametrelere bakıldığında, çalışmaların yaklaşık yarısında ortalama 14,4 aylık DA tedavisi ile VKİ'nin ve çalışmaların çoğunda 12,2 aylık tedavi ile LDL'nin azaldığı rapor edilmiştir (142).

Çalışmamızda, hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından yukarıda özetlenen çalışmalara benzer bir örneklem grubu yer almaktadır. Bununla birlikte örneklem sayısı ortalama sayının yaklaşık üç katı civarındadır. Bu nedenle bulguların etki büyüklüğünün literatürdeki geçmiş çalışmalara göre daha yüksek olduğu söylenebilir. Bu çalışmada, metabolik parametrelerin tedaviye bağlı olan değişimlerine

bakıldığında; HbA1c, total kolesterol ve LDL'de azalma ve HDL'de artma olduğu; anlamlı iyileşme için de genel olarak 18-24 ay arasında bir süre boyunca kabergolin tedavisinin gerektiği görülmektedir. Bu veriler geçmiş çalışmaların verileriyle kıyaslandığında, çalışmamızda metabolik parametrelerin daha fazlasında anlamlı iyileşme olduğu fakat bunun daha uzun sürede gerçekleştiği görülmektedir. Bulguların literatürdeki çalışmalara kıyasla daha uzun sürede (yaklaşık 18–24 ay) anlamlı iyileşme göstermesi, muhtemelen örneklemdaki hastaların başlangıçtaki endokrin ve metabolik profilinin daha bozulmuş olmasından kaynaklanmaktadır (123,153). Özellikle bazal PRL düzeylerinin yüksek olması, dopaminerjik tedaviye yanıt süresini uzatabilmekte; buna ek olarak, HbA1c, total kolesterol ve LDL düzeylerindeki başlangıç değerlerinin daha olumsuz olması, metabolik iyileşmenin zamansal dinamiklerini etkileyebilmektedir (157). Dolayısıyla, çalışmamızda gözlenen daha uzun tedavi süresine rağmen daha geniş spektrumda metabolik düzelme saptanması, bu parametrelerdeki başlangıç farklılıklarına bağlı olabilir. Ayrıca, çalışmamızda uygulanan kabergolin dozunun diğer çalışmalara göre düşük olması da yanıt süresinin uzamasına katkıda bulunmuş olabilir (152, 153).

Kabergolin tedavisi ile glukoz metabolizmasındaki iyileşmeye bakılacak olursa; derlenen çalışmaların yarısından fazlasında ortalama 16,7 aylık tedavi ile HOMA-IR'de iyileşme olduğu gösterilmiştir. Pirchio ve ark. (2021) glukoz profilindeki iyileşmenin prolaktin düzeyinden ziyade DA dozuyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (152). Çalışmamızda hasta sonuçları retrospektif incelendiğinden dolayı bazı parametrelerin yokluğu nedeniyle HOMA-IR hesaplanmamıştır. Bununla birlikte glukoz metabolizması açısından kilit rol oynayabilen HbA1c'de tedaviye bağlı olan değişimler incelenmiştir. HbA1c'de, özellikle 18. ayda düşen PRL değeri ile ilişkili olan iyileşme gözlemlenmiştir. Çalışmamızda HbA1c düzeylerindeki iyileşme süresinin literatürdeki ortalamaya yakın bir zaman aralığına denk geldiği söylenebilir (142).

Dopamin agonistlerinin HbA1c düzeyini düşürücü etkisi esas olarak üç mekanizma ile açıklanmaktadır. İlk olarak, hipotalamustaki D2 reseptörlerinin uyarılması sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak karaciğerin aşırı glukoz üretimini baskılar (139). İkinci olarak, periferik dokularda dopaminerjik uyarı insülin sinyalizasyonunu güçlendirerek insülin duyarlılığını artırır (158). Üçüncü olarak, dopamin agonistleri hipofizden ACTH ve büyüme hormonu salınımını baskılayarak

kortizol düzeylerini düşürür ve buna bağlı olarak glukoneogenezi azaltır (159). Bu mekanizmalarla birlikte glisemik kontrolün iyileşmesine ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşe yol açtığı söylenebilir.

Özetle, geçmiş literatür ve çalışmamızdaki bulgularından yapılan sentezde, dopamin agonistlerinin PRL düzeylerinin normalizasyonundaki rollerinin dışında, metabolik parametreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu güçlü biçimde göstermektedir.

Dopamin agonistlerinin, prolaktinomaların tedavisinde; serum PRL düzeylerinin normalleşmesi, adenom hacminin azalması ve gonadal fonksiyonların yeniden kazanılmasını sağladığı iyi bilinmektedir (64). Makroprolaktinomalı hastalarda dahi yüksek dopamin agonistlerinin etkinliğini koruduğu ve olguların %97'sinde görme alanlarında iyileşme, %60'ında serum PRL düzeylerinde normalleşme ve %74'ünde adenom hacminde azalma bildirilmiştir (159,160). Tedavide sıklıkla kullanılan kabergolinin dozları haftada 0,5–3,5 mg arasında değişmekte olup, Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış maksimum doz haftalık 2 mg'dır (147).

2023 yılında yayınlanan Hipofiz Derneği Uluslararası Uzlaşa Bildirisinde (*Pituitary Society International Consensus Statement*), altı aylık tedavi sonrasında anlamlı olarak düşen serum PRL düzeylerinin uzun dönemde PRL normalizasyonunun habercisi olduğu belirtilmiştir. Üst normal sınır düzeyine kadar olan PRL değerlerinde normalizasyon oranının %100, üst normal sınırın üç katına kadar olan değerlerde %61 ve üç katından yüksek düzeylerde ise %39 olduğu, geçmiş literatüre bakılarak söylenmiştir. Ayrıca, MR görüntülemeye saptanan adenom hacmindeki küçülmenin, uzun dönemli tümör hacmi azalmasıyla korelasyon gösterdiği; ancak bu sonuçların doz artırımı protokollerine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği belirtilmiştir (147).

Bu literatür bulguları, kabergolin tedavisinin etkinlik paterninin değerlendirilmesinde çalışmamız için de referans oluşturmaktadır. Öncelikle, çalışmamızda tedavide kullanılan haftalık kabergolin dozunun tavsiye edilen aralıkta fakat alt sınıra yakın olduğu ve tedavi süresince yüksek dozlara çıkılmadığı, doz artırımının konservatif bir aralıkta tutulduğu görülmektedir. Hastaların ortalama serum PRL düzeyleri ise üst normal sınırın üç katından daha yüksek bir düzeydeydi. Tedavi ile serum PRL düzeyinde zamana bağlı olan değişimlere bakıldığında, altıncı aya kadar sürekli anlamlı bir düşme olduğu ve serum PRL düzeyinin altıncı ay itibari ile normal

sınırlar içinde olduğu görülmektedir. Altıncı ay ile yirmi dördüncü ay arasında ise bir düşme eğilimi olmasına rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmiştir. Özetle çalışmamızda uygulanan tedavinin genel eğilime göre daha düşük dozlarda olduğu ve olumlu sonuçların beklenen sürede elde edildiği görülmektedir. Bu bulgular, kabergolin tedavisinde düşük doz uygulamalarının da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kabergolin tedavisi ile PRL düzeylerinde iyileşme gözlenmesi olağan dışı değildir; ancak tedavi sonunda PRL düzeyinin hangi aralıkta tutulması gerektiği hâlâ tartışmalı bir konudur (142). Literatürde, PRL'in yalnızca yüksek düzeylerinin değil, aynı zamanda çok düşük düzeylerinin de metabolik açıdan olumsuz sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda PRL düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu (yaklaşık 5 ng/mL'ye karşı 18 ng/mL) bildirilmiştir (161). Bazı uzun dönem kohort çalışmalarında, normal ya da normalin üst sınırına yakın PRL düzeylerinin (yaklaşık 16–35 ng/mL) tip 2 diyabet riskini azalttığı saptanmıştır (162). Benzer şekilde, yüksek-normal aralıkta (11–26 ng/mL) seyreden PRL düzeylerinin insülin direncine karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşın, düşük-normal düzeyler (1–5 ng/mL) veya belirgin yüksek düzeyler (>100 ng/mL) metabolik açıdan zararlı kabul edilmektedir (163). Hipoprolaktinematik kadınlarda glukoz, HbA1c, TG ve insülin direnci değerlerinin daha yüksek, HDL düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, prolaktin için bir “altın denge aralığı (*goldilocks zone*)” kavramı gündeme gelmiştir (142).

Çalışmamızın bulguları altın değer aralığı ile ilgili tartışma kapsamında değerlendirildiğinde, kabergolin tedavisinin PRL düzeylerini aşırı baskılamadan fizyolojik alt sınıra yakın bir düzeyde dengelediği görülmektedir. Başlangıçta ortanca 113,6 ng/mL olan PRL düzeyi, tedavinin sonunda yaklaşık 10 ng/mL'ye düşmüş ve bu değer literatürde metabolik açıdan optimal olarak tanımlanan “*goldilocks zone*” aralığıyla uyumlu bulunmuştur. Bu dönemde HbA1c'de anlamlı azalma, HDL'de artış ve LDL ile total kolesterolde düşüş gözlenmesi, metabolik profilin olumlu yönde düzeldiğini göstermektedir. Bulgular, prolaktinin tamamen baskılanmasından ziyade fizyolojik sınırlar içinde tutulmasının metabolik denge açısından daha faydalı olduğunu ve kabergolin tedavisinin bu açıdan ideal bir denge sağladığı düşündürmektedir.

Prolaktinomali hastalarda diğ er hipofiz hormonlarının da değ erlendirilmesi, tümörün hipofizer dokuda oluşturabileceğ i baskı nedeniyle gelişebilecek sekonder hipopituitarizmin erken saptanması ve kabergolin tedavisinin dopaminerjik etkilerinin diğ er endokrin akslar üzerindeki olası yansımalarının izlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca kortizol, GH, gonadotropin ve tiroid hormonlarının dengesi, tedavinin metabolik ve klinik sonuçlarını doğ rudan etkilemektedir. Bu nedenle hormonal izlemin, tedavinin hem etkinliğini hem de güvenliğini değ erlendirmede temel bir unsur olduğ u vurgulanmaktadır (164, 165).

Geçmiş ç alışmalara bakıldığında, kabergolin tedavisine verilen hormonal yanıtların heterojen olduğ u açıkça görülmektedir (156, 166, 167). Pala ve ark. (2015) yaptıkları ç alışmada, başlangıçta TSH, T4, FSH ve LH düzeyleri normal referans aralıkları içinde bulunmuştur; yani hastalarda belirgin hipotiroidi ya da gonadal aks baskılanması yoktu. Estradiol düzeyi ise anlamlı biçimde düşük olup (ortalama 52,7 pg/mL), hipogonadotropik hipogonadizme işaret etmekteydi. Kabergolin tedavisinin 3. ayında estradiol anlamlı biçimde artmış (87,7 pg/mL), ancak 6. ayda bu artış plato yapmıştır. TSH ve T4 değ erlerinde istatistiksel olarak anlamlı değ işim gözlenmemiştir, bu da tiroid aksının kabergolin tedavisinden etkilenmediğ i şeklinde yorumlanmıştır (156). Shimon ve ark. (2007) makroprolaktinomali erkeklerde testosteron düzeylerinin tedaviyle normalleştiğini ve hipogonadizmin geri döndüğ ünü göstermiştir. Bu bulgu, dopamin agonistlerinin gonadal aks üzerindeki düzeltici etkisini desteklediğ i şeklinde yorumlanmıştır (166). George ve ark. (2000) yaptıkları ç alışmada, makroprolaktinomali 9 hastayı ortalama 22 ay süreyle kabergolin (0,25–1,5 mg, haftada iki kez) tedavisiyle izlemişlerdir. Tedavi öncesinde tepe GH 4,34 mU/L, IGF-1 18,4 nmol/L ve kortizol 407,7 nmol/L olarak saptanmıştır. Tedavi sonunda GH yanıtı anlamlı biçimde artarak 33,5 mU/L'ye yükselmiş, IGF-1'de artış eğilimi izlenmiş, kortizol düzeylerinde ise anlamlı değ işiklik gözlenmemiştir (167).

Çalışmamızda, başlangıçta PRL düzeyi belirgin şekilde yüksek, diğ er hormonlar ise referans aralıklar içindeydi. Kabergolin tedavisi sonrası yalnızca PRL düzeyinde anlamlı bir azalma izlenmiş, diğ er hipofizer ve periferik hormonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değ işim olmamıştır. Bu durum, tedavinin seçici dopaminerjik etkisinin yalnızca laktotrop hücrelerle sınırlı kaldığını göstermektedir. Bununla birlikte, diğ er endokrin akslarda herhangi bir bozulma gözlenmemesi, kabergolin tedavisinin etkin ve

güvenli olduğunu göstermektedir. Genel olarak, çalışmamızda PRL normalleşmiş, diğer hormonal fonksiyonlar korunmuştur; bu da tedavinin klinik açıdan başarılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Prolaktinomalı hastalarda görülen metabolik sendromun kardiyovasküler sisteme de yansiyarak çeşitli kalp-damar hastalıklarına ait semptomlara yol açma olasılığı yüksektir. Hiperprolaktinemi, insülin direnci, aterojenik lipoprotein artışı, endotelial disfonksiyon ve düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir. Ayrıca, prolaktinin kan basıncı regülasyonu ve ateroskleroz gelişimi üzerinde rol oynayabileceği; düzeyinin düşürülmesinin ise insülin duyarlılığı ve endotelial fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmektedir (168, 169).

Güncel bir çalışmada, prolaktinoma hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-media kalınlığı ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmış ve 67 prolaktinoma hastası ve 57 sağlıklı kontrol incelenmiş, prolaktinoma grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı değerlerinin anlamlı biçimde daha yüksek olduğu, ancak sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonların normal seyrettiği bulunmuştur. Araştırmacılar, artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığının bu hasta grubunda kardiyovasküler riskin erken bir göstergesi olabileceğini ve bu ilişkinin HbA1c düzeyleri ile yakından bağlantılı olduğunu bildirmiştir (145). Toulis ve ark. (2018) tarafından yapılan geniş ölçekli, popülasyon temelli retrospektif kohort çalışmasında, prolaktinomalı erkek hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Altı yıllık izlem süresince, erkek hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansı 14,8/1000 kişi-yıl iken kontrol grubunda 8,7/1000 kişi-yıl olarak saptanmış ve ayarlanmış insidans oranı 1,94 (GA: 1,29–2,91) bulunmuştur. Buna karşın kadın hastalarda risk artışı gözlenmemiştir (aIRR $\approx$ 1.0). Araştırmacılar, bu cinsiyete özgü artmış riskin uzun süreli hiperprolaktinemi, hipogonadizm ve olası hipopituitarizmle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (170).

Çalışmamızda yukarıdaki araştırmalardan farklı olarak doğrudan kardiyak risk faktörleri (örneğin epikardiyal yağ dokusu kalınlığı veya karotis intima-media kalınlığı) değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, metabolik sendrom üzerinden elde edilen bulgular, prolaktinoma hastalarında benzer bir kardiyovasküler riskin dolaylı göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle başlangıçtaki yüksek prolaktin düzeyinin hem sistolik hem diyastolik kan basıncı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi bu

varsayımı destekler niteliktedir. Bu durum, prolaktinin vasküler tonus ve sodyum tutulumuna etkisiyle ilişkili olabilecek erken bir hipertansif eğilime işaret etmektedir (171).

Prolaktinoma tedavisinde etkinliği ve iyi tolere edilebilirliğiyle öne çıkan kabergolinin, uzun dönem kullanımda bazı kardiyak yan etkilerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda, prolaktinoma tanılı hastalarda kabergolin tedavisinin, bazı çalışmalarda kapak kalınlaşması ve regürjitasyon gibi anormal EKO bulgularla ilişkili olabileceğini gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (147, 172). Stiles ve ark. (2018), prolaktinoma veya hiperprolaktinemi nedeniyle düşük doz kabergolin tedavisi alan 836 hasta ve 1388 kontrolün EKO bulgularını değerlendirmiştir. Çalışma, kabergolin tedavisiyle triküspit kapak yetmezliği riskinin anlamlı derecede arttığını (OR = 3.74; %95 GA 1.79–7.8) göstermiştir (172). Yayınlanan Pituitary Society Uluslararası Konsensüs raporunda (2023), kabergolinin genel olarak iyi tolere edilen ve yüksek etkinliğe sahip bir DA olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, uzun süreli ve/veya yüksek doz kullanımda kardiyak kapak değişiklikleri ile ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar bulunduğu ve bu nedenle yüksek doz veya uzun dönem tedavi planlanan hastalarda ekokardiyografik taramanın önerildiği vurgulanmıştır (147). Kabergolinin kardiyak yan etkilerinin altında yatan mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır; dopamin D₂ reseptörlerinin yanı sıra kalp kapakçıklarındaki 5-HT_{2B} serotonin reseptörlerini de aktive edebilir. Bu durum, fibroblastların aşırı uyarılmasına ve kapak dokusunda fibrozis ile kalınlaşmaya yol açar. Zamanla kapak esnekliği azalır ve regürjitasyon gelişebilir (173, 174).

Çalışmamızda literatürle benzer olarak, haftalık ortalama kabergolin dozu arttıkça anormal EKO bulgusu gelişme süresinin azaldığı, yani kısa süre içinde anormal EKO bulgusunun gelişebileceği belirlendi. Ayrıca, kabergolin kullanım süresi arttıkça olumsuz EKO bulgusu görülme ihtimalinin arttığı görüldü. Bu konuda çalışmamızdaki kabergolin dozları düşük-orta düzeyde olmasına rağmen, doz ve tedavi süresiyle EKO bulguları arasındaki anlamlı korelasyon saptanmış olmasıdır. Bununla birlikte literatür, belirgin riskin genellikle yüksek haftalık veya kümülatif dozlarda ortaya çıktığını bildirmektedir (147, 171). Bu nedenle, çalışmanın bu bulguları, düşük dozlarda bile dikkatli kardiyak izlemin önemine işaret eden bir hipotez olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın en güçlü yönlerinden biri, prolaktinoma hastalarında kabergolin tedavisinin yalnızca hormonal yanıtını değil, aynı zamanda metabolik parametrelerin ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini birlikte değerlendiren kapsamlı bir analiz sunmasıdır. Bu çok yönlü yaklaşım, mevcut literatürde sınırlı sayıda çalışmadan ele alınan metabolik, endokrin ve kardiyak sistemler arasındaki etkileşimi bütüncül biçimde inceleme olanağı sağlamıştır. İkinci olarak, örneklem büyüklüğünün önceki benzer çalışmalara kıyasla daha yüksek olması, istatistiksel analizlerin gücünü artırmış ve özellikle korelasyon analizlerinde anlamlı sonuçların elde edilmesine katkı sağlamıştır. Ayrıca, çoklu zaman noktasında ölçüm yapılması, tedaviye bağlı dinamik değişimlerin izlenebilmesine olanak tanımış; bu da hem tedavi etkinliğini hem de olası yan etkileri daha güvenilir biçimde değerlendirme açısından önemli bir üstünlük sağlamıştır.

Bununla birlikte çalışmada bazı sınırlılıklar mevcuttur. Mikroadenom ve makroadenom olgularının tek grup olarak analiz edilmesi, tümör büyüklüğünün tedavi yanıtı ve metabolik/kardiyak etkiler üzerindeki farklı olası katkılarını ayırt etmeyi zorlaştırmıştır. Ayrıca, VKİ, kan basıncı ve adenom alanı gibi değişkenlerin yalnızca başlangıçta ölçülüp tedavi süresince izlenmemiş olması, kabergolin veya PRL düzeylerindeki değişimin bu parametreler üzerindeki etkisinin belirlenmesine engel olmuştur. Bunlara ek olarak, EKO değerlendirmesi tüm hastalara değil, yalnızca yarısına (%54,7) uygulanmış olup, bu durum örneklem yanlılığı oluşturabilir. Ayrıca EKO bulgularının çoğunun hafif düzeyde olması ve kardiyak biyobelirteçlerin (ör. BNP, troponin) ölçülmemiş olması, kardiyak etkilerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesini sınırlandırmıştır. Son olarak, çalışma tek merkezli ve retrospektif olduğundan, nedensel ilişki kurulması mümkün değildir ve bulgular hipotez oluşturucu niteliktedir. Çalışmamızda, tedavi sürecinde PRL düzeylerinde anlamlı bir düşüş elde edilirken, metabolik parametrelerde olumlu yönde sonuçlara yol açmıştır. Bununla birlikte, kabergolin tedavisinin süresi ve haftalık ortalama dozunun artmasıyla birlikte anormal EKO bulguların görülme olasılığında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu durum, uzun süreli DA kullanımında kardiyak izlem gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, makroadenom varlığının ve tümör boyutunun hipofiz yetmezliği gelişimiyle pozitif korelasyon göstermesi, bu hastalarda düzenli endokrin takip ve görüntüleme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

- 1- Prolaktin düzeyi arttıkça galaktore, hipogonadizm, nörolojik bulgu ve hipertansiyon gelişme riskide artmaktadır.
- 2- Erkek cinsiyet, artmış vücut ağırlığı ve yüksek VKİ değerleri PRL düzeylerinin artışıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmektedir. Aynı zamanda bu parametreler kabergolin tedavi süresinin uzamasıyla pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Bu durum erkek cinsiyetin ve artmış vücut ağırlığının tedaviye yanıt sürecinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.
- 3- Makroadenomun varlığı ile; başlangıçtaki prolaktin düzeyi, kabergolin kullanım süresi ve haftalık ortalama kabergolin dozu arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır.
- 4- Makroadenom varlığı, hipofiz yetmezliği gelişimiyle pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Bu durum, özellikle makroprolaktinomali hastalarda hipofiz bezinden salgılanan hormonların düzenli olarak izlenmesini gerekli kılmaktadır.
- 5-Mikroadenom varlığı ise daha düşük başlangıç PRL düzeyleri, tedavi süresinde kısalma ve daha düşük ortalama haftalık kabergolin dozu ile ilişkili bulunmuştur.
- 6- Kabergolin tedavisi sonrasında HbA1c, total kolesterol ve LDL değerlerinde belirgin bir azalma, HDL düzeylerinde ise artış; ayrıca PRL seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu bulgu, tedavinin lipid ve glisemik metabolizma üzerinde iyileştirici etki gösterdiğini desteklemektedir.
- 7-Kabergolin kullanım süresi arttıkça anormal EKO bulgusu görülme ihtimali artmaktadır.
- 8- Ortalama haftalık kabergolin dozundaki artışın, anormal EKO bulguların daha erken ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bu nedenle uzun süreli DA kullanan hastalarda kardiyak izlem önerilmektedir.
- 9- Kabergolin tedavisinin genel olarak iyi tolere edildiği, ciddi yan etki oranının düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak uzun dönem tedavilerde kardiyak değerlendirmelerin düzenli yapılması önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Frantz, A. G., & Kleinberg, D. L.** Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science*, **1970**; 170(3959), 745-747
2. **Auriemma, R. S., Granieri, L., Galdiero, M., Simeoli, C., Perone, Y., Vitale, P., Pivonello, R.** Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology*, **2014**; 98(4), 299-310.
3. **Kolnikaj, T. S., Musat, M., Salehidoost, R., Korbonits, M.** Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Endotext [Internet]*. **2024**.
4. **White, U. A., Coulter, A. A., Miles, T. K., Stephens, J. M.** The STAT5A-mediated induction of pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression by prolactin or growth hormone in adipocytes. *Diabetes*, **2007**; 56(6), 1623-1629.
5. **Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G., Colao, A.** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*, **2006**; 27(5), 485-534.
6. **Tritos, N. A., Miller, K. K.** Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review. *Jama*, **2023**; 329(16), 1386-1398.
7. **Varlamov, E. V., Hinojosa-Amaya, J. M., Fleseriu, M.** Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary*, **2020**; 23(1), 16–26.
8. **Lombardi, M., Lupi, I., Cosottini, M., Rossi, G., Manetti, L., Raffaelli, V., Bogazzi, F.** Lower prolactin levels during cabergoline treatment are associated to tumor shrinkage in prolactin secreting pituitary adenoma. *Hormone and Metabolic Research*, **2014**; 46(13), 939-942.
9. **Inder, W. J., Jang, C.** Treatment of Prolactinoma. *Medicina*, **2022**; 58(8), 1095.

10. Colao, A., Di Sarno, A., Landi, M. L., Cirillo, S., Sarnacchiaro, F., Faccioli, G., Lombardi, G. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1997**; 82(11), 3574-3579.
11. Contento, N., Paul, D. A., Vates, G. E., Johnson, B., Brehm, Z., Shafiq, I. Dopamine agonists and weight changes in prolactinoma patients. *Pituitary*, **2025**; 28(2), 35.
12. Pala, N. A., Laway, B. A., Misgar, R. A., Dar, R. A. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & metabolic syndrome*, **2015**; 7(1), 99.
13. Jane Jr, J. A. Anatomy, physiology, and laboratory evaluation of the pituitary gland. *Endoscopic Cranial Base and Pituitary Surgery, An Issue of Otolaryngologic Clinics of North America*, **2016**; 49(1), 21.
14. Mollard, P., Hodson, D. J., Lafont, C., Rizzoti, K., Drouin, J. A tridimensional view of pituitary development and function. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2012**; 23(6), 261-269.
15. Treier, M., Rosenfeld, M. G. The hypothalamic-pituitary axis; co-development of two organs. *Current opinion in cell biology*, **1996**; 8(6), 833-843.
16. Suri, H., Dougherty, C. Clinical presentation and management of headache in pituitary tumors. *Current Pain and Headache Reports*, **2018**; 22(8), 55.
17. Grigsby, P. W. Pituitary adenoma. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, **2001**; 35, 48-56.
18. Mehta, G. U., Jane Jr, J. A. Pituitary tumors. *Current opinion in neurology*, **2012**; 25(6), 751-755.
19. Freda, P. U., Beckers, A. M., Katznelson, L., Molitch, M. E., Montori, V. M., Post, K. D., Vance, M. L. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2011**; 96(4), 894-904.

20. Chanson, P., Raverot, G., Castinetti, F., Cortet-Rudelli, C., Galland, F., Salenave, S. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. **2015**; 76(3):239-247.
21. Alexander, J. M., Biller, B. M., Bikkal, H., Zervas, N. T., Arnold, A., Klibanski, A. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *The Journal of clinical investigation*, **1990**; 86(1), 336-340.
22. Paschou, S. A., Vryonidou, A., Goulis, D. G. Pituitary incidentalomas: a guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*, **2016**; 92, 143-149.
23. Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G., Colao, A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*, **2006**; 27(5), 485-534.
24. Molitch, M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *Jama*, **2017**; 317(5), 516-524.
25. Katznelson, L., Laws Jr, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., Wass, J. A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2014**; 99(11), 3933-3951.
26. Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., Tabarin, A. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2015**; 100(8), 2807-2831.
27. Kars, M., Dekkers, O. M., Pereira, A. M., Romijn, J. A. Update in prolactinomas. *Neth J Med*, **2010**; 68(3), 104-12.
28. Grattan, D. R., Kokay, I. C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *Journal of neuroendocrinology*, **2008**; 20(6), 752-763.

29. **Prabhakar, V. K. B., Davis, J. R. E.** Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **2008**; 22(2), 341-353.
30. **Spiegel, K., Follenius, M., Simon, C., Saini, J., Ehrhart, J., Brandenberger, G.** Prolactin secretion and sleep. *Sleep*, **1994**; 17(1), 20-27.
31. **Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G.** Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological reviews*. **2000**.
32. **Barber, M. C., Clegg, R. A., Finley, E., Vernon, R. G., Flint, D. J.** The role of growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors in the regulation of rat mammary gland and adipose tissue metabolism during lactation. *Journal of Endocrinology*, **1992**; 135(2), 195-202.
33. **Auriemma, R. S., De Alcubierre, D., Pirchio, R., Pivonello, R., Colao, A.** The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert review of endocrinology & metabolism*, **2018**; 13(2), 99-106..
34. **Maiter, D., Delgrange, E.** Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. **2014**; 170(3):R213–R227.
35. **Park, S. K., Selmánoff, M.** Dose-dependent suppression of postcastration luteinizing hormone secretion exerted by exogenous prolactin administration in male rats: a model for studying hyperprolactinemic hypogonadism. *Neuroendocrinology*, **1991**; 53(4), 404-410.
36. **Ben-Jonathan, N., Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., LaPensee, C. R.** Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2006**; 17(3), 110-116.
37. **Vasavada, R. C., Gonzalez-Pertusa, J. A., Fujinaka, Y., Fiaschi-Taesch, N., Cozar-Castellano, I., Garcia-Ocaña, A.** Growth factors and beta cell replication. *The international journal of biochemistry & cell biology*, **2006**; 38(5-6), 931-950.

38. Freemark, M., Avril, I., Fleenor, D. O. N., Driscoll, P., Petro, A. N. N., Opara, E., Kelly, P. A. Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology*, **2002**; 143(4), 1378-1385.
39. Weinhaus, A. J., Stout, L. E., Sorenson, R. L. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin-treated islets in vitro: mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology*, **1996**; 137(5), 1640-1649.
40. Schlechte, J., El-Khoury, G., Kathol, M., Walkner, L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1987**; 64(5), 1021-1026.
41. Freemark, M., Fleenor, D., Driscoll, P., Binart, N., Kelly, P. A. Body weight and fat deposition in prolactin receptor-deficient mice. *Endocrinology*, **2001**; 142(2), 532-537.
42. Nilsson, L. A., Roepstorff, C., Kiens, B., Billig, H., Ling, C. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Hormone and metabolic research*, **2009**; 41(10), 747-751.
43. Zamanipoor Najafabadi, A. H., Zandbergen, I. M., de Vries, F., Broersen, L. H., van den Akker-van Marle, M. E., Pereira, A. M., Biermasz, N. R. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2020**; 105(3), e32-e41.
44. Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2011**; 96(2), 273-288.
45. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. **2003**; 349(21):2035-41.
46. Molitch, M. E. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, **2001**; 30(3), 585-610.

47. Gibney, J., Smith, T. P., McKenna, T. J. Clinical relevance of macroprolactin. *Clinical Endocrinology*, **2005**; 62(6).
48. Hekimsoy, Z., Kafesçiler, S., Güçlü, F., Özmen, B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine journal*, **2010**; 57(12), 1011-1015.
49. Prabhakar, V. K. B., Davis, J. R. E. Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **2008**; 22(2), 341-353.
50. Swearingen, B., Barker, F. G., Katznelson, L., Biller, B. M., Grinspoon, S., Klibanski, A., Zervas, N. T. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1998**; 83(10), 3419-3426.
51. Melmed, S., Kleinberg, D. Anterior pituitary. *Williams textbook of endocrinology*, **2003**; 10, 177-279.
52. Biagetti, B., Costa, R. F., Guerra, R. A., García, E. Á., Escalera, E. B., Casals, G., Lacalle, C. G. Macroprolactin: from laboratory to clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. **2022**; 69(1), 63-69.
53. Hattori, N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *Journal of pharmacological sciences*, **2003**; 92(3), 171-177.
54. Chahal, J., Schlechte, J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*, **2008**; 11(2), 141-146.
55. Glezer, A., Soares, C. R., Vieira, J. G., Giannella-Neto, D., Ribela, M. T. C., Goffin, V., Bronstein, M. D. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2006**; 91(3), 1048-1055.

- 56. Donadio, F., Barbieri, A., Angioni, R., Mantovani, G., Beck-Peccoz, P., Spada, A., Lania, A. G.** Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *European journal of clinical investigation*, **2007**; 37(7), 552-557.
- 57. Joseph McKenna, T.** Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera?. *Clinical endocrinology*, **2009**; 71(4), 466-469.
- 58. Gibney, J., Smith, T. P., McKenna, T. J.** The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2005**; 90(7), 3927-3932.
- 59. Molitch, M.E.** Prolactinoma. In: S. Melmed ed. *The pituitary*. Blackwell Science, Cambridge, **1995**; 433-477.
- 60. Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A., Beckers, A.** High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2006**; 91(12), 4769-4775.
- 61. Fernandez, A., Karavitaki, N., Wass, J. A.** Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*, **2010**; 72(3), 377-382.
- 62. Sobrinho, L. G.** Familial prolactinoma. *Clinical endocrinology*, **1995**; 43(4), 511.
- 63. Vergès, B., Boureille, F., Goudet, P., Murat, A., Beckers, A., Sassolas, G.** Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2002**; 87(2), 457-465.
- 64. Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2011**; 96(2), 273-288.

65. Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., Giustina, A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*, **2006**; 65(2), 265-273.
66. Molitch, M. E. Drugs and prolactin. *Pituitary*, **2008**; 11(2), 209-218.
67. Frieze, T. W., Mong, D. P., Koops, M. K. “Hook effect” in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocrine Practice*, **2002**; 8(4), 296-303.
68. Fukuhara, N., Nishiyama, M., Iwasaki, Y. Update in pathogenesis, diagnosis, and therapy of prolactinoma. *Cancers*, **2022**; 14(15), 3604.
69. Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Tanghe, H. L., Vincent, A. J., Hofman, A., Krestin, G. P., Van der Lugt, A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *New England Journal of Medicine*, **2007**; 357(18), 1821-1828.
70. Duskin-Bitan, H., Shimon, I. Prolactinomas in males: any differences?. *Pituitary*, **2020**; 23(1), 52-57.
71. Nishioka, H., Haraoka, J., Akada, K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women?. *Surgical neurology*, **2003**; 59(5), 386-390.
72. Aron, D. C., Howlett, T. A. Pituitary incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, **2000**; 29(1), 205-221.
73. Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Briganti, F., Pivonello, R., Di Somma, C., Lombardi, G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European journal of endocrinology*, **2003**; 148(3), 325-331.
74. Yen, S. S. C. in Brain Endocrinology, ed. Motta, M. (Raven, New York), **1991**; 2nd Ed., pp. 245-280.

75. Evans, W. S., Cronin, M. J. & Thorner, M. O. in *Frontiers in Neuroendocrinology*, eds. Ganong, W. F. & Martini, L. (Raven, New York), **1982**; Vol. 7, pp. 77-122.
76. Smith, J. T., Li, Q., Yap, K. S., Shahab, M., Roseweir, A. K., Millar, R. P., Clarke, I. J. Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology*, **2011**; 152(3), 1001-1012.
77. Bernard, V., Young, J., Chanson, P., Binart, N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews Endocrinology*, **2015**; 11(5), 265-275.
78. Fritz, M.A., Speroff, L. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. In: Fritz MA, Speroff L, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & a Wolters Kluwers Business; **2011**; p. 29e105.
79. Seriwatanachai, D., Thongchote, K., Charoenphandhu, N., Pandaranandaka, J., Tudpor, K., Teerapornpantakit, J., Krishnamra, N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*, **2008**; 42(3), 535-546.
80. Granchi, D., Cenni, E., Savarino, L., Ciapetti, G., Forbicini, G., Vancini, M., Giunti, A. Bone cement extracts modulate the osteoprotegerin/osteoprotegerin-ligand expression in MG63 osteoblast-like cells. *Biomaterials*, **2002**; 23(11), 2359-2365.
81. Park, S., Kim, D. S., Daily, J. W., Kim, S. H. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes/metabolism research and reviews*, **2011**; 27(6), 564-574.
82. Colao, A. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2009**; 23(5), 575-596.
83. Wildemberg, L. E., Fialho, C., Gadelha, M. R. Prolactinomas. *La Presse Médicale*, **2021**; 50(4), 104080.

84. Nagendra, L., Dutta, D., Mondal, S., Kapoor, N., Joshi, A., Bhattacharya, S. Hyperprolactinemia Due to Prolactinoma has an Adverse Impact on Bone Health with Predominant Impact on Trabecular Bone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, **2024**; 27(1), 101453.
85. Aron, D. C., Tyrrell, J. B., & Wilson, C. B. Pituitary tumors. Current concepts in diagnosis and management. *Western journal of medicine*, **1995**; 162(4), 340.
86. Losa, M., Mortini, P., Barzaghi, R., Gioia, L., Giovanelli, M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2002**; 87(7), 3180-3186.
87. Schlechte, J., Dolan, K., Sherman, B., Chapler, F., Luciano, A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* **1989**; 68: 412-8.
88. March, C., Kletzky, O., Davajan, V. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol.* **1981**; 139:835-44.
89. Tyrrell, J. B., Lamborn, K. R., Hannegan, L. T., Applebury, C. B., Wilson, C. B. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*, **1999**; 44(2), 254-261.
90. Turner, H. E., Adams, C. B., Wass, J. A. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists?. *European journal of endocrinology*, **1999**; 140(1), 43-47.
91. Laws, E. R., Jane Jr, J. A. Neurosurgical approach to treating pituitary adenomas. *Growth hormone & IGF research*, **2005**; 15, 36-41.
92. Mantegani, S., Brambilla, E., Varasi, M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Il Farmaco*, **1999**; 54(5), 288-296.

93. Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., Scanlon, M. F. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 1994; 331(14), 904-909.
94. Di Sarno, A., Landi, M. L., Marzullo, P., Di Somma, C., Pivonello, R., Cerbone, G., Colao, A. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clinical endocrinology*, 2000; 53(1), 53-60.
95. Schultz, P. N., Ginsberg, L., McCutcheon, I. E., Samaan, N., Leavens, M., Gagel, R. F. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary*, 2000; 3(4), 239-249.
96. Di Sarno, A., Landi, M. L., Cappabianca, P., Di Salle, F., Rossi, F. W., Pivonello, R., Colao, A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(11), 5256-5261.
97. Wright, K., Chaker, L., Pacione, D., Sam, K., Feelders, R., Xia, Y., Agrawal, N. Determinants of surgical remission in prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*, 2021; 154, e349-e369.
98. Verhelst, J., Abs, R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treatments in endocrinology*, 2003; 2(1), 23-32.
99. Van't Verlaat, J. W., Croughs, R. J., Hendriks, M. J., Bosma, N. J. Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1990; 17(1), 71-73.
100. Colao, A., Vitale, G., Cappabianca, P., Briganti, F., Ciccarelli, A., De Rosa, M., Lombardi, G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(4), 1704-1711.

- 101. Colao, A., Di Sarno, A., Landi, M. L., Scavuzzo, F., Cappabianca, P., Pivonello, R., Lombardi, G.** Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2000**; 85(6), 2247-2252.
- 102. Verhelst, J., Abs, R., Maiter, D., Van Den Bruel, A., Vandeweghe, M., Velkeniers, B., Beckers, A.** Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1999**; 84(7), 2518-2522.
- 103. Ferrari, C., Paracchi, A., Mattei, A. M., de Vincentiis, S., D'Alborton, A., Crosignani, P.** Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *European Journal of Endocrinology*, **1992**; 126(6), 489-494.
- 104. Chaudhuri, K. R., Dhawan, V., Basu, S., Jackson, G., Odin, P.** Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. *Movement disorders*, **2004**; 19(12), 1522-1523.
- 105. Andersohn, F., Garbe, E.** Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot-and nonergot-derived dopamine agonists. *Movement Disorders*, **2009**; 24(1), 129-133.
- 106. Eroukhmanoff, J., Tejedor, I., Potorac, I., Cuny, T., Bonneville, J. F., Dufour, H., Castinetti, F.** MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology*, **2017**; 176(3), 323-328.
- 107. Breil, T., Lorz, C., Choukair, D., Mittnacht, J., Inta, I., Klose, D., Bettendorf, M.** Clinical features and response to treatment of prolactinomas in children and adolescents: a retrospective single-centre analysis and review of the literature. *Hormone Research in Paediatrics*, **2018**; 89(3), 157-165.
- 108. Webster, J.** Clinical management of prolactinomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1999**; 13(3), 395-408.

- 109. Honegger, J., Nasi-Kordhishti, I., Aboutaha, N., Giese, S.** Surgery for prolactinomas: a better choice?. *Pituitary*, **2020**; 23(1), 45-51.
- 110. Suliman, S. G. I., Gurlek, A., Byrne, J. V., Sullivan, N., Thanabalasingham, G., Cudlip, S., Wass, J. A. H.** Nonsurgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2007**; 92(10), 3829-3835.
- 111. Lam, G., Mehta, V., Zada, G.** Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurgical Focus*, **2012**; 32(6), E2.
- 112. Chanson, P., Maiter, D.** The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, **2019**; 33(2), 101290.
- 113. Van't Verlaat, J. W., Croughs, R. J.** Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clinical endocrinology*, **1991**; 34(3), 175-178.
- 114. Biswas, M., Smith, J., Jadon, D., McEwan, P., Rees, D. A., Evans, L. M., Davies, J. S.** Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical endocrinology*, **2005**; 63(1), 26-31.
- 115. Lafeber, M., Stades, A. M. E., Valk, G. D., Cramer, M. J., Teding van Berkhout, F., Zelissen, P. M. J.** Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *European journal of endocrinology*, **2010**; 162(4), 667-675.
- 116. Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2011**; 96(2), 273-288.
- 117. Schlechte, J. A.** Long-term management of prolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2007**; 92(8), 2861-2865.

- 118. Andereggen, L., Frey, J., Andres, R. H., Luedi, M. M., El-Koussy, M., Widmer, H. R., Christ, E.** First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. *Journal of Endocrinological Investigation*, **2021**; 44(12), 2621-2633.
- 119. Chen, C., Yin, S., Zhang, S., Wang, M., Hu, Y., Zhou, P., Jiang, S.** Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: A case report and review of literature up to date. *Medicine*, **2017**; 96(47).
- 120. Baptista, C., Paiva, I., Gomes, L., Gomes, F., Carneiro, M., Ruas, M. A.** Radioterapia em tumores hipofisários. *Acta medica portuguesa*, **2002**; 15(3), 185-90.
- 121. Auriemma, R. S., Pirchio, R., Pivonello, C., Garifalos, F., Colao, A., Pivonello, R.** Approach to the patient with prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2023**; 108(9), 2400-2423.
- 122. Rubí, B., Ljubcic, S., Pournourmohammadi, S., Carobbio, S., Armanet, M., Bartley, C., Maechler, P.** Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*, **2005**; 280(44), 36824-36832.
- 123. Schwetz, V., Librizzi, R., Trummer, C., Theiler, G., Stiegler, C., Pieber, T. R., Pilz, S.** Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas. *Metabolic Brain Disease*, **2017**; 32(1), 155-161.
- 124. Pirchio, R., Graziadio, C., Colao, A., Pivonello, R., Auriemma, R. S.** Metabolic effects of prolactin. *Frontiers in endocrinology*, **2022**; 13, 1015520.
- 125. Hunter, S. J., Garvey, W. T.** Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system 1. *The American journal of medicine*, **1998**; 105(4), 331-345.
- 126. American Diabetes Association.** Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997. **1998**; 310-314.

127. Eschwege, E., Richard, J. L., Thibault, N., Ducimetiere, P., Warnet, J. M., Claude, J. R., Rosselin, G. E. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Hormone and metabolic research. Supplement series*, **1985**; *15*, 41-46.
128. Balbach, L., Wallaschofski, H., Völzke, H., Nauck, M., Dörr, M., Haring, R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes?. *BMC endocrine disorders*, **2013**; *13*(1), 12.
129. Fleenor, D. E., Freemark, M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*, **2001**; *142*(7), 2805-2810.
130. Vasavada, R. C., Garcia-Ocaña, A., Zawulich, W. S., Sorenson, R. L., Dann, P., Syed, M., Stewart, A. F. Targeted expression of placental lactogen in the beta cells of transgenic mice results in beta cell proliferation, islet mass augmentation, and hypoglycemia. *Journal of Biological Chemistry*, **2000**; *275*(20), 15399-15406.
131. Borcharding, D. C., Hugo, E. R., Idelman, G., De Silva, A., Richtand, N. W., Loftus, J., Ben-Jonathan, N. Dopamine receptors in human adipocytes: expression and functions. *PloS one*, **2011**; *6*(9), e25537.
132. Nilsson, L., Binart, N., Bohlooly-Y, M., Bramnert, M., Egecioglu, E., Kindblom, J., Billig, H. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications*, **2005**; *331*(4), 1120-1126.
133. Feingold, K. R. The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins. *Endotext [Internet]*. **2023**.
134. Baptista, T., Lacruz, A., De Mendoza, S., MendozaGuillén, J. M., Silvera, R., Angeles, F., Hernandez, L. Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones. *Pharmacopsychiatry*, **2000**; *33*(03), 81-88.

- 135. Bina, K. G., Cincotta, A. H.** Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology*, **2000**; 71(1), 68-78.
- 136. Glezer, A., Santana, M. R., Bronstein, M. D., Donato Jr, J., Jallad, R. S.** The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Frontiers in endocrinology*, **2023**; 13, 1018090.
- 137. Krogh, J.** The metabolic effect of prolactin. *Frontiers in Endocrinology*, **2023**; 14, 1166172.
- 138. Papazoglou, A. S., Leite, A. R.** Prolactin levels and cardiovascular disease: a complicate relationship or a confounding association?. *European Journal of Preventive Cardiology*, **2025**; 32(7), 612-615.
- 139. Cincotta, A. H., & Meier, A. H.** Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes care*, **1996**; 19(6), 667-670.
- 140. Santos-Silva, C. M., Barbosa, F. R., Lima, G. A., Warszawski, L., Fontes, R., Domingues, R. C., Gadelha, M. R.** BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity*, **2011**; 19(4), 800-805.
- 141. Filopanti, M., Barbieri, A. M., Angioni, A. R., Colao, A., Gasco, V., Grottoli, S., Spada, A.** Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and response to cabergoline therapy in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *The pharmacogenomics journal*, **2008**; 8(5), 357-363.
- 142. Kirsch, P., Kunadia, J., Shah, S., Agrawal, N.** Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Frontiers in endocrinology*, **2022**; 13, 1002320.
- 143. Baba, M. S., Mir, S. U. I., Bhat, M. H., Laway, B. A., Misgar, R. A., Islam, S. U.** Gender disparities in prolactinomas: unravelling clinical patterns, metabolic variations, and treatment responses. *Cureus*, **2023**; 15(8).

- 144. Nishioka, H., Haraoka, J., Akada, K., Azuma, S.** Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas. *Neuroradiology*, **2002**; 44(5), 407-410.
- 145. Yazici, D., Sunbul, M., Yasar, M., Deyneli, O., Yavuz, D.** Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question. *Journal of Clinical Ultrasound*, **2021**; 49(8), 870-877.
- 146. Dzialach, L., Sobolewska, J., Zak, Z., Respondek, W., Witek, P.** Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **2024**; 15, 1338345.
- 147. Petersenn, S., Fleseriu, M., Casanueva, F. F., Giustina, A., Biermasz, N., Biller, B. M., Melmed, S.** Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, **2023**; 19(12), 722-740.
- 148. Ciccarelli, A., Daly, A. F., Beckers, A.** The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*, **2005**; 8(1), 3-6.
- 149. Naef, L., Woodside, B.** Prolactin/leptin interactions in the control of food intake in rats. *Endocrinology*, **2007**; 148(12), 5977-5983.
- 150. Lopez-Vicchi, F., De Winne, C., Brie, B., Sorianoello, E., Ladyman, S. R., Becu-Villalobos, D.** Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *Journal of neuroendocrinology*, **2020**; 32(11), e12888.
- 151. Verhelst, J., Abs, R., Maiter, D., Van Den Bruel, A., Vandeweghe, M., Velkeniers, B., Beckers, A.** Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1999**; 84(7), 2518-2522.
- 152. Pirchio, R., Auriemma, R. S., Solari, D., Arnesi, M., Pivonello, C., Negri, M., Pivonello, R.** Effects of pituitary surgery and high-dose cabergoline therapy on metabolic profile in patients with prolactinoma resistant to conventional cabergoline treatment. *Frontiers in endocrinology*, **2021**; 12, 769744.

- 153. Khalil, G., Khan, F. A., Jamal, Q. M., Saleem, A., Masroor, H., Abbas, K., Jamal, Q. M.** Change in insulin sensitivity and lipid profile after dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma. *Cureus*, **2021**; *13*(9).
- 154. Auriemma, R. S., Galdiero, M., Vitale, P., Granieri, L., Lo Calzo, F., Salzano, C., Pivonello, R.** Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology*, **2015**; *101*(1), 66-81.
- 155. Medic-Stojanoska, M., Icin, T., Pletikosic, I., Bajkin, I., Novakovic-Paro, J., Stokic, E., Abenavoli, L.** Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia. *Medical Hypotheses*, **2015**; *84*(4), 321-326.
- 156. Pala, N. A., Laway, B. A., Misgar, R. A., Dar, R. A.** Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & metabolic syndrome*, **2015**; *7*(1), 99..
- 157. Lee, Y., Ku, C. R., Kim, E. H., Hong, J. W., Lee, E. J., Kim, S. H.** Early prediction of long-term response to cabergoline in patients with macroprolactinomas. *Endocrinology and Metabolism*, **2014**; *29*(3), 280.
- 158. Grassi, G., Dell'Oro, R., Quarti-Trevano, F.** Neuroadrenergic and metabolic effects of cabergoline in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**; *96*(3):E480–E484.
- 159. Kilic, E., Sahin, M., Yilmaz, H.** Effects of cabergoline treatment on insulin sensitivity, lipid profile, and carotid intima-media thickness in prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **2013**; *78*(5):743–749.
- 160. Moraes, A.B., Silva, C.M., Vieira Neto, L., Gadelha, M.R.** Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **2013**; *79*(4):447–456.
- 161. Manshaei, N., Shakibaei, F., Fazilati, M., Salavati, H., Negahdary, M., Palizban, A.** An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. **2019**; *13*(5):3035–3041.

- 162. Li, J., Rice, M. S., Huang, T., Hankinson, S. E., Clevenger, C. V., Hu, F. B., Tworoger, S. S.** Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia*, **2018**; 61(12), 2549-2560.
- 163. Macotela, Y., Triebel, J., Clapp, C.** Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2020**; 31(4), 276-286.
- 164. Molitch, M. E.** Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *Jama*, **2017**; 317(5), 516-524.
- 165. Colao, A., Grasso, L.F., Di Sarno, A., Pivonello, R.** Prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* **2019**; 15(11):651-666.
- 166. Shimon, I., Benbassat, C., Hadani, M.** Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European Journal of Endocrinology*, **2007**; 156(2), 225-231.
- 167. George, L. D., Nicolau, N., Scanlon, M. F., Davies, J. S.** Recovery of growth hormone secretion following cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Clinical endocrinology*, **2000**; 53(5), 595-599.
- 168. Yavuz, D., Deyneli, O., Akpinar, I., Yildiz, E., Gözü, H., Sezgin, O., Akalin, S.** Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *European Journal of Endocrinology*, **2003**; 149(3), 187-193.
- 169. Georgiopoulos, G. A., Stamatelopoulos, K. S., Lambrinoudaki, I., Lykka, M., Kyrkou, K., Rizos, D., Papamichael, C.** Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, **2009**; 54(1), 98-105.
- 170. Toulis, K. A., Robbins, T., Reddy, N., Balachandran, K., Gokhale, K., Wijesinghe, H., Nirantharakumar, K.** Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clinical endocrinology*, **2018**; 88(1), 71-76.

- 171. Chang, A. S., Grant, R., Tomita, H., Kim, H. S., Smithies, O., Kakoki, M.** Prolactin alters blood pressure by modulating the activity of endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2016**; 113(44), 12538-12543.
- 172. Stiles, C. E., Tetteh-Wayoe, E. T., Bestwick, J. P., Steeds, R. P., Drake, W. M.** A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in patients with hyperprolactinemia treated with cabergoline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2019**; 104(2), 523-538.
- 173. Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., Garbe, E.** Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*, **2007**; 356(1), 29-38.
- 174. Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S., Pezzoli, G.** Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, **2007**; 356(1), 39-46.