

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİNDE HİPOFİZER
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE TEDAVİ
YANITININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇAĞLA ÇUBUKLU ADEMOĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİNDE HİPOFİZER
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE TEDAVİ
YANITININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇAĞLA ÇUBUKLU ADEMOĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZEYNEP CANTÜRK

KÜ GOKAEK 2018/18.11 2018/324

2020

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanı olmam yolunda bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Saadettin Hülagü ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Tez yazımı süresince konu seçiminden çalışmamızın sonuçlandırılmasına kadar her aşamada desteğini esirgemeyen, tüm yoğunluğunun arasında bana zaman ayırıp yardımcı olan; eğitimim dışında anne şefkati ile sağlığıma da dikkat eden değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Cantürk'e,

Tez çalışmamın istatistik hesaplarındaki katkılarından dolayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı'ya,

Tez hastalarımın radyolojik görüntülerini değerlendirme sürecindeki katkılarından dolayı Dr. Maila Asadullayeva'ya,

Hayattaki tüm seçimlerimde beni koşulsuz destekleyen ve bana inanan, sürekli yanımda olan, her koşulda sevgilerini ve fedakârlıklarını sonuna kadar hissettiğim, beni bu günlere getiren ailem; canım babam Kayhan Kaya Çubuklu'ya, canım annem Nagihan Çubuklu'ya ve biricik kardeşim Gülşah Çubuklu'ya,

Hekimlik mesleğini seçmemde ve hekim olmam yolunda her daim yanımda olan, her koşulda desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım Can'a,

Sonsuz teşekkürlerimle..

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO DİZİNİ.....	ii
GRAFİK DİZİNİ.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hipofiz Bezi ve Ön Hipofiz.....	2
2.2. Prolaktin Geni.....	2
2.3. Prolaktin Yapısı.....	3
2.4. Prolaktin Sentezi ve Sekresyonu.....	3
2.5. Prolaktin Fizyolojisi.....	4
2.6. Prolaktin Etkileri.....	5
2.7. Prolaktin Ölçümü ve Kanca Etkisi.....	6
2.8. Hiperprolaktinemi Nedenleri ve Makroprolaktinemi.....	7
2.8.1. Fizyolojik Hiperprolaktinemi.....	8
2.8.2. İlaça Bağlı Hiperprolaktinemi.....	8
2.8.3. İdiyopatik Hiperprolaktinemi.....	9
2.8.3.1. Makroprolaktinemi.....	10
2.8.4. Sistemik Hastalıklarda Hiperprolaktinemi.....	11
2.8.5. Engellenmiş Dopamin Sekresyonu veya Hipofiz Sapı Bağlantı Kesisi.....	12
2.8.6. Diğer Nedenler.....	12
2.9. Hiperprolaktinemi Semptomları.....	12

2.10. Prolaktinoma	13
2.11. Prolaktinoma ve Ailesel Sendromlar.....	16
2.12. Prolaktinoma Radyolojik Değerlendirmesi.....	16
2.12.1. Prolaktinoma Reseptör Görüntülemesi.....	18
2.13. Prolaktinoma Tedavisi.....	19
2.13.1 Prolaktinoma Medikal Tedavisi.....	19
2.13.1.1 Medikal Tedavi Alanlarda İzlem.....	22
2.13.1.2. Dopamin Agonist Yan Etkileri.....	24
2.13.1.3.İlaç Direnci	24
2.13.2. Prolaktinoma Cerrahi Tedavisi.....	25
2.13.3. Prolaktinoma Radyoterapi Tedavisi.....	26
2.14. Malign Prolaktinoma.....	27
2.15. Prolaktinoma ve Gebelik.....	27
2.15.1. Gebelikte Dopamin Agonist Kullanımı ve Fetal Etkileri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	34
4.1. Cinsiyete Göre Bulgular.....	35
4.2. Tümör Boyutuna Göre Bulgular.....	38
4.3. Primer Tedaviye Göre Bulgular.....	41
4.4. DA Direnci ile Bazal PRL Düzeylerinin Karşılaştırması.....	42
4.5. Tümör Küçülme Oranlarına Göre Karşılaştırma.....	43
4.6. Ki-67 Proliferasyon İndeksi ile Bazal Değerlerin Karşılaştırılması.....	44
4.7. T2 Ağırlıklı MRG İntensitesi ile Bazal PRL Değerlerinin Karşılaştırılması.....	44

4.8. Tiroid Otoantikör Yükleklđi ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması.....	45
4.9. Gebelik Bulguları.....	46
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	54
7.ÖZET.....	57
8.ABSTRACT.....	59
9.KAYNAKLAR.....	61



KISALTMALAR

- Anti-TG:** Anti-tiroglobulin
Anti-TPO: Anti-tiroidperoksidaz
BRC: Bromokriptin
CAB: Kabergolin
CSI: Kavernöz sinüs invazyonu
DA: Dopamin agonisti
FSH: Folikül stimüle edici hormon
Gd-DTPA: Gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid
GFC: Gel-filtration chromatography
GH: Büyüme hormonu
GK: Gamma knife
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
hPRL: İnsan prolaktini
IGF-1: İnsülin growth hormon
IV: İntravenöz
LH: Luteinizan hormon
MA: Molekül ağırlığı
MEN1: Multipl endokrin neoplazi tip 1
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
OKS: Oral kontraseptif
OTH: Otoimmün tiroid hastalığı
PEG: Polietilen glikol
PRL: Prolaktin
PRL-BP: PRL bağlayıcı protein
PRL-R: Prolaktin reseptörü
REM: Hızlı göz hareketi
RT: Radyoterapi
TRH: Tirotropin releasing hormon
TSH: Tirotropin stimülan hormon
VİP: Vazoaktif intestinal peptit

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Hiperprolaktinemi Nedenleri.....	8
Tablo-2: Hipofiz Adenomlarının Hardy ve Vezina Sınıflandırması ^{1,2}	18
Tablo-3: Dopamin Agonist Bilgileri ³	20
Tablo-4: Cinsiyete Göre Normal Değerler.....	31
Tablo-5: Cinsiyete Göre Bazal Durumların Karşılaştırması.....	36
Tablo-6: Cinsiyete Göre Tedavi Yanıt Değerlendirilmesi.....	37
Tablo-7: Cinsiyete Göre Primer Tedavi Şekli ve DA Dozları Karşılaştırması.....	38
Tablo-8: Tümör Boyutu ile Bazal Durumların Karşılaştırması.....	39
Tablo-9: Tümör Boyutu ile Tedavi Yanıt Değerlendirmesi.....	40
Tablo-10: Tümör Boyutu ile DA Dozları Karşılaştırması.....	41
Tablo-11: Primer Tedavi Şekline Göre Yanıt Değerlendirmesi.....	41
Tablo-12: Primer Tedavi Şekli ile DA Dozları Karşılaştırması.....	42
Tablo-13: İlaç Direnci ile Bazal PRL Düzeylerinin Karşılaştırması.....	43
Tablo-14: Tümörün Maksimum Küçülmesi İçin Geçen Zaman ile Tümör Boyutu Küçülme Oranının Karşılaştırılması.....	43
Tablo-15: T2 Ağırlıklı MRG İntensitesi ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması.....	45
Tablo-16: Anti-Tg Ve/Veya Anti-TPO Yüksekliği ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması..	46

GRAFİK DİZİNİ

Grafik-1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	34
Grafik-2: Tümör Boyutuna Göre Dağılım.....	34
Grafik-3: Primer Tedaviye Göre Dağılım.....	34
Grafik-4: Ortak ve Cinsiyete Göre Şikâyet Sıklığı.....	35



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çalışmamıza endokrinoloji polikliniği kapsamında hizmet veren hipofiz hastalıkları polikliniğinde prolaktinoma tanısı ile en az 6 ay süreyle takip edilmiş 99 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın öncelikli amacı prolaktinoma tanısı ve buna yönelik tedavi verilmiş hastaların tedavi öncesindeki hipofizer MRG bulguları ile tedavi yanıtı arasında ilişki varlığının araştırılmasıdır.

MRG yöntemine ek olarak laboratuvar bazal bulgularını, başlangıç semptomlarını ve takip süresince olan değişiklikleri değerlendirmek, bunlar üzerine etkisi olabilecek parametrelerle korelasyon hesapları yapmak ve belirli kriterlere göre oluşturulan gruplar (cinsiyet, makro ve mikroprolaktinoma, medikal ve cerrahi tedavi, rathke yarık kistininin eşlik etme oranı, cerrahi tedavi verilenin RT ihtiyacı) arasında kıyaslamak bir diğer amacımızdır.

En önemli amacımız ise verilen tedaviyi ve yanıtları değerlendirerek, bunlar ile ilgili veriler elde etmektir. Veriler ışığında seçilen tedavi yönteminin başarısını değerlendirmek, birbirinin karşılaştırması sonucunda en uygun tedavi seçeneklerini bulmak ve sonuçların literatür ile olan uyumunu varsa farklılıklarını belirlemektir. Prolaktinoma hastalarında hastanın acil olmayan şartlarda cerrahiye verilme zamanı, DA tedavinin kesilmesi, başarı oranları ve remisyonu ya da nüksü belirleyecek parametreler günümüzde tartışma konusudur. Hastalarımızda da bu konu hakkında değerlendirmeler yaparak bunların literatür ile olan benzerlik ya da farklılığını tartışmaktır.

Özetle ulaştığımız veriler ile prolaktinoma tanısı verilmiş hastalarda tanı, tedavi ve takip özellikleri belirlenmeye çalışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hipofiz Bezi ve Ön Hipofiz

Hipofiz bezi, sfenoid kemikteki sella turcica içinde bulunan 10x13x6 mm boyutunda, 0.5-0.7 gr ağırlığında ektoderm kökenli bezdir.⁴ Üç lobdan oluşur: adenohipofiz (ön lob), nörohipofiz (arka lob) ve orta lob.⁵ Orta lob insanda az gelişmiştir. ⁴ Hipofiz bezinin üstünde optik kiyazma ve iki yanında kavernöz sinüsler yer alır. Her iki kavernöz sinüs içerisinde internal karotid arter, III., IV., V1., V2. ve VI. kafa çiftleri yer alır.⁵

Orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinin diensefalonla temas etmeyen kısmı ön lobu oluşturur. Total hipofiz ağırlığının %75'ini oluşturan ön hipofiz, memeli dokuları içinde 0.8 ml/gr/dk kanlanma ile kanlanması en fazla olan dokudur. Pit-1, bir transkripsiyon ailesinin üyesidir; mutasyonu ön hipofiz hücrelerinin gelişimini engeller.⁶

Olgun ön hipofiz bezi beş farklı hormon salgılayan hücre tipi içerir; bunlardan biri olan laktotrof hücreleri ise PRL eksprese eder.⁷ Ön hipofiz hücrelerinin %15-20'sini meydana getiren laktotroflar ön hipofizin santral bölgesinde yerleşmiştir.⁶

2.2. Prolaktin Geni

PRL geni kromozom 6 üzerindedir (p23-p21.1).⁸ hPRL geni 10 kb uzunluğundadır ve 4 intron içerir, bunların üçü GH ve PRL genleriyle aynı konumlardaki kodlama dizisini keser.⁹ Bir hormon olarak PRL, ön hipofizdeki laktotrofik hücreler tarafından iyi karakterize edilmiş, transaktivasyon için Pit-1 transkripsiyon faktörüne ihtiyaç duyan proksimal bir "hipofiz tipi" promotörün kontrolü altında eksprese edilir.^{10,11}

PRL-R geni, hücre dışı bir alan, bir hidrofobik transmembran alan ve GH reseptörüne homolog bir intrasitoplazmik bölge ile 5p13 kromozomuna lokalize olan sitokin reseptör süper ailesinin bir üyesidir.¹²

2.3. Prolaktin Yapısı

Polipeptit yapıda bir hormon olan PRL¹³, 199 aminoasitlik (23 kDa) bir proteindir^{11,14} ve monomerik globuler yapıdadır.¹⁴ PRL molekülünde 3 disülfid bağı vardır.⁶ PRL “yukarı-yukarı-aşağı-aşağı” dört sarmal demet topolojisini benimser ve hematopoietik sitokin ailesinin diğer üyelerine benzer.¹¹

hPRL moleküler boyutu heterojendir: en çok dolaşan formu ‘küçük PRL’dir (molekül ağırlığı 23 kDa), geri kalanı ‘büyük PRL’den (MA 50 kDa) ve ‘büyük-büyük PRL’den (MA 150 kDa’dan büyük) oluşur.¹⁵⁻¹⁷ Dolaşımdaki total PRL’in yaklaşık %85’ini monomerik protein, %1’inden azını makroprolaktin oluşturur.¹⁴ Monomerik PRL, 8-kDa ve 16-kDa formlarına ayrılır ve 16-kDa olan antianjiyojeniktir.^{7,18,19} 16-kDa PRL klevaj ürünü, peripartum kardiyomyopatiye rol oynamaktadır.^{7,20}

Serumdaki büyük PRL’in, küçük PRL’in kovalent veya kovalent olmayan bağ ile PRL-BP’e bağlanması ile ortaya çıktığı belirtilmiştir.^{17,21,22} Büyük-büyük PRL’nin (makroprolaktin) etiyojisinde, makroprolaktinamik serum içinde anti-PRL otoantikolar bulundu.¹⁷ Daha büyük PRL formları daha az biyoaktiftir.²³⁻²⁵

PRL’in yapısal analizi eritropoietin, GM-CSF, GH ve IL-2 ile IL-7 gibi sitokin / hematopoietik ailenin üyeleri ile ilişkili olduğunu gösterir.⁸

2.4.Prolaktin Sentezi ve Sekresyonu

PRL, ön hipofizdeki asidofilik laktotrofik hücrelerde sentezlenir¹⁴ ve salgılanır.¹³ Hipofiz dışında PRL meme, prostat, plasenta, uterus, endotel, bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere çeşitli dokularda ve merkezi sinir sistemi içinde sentezlenir. Hipofiz hücrelerinde PRL salgı granüllerinde depolanır; granüllerin salınması, büyük ölçüde hipotalamustan salgılanan faktörler tarafından regüle edilen kalsiyuma bağlı ekzositoz yoluyla gerçekleşir. Ekstrapitüiter PRL salgı granüllerinde depolanmaz.¹¹

PRL, hipofiz bezi ile inhibisyona uğramayan tek hipofiz hormonudur, pozitif ve negatif kontrolünü hipotalamus yapar.⁶ PRL sekresyonunun hipotalamik kontrolü öncelikle inhibitördür,¹⁴ hipotalamik dopamin tarafından kuvvetle baskılanır.^{25,26} Dopamin

hipotalamusun arkuat ve paraventriküler çekirdeklerinde üretilir, sinir lifleriyle median eminense oradan portal dolaşıma gelir ve adenohipofize ulaşır. Adenohipofizde laktotrop hücre membranındaki adenilat siklaz bağımlı dopamin reseptörleri (D2) üzerinden etki yapar.²⁷ Dopamin dışında somatostatin,²⁸ IFN- γ ve endotelin-3 de inhibitör etki yapar.⁸ Endotelin-1 ve TGF- β 1^{29,30} parakrin PRL inhibitörü olarak davranır, hipotalamustan türetilen kalsitonin PRL salgılanmasını inhibe eder.^{7,30}

PRL sentezini ve sekresyonunu indükleyen faktörler; östrojen, TRH, epidermal büyüme faktörü, dopamin reseptör antagonistleri,^{6,25} VIP, oksitosin, galanin, serotonin,⁸ PRL salgılayan peptit ve opioid peptitlerdir.⁷ Östrojen, PRL gen transkripsiyonunu ve PRL sekresyonunu stimule eder. Bu, kadınların neden özellikle periovulatuvar menstrüel fazda ve hamilelikte daha yüksek PRL seviyelerine sahip olduğunu açıklar.^{7,31,32} Sitokinlerden IL-1, IL-2 ve IL-6 da PRL üretimini uyarır. TNF- α , PRL salgısını artırabilir veya azaltabilir.⁸

PRL etkilerini bağışıklık hücreleri üzerinde de eksprese edilen PRL-R'ne bağlanarak uygular. PRL-R; IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15 ve GM-CSF reseptörlerini içeren sitokin / hematopoietik reseptör ailesinin bir üyesidir.⁸ PRL-R, protein tirozin fosforilasyonunu ve JAK2 ve STAT1, STAT3, STAT5A ve STAT5B'nin aktivasyonunu indükler.³³

PRL'in fetal bağışıklık sistemi gelişimi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur, ancak kemik iliği ve timik fonksiyon, antikor cevabı, hücre aracılı bağışıklık ve inflamasyon üzerinde güçlü bir etkileri vardır.⁸

2.5.Prolaktin Fizyolojisi

PRL üretim hızı 200-536 $\mu\text{g/gün/m}^2$ arasında değişir.⁷ Plazma yarı ömrü 26-47 dakika olan PRL'in metabolik temizleme oranı 40-71 mL/dakika/ m^2 arasında değişir.^{7,34} PRL %75 karaciğerden, %25 böbreklerden temizlenir.²⁸

PRL epizodik şekilde salgılanır, 24 saatte 4-14 salgı vurusu oluşur.^{7,35} PRL en yüksek serum seviyesi uyku esnasında^{7,28} 30 ng/ml altındadır.²⁸ Gece seviyesindeki artışında REM ile REM dışı uyku döngüleri arasında geçici bir ilişki vardır.^{7,36} PRL en düşük seviyesi sabah 10 ile 12 arasındadır.⁷

PRL seviyesi hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte azalır. Yaşlı erkeklerde, her sekretuar vuruda genç erkeklerden daha az PRL üretilir.³⁷ Menopoz sonrası kadınlar premenopozal kadınlardan daha düşük ortalama serum PRL seviyelerine ve PRL vuru frekansına sahiptir, bu da östrojenin bu parametrelerin her ikisi üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğunu gösterir.⁷ Kadınlarda yumurtlama sonrası dönemde PRL salgılanmasında artma olduğu ve luteal fazdaki düzeylerinin folliküler faz seviyesinden daha yüksek olduğu gözlenmiş, bunun artan östrojen düzeyine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu dönemlerde de PRL düzeyi referans değerlerini geçmez.²⁸

2.6.Prolaktin Etkileri

PRL-R, sitokin/hemopoetik reseptör ailesine aittir ve birçok doku tarafından eksprese edilir;¹⁴ hipofiz, karaciğer, adrenal korteks, böbrekler, prostat, yumurtalık, testisler, bağırsak, epidermis, pankreatik adacıklar, akciğer, miyokard, beyin ve lenfositlerin yanı sıra meme dokusunda eksprese edilir.⁷

Fonksiyonel olarak, PRL hem bir endokrin hormonu hem de bir otokrin / parakrin büyüme faktörü olarak görev yapar.^{10,11} PRL fonksiyonunun başlangıçta mamotropik olduğu düşünülüyordu; ancak PRL'in üreme, kalsiyum metabolizması, osmoregülasyon, davranış üzerinde etkileri olduğu ve hücre proliferasyonu ile hücrenin hayatta kalmasını arttırarak güçlü immünomodülatör etkileri olduğu biliniyor.⁸ Ayrıca PRL'in nörogenez, metabolizma ve glikoz homeostazı, iştah regülasyonu üzerinde etkileri vardır.^{7,38}

Postpartum dönemde laktasyonu uyaran PRL,¹⁴ galaktopoesiste ana rol oynayan hormondur; kazein sentezinde rol alır.²⁸ PRL'in laktojenik etkisi için östrojene ihtiyacı vardır ancak laktasyon çok yüksek östrojen seviyeleri ile inhibe olur.²⁸ STAT5A fosforilasyonu, meme bezi gelişimi ve laktogenez için özellikle önemlidir.^{7,39}

PRL'in korpus luteumun oluşumu ve etkisinde görevi olduğu, luteotropik etkisi de bildirilmiştir.¹⁴ Memelilerde desidua ile PRL sentezi sadece insanlara özgüdür.⁴⁰

Amenore ve infertilite, hipotalamik GnRH ve hipofiz gonadotropin salgılanmasının PRL aracılı inhibitör etkilerinden kaynaklanır, bu da LH pulslarının hem büyüklüğünde hem de sıklığında bir azalmaya neden olur.⁴¹ Hiperprolaktinematik fare modelinde kisspeptin

nöronlarının PRL reseptörlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir.⁴² Kisspeptinin hiperprolaktinemi ve ilişkili hipogonadotropik hipogonadizm, anovülasyon ve infertilite arasındaki eksik bağlantı olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır.⁴³ Gerçekten, hiperprolaktinemiye bağlı hipotalamik amenore olan kadınlara kisspeptin uygulamasının gonadotropin salgılanmasını yeniden etkinleştirdiği gösterilmiştir.⁷

PRL eksikliği olarak tek tanınabilen durum, postpartum laktasyonun olmamasıdır. PRL eksikliğinin meme gelişimi ve diğer dokularda etkisi yoktur.⁶

2.7.Prolaktin Ölçümü ve Kanca Etkisi

PRL ölçümü immunoassay yöntemlerle gerçekleştirilir. Uluslararası referans materyallerle standardizasyonu başarılmıştır.¹⁴ PRL'nin serum konsantrasyonu, kütle konsantrasyonu ($\mu\text{g/L}$ veya ng/mL), molar konsantrasyon (nmol/L veya pmol/L) veya uluslararası birimlerde (mIU/L) verilebilir.⁷ Dünya Sağlık Örgütü 84/500 Standardı kullanıldığında, $1 \mu\text{g/litre}$ $21,2 \text{ mIU/L}$ 'ye eşittir.^{44,45} Makroprolaktin, immunoassaylerde hatalı sonuçlara yol açar. Makroprolaktin miktarı jel elektroforezi veya PEG ile çöktürme sonrası tayin edilebilir.¹⁴

PRL normal değer aralığı $5\text{-}20 \text{ ng/mL}$ 'dir.¹³ Teste özgü normal değerler kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ve genellikle $25 \mu\text{g/L}$ 'den düşüktür.⁴⁴

Serum PRL'in tayininde aşırı damar delme stresinden kaçınmalıdır, günün herhangi bir anında ölçülebilir.⁴⁴ Proteinli gıda alımından tercihen 4 saat sonra PRL ölçümü yapılabilir.¹³ Tanıyı koymak için genellikle tek bir belirleme yeterlidir,^{13,14,44} ancak şüphe duyulduğunda, örnekleme olası PRL virusunu hesaba katmak için 15-20 dakikalık aralıklarla farklı bir günde tekrarlanabilir.^{44,45} PRL salınımını araştıran dinamik testler (TRH, L-dopa, domperidon vb) artık önerilmemektedir.¹³

PRL standart ölçümü esnasında kanda artefakt olarak 'makroprolaktinemi' olması ve 'kanca etkisi' ile karşılaşmak mümkündür.⁶ Kanca etki, immunoradyometrik (ECLIA, ICMA, *two-site immunoradiometric assay*) ölçümlerden kaynaklanan yalancı PRL düşüklüğüdür. Prolaktinomalarda adenom boyutu ile PRL düzeyleri arasında paralel bir ilişki olduğu bilinmektedir.¹³ Makroadenomu olan bir hastada PRL değeri beklendiği kadar yüksek olmadığında, test 1:100 serum örneği seyreltmesinden sonra tekrarlanmalıdır.

^{14,44} Bu adım, potansiyel bir kanca etkisinin üstesinden gelecek ve büyük bir prolaktinoma ile büyük bir işlev görmeyen adenomu ayırt edecektir.⁴⁴ Makroprolaktinomada dilüsyon sonrası değerin çok daha arttığı izlenir.¹³

2.8.Hiperprolaktinemi Nedenleri ve Makroprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofizer aksın sık rastlanılan hormonal bozukluklarından birisidir ve prevalansı kadınlarda %1'dir.¹⁴

Hiperprolaktinemisinin nedenleri fizyolojik, farmakolojik veya patolojik olabilir.¹⁴ Bazen hipofizden PRL salgılanmasında artış olmadan serum PRL düzeyi artar, prolaktinomalarda ise hormonun sentez ve salınımındaki artışına bağlı olarak hiperprolaktinemi ortaya çıkar.²⁷

Hamilelik, prolaktinoma, hipofiz sapını veya hipotalamusu sıkıştıran intrakraniyal tümörler, PRL stimüle edici ilaçlar, hipotiroidizm, göğüs duvarı hastalıkları ve hepatorenal hastalıklar hiperprolaktinemisinin sebepleridir.¹⁷ Tablo-1 'de hiperprolaktinemi nedenleri gösterilmiştir.⁷

Kadınlarda hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına gebelik dışlanarak başlanmalıdır.¹³ Hiperprolaktinematik hastada hikaye alınıp ilaç kullanımı (özellikle antipsikotik, antidepresan ve trankilizanlar) sorgulandıktan sonra fizik muayene yapılmalı; sonrasında sekonder hiperprolaktinemi yapan nedenleri aydınlatmak için β -Hcg, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TSH ölçümü yapılmalıdır.^{13,14} Bu nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılmalı ve hipotalamik/hipofizer bölge radyolojik olarak görüntülenmelidir.¹³ Hafif artmış serum PRL artışı ile birlikte kontrastlı hipofiz MRG'da <5 mm kitle saptanması durumunda kişiye prolaktinoma tanısı verilmeden önce hiperprolaktinemi yapan diğer nedenlerin olmadığına ispatlanması gereklidir.²⁸

Tablo-1: Hiperprolaktinemi Nedenleri⁷

Fizyolojik	Hipotalamik Hipofizer Sap	Hipofizer	Nöroleptikler
Gebelik Emzirme Stres Uyku Cinsel ilişki Egzersiz Sistemik Hastalıklar Kronik böbrek hastalığı Polikistik over sendromu Siroz Psödoziyozis Epileptik nöbetler Kraniyal irradyasyon Göğüs travması	Hasarı Tümörler Kraniofaringioma Suprasellar hipofiz kitle genişlemesi Menengioma Disgerminoma Hipotalamik metastaz Granülomlar İnfiltrasyonlar Rathke kisti İrradyasyon Travma	Prolaktinoma Akromegali Makroadenom İdiopatik Çok hormonlu adenomlar Lenfositik hipofizit Parasellar kitleler Genetik İnaktive edici PRL-R mutasyonu Nöropeptidler TRH	Klorpromazin Risperidon Promazin Prometazin Trifluperazin Flufenazin Butaperazin Perfenazin Tietilperazin Tioridazin Haloperidol Pimozid Tiotiksen Molindon
Dopamin Reseptör Blokerleri Klorpromazin Perfenazin Haloperidol Tioksantenler Metoklopramid Kolinergik agonistler Fizostigmin	Antidepresanlar Klomipramin Amitriptilin Fluoksetin H₂Antihistaminikler Simetidin Ranitidin Östrojenler OKS'ler OKS yoksunluğu	Opiatlar ve Opiat Antagonistleri Heroin Metadon Apomorfın Morfin Antikonvülzanlar Fenitoin	Antihipertansifler Labetalol Rezerpin Verapamil Dopamin Sentez İnhibitörleri α -metildopa

2.8.1.Fizyolojik Hiperprolaktinemi: Hamilelik, loğusalık, yeni doğan dönemi PRL'in fizyolojik olarak hafif yüksek olduğu dönemlerdir.²⁸ Serum PRL konsantrasyonları hamilelik sırasında normal konsantrasyonun 10 katına yükselebilir; amniyotik sıvı PRL konsantrasyonları, anne veya fetal kanının 100 katıdır.^{7,46}

2.8.2. İlaça Bağlı Hiperprolaktinemi: Tümoral olmayan hiperprolaktinemisinin en sık nedeni ilaçlardır.^{14,44} Bu durum genellikle 25-100 ng/ml PRL seviyeleri ile ilişkilidir; ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiyazinler, PRL seviyelerinin 200 ng/ml'yi aşmasına neden olabilir.^{14,44,47} 250 μ g/lt'den yüksek bir PRL seviyesi genellikle bir

prolaktinoma varlığını göstermesine rağmen, risperidon ve metoklopramid dahil olmak üzere seçilen ilaçlar, adenom kanıtı olmayan hastalarda 200 µg/lit'nin üzerinde PRL yükselmelerine neden olabilir.^{44,48}

İlaça bağlı hiperprolaktinemi ile oral uygulamadan sonra PRL seviyeleri yavaşça artar ve ilaç kesildikten sonra seviyelerin normale dönmesi genellikle 3 gün sürer.^{44,49,50} İlaça bağlı hiperprolaktinemisi olan bazı hastalar asemptomatik kalsa da, kadınlarda galaktore ve amenore gelişebilir, erkeklerde düşük libido ve erektil disfonksiyon olabilir.^{44,47,51,52} Antipsikotik kaynaklı hiperprolaktinemisi olan kadınlarda artmış kemik kaybı riski bildirilmiştir.^{44,53,54}

Antipsikotik kaynaklı hiperprolaktinemisi olan bir hastanın DA ile tedavi edilip edilmeyeceği tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, DA tedavisinin, bu tür hastaların sadece % 75'ine kadar PRL düzeylerini normalleştireceğini, ancak altta yatan psikozun alevlenmesine yol açabileceğini belirtmektedir.^{44,55-58}

Verapamil, muhtemelen hipotalamik dopamini bloke ederek hastaların % 8.5'inde⁵⁹ hiperprolaktinemiye neden olur.⁴⁴ Opiatlar ve kokain, hafif hiperprolaktinemiye neden olmak için µ reseptörü yoluyla etki eder.^{44,60}

İlaça bağlı hiperprolaktinemide ilaç değişikliği mümkün ise hiperprolaktinemiye yönelik ek tedaviye gerek kalmaz. Ancak antipsikotik kullanan ve ilacı kesilemeyen, semptomu olan hiperprolaktinematik hastalar için psikiyatri konsültasyonu istenilerek PRL'i daha az yükselten 2.jenerasyon antipsikotikler seçilebilir. Unutulmamalıdır ki DA'leri bu hastaların psikotik belirtilerinde alevlenmeye neden olabilir.¹³

İlaçla indüklenen hiperprolaktinemisi olan asemptomatik hastada tedavi gerekmez. Eğer ilaç kesilemez veya ikame edilemez ve hastanın hipogonadal semptomları veya düşük kemik kütlesi varsa, östrojen veya testosteron tedavisi düşünülmelidir.^{44,61}

2.8.3. İdiyopatik Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktineminin ikincil bir nedeni saptanamadığında ve MRG'de normal hipotalamik-hipofizer anatomi tespitinde idiyopatik hiperprolaktinemiden bahsedilir.^{13,14} Bu hastalarda ortalama serum PRL

seviyeleri genellikle 100ng/ml'nin altındadır.^{6,13,14} Takiplerde PRL yüksekliği çok az değişiklik gösterir ve %30'unda normale dönebilir.¹³ İdiyopatik hiperprolaktinemi tek tedavi şekli medikal tedavidir ve %90'dan fazla hastada başarıyla sonuçlanır. Siklik östrojen/progesteron yerine koyma tedavisi de uygulanabilir, ancak bu durumda fertilitte sağlanamaz.⁶

En çok dolaşan PRL'i büyük protein komplekslerinin (MA 150 kDa'dan fazla) oluşturduğu makroprolaktineminin, idiyopatik hiperprolaktineminin ana nedeni olduğunu gösteren kanıtlar vardır. İdiyopatik hiperprolaktinemili hastalarda gereksiz muayeneleri ve tedavileri önlemek için makroprolaktineminin tanımlanması klinik olarak önemlidir.¹⁷

2.8.3.1.Makroprolaktinemi: Dolaşımdaki PRL'in % 85'i monomeriktir (MA 23.5 kDa). Makroprolaktinemi terimi, dolaşımdaki PRL baskınlığının kovalent bağlı dimer “büyük PRL” ve çok daha büyük polimerik bir form olan “büyük-büyük PRL” moleküllerinden oluştuğu durumu belirtir. Anti-PRL otoantikorları makroprolaktinemi ile ilişkilidir.^{17,44} Hastalarda belirlenen anti-PRL otoantikorun makroprolaktineminin önde gelen bir nedeni olduğunu bulan Hattori ve ark.¹⁷ makroprolaktinemili hastaların tanımını şu şekilde yapmıştır: Serum PRL çoğunlukla büyük-büyük PRL'den oluşmuştu, genellikle klinik hiperprolaktinemi semptomları yoktu ve BRC tedavisi olmadan spontan gebelik meydana geldi.¹⁷ Hiperprolaktinemili hastaların retrospektif analizleri hastaların % 40'ında makroprolaktinemi olduğunu gösterdi.^{44,62,63}

Makroprolaktinemi basit PEG yöntemiyle tespit edilebilmektedir. PEG, hormon ve onun antikor kompleksini çökeltmek için *radioimmunoassay*de kullanılan bir malzemedir, serumdaki makroprolaktin varlığını tanımlamak için kullanılır.¹⁷ Makroprolaktin, varsa, %12.5 PEG ile çökelir, azalan PRL değerleri supernatant içinde kalır. %40'tan daha az iyileşme, önemli miktarda makroprolaktinin serum içinde bulunduğunun kanıtıdır.⁶⁴ Bu, laboratuvar uygulamasına kolayca entegre edilebilir basit ve pahalı olmayan bir testtir. Serumun GFC'si her ne kadar PEG metoda göre zaman alıcı ve pahalı olsa da PRL saptamada kullanılır.¹⁷

PEG ile makroproteinlerin çöktürülmesi sonrası ölçülen monomerik PRL konsantrasyonunun total PRL'ne oranı "**recovery oranı**" olarak ifade edilir. Bu oran %60'ın üzerinde ise 'monomerik PRL', %40'ın altında ise 'makroprolaktin', %40-60 arasında ise 'ara bölge' şeklinde tanımlanır. Bu durumda kesin makroprolaktin tespiti için GFC yapılır. Ayrıca *biyoluminisan immünoassay* yöntemi ile total ve IgG bağlı PRL eş zamanlı olarak tespit edilebilmektedir.^{65,66} Başka deyişle serum PRL düzeyinin %40-60'tan fazlasını makroprolaktin oluşturduğunda makroprolaktinemi varlığından bahsedilir.¹³

Makroprolaktinemi olan hastalar klinik olarak amenore ve galaktore gibi hiperprolaktinemi ile ilişkili semptomların olmaması ile karakterizedir.¹⁷ Genellikle asemptomatik olan makroprolaktinemilerde hastaların %20'sinde galaktore ve %45'inde oligo/amenore ortaya çıkabilir.¹³ Hattori ve ark.¹⁷ tüm hiperprolaktinematik serum örneklerinde önce makroprolaktinin varlığı veya yokluğunun görüntülenmesini önerse de *2011 Endokrin Cemiyeti Kılavuzu*⁴⁴ sadece asemptomatik hiperprolaktinematik kişilerde makroprolaktin taramasını öneriyor.

2.8.4. Sistemik Hastalıklarda Hiperprolaktinemi: Kronik meme ucu uyarılması, meme ucu piercing uygulaması, mammoplasti ve mastektomi PRL salgılanmasını arttırabilir.⁶⁷

Primer hipotiroidizmde artan TRH'un PRL sekresyonunu uyarması sonucunda kadınların %20-30'unda PRL yüksekliği görülür, hipotiroidizmin tedavisi ile tablo düzelir.²⁷

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %20-75'inde hiperprolaktinemi görülebilir, PRL'in elimine edilmesinde uzama olması söz konusudur. Diyaliz, PRL serum seviyelerini değiştirmez, ancak böbrek naklinden sonra PRL seviyeleri normalleşir.⁴⁴ BRC, PRL düzeylerini azaltmada yararlı olabilir.

Karaciğer sirozunda PRL artışının nedeni anlaşılamamıştır.²⁷

Nadiren primer adrenal yetersizlikte de serum PRL düzeyinde geri dönüşlü bir artış olabilir.²⁷

2.8.5. Engellenmiş Dopamin Sekresyonu veya Hipofiz Sapı Bağlantı Kesisi: Hipofiz makroadenomlarında tümör boyutu ile çelişkili olarak PRL düzeyi 100 ng/ml altında seyrederek ise dopaminin ön hipofize ulaşmasını engelleyen bir sap basısından ve fonksiyon göstermeyen tümörden şüphe edilmelidir,⁶⁸ bu durumda PRL seviyeleri nadiren 150 ng/ml'yi aşar.¹⁴ DA tedavisi, sap kompresyonu olan hastalarda PRL seviyelerini düşürür ve semptomları iyileştirir, ancak işlevsiz bir adenom için kesin bir tedavi değildir.⁴⁴

2.8.6. Diğer Nedenler: Akromegali hastalarının % 50'sinde PRL de yükselmiştir. İnsan GH molekülü, PRL'e benzer laktojenik özelliklere sahip olduğundan,⁶⁹ prolaktinoma belirtileri ve semptomları tamamen GH salgılayan bir tümör tarafından taklit edilebilir ve serum IGF1 ölçülmelidir.⁷⁰

Nelson sendromu olan hastaların bazılarında ve nadiren de Cushing hastalığında serum PRL düzeyinde artış meydana gelebilir.²⁷

Bütün bu bildirilen hiperprolaktinemi nedenleri dışında, PRL-R geninde heterozigot germline mutasyona bağlı "ailesel hiperprolaktinemi" de tanımlanmıştır. Dikkatli sorgulanan aile öyküsü bu kişilerin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.¹³

2.9. Hiperprolaktinemi Semptomları

Etiyolojiden bağımsız olarak hiperprolaktinemi; hipogonadizm, infertilite ve galaktore ile sonuçlanabilir veya asemptomatik kalabilir.^{71,72} Hiperprolaktinemi sebebiyle seks steroid azalmasına ikincil olarak kemik kaybı ortaya çıkar.⁴⁴

Prolaktinomalı premenopozal dönemdeki kadınlar primer veya sekonder amenore, oligomenore, menoraji, gecikmiş menarş veya infertiliteye neden olabilen kısa luteal fazlı düzenli adetler ile başvurabilir.⁷⁰ Premenopozal kadınlarda hafif PRL yüksekliği (20-50 ng/mL) yetersiz progesteron sekresyonu ile luteal fazı kısaltırken, orta düzeydeki yükseklik (50-100 ng/mL) amenore veya oligomenoreye neden olur.¹³ Östrojen eksikliğinden kaynaklanan vajinal kuruluk, irritabilite, anksiyete ve depresyon görülebilir.⁶⁷

Yükselmiş PRL, muhtemelen GnRH ve LH atım frekansı ve büyüklüğünü inhibe ederek, gonadotropin pulsatilitesi üzerinde geri besleme etkisi ile cinsel işlev bozukluğuna neden olur. Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu genellikle libido kaybı, erken boşalma veya ereksiyon kaybı, oligospermi veya azospermi olarak kendini gösterir.^{70,73}

Yüksek PRL yumurtalık ve testis fonksiyonunu doğrudan inhibe eder,⁷⁰ DA'leri verilmesiyle bu durum düzeltilebilir. Hipotalamik lezyonun kendisi direkt olarak GnRH salınımını bozabilir, böyle durumlarda BRC ile beraber seks steroidi vermek gereklidir.⁶

Genç yaştaki bir hastada osteoporoz saptanırsa sebeplerinden birinin hiperprolaktinemi olabileceği unutulmamalıdır.²⁸ Klibanski ve ark.⁷⁴ hastalardaki azalmış kemik yoğunluğunun, hiperprolaktinemiye eşlik edebilecek nispi veya mutlak östrojen eksikliği ile güçlü bir korelasyonu olduğunu göstermiş ve azalmış yoğunluğun bu eksikliğe ikincil olduğunu bildirmiştir. Hiperprolaktinemiye bağlı seks steroid eksikliği nedeniyle hem erkeklerde hem de kadınlarda kemik yoğunluğu azalabilir, kadınlarda radyolojik olarak tespit edilen vertebral kırıklarda bir artış bildirilmiştir.^{70,75} Hiperprolaktinematik olan kadınlarda spinal kemik yoğunluğu yaklaşık% 25 azalır^{13,76} ve PRL düzeylerinin normalleşmesi ile tam olarak geri kazanılmaz.^{13,44} Adölesanlarda kemik yoğunluğu daha düşüktür ve tedavi sonrası kemik kazanımı erişkinler kadar iyi değildir.¹³

2.10.Prolaktinoma

Amenore ve galaktore sendromu ile karakterize ilk olgu 1930'lu yıllarda Riddle ve ark.^{77,78} tarafından bildirilmiş ve sendromun yüksek PRL düzeyleri ile ilişkisi 1972'de Friesen ve ark.⁷⁹ tarafından tanımlanmıştır.⁶⁸ Laboratuvar olarak gerçek prolaktinemi tanısı konulan hastalarda hipofiz adenomu saptamak için hipofiz MRG ile değerlendirme yapılır.¹⁴

Puerperal olmayan hiperprolaktinemiye, tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık % 40'ını oluşturan prolaktinomalar neden olur.⁴⁴ Prolaktinomalar sıklıkla ön hipofizin lateral kesiminde yerleşirler.¹⁴

Klinik olarak belirgin prolaktinomaların prevalansı 100.000'de 6-10 ile 100.000'de yaklaşık 50 arasında değişmektedir.^{44,80,81} Prolaktinomanın prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişir.¹⁴ Prolaktinomalar 18-50 yaş arasında erkeklerin 10 katı kadar fazla kadını etkiler. 50 yaşından sonra oran 1: 1 değerine döner.⁸²⁻⁸⁴

Prolaktinomalar nadiren çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkabilir. Kızlarda menstrüel fonksiyon ve galaktore görülürken, erkek çocuklarda gecikmiş pubertal gelişim ve hipogonadizm sıklıkla görülür. Tedavi seçenekleri yetişkin hastalarda olduğu gibidir.⁴⁴

Prolaktinomalar boyutuna göre mikroprolaktinoma (<10 mm) ve makroprolaktinoma (≥10 mm) olarak ikiye ayrılırlar. Mikroprolaktinomalar için kadın:erkek oranı 20:1'dir ve makroadenomlar için cinsiyet oranı neredeyse eşittir.⁷⁰ Histolojik olarak makroadenomlar ile mikroadenomlar arasında farklılık olmayıp çoğunluğu kromofobik olarak boyanırlar.¹⁴

Dev prolaktinoma, çapı 40 mm'den büyük olan, büyük oranda erkeklerde (9:1) görülen, çok yüksek PRL seviyeleri (> 1000 ng/mL) sergileyen ve prolaktinomaların % 5'inden azını temsil eden tümörlerdir.^{70,85} Bu adenomlar DA tedavisine duyarlıdır, tümör boyutu ile PRL düzeyi paralellik göstermiyorsa "kanca etki" mutlaka araştırılmalı ve böylece gereksiz cerrahiden kaçınılmalıdır.¹³

Minimal PRL yükselmeleri bile bir prolaktinoma varlığı ile tutarlı olabilir, ancak önce PRL salgılamayan bir kitle düşünülmelidir. Bununla birlikte, mikroadenomlarda önemli PRL yükselmeleri de görülebilir.⁴⁴ Prolaktinomaların büyüklüğü genellikle salgıladıkları PRL ile doğru orantılıdır. Makroprolaktinomalar genellikle 250 µg/L üzerindeki PRL düzeyleri ile seyrederken, sap basısı yapan fonksiyonsuz adenomlarda PRL düzeyleri genellikle 100 µg/L altında kalır.¹⁴ 500 µg/L'den daha yüksek PRL seviyesi bir makroprolaktinoma tanısıdır.⁴⁴ 200 ng/mL'den yüksek PRL seviyeleri risperidon gibi bir ilacın kullanımını yansıtabilir, ancak 500 ng/mL'den yüksek seviyeler sadece prolaktinomalı hastalarda gözlenir.⁷⁰

Prolaktinomaların pek çoğu mikroadenomdur; gebelik veya OKS ile bile büyüme gözlenmez.⁶⁷ Mikroadenomlar, DA tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolabilir, ancak mikroadenomların % 7-% 14'ü büyümeye devam eder.⁸⁶ Daha küçük prolaktinomalar bazen hamilelik ve emzirme sonrasında gerileyebilir.^{70,87}

Prolaktinomada insülin direnci, hiperlipidemi, kilo alımı gibi tedavi ile geri döndürülebilir metabolik problemler de tanımlanmıştır.¹⁴

Prolaktinomalarda klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar.¹³ Kadın hastalar menstrual bozukluklar, infertilite ve galaktore nedeniyle, hastalığın başlangıç aşamasında hipofizdeki lezyon mikroadenom boyutundayken tanı alırlar. Erkek hastalar ise hipogonadizm belirtilerinin göz ardı edilmesi sebebiyle, geç dönemde hipofizde makroadenom geliştiğinde, bası belirtileriyle tanı alırlar.⁶

Hipofiz adenomlarında gözlenen baş ağrısında özellik yoktur; ağrı kesicilere yanıtı olabilir veya olmayabilir; frontal, orbital, temporal, oksipital bölgelerde veya tüm kafada hissedilebilir.²⁸

Hipofiz adenomları optik sinire bası yaparak görme alanı daralmasına neden olurlar, görme alanı goldman perimetrisiyle değerlendirilerek daralma tespit edilmelidir.⁶ En tipik olanı bitemporal heteronim hemianopsidir, her iki göz temporal tarafı göremez. Tek göz kapatıldığında görme alanı daralması belli olur.²⁸

Prolaktinomada yaklaşık %10 hastada gözlenen kavernöz sinüs invazyonuna sekonder olarak çok nadir kranial sinir tutulumları (özellikle III. ve VI. kranial sinirler) ortaya çıkabilir.⁶⁸ Yüzde duyu azalması veya ağrı V. kafa sinirinin tutulmasına işaret eder . Felçler tek taraflı olup en sık III.sinirin tutulmasına bağlı diplopi görülür.⁶

Hipofiz tümörleri suprasellar bölgede 3-5 cm ilerlediğinde hipotalamik disfonksiyona ait belirtiler çıkabilir. Nadiren dorsum sellayı aşan adenom beyin sapına bası etkisi yapabilir. Temporal loba basıyla epilepsi nöbetleri ve sfenoid sinüse yayılımla rinore veya nazofaringeal kanama olabilir.⁶

2.11. Prolaktinoma ve Ailesel Sendromlar

MEN1 otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır; paratiroid, pankreatik adacıklar ve ön hipofiz adenomu veya hiperfonksiyonuna ek daha az yaygın olarak diğer nöroendokrin, tiroid ve adrenal tümörler oluşumuyla karakterizedir.⁷⁰ Hipofiz tümörleri işlevsiz veya PRL salgılayan veya GH salgılayan mikroadenomlardır.⁷⁰ Hiperparatiroidi ve pankreas tümörü tanısı konularak MEN1 tanısıyla takip edilen hastalarda yıllık serum PRL ölçümü yapılmalıdır.²⁸

Nadiren prolaktinomlar germ hattı AIP mutasyonları olan hastalarda da görülür.⁷⁰

Karney kompleksi, benekli cilt pigmentasyonu ile ilişkili kardiyak miksomalar, schwannomalar, tiroid adenomları gibi iyi huylu mezenkimal tümörler içeren otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalarda GH, IGF-1, veya PRL seviyeleri yükselmiş olabilir ve % 10'u, PRKAR1A'nın inaktif mutasyonları ile ilişkili akromegali kliniği sergiler.⁷⁰

2.12. Prolaktinoma Radyolojik Değerlendirilmesi

Radyolojik tetkik için ilk tercih olan Gd-DTPA MRG ile tümör boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir.^{4,13} Mikroadenomların ayırt edilebilmesi için kontrendikasyon yoksa IV²⁸ yarım doz gadolinyum, yani 0.05 mmol/kg ve bazen daha az (0.03 mmol/kg) enjekte edilir ve T1 spin eko koronal görüntüleri elde edilir.⁸⁸ MRG, hipofiz adenomlarını hiperplaziler, kraniofaringiyomalar, menenjiyomalar, kordomalar, kistler ve metastatik lezyonlar gibi diğer kitlelerden kolayca ayırt edebilir.⁷⁰ MRG yapılamadığı durumda IV kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilir ancak bu görüntüleme adenomun yapısal özelliği hakkında MRG gibi detaylı bilgi vermez.¹³

MRG'de ön hipofiz bezi homojen sinyal yoğunluğuna sahiptir. IV kontrast madde verilmesi homojeniteyi daha fazla görülür yapar.⁵ Hipofiz adenomlarının normal hipofiz dokusuna göre kanlanması daha az olduğu için radyokontrast sonrası uptake daha yavaştır.²⁸

Normalde T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda ön hipofiz bezi gri cevher ile izointens görünür.^{6,28} Prolaktinomalar gadolinyum sonrası alınan dinamik kontrastlı görüntülerde değişken özelliklerde izlenebilir: Hipointens, izointens ve hiperintens. Dinamik geç faz kontrastlı görüntülerde prolaktinomalar hipointens ise bezin geri kalan dokusuna göre az kontrastlanıyor, izointens ise bezin geri kalan dokusuyla aynı kontrastlanıyor ve hiperintens ise bezin geri kalan dokusuna göre daha fazla kontrastlanıyor demektir.⁸⁸ Çoğunlukla serbest suyun büyük kısmına bağlı daha uzun T2 relaksasyon zamanına sahip kitleler, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görünür (bazen su görüntüleri olarak adlandırılır). Kısa T2 relaksasyon zamanına sahip yapılar T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görünür.⁸⁹ Hipofiz mikroadenomlarının tamamının veya bir kısmının iç hemorajik transformasyonu nedeniyle, T1 ağırlıklı görüntü üzerinde yüksek sinyal yoğunluğuna neden olabilir.^{88,90} Mikroadenomların tanısı, T2 ağırlıklı görüntüde yüksek yoğunluk gösterdiğinde kolaydır, ancak bu sinyal hipofiz adenomunun sadece bir kısmını temsil edebilir. T2 ağırlıklı görüntülerde artan yoğunluk, mikroprolaktinomların % 80'inden fazlasında bulunur.⁹⁰ Gadolinyum enjeksiyonundan sonraki ilk birkaç dakika içinde çok sayıda ince kesitli eko sekansı incelendiğinde, mikroadenomlar genellikle normal bezle karşılaştırıldığında hipodens olarak görülür. İntrasellar hipointensitenin kötü mikroadenom damar yayılımını yansıtabileceği öne sürülmüştür.⁹⁴ Iuchi ve ark. 'larının 26 hipofiz adenomuyla retrospektif yaptığı çalışmada kollajen içeriği ile T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler arasındaki ilişkiler araştırıldı. T2 ağırlıklı görüntü ile kollajen içeriği yüzdesi önemli ölçüde korelasyon gösterdi. T2 ağırlıklı görüntülerde hipointensite gösteren adenomlar daha fazla kollajen içeriyordu. Bu tür tümörleri çıkarmak için çok aşamalı operasyonlar gerekebilir.⁹⁵ Mikroadenomlar da bez asimetrisine veya sap deviasyonuna neden olabilir. Buna karşılık, mikroadenomlardan önemli ölçüde daha damarlı olan makroadenomlar daha yüksek gadolinyum alımına sahiptir. Uzun vadeli süreçle *sella turcica*'yı kemikli fossaları yeniden şekillendirerek büyütürler.⁷⁰ Makroadenomlarda kistik değişiklik veya adenom içine kanama izlenilebilir. Kistik dejenerasyon alanları T1 sekansta hipointens, T2 sekansta hiperintens görülür. T1 ağırlıklı görüntülerde kanama bölgeleri hiperintens görülebilir.²⁸

Kistik adenomlarda DA direncinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. T2 sekanslarda hipointens lezyonların daha katı ve cerrahi rezeksiyonu daha zor adenom olduğu

gösterilmiştir. Yüksek T2 sinyali gösteren makroadenomlar daha yumuşak ve kütatif operasyon şansı daha fazla olan kitlelerdir.²⁸ Tümör ne kadar hiperintens ise, PRL seviyeleri o kadar düşüktür. T2 ağırlıklı seansta hipointens olan mikroprolaktinomalar daha yüksek PRL seviyeleri ile ilişkili görünürler.⁸⁸

Hipofiz MRG'de, sella dışına taşan ve kavernoöz sinüsleri çevreleyen ya da sfenoid sinüse yayılan adenomlar invaziv olarak tanımlanır. Bazen, küçük adenomlarda da invazyon bulgusu saptanabilir. Tümörün invaziv olması tedaviye yanıtız ya da malign olacağı anlamına gelmez.¹³

Hipofiz adenomları, radyolojik olarak invazyon ve genişleme karakterlerine göre "Hardy sınıflaması" ile gruplandırılmıştır (Tablo- 2).^{1,2}

Tablo-2: Hipofiz Adenomlarının Hardy ve Vezina Sınıflandırması^{1,2}

Hardy Sınıflandırması	Sella İnvazyonu
Grade 0	Sellanın zemini sağlam
Grade I	Sella normal sınırlarda, bir tarafta zemin alçalması/korteks taşması var
Grade II	Sella genişlemiş, ancak erozyon yok
Grade III	Sella genişlemiş, lokal bir erozyon /yıkım var
Grade IV	Sella'nın tüm zemini aşmış/yok edilmiş, sınırlar zar zor görülebilir (Fantom Sella)
	Suprasellar Genişleme
Tip 0	Tümör sella ile sınırlı
Tip A	Suprasellar genişleme kiyazmatik sarnıca doğru şişer, tümör üçüncü ventrikül tabanına ulaşmaz
Tip B	Tümör üçüncü ventrikülün tabanına ulaşır
Tip C	Hacimli bir suprasellar genişleme, üçüncü ventrikülden <i>foramen Monro</i> 'ya kadar
Tip D	Temporal veya frontal fossada anormal açılımlar görülür

2.12.1. Prolaktinoma Reseptör Görüntülemesi

Prolaktinomalar D2 reseptörlerini eksprese ettikleri için, 123 I-iodobenzamid tek foton emisyon taraması kullanılarak radyoaktif işaretli bir D2 reseptör antagonisti ile görüntülenebilir.⁷⁰

2.13.Prolaktinoma Tedavisi

Proklaktinoma tedavisinde amaç serum PRL seviyesinin normal düzeylere dönmesidir. Rekürens ise cerrahi sonrası 6 ay veya daha geç dönemde postoperatif normal seviyelerine gerileyen PRL değerlerinin tekrar yüksek sınırlara dönmesidir.⁶⁸

2.13.1. Prolaktinoma Medikal Tedavisi

DA tedavisi prolaktinoma için 1970'lerde birincil tedavide cerrahinin yerini almıştır. Bu ajanlar PRL fazlalığının tedavisinde etkilidir, düşük yan etki profiline sahiptir ve bazı durumlarda kür sağlayabilir.³ *2011 Endocrin Society Kılavuzu*⁴⁴ semptomatik mikroprolaktinoma veya makroprolaktinoma hastalarında PRL seviyelerini düşürmek, tümör boyutunu azaltmak ve gonadal fonksiyonunu düzeltmek için DA tedavisini öneriyor.

DA'leri, hipofiz laktotrop hücrelerdeki dopamin D2 reseptörlerini aktive ederek PRL yapım ve salgılanmasını baskırlar.⁶⁸

DA'lerinin adenom hacminde 48 saat sonra küçülme yapabildiği , küçülmenin en hızlı ilk haftalarda olduğu ve ilk 3 ayda en belirgin olmak üzere ilk yıl en fazla olduğu gösterilmiştir.²⁸ Doz artışları aşamalı olarak PRL seviyelerine göre yapılmalıdır.⁴⁴

Tablo-3'te DA'leriyle ilgili genel bilgiler verilmiştir.³ Yan etki profili nedeniyle DA'ler yiyeceklerle birlikte ve yatmadan önce alınmalıdır.¹³

Medikal tedaviye yanıtlar oldukça iyidir ve başarı oranları CAB ile %80-90, BRC ile %70-80 oranlarındadır.¹³

BRC, prolaktinomada ilk kullanıma giren ilaçtır.⁶⁸ Ergo türevidir. Plazma yarı ömrü 3.3 saat, etkinliği 12 saat²⁸ olduğu için günde 2-3 kez almak gerekir. Başlangıçta 1.25 mg yatmadan önce verilir, haftada bir 1.25 mg arttırılarak klinik yanıt alınana kadar genellikle 5-7.5 mg/gün doza çıkılır.¹³

Tablo-3: Dopamin Agonist Bilgileri³

	DOPAMİN RESEPTÖR SENSİTİVİTESİ	TİPİK PROLAKTİNOMA DOZU	YAN ETKİLER	TANIMLANMIŞ VALVÜLOPATİ RİSKİ	YORUM
BROMOKRİPTİN	D1 antagonist D2 agonist	2.5-7.5 mg/gün	Bulantı, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, baş ağrısı, ortostatik	Düşük	Gebelik planları var ise ilk tedavi seçeneği
KABERGOLİN	D2 selektif agonist	0.25-5 mg/hafta	hipotansiyon, uyku hali.	Olası	İlk tedavi seçeneği
KİNAGOLİD	D2 selektif agonist	75-300 mg/gün	Daha az yaygın-dijital	Düşük	
LİSURİD	D2 selektif agonist	2 mg/gün'e kadar	vazospazm , uykusuzluk,	Düşük	
PERGOLİD	D1 ve D2 agonist	USA/Avustralya/Yeni Zelanda'da kullanımdan çekildi	ruh hali değişikliği.	Bu yan etki nedeniyle USA'de piyasadan çekildi	

BRC'in %70'ten fazla hastada PRL düzeylerini normale düşürdüğü gösterilmiştir. 10 çalışmanın ortalama verilerine göre BRC ile %40 hastada adenom boyutlarında %50'den fazla küçülme gösterilmiştir.⁶⁸

Ergo derivesi olduğu için norepinefrin, epinefrin, serotonin reseptörlerine de bağlanır; postpartum kanama, migren, vasküler baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon, Parkinson hastalığında kullanım alanları vardır. Kalp kapakçıklarında ve pulmoner arterlerde 5-hidroksi triptamin olduğundan uzun süreli kullanımda kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir.²⁸

BRC, en sık gastrointestinal yan etkiler yapar.⁶⁸ Oral BRC intoleransı olan hastalar için intravajinal uygulama denenebilir.⁴⁴ Nadir görülen yan etkiler ise postural hipotansiyon, baş ağrısı, dengesizlik, pulmoner effüzyon, spontan BOS fistülü ve psikotik reaksiyonları içerir.⁹¹

CAB, ergo türevidir. Yarı ömrü 65 saat, etkinliği 7 saat²⁸ olduğundan haftada 1-2 kez alınması yeterlidir. Başlangıç dozu 0.5 mg/hafta şeklindedir. Optimal doz 0.5-3 mg/hafta'dır, seyrek olarak 11 mg/hafta dozuna çıkılabilir.¹³ Oral olarak uygulandıktan 3 saat sonra

PRL düzeyini düşürmeye başlayıp, 48-120 saat boyunca PRL'i azaltıcı etkisi devam eder.⁶⁸ Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra PRL düzeyi kontrol edilerek normale inene kadar ilaç dozu yavaşça arttırılır. Yarı ömrü uzun olduğu için ilaç kesildikten sonraki 120 gün içinde PRL düzeyi düşük kalabilir.¹³

Ergo derivesi olduğu için norepinefrin, epinefrin, serotonin reseptörlerine de bağlanır; postpartum kanama, migren, vasküler baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon, Parkinson hastalığında kullanım alanları vardır. Kalp kapakçıklarında ve pulmoner arterlerde 5-hidroksi triptamin olduğundan uzun süreli kullanımda kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir.²⁸ *2011 Endocrin Society Kılavuzu*'na göre uzun süre çok yüksek dozlar gerektiren hastalarda, kapak anormalliklerini değerlendirmek için ekokardiyografi gerekebilir. Kesin doz ve süre şu anda belirlenemese de, tipik dozlarda CAB (1-2 mg/hafta) alan hastalar muhtemelen ekokardiyografik tarama gerektirmeyecektir.⁴⁴ Uzun süreli tedavilerde 3 mg/haftalık'tan düşük dozda kullanıldığında kalp kapak hastalığı riskinin az olduğu kabul edilir.²⁸ *2019 Hipofiz Çalışma Grubu Kılavuzu*¹³ kardiovasküler sistem muayenesinde üfürüm duyulanlara, 5 yıldan uzun süre >3 mg/hafta CAB kullananlara veya 50 yaşından sonra da CAB tedavisini sürdüreceklerine ekokardiografinin en az 2 yılda bir yapılması önerilmektedir.

Hastaların %80-90'ı CAB'e yanıt verirken, %10-15'inde tedaviye yanıt alınamaz.^{68,92,93} CAB ile şikayetlerin düzelmesi görme alanı defektlerinde %67, amenorede %78, infertilitede %53, galaktorede %86 olarak kaydedilmiş ve PRL seviyeleri %68 olguda normale inmiştir.^{44,68} Ayrıca CAB yumurtlama döngülerini ve doğurganlığı geri kazanmada BRC'den daha etkili bulundu, daha iyi tolere edildi ve daha az yan etkileri oldu.⁹² Çalışmalara göre CAB tedavisi sonrası adenomların %68'inde boyutlarında %50'den daha fazla küçülme görülmüştür. Diğer DA'lerine dirençli hastalarda CAB %30 oranda adenomda küçülme yapabilmektedir.^{68,96} *2011 Endocrin Society Kılavuzu* PRL seviyelerini normalleştirmede daha yüksek etkinliğe ve daha fazla adenom küçülmesine neden olduğundan, diğer DA'lerine kıyasla CAB kullanılmasını öneriyor.⁴⁴

Kinegolid, ergo derivesi değildir. Yarı ömrü 22 saat, etkinliği 24 saattir. Yüksek dozlarda D2 reseptörleri dışında D1 reseptörlerine de bağlanır.²⁸ 5-hidroksitriptamin reseptörüne bağlanmadığı için uzun süreli kullanımında kalp kapak fibrozisi ve pulmoner

hipertansiyon riski taşımaz. Başlangıç dozu 0.075 mg şeklindedir ve günde iki kez verilir. Etkisi görülene kadar doz yavaşça arttırılır. Maksimum dozu 0.9 mg/gündür.¹³

Pergolid, kapak hastalıklarına neden olması sebebiyle Amerika'da 2007'de kullanımdan kaldırılmıştır.¹³

2.13.1.1. Medikal Tedavi Alanlarda İzlem

Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilité isteğine göre düzenlenir.¹³

*2011 Endocrin Society Kılavuzu*⁴⁴ DA tedavisine başlayan hastalarda aşağıdaki şekilde takip önermektedir:

- 1) PRL normale dönene ve hipogonadizm düzelene kadar tedavinin yoğunlaştırılmasına rehberlik etmek için tedaviden 1 ay sonra periyodik PRL ölçümü başlamalıdır.
- 2) MRG mikroadenomlarda 1 yıl sonra, makroprolaktinomalarda 3 ay sonra yapılmalıdır, ancak dopaminerjik ajan alırken PRL seviyeleri yükselmeye devam ederse veya galaktore, görme bozukluğu baş ağrısı veya diğer hormonal bozukluklar gibi yeni semptomlar ortaya çıkarsa 3 ay içinde tekrarlanmalıdır.
- 3) Optik kiazmayı etkileme riski taşıyan makroadenomlu hastalarda görme alanı muayeneleri yapılmalıdır.
- 4) Kemik kaybı, normal PRL düzeylerine rağmen kalıcı galaktore ve hipofiz trofik hormon rezervi gibi komorbiditelerin değerlendirilmesi ve yönetimi yapılmalıdır.

2 yıllık tedaviden sonra normal PRL seviyeleri elde edilen ve görünür tümör kalıntısı olmayan ve DA'ı azaltılan veya kesilen hastaların takibinde ilk yıl her 3 ayda bir serum PRL düzeylerinin ölçülmesi ve sonra yılda bir kere ölçümlerin tekrarlanması önerilir. Takiplerde PRL normal seviyelerin üzerine çıkarsa MRG ile hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır.²⁵

Mikroprolaktinomlarda Tedavi İzlemi

2011 *Endocrin Society Kılavuzu* klinisyenlerin mikroprolaktinomalı asemptomatik hastaları DA'leri ile tedavi etmemelerini, amenoresi olan mikroadenomlu hastanın DA veya OKS ile tedavisini öneriyor.⁴⁴ Premenopozal dönemde hipogonad olup gebelik planlamayanlara OKS verilebilir.¹³ Mikroprolaktinomlu kadınlarda, menopozda dopaminerjik tedaviyi bırakmak mümkün olabilir. Hipofiz tümörünün boyutunun artması için sürveyans periyodik olarak devam etmelidir.⁴⁴

OKS ve DA tedavilerini birebir kıyaslayan kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte 2 yıl OKS veya östrojen/progesteron replasmanı kullananlarda tümör boyutunda artış bildirilmemiştir.⁹⁴ Normoprolaktinemi sağlanmış, yakınmalar azalmış/kaybolmuş ve yan etki yoksa aynı doz ile tedaviye devam edilir, 6 ay aralıklarla hasta takibe alınır.

Erkek mikroprolaktinomalarda DA tedavinin etkisiz olduğu veya hastanın ilacı tolere edemediği durumlarda testosteron tedavisi ya da fertilizasyon isteyen vakalarda *human chorionic gonadotropin* düşünülebilir.¹³

Normoprolaktinemi sağlandıktan sonra en az 1-2 yıl tedaviye devam edilmelidir. Remisyon oranı CAB ile daha yüksek iken BRC kesilmesi sonrası nüksler daha sıktır.¹³

Makroprolaktinomalarda Tedavi İzlemi

Makroprolaktinomalar DA ile tedavi edilmelidir. PRL normale döndüğünde ve MRG'de tümör boyutu sabit kaldığında 6 ay aralıklarla kontrol yapılması yeterlidir. Adenom boyutundaki küçülme PRL düzeylerinde azalma ile uyumludur, zamanla DA dozu azaltılabilir. Tedavinin başlangıcında görme alan kaybı ve/veya görme şikayeti olanların MRG ve görme alanı kontrolü bir ay sonra yapılır. Maksimum 3 ay içinde görme alanında düzelme saptanmadığında cerrahi tedavi düşünülmelidir.

En az 2 yıl DA tedavi alan ve PRL normale dönen, tümör volümünde %50'den fazla azalma izlenen, kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen, tümörü optik kiazmaya 5 mm'den daha uzak olanlarda DA dozu yavaşça azaltılarak tedavinin bırakılması denenebilir. Adenom boyutu >2 cm, tedavi sırasında tümörde küçülme izlenmeyen ve PRL düzeyi normale gelmeyenlerde ilaç kesilmemelidir. Tedavi kesildikten sonra nüks riski

%26-69'dur. Nüksler sıklıkla tedavinin bırakıldığı ilk 1 yıl içinde görülür, bu durumda DA tedavi tekrar başlanmalıdır.¹³

2.13.1.2. Dopamin Agonist Yan Etkileri

DA'ler bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyona bağlı sersemlik hissi, depresyon, yüksek dozlarda parmakta vazospazm, psikoz, alkol intoleransı, hiperseksüalite ve kişilik değişikliklerine yol açabilirler. Sella tabanını erode eden ve sfenoid sinüse uzanım gösteren makroadenomlarda görülebilen rinore bakteriyel menenjit riski açısından önemlidir ve hızlı cerrahi müdahale gerektirir.¹³

İlk defa Parkinson hastalarında yüksek dozda ve uzun süreli verilen DA'lerin, kalp kapakçıklarında ve pulmoner arterlerde bulunan 5-hidroksitriptamin reseptörlerine bağlanarak fibroblastları uyarıp fibrozise neden olduğu ve bu etkinin kalbe sınırlı kalmayıp akciğer ve retroperitoneal alanda da olduğu gösterilmiştir.¹³

Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğuna yol açarak kumar bağımlılığı, hiperseksüalite, alışveriş bağımlılığı ve yeme bozukluğu gibi sıkıntılara neden olduğu gösterilmiştir.¹³

Nadiren bildirilen diğer ciddi yan etkiler arasında hepatik disfonksiyon ve kardiyak aritmiler bulunur. Yüksek dozlarda BRC alan hastalarda retroperitoneal fibrozis, plevral efüzyonlar ve kalınlaşma ve kısıtlayıcı mitral yetersizliği bildirilmiştir.^{70,98,99}

BRC ve CAB ile ilgili deneyimler normal popülasyonda spontan düşüklerde, erken doğumlarda, çoklu doğumlarda veya konjenital malformasyonlarda artış göstermez, ancak BRC deneyimi CAB ile karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat daha fazladır.¹⁰⁰

2.13.1.3. İlaç Direnci

Tedaviye daha önce yanıtlyken tedavi sürecinde direnç gelişmesi nadir görülür. En az 3 ay süre ile BRC 15 mg/gün, CAB 3 mg/hafta ve kinagolid 300 µg/gün dozunda kullanıldığı halde PRL düzeyinin normale gelmeyen¹³ ve/veya adenom boyutunda %50'den az

küçülme gözlenen hastalar ilaca dirençli olarak tanımlanır.^{13,68} DA tedavi sırasında ilaca sekonder direnç gelişmeside akla malign transformasyonu getirmelidir.¹³

Erkeklerde DA direnci kadınlardan, makroprolaktinomalarda DA direnci mikroadenomlardan daha fazladır.¹³

Her ne kadar prolaktinoma hastaları için birinci basamak tedavi olarak CAB önersek de, hastaların yaklaşık % 10'u bu ilaca dirençlidir. Öte yandan, yaklaşık% 25'i BRC'e dirençlidir ve bu hastaların% 80'i CAB ile PRL normalleşmesine ulaşabilir.^{44,101}

2.13.2. Prolaktinoma Cerrahi Tedavisi

DA tedaviyi tolere edemeyen veya DA tedaviye yanıt vermeyen hastalara uygulanan cerrahi tedaviyle remisyon oranı mikroadenomlarda %38-100 , makroadenomlarda %6,7-80 arasında görülür. Cerrahi remisyon şansı preoperatif ve erken postoperatif PRL düzeyleri ve tümörün boyutuyla ilişkilidir.¹⁴

Cerrahi tedavi endikasyonları: DA intoleransı , DA direnci, apopleksi, hasta tercihi, antipsikotik ilacı kesilemeyecek durumda olup DA verilmesi gereken durumlardır.¹³ Gebelik sırasında adenom boyutunun artmasıyla beraber nörooftalmolojik şikayet görülürse veya endişelendirici şekilde adenom büyümesi izlenmiş olan önceki gebeliği takiben yine gebelik planlanıyorsa cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir.^{68,102} Cerrahi endikasyonlar sıklık sırasına göre DA resistansı (%41), hasta seçimi (%22), DA intoleransı (%21) ve beyin omurilik sıvısı fistülü gibi akut komplikasyonlar (%16) olarak bildirilmiştir.⁶⁸

Tüm prolaktinomalarda standart cerrahi yaklaşım transsfenoidal yaklaşımdır. Hipofiz cerrahisinde endoskopik endonazal teknik ile birlikte intraoperatif MR ve nöronavigasyon gibi ileri teknolojik yöntemler kullanılmaya başlamıştır; bunlar mikroskobik yöntemlere göre daha fazla tümör rezeksiyonu, artmış kür oranı ve azalmış komplikasyonlar sağlamak ve hastanede yatış zamanını azaltmaktadır.⁹¹ Preoperatif dönemde DA tedavisi alan hastalar ile tedavi almayan hastaların cerrahi sonrası remisyon sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^{68,103}

Dev ve invaziv prolaktinomalarda kür sağlamak çoğunlukla mümkün değildir; tedavide amaç, tümör hacmini azaltarak baskı etkilerini ve hormon düzeyini kontrol altına alabilmektir.⁶⁸

BRC ile tedavi edilen prolaktinomalarda gözlenen perivasküler fibroz, tümör rezeksiyonundaki güçlükle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, daha önce BRC ile yapılan tedavinin cerrahi başarı oranları üzerinde hiçbir etkisi yoktur,¹⁰⁴ ve BRC, makroprolaktinomalar için transsfenoidal mikrocerrahiye yardımcı olmuştur.⁷⁰

Deneyimli hipofiz cerrahlarında daha az karşılaşılan cerrahinin yan etkileri arasında hipopituitarizm, diyabet insipidus, BOS kaçağı, lokal enfeksiyon,⁴⁴ görme kaybı, strok/vasküler hasar bulunur.¹⁴

2.13.3. Prolaktinoma Radyoterapi Tedavisi

Nüks veya rekürren adenomlarda tekrar cerrahi tedavi mümkün değil ise RT endikasyonu vardır.⁶⁸ Amaç, PRL düzeyinin düşürülmesi, morbidite yaratmadan tümör boyutunun küçültülmesidir.^{14,68}

Sık kullanılan RT uygulama yöntemleri: konvensiyonel fraksiyone eksternal RT ve stereotaktik radyocerrahidir.^{14,68}

Adenomlar ve kraniofaringioma için geleneksel hipofiz radyasyonundan sonra ortalama 11.5 yıl gecikme süresiyle glioma bildirilmiştir.^{70,105}

Stereotaktik radyocerrahi gibi yüksek hassasiyetli teknikler, tek veya çoklu fraksiyonlar olarak uygulanabilir; kobalt-60 *Gama Knife* veya *CyberKnife* robotik cerrahisi veya doğrusal hızlandırıcı ile verilebilir. Bunlar, çevre dokulara radyasyon maruziyetini en aza indirirken, yüksek enerjinin doğrudan hipofiz lezyonunu hedef almasına olanak sağlar. Stereotaktik radyocerrahi, DA'lerine dirençli veya intolere prolaktinomaların tedavisinde genellikle etkilidir.⁷⁰ Genellikle önerilen radyasyon dozu 4500 ila 4600 cGy'dir ve 36 hastanın 18'inde tedaviden ortalama 7.3 yıl sonra PRL'in normalleştirilmesi sağlanmıştır. Radyocerrahi en çok optik sinirlerden uzak intrasellar ve kavernöz lezyonlar için uygundur.⁷⁰ *Gama Knife* tedavisinde optik sinirin zarar görmemesi için tümörle arasında 5 mm'den daha az mesafe olmaması ve tek seferde 8 Gy üzerinde doz verilmemesi

uygundur.^{68,91} Görme hasarı riski (çok nadiren körlük), geleneksel RT için tedavi seansı başına dozajların 200 rad'dan daha az bölümlere ayrılmasıyla en aza indirilir. Radyocerrahi uygulanan hastalarda bildirilen yeni görme hasarı insidansı yaklaşık % 4'tür.⁷⁰ Radyasyon tedavisi hipopituitarizm ve nadiren kraniyal sinir hasarı veya ikinci tümör oluşumu gibi yan etkilerle ilişkilidir.⁴⁴ Hipofiz radyocerrahisi sonrası hipofiz yetmezliği geliştirme ortalama süresi yaklaşık 5 yıldır. Hipofiz irradyasyonu alan hastalarda radyasyondan sonraki 10 yıl içinde, hastaların % 80'ine kadar gonadotrof, somatotrof, tirotrof veya kortikotrof eksikliği olabilir. Doza bağlı radyasyon kaynaklı beyin nekrozu, 45 hastanın 14'ünde MRG tarafından, geçici lob atrofi ve kistik ve yaygın serebral atrofi ile belgelenmiştir. Bilişsel işlev bozukluğu, özellikle hafıza kaybı da bildirilmiştir.⁷⁰

RT tümör büyümesini kontrol edebilse de, maksimum etkinin elde edilmesi 20 yıla kadar sürebilir ve belki PRL düzeyleri normale dönmeyebilir. RT ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde hiperprolaktineminin normalleştiği görülür.⁴⁴

2.14. Malign Prolaktinoma

Prolaktinomalar merkezi sinir sistemine veya uzak organlara metastaz yaptığında malign olarak değerlendirilir^{13,14} Bu vakalarda beklenen yaşam süresi yaklaşık bir yıldır.

Semptomatik tedavi olarak bası bulguları varsa tümör küçültücü cerrahi yapılır ve RT uygulanır. Sistemik kemoterapinin etkileri sınırlıdır¹³, diğer tedavilere yanıt vermeyen agresif prolaktinomaların büyümesini, kan-beyin bariyerini kolayca geçen bir alkilleyici bileşik olan temozolomid kontrol edebilir.⁷⁰ Temozolamid'in metilguanine-DNA metil transferaz enzim aktivasyonu göstermeyen birkaç malign prolaktinomada etkili olduğu bildirilmiştir. Temozolomid, dört haftada bir beş gün ardışık olarak 150-200 mg/m² dozunda verilir. Üç siklus sonrası MRG kontrolü ile tedaviye cevaba bakılır, cevap alındığında en az 6 ay süreyle tedaviye devam edilir.¹³

2.15. Prolaktinoma ve Gebelik

Gebelik süresince PRL sürekli artma eğiliminde olup tepe seviye 150-300 ng/ml arasındadır; 450 ng/ml seviyesine kadar yükselmiş serum PRL düzeyi bildirilmiştir. Emzirme sürecinde PRL 30-50 ng/ml saptanır. Serum PRL düzeyiyle süt salınımı arasında korelasyon yoktur. Emzirme kesildikten sonra 2-6 hafta içerisinde PRL normal seviyeye

iner. Hipofiz bezi hacminin 6 ay içerisinde normal hacmine düşmesi beklenir.²⁸ Ön hipofizin hacmi gebelikte 2 katına kadar çıkabilir. Laktotroflar gebelikte hipofiz hücrelerinin %70'lik bölümünü oluşturur.⁶

Gebelikte östrojenin prolaktinoma üzerindeki potansiyel büyütücü etkisi tümörde boyut artışı riski taşır.^{13,14} Hastanın hamilelik oluşmadan önceki süreçte etkili tedavi alıp almamış olması gebelikte adenom büyüme riskini belirleyen en önemli faktördür.¹³

Mikroadenomların hamilelikte klinik bulgu gösterme oranı %5'den azdır. Makroprolaktinomalı bir gebe daha önce cerrahi, RT veya bir yıldan uzun süreli DA kullanmışsa bu risk %4.8¹³, önceden cerrahi veya RT gibi tedavi almamışsa bu risk %21-23 civarındadır.^{13,14} Makroprolaktinoması olan kadınlar gebelik konusunda uyarılmalı ve bu kadınlara yeterli süre DA tedavi almadan ve ilk MRG kontrolü yapılmadan gebe kalmamaları için mekanik kontrasepsiyon önerilmelidir.¹³ Bazı endokrinologlar hamileliği denemeden önce makroprolaktinomlu tüm hastalara hipofiz cerrahisi önerse de; cerrahi, gebeliği elde etmek için ileri üreme teknolojilerine (örneğin gonadotropinlerle yumurtlama induksiyonu) ve ömür boyu hormon replasman tedavisine ihtiyaç duyabilecek hipopituitarizme neden olabilir.⁴⁴

Prolaktinomalı gebe hastalarda, hamilelik sırasında serum PRL ölçümleri yapılmaması öneriliyor.^{13,44} Klinik takip mikroadenomlarda 3 ayda bir, makroadenomlarda ise aylık yapılmalı. Görme alanı takibi makroadenomlarda 2-3 ayda bir yapılabilir.¹³ Gebelikte prolaktinoma takibinde tüm hastaların başı bulgusu olan şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu açısından takip edilmesi önemli ve gereklidir.^{13,14} Şiddetli baş ağrısı ve/veya görme alanı değişikliği yaşayan prolaktinomalı gebe kadınlarda görme alanı değerlendirmesini takiben gadolinyum içermeyen MRG önerilir.⁴⁴ Gebelikte semptomatik büyüme gösteren hastalara gerekirse DA tedavi tekrar başlanabilir.^{13,14} Her ne kadar DA'leri hamilelik sırasında tümör büyümesini önlemek için kullanılmış olsa da,¹⁰⁶ mümkünse ilaca fetal maruziyetin azaltılması ihtiyatlı görünmektedir.⁹⁴ Medikal tedaviye cevap yoksa bazı hastalar cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterebilir.^{13,14} Apopleksi söz konusuysa, cerrahi tedavi ikinci trimesterde planlanabilir.¹³

Gebelikte dopaminerjik tedavi ve cerrahi rezeksiyon riskini karşılaştıran yayınlanmış veri yoktur; ancak, bazı endokrinologlar bu durumda dopaminerjik tedaviyi tercih ederler. Fetus doğuma yakın bir dönemdeyse, nöroşirurjik müdahale yapılmadan önce doğumun başlatılması makul olabilir.⁴⁴

Gebelik antepartum hiperprolaktinemi iyileştirebilir, çünkü postpartum serum PRL seviyeleri genellikle gebe kalmadan önce gözlenen seviyelerden daha düşüktür; bazı hastalarda hiperprolaktinemi tamamen gebelikten sonra düzelebilir.^{44,107}

Bası bulguları yoksa laktasyona izin verilir. Laktasyonun, adenom büyümesi üzerinde zararlı bir etkisi yoktur. Postpartum hasta değerlendirmesi doğumdan 2 ay sonra veya laktasyon kesildikten sonra yapılmalıdır. Bir veya daha fazla gebelik sonrasında remisyon uzayabilir (%40).¹³

2.15.1. Gebelikte Dopamin Agonist Kullanımı ve Fetal Etkileri

Gebelik doğrulanana kadar ve gebelik sırasında BRC veya CAB kullanımıyla ilgili bir sorun olmasa da bu durumda gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.¹³ Pozitif bir β -hCG testi elde edildiğinde birkaç gün ile bir hafta içinde ilaç kesilmelidir.⁹⁴

2011 Endocrin Society Kılavuzu semptomatik prolaktinoma büyümesi olan hastalarda hamilelik sırasında BRC tedavisini öneriyor.⁴⁴

BRC plasentayı geçer,¹⁰⁸ fetal ilaç maruziyeti erken organogenez için kritik bir dönem olan gebe kaldıktan sonraki ilk 4 haftaya kadar devam eder. Hiperprolaktinemi için BRC alan kadınlarda elde edilen ve bildirilen 6000'den fazla gebelikte, konjenital malformasyon veya kürtaj insidansı artmamıştır.⁴⁴ Rahim içinde ilaca maruz kalan ve 9 yaşına kadar takip edilen sınırlı sayıda çocukta da hiçbir zararlı etki görülmemiştir.^{44,102}

Gebeliğin ilk haftalarında CAB'e maruz kalan 900 üzeri fetus veya embriyoda ilacın güvenilir olduğu bildirilmiştir. Spontan düşük, erken doğum, çoklu doğum veya yenidoğan malformasyon sıklığında artış olmadığı gibi, intrauterin CAB'e maruz kaldıktan sonra doğan çocuklar 12 yıl süreyle izlendiklerinde herhangi bir fiziksel veya gelişimsel anomali tespit edilmediği bildirilmiştir.¹³

Öte yandan, kinagolid, bildirilen nispeten az sayıda hamilelikte zayıf bir güvenlik profiline sahiptir ve hamile kalmak isteyen kadınlara reçete edilmemelidir.⁴⁴



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Hipofiz polikliniği'nde Mayıs 2001-Ocak 2020 tarihleri arasında prolaktinoma tanısı ile takip edilen ve düzenli kontrollere gelen 99 hasta dahil edildi. 62 kadın ve 37 erkek hastanın dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Altı aydan kısa takipli hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru şikâyetleri, PRL dahil ön hipofiz hormonları incelendi. Cinsiyete göre laboratuvar tetkiklerinin normal aralığı tablo-4'te verilmiştir. Başvuru sırasındaki şikâyet ve bulgular menstruel bozukluk, galaktore, infertilite, libido kaybı-impotans, görme alanında defekt, baş ağrısı, hirsütizm ve jinekomasti olarak gruplandırıldı.

Tablo-4: Cinsiyete Göre Normal Değerler

	Kadın	Erkek
PRL (ng/ml)	3.34-26.72	2.64-13.13
• Menopoz	2.74-19.64	
Anti-TPO (IU/mL)	0-9	0-9
Anti-TG (IU/mL)	0-4	0-4
FSH (mIU/mL)	3.85-8.78	1.27-19.26
LH (mIU/mL)	2.12-10.89	1.24-8.82
Testosteron (ng/ml)	0.1-0.75	1.75-7.81
TSH (mIU/L)	0.38-5.33	0.38-5.33
Serbest T4 (ng/dl)	0.61-1.2	0.61-1.2
Kortizol (µg/dl)	6.7-22.6	6.7-22.6

Hastaların tanı esnasındaki yaşları, bazal PRL değerleri, şikâyetleri, FSH-LH-testosteron düzeyleri ile ilk hipofiz MRG'deki tümörün boyutu ve sinyal özellikleri kaydedildi. Prolaktinomalar T2 görüntülerde homojenliklerine göre (homojen ve heterojen) iki gruba ayrıldı. Homojen prolaktinomalar hipointens, izointens ve hiperintens olarak sınıflandırıldı. Heterojen prolaktinomalar, herhangi bir MRG kesitinde 5 mm'den fazla bir alanı (mikroprolaktinomaların maksimal koronal yüzeyinin % 30'undan fazlasını tutan alan) geriye kalan tümörden daha parlak veya daha koyu görünenler olarak tanımlandı. Bu

tanıma göre heterojen prolaktinomalar hipohiperintens ve izohiperintens olarak sınıflandırıldı. Tüm tümörlerde, T2 sinyal intensitesi, tümör yüzeyinin en geniş görüldüğü T2 ağırlıklı koronal kesitlerde tümörün ana hatları çizilerek ölçüldü. Cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldı.

Hastalara uygulanan primer tedavi şekilleri (DA tedavi ve cerrahi) gruplandırıldı. Tedavi yönteminin cinsiyete ve tümör boyutuna göre değişken dağılım gösterip göstermediğine bakıldı. Kullanılan DA tedavilerin (BRC ve CAB) PRL normalizasyonu için gereken ortalama dozları ve kümülatif dozları hesaplandı. Kümülatif doz, tedavi başlangıcından itibaren son takibe kadar verilen toplam dozdur. Hastaların DA ile toplam tedavi süresi, kümülatif dozları, tedavi kesilmesi değerlendirildi. Remisyonu etkileyebilen faktörler araştırıldı.

Literatüre göre DA direnci en az 3 aylık dönem boyunca 15 mg/gün dozunda BRC, 3 mg/hafta dozunda CAB kullanılmasına rağmen PRL düzeylerinin normale gelmemesi¹³ olarak tanımlandı ve buna göre direnci olan hastalarda seyir ve sonraki tedavi yaklaşımları değerlendirildi.

Tedavinin PRL baskılanma yüzdesi, seks steroidlerinde düzelme, tümör boyutunda küçülme, kadınlarda menstrüel siklusların başlaması ve erkekte impotans ile libidoda düzelme üzerine etkilerine bakıldı. Düzelme oranları tümör boyutuna göre, cinsiyetler arasında ve kullanılan DA tedavilere göre hesaplandı. Tedavi başlangıcından itibaren PRL normalizasyonunun sağlandığı zaman ortalaması ve bu döneme kadar alınan toplam tedavi dozları değerlendirildi. Normale gelme zamanına etkisi olabilecek parametrelerle ilgili korelasyon hesapları yapıldı.

MRG takiplerine göre (takipteki ilk ve son görüntüleme) tedavi altında tümörün küçülme yüzdesi hesaplandı. Bu oranlar makro-mikroprolaktinomalar, kadın-erkek ve tedavi türleri arasında karşılaştırıldı. Tümör küçülmesine etkisi olabilecek parametrelerle ilgili olarak korelasyon hesapları yapıldı.

MRG T2 ağırlıklı intensite ile bazal PRL, tanıda tümör uzunluğu, optik sinir basısı, suprasellar yayılım, CSI, baş ağrısı arasında ilişki değerlendirildi.

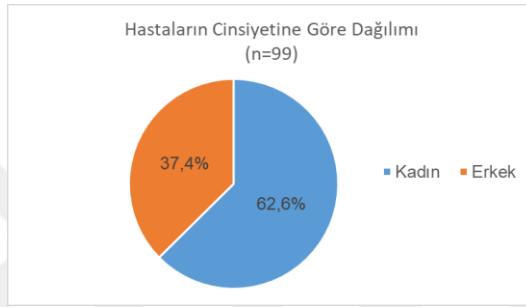
Fertilizasyon gerekleŒen kadınlarda gebe kaldığı dönemde son bakılan PRL düzeyi, almakta olduğu DA tedavisi, tedavinin gebelikteki idamesi veya ilaç deėiŒikliėi, fetusların durumu değerlendirildi.

Tiroid otoantikoru (Anti-Tpo, Anti-Tg) bakılanlarda antikor pozitifliği saptanıp OTH tanısı alanlar değerlendirildi, cinsiyete göre sıklıkları verildi. Bu hastalarda antikor pozitifliği ile bazal PRL ve kümülatif DA dozları arasındaki iliŒki incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik deėiŒkenler ortalama±standart sapma ya da medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik deėiŒkenler frekans (yüzde) Œeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlandığında bağımsız örnekleme t testi ile, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Çoklu karŒılaŒtırmalar için Dunn testi kullanıldı. Nümerik deėiŒkenler arasındaki iliŒkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik deėiŒkenler arasındaki iliŒkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

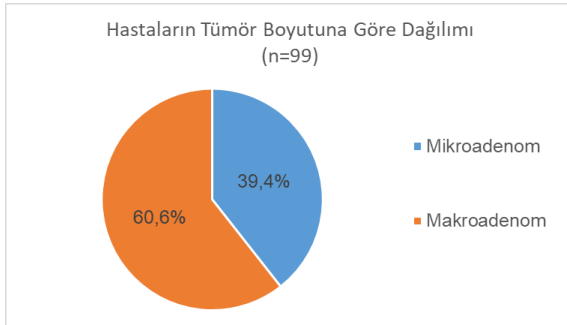
4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 99 hastanın 62'si kadın, 37'si erkekti (Grafik 1). Prolaktinoma tanısı konulduğu sırada hastaların yaş ortalaması 34.5 ± 10.8 (aralığı 17-63) yıl idi; 20-50 yaş aralığındaki 83 hastanın 54'ü (%65.1) kadındı. 18 yaşın altında tanı alan 1 mikroadenomlu kadın, 1 makroadenomlu erkek olmak üzere 2 hastamız vardı. Prolaktinoma tanısı konulduğu sırada ölçülen PRL ortalaması 1710.3 ± 4152.6 (aralığı 25.4-20000) ng/ml; maksimum tümör çapı ortalaması 16.6 ± 13.8 (aralığı 3-60) mm idi. Hastaların poliklinikte takip edildiği süre ortalaması 69.7 ± 47.3 (aralığı 6-215) ay idi.

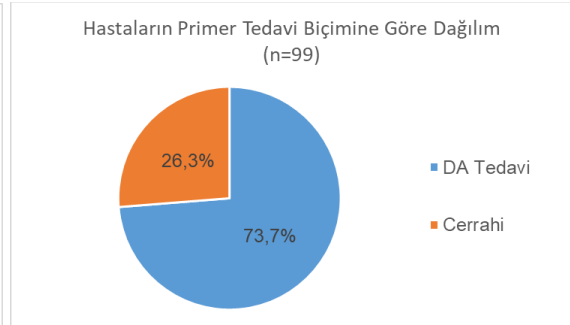


Grafik-1:Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastaların 60 'ı mikroprolaktinoma, 39'u makroprolaktinoma şeklinde tanı almış olup primer tedavi olarak bakıldığında 73'ü DA tedavisi, 26'sı cerrahi tedavi almıştı (Grafik 2-3).



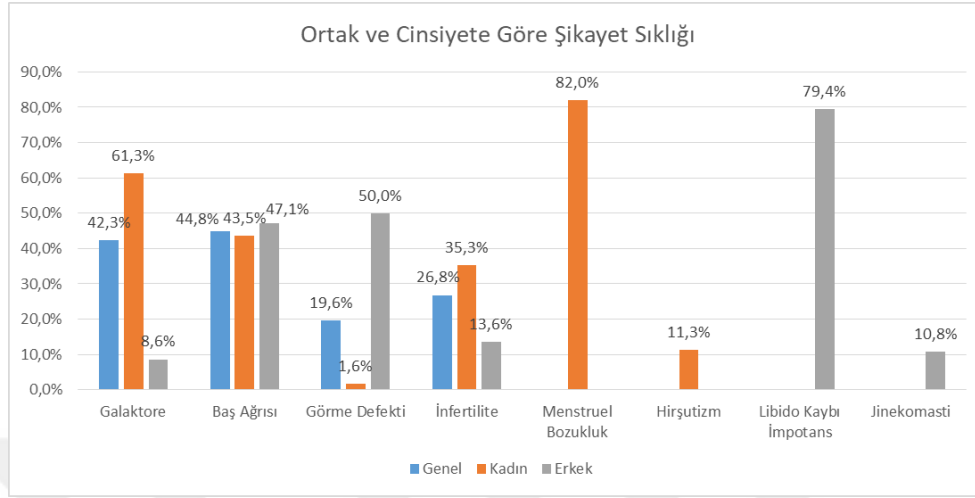
Grafik-2:Tümör Boyutuna Göre Dağılım



Grafik-3:Primer Tedaviye Göre Dağılım

Hastaların tanı sırasındaki şikâyetleri dağılımına baktığımızda baş ağrısı %44.8 (n=43/96), galaktore %42.3 (n=41/97), infertilite %26.8 (n=15/56), görme defekti %19.6 (n=19/97) oranında tespit edilmiştir (Grafik-4). Tedavi ile şikâyetlerin düzelme oranına baktığımızda görme alanı defekti düzelmesi %94.7 (n=18/19), galaktore düzelmesi %82.5

(n=33/40), baş ağrısı düzelmesi %69 (n=29/42), infertilite düzelmesi %64.3 (n=9/14) oranında olmuştur.



Grafik-4: Ortak ve Cinsiyete Göre Şikâyet Sıklığı

4.1. Cinsiyete Göre Bulgular

Tanı yaşı ortalamasını erkeklerde (37.7 yıl) kadınlara göre (32.6 yıl) istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulduk ($p=0.022$)(Tablo-5).

Tanıdaki tümör boyutunu erkek hastalarda (25.5 mm) kadınlara (10 mm) göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulduk ($p<0.001$)(Tablo-5).

Erkek hastaların bazal PRL ortalaması (862 ng/ml) kadınların bazal PRL ortalamasından (131 ng/ml) anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.001$)(Tablo-5).

Kadınlarda galaktore görülme sıklığı (%61.3) erkeklere (%8.6) kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$)(Tablo-5).

Erkeklerde tanıdaki görme alanı defekti oranı (%50) kadınlardaki görme alanı defektinden (%1.6) anlamlı olarak sık idi ($p<0.001$)(Tablo-5).

Kadın ve erkek hastaları tanı esnasında baş ağrısı varlığı, infertilite varlığı, FSH ve/veya LH düşüklüğü varlığı açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark tespit edemedik.

Tanı sırasında testosteron düşüklüğü olan 19 erkeğin 11'inde (%57.9) tedavi sonrası testosteron düzeyi normale geldi; 8 erkeğin (%42.1) testosteron replasman ihtiyacı oldu.

Adenom boyutuna baktığımızda mikroadenom oranı %79.5 oranla kadınlarda anlamlı olarak sık bulundu (**p=0.01**)(Tablo-5).

Kadın prolaktinomaların %50'si mikroadenom %50'si makradenomdu. Erkek prolaktinomaların %78.4'ü makroadenom %21.6'sı mikroadenomdu.

Tablo-5: Cinsiyete Göre Bazal Durumların Karşılaştırması

	Kadın (n=62,%62.6)	Erkek (n=37,%37.4)	p
Tanı yaşı (yıl) Ort.±SD	32.6 ±10.2	37.7±11.3	0.022
n	n=58	n=34	
Bazal PRL (ng/ml) Median (25-75 percentile)	131 (86.8-206.7)	862 (33.3-20000)	<0.001
n	n=57	n=34	
Tümör uzunluk (mm) Median (25-75 percentile)	10 (6-12)	25.5 (5-60)	<0.001
Mikroadenom (n,%)	31 (%79.5)	8 (%20.5)	0.010
Şikâyet (evet/n,%)			
○ Baş ağrısı	27/62 (%43.5)	16/34 (%47.1)	0.907
○ Galaktore	38/62 (%61.3)	3/35 (%8.6)	<0.001
○ İnfertilite	12/34 (%35.3)	3/22 (%13.6)	0.139
○ Görme defekti	1/61 (%1.6)	18/36 (%50)	<0.001
○ Menstruel bozukluk	50/61 (%82)	-	
○ Hirsütizm	7/45 (%15.6)	-	
○ Libido kaybı-İmpotans	-	27/34 (%79.4)	
○ Jinekomasti	-	4/37 (%10.8)	

Menstruel bozukluğu olan kadınların %87.8'inin (n=49/50) tedaviyle şikayeti geriledi. Libido kaybı-impotans sorunu olan erkeklerin %70.4'ünün (n=19/27) tedavi sonrası şikâyetleri düzeldi. Jinekomastisi olan 4 erkeğin ve hirsütizmi olan 7 kadının mevcut şikâyetinin tedavi sonrasında düzeliş düzelmediği kayıtlara göre bilinmemektedir.

Tanı sırasında santral hipotiroidi tespit edilen 8 hastanın 3'ü kadın, 5'i erkekti.

Tanı sırasında 2 hastada kortizol düşüklüğü tespit edildi. Hastaların 1'i operasyon sonrasında kortizolü normale dönen kadın olgu; diğeri primer tedavi olarak DA alan ve kortizol replasman tedavisi başlanılan erkek olgu idi.

PRL'in normale dönme süresi açısından karşılaştırdığımızda ($p=0.172$) ve tümörü >50 'den fazla küçülme açısından karşılaştırdığımızda cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=1$).

PRL baskılanma yüzdesini erkeklerde %99.2 oranda kadınlara kıyasla anlamlı yüksek tespit ettik ($p<0.001$)(Tablo-6).

Tümörün maksimum küçülmesi için gerekli zamanın erkeklerde (22.5 ay) kadınlara kıyasla (57 ay) anlamlı derecede kısa olduğu görüldü ($p=0.007$)(Tablo-6).

Tablo-6: Cinsiyete Göre Tedavi Yanıt Değerlendirmesi

	Kadın (n=62,%62.6)	Erkek (n=37,%37.4)	p
n	n=57	n=33	
PRL baskılanma yüzdesi (%)	84.8	99.2	<0.001
1- (son ölçülen PRL/tanıda ölçülen PRL)	(72.3-93.5)	(96.5-99.9)	
Median (25-75 percentile)			
n	n=56	n=32	
Tümörün maksimum küçülmesi için geçen zaman	57	22.5	0.007
(ay) Median (25-75 percentile)	(18.2-94.5)	(8.2-65.2)	

Erkeklerin %40.5 sıklıkta kadınlardan anlamlı olarak yüksek oranda cerrahi tedavi aldığı saptandı ($p=0.024$)(Tablo-7).

Kadınların %82.3'ü DA tedavi, %17.7'si cerrahi tedavi alırken, erkeklerin %59.5'i DA tedavi, %40.5'i ise cerrahi tedavi almıştır.

Cinsiyetler arasında karşılaştırdığımızda CAB haftalık ortalama dozunu ($p=0.014$), CAB kümülatif dozunu ($p=0.039$), PRL normale gelene kadar verilen CAB ortalama dozunu ($p=0.006$) erkeklerde anlamlı yüksek bulduk (Tablo-7).

Tablo-7: Cinsiyete Göre Primer Tedavi Şekli Ve DA Dozları Karşılaştırması

	Kadın (n=62,%62.6)	Erkek (n=37,%37.4)	p
Cerrahi tedavi (n,%)	11 (%17.7)	15 (%40.5)	0.024
n	51	22	
CAB haftalık ortalama dozu (mg)	0.5	0.8	0.014
Median (25-75 percentile)	(0.4-0.8)	(0.5-1)	
n	57	37	
CAB kümülatif dozu (mg)	102.2	156	0.039
Median (25-75 percentile)	(46.2-158.9)	(84.6-272.4)	
n	33	28	
PRL normale gelen kadar verilen CAB haftalık ortalama dozu (mg)	1	1	0.006
Median (25-75 percentile)	(0.5-1)	(1-1.6)	

BRC haftalık ortalama dozunu kadınlarda 4.4 ± 2.1 mg, erkeklerde 4.1 ± 1.4 mg tespit ettik. BRC kümülatif dozunu kadınlarda 3668 ± 2916 mg, erkeklerde 2388 ± 1714 mg tespit ettik. BRC kullanan erkek hasta sayısı $n<5$ olduğu için cinsiyetler arası BRC ortalama dozlarını karşılaştıramadık.

Cinsiyete göre otoantikör pozitifliğine baktığımızda anti-Tpo yüksekliği kadınlarda $n=6/30$, erkeklerde $n=5/22$ şeklinde tespit edildi. Anti-Tg yüksekliği kadınlarda $n=7/30$, erkeklerde $n=2/22$ şeklinde tespit edildi. Cinsiyetler arası otoantikör pozitifliğinde anlamlı fark bulamadık.

4.2. Tümör Boyutuna Göre Bulgular

Bazal PRL düzeyleri makroprolaktinomalarda (392 ng/ml) mikroprolaktinomalardan (110 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo-8).

Tümörün kitle etkisi ile ortaya çıkan görme alanı defektinin makroprolaktinomada (%32.2) mikroprolaktinomaya göre (%0) anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p<0.001$).

Mikroadenom ve makroadenomlar tanı yaşı, tanı sırasında FSH ve/veya LH düşüklüğü, baş ağrısı, galaktore, infertilite varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulamadık.

Tümörün tanı sırasındaki uzunluğuna baktığımızda makroprolaktinomada anlamlı olarak uzun olduğu saptandı ($p<0.001$)(Tablo-8).

Makroprolaktinomalarda tanı sırasında testosteron düşüklüğü %40 sıklıkta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.046$)(Tablo-8).

Erkeklerde makroprolaktinoma sıklığı %78.4 olup erkeklerde mikroprolaktinomaya göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.01$)(Tablo-8).

Tablo-8: Tümör Boyutu ile Bazal Durumların Karşılaştırması

	Mikroprolaktinoma (n=39,%39.4)	Makroprolaktinoma (n=60,%60.6)	p
n	34	58	
Bazal PRL (ng/ml) Median (25-75 percentile)	110.5 (76.7-154)	392 (160.2-1694.7)	<0.001
n	33	58	
Tümör uzunluk (mm) Median (25-75 percentile)	6 (5-7.2)	16.5 (11-33.5)	<0.001
Erkek (n,%)	8 (%21.6)	29 (%78.4)	0.010
Şikayetler (evet/n,%)			
○ Baş ağrısı	14/38 (%36.8)	29/58 (%50)	0.290
○ Galaktore	21/39 (%53.8)	20/58 (%34.5)	0.092
○ İnfertilite	8/21 (%38.1)	7/35 (%20)	0.243
○ Görme defekti	0	19/59 (%32.2)	<0.001
○ Menstruel bozukluk	25/30 (%83.3)	25/31 (%80.6)	
○ Hirşutizm	4/32 (%12.5)	3/13 (%23.1)	
○ Libido kaybı-İmpotans	5/7 (%71.4)	22/27 (%81.5)	
○ Jinekomasti	3/8 (%37.5)	1/29 (%3.4)	
Testosteron düşüklüğü (evet/n,%)	3/23 (%13)	18/45 (%40)	0.046

Tanı sırasında santral hipotiroidisi olan 8 hastanın hepsinde makroprolaktinoma bulunmakta olup; bu hastalardan ikisinde kortizol düşüklüğü de tespit edilmiş, birine kortizol replasman tedavisi başlanmıştır.

Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma arasında PRL baskılanma yüzdesini karşılaştırdığımızda makroprolaktinomalarda (%96.8) mikroprolaktinomalardan (%82.2) anlamlı yüksek sıklıkta PRL baskılanması saptandı ($p=<0.001$)(Tablo-9).

Tablo-9: Tümör Boyutu ile Tedavi Yanıt Değerlendirmesi

	Mikroprolaktinoma (n=39,%39.4)	Makroprolaktinoma (n=60,%60.6)	p
n	34	56	
PRL baskılanma yüzdesi (%) Median (25-75 percentile)	82.2 (69.8-92.3)	96.8 (88.9-99.7)	<0.001
n	32	56	
Tümörün maksimum küçülmesi için geçen zaman (ay) Median (25-75 percentile)	58.5 (42-86.2)	27 (8-74)	0.014

Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalar arasında ilaç direnci, tümörün >50'den fazla küçülmesi, PRL'in normale dönme süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tümörün maksimum küçülmesi için geçen zamana bakıldığında, öngörülebileceği gibi mikroprolaktinomalarda makroprolaktinomaya kıyasla anlamlı uzun zaman tespit ettik (**p=0.014**)(Tablo-9).

Hastaları takip edildikleri sürede ölçülmüş olan son PRL düzeylerine göre karşılaştırdığımızda mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalar arasında anlamlı fark bulamadık.

Mikroadenomlu olguların tamamında medikal tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi alan hastaların hepsi makroprolaktinomalı olgular idi (**p<0.001**)(Tablo-10).

CAB haftalık ortalama dozu (**p=0.009**) ve PRL normale dönene kadar verilen CAB haftalık ortalama dozu (**p=0.003**) makroprolaktinomalı olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-10). CAB kümülatif dozları arasında tümör boyutuna göre anlamlı fark saptanmadı.

BRC ortalama dozu, BRC kümülatif dozu ve PRL normale gelene kadar verilen BRC dozu karşılaştırıldığında tümör boyutuna göre anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-10: Tümör Boyutu ile DA Dozları Karşılaştırması

	Mikroprolaktinoma (n=39,%39.4)	Makroprolaktinoma (n=60,%60.6)	p
Cerrahi tedavi (n,%)	0 (%0)	26 (%100)	<0.001
n			
CAB haftalık ortalama dozu (mg) Median (25-75 percentile)	0.5 (0.4-0.8)	0.8 (0.5-1)	0.009
n			
PRL normale gelen kadar verilen CAB haftalık ortalama dozu (mg) Median (25-75 percentile)	0.9 (0.5-1)	1 (1-1.3)	0.003

4.3. Primer Tedaviye Göre Bulgular

Primer tedavi olarak DA alan hastaların 51'i kadın, 22'si erkek idi; cerrahi tedavi alanların 11'i kadın, 15'i erkek idi.

Tedavi sonrası kontrol MRG'lerine ulaşılan 91 hastanın 20'sinin (%22) tümör boyutu küçülme oranı %50 ve altındaydı, kalan 71'inin (%78) tümör boyutu küçülme oranı %50'den fazlaydı, bunların da 33'ünde adenomu tamamen regrese olmuştu.

Tablo-11: Primer Tedavi Şekline Yanıt Değerlendirmesi

	DA Tedavi (n=73, %73.7)	Cerrahi tedavi (n=26,%26.3)	p
Tümör regrese olanlar	19/69 (%27.5)	14/26 (%53.8)	0.031
n/ölçülen hasta	6/72	8/23	
İlaç direnci (%)	%8.3	%34.8	0.004

DA direnci olan 14 hasta kaydedildi; altısının primer olarak DA tedavisi aldığı, sekizinin opere olduğu ve post-op dönemde CAB tedavisi almış olduğu görüldü. Primer tedavi şekline göre DA direnci karşılaştırılması yapıldığında opere olanlarda direnç (%34.8) primer olarak DA tedavi alanlardan (%8.3) anlamlı olarak daha fazla idi (**p=0.004**) (Tablo-11).

PRL'in normale dönmesi, PRL baskılanma yüzdesi, tümörün maksimum küçülmesi için geçen zaman, PRL normale dönme süresi ve tümörün %50'den fazla küçülmesi yönünden tedavi türleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

Tümörü tamamen regrese olan hastalar primer tedavi şekline göre değerlendirildiğinde cerrahi tedavi ile (%53.8) regresyonunun DA tedavi ile (%27.5) regresyona göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (**p=0.031**)(Tablo-11).

Tablo-12: Primer Tedavi Şekli ile DA Dozları Karşılaştırması

	DA Tedavi (n=73, %73.7)	Cerrahi tedavi (n=26,%26.3)	p
n	73	21	
CAB haftalık ortalama dozu (mg) Median (25-75 percentile)	0.6 (0.4-1)	1.22 (0.6-2.33)	0.002
n			
CAB kümülatif dozu (mg) Median (25-75 percentile)	102.2 (51.3-183.1)	192.4 (104.3-446.8)	0.003

CAB haftalık ortalama dozu (**p=0.002**) ve CAB kümülatif dozu (**p=0.003**) açısından tedavi şekli karşılaştırıldığında, cerrahi tedavi uygulananlarda CAB dozları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo-12). BRC açısından kıyaslama yapıldığında tedavi şekline göre BRC ortalama dozunda anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.4. DA Direnci ile Bazal PRL Düzeylerinin Karşılaştırması

DA direnci olan hastaların tanı sırasındaki bazal PRL değerlerinin (**p=0.01**) ve PRL'in normale dönme süresinin (**p=0.047**) direnci olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Tablo-13).

DA direnci olan hastalara haftalık verilen ortalama CAB dozunun, beklenildiği üzere, ilaç direnci olmayan hastalardan anlamlı yüksek olduğu görüldü (**p<0.001**) (Tablo-13).

DA direnci ile T2 ağırlıklı intensite (0.985) , cinsiyet (**p=0.534**) ve tanıda tümör boyutu (**p=0.067**) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo-13: İlaç Direnci ile Bazal PRL Düzeylerinin Karşılaştırması

	DA direnci olmayan (n=75, %84.3)	DA direnci olan (n=14, %15.7)	p
Bazal PRL (ng/ml) Median (25-75 percentile)	169.4 (96-533)	449.9 (189.2-8074.2)	0.010
n	n=67	n=7	
PRL normale dönme süresi (gün) Median (25-75 percentile)	105 (51-240)	390 (111-990)	0.047
n	n=66	n=6	
Ortalama CAB dozu (mg/hafta) Median (25-75 percentile)	0.5 (0.4-0.8)	1.9 (1.3-2)	<0.001

4.5. Tümör Küçülme Oranlarına Göre Karşılaştırma

Tümörü %50'den fazla küçülenler ile tümörü %50 ve daha az küçülenler, bazal PRL ve tanıda tümör uzunluğu açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tümörü %50'den fazla küçülenler ile tümörü %50 ve daha az küçülenler, DA direnci ve DA tedavisi kesilme oranı açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tümörü %50'den fazla küçülenler ile tümörü %50 ve daha az küçülenler arasında tedavi türü (p:0.111) ve tanı yaşı (p:0.464) açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo-14: Tümörün Maksimum Küçülmesi İçin Geçen Zaman ile Tümör Boyutu Küçülme Oranının Karşılaştırılması

	Tümör küçülme oranı %50 ve az olanlar (n=20, %22)	Tümör küçülme oranı %50'den fazla olanlar (n=71,%78)	p
Tümörün maksimum küçülmesi için geçen zaman (ay) Median (25-75 percentile)	15 (8-54.5)	54 (19-84)	0.009

Tümörde %50'den fazla küçülme için ihtiyaç duyulan sürenin, tümörde %50 ve daha az küçülme için ihtiyaç duyulan süreden göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (p=0.009)(Tablo-14).

4.6. Ki-67 Proliferasyon İndeksi ile Bazal Değerlerin Karşılaştırılması

Operasyon sonrasındaki hipofizektomi patoloji raporuna ulaşılabilen 21 hastanın Ki-67 proliferasyon indeksi median %2.66 (%0.9-%4/25-75 percentile) olarak tespit edildi. Ki-67 yüzdesi ile bazal PRL düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında pozitif korelasyon olduğu bulundu ($r=0.469$, r' ye ilişkin $p=0.37$).

Ki-67 proliferasyon indeksi ile tanı yaşı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($R=1$, r' ye ilişkin $p=0.682$).

8 kadın hastanın Ki-67 proliferasyon indeksinin median %1.1 (%0.9-%2/25-75 percentile) olduğu, 13 erkek hastanın Ki-67 proliferasyon indeksinin ise median %2 (%1.5-%5/25-75 percentile) olduğu saptandı. Cinsiyetler arasında Ki-67 proliferasyon indeksini kıyasladığımızda aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.084$).

4.7. T2 Ağırlıklı MRG İntensitesi ile Bazal PRL Değerlerinin Karşılaştırılması

T2 ağırlıklı intensitesi değerlendirilebilen 64 hastanın altısı hipointens (%9.4); 13'ü (%20.3) izointens; 23'ü (%35.9) hiperintens; beşi (%7.8) hipohiperintens; 17'si (%26.6) izohiperintens görünümdeydi.

T2 ağırlıklı intensite ile bazal PRL düzeyleri karşılaştırıldığında hiperintens adenomlar (142.5 ng/ml) ile izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlar (1348 ng/ml) arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.011$)(Tablo-15).

T2 ağırlıklı intensite ile tanıda tümör uzunl boyutu kıyaslandığında hiperintens adenomlar (10 mm) ile izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlar (24 mm) arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.002$)(Tablo-15).

T2 ağırlıklı intensiteler arasında optik sinir basısı ($p=0.006$), suprasellar yayılım ($p=0.001$), sağ CSI (0.021) ve baş ağrısı ($p=0.042$) açısından karşılaştırma yapıldığında izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlarda her bir değişken için anlamlı yüksek fark bulundu (Tablo-15).

Tablo-15: T2 Ağırlıklı MRG İntensitesi ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması

T2	Hipointens n=6	İzointens n=13	Hiperintens n=23	Hipohiperintens n=5	İzohiperintens n=17	p
n Bazal PRL (ng/ml) Median (25-75 percentile)	n=5 109 (83.2-3607.8)	n=13 113.2 (60.2-2962.5)	n=22 142.5^a (117.4-200)	n=5 122.6 (56.3-9706)	n=17 1348^a (443.9-6519)	0.011
n Tamda tm uzunluğu (mm) Median (25-75 percentile)	n=5 9 (7-21)	n=12 11 (6-26.7)	n=23 10^b (8-12)	n=5 9 (5.5-33.5)	n=17 24^b (18-42.5)	0.002
n/bakılan hasta Optik sinir basısı varlığı	n=1/14 %7.1	n=2/14 %14.3	n=1/14 %7.1	n=1/14 %7.1	n=9/14 %64.3	0.006
n/bakılan hasta Suprasellar yayılım	n=1/17 %5.9	n=3/17 %17.6	n=1/17 %5.9	n=1/17 %5.9	n=11/17 %64.7	0.001
n/bakılan hasta Sağ csi varlığı	n=1/15 %6.7	n=2/15 %13.3	n=2/15 %13.3	n=1/15 %6.7	n=9/15 %60	0.021
n Baş ağrısı varlığı	n=1 %3.2	n=5 %16.1	n=10 %32.3	n=2 %6.5	n=13 %41.9	0.042

^a: hiperintens-hiperizointens arasında anlamlı farklılık p:0.012

^b: hiperintens-hiperizointens arasında anlamlı farklılık p:0.002

T2 ağırlıklı intensiteler arasında cinsiyet (p:0.210), tedavi türü (p:0.470) ve ilaç direnci (p=0.984) açısından kıyaslama yapıldığında anlamlı fark bulunmadı.

4.8. Tiroid Otoantikor Yüksekliği ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması

Tiroid otoantikorlarına bakılan 51 hastanın 18'inde (%35.3) pozitiflik tespit edildi, tiroid otoantikor pozitifliği kadınlarda %36.7, erkeklerde %33.3 idi.

Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasında bazal PRL düzeyleri (P=0.582), kümülatif CAB dozları (p=0.209) ve kümülatif BRC dozları (p=0.493) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-16).

Tablo-16: Anti-Tg Ve/Veya Anti-Tpo Yüksekliği ile Bazal Değerlerin Karşılaştırması

	Anti-Tg ve/veya anti-Tpo yüksek	Anti-Tg ve anti-Tpo normal	p
n	n=16	n=31	
Bazal PRL (ng/ml)	164.8	201	0.582
Median (25-75 percentile)	(92.9-732.6)	(105-1592)	
n	n=16	n=31	
Kümülatif CAB dozu (mg)	157.6	132.3	0.209
Median (25-75 percentile)	(94.3-319.1)	(75.4-189.1)	
n	n=6	n=6	
Kümülatif BRC dozu (mg)	5514	3722.5	0.493
mean±SD	(644.5-8019.8)	(2156.1-4995.2)	

Primer hipotiroidisi olan 12 hastanın kümülatif CAB dozları median 116.3 (54.6-157.9 / 25-75 percentile) mg şeklindeydi, primer hipotiroidisi olmayan 37 hastayla bu dozlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=0.174).

4.9.Gebelik Bulguları

Tedavi öncesinde infertil olan 12 kadından 8'i tedavi sonrası fertilitte kazandı. Tedavi sonrası gebe kalan toplam kadın sayısı 20 idi.

Gebe kalırken 5 kişi BRC (ikisinde fetal BRC maruziyeti var), 8 kişi CAB (altısında fetal CAB maruziyeti var) kullanıyor idi. DA kullanırken gebe kalan bu 13 kişinin son PRL düzeyi median 28.6 (8.4-51.2 / 25-75 percentile) ng/ml tespit edildi.

3 kişinin ilaçsız dönemde gebe kaldığı görüldü.

Gebelerden üçünün bebeği ilaca bağlı malformasyon varlığı açısından değerlendirildiğinde herhangi bir malformasyon bildirimini yapılmamış olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Fonksiyon gösteren hipofiz tümörleri arasında en sık (%40-73.3) görüleni prolaktinomadır.^{80,84,109} Çalışmamızda 20-50 yaş arasındaki hastaların %65.1'i kadın idi. Prolaktinomalar çoğunlukla bu yaş aralığında ortaya çıkmaktadır ve kadın cinsiyette erkeklere göre 10 kat sıklıktadır.^{83,110} Çalışmamızda tanı yaşı ortalaması erkeklerde (37.7 yıl) kadınlardan (32.6 yıl) anlamlı derecede ileride saptandı. Colao ve ark.⁸³ 219 hastayla yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşının erkekte 32, kadında 29 olduğunu ve aralarında anlamlı fark bulunmadığını bildirirse de; çalışmamızla uyumlu olarak Igleisas ve ark.¹¹¹ 88 erkek hastayla yaptığı çalışmada erkeklerin ortalama tanı yaşını 40, Doğanşen⁶⁵ yaptığı çalışmada erkeklerde tanı yaşı ortalamasını 42 saptamıştır.

Çalışmamızda makroprolaktinomalarda (392 ng/ml) mikroprolaktinomalardan (110 ng/ml) anlamlı şekilde yüksek PRL düzeyleri tespit edildi ($p<0.001$). Yapılan çalışmalarda da prolaktinomalarda adenom boyutu ile bazal PRL düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.^{83,112}

Çalışmamızda adenomların çoğunu makroprolaktinomalar (%60.6) ve hastaların %11.1'ni dev adenomlar oluşturmaktadır. Literatürde dev prolaktinoma sıklığına bakıldığında Shirivastava ve ark.¹¹³ bu oranı %0.5 olarak vermiştir. Ancak Igleisas ve ark.'nın¹¹¹ prolaktinomalı 88 erkeğin çok merkezli retrospektif değerlendirilmesinde bu oranın %25 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tümör uzun çapının erkeklerde (25.5 mm) kadınlara (10 mm) göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğunu tespit ettik. Erkek hastaların bazal PRL ortalaması (862 ng/ml) kadınların bazal PRL ortalamasından (131 ng/ml) anlamlı olarak yüksek idi. Bu iki durumu adenom boyutu ile bazal PRL düzeyi arasındaki ilişkiyle açıklayabiliriz.^{83,112} Ancak erkeklerde daha büyük tümör görülme nedeni hala netliğe kavuşturulamamıştır. Colao ve ark.'nın¹¹⁴ yaptıkları çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda kadınların çoğunda görülen menstruel bozukluk ve galaktore nedenli hastane başvurusunun, erkeklerin çoğunda görülen libido kaybı-impotans şikayeti nedenli hastane başvurusundan daha erken olması dolayısıyla erkeklerde prolaktinoma tanısının geç konulduğunu düşündürmektedir. Delgrange ve ark.'nın¹¹² çalışmasına göre büyük prolaktinoma baskınlığının erkeklerde fazla olması tanıda gecikme nedeniyle olmayıp, tümörün çoğalma potansiyelinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Callero drigue ve ark.'nın¹⁰⁹ erkek ve kadın hastalar ile yaptığı

prolaktinomaların karşılaştırmalı klinikopatolojik çalışma grupları arasında östrojen reseptör proteini, progesteron reseptör proteini ve dopamin D2 reseptör mRNA açısından anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Bu araştırmacılara göre, diğer değişkenlerle ilgili yapılacak ek çalışmalar (dopamin sekresyonunun derecesi, büyüme faktörü ekspresyonu, anjiyogenez, apoptoz, somatostatin, TRH, galanin veya VIP) tümörün davranış değişikliklerini açıklayabilecektir.

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi bilinen sekiz kadın ve 13 erkek hasta değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Delgrange ve ark.'nın¹¹² yaptığı çalışmada kadın ve erkek makroprolaktinomalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerde kadınlardan yüksek oranda Ki-67 proliferasyon indeksi bulunmuştur.

Hiperprolaktinematik kadınlar oligomenore, amenore, infertilite, libido azalması, abortus, galaktore kliniği ile başvururlar. Hiperprolaktinemiyle ilişkili uzun süreli hipoöstrojenizm osteopeni ile sonuçlanabilir. Hiperprolaktinemisi olan erkeklerde azalan sperm üretimi ile ilişkili infertilite, galaktore, jinekomasti ve libido/potens azalması görülebilir. Ayrıca kas kütlesi azalmış olabilir ve kadınlarda olduğu gibi osteopeni riskinde artış görülür. Kadın ve erkek makroprolaktinomalı olgularda tümörün kitle etkisi ile baş ağrısı, görme kaybı, kraniyal nöropatiler, hipopituitarizm, nöbetler ve rinore gibi nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir.¹¹⁵ Bizim çalışmamızda kadınlarda menstruel bozukluk %82, galaktore %61, baş ağrısı %43, infertilite %35, görme alanı defekti %1, hirsütizm %15 oranda izlendi. Doğanşen'in⁶⁵ 111 hastayla yaptığı retrospektif çalışmasında kadınlarda primer amenore %6, sekonder amenore %86, galaktore %86, baş ağrısı %33, infertilite %17 ve görme defekti %10 sıklığındadır. Bizim çalışmamızda erkeklerde libido-impotans kaybı %79, görme alanı defekti %50, baş ağrısı %47, infertilite %13, jinekomasti %10, galaktore %8 oranında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerde libido kaybı-impotans %100, baş ağrısı %94, infertilite %18 ve görme defekti %39 tespit edilmiş olup hiçbir erkekte galaktore veya jinekomasti tespit edilmemiştir.⁶⁵ Colao ve ark.¹¹⁴ erkeklerde jinekomastinin hastaların %14'ünde¹¹⁶, galaktorenin ise hastaların yaklaşık % 20'sinde görüldüğünü bildirmişlerdir.

DA'leri ile farmakoterapi mikroadenom ve makroadenomlar için ilk basamak tedavidir.¹¹⁷ Çalışmamızda 73 hastaya primer tedavi olarak DA ile medikal tedavi verilmiş. DA seçimi çoğunlukla CAB'den yana yapılmıştır; BRC ile tedaviye başlanılan hastaların büyük çoğunluğunun CAB içeren preparatın piyasada daha kolay bulunmasından dolayı CAB'e geçiş yaptığı görülmüştür. Primer tedavide CAB verilen 73 hastanın ortalama CAB dozu 0.7 ± 0.4 mg/hafta iken BRC kullanan 18 hastanın ortalama BRC dozunun 4.4 ± 2 mg/gün olduğu saptanmıştır. *2011 Endocrin Society Kılavuzu*'na⁴⁴ göre genel olarak, hiperprolaktinemi kontrolünde, CAB'in 0.25-3 mg/hafta gibi düşük dozlar gerektirdiği; nadiren ihtiyacın 11 mg/haftaya kadar arttırılabileceği bildirilmiştir. BRC ile 2.5-5 mg/gün kadar düşük dozlara yanıt alındığı ve 30mg/gün doza nadiren gereksinim duyulduğu belirtilmiştir. Webster ve ark.'nın 459 hiperprolaktinematik amenoreli kadınla yaptığı çalışmasında serum PRL konsantrasyonu normale gelenlerin %90'ının bulunan etkili ilaç dozu BRC için 5 mg/gün, CAB için 1 mg/hafta olarak bildirilmiştir.¹¹⁸ Ono ve ark.'larının 150 prolaktinoma hastasına 1 yıl süreyle tedavi verdiği çalışmasında 3 mg/hafta dozunda CAB verilenlerin %84'ünde PRL normale geldiği belirtilmiştir.¹¹⁹

Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastaların hepsi makroprolaktinomali olguları; bu hastalarda PRL %80 hastada normaleşti ve hastaların takip edildikleri süredeki son PRL düzeyiyle tanıdaki PRL düzeyi farkına göre hesaplanmış PRL baskılanma yüzdesi 78.6 ± 33 olarak kaydedildi. Tümörün %100 yok olmasını regrese adenom olarak değerlendirdiğimizde medikal tedaviye göre regresyon oranı (%27.5) cerrahi tedavide (%53.8) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Amir ve ark.'nın yayınladığı metaanalizde uzun süreli hastalık remisyonu DA tedavisi sonrasında %34 başarılı olurken cerrahi sonrasında %67 idi. Tedavi sonrasında en az 1 yıl takipli hastalarda bu oranlar DA tedavide %37, cerrahi tedavide %74 idi.¹²⁰

Çalışmamızda mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomaları PRL baskılanma yüzdeleri açısından karşılaştırdığımızda makroprolaktinomalarda (%96.8), mikroprolaktinomalardan (%82.2) anlamlı olarak yüksek baskılanma olduğu görüldü. Literatüre baktığımızda 175 hastayla yapılmış bir çalışmada 2 yıllık CAB tedavisi neticesinde PRL baskılanma yüzdesi makroprolaktinomalarda %99, mikroprolaktinomalarda %96 olarak kaydedilmiştir.⁸⁶

Çalışmamızda izole BRC kullanan olgu sayısı az olduğundan dolayı BRC direncini ve CAB dirençlerini karşılaştırmalı analiz yapılamamıştır. Çalışmamızda BRC tolere edemeyip CAB'e geçiş yapan hasta oranı %76.5'tur. Literatürde BRC kullanımını tolere edemeyip CAB kullanımına geçen hastaların %90'nda başarılı sonuç elde edilmiş.¹²¹ Çalışmamızda genel CAB direncinin %15.7, mikroprolaktinomali olgularda CAB direncinin %3.4, makroprolaktinomali olgularda CAB direncinin %33.3 olduğu tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda genel CAB direncini %11¹²², CAB direncini mikroprolaktinomlarda %10 / makroprolaktinomlarda %20, BRC direncini mikroprolaktinomlarda %20 / makroprolaktinomlarda %30 olarak tespit eden çalışmalar mevcuttur.¹²³

Çalışmamızda DA ile PRL normalizasyonu sağlanan hasta oranı %92.4 izlendi. Gilliam ve ark.'nın¹²² 2006'da yayınladığı tavsiyede DA verilerek tedavi edilen hastalarda PRL değerlerinin %81-96 oranında normale döndüğü belirtilmiştir.

Çalışmamızda PRL normale dönme süresi DA tedavi ile ortalama 178 gün idi. Doğanşen'in⁶⁵ çalışmasında erkeklerde PRL normale dönme süresi kadınlardan anlamlı olarak uzun bulunmuş, çalışmamızda ise kadın ve erkekler arasında PRL'in normale dönme süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda tanı sırasında santral hipotiroidi tespit edilen sekiz hastanın üçü kadın, beşi erkekti; bu hastalardan hipokortizolemi de tespit edilen iki hastanın biri kadın biri erkekti. Sayı yetersizliği nedeniyle cinsiyetler arasında tanıda hipopitüitarizm açısından karşılaştırmalı analiz yapılamadı. Doğanşen'in⁶⁵ çalışmasında tedaviden önce hipotiroidi ve/veya hipokortizolemi sıklığının erkeklerde (%42) kadınlardan (%8) anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda tümörün en küçük boyutuna ulaşması için geçen zaman erkeklerde (22.5 ay) kadınlardan (57 ay) anlamlı derecede daha kısa idi. Tümörü %50'den fazla küçülen hasta sıklığı %78 bulundu; bu küçülme oranı cinsiyet, tümör boyutu ve primer tedavi şekli ile kıyaslandığında hiçbir değişken ile arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların 32'si DA tedavisi kesilmeden takip edilmiştir. Tedavisi kesilen 45 hastanın 38'inde (%65.5) tümör boyutunda %50'den fazla küçülme ile remisyon

sağlandığı görüldü. Remisyonda olan bu 38 hastanın %44.7'sinde makroprolaktinoma, %55.3'ünde mikroprolaktinoma mevcuttu. 2007'de yapılan DA tedavisi kesilen 115 mikroprolaktinoma ve 79 makroprolaktinomali hastanın değerlendirildiği analizde remisyon oranları mikroprolaktinomalarda %66, makroprolaktinomalarda %46 olarak saptanmıştır.¹²⁴

Çalışmamızda tanı sırasında 12 kadın hasta infertil idi; bunlardan sekizinde tedavi sonrasında fertilizasyon sağlandı (beş makroprolaktinomali/üç mikroprolaktinomali), üçünün infertilitesi düzelmedi (iki mikroprolaktinomali/bir makroprolaktinomali), bir mikroadenomlu hastanın gebelik istemi yoktu. Tedavi sonrasında gebe kalan tüm hastaların sayısı 21'dir (12 makroprolaktinomali/dokuz mikroprolaktinomali). Gebe kalmadan önce son PRL düzeyleri ölçülen 13 kadının PRL değerleri median 28.6 (8.4-51.2/25-75 percentile) ng/ml idi. Yedi hasta PRL düzeyleri 28.6-111 ng/ml arasında iken, yani hiperprolaktinematik değerlerle gebe kalmıştır. Gebe kaldığı sırada DA kullanan altı mikroprolaktinomali, yedi makroprolaktinomali hastadan BRC kullanan beş kişi, CAB kullanan sekiz kişi vardı. Gebelikleri doğrulandığı anda DA kullanımını bırakan hastaların bebeklerinde DA tedavisine bağlı malformasyon bildirimi yapılmamıştır. Gebelik sırasında hastalarımızda herhangi bir nörolojik bulguya rastlanmadığı için gebelik esnasında hipofizer MRG ile adenom boyutu ölçülen hastamız yolmamıştır. Laktasyon döneminden sonra hastalar takibe gelmediği veya ölçülen PRL düzeyi normal aralıkta olduğu için gebelik sonrası dönemde hastalara hipofizer MRG yapılmamış olduğu için gebelikte adenom büyümesini değerlendirebilecek veri elde edilememiştir. Literatürde gebe prolaktinomalarla yapılan çalışmalara bakıldığında klinik olarak anlamlı tümör büyümesi mikroadenomluların% 2.7'sinde, daha önce etkin tedavisi olmayan makroadenomların % 22.9'unda ve daha önce etkin tedavi görmüş makroadenomluların % 4.8'inde tespit edilmiş.¹⁰⁰

PRL immünstimülatör etki sonucunda otoimmunitiyi de uyarmakta ve immünglobulin, otoantikör ve sitokin sentezinde artışa yol açmaktadır.⁸ Çalışmamızda tiroid otoantikörlerine bakılan 51 hastanın 18'inde (%35.3) pozitiflik tespit edildi; bu oran kadınlarda %36.7, erkeklerde %33.3 idi. Doğanşen'in⁶⁵ 111 prolaktinoma hastasıyla yaptığı çalışmada tiroid otoantikörü bakılan 83 hastada kadınlarda %33, erkeklerde %13 oranda pozitiflik saptanmıştır. Giusti ve ark.'nın 133 hiperprolaktinematik kadınla yaptığı

çalışmada tiroid otoantikör prevalansı %29.6 oranla kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak PRL seviyeleri ile korelasyon görülmedi.¹²⁵ Ferrari ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiroid otoantikörü bakılan prolaktinomalı 31 kadında %16.2 oranla pozitiflik saptanmış, prolaktinomalı 4 erkekte pozitif tiroid otoantikörü saptanmamıştır.¹²⁶

Çalışmamızda otoantikör pozitif ve negatif olan hastaların bazal PRL düzeyleri ve kümülatif DA dozları kıyaslandığında iki değişken için de istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. İstanbul Üniversitesi'nde¹²⁷ yapılan bir çalışmada da fonksiyonel hipofiz adenomlarında OTH sıklığı araştırılmış, 66 prolaktinoma hastasında %31 oranda hashimato tiroidit sıklığı akromegali hastalarına kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş; prolaktinoma tanılı hastalarda tiroid hormon bakılmasına ek tiroid otoantikörlerinin de bakılması önerilmiştir. Sonuçlarımıza benzer şekilde Doğanşen'in⁶⁵ çalışmasında da bazal PRL düzeyleri ile tiroid otoantikör pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda 64 hastanın T2 ağırlıklı intensitesi incelendi ve hastalarda T2 ağırlıklı sinyal bulguları hipointens, izointens, hiperintens, izohipointens ve izohiperintens olarak kaydedildi. Prolaktinomalı hastaların %35.9'unda T2 ağırlıklı sinyal bulguları hiperintens olarak tespit edildi. T2 ağırlıklı sinyal artışının, tümörde sıvı içeriğinde artış ve mikrokistik-nekrotik değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹²⁸ Çalışmamızda T2 hiperintens olan 23 prolaktinomalı hastanın 16'sı kadındı. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, T2 ağırlıklı sinyal bulguları hiperintens olan prolaktinomaların daha sık¹²⁸ olduğu ve kadınlarda prolaktinomaların çoğunlukla T2 ağırlıklı sekans üzerinde hiperintens lezyon olarak ortaya çıktığı görülmektedir (% 91).⁸² Kreutz ve ark.'nın prolaktinomalı 41 kadın ve 41 erkek ile yaptığı çalışmada kadınlarda prolaktinomaların çoğu (%91) T2 hiperintensitesi gösterirken, erkeklerde bu durum daha heterojendir.⁸² Erkeklerde prolaktinomalar T2 ağırlıklı sekansta daha fazla çeşitli sinyal paterni ile ortaya çıkar; % 15'i, literatürde nadiren bildirilen bir sonuç olan T2 ağırlıklı sekansta hipointens görülür.⁸² T2 ağırlıklı sekansta hipointensite diğer sellar ve parasellar kitlelerle görülebilir.⁸² Kraniofarenjiyomlar, menenjiyomlar, kordomalar, teratom ve Rathke yarık kistleri T2 ağırlıklı sekansta hipotensite gösterebilir; ancak diğer görüntü özellikleri, klinik ve hormonal profilleri prolaktinomalardan ayırt edilmelerini sağlar.⁸² T2 ağırlıklı sekansta hipotens adenomlar sıklıkla akromegalide görülür ve granülasyon paterni açısından

farklılıklar oluşturabilir, ancak klinik özellikler ve hormonal profili onları prolaktinomalardan kolayca ayırır.⁸²

Çalışmamızda bazal PRL düzeyleri, T2 ağırlıklı sinyali hiperintens olanlarda (142.5 ng/ml), heterojen (izohiperintens) olanlardan (1348 ng/ml) anlamlı düşük bulunmuştur. Yine tanıdaki tümör çapı uzunluğu, T2 ağırlıklı sinyali hiperintens olanlarda (10 mm), heterojen (izohiperintens) olanlardan (24mm) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Doğanşen ve ark.'nın 2018'de yayınladığı 78 prolaktinomalı hastayı içeren çalışmada kadın prolaktinomalı olgularda hiperintensite, daha küçük adenom çapı ile korele idi ($p = 0.001$).¹²⁸ Çalışmamızda optik sinir basısı varlığı, suprasellar yayılım, sağ CSI ve baş ağrısı izohiperintens olan grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızdaki T2 ağırlıklı görüntülerde kısıtlı sayıda (dört kadın/iki erkek) hipointensite tespit edildiği için karşılaştırma yapılamamıştır. Kreutz ve ark.,⁸² T2 hipointensite varlığını, farklı bir PRL alt tipinin ve küresel amiloid birikintilerinin varlığının öngörüsü olarak belirtmişlerdir. Hipotezleri, serilerindeki erkek prolaktinomalı olgularda bilgisayarlı tomografide yüksek yoğunluklu noktalara karşılık gelen T2 ağırlıklı sekanstaki hipotensitelerin, neredeyse sadece erkeklerde karşılaşılan farklı bir prolaktinoma modeli anlamına geldiği ve büyük olasılıkla amiloid sferoid birikimlerine karşılık geldiği yönündedir.⁸²

Çalışmamızda öncelikli amacımız prolaktinoma hastalarında hipofizer MRG bulguları ile tedavi yanıtının istatistiksel değerlendirilmesini yapıp varsa, anlamlı veriler elde etmektir. T2-WI'ta hiperintensite ve izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlar arasında bazal PRL, tümör uzunluğu, optik sinir basısı, suprasellar yayılım, sağ CSI ve baş ağrısı karşılaştırıldığında tüm değişkenlerde izohiperintens adenomlarda anlamlı yükseklik olduğu görüldü. 99 hasta dosyası incelememize rağmen sadece 64 hastanın MRG intensite bilgilerine ulaşabildik. Tüm hastalarda istediğimiz verilere ulaşamadığımız için hedefimiz olan T2-WI ile ilgili yeterli istatistik değerlendirme yapamadık. Tedavi ve prognoz hakkında fikir verebileceği ve yönlendirici olabileceğinden bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde etmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

1. Hastaların tanı yaşı ortalaması 34.5 yıl, tanı sırasındaki bazal PRL ortalaması 1710.3 ng/ml, tanı sırasındaki tümör uzunluğu ortalaması 16.6 mm ve poliklinikte takip edilme süreleri ortalama 69.7 ay idi. En kısa tümör çapı 3 mm, en uzun tümör çapı 60 mm idi.
2. Hastaların çoğunluğu kadındı. Kadınların yarısında mikroadenom, yarısında makroadenom vardı. Mikroadenomlu olguların çoğu kadındı.
3. Hastaların çoğunluğu makroadenoma sahipti. Makroprolaktinomali olgularda tanı sırasındaki PRL düzeyi (ortalama 392 ng/ml) mikroprolaktinomali olgulardan anlamlı olarak yüksekti. Makroprolaktinomalılarda PRL baskılanma yüzdesi mikroprolaktinomalılardan anlamlı olarak yüksekti. Erkeklerin çoğunda makroadenom vardı.
4. Hastaların çoğunluğu primer tedavi olarak DA tedavisi almıştır. Çalışmamızda primer tedavi olarak RT uygulanan hasta bulunmamaktadır. Makroadenomu olan 1 erkek hastada cerrahi tedavi sonrasında RT ihtiyacı olmuştur.
5. En sık ortak başvuru şikâyeti baş ağrısı ve galaktore idi. Tedavi ile en çok düzelen ortak başvuru bulgusunun görme alanı defekti olduğu görüldü. Kadınlarda en sık şikâyetin menstruel siklus bozukluğu olduğu ve tedavi ile %87.8 oranda düzeldiği saptandı. Erkeklerde en sık şikâyetin libido kaybı ve impotans olduğu ve, tedaviyle %70.4 oranda düzeldiği görüldü.
6. Erkeklerde tanı konma yaşı ve tanıda görme alanı defekti oranı kadınlardan anlamlı şekilde yüksekti. Görme alanı defekti sadece makroprolaktinomali olgularda vardı.
7. Erkeklerde tanıda tümör uzunluğu ve bazal PRL düzeyleri kadınlardan anlamlı olarak yüksekti.
8. Kadınlarda tanı sırasında galaktore şikâyeti erkeklerden anlamlı olarak fazla bulundu.
9. Erkeklerde tümör küçülme süresinin kadınlardan anlamlı olarak kısa olduğu görüldü.
10. Tanıda testosteron düşüklüğü erkeklerde kadınlardan daha sıklıkla saptandı. Tanıda testosteron düşüklüğü olan erkeklerin %42.1'ine testosteron replasmanı yapılmıştı.

- 11.** Tanı sırasında sekiz hastada santral hipotiroidi ve, bu hastaların ikisinde hipokortizolemi olduğu tespit edildi.
- 12.** Cinsiyetler arası cerrahi tedavi oranı ve PRL baskılanma yüzdesi karşılaştırıldığında her iki değişken için erkeklerde kadınlardan anlamlı şekilde yüksek sonuçlar bulundu. Yine erkeklerde CAB kümülatif ve haftalık ortalama dozunun anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü.
- 13.** Mikroprolaktinomaların maksimum küçülmesi için geçen süre makroprolaktinomalar için gerekenden anlamlı olarak uzun bulundu.
- 14.** Makroprolaktinomalı olguların ortalama CAB dozu mikroprolaktinomalılara göre anlamlı olarak fazla bulundu.
- 15.** Tedaviyle tümör küçülme oranı hastaların %22'sinde \leq %50, %41.7'sinde %51-99 olarak bulundu. Hastaların %36.3'ünde tümör tamamen regrese oldu. Tümör regresyonu opere olanlarda DA tedavi alanlara göre anlamlı sık idi.
- 16.** DA direnci saptanan 14 hasta olduğu görüldü. DA direnci, cerrahi tedavi uygulananlarda (%34.8) primer tedavi olarak DA kullananlara göre (%8.3) anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. DA direnci olan hastaların bazal PRL düzeyleri (449.9 ng/ml) DA direnci olmayan hastalara göre (169.4 ng/ml) anlamlı olarak daha yüksekti.
- 17.** CAB'in ortalama haftalık dozu ve ortalama kümülatif dozu cerrahi tedavi uygulananlarda primer tedavi olarak DA kullanana göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- 18.** Opere olan hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi ile bazal PRL düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- 19.** İnfertilitesi olan 12 kadının %66.7'sinde tedavi sonrası fertilitte sağlandığı görüldü. Tüm hastaların gebelik doğrulandığında DA tedavisini sonlandırdığı, gebeliği boyunca tümör büyümesine bağlı nörolojik semptomu veya cerrahi tedavi gereksinimi olan hasta olmadığı, fetüs veya yenidoğan bebekte malformasyon bildirimi yapılmadığı tespit edildi.
- 20.** Tiroid otoantikörlerine bakılan hastaların %35.3'ünde pozitiflik olduğu tespit edildi. Tiroid otoantikör pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasında bazal PRL düzeyleri,

kümülatif CAB ve kümülatif BRC dozları karşılaştırıldığında hiçbir değişkende anlamlı fark bulunmadı.

21. Sadece 2 hastada MRG'de prolaktinoma dışında Rathke yarık kisti varlığı gözlemlendi.

22. Sonuç olarak tıbbi kayıtların düzenli ve geriye dönük ulaşılabilir saklanmamasından dolayı hedefimiz olan T2 intensitesi konusu ile ilgili yeterli istatistik değerlendirme yapamamakla beraber T2 ağırlıklı sekansda hiperintensite ve izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlar arasında bazal PRL, tümör uzunluğu, optik sinir basısı, suprasellar yayılım, sağ CSI ve baş ağrısı karşılaştırıldığında tüm değişkenlerde izohiperintensite şeklinde heterojenite gösteren adenomlarda anlamlı yükseklik olduğu görüldü.

7. ÖZET

Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Tedavi Öncesinde Hipofizer Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Tedavi Yanıtının Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: PRL nedenli tedavi alanların tedavi öncesindeki hipofizer MRG bulguları ile tedavi yanıtı arasında ilişki varlığının araştırılmasıdır. Laboratuvar bazal bulgularını, başlangıç semptomlarını ve takip süresince olan değişiklikleri değerlendirmek, bunlar üzerine etkisi olabilecek parametrelerle korelasyon hesapları yapmak ve belirli kriterlere göre oluşturulan gruplar arasında kıyaslamak diğer amacımızdır.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mayıs 2001-Ocak 2020 arasında PRL tanısı ile takip edilen ve düzenli kontrole gelen 99 hastanın verileri retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 62'si kadın, 37'si erkek; 60'ı mikroprolaktinoma, 39'u makroprolaktinomaydı. Primer tedavi olarak 73'ü DA tedavi, 26'sı cerrahi tedavi almıştı. En sık ortak başvuru şikâyeti baş ağrısı ve galaktore idi. Tedavi ile en çok düzelen ortak başvuru bulgusunun görme alanı defekti olduğu görüldü. T2 ağırlıklı intensitesi değerlendirilen 64 hastanın %35.9'u hiperintens; %26.6'sı izohiperintens ; %20.3'ü izointens ; %9.4'ü hipointens; %7.8'i hipohiperintens görünümdeydi. 2 hastada Rathke yarık kisti gözlendi.

Sonuç: Erkeklerde tanı yaşı ortalaması, tümör boyutu, bazal PRL düzeyi, CAB haftalık ortalama dozu, tanıda görme alanı defekti sıklığı, makroprolaktinoma sıklığı ve PRL baskılanma yüzdesi anlamlı yüksek bulundu. Cerrahi tedaviyle regresyon, DA tedaviye göre anlamlı fazla kaydedildi. T2 ağırlıklı sekansta hiperintens ve izohiperintens adenomlar arasında bazal PRL, tümör uzunluğu, optik sinir basısı, suprasellar yayılım, sağ CSI ve baş ağrısı karşılaştırıldığında tüm değişkenlerde izohiperintens adenomlarda anlamlı yükseklik saptandı. Hastaların %36.3'ünde tümör tamamen regrese oldu. İlaç direnci olanların bazal PRL düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Ki-67 proliferasyon indeksi ile bazal PRL düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Tiroid otoantikörlerine bakılanların %35.3'ünde pozitiflik tespit edildi. İnfertilitesi olan kadınların %66.7'sinde tedavi sonrası fertilitate sağlandığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: prolaktinoma, T2 ağırlıklı sekans, kabergolin, bromokriptin, hiperintens



8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation Of Treatment Response With Pituitary Magnetic Resonance Imaging Findings Before Treatment In Patients With Prolactinoma

Background and Aim: To investigate the presence of a relationship between the pituitary MRI findings before treatment and treatment response of those who receive treatment for PRL. Our other purpose is to evaluate laboratory baseline findings, initial symptoms and changes during follow-up, to make correlations with parameters that may affect them, and to compare them between groups formed according to certain criteria.

Materials and Methods: The file data of 99 patients who were followed up with the diagnosis of prolactinoma and come to control regularly at Kocaeli University Faculty of Medicine between May 2001 and January 2020 were retrospectively evaluated

Results: Of the patients, 62 were female and 37 were male; 60 patients had microprolactinoma and 39 patients had macroprolactinoma. 73 of them had received DA treatment and 26 had surgery as the primary treatment. The most common complaints were headache and galactorrhea. It was observed that the most common finding improved with treatment was visual field defect. 35.9% of 64 patients whose T2 weighted intensity was evaluated were in hyperintense appearance; 26.6% of them were in isohyperintense, 20.3% of them were in isointense, 9.4% of them were in hypointense, 7.8% of them were in hypohyperintense appearance. Rathke cleft cyst was observed in 2 patients.

Conclusion: In men, mean age at diagnosis, tumor size, basal PRL level, mean weekly CAB dose, frequency of visual field defects at diagnosis, frequency of macroprolactinoma and percentage of PRL suppression were found to be significant.. Regression with surgical treatment was recorded significantly higher than with DA treatment. When the basal PRL, tumor length, optic nerve compression, suprasellar extension, right CSI and headache were compared between hyperintense and isohyperintense adenomas in the T2-weighted sequence, a significant increase was found in isohyperintense adenomas in all variables. The tumor was completely regressed in 36.3% of the patients. Basal PRL levels were significantly higher in patients with drug resistance. There was a positive correlation between KI-67 proliferation index and basal PRL levels. Positiveness was detected in

35.3% of those whose thyroid autoantibodies were examined. It was seen that 66.7% of women with infertility achieved fertility after treatment.

Keywords: prolactinoma, T2-weighted sequence, cabergoline, bromocriptine, hyperintense



9.KAYNAKLAR

1. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol.* 1976;15:261-273.
2. Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP ve ark. Rater reliability of the hardy classification for pituitary adenomas in the magnetic resonance imaging era. *J Neurol Surgery.* 2017;78:413-418.
3. Ogilvie C, Milsom S. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma: are they still first choice?. *Intern Med J.* 2011;41:156-161
4. Maral İ, Kurt S, Balık E. Prolaktinoma'ların tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yönteminin önemi. *T Klin Jinekolojisi.* 1994;4:212-214
5. Kaur K, Maas D. Hipotalamik pituitary aks. Ede H, Daar G, ed. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine (Türkçe)*, 9. basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2016:624–632.
6. Aktürk M, Alikashifoğlu A, Aral Y ve ark. Endokrin ve metabolizma hastalıkları. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S, ed. *İç Hastalıkları*, 3. basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2012:1912–1942.
7. Kaiser U, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. *Williams Textbook of Endocrinology*, 14. basım. Philadelphia: Elsevier. 2020:184–235.
8. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:119–130.
9. Truong AT, Duez C, Belayew A ve ark. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *embo J.* 1984;3:429–437.
10. Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:245–250.
11. Keeler C, Dannies PS, Hodsdon ME. The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. 2003;325:1105-1121.

12. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:6934–6938.
13. Aktürk M, Altınova A, Akbaba G ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Hipofiz Hastalıkları Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 13. basım. Ankara: Miki Matbaacılık. 2019:1-14
14. Erem C. Hiperprolaktinemi Özel Sayısı. *Turkiye Klinikleri Endocrinology*. 2012;5.
15. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39:928–935.
16. Rogol AD. Prolactin of apparent large molecular size: the major immunoreactive prolactin component in plasma of a patient with a pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:714.
17. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2003;92:171-177
18. Lee H, Struman I, Clapp C, Martial J, Weiner RI. Inhibition of urokinase activity by the antiangiogenic factor 16K prolactin: Activation of plasminogen activator inhibitor 1 expression. *Endocrinology*. 1998;139:3696–3703.
19. Ferrara N, Clapp C, Weiner R. The 16K fragment of prolactin specifically inhibits basal or fibroblast growth factor stimulated growth of capillary endothelial cells. *Endocrinology*. 1991;129:896–900.
20. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E ve ark. A cathepsin d-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:589–600.
21. Benveniste R, Helman JD, Orth DN, McKenna TJ, Nicholson WE, Rabinowitz D. Circulating big human prolactin: conversion to small human prolactin by reduction of disulfide bonds. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48:883–886.
22. Kline JB, Clevenger CV. Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem*. 2001;276:24760–24766.
23. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11:141–146.

24. Glezer A, Soares CRJ, Vieira JG ve ark. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1048–1055.
25. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR ve ark. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273–288.
26. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112:1603–1618.
27. Yösem A, Kutlu M. Hyperprolactinemia: Diagnosis and Treatment. *T Klin J Med Sci T Klin* 1999;19:63-72.
28. Ertürk E. Hasta ve Hekimlerin Prolaktinoma Sorularına Yanıtlar., 1. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2013.
29. Sarkar DK, Kim KH, Minami S. Transforming growth factor- β 1 messenger RNA and protein expression in the pituitary gland: Its action on prolactin secretion and lactotropic growth. *Mol Endocrinol.* 1992;6:1825–1833.
30. Shah GV, Pedchenko V, Stanley S, Li Z, Samson WK. Calcitonin is a physiological inhibitor of prolactin secretion in ovariectomized female rats. *Endocrinology.* 1996;137:1814-1822.
31. Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:761–764.
32. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin - not only lactotrophin a “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63:435–443.
33. Gao J, Hughes JP, Auperin B ve ark. Interactions among JANUS kinases and the prolactin (PRL) receptor in the regulation of a PRL response element. *Mol Endocrinol.* 1996;10:847–856.
34. Cooper DS, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Maloof F. Metabolic clearance

- and production rates of prolactin in man. *J Clin Invest.* 1979;64:1669–1680.
35. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science.* 1972;177:1205–1207.
 36. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-NonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:646–651.
 37. Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Mechanisms subserving the physiological nocturnal relative hypoprolactinemia of healthy older men: dual decline in prolactin secretory burst mass and basal release with preservation of pulse duration, frequency, and interpulse interval - a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1083–1090.
 38. Grattan DR. The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226:101–122.
 39. Hennighausen L, Robinson GW. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B. *Genes Dev.* 2008;22:711–721.
 40. Ben-Jonathan N. Hypothalamic control of prolactin synthesis and secretion. Horseman ND, ed. *Prolactin, Dijital basım.* New York: Springer. 2001:1-24.
 41. Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 1994;62:1143–1149.
 42. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology.* 2011;152:526–535.
 43. Sonigo C, Bouilly J, Carré N ve ark. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest.* 2012;122:3791–3795.
 44. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR ve ark. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2011;96:273–288.
45. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2006;65:265–273.
 46. TYSON JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113:14–20.
 47. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane W. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:109–114.
 48. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2000;6:425–429.
 49. Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clin Endocrinol.* 1998;49:513–516.
 50. Spitzer M, Sajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol.* 1998;91:693–695.
 51. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:69–82.
 52. Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:109–123.
 53. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J, Abbasi A, Moghissi KS. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1988;50:876–881.
 54. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1607–1618.
 55. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline

- treatment of risperidone-,nduced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:187–190.
56. Cohen LG, Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11:435–440.
 57. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. can it be treated with bromocriptine?. *J Reprod Med*. 1992;37:737–740.
 58. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:765–770.
 59. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1050–1057.
 60. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, Ellingboe J, Cochin J. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:1256–1260.
 61. Bhasin S, Cunningham GR, Hyes FJ ve ark. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1995–2010.
 62. Donadio F, Barbieri A, Angioni R ve ark. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:552–557.
 63. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera?. *Clin Endocrinol*. 2009;71:466–469.
 64. Leslie H, Courtney CH, Bell PM ve ark. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2743-2746
 65. Dogansen SC. Prolaktinomalı hastalarda klinik, laboratuvar ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Ulusal Tez Merkezi Tez No.326295*. 2013.

66. Kudryavtsev AN, Krasitskaya VV, Petunin AI, Burakov AY, Frank LA. Simultaneous bioluminescent immunoassay of serum total and IgG-bound prolactins. *Anal Chem.* 2012;84:3119–3124.
67. Fitzgerald PA. Endokrin hastalıkları. Papadakis MA, McPhee SJ. ed. *Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*, 54. basım. Ankara: Akademisyen Kitabevi. 2016:1081–1183.
68. Tanrıöver N, Günaldı Ö, Aydın S. Prolaktinoma ve cerrahi tedavisi. *Türk Nöroşir Derg.* 2014;24:73-82.
69. Kleinberg DL, Todd J. Evidence that human growth hormone is a potent lactogen in primates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1009–1013.
70. Melmed S. Pituitary masses and tumors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 14. basım. Philadelphia: Elsevier. 2020:236–302.
71. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med.* 2010;362:1219–1226.
72. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:2035–2041.
73. Ciccarelli A, Guerra E, Rosa MD, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary.* 2005;8:39–42.
74. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1980;303:1511–1514.
75. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M ve ark. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2011;14:299–306.
76. Schlechte J, El-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1021–1026.
77. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. A new hormone of the anterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1932;29:1211–1212.

78. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology*. 1933;105:191-216.
79. Friesen H, Webster BR, Hwang P, Guyda H, Munro RE, Read L. Prolactin synthesis and secretion in a patient with the forbes albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34:192–199.
80. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4769–4775.
81. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010;72:377–382.
82. Kreutz J, Vroonen L, Cattin F ve ark. Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference. *Diagnostic Neuroradiol*. 2015;57:347–354.
83. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P ve ark. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:325-331.
84. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8:3-6.
85. Moraes AB, Silva CMDS, Neto LV, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol*. 2013;0:1-10.
86. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Somma CD, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349:2023-2033.
87. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol*. 2014;80:642–648.

88. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F, Nagi S. Prolactinoma in women. MRI of The Pituitary Gland. Switzerland: Springer. 2016:35.
89. Zimny A, Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sasiadek MJ. Intracranial lesions with low signal intensity on T2-weighted MR images - review of pathologies. Pol J Radiol. 2015;80:40-50.
90. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. Eur Radiol. 2005;15:543–548.
91. Ghigo E. Shlomo Melmed: the pituitary. Endocrine. 2012;41:159.
92. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. Eur J Endocrinol. 2009;160:747–752.
93. Ono M, Miki N, Kawamata T ve ark. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4721–4727.
94. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. N Engl J Med. 2020;382:937–950.
95. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. Acta Neurochir. 1998;140:779-786.
96. Colao A, Di Sarno A, Landi ML ve ark. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2247–2252.
97. Testa G, Vegetti W, Motta T ve ark. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. Contraception. 1998;58:69–73.
98. Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. Arch Intern Med. 1989;149:258–259.

99. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;353:1976–1977.
100. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:885–896.
101. Verhelst J, Abs R, Maiter D, vd. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2518–2522. doi:10.1210/jcem.84.7.5810
102. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol*. 1999;51:181–188.
103. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: Improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:779–786.
104. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*. 1999;44:254–263.
105. Simmons NE, Laws ER. Glioma occurrence after sellar irradiation: case report and review. *Neurosurgery*. 1998;42:172–178.
106. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*. 2001;4:179–185.
107. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44:175–180.
108. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I ve ark. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48:9–12.

109. Calle-Rodrigue RDP, Giannini C, Scheithauer BW ve ark. Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1046-1052.
110. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 1994;41:359-364.
111. Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro JC, Arrieta F, Dize JJ, Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clin Endocrinol.* 2012;77:281-287.
112. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2102-2107.
113. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg.* 2002;97:299-306.
114. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endoc.* 2006;2:200-210.
115. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20:365-373.
116. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978;299:847-852.
117. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med.* 1998;30:452-459.
118. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF 1994 A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med.* 1994;331:904-909.
119. Ono M, Miki N, Kawamata T ve ark. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4721-4727.

120. Najafabadi AHZ, Zandbergen IM, de Vries F ve ark. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e32-e41.
121. Verhelst J, Abs R, Maiter D ve ark. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-2522.
122. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27:485–534.
123. Olafsdottir A. Management of resistant prolactinomas. 2006.
124. Colao A, Di Sarno A, Guerra E ve ark. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol.* 2007;67:426-433.
125. Giusti M, Foppiani L, Fazzuoli L ve ark. An increased prevalence of thyroid echographic and autoimmune changes in hyperprolactinemic women on therapy with dopaminergic drugs. *Recenti Prog Med.* 1999;90:147–151.
126. C. Ferrari, M. Boghen, A. Paracchi ve ark. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol.* 1983;104:35–41.
127. Soyluk O, Ekiz Bilir B YS. Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Functional Pituitary Adenomas. Poster PO49, 15th Congr Eur Neuroendocr Assoc ENEA 2012, 12-15 Sept 2012. 2012;5(special issue 3).
128. Dogansen SC, Yalın GY, Tanrıkulu S ve ark. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21:347–354.