



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERPROLAKTİNEMİK HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mahmut Bakır Koyuncu
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem Sezer**

MERSİN – 2016



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERPROLAKTİNEMİK HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mahmut Bakır Koyuncu
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem Sezer**

MERSİN – 2016

TEŐEKKÜR

2012 yılında baŐladığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesini hayranlıkla izlediğim ve faydalandığım, bizden ilgisini, sabrını ve hatta Őefkatini esirgemeyen İç Hastalıkları A.D. başkanımız Prof. Dr. Ahmet Alper KIYKIM'a ve tüm hocalarıma saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Tez sırasında karşılaŐtığım zorluklarda desteğini esirgemeyen, bana her ihtiyacım olduğunda yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Kerem Sezer hocama, eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim ve örnek aldığım Doç. Dr. Ramazan Gen hocama, hoŐgörüsü ve güler yüzü ile bana her ihtiyacım olduğunda yardımcı olan Prof. Dr. Esen Akbay hocama, eğitimim sırasında kendisinden çok Őey öğrendiğim ve umarım öğrenmeye de devam edeceğim Doç. Dr. Anıl Tombak hocama, tez hazırlık sürecinde her Őeyi danışabildiğim ve bana hiç bıkmadan tecrübeleriyle yardımcı olan Uzm. Dr. Mahmut Serbülent İbanoğlu'na, tüm hocalarıma ve her birinden ayrı Őeyler öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Çocukluğumdan beri eğitim öğretim yaşamımda benim öğretmenim olan, hayatımın her aşamasında bana sahip çıkan, insan sevgisini bana öğreten, bir arkadaş, bir sırdaŐ, bir öğretmen ve eŐi bulunmaz bir insan olan, onun gibi bir baba olmak istediğim babam Sami Koyuncu'ya, yaşamım boyunca beni daima seven ve yanımda olan, canımdan çok sevdiğim annem Zühal Koyuncu'ya ve kardeşlerime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut Bakır Koyuncu
MERSİN, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Prolaktin	9
Hiperprolaktinemi	10
Prolaktinoma	12
Patogenez	13
Hiperprolaktinemide klinik bulgular	14
Hiperprolaktinemide laboratuvar değerlendirme	15
Hiperprolaktinemide Radyolojik Görüntüleme	17
Hiperprolaktinemide tedavi	18
Gözlem	21
Medikal tedavi	21
Dopamin Agonistlerinin Etki Mekanizması	22
Bromokriptin	23
Kabergolin	23
Prolaktinomada Cerrahi Tedavi	29
Prolaktinomada Radyoterapi	30
GEREÇ VE YÖNTEM	32
Hasta Özellikleri	32
Radyolojik Görüntüleme	33
Çap değişimi	33
Tedavi ve İzlem	33
İstatistiksel İnceleme	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER	Error! Bookmark not defined.
KAYNAKLAR	53
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	68
ŞEKİLLER DİZİNİ	69
TABLolar DİZİNİ	70

ÖZET

Hiperprolaktinemi tanısı, iki ayrı ölçümde serum prolaktin değerinin laboratuvarca kabul edilen normal aralığın üstünde olması ile konur. Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur ve fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenlerle oluşmaktadır. Prolaktinomalar ise fonksiyonel hipofiz tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmakta olup hiperprolaktineminin en sık nedenidir.

Bu çalışmada amaç; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olup hiperprolaktinemisi olduğu görülen hastalardaki sık görülen etiyolojik nedenleri saptamak, hastaların ilk başvuru yakınmaları ve PRL düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve hiperprolaktinemi nedeni prolaktinoma olan hastaların sıklığını belirleyip bu hastaların tedaviye verdikleri yanıtları ortaya koymaktır.

1 Ocak 2012-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve hiperprolaktinemisi saptanan toplam 649 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bunlardan tüm dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 176 hastanın 47'sinde (%26,8) etiyolojik nedenin prolaktinoma olduğu görüldü. İlaça bağlı hiperprolaktinemi hastaların %20,9'unu oluşturmaktaydı. İlaça bağlı hiperprolaktinemi tanısı alan hastalarda bu durumdan en sık sorumlu olan ilaç essitalopramdı (%29,6). Kadın hastalarda en sık başvuru yakınması galaktore iken (%47,4), erkek hastalarda en sık yakınma cinsel isteksizlikti (%55). Prolaktinoması olan toplam 47 hastadan mikroadenom grubunda 30, makroadenom grubunda ise 17 hasta yer almaktaydı. Mikroadenom grubunda kabergolin tedavisiyle PRL normalizasyonu 25 (%83,3) hastada sağlanırken, makroadenom grubunda 10 hastada (%58,8) normal PRL değerlerine ulaşıldı. Mikroadenom grubunda çapta yüzde azalma 39.88 ± 44.44 olarak görülmüşken, makroadeom grubunda $26 \pm 6,7$ olarak saptandı.

Sonuç olarak hiperprolaktinemi nedenleri araştırılırken ilaç öyküsü sorgulamak ve PKOS açısından hastayı sorgulamak oldukça önemli olup, merkezimizde prolaktinomalı hastaların tedaviye verdiği yanıtların literatürle uyumlu olduğu saptandı.

Anahtar sözcükler: Hiperprolaktinemi, prolaktinoma, kabergolin

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Our Patients with Hyperprolactinemia

Diagnosis of hyperprolactinemia is based on two consecutive measurements of serum prolactin levels which is above the normal range of laboratory reference levels. Hyperprolactinemia is the most common endocrin disorder of the hypothalamic pituitary axis. It is caused by some physiological , pharmacological and pathological factors. On the other hand, prolactinoma constitutes about 30% of the functional pituitary tumors and is the most common cause of hyperprolactinemia.

The aim of this study was to identify the most common etiologic factors of hyperprolactinemia in patients who applied to Mersin University Hospital, to determine the relationship between the initial presenting symptoms and prolactin levels in patients and the frequency of patients with prolactinoma and to reveal their responses to the treatment.

A total of 649 patients who applied to Mersin University Hospital between January 2012 and December 2015 were reviewed retrospectively. 176 patients who fulfilled the inclusion criteria were included. In 26,8% (47) of these patients prolactinoma was the cause of hyperprolactinemia. Drug induced hyperprolactinemia was 20,9% of the cases. Escitalopram was the most common drug (29,6%) among drug induced hyperprolactinemia. While the most common presenting symptom among female patients was galactorrhea (47,4%), it was loss of libido among male patients (55%). Among the patients with prolactinoma, there were 30 patients in microadenoma group and 17 patients in macroadenoma group. PRL normalisation was achieved in 25 (83,3%) patients in microadenoma group and 10 (58,8) patients in macroadenoma group. Reduction in diameter was 39.88 ± 44.44 in microadenoma group and $26 \pm 6,7$ in macroadenoma group.

In conclusion, it is important to question about the drug history and signs of PCOS of an hyperprolactinemic patient. Furthermore, responses of our patients to the treatment were consistent with the literature.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinoma, cabergolin

GİRİŞ ve AMAÇ

Prolaktin (PRL) hormonunun normalden daha fazla miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur. Hiperprolaktinemi ile ilişkili klinik durum eskiden beri bilinmesine rağmen, ilk kez 1971 yılında prolaktinin büyüme hormonundan ayrıştırılıp ayrı bir hormon olduğunun görülmesiyle tarif edilmiştir¹.

Klinik belirtiler kadınlarda amenore, infertilite ve galaktore iken erkeklerde ise libido azalması ve impotans ön plandadır. Hiperprolaktinemi, kadınlarda daha sık görülür. Prevelansı yetişkin popülasyonda %0,4 iken, reproduktif bozukluğu olan kadınlarda %9-17 gibi yüksek oranlarda olabilmektedir².

Prolaktinoma, fonksiyonel hipofiz tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır olup hiperprolaktinemisinin en sık nedenidir³. İdiyopatik hiperprolaktinemi, santral etkiyle PRL salınımını artıran ilaçlar, primer hipotiroidizm, hipofiz sap basısı yapan non fonksiyonel hipofiz tümörleri, diğer nedenler arasında sayılabilir. Memebaşı uyarısı, laktasyon, gebelik, hipoglisemi, cerrahi ve miyokard infarktüsü gibi streslerde de PRL seviyelerinde artış olabilir. Fiziksel egzersiz, beslenme, uyku da PRL salınımı için birer uyarıcıdır.

Diğer nedenler için medikal tedavi tercih edilmekteyken, prolaktinoma tedavisinde medikal, cerrahi veya radyoterapi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Önceki dönemlerdeki prolaktinoma tedavisinde cerrahi iyi bir tedavi seçeneği olarak sıklıkla tercih edilmekteyken, mikroadenom ve makroadenomu olan hastaların tedavisinde yıllar içerisinde oldukça önemli değişiklikler olmuştur. Günümüzde mikroadenom tedavisinde cerrahi ilk aşamada önerilmezken, makroadenomu olan hastalarda ise eşlik eden semptomlara göre klinisyenler tarafından farklı yaklaşımlar tercih edilebilmektedir⁴. Radyoterapi ise adenom tedavisinde ilk basamaklarda önerilmemekte olup, medikal ve cerrahi tedaviye rağmen adenomun büyümeye devam ettiği hastalarda kullanılmaktadır.

Medikal tedavide kullanılmış olan başlıca ilaçlar; bromokriptin, quinagolid, östrojen ve kabergolindir. Dopamin agonistleri 1972 yılından bu yana kullanılmaktadır⁵. Bromokriptin, uygulamaya ilk giren dopamin agonistidir. Bu ilacın yan etkileri ve günde iki veya üç kez alınmak zorunda kalınması gibi nedenlerden ötürü günümüzde kabergolin ilk tercih olarak kullanılmaktadır⁶.

Bu çalışmada hiperprolaktinemisi olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, etiyolojik nedenler, PRL düzeyleri, prolaktinoması olan hastalarda kabergolin tedavisinin etkinliği ve tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

Prolaktin

İlk olarak 1933 yılında ön hipofizin bir ürünü olarak tanımlanan prolaktin, hipofizde laktotrof hücreler tarafından salınan protein yapıda bir hormon olup, hemen hemen tüm omurgalı türlerinde tespit edilmiştir. Laktasyonun başlaması ve idamesi prolaktinin esas fonksiyonu olup, çalışmalar prolaktinin hem üreme sistemi içinde hem de üreme sistemi dışında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir⁷. PRL, 23,000 dalton molekül ağırlığı olan ve 199 aminoasit içeren polipeptid yapısında bir hormon olup 6. kromozom tarafından kodlanır⁸.

Dolaşımında monomerik PRL, dimerik PRL ve polimerik PRL formlarında bulunabilir. PRL'nin monomerik formu biyolojik olarak en aktif formdur. PRL'nin salınımını, PRL saldırgan faktörler(PRFs) ve PRL inhibitör faktörler (PIFs) kontrol eder. Hipofizden PRL salınımı, hipotalamusun tonik ve inhibitör etkisi altındadır ve PRL ön hipofiz hormonları içerisinde tonik inhibitör etki altında olan tek hormondur. Prolaktin salınımı, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), tiroid-saldırgan hormon (TRH) ve gonadotropin-saldırgan hormonu (GnRH) da içeren bazı faktörlerin stimülasyonu ile olur. PIFs arasında en önemlisi olan dopamin ise laktotrof hücrelerde bulunan D2 reseptörlerine bağlanarak PRL sentezini ve salınımını inhibe eder. D2 reseptörlerine bağlanan dopamin adenilat siklazı inhibe ederek siklik adenozin monofosfatı (cAMP) azaltır. Azalan cAMP PRL salınımı azaltır. Dopamin aynı zamanda PRL'nin biyosentezini RNA transkripsiyon basamağında direkt olarak da inhibe eder. Dopaminin bu özelliğinden dolayı hiperprolaktinemi tedavisinde dopamin agonistleri kullanılmaktadır^{9,10,11}.

PRL'nin ilk olarak hipofizde, bugün somatotrop ve somatomammotrop hücreler olarak bilinen asidofilik hücrelerden salındığı tespit edilmiştir. Hipofiz dışı dokulardan prolaktince en zengin olan kaynak plasentadır. Hormon, plasentanın desidual hücreleri tarafından salınır. Ayrıca uterin endometrium, myometrium ve fibroidler tarafından da üretilir. Desidual doku amniyotik sıvıda bulunan prolaktinin ana kaynağıdır. Desidual PRL, hipofizer PRL ile biyolojik, kimyasal ve immünolojik özellikler açısından benzerdir^{12,13}.

PRL pulsatil biçimde günde 4-14 kez salınır (%60'ı uyku esnasında olur). Prolaktin sekresyonu, uykunun başlamasından 60 ile 90 dakika sonra başlar¹⁴. Bazı çalışmalarda menstrüel döngü boyunca PRL'nin değiştiği savunulmasına rağmen, bu

ilişkinin net esasları açık değildir. Birkaç araştırmacı PRL seviyelerinin ovulasyonda, luteal fazda, özellikle midsiklusta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur¹⁵. Bu midsiklus PRL yüksekliği, perioovuluar yüksek östrojen sirkülasyonuna bağlı olabilir. Ancak, diğer çalışmalar bu bulguları doğrulamamıştır. PRL, muhtemelen ovulasyon için gerekli değildir. Çünkü PRL'yi baskılayan ilaç alan kadınlarda da ovulasyon izlenmiştir. Normal ve hamile hiperprolaktinematik kişilerde, yemeğin ilk saati içinde PRL seviyelerinde ani bir yükselme olur. Fakat prolaktinoması olanlarda bu yükselme görülmez. Görünen o ki, bu PRL sekresyonu için ana stimülan, besinlerden metabolize olan aminoasitlerdir¹⁶. Fiziksel egzersiz, cerrahi, insülin hipoglisemisi, cinsel ilişki gibi stres içeren durumlarda PRL sekresyonu artar. Kadınlarda meme başı uyarısı, göğüs duvarı travması ya da cerrahisi, göğsün herpes zoster infeksiyonu, PRL seviyelerinde yükselmeye yol açabilir. Tersine, erkeklerde meme başı uyarısı, PRL seviyelerinde artışa neden olmaz¹⁷.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur ve fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenlerle oluşmaktadır. Patolojik hiperprolaktinemi, PRL hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum PRL yüksekliği olarak tanımlanır^{18,19}.

Hiperprolaktinemi, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Prevelansı yetişkin popülasyon da %0.4 iken reproduktif bozukluğu olan kadınlar da %9-17 gibi yüksek düzeyde olabilmektedir. Prevalansı; aile planlaması kliniği popülasyonunda %5, primer amenoreli popülasyonda %9, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda ise %17 bulunmuştur².

Hiperprolaktinemi tanısı, iki ayrı ölçümde serum prolaktin değerinin laboratuvarca kabul edilen normal aralığın üstünde olması ile konur²⁰. Fizyolojik ve psikolojik streslerde PRL düzeyi artmakla beraber nadir olarak 40 µg/L'yi aşar²¹.

Hiperprolaktinemi etiyolojisi araştırılan hastalarda ilaç öyküsünün alınması çok önemlidir. Psikiyatrik hastalıklarda kullanılan dopamin reseptör antagonist grubu ilaçlar sık olarak hiperprolaktinemiye neden olur. Bu hastalarda serum PRL düzeyinin 150 µg/L'yi geçmesi nadirdir. Antipsikotik ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar), antidepresan ilaçlar (trisiklik, monoamin oksidaz inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri), antihipertansif ilaçlar (verapamil, metildopa ve rezerpin), kokain, östrojen, metoklopramid, domperidon ve ranitidine hiperprolaktinemiye neden olabilen

ilaçlardandır^{4,22-37}. Hiperprolaktineminin ilaca bağlı olduğu tahmin ediliyorsa mümkünse 72 saat ilacın kesilmesi eğer ilaç bırakılmıyorsa PRL düzeyini etkilemeyen veya daha az etkileyen alternatif bir ilaca geçilmesi önerilmektedir. İlaç bırakılmıyorsa veya nörolojik bulgular varsa PRL yüksekliğinin hipofizer kitleye bağlı olup olmadığını görmek için hipofizin magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmesi yapılmalıdır^{38,39}.

Hiperprolaktineminin nedeni araştırılırken karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması, primer hipotiroidi ve PKOS tanılarının dışlanması gereklidir^{40,41}. Son dönem böbrek yetmezliğinde üremi nedeniyle PRL'nin böbrekten atılımının azalmasıyla birlikte dopaminerjik tonusun azalmasına bağlı olarak hiperprolaktinemi görülebilir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların yaklaşık %30'u ve hemodiyaliz hastalarının %80'e varan kısmı yükselmiş prolaktin seviyelerine sahiptir⁴². Karaciğer sirozlu vakaların yaklaşık %20'sinde hiperprolaktinemi görülmektedir. Bu durum östrojen – androjen oranının bozulması ve yine dopaminerjik tonusun değişmesiyle ilgili olabilir. Primer hipotiroidide TRH seviyesindeki artış PRL salınımını uyarır ve PRL'nin metabolik olarak vücuttan temizlenmesini azaltır⁴³. Primer hipotroidili hastaların %40'ında, tiroid hormon replasmanı ile normale dönen hafif prolaktin yüksekliği bulunur²¹.

Bazı hastalarda hiperprolaktineminin hiçbir klinik özelliği olmadan, yüksek PRL seviyeleri görülebilir. Bu, prolaktinin dimer, trimer, polimer halini gösteren 'big' prolaktin ya da prolaktin-immunglobulin kompleksinden kaynaklanır. Bu formlar, nadiren fizyolojik olarak aktif olabilirler². Serumdaki PRL'nin en sık formu 23 kD büyüklüğündedir. Makroprolaktin, 150-170 kD büyüklüğündeki prolaktin ve antikor agregatlarını, prolaktine karşı gelişen bazı otoantikörleri tariflemek için kullanılan ortak bir terimdir⁴⁴. Bu kompleksler, immünolojik olarak saptanabilir ancak biyolojik aktiviteleri yoktur. Bu yüzden, klinik bir soruna neden olmazlar. 18-55 yaş aralığındaki 55 kadını içeren bir vaka serisinde ve yine 51 hastayı içeren bir başka vaka serisinde makroprolaktineminin benign bir durum olduğu gösterilmiştir. Bu durumun klinik olarak direkt bir anlamı olmasa da sıradan hiperprolaktinemiler gibi yanlış olarak teşhis edilip hastalara tedavi başlandığı için indirek olarak anlamlıdır. Laboratuvara serumu öncesinde polietilen glikol ile muamele ederek makroprolaktin presipitasyonu sağlandıktan sonra prolaktin çalışılması rica edilerek yanlış teşhis önlenir^{45,46,47}.

Bu nedenler dışlandıktan sonra hipofizin MR ile görüntülenmesi yapılmalıdır. Hiperprolaktinemili hastalarda hipofizde adenom görülmesi mutlak prolaktinomaya bağlı olduğu anlamına gelmez. Prolaktinoma dışı hipotalamik ve hipofizer lezyonlar

hipofiz sapına bası yapmak suretiyle PRL düzeyini yükseltebilir. GH, TSH veya ACTH ile birlikte PRL salınımına neden olan tümörler görülebilir. Daha nadir olarak da empty sella sendromu, primer hipofizer lenfoma, sarkoidoz ve histiyozis gibi hipotalamik lezyonlar hiperprolaktineminin nedenleri arasında sayılabilir^{2,20,48}.

Bütün bu değerlendirmelerden sonra hiperprolaktinemiye neden olacak herhangi bir sebep saptanamadıysa PRL yüksekliği idiyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır. İdiyopatik hiperprolaktinemili hastalarda PRL düzeyi genelde 100 µg/L'nin altındadır⁹. İdiyopatik hiperprolaktinemi kabul edilen hastaların 6 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada vakaların % 10'unda hipofizer adenom geliştiği görülmüştür. Bu hastaların üçte birinde 5-6 yıl takip edildiklerinde PRL düzeylerinin normale döndüğü, kalanların yarısında da PRL düzeylerinin değişmediği saptanmıştır^{50,51}.

Prolaktinoma

Prolaktinomalar fonksiyonel hipofiz tümörlerinin %30-40'unu oluşturur ve kronik hiperprolaktineminin en sık nedenidirler. Yıllık insidansı 6/1,000,000, prevalansı 60-100/1000,000'dir^{52,53}. 20-40 yaş aralığındaki kadınlarda daha sıktır. Kadın erkek oranı 10/1'dir. İlerleyen yaşlarda prolaktinoma sıklığı her iki cinsiyet için aynıdır^{54,55,56}. Erkeklerde tanı yaşı kadınlardan 10 yıl daha geçtir⁵⁷.

Kadınlarda amenore, galaktore gibi şikayetlerin daha açık olması, erkeklerin ise impotans ve libido azalması gibi şikayetlerine karşı daha duyarsız olması nedeniyle erkeklerde tanı daha çok tümör büyümesine bağlı olarak bası semptomlarıyla konur. Erkeklerde bu nedenle makroadenomlar kadınlara göre daha sık görülür^{54,56,57}. Görme alanı defektleri ve hipofizer yetmezlik bulguları erkeklerde ilk başvuru nedeni olabilmektedir. Bu bulgular tanının gecikmesine bağlı olabildiği gibi, erkeklerde cinsiyete bağlı olarak tümör patogenezinin farklı olmasına da bağlı olabilir, ancak bu konu henüz tam açıklanmış değildir⁵⁸.

PRL salınımı yapan ve hiperprolaktinemiye sebep olan adenomların çoğu yalnızca laktotrof hücrelerden oluşurken, yaklaşık %10 vakada hem laktotrof hem somatotrof hücrelerden oluşur ve PRL ile beraber GH salınımı da gösterir⁵⁹. Nonfonksiyone adenomlar, hipotalamus ve hipofiz sapını etkileyen lezyonlar nadiren 250 ng/mL üzerinde PRL yükselmesine neden olurlar⁶⁰.

Çoğu prolaktinomalar sporadiktir, ancak nadiren Multipil Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromunun bileşeni olarak da ortaya çıkabilir⁶¹. Neredeyse tüm prolaktinomalar benignidir, ancak nadiren malign olabilir ve metastaz yapabilir⁶².

Hipofizer adenomların çaplarının 1 cm'den küçük veya büyük olmasına göre mikroadenom ve makroadenom olarak tariflenmiştir⁶³.

Prolaktinomaların %60'ını mikroadenomlar oluştururlar. Tedavi görmeyen mikroadenomlu bazı hastalarda hem PRL değeri azalır hem de adenom kaybolurken, % 7-14'inde ise adenomun büyümeye devam ettiği görülmüştür⁹. Adenom boyutuna bağlı olarak serum PRL düzeyleri değişkenlik gösterebilir. Mikroadenomlarda serum PRL düzeyi genellikle 200 ng/mL'nin altında olup, 1-2 cm çapındaki adenomlarda serum PRL düzeyi 200-1000 ng/mL seviyesi arasında, 2 cm ve üzeri adenomlarda ise genellikle 1000 ng/mL'nin üzerindedir⁶⁴. Bazı prolaktinomalarda ise çeşitli nedenlerden dolayı hafif bir prolaktin yüksekliği gözlenebilmektedir. Bu nedenler arasında iyi diferansiye olmayan adenom varlığı, çoğunlukla kistik yapıda olan ve kitlenin çok az bir kısmının selüler olduğu adenom varlığı ve "kanca etkisi" sayılabilir^{65,66}. İki yönlü yöntemle ölçüm yapan sistemlerde çok yüksek düzeydeki PRL değeri antikorla tamamen birleşeceğinden arda kalan PRL miktarı antikorla birleşemeyeceğinden doğru olarak ölçülemeyecektir. Bunun için serumun 1/100 oranında dilüe edilerek çalışılması bu sorunu önleyecektir. Kanca etkisi (hook-effect) özellikle yeni tanı alan ve PRL değeri hafif yüksek saptanmış dev makroadenomlu hastalarda akla getirilmelidir⁶⁷.

Patogenez

Diğer hipofiz tümörleri gibi hipofiz adenomları da monoklonaldır. Prolaktinoma gelişiminin kesin bir nedeni gösterilememiş olsa da bazı proto - onkogenlerin mutasyona uğradığı veya fazla eksprese edildiği bildirilmiştir. Hipofiz tümör değiştirici gen (PTTG) ve heparin –bağlayıcı sekretuar değiştirici gen (hst), fibroblast büyüme faktörlerini etkileyerek anjiogenezi uyarırlar. Östrojenin de bu mekanizmalar üzerinde önemli bir rolü vardır. Tamoksifen ve raloksifen gibi östrojen modölatör ilaçlar ve anti östrojen ICI 182780 prolaktinomalarda PTTG ekspresyonunu in vitro ortamda inhibe ederken, in vivo ortamda ise, artışına neden olmaktadır⁴³. İnsan prolaktinomalarında PTTG1'in c- terminal peptid bölgesinde bir mutasyon olduğu ve bunun da PRL gen süpresyonuna neden olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Sitokin lökosit inhibitör faktör ve nöron büyüme faktörlerinin (NGF) ekspresyonlarının azalması ile kemik morfogenetik protein 4 ve yüksek hareketli grup A2 genin aşırı ekspresyonu da prolaktinoma gelişiminde rol almaktadır⁴⁹.

In vitro ve in vivo yapılan birçok çalışmada laktotrof hücrelerin PRL ile birlikte NGF salgıladığı gösterilmiştir. CAB tedavisiyle PRL düzeyinin normalize olduğu durumlarda NGF'nin azaldığı bildirilmiştir. Tedaviye dirençli prolaktinomalarda ise NGF'nin hiç olmadığı ve bu vakalara NGF verilmesiyle dopamin tedavisine cevabın düzeldiği görülmüş ve bu durumun NGF'nin prolaktinoma gelişiminin farklı basamaklarında etkili olabileceği düşünülmüştür. Deneysel hayvan çalışmaları dopamin tip 2 reseptörleri (D2), transforming growth factor- β (TGF β) izoformları, reseptörleri ve bunlara ikincil TGF β aktivasyonunun östradiol öncülüğünde prolaktinoma oluşumuna öncülük ettiği bildirilmiştir. Östradiolün mitojenik etkisi için laktotrof ve gonadotropin hücreleri arasındaki TGF β ve bazik fibroblast growth factor (FGF) ilişkisi önemlidir^{69,70}.

Östrojen, laktotrof hücrelerin çoğalmasında MAPK p44/42 sinyal yolağını yönetmektedir⁷¹. Bu bilgilere karşı henüz yüksek dozda östrojene maruz kalmakla prolaktinoma gelişimi arasındaki ilişki direkt olarak gösterilebilmiş değildir⁷².

Özellikle ilaç tedavisine cevap vermeyen prolaktinomalarda high-mobility group A nonhistone kromozomal proteinlerin (HMGAs) fazla eksprese edildiği gösterilmiştir⁷³.

Hiperprolaktinemde klinik bulgular

Hiperprolaktineminin klinik prezentasyonu, hipogonadizm, galaktore ve tümörün kitle etkisinden kaynaklanan semptomlarla karakterizedir. Kadınlarda, amenore, galaktore, infertilite, azalmış libido, habitüel abortusla kendini gösterebilir. Östrojen ve prolaktinin varlığını gerektiren galaktore, sıklıkla premenopozal kadınlarda olur. Sekonder amenore ile başvuran hastaların %10-20 sinde hiperprolaktinemi saptanır. PRL yüksekliği nedeniyle GnRH salınımı inhibe olur ve bu nedenle LH (ve belki FSH) salınımı da inhibe olur. Diğer sekonder hipogonadizm sebeplerinde olduğu gibi gonadotropin düzeyleri normal veya düşük saptanır. Premenopozal kadınlarda, hiperprolaktinemiye sekonder hipogonadizm semptomları hiperprolaktineminin derecesiyle paralellik gösterir^{74,75}.

Premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi galaktoreye sebep olabilir ancak hiperprolaktinemisi olan çoğu premenopozal kadında galaktore görülmez. 30-44 yaş aralığında hiperprolaktinemisi olan 104 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada en sık semptomları infertilite, başağrısı ve oligomenore olduğu gösterilmiş,

aynı çalışmada galaktore sıklığının bu hastalarda %24 olduğu saptanmıştır⁷⁶. Ayrıca, galaktore olan çoğu kadında serum PRL düzeyleri normaldir⁶⁴.

Hiperprolaktineminin indüklediği uzamış hypoöstrojenizm osteopeniye yol açabilir⁷⁷. Hiperprolaktinematik kadınlar, muhtemelen adrenalenden artmış dehidroepiandrosteron sülfata (DHEA-S) bağlı olarak oluşan hiperandrojenizm nedeniyle hirsutizm ve akne ile prezente olabilirler⁷⁸.

Erkeklerde hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadotropik hipogonadizm, azalmış libido, erektil disfonksiyon, oligospermi veya azospermiye bağlı infertilite ve jinekomasti görülebilir^{70,71}. Hiperprolaktinematik erkeklerde nadir de olsa galaktore görülmektedir. Bazı çalışmalarda bu oranın %35'e ulaşabileceği bildirilmiştir⁹.

Prolaktin yüksekliği hipofizer makroadenom nedeniyle oluşmuşsa, makroadenomun çevre dokulara basısına bağlı semptomlar görülür. En sık saptanan bulgular bitemporal hemianopsi, superior bitemporal defekt ve görme keskinliğinin azalmasıdır. Baş ağrısı sık olmakla beraber nöbet geçirme (tümörün temporal loba yayılmasına bağlı), hidrosefali ve kraniyal sinir hasarlanması ise nadir olarak görülür^{81,82}. Hipofizer makroadenomlarda ve hipofizer apoplekside hormon eksikliğine bağlı hipofizer yetmezlik semptom ve bulguları görülebilir (Tablo-2).

Hiperprolaktinemide laboratuvar değerlendirme

Hiperprolaktinemide tanının doğrulanması için klinik şikayet sonrası laboratuvarında PRL yüksekliğinin gösterilmesi gerekmektedir. PRL ölçümü mümkünse meme başı uyarılmasının olmadığı durumda, yatar pozisyonda, sabah aç karnına veya yemekten 1 saat sonra stressiz bir ortamda alınan serumda çalışılmalıdır^{38,40,41}.

Hiperprolaktinemi tanısı konduğu zaman klinik öykü (ilaç öyküsü, cerrahi işlem, radyoterapi, anamnez, fizik muayene, gebelik testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile tiroid hormonları çalışılarak ikincil nedenler dışlanmalıdır⁸³. Değerlendirmede makroprolaktinemi ve kanca etkisine de dikkat edilmelidir. Makroprolaktin polietilen glikol presipitasyon, ultrafiltrasyon ve jel filtrasyon kromatografi yöntemleriyle saptanabilir^{47,84,85}. Makroadenomu olan hastalarda görme alanı incelemesiyle birlikte ön hipofiz hormonları da incelenmelidir. Bazı klinisyenler rutin olarak tüm hipofiz hormonlarını periferik hormonlarıyla beraber çalışırlar³⁸.

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri⁴²

Fizyolojik nedenler
Gebelik, Emzirme, Meme başı uyarısı, cinsel ilişki, uyku, egzersiz, yemek, Anestezi
Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard infarktüsü, senkop, travma,)
Farmakolojik nedenler
<i>Dopamin reseptör antagonistleri</i>
Fenotiazin
Tioksantin
Risperidon
Metoklopramid
Domperidon
<i>Dopamin tüketen ajanlar</i>
Metildopa, Rezerpin
<i>Antidepresanlar</i>
Trisiklik antidepresanlar, SSRI
<i>Hormonlar</i>
Östrojenler (yüksek doz)
Antiandrojenler
<i>Opiatlar</i>
<i>Verapamil</i>
<i>Simetidin</i>
Hipofizer hastalıklar
Prolaktinomalar, Mixt GH/PRL ya da ACTH/PRL salgılayan adenomlar
Sap kompresyonuna yol açan intrasellar tümörler (nonsekretuar adenomlar, germinom, meningiom, metastazlar)
Hipotalamik ve hipofizer sap hastalıkları
Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, eozinofilik granülom)
Tümörler (kraniofaringiom, hamartom, germinom, gliom, metastaz)
Kranial ışınlama, hipofizer sap kesisi, empty sella, Vasküler (anevrizma, AVM)
Lenfositik hipofizit
Diger
Primer hipotiroidizm
Kronik böbrek yetersizliği
Siroz
Göğüs duvarı travması (cerrahi, herpes zoster virüs)
Polikistik over sendromu
PRL ektopik sekresyonu (bronkojenik karsinom, hipernefrom)

Tablo 2. Hiperprolaktinemili hastalarda semptom ve bulgular^{9, 43}

Amenore, oligomenore, infertilite, libidonun azalması (Kadınlarda) İmpotans, prematur ejakülasyon, erektil disfonksiyon, oligospermi (Erkeklerde) Galaktore (Her iki cinste) Osteoporoz (Her iki cinste) Hirsutizm (Kadınlarda)
Tümör kitlesine bağlı belirti ve bulgular (Her iki cinste)
Görme keskinliğinin azalması veya görmede bulanıklık Kranyal sinir hasarı Hidrocefali (nadir) Hipofizer apopleksi Nöbet (Temporal lob) Hipopitüitarizm semptomları Tek taraflı egzoftalmus (nadir) Görme alanında anormallikler

Hiperprolaktinemide Radyolojik Görüntüleme

Hiperprolaktinemi saptanan bir hastada hipofiz adenomu düşünüldüğünde radyolojik olarak da adenomun gösterilmesi gerekir. Hiperprolaktineminin adenom dışı en sık üç nedeni olan primer hipotiroidi, gebelik ve ilaç kullanım öyküsü gibi durumlar dışlandıktan sonra hipofiz görüntülemesi yapılır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem hipofiz MR incelemesidir. Hipofizin MR ile görüntülenmesi gadolinyum ile yapılır. Bilgisayarlı tomografi hem küçük adenomların gösterilmesinde hem de büyük tümörlerin yayılımının değerlendirilmesinde MR'dan daha az duyarlıdır. Serum PRL düzeyinin 150 ng / mL'den yüksek olması hipofiz adenomunu düşündürür. Tümör çapı ile serum PRL düzeyi arasında iyi bir ilişki vardır. Yüksek PRL düzeylerinde hipofiz adenom çapının da büyük olduğu görülmüştür. PRL düzeyinin orta derecede artışına (25-100 ng/mL) neden olabilecek çok sayıda neden vardır. Primer hipotiroidi, gebelik ve kronik böbrek yetmezliği tanıları dışlanmalıdır. İlaça bağlı hiperprolaktinemilerde ise PRL düzeyi 100 ng/mL'den yüksek ise hipofizin MR ile görüntülenmesi önerilmektedir. PRL düzeyi 100 ng / mL'den düşük ise genelde nöroleptik ilaç alınımına bağlı olduğu düşünülerek görüntüleme yapılmamalıdır. Suprasellar tümörlerde hipofiz sap basısına bağlı olarak orta derecede PRL yüksekliği görülebilir. Bundan dolayı hipofizin MR

görüntülemesi önerilir. Bu tümörler kraniyofarengioma, meningioma veya primer hipofiz tümörleri olabilir. Normal populasyonda hipofiz MR'da %10 oranında mikroadenom bulunur. Ayrıca, normal MR görüntülemesi, her zaman için mikroadenom tanısını dışlamaz^{40,86}.

Makroadenom tanısı konan hastalarda görme alanı muayenesi yapılırken, mikroadenom tanısı alanlarda böyle bir muayeneye gerek yoktur. PRL yüksekliği yapan ikincil nedenlerin dışlandığı ve hipofizin MR incelemesinde adenom gösterilemediği durumlarda idiyopatik hiperprolaktinemi tanısı konur. Hiperprolaktinemili hastada hipofiz MR incelemesinde hipofiz adenomu görülmesi mutlak bir şekilde prolaktinoma tanısını koydurmaz. Çünkü hipofizde bulunan kitleler hipofiz sapına bası yaparak hiperprolaktinemiye neden olabilirler. Kesin tanı patolojik inceleme ile konur. Ancak prolaktinomaların cerrahi tedavisi nadiren uygulanmaktadır. Dopamin agonisti tedavisiyle izlenen hastalarda PRL ölçümlerinin ve tümör çapının azalması tanının dolaylı olarak doğrulanmasını sağlar⁴⁰.

Hiperprolaktinemide tedavi

Hiperprolaktinemi tedavisi, gözlem, medikal terapi, cerrahi ve radyoterapiyi içerir. Hiperprolaktinemili hastalarda temel olarak iki tedavi endikasyonu vardır: hipofiz adenomuna bağlı nörolojik semptomların olması ve hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm, galaktore gibi semptomların varlığıdır. Normal menstrüal siklusu olan ve hafif hiperprolaktinemisi olan ve çocuk sahibi olmakta zorlanan kadınlarda da luteal faz disfonksiyonu olabileceği için tedavi endikasyonu vardır. Hiperprolaktinemili hastalarda ayrıca varsa hipofizin diğer hormon eksikliklerinin de tedavi edilmesi gerekebilir^{4,40}.

1 cm'den büyük prolaktinomalar makroadenom olup, özellikle görme bozukluğu, baş ağrısı gibi nörolojik semptomlara yolaçtıklarında tedavi gereklidir. Özellikle adenom sellanın dışına doğru uzanmış ve optik kiazmaya bası yapıyor, kavernoöz/sfenoid sinüslere veya klivusa invaze ise bu boyuttaki adenomların büyümeye devam etme ve nörolojik semptomlarda ilerleme riski daha fazla olmaktadır. Mikroadenomlar ise çapı 1 cm'den küçük adenomlar olup, mikroadenomlarla ilgili yapılan çalışmalarda %95'inin 4-6 yıllık izlemlerde büyümediği, büyüyen %5'lik grupta ise sadece boyut artışı nedeniyle bile bu hastaların tedavi edilmesi gerektiği gösterilmiştir^{50,87}.

Tedavinin uzun süreli olmasından dolayı dopamin agonistlerinin tolere edilebilmesi önemlidir. Eğer hiperprolaktinemi ikincil nedenlere bağlı gelişmişse bunların öncelikle tedavi edilmesi gerekir. Primer hipotiroidizm nedeniyle hiperprolaktinemi saptandıysa L- tiroksin ile tedavi edilmelidir. Kitleye bağlı olarak geliştirse nonfonksiyonel adenomların cerrahi olarak çıkartılması, ilaç öyküsü varsa ilağın bırakılması ya da bırakılamıyorsa PRL düzeyini daha az arttıran veya hiç artırmayan başka bir ilaca geçilmesi önerilmelidir. 1970'li yıllardan sonra prolaktinomaların tedavisinde hipofizin mikrocerrahisi ve ergot türevi dopamin agonistleri kullanılmıştır⁴³.

Bu tedavilere ek olarak radyoterapi de kullanılmıştır. Hastanın başvurduğu klinik prezentasyonu, makroadenom veya mikroadenom bulunup bulunmaması, gebelik isteğinin olup olmaması ile birlikte eğer uygunsa hastanın tercihi gibi faktörler tedavide seçilecek yöntemle etki etmektedir. Prolaktinoma tedavisinin amacı, optimal tedavi ile PRL düzeyinin normale inmesi ile tedavi öncesi bozulmuş olan seksüel fonksiyonun ve infertilitenin düzeltilmesi, galaktorenin kesilmesi, bozulmuş kemik mineral yoğunluğunun iyileşmesi, hipofizer veya hipotalamik bozukluk yapmadan tümörün ortadan kaldırılması veya küçültülmesi ve bozüksa görme sorununun düzeltilmesini içerir⁹.

İnfertilite, galaktore, uzun süreli hipogonadizm, pubertal büyümenin değişmesi, ve kemik kaybının önlenmesi için makroadenomların tümünde mikroadenomlarda ise bu negatif semptomlar varsa tedavi önerilmektedir⁸⁸.

Premenapozal kadınlarda menstrual siklusu normal ve tolere edilebilen galaktore olanlar, postmenapozal kadınlarda ise tolere edilebilen galaktore olan mikroadenomların tedavi edilmeden takip edilmesi önerilmektedir. Takipte klinik semptomların değerlendirilmesi ve PRL ölçümü yapılmalıdır. Mikroadenomlu hipogonadal kadınlar oral kontraseptif ilaçlarla tedavi edilebilirler⁸⁹. İdiyopatik hiperprolaktinemili ve mikroadenomlu kadınlardan amenore nedeniyle oral kontraseptiflerle tedavi edilenlerde de adenom gelişimi veya büyümesi görülmemiştir^{90,91,92}. Yine de oral kontraseptiflerle tedavi edilen hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı klinik semptomlar ya da adenom büyümesine bağlı şikayetleri varsa PRL ölçümü ve hipofiz MR ile görüntüleme yapılmalıdır. Eğer PRL düzeyi artıyorsa ya da adenom basısına bağlı bir semptom tarifliyorsa hipofiz MR ile görüntüleme yapılmalıdır. PRL artışı olmadan prolaktinomaların belirgin büyümesi olanaksızdır. Bazı klinisyenler belli aralıklarla hipofiz adenomlarının büyümediğinin

gösterilmesi için MR görüntüleme yapılmasını önermektedirler. Tedavide hedef PRL düzeyinin normalize edilmesidir. Ama çoğu araştırmacı adenomun kaybolması veya küçülmesi için PRL'nin mümkün olan en alt düzeye kadar baskılanmasını hedeflemektedirler. Adenom küçülmesinde hedefe varıldıktan sonra dopamin agonist tedavisi yavaş yavaş azaltılarak PRL düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılır. PRL değerinin normalden daha fazla baskılanmasındansa, normal aralıkta olmasının fertilizasyonun sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir^{38,40,89}.

Prolaktinoma tedavisinde tecrübe daha çok BRC ve CAB adlı dopamin agonistleriyle olmuştur. İkisinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalarda CAB in daha etkili ve yan etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir. BRC tedavisine direncin daha fazla olduğu ve BRC tedavisine dirençli hastaların bir kısmının CAB tedavisine cevap verdiği bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı CAB başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir^{4,93}. Yapılan çalışmalarda adenom çapından bağımsız olarak vakaların %60'ında CAB tedavisinin kesilmesinden sonra normoprolaktineminin sağlandığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada dopamin agonist tedavisinin uzun dönem PRL düzeyinin normal aralıkta olması sağlandıktan sonra güvenli şekilde kesilebileceği bildirilmiştir⁹⁴. Makroadenomlu hastalarda tedavi kesilecekse bunların yüksek oranda tekrarlayacağı akılda tutulmalıdır. İlaç tedavisinin kesilmesinden 6 ay sonra ilk MR görüntülemesi yapılmalıdır^{95,96}. PRL in normalizasyonu uzun süreli dopamin agonist tedavisinin sitotoksik etkisinden mi yoksa prolaktinomanın doğal gidişatından mı kaynaklandığı henüz netleşmiş değildir⁹⁷. Postmenopozal dönemde hiperprolaktineminin bazı vakalarda düzelmesinden dolayı bu dönemde ilacın kesilmesinin değerlendirilmesi önerilmektedir^{98,99,100,101}.

Dopamin agonist ilaçlardan herhangi birine karşı direnç ya da yan etki varsa başka ilaca geçilmelidir. Hastaların yaklaşık %25'i BRC tedavisine dirençli olup, bu hastaların çoğunda (%80) CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu sağlanabilir^{94,102,103}.

Kadınlarda bulantı gibi ilaca bağlı yan etkilerden vajinal uygulama ile kaçınılabılır¹⁰⁴.

Dirençli vakalar genelde cerrahi tedavi gerektirir. Bu tedavi büyük adenomlarda küratif olmayabilir ve tedaviye radyoterapi eklenebilir^{39,41}.

Tablo 3.Hiperprolaktinemide tedavi endikasyonları

- Kitle etkisi
 - ❖ Hipopitüitarizm
 - ❖ Optik kiazmaya bası ve buna bağılı görme alanında defekt
 - ❖ Kranyal sinir hasarı
 - ❖ Başıağırsı
- Hiperprolaktinemi etkisi
 - ❖ Hipogonadizm
 - Amenore veya oligomenore
 - İnfertilite
 - İmpotans
 - ❖ Osteoporoz veya osteopeni
 - ❖ Hirsutizm
 - ❖ Galaktore

Gözlem

İdiyopatik hiperprolaktinemisi olup, gebelik isteğı, hipogonadizm bulguları ve kemik mineral yoğunluğunda kaybı olmayan kadınlara gözlem tedavisi uygulanabilir. Martin TL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 41 idiyopatik hiperprolaktinemili kadının ortalama 5,5 yıl takibinde, hastaların %83'ünde PRL değeri aynı kalmış, düşmüş ya da normale gelmiş olup sadece bir hastada prolaktinoma geliřmiřtir¹⁰⁵.

Tedavi edilmemis prolaktinomaların akibeti çok net olmamakla birlikte, mikroprolaktinomaların makroprolaktinomaya ilerleme olasılığı çok düşüktür^{100,106}. Bu nedenle, tedavi endikasyonu olmayan mikroprolaktinomalı hastalar, seri hipofiz MR ve serum PRL ölçümleriyle takip edilebilir.

Medikal tedavi

Prolaktinomalar da dahil olmak üzere tedavi endikasyonu olan tüm hiperprolaktinemi nedenlerinde dopamin reseptör agonistleri ilk tedavidir, çünkü bu ilaçlar serum PRL düzeylerini azalttığı gibi pek çok laktotrof adenomun boyutlarında da azalma sağlarlar^{107,108}. Bunların içerisinde en sık kullanılanlar BRC ve CAB'dır.

Ergot türevi olan pergolid ile nonergot türevi olan quinagolide, lisuride ve terguride daha az oranda kullanılır. Serotonin antagonisti olan metergolinin kadınlarda gonadal fonksiyonları düzelttiği ve fertilizasyonu sağladığı gösterilmişse de erkeklerdeki etkisi bilinmemektedir³⁹.

Dopamin agonistlerinin bahsedilen etkileri hücre yüzeyindeki dopamin reseptörlerine bağlanıp PRL sentez ve sekresyonunu azaltmaları sayesinde olur¹⁰⁹. CAB, serum PRL düzeyini azaltmada BRC tedavisine göre daha üstün olabilir. Hiperprolaktinemi ve amenore olan mikroadenomlu 459 kadın ile yapılan bir çalışmada CAB kolundaki hastalarda %83 oranında PRL normalizasyonu sağlanmışken bu oranın BRC kolunda %52 olduğu görülmüştür¹⁰². Ayrıca, üç randomize kontrollü çalışma ve altı gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde CAB'nin persistan hiperprolaktinemi, amenore ve galaktore riskini azaltmada BRC'ye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla RR 2.88, 1.85, 3.41)¹⁰⁸. Dopamin agonist tedavisine dirençli durumlarda kullanılmak üzere yeni grup ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

Dopamin Agonistlerinin Etki Mekanizması

PRL salınımı esas olarak dopamin ve daha az oranda da γ -aminobutirik asit ve kolinerjik sisteminin inhibitör etkisi altındadır. TRH, serotonin, östrojen, endojen opiyatlar ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), PRL salınımı uyarır. Ancak bunların etkisi dopaminin etkisiyle karşılaştırıldığında daha az orandadır¹¹⁰.

Dopamin reseptörleri klasik olarak iki gruba ayrılırlar: Bunlar; adenilat siklaz aktivitesini uyan D1 ve inhibe eden D2 reseptörüdür. Sonraları tanımlanan D3, D4 ve D5 reseptörlerinin PRL salınımı üzerine etkisi azdır. Dopaminin PRL salınımı üzerine olan inhibitör etkisi D2 reseptörü aracılığıyla olur. Bu etkiyi hem normal laktotrof hücrelerde hem de adenomdaki laktotrof hücrelerdeki dopamin reseptörlerine etki ederek gösterir. Dopamin ile uyarılan D2 reseptörü adenilat siklaz aktivitesini azaltır, bu da hem normal hem de adenom laktotroflarında hücre içi cAMP düzeyini azaltır⁸⁹. PRL salınımının dopamin tarafından inhibe edilmesinde cAMP'nin inhibe edilmesi en önemli basamaktır¹¹¹.

Dopamin agonistleri, hücrede erken safhada sekretuar mekanizmaların inhibe edilmesi, geç dönemde ise gen transkripsiyonunun ve PRL sentezinin inhibe edilmesi, hücre volümünde ve dolayısıyla da adenom çapında küçülmeye neden

olurlar. Aynı zamanda perivasküler fibroz ile kısmi hücre nekrozuna neden olur⁶¹. Ayrıca, kronik dopamin agonist tedavisi adenom üzerinde sitotoksik etki gösterir¹¹².

Bromokriptin

Semisentetik ergot derivesidir. Uygulamaya ilk giren dopamin agonistidir. D1 reseptörlerine karşı antagonist, D2 reseptörlerine karşı ise agonist etkisi vardır. Yarılanma ömrü kısa olduğundan günde iki-üç kez alınmalıdır¹¹³. Hastaların %80-90'ında normoprolaktinemi, gonadal fonksiyonlarda düzelme ve tümör boyutlarında değişik oranlarda küçülme sağlarken, yan etkileri nedeniyle %12'sinde tedaviye intolerans gelişebilir. En sık gözlenen yan etkisi bulantı ve kusmadır (hastaların yaklaşık % 60'ında). Baş ağrısı ve postüral hipotansiyon da sık gözlenen etkilerindedir. Diğer yan etkiler ise ağrısız dijital vazospazm, uyuklama, sersemlik, bacak krampları, işitsel halüsinasyonlar, anksiyete, depresyon, konfüzyon, disinhibisyon, insomni, paranoya, gece kabusları, bulanık görme ve parestezidir¹⁰².

Yan etkiler minimal dozlarla (0,625 ya da 1.25 mg/gün) başlanıp kademeli olarak artırılarak ve tabletler besinlerle beraber verilerek azaltılabilir. Terapotik dozu genellikle 2,5-15 mg/gün arasında olmasına rağmen, bazı hastalarda 30 mg/gün'e kadar direnç gelişebilmektedir¹¹³.

BRC ile ortalama 3.7 yıl (1.5-7) tedavi edilen 15 prolaktinomali hiperprolaktinematik hastanın 14'ünde (%93.3), tedavi kesildikten 5-14 hafta sonra yeniden hiperprolaktinemi gelişmiştir¹¹⁴. Makroprolaktinoması olan 12 hastanın ortalama 4.9 yıl (3.5-7) BRC ile tedavisinde, tedavi kesildikten sonraki 1 yıllık takipte, 11 hastada (%92) tekrar hiperprolaktinematik durum oluşmuş, sadece bir (%8) hastada adenom boyutunda artış izlenmiştir⁹⁷.

BRC'nin gebelikte fetüs üzerine etkilerinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, spontan abortus, konjenital anomali, multiple gebelik ve postnatal gelişim üzerinde bir etkisinin olmadığı izlenmiştir¹¹³. Ancak yine de gebelik tespit edildiğinde tedavinin kesilmesi önerilir. Genç kadınlarda özellikle gebelik arzusu olanlarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır⁸⁹.

Kabergolin

Kabergolin (1-[(6-allelylergolin-8-yl)carbonyl]-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl-urea), potent, selektif, uzun süreli prolaktin inhibisyonu sağlayan bir ergolin

derivesidir. İn vitro alışmalar CAB'nin dopamin D2 reseptörüne selektivitesi ve afinitesi olduğunu göstermiştir. İn vivo olarak CAB'nin haftada iki kez 0.125-1 mg dozlarının, hiperprolaktinematik kadınlarda PRL sekresyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. CAB'nin BRC'ye göre daha etkili ve daha iyi tolere edilebildiği gözlenmiştir. Makroprolaktinomalı hastalarda tümör küçülmesi de gözlenmiştir. Bromokriptine dirençli hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik düşünen kadınlarda, CAB'nin gebelikte kullanımı ile ilgili yetersiz çalışmalar nedeniyle, ilaç bir ay öncesinden kesilmelidir. Buna rağmen, gebelikteki kullanımı ile ilgili olumsuz bir tespit yoktur. Yeni olarak CAB'in akromegali, nonfonksiyone adenomlar ve sınırlı vakalara ragmen Nelson sendromu ve Cushing hastalığında da etkili olduğu görülmüştür. Ergot alkaloid ve deriveleri, santral, nörohümorale ve periferale etkileri içeren farmakolojik özellikleri nedeniyle dikkat çekmişlerdir. Biyolojik etkilerindeki bu çeşitlilik, bağlandıkları reseptörlerle ilgilidir. Bu etkiler baslıca noradrenalin, serotonin ve dopamin reseptörleri aracılığıyla sağlanır. BRC, lisurid, pergolid...vs gibi değişik ergot derivelerinin potant dopamin agonisti etkilerinin olduğu gösterilmiş, antiparkinson ve PRL inhibitörü ilaçlar olarak kullanılmıřlardır¹¹⁵. CAB, hiperprolaktinematik bozuklukların farmakoterapisinde tüm dünyada en yaygın kullanılan dopamin agonistidir.

Farmakodinamik özellikleri

CAB, PRL sekresyonunu in vitro ve in vivo olarak güçlü bir şekilde inhibe eder. Sıçan kültürlerinde CAB ve BRC ile tedaviden 12 saat sonra anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir. CAB ve BRC'nin inhibitör etkileri haloperidol veya sülpirid ile antagonize edilebilir ve BRC'ye göre CAB daha kuvvetli PRL inhibisyonu yapar¹¹⁶. Hayvan modellerinde, CAB'nin PRL'yi düşürücü etkisi 2-8 saat içinde baslar ve 72 saat ya da daha uzun sürer¹¹⁷¹¹⁸. Sonuç olarak tek dozluk 0.6 mg/kg CAB, sıçanlarda 6 gün boyunca PRL'de anlamlı bir inhibisyon sağlar iken BRC'nin 0.6 mg/kg'lık tek doz uygulaması ise sadece 6 saatlik bir inhibisyon sađlar¹¹⁶.

Sağlıklı erkek gönüllülerde CAB'nin 0.2-0.6 mg tek doz uygulaması, PRL sekresyonunda doz bağımlı inhibisyona yol açmış ve minimum etkili doz 0.2 mg olmuştur. Tüm dozlarda maksimum inhibisyon alımdan 5 saat sonra görülmüştür. 0.3 mg'ın altındaki dozlar inhibisyonu 4 gün sürdürmüşken, 0.4-0.6 mg ile en az 7 gün boyunca inhibisyon sađlanmıştır¹¹⁹. Düzenli adet gören sağlıklı kadınlarda 0.4-0.6 mg CAB dozu, bazal düzeye göre, maksimal %43-76 oranında inhibisyon sağlamış; 0.4

mg ile bazal düzeye 24 saatte dönerken, 0.6 mg ile inhibisyon etkisi 5. güne kadar görülmüştür¹²⁰. Hamile kedi ve köpeklerde, CAB verilmesi sonrasında, progesteron sekresyonunda inhibisyon izlenmiştir¹¹⁷¹¹⁸.

Sağlıklı kişiler ya da hiperprolaktinematik hastalarda CAB verilmesi, serum GH, TSH, kortizol seviyelerinde bir değişiklik yapmaz. LH sekresyonunun da etkilenmediği söylenebilir¹¹⁹.

Farmakokinetik özellikleri

CAB'nin etkin dozu, belirlenebilme limitlerinin altında olduğundan farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar zor olmuştur. Oral biyoyararlanımı ile ilgili yeterince kanıt yoktur. Radyoaktif işaretlemelerle yapılan çalışmalarda, CAB'nin oral verilmesinden 240 saat sonra idrarda %10-20, feçeste %55-72 radyoaktivite izlenmiştir. Bu sonuç, CAB'nin GIS'ten emilip enterohepatik dolaşıma salındığını düşündürmektedir. Major metaboliti, CAB'nin asit derivativesidir. Bu da diğer metabolitleri gibi ilacın farmakolojik etkisine bir katkıda bulunmaz¹²¹¹²².

Tedavi Uygulamaları

CAB'nin, iyi bilinen hiperprolaktinematik sendrom ve laktasyon inhibisyonundaki kullanımını dışında geniş kullanım alanları mevcuttur. Parkinson hastalığının semptomlarında diğer dopamin agonistlerine benzer şekilde iyileşme sağlar. Akromegalide GH ve IGF-I salınımını kontrol edebildiğine dair yeni veriler mevcuttur. NFA (nonfonksiyone adenomlar) da adjuvan tedavi olduğunu gösteren küçük serilerde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca ACTH hipersekresyonunda kullanılmış vaka takdimleri vardır.

Hiperprolaktinematik sendromlar

Hiperprolaktinemi sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Hiperprolaktinemi nedenleri ve sonuçlarıyla ilgili ayrıntılı bilgiler önceki bölümlerde verilmişti. Tedavideki amaç aşırı hormon salınımını ve onun istenmeyen etkilerini (infertilite, seksüel disfonksiyon, osteoporoz) önlemek, tümör kütlelerini azaltarak görme ve kraniyal sinirlerle ilgili sorunların oluşmasını engellemek, rezidüel hipofiz fonksiyonlarını korumak, hastalığın rekürrens ve ilerleyişini engellemektir. Farmakolojik seçeneklerden önce cerrahi ve radyasyon tedavisi adenomlarda

uygulanmakta iken, günümüzde farmakoterapi ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Dopamin agonistleriyle yapılan bu tedavide BRC'den elde edilen tecrübeler, tedavinin PRL sekresyonunu önlemekle kalmayıp, hücrel DNA sentezini azalttığı ve tümör büyümesini engellediğini de göstermiştir. Birçok çalışmada CAB'nin hiperprolaktinematik sendromlarda mükemmel bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada hiperprolaktinematik kadınların %95'inin haftada 2 kez 1 mg kronik CAB tedavisi ile PRL seviyelerinin normale geldiği ortaya konmuştur¹²³.

455 hastalık diğer bir çalışmada CAB, hastaların %86'sında PRL düzeyini normale düşürmüştür (idiyopatik ya da mikroprolaktinomali hastaların %92'sinde, makroprolaktinomali hastaların %77'sinde). Yan etkiler %13 hastada görülmüş fakat, yalnızca hastaların %3.9'u tedaviyi bu nedenle kesmiştir. Tedavinin başlangıcında CAB median dozu 1 mg/hafta iken, kontrol sonrası bu doz 0.5 mg/hafta'ya düşürülebilmıştır. Makroprolaktinomali hastalarda gerekli median doz (1 mg/hafta), idiyopatik ya da mikroprolaktinomali hastalara göre (0.5 mg /hafta) daha yüksek olmuştur⁹⁴. Çok merkezli başka bir çalışmada; CAB tedavisi, daha önce başka bir dopamin agonisti ile tedavi edilmiş hastaların %60'ında, daha önce başka tedavi almamış hastaların %82,3'ünde tümör boyutlarında küçülme sağlamıştır¹²⁴. 2000 yılında yapılan 110 hastalık bir çalışmada ise %88,5 hastada tümör boyutlarında küçülme olmuştur¹²⁵.

Tüm bu kanıtlara dayanarak, CAB'nin makroprolaktinomada ilk tedavi seçeneği olması önerilebilir. Hiperprolaktinematik kadınlarda CAB tedavisinin fertiliteye faydasına yönelik çok sayıda yayın olmasına rağmen, erkeklerdeki durumla ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada CAB tedavisinin sperm kalitesini normalleştirdiği, sayısını artırdığı ve bunu BRC'den daha erken dönemde (1 aylık tedaviden sonra bile) yaptığı bulunmuştur¹²⁶.

Fertil yaştaki kadınları inceleyen bir çok çalışmada CAB'in ovulatuvar siklusları geri getirdiği ve gebeliği indüklediği bulunmuştur⁶¹²⁷⁻¹³⁰. Daha önce de bahsedildiği gibi dopamin agonistlerinin gebelikte kullanımının fetal gelişim ve istenmeyen sonuçlarla bir bağlantısı bulunmamıştır. Fakat gebelikte kullanımı açısından BRC ile ilgili daha çok tecrübe mevcut olduğundan, ilk tedavi seçeneği olarak BRC tercih edilir. CAB ikinci seçenek olabilir. CAB tedavisi esnasında gebe kalan 27 kadının 25'i sağlıklı bir çocuk doğurmuş, biri kendi isteği, diğeri ise missed abortus olduğu için sonlandırılmıştır⁹⁴.

Colao A ve arkadaşlarının yaptığı, 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada da erken gebelik döneminde CAB maruziyetinin, fetal malformasyon ve düşük oranlarını

artırmadığı görülmüştür¹³¹. Gebelikte prolaktinomada genel eğilim kanıt olmamasına rağmen tedavinin kesilmesidir. Fakat makroadenomlarda tedavi devam edilebilir.

Osteoporozun ön planda olduğu kadınlarda, PRL seviyesinin normalizasyonuna göre hipogonadizmin geri döndürülmesi kemik kütlelerinin gelişimi açısından daha önemlidir¹³². Hiperprolaktineminin başlangıç yaşı osteopeninin geri dönüşümü açısından önemlidir. Genç, adölesan prolaktinomalı hastaların 2 yıllık CAB, BRC ve quinagolid ile tedavisi sonrası PRL seviyelerinde normalizasyon olduğu halde, kemik kütlelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır¹³³. CAB'nin BRC'ye düşük cevaplı ya da dirençli hastaların ortalama %70'inde PRL seviyelerini normalleştirdiği ve hipogonadizmi düzelttiği görülmüştür¹³⁴.

Aslında gerçek dirençten, ancak moleküler biyolojik çalışmalarla, reseptör ya da reseptör seviyesinden sonraki bir aşamada sorun olduğunun gösterilmesiyle bahsedilebilir. Ama genel kabul gören, 3 aylık BRC (15 mg) ya da quinagolid (0.6 mg) tedavisi sonrası PRL seviyelerinde normalizasyon olmaması ya da tümör boyutlarında küçülme olmamasıdır¹¹⁵. Bir tedavinin etkisi hasta uyumu ve tolerabilitesiyle de çok ilgilidir. CAB'nin haftada 2 kez alınması, yan etkilerinin hafif ve az olması da tedaviye uyumu artırdığından, hastalar yüksek dozları daha iyi tolere edebilmektedir. Bu da BRC ve quinagolide oranla CAB'nin neden daha iyi tolere edilebildiğini açıklayabilir. Sonuç olarak; hiperprolaktinematik hastalarda CAB'nin PRL normalizasyonunda, gonadal fonksiyonların restorasyonunda ve tümör boyutlarının küçültülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük yan etkileri nedeniyle de bromokriptine göre daha iyi tolere edilebilmektedir. Bu bilgiler ışığında, CAB'nin hiperprolaktinemide ilk tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

Laktasyon İnhibisyonu

CAB'nin süt sekresyonunun önlenmesinde kullanıldığı değişik çalışmalar mevcuttur. BRC ile karşılaştırılan bir çalışmada, CAB'nin 1 mg'lık tek dozu kadınların %90'ında etkili olmuşken, BRC'nin 14 gün boyunca günde 2 kez 2.5 mg verilen dozu %84'ünde etkili bulunmuştur CAB, BRC'ye göre daha erken laktasyon inhibisyonu sağlar. Postpartum 3. haftada olan rebound meme belirtileri, BRC ile tedavi edilen kadınların %24'ünde olurken, CAB ile tedavi edilenlerin %5'inde olmaktadır¹³⁵.

Başlamış laktasyonun inhibisyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada, CAB'nin iki gün boyunca 12 saatte bir 0.25 mg dozunda verilmesiyle, emziren annelerin %85'inde laktasyon inhibisyonu sağlanmıştır⁷.

Parkinson Hastalığı

Diger dopamin agonistleri gibi, CAB de Parkinsonda belirtilerin düzelmesini sağlar. CAB monoterapisi daha önce tedavi edilmemiş hastalarda kullanıldığında, Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde uygun bir seçenektir. CAB, motor semptomları düzeltir, levodopanin indüklediği motor komplikasyonları geciktirir, semptomların kontrolü için gereken levodopa miktarını azaltır. CAB, Parkinson tedavisinde uygun bir adjuvan terapidir. Parkinson hastalığındaki nokturnal akinezi ve distoniyle ilişkili olan uyku bozukluklarında da etkindir¹³⁶. Parkinson tedavisinde CAB, günlük olarak yüksek dozlarda uygulanmaktadır. Dopaminin ergot agonistleri bu hastalarda, aynı yaştakilere göre valvüler regürjitasyon oranını artırmaktadır¹³⁷.

Akromegali

Normalde dopamin agonistleri santral sinir sistemi aracılı medyatörlerle GH salgısını uyarır. Ters olarak GH salgılayan adenomu olan hastaların en az yarısında, dopamin agonistleri D2 reseptörünü uyararak GH sekresyonunu inhibe eder. Akromegalili 500'ün üzerinde hastanın olduğu 28 serilik bir meta-analizde BRC, GH seviyesini vakaların %50'sinde 10 µg/l'nin, %10-20'sinde 5 µg/l'nin altına düşürmüştür. Semptomatik düzelleme hastaların %70'inde görülmüşken, tümör küçülmesi hastaların ancak %10-15'inde olmuştur¹¹⁵.

Çok merkezli bir çalışmada, haftalık 3.5 mg CAB'nin vakaların %39'unda serum IGF-I seviyelerini düşürdüğü, 21 hastanın 13'ünde tümör küçülmesinin olduğu gösterilmiştir¹³⁸. Hiperprolaktinematik akromegalik hastalarda CAB, normoprolaktinemiklere göre daha etkilidir. Akromegalide şu an için en etkili ilaçlar somatostatinlerdir. Bazı seçilmiş vakalarda somatostatinler CAB ile kombine halde kullanılabilir.

Klinik Olarak Nonfonksiyone Adenomlar (NFA)

Bu tümörler çok az oranda FSH, LH ve onların α ve β subünitlerini salgırlar. İn vitro D2reseptörleri NFA hücrelerinde bulunduğu için dopamin agonistleri tedavi seçeneği olarak düşünülmüşlerdir. Fakat BRC ile tatmin edici sonuçlar alınamamış ve bu durum, reseptör afinitesinin az olmasına bağlanmıştır.

Prolaktinomalara göre NFA'larda daha uzun süreli ve yüksek doz tedavi gerekmektedir¹¹⁵. Sintigrafik yöntemlerle hastalarda D2 reseptörlerinin varlığı gösterildikten sonra bu hastalarda da CAB tedavisi kullanılabilir¹³⁹.

Cushing Hastalığı ve Nelson Sendromu

ACTH salgılayan tümör varlığında bile ACTH salgısı hipotalamik kontrol altındadır. Cushing hastalığında BRC, akut dönemde, hastaların yaklaşık yarısında ACTH salgısında azalmaya neden olmasına rağmen, hastaların ancak %18'inde bu düşüş %50'den fazla olmuştur¹¹⁵.

BRC ile karşılaştırıldığında, diğer dopaminerjik ajanların ACTH hipersekresyonunda daha etkili olduğu görülmüştür. CAB ile ilgili veriler yetersizdir. Aynı şekilde Nelson sendromunda da dopamin agonistlerinin faydası olabilir. Çünkü in vitro olarak CRH'yi inhibe ettiği görülmüştür¹⁴⁰. Bir hastada, günde 2 mg CAB'nin 1 yıl boyunca verilmesi ile Nelson sendromunda komplet bir klinik ve biyokimyasal remisyon sağlandığı gösterilmiştir. CAB'nin kesilmesi bu hastada ACTH seviyelerinde hızlı bir artışa yol açmış ve bu da tedavinin yeniden başlanmasını gerektirmiştir¹⁴¹.

Sonuç olarak elimizdeki veriler Nelson sendromu ve Cushing hastalığında dopamin agonistlerinin kullanımı açısından yetersiz olmasına rağmen, ACTH sekresyonundaki mekanizmalar, bu hastalıklarda dopamin agonistleriyle farmakoterapiye bir rol vermektedir.

Prolaktinomada Cerrahi Tedavi

Dopamin agonist tedavisine cevap vermeyen ve görme defekti düzelmeyen prolaktinomalı hastaların %10'una cerrahi müdahale gerekir. Tedavi kılavuzunda nörolojik bulguları olan stabil olmayan hipofizer apopleksi, nörolojik bulgulara neden olan kistik makroprolaktinomalar (bunlar genelde medikal tedaviye cevap vermezler), dopamin agonist tedavisine intolerans, hastanın tercihi, özellikle gebelik isteği olan makroadenomlu kadınlar, gebelik sırasında dopamin tedavisine cevap vermeyen ve boyutu büyümeye devam eden makroadenom cerrahi endikasyonlarıdır³⁹⁴¹.

Mikro ve makroadenomların çoğunda transsfenoidal yöntem tercih edilen cerrahi yaklaşımdır¹⁴². Cerrahi başarı cerrahın deneyimi ve adenom çapına bağlıdır¹⁴³¹⁴⁴.

Gözden geçirilen 50'ye yakın yayınlanmış seriden elde edilen bilgiler cerrahi müdahaleyle mikroadenomların %74,7'si makroadenomların ise %33,9'unda küratif sonuç alınmıştır. Bu serilerde cerrahi sonrası tekrarlama mikroadenomlarda %18,2, makroadenomlarda %22,8'dir. Kavernoöz sinus invazyonu gösteren dev makroadenomlu prolaktinomlarda cerrahi müdahale ile küratif sonuç sağlanamamıştır⁸⁹⁹⁰.

Mikroadenomlu, PRL düzeyi 200 µl'nin altında olanlar ve kısa süreli amenore şikayeti bildirenlerde cerrahinin başarı oranı daha yüksektir. Cerrahi sonrası PRL düzeyinin çok düşük olması uzun dönem remisyon için iyi bir belirteçtir¹⁴⁴¹⁴⁵. Landoth ve arkadaşları daha önce dopamin agonist tedavisi görmeyenlerde yapılan cerrahi müdahalenin daha başarılı olduğunu söylemişlerdir¹⁴⁶.

Dopamin agonist tedavisinin adenomda fibroz yaptığı ve bunun da cerrahi müdahalede adenomun çıkartılmasını güçleştirdiği bildirilmiştir. Ancak bu görüşe uymayan yayınlar da vardır¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

Transsfenoidal cerrahide mortalite oranı mikroadenomlarda %0,6 makroadenomlarda %0,9'dur. Morbidite oranı mikroadenomlarda %3,4 makroadenomlarda %6,5'tür. Komplikasyon olarak görme kaybı, felç, vasküler hasar, menenjit, abse, okülomotor sinir felci ve rinore bildirilmiştir¹⁵¹¹⁵².

Prolaktinomada Radyoterapi

Radyoterapi prolaktinoma tedavisinde birinci seçenek değildir. Dopamin agonist tedavisi ve cerrahi müdahaleye cevap vermeyen durumlarda veya malign prolaktinomada kullanılır. Konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyoterapi ve tek doz radyoterapi (gamma knife ve linear accelerator) yöntemleri uygulanmaktadır. Medikal tedavi veya cerrahi sonrası uygulan konvansiyonel radyoterapi sonrası PRL'nin normalizasyon oranı %34'tür. Tek doz stereotaktik radyoterapi sonrası PRL'nin normalizasyonu %31'dir. Radyoterapi sonrası hipopitüitarizm, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, felç ve ikincil beyin tümörleri oranı artmaktadır³⁹⁴¹.

Tablo 4. Prolaktinomada cerrahi endikasyonlar⁸⁹

<ul style="list-style-type: none">• Klinik olarak stabil olmayan hipofizer apopleksi• Medikal tedavinin yetersizliği<ul style="list-style-type: none">❖ Gonadal fonksiyonları normale getirmek için PRL'nin normalize edilememesi❖ Adenomda büyüme❖ PRL'nin normale getirilmesine rağmen adenomun büyümeye devam etmesi• Gebelik isteği<ul style="list-style-type: none">❖ Gebelik öncesi adenoma bağlı bulgular❖ Makroadenoma bağlı olarak dopamin agonist tedavisinin kesilemeyecek olması• Gebelik sırasında dopamin agonist tedavisine rağmen adenomda kontrolsüz büyümenin olması
--

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 12.06.2016 tarih ve 2016/164 sayılı kararlar ile etik kurul onayı alındıktan ve hastanemiz başhekimliğinden hasta dosyalarına erişim izni alındıktan sonra elektronik veri tabanından 1 Ocak 2012-31 Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemizde kan örneği alınmış olup prolaktin değeri laboratuvarımız referans aralığı üst limiti olan 29,9 ng/mL'ye eşit ve daha yüksek olan hastalar tarandı.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 176 hastanın klinik özellikleri, başvuru nedenleri, hiperprolaktineminin nedenleri ile bu hastalardan hiperprolaktinemi nedeni prolaktinoma olan 47 hastada kabergolin tedavisine yanıt oranları retrospektif olarak incelendi.

Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

a) 01 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş olup çalışmada kullanılacak verilere tam olarak ulaşılabilen hastalar

b) > 18 yaş

c) En az iki ölçümde serum PRL > 29,9 ng/ml olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

a) Belirtilen tarih aralığı dışındaki hastalar

b) Çalışmada kullanılacak verilere tam olarak ulaşılamayan hastalar

c) < 18 yaş

d) Serum PRL düzeyi normal aralıklarda ya da düşük olan hastalar

Çalışmamıza 152'si (%86,3) kadın, 24'ü (%13,7) erkek olmak üzere toplam 176 hiperprolaktinemili hasta alındı. Hiperprolaktinemi nedeni prolaktinoma olan 47 hasta, prolaktinoma harici nedenler olan 129 hasta mevcuttu.

Retrospektif olarak incelenen dosyalardan çalışmaya dahil edilenlerden prolaktinoması olan hastaların yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum PRL düzeyleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası adenom boyutları, CAB başlangıç ve idame dozları ile tanı anındaki serum makroprolaktin, kortizol, FSH, LH, ACTH, TSH,

estradiol, total testosteron, DHEA-S, GH ve IGF-1 düzeyleri; prolaktinoması olmayan hastaların ise yaş, cinsiyet, başvuru nedenleri, başvurduğu poliklinik, eşlik eden hastalıklar, hiperprolaktineminin nedeni (gebelik, ilaç, hipotiroidi vs), kullandıkları ilaçlar, serum PRL, makroprolaktin, kortizol, FSH, LH, ACTH, TSH, estradiol, total testosteron, DHEA-S, GH ve IGF-1 düzeyleri not edildi.

Radyolojik Görüntüleme

Hiperprolaktinemi tanısı ilk kez konan çoğu hastaya (%84,6) hipofiz MR görüntülemesinin yapıldığı görüldü. Hipofiz MR görüntülemesinde adenom saptandıysa çapına göre mikro (≤ 10 mm) veya makro (> 10 mm) adenom olarak adlandırıldı. İkincil nedenlerin dışlandığı, makroprolaktineminin negatif olduğu durumlarda eğer hipofiz MR görüntülemesiyle adenom gösterilemediyse bunlar idiyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırıldı.

Çap değişimi

Hipofiz MR görüntülemesinde adenom saptananların CAB tedavisi sırasında maksimum çaplarının değişimi kayıt edildi. Adenom maksimal çap değişiminde tanı anındaki maksimal çap ile tedavi başladıktan sonraki ilk yapılan görüntülemedeki maksimal çap kullanıldı. Adenomun maksimal çap değişimi bazal maksimal çapa göre % olarak da hesaplanıp kaydedildi. Prolaktinomalarda CAB tedavisiyle PRL düzeyinin ne kadar düştüğü ve kaç tanesinde PRL düzeyinin normal aralığa döndüğü kayıt edildi. Makroadenomu olan ve görme şikayeti belirtenlere fakültemiz Göz Bölümü'nde görme alanı incelemesi yaptırıldığı görüldü. Görme alanı incelemesinde sorun saptananların tedavilerinin takibinde görme alanı incelemesinin yapıldığı görüldü.

Tedavi ve İzlem

Hastaların çoğuna (%87,2) CAB 1 mg/hafta dozunda başlandığı görüldü. PRL düzeyi normal aralığa ulaşamayan vakalarda CAB dozunun PRL düzeyinin normal aralığa indirilmesine kadar arttırıldığı saptandı. Özellikle makroadenomu olan prolaktinomalı hastalarda hipofizer yetmezlik yönünden hipofiz hormonlarının (FSH, LH, östradiol, total testosteron, tiroid fonksiyon testleri, ACTH, kortizol) takip edildiği, eksik hormon saptananların uygun hormon replasmanı ile tedavilerinin yapıldığı görüldü.

İstatistiksel İnceleme

Verilerin her grupta normal dağılıma uygunluk kontrollerine Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma uymayan veriler için medyan ve yüzdelerik değlerleri verildi. Kategorik veriler için sayı ve yüzde değlerleri verildi. İki grup ortalaması arasında fark olup olmadığının testinde normal dağılıma uyan parametreler için student t testi, normal dağılıma uymayan parametreler için ise Mann whitney u testi kullanıldı. Kategorik verilerin birbiri ile ilişkilerinin incelenmesinde ki kare testi kullanılırken, sürekli veriler için korelasyon katsayısı hesaplandı. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. İstatistik anlamlılıkta $p<0.05$ alındı.



BULGULAR

Çalışmamıza hiperprolaktinemi nedeni prolaktinoma olan 47 ve prolaktinoma olmayan 129 olmak üzere toplam 176 hasta alındı. Prolaktinoma tanılı hastaların %63,8'ini mikroadenom, %36,2'sini makroadenom oluşturmaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Hiperprolaktinemili hastaların tanı dağılımları

Tanı	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Prolaktinoma olmayan	129	73,2
Prolaktinoma	47	26,8
Mikroadenom	30	63,8
Makroadenom	17	36,2

Hastalarımızın 152'si (%86,3) kadın, 24'ü (%13,7) erkekti. Prolaktinoma olmayan gruptaki hastaların %88,4'ünü (n=114), prolaktinomali hastaların %80,9'unu (n=38) kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. Kadınların yaş ortalaması 34,80±10,78 yıl (yaş aralığı;18-68), erkeklerin 45,54±17,55 yıl (yaş aralığı;19-80) olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Hiperprolaktinemili hastaların bazı özellikleri

	Kadın (n:152)	Erkek (n:24)	Toplam (n:176)
Yaş (yıl)	34,80±10,78 (18-68)	45,54±17,55 (19-80)	
Prolaktinoma olmayan	114 (%88,4)	15 (%11,6)	129
Prolaktinoma	38 (%80,9)	9 (%19,1)	47

Tüm hiperprolaktinemili hastalarda en sık rastlanan üç semptomun kadınlarda sırasıyla adet düzensizliği (%37,5), galaktore (%14,5), infertilite (%11,2) iken, erkeklerde cinsel isteksizlik (%41,7), infertilite (%8,3) ve başağrısı (%8,3) olduğu görülmüştür. Prolaktinoması olmayan hastaların yaklaşık %20'sinde hiperprolaktinemi başka bir durum için kontrole gelen, aşikar semptomu olmayan hastalarda saptanmıştır. Kadınların %14,5'inde galaktore görülmüşken, erkeklerin hiçbirinde galaktore görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hiperprolaktinemili hastalarda semptomlar

	Prolaktinoma olmayan (n=129)		Tüm vakalar (n=176)			
			Kadın		Erkek	
Başvuru yakınması	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Kontrol	26	20,2	20	13,2%	6	25,0%
Cinsel isteksizlik	5	3,9	0	,0%	10	41,7%
Tüylene artışı	14	10,9	14	9,2%	0	,0%
Adet düzensizliği	43	33,3	57	37,5%	0	,0%
İnfertilite	15	11,6	17	11,2%	2	8,3%
Baş ağrısı	5	3,9	9	5,9%	2	8,3%
Galaktore	4	3,1	22	14,5%	0	,0%
Bilinç bulanıklığı	1	0,8	1	,7%	0	,0%
Nefes darlığı	1	0,8	0	,0%	1	4,2%
Bulantı	2	1,6	1	,7%	1	4,2%
Hiperglisemi	2	1,6	1	,7%	1	4,2%
Halsizlik	2	1,6	1	,7%	1	4,2%
Saç dökülmesi	2	1,6	2	1,3%	0	,0%
Vajinal akıntı	3	2,3	3	2,0%	0	,0%
Diplopi	1	0,8	1	,7%	0	,0%
Kilo alma	1	0,8	1	,7%	0	,0%
Travma	1	0,8	1	,7%	0	,0%
Hipoglisemi	1	0,8	1	,7%	0	,0%

Prolaktinoması olmayan gruptaki hastaların %46,5'inin ilk başvurduğu poliklinik Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği iken, %37,5'inin ilk olarak Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurdukları saptanmıştır. Hastaların %2,3'ünün ilk olarak Psikiyatri, %3,9'unun Üroloji, %3,1'inin Nefroloji ve %3,9'unun Nöroloji Polikliniği'ne başvurdukları görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Prolaktinoması olmayan hastaların ilk başvurduğu poliklinikler

Başvurulan poliklinik	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Psikiyatri	3	2,3
Üroloji	5	3,9
Endokrinoloji	46	35,7
Kadın Doğum	60	46,5
Gastroenteroloji	1	,8
Nefroloji	4	3,1
Nöroloji	5	3,9
Dermatoloji	2	1,6
Tıbbi Onkoloji	1	,8
Acil Servis	1	,8
Beyin Cerrahisi	1	,8
Toplam	129	100,0

Prolaktinoma olmayan gruptaki hastaların hiperprolaktinemi nedenleri değerlendirildiğinde hastaların %29,5'inde nedenin PKOS, %20,9'unda ilaçlar, %13,2'sinde prolaktinoma dışındaki hipofizer hastalıklar, %9,3'ünde hipotiroidi, %3,9'unda gebelik olduğu saptanmıştır. Hastaların %11,6'sında ise anamnez, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle bilinen bir neden saptanamamış olup, bu olgular idiyopatik hiperprolaktinemi olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

İlaca bağlı hiperprolaktinemi tanısı konulan hastaların %29,6'sında hiperprolaktineminin sebebinin essitalopram kullanımı ortaya konmuşken, %25,9'unda sebebin risperidon olduğu gösterilmiştir. İlaca bağlı hiperprolaktinemi tanısı alan toplam 27 hastamızda hiperprolaktinemiye nedenn olan ilaçlar ve yüzdeleri Tablo 10 'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Prolaktinoma olmayan hastalarda hiperprolaktineminin nedenleri

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Hipofizer Hastalık	17	13,2
Hipotalamus Lezyonu	1	0,8
Kafa travması/cerrahi	2	1,6
Gebelik	5	3,9
Hipotiroidi	12	9,3
Kronik böbrek hastalığı	9	7,0
Karaciğer sirozu	3	2,3
PKOS	38	29,5
ilaç	27	20,9
idiyopatik	15	11,6
Toplam	129	100,0

Tablo 10. İlaça bağlı hiperprolaktinemilerde bu duruma neden olan ilaç

İlaç adı	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Essitalopram	8	29,6
Risperidon	7	25,9
Olanzapin	2	7,4
Sertralin	2	7,4
Venlafaksin	2	7,4
Amisülpirid	1	3,7
Amitriptilin	1	3,7
Lamotrijin	1	3,7
Metilfenidat	1	3,7
Paliperidon	1	3,7
Valproik Asit	1	3,7
Toplam	27	100

Prolaktinoması olmayan hiperprolaktinemili hastaların başvuru anında ölçülen ortalama PRL düzeyi $55,55 \pm 36,15$ ng/mL (29,98-208) iken, prolaktinoma grubundaki hastaların ortalama PRL düzeyi $411,72 \pm 940,46$ ng/mL (100-4700) olarak hesaplanmış olup iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Prolaktinoma grubundaki hastaların ilk başvuru nedenleri değerlendirildiğinde vakaların %38,3'ünde ilk başvuru nedeninin galaktore, %29,8'inde adet düzensizliği, %12,8'inde başağrısı, %10,6'sında cinsel isteksizlik olduğu görülmüştür. Cinsiyetlere göre başvuru nedenleri değerlendirildiğinde ise, kadınların %47,4'ünde başvuru anında galaktore, %36,8'inde adet düzensizliği olduğu, erkeklerin ise %55,6'sında cinsel isteksizlik, %22,2'sinde infertilite, %22,2'sinde başağrısı olduğu görülmüş, erkeklerin hiçbirinde galaktore görülmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Prolaktinoma grubundaki hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni	Kadın		Erkek		Tüm vakalar	
	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Cinsel isteksizlik	0	0	5	55,6	5	10,6
Adet düzensizliği	14	36,8	0	0	14	29,8
İnfertilite	2	5,3	2	22,2	4	8,5
Baş ağrısı	4	10,5	2	22,2	6	12,8
Galaktore	18	47,4	0	0	18	38,3
Toplam	38	100	9	100	47	100

Prolaktinoma grubundaki hastaların tümüne tanı konulduktan sonra medikal tedavi başlanmış, medikal tedavi olarak hepsinde CAB tedavisinin başlandığı görülmüştür. 47 hastanın 41'ine (%87,2) CAB 1 mg/hafta dozundan başlanmış olup hastaların 4'üne 1,5 mg/hafta, birer hastaya da 0,5 mg/hafta ve 3 mg/hafta dozunda başlanmış olduğu görüldü. 1 mg/hafta dozu dışındaki başlangıç dozlarına sahip hastaların kayıtları incelendiğinde Endokrinoloji dışındaki branşlarda tanı konulup tedavilerinin başlandığı gözlenmiştir. PRL normalizasyonu sağlanmış olan hastalarda idame ilaç dozlarına bakıldığında hastaların %34'ünde 0,25 mg/hafta CAB kullanımı ile serum PRL değerlerinin normal aralıklarda tutulmasının sağlandığı görülmüştür. Hastaların %19,1'inde 0,5 mg/hafta dozu PRL'yi normal aralıkta tutmak için yeterliken %8,5'inde 1 mg/hafta, %19,1'inde 1,5 mg/hafta, %4,3'ünde 2 mg/hafta, %2,1'inde 2,5 mg/hafta, %10,6'sında 3 mg/hafta, %2,1 hastada ise 4 mg/hafta dozundaki CAB tedavisinin PRL'yi hedef aralıkta tutmak için yeterli olduğu görüldü (Tablo 12).

Ayrıca, yapılan değerlendirmelerde başlangıç CAB dozları ile PRL normalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,12$).

Tablo 12. Prolaktinomali hastalarda CAB başlangıç ve idame dozu

Başlangıç ilaç dozu (mg/hafta)	Sıklık (n)	Yüzde (%)	İdame ilaç dozu (mg/hafta)	Sıklık (n)	Yüzde (%)
0,25	0	0	0,25	16	34,0
0,50	1	2,1	0,50	9	19,1
1,00	41	87,2	1,00	4	8,5
1,50	4	8,5	1,50	9	19,1
2,00	0	0	2,00	2	4,3
2,50	0	0	2,50	1	2,1
3,00	1	2,1	3,00	5	10,6
4,00	0	0	4,00	1	2,1

Tüm hastaların %74,4'ünde başlangıç CAB tedavisi sonrası PRL normalizasyonu sağlanmıştır. Tüm hastaların kalan %25,6'sında ise başlangıç CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu sağlanamamış olup, CAB tedavi dozu yükseltildiğinde bu hastalarda da PRL normalizasyonunun sağlandığı görülmüştür.

Mikroadenomu olup CAB tedavisi başlanan hastaların 25'inde (%83,3) PRL normalizasyonun sağlandığı görülmüştür. Bu hastaların tedavi öncesi serum PRL düzeyleri ortalama $148,6 \pm 50,8$ ng/mL iken, CAB tedavisi sonrası ortalama PRL düzeyleri $12,8 \pm 16,79$ ng/mL olarak hesaplanmıştır. Hipofiz mikroadenomunun bazal maksimal çap ortalaması bu hastalarda $5,7 \pm 2,26$ mm iken, tedavi sonrası maksimal çap ortalaması $3,8 \pm 3,15$ mm olarak hesaplanmış, tedavi ile adenom çapında % azalmanın $39,88 \pm 44,44$ olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Makroadenomu olup CAB tedavisi başlanan hastaların 10'unda (%58,8) PRL normalizasyonun sağlandığı görülmüştür. Bu hastaların tedavi öncesi serum PRL düzeyleri ortalama 876 ± 358 ng/mL iken, CAB tedavisi sonrası ortalama PRL düzeyleri $101 \pm 78,3$ ng/mL olarak hesaplanmıştır. Hipofiz adenomunun bazal maksimal çap ortalaması bu hastalarda $19 \pm 11,7$ mm iken, tedavi sonrası maksimal çap ortalaması $13 \pm 10,3$ mm olarak hesaplanmış, tedavi ile adenom çapında % azalmanın $26 \pm 6,7$ olduğu saptanmıştır. Bu grup hastalarda CAB tedavisiyle serum PRL düzeyindeki

azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş ($p<0,001$), adenom maksimal çapındaki azalma ve adenom çapında % azalmanın ise anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 14,15).

Tablo 13. Mikroadenom grubunda CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu, PRL ve çap yüzde değişimi

PRL normalizasyonu (n)	25 (%83,3)
Başlangıç PRL (ng/ml)	148,6±50,8
Tedavi sonrası PRL (ng/ml)	12,8±16,79
Bazal maksimal çap (mm)	5,7±2,26
Tedavi sonrası maksimal çap (mm)	3,8±3,15
Çapta % azalma	39.88±44.44

Tablo 14. Makroadenom grubunda CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu, PRL ve çap yüzde değişimi

PRL normalizasyon (n)	10 (%58,8)
Başlangıç PRL (ng/mL)	876±358 (100-4700)
Tedavi sonrası PRL (ng/mL)	101±78,3 (80-1346)
Bazal maksimal çap (mm)	19±11,7 (12-50)
Tedavi sonrası maksimal çap (mm)	13±10,3 (10-46)
Çapta % azalma	26±6,7

Mikroadenom ve makroadenom grupları karşılaştırıldığında, başlangıç PRL düzeyi ($p=0,009$) ve tedavi sonrası maksimal çap ($p<0,001$) bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü.

CAB tedavisine yanıt durumu için cinsiyete göre karşılaştırmalar yapıldığında erkek ve kadın cinsiyet arasında tedavi sonrası PRL ($p=0,026$) ve tedavi sonrası maksimal çap ($p=0,018$) arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tedavi öncesi maksimal çap ile PRL normalizasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,032$).

Çap yüzde değişimi ve cinsiyet ile PRL normalizasyonu arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı ($p=0,19$, $p=0,79$ sırasıyla) izlendi.

Tablo 15. Mikroadenom ve makroadenomlu hastaların tedaviye yanıt özelliklerinin ve CAB dozlarının karşılaştırılması

	mikroadenom	makroadenom	p değeri
Vaka sayısı	30	17	
PRL normalizasyonu	25 (%83,3)	10 (%58,8)	0,068
Başlangıç PRL(ng/ml)	148,6±50,8	876±358	0,009
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	12,8±16,79	101±78,3	0,135
Bazal maksimal çap(mm)	5,7±2,26	19±11,7	<0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	3,8±3,15	13±10,3	<0,001
Çapta azalma (%)	39.88±44.44	26±6,7	0,283
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	1,07±0,21	1,11±0,17	0,344
Tedavi sonrası CAB dozu (mg/hafta)	0,84±0,64	0,68±0,55	0,001

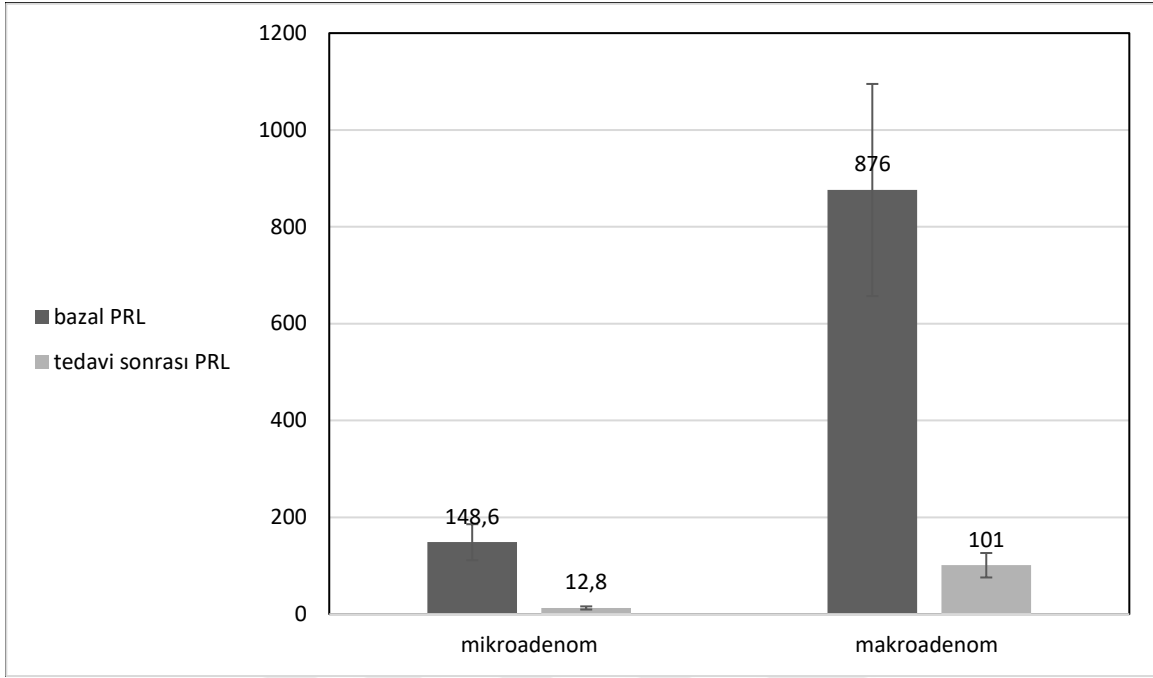
Tablo 16. Prolaktinomali hastalarda cinsiyete göre tedaviye yanıt özelliklerinin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	p değeri
Vaka sayısı	9	38	
Başlangıç PRL(ng/ml)	852±1505	307±742	0,119
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	174±442	14±17,8	0,026
Bazal maksimal çap(mm)	15,7±15,3	9,2±7,4	0,71
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	12,7±14,7	5,8±4,6	0,018
Çapta azalma (%)	26±32	37±41	0,483

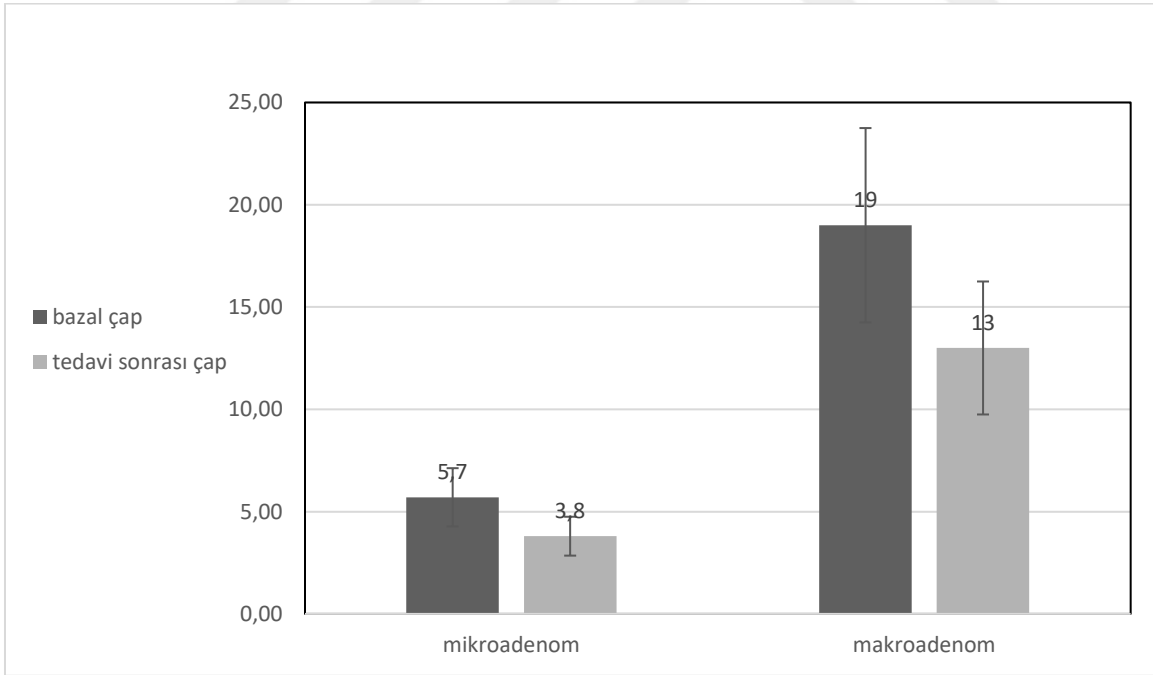
47 prolaktinoma hastasının 36 sında (%76,5) adenom boyutlarında küçülme olduğu, 10'unda (%21,2) adenom boyutlarının değişmediği, birinde ise adenom boyutunun arttığı görülmüştür. Hastaların 10'unda (%21,2) ise adenomun tamamen kaybolduğu gözlenmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. CAB tedavisiyle makroadenom ve mikroadenom grubunda adenom çap değişimi

	Makroadenom n:17 (%)	Mikroadenom n:30 (%)	Tüm vakalar n:47 (%)
Adenom tamamen kaybolmuş	0	10 (%33,3)	10(%21,2)
Adenom maksimal çapı azalmış	15 (%88,2)	10 (%33,3)	25(%53,2)
Adenom maksimal çapı aynı	1 (%5,9)	10 (%33,3)	11 (%23,4)
Adenom maksimal çapı artmış	1 (%5,9)	0 (% 0)	1 (%2,1)



Şekil 1. Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası PRL Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 2. Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası Maksimal Çapların Karşılaştırılması

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hasta grubumuzda kadın sayısının erkek sayısına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Prolaktinoma olmayan grupta kadın erkek oranı 114/15 (7,6/1) iken, prolaktinoma grubunda 38/9 (4,2/1) idi. Literatürdeki pek çok çalışmada mikroadenom grubunda kadın oranının daha fazla olduğu, makroadenom grubunda ise sayıların kabaca eşit olduğu görülmüştür^{39,55,56}. Bizim çalışmamızda ayrıca hem mikroadenom (30/6) hem de makroadenom (14/3) grubunda kadın oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalarımızın cinsiyete göre yaşları açısından ise fark görülmemiştir.

Çalışmaya alınan hastalarımızın %26,8 'inde hiperprolaktinemi nedeni prolaktinoma olup bu oran diğer çalışmalarda bahsedilen oranlarla benzerdir^{5,153}. Genellikle hipofiz adenomu tespit edilen hiperprolaktinemi vakalarında mikroadenom sıklığının %90 civarında olduğu belirtilmiş olsa da bizim çalışmamızda bu oran diğer çalışmalara göre düşüktür: prolaktinomalı hastaların %63,8'inde mikroadenom, %36,2'sinde makroadenom olduğu görülmektedir³⁹.

Çalışmamızda kadınlarda en sık rastlanan üç semptomun sırasıyla adet düzensizliği (%37,5), galaktore (%14,5), infertilite (%11,2) olduğu görülmüş olup literatürde semptom sıklıklarının farklı oranlarda görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Yaşları 30-44 arasında değişen 104 kadın hastanın yer aldığı ülkemizde yapılmış retrospektif bir çalışmada hastalarda %48 oranla en sık görülen başvuru yakınmasının infertilite, ikinci en sık yakınmanın %39 oranla başağrısı, üçüncü en sık yakınmanın ise %29 oranla oligomenore olduğu vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada galaktore sıklığı %24 oranında görülmüştür. Çalışmanın bir infertilite kliniğinde yapılmış olması infertilitenin bu derece yüksek oranda saptanmış olduğunu açıklayabilir⁷⁷. Bizim çalışmamızda daha önce bahsedildiği gibi infertilite oranının %11,2 civarında bulunmasının sebebi çalışmamızda pek çok farklı bölüme başvuran hastalar bulunduğu için olabilir.

Çalışmamızda hiperprolaktinemisi olan erkeklerde cinsel isteksizlik (%41,7), infertilite (%8,3) ve başağrısı (%8,3) en sık görülen üç yakınma olup, hem prolaktinoma grubunda hem prolaktinoma olmayan grupta oranlar benzerdir. Literatürü incelediğimizde erkeklerdeki bu semptom dağılımının hemen hemen aynı olduğu görülmektedir^{80,81}.

Prolaktinoması olmayan gruptaki hastalarda hiperprolaktineminin nedenlerini incelediğimizde en sık PKOS ile karşılaştık (tüm hastaların %29,5'i, kadın hastaların %33,3'ü). Mevcut literatürde PKOS ile hiperprolaktinemi arasındaki ilişki konusunda farklı bilgiler vardır. Ülkemizde Işık ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PKOS'lu hastaların %30'unda hafif düzeyde hiperprolaktinemi olduğu gösterilmiştir¹⁵⁴. Yine bu orana benzer oranda hiperprolaktinemi saptanmış olan çalışmalar mevcuttur¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Dopaminerjik mekanizmalardaki değişiklik nedeniyle PRL ve LH sekresyonunda değişiklikler olduğu ve bu nedenle PKOS'lu hastalarda hiperprolaktinemi görüldüğünü savunan çalışmalar mevcuttur^{158,159}. Su WH ve arkadaşları tarafından yapılan ve 479 kadının yer aldığı bir çalışmada hafif hiperprolaktinemili hastaların %64'ünün PKOS kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir¹⁶⁰.

Öte yandan PKOS'un hiperprolaktinemi ile ilişkili olmadığını savunan ve her iki durumun birbirinden bağımsız iki farklı hormonal durum olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur¹⁶¹⁻¹⁶⁴. Bu yüzden henüz PKOS ile hiperprolaktinemi ilişkisi tam olarak netleşmemiş olup klinik olarak hiperprolaktineminin PKOS bulgularını maskeleyebileceğini, PKOS ile hiperprolaktineminin sık olarak bir arada görülebileceğini akılda tutmak gerekir.

Gebeliğe bağlı hiperprolaktineminin hastalarımızın %3,9'unda görüldüğü gösterilmiş olup hiperprolaktinemili hastalar gebelik açısından mutlaka tetkik edilmelidir. Pek çok klinik hiperprolaktinemi kılavuzunda hiperprolaktinemi değerlendirilirken kadın hastalarda öncelikle gebeliğin dışlanması önerilmektedir⁵.

Hastalarımızın %82,2 sinin Endokrinoloji ve Kadın Hastalıkları Doğum polikliniğine başvurdukları görülmekteydi. Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran çok sayıda hiperprolaktinemili hasta olmasına rağmen hasta öykülerinin gizli olması nedeniyle sonrasında Endokrinoloji Polikliniği'ne de başvuran yalnızca 3 hasta çalışmaya alınabildi. Özellikle antipsikotik grubunda yer alan psikiyatrik ilaçların hiperprolaktinemiye sıkça yol açtığı düşünüldüğünde Psikiyatri Polikliniği'ne ne kadar fazla sayıda hastanın hiperprolaktinemiyle başvurduğu tahmin edilebilir. Çalışma başlangıcında taradığımız toplamda 649 hastanın 102'sinin (%15,7) ilk olarak Psikiyatri Polikliniği'ne başvurduğu görülmüş olup bu hastalar hasta öyküsüne ulaşılabilmesi veya dahil edilme kriterlerini karşılamadıkları gerekçesiyle çalışmaya dahil edilememiştir. Bu hastaların çoğunun ilaca bağlı hiperprolaktinemi olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda ilaca bağlı hiperprolaktinemi, prolaktinoması olmayan hastaların %20,9'unda, tüm vakaların ise %15,3 ünde görülmüştür. Çoğunlukla psikiyatri alanında kullanılan ilaçların dopaminerjik sistem üzerinden etki gösterdikleri için hiperprolaktinemiye daha sık sebep olduğu bilinmekte olup, çalışmamızda psikiyatri anamnezlerine sınırlı erişimimiz nedeniyle bu oranın bahsettiğimiz orandan çok daha yüksek olduğu düşünülebilir^{23,27}.

Literatürde çoğunlukla antipsikotik kullanan psikiyatrik hastalardaki hiperprolaktinemi sıklığı ve farklı antipsikotiklerin hangi sıklıkta hiperprolaktinemie sebep olduğu ile ilgili çalışmalar olup tüm ilaçlara bağlı hiperprolaktinemilerin sıklığı ve hiperprolaktinemiler içindeki oranını içeren bir çalışmaya rastlayamadık^{30,165}. Klinik uygulamalarda çok sık olarak kullanılan pek çok ilaç hiperprolaktinemiye sebep olabileceği için hiperprolaktinemili hastaların ayırıcı tanısında azımsanmayacak derecede sık görülen ilaca bağlı hiperprolaktinemi muhakkak düşünülmeli ve hastaların kullandığı ilaç öyküsü kaydedilmelidir. Hasta dosya kayıtlarını incelediğimiz çalışmamızda genel olarak merkezimizin ilaç sorgulama ve kaydetmede iyi durumda olduğu ancak daha fazla özen gerektiği kanaati oluşmuştur.

Hiperprolaktinemi kılavuzlarında kabergolin tedavisinin 1-2 mg/hafta dozunda başlanması tavsiye edilmekte olup merkezimizde prolaktinoma teşhisi koyulduktan sonra adenom boyutu, serum PRL düzeyi ve semptomlardan bağımsız olarak standart her hastaya 1 mg/hafta dozunda kabergolin tedavisi başlandığı görüldü⁵.

Çalışmamızda yer alan prolaktinomalı 47 hastanın 6'sının tanısının beyin cerrahisi bölümünce koyulup CAB tedavisi başlandıktan sonra bölümümüze refere edilmiş olduğu, bu 6 hastanın 4'üne 1,5 mg/hafta, birine 3 mg/hafta, birine 0,5 mg/gün dozunda CAB başlanmış olduğu gözlemlendi. Kabergolin dozuyla ilgili literatür tarandığında başlangıç dozunun genellikle 0,5-1 mg/hafta olduğu görülmüşken, farklı merkezlerde yapılmış çalışmalarda 11 mg/hafta dozuna kadar çeşitli dozlarda CAB tedavisi almakta olan hastaların varlığı da dikkati çekti^{102,166-168}.

PRL'nin CAB tedavisi ile normal aralığa kadar düşürülmesindeki başarı oranımız yayınlanmış çok sayıda çalışmadaki veriler ile paralellik göstermektedir (Tablo 18). Çalışmamızda CAB'nin prolaktinomalı tüm hastaların %74,4'ünde PRL değerini normal aralığa kadar azalttığı görüldü. Veriler mikroadenom ve makroadenom grupları karşılaştırılarak incelendiğinde de PRL'nin normal aralığa indirilme oranlarının sırasıyla %80 ve %58,8 olduğu görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,068). Prospektif ve retrospektif olarak yapılan çok sayıda çalışmada PRL

düzeyinin CAB tedavisi ile normal aralığa indirilmesi %61-96 oranında bildirilmektedir¹⁶⁹⁻¹⁷³.

Tablo 18. Çeşitli çalışmalarda CAB tedavisine yanıt ve yan etki oranları

	Hasta sayısı	PRL % normalizasyonu	% Küçülme	Yan etki
Ciccarelli	30	81	71	48
Ferrari	46	85	83	15
Ferrari	127	90	79	23
Webster	162	92	-	40
Webster	223	83	-	68
Biller	15	73	73	~0
Ciccarelli	48	91	70	4
Colao	27	85	48	22
Colao	23	83	61	4
Muratori	26	96	68	24
Cannavo	37	92	100	8
Colao	110	89	55	4,6
Di Sarno	116	86	79	3,3
Colao	272	92	74	-
Ferrari	65	61	66	25
Verhelst	455	86	67	13

Ülkemizde Sabuncu ve arkadaşlarının BRC ve CAB'nin karşılaştırıldığı çalışmasında hiperprolaktinematik hastalarda PRL normalizasyonu %82 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada idiyopatik ve mikroadenom toplamda bir grup olarak alınıp normalizasyon açısından bakıldığında PRL normalizasyonu %85, makroadenom grubunda %75 oranında bulunmuştur. Ancak bu çalışmada CAB kullanan hasta sayısının sadece 17 kişi olduğu ve vaka sayısı olarak bizim çalışmamızdan oldukça az olduğu görüldü¹⁷⁴. Berinder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 271 hiperprolaktinemili hastanın %71'inde PRL düzeyinde normalizasyon sağlanmıştır¹⁷⁵. Ferrari ve arkadaşlarının makroadenomlularda CAB tedavisiyle %61 oranında PRL normalizasyonu sağladıkları görülmüştür¹²⁴.

Yapılan küçük çaplı çalışmalarda dopamin agonist tedavisi kullanımıyla sperm sayısının, morfolojisinin, sperm hareketliliğinin özellikle de ileri hareketin düzeldiği görülmüştür. Sperm ve seksüel fonksiyonlarda düzelmenin CAB ile daha erken ve daha hızlı gerçekleştiği gösterilmiştir^{126,176,177}. Colao A ve arkadaşlarının 41 prolaktinoma tanılı erkekte 24 ay süreyle CAB kullananlarda yaptıkları çalışmada tedavinin 6 ve 12 aylık döneminde seminal değerlendirmede bozukluğun devam ettiği 24. ayda ise seminal parametrelerin kontrol grubuyla benzer özellik gösterdiği görülmüştür¹⁷⁸. Hiperprolaktinemisinin spermiyogenezde duraklamaya ve sperm hareketinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna benzer durum prepubertal testisin sitolojik incelemesinde de görülmektedir⁵⁵.

Sperm hareketliliğinin düzelmesi sperm sayısının düzelmesinden sonra olmaktadır. Erkek hastalarımızda infertilite sebebiyle başvuranlardan 2'sinde fertilizasyonun sağlandığı görüldü. Bunlardan birisi makroadenom, diğeri mikroadenom tanılıydı. Bu hastalarımızda CAB tedavisinin kaçınıcı ayında fertilizasyon sağlandığı ve sperm değerlendirilmesi hakkında dosya bilgisi bulunamadı.

Beklenildiği üzere, bazal PRL düzeyi prolaktinoma grubunda prolaktinoma olmayan gruptan daha fazla ve yine prolaktinomalar içerisinde de makroadenom grubunun bazal PRL düzeyinin daha fazla olduğu görüldü. Makroadenomlarda PRL düzeyinin genelde 250 ng/mL'nin üzerinde olduğu belirtilmektedir⁴². Ancak bizim 7 vakamızda PRL değeri 250 ng/mL'nin altındaydı. Bu durumun PRL salınım hızının yavaş olmasından kaynaklanabileceği düşünöldü. Yine de PRL düzeyi 100 ng/mL altında olanlarda nonfonksiyonel adenom veya multipl hormon salınımı yapan adenom olabileceği akla gelmelidir. Bizim vakalarımızda çoklu hormon salınımı olmadığı yapılan endokrin testlerle gösterilmiştir. Bu durum ayrıca tedavi seçeneği için de önemlidir. Nonfonksiyonel veya çoklu hormon salınımına neden olan adenomlarda tedavi seçeneği cerrahidir. Makroadenomlarda yanlış olarak PRL düzeyinin düşük olmasına neden olan "kanca" etkisi de dışlanmaya çalışılmalıdır⁶⁷.

CAB, başlangıçta sadece idiyopatik hiperprolaktinemi ve mikroprolaktinoma tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktaydı ancak makroadenomlarda diğeri tedavi seçenekleri ön planda tutulurdu¹⁰². Biller ve arkadaşlarının makroadenomu olan 15 hastanın 11'inde maksimal çapta %31±9,3 oranında küçölmeye yol açtığını gösteren çalışmasıyla CAB kullanım alanı makroadenomu da kapsamaya başlamıştır⁸⁹.

Hiperprolaktinemili 271 hastada CAB kullanımı ile yapılan bir çalışmada 83 prolaktinomali hastanın 24'ünde (%29) adenomun tamamen kaybolduğu, 42'inde (%51) küçüldüğü, 14'sinde (%17) aynı kaldığı, 3'ünde (%3,6) ise artış olduğu görülmüştür¹⁷⁵. Bizim çalışmamızda ise 47 prolaktinoma hastasının 36'sında (%76,5) adenom boyutlarında küçülme olduğu, 10'unda (%21,2) adenom boyutlarının değişmediği, birinde ise adenom boyutunun arttığı görülmüştür. Adenom boyutu artan bu hastanın makroadenomu olup tedaviyle PRL normalizasyonu sağlanmasına rağmen, bazal maksimal çapı 12 mm iken tedavi sırasında 13 mm ölçülmüştür. Bu farklılığın hipofiz MR ölçüm duyarlılığı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Adenom çaplarındaki değişim dikkate alındığında çalışmalarda küçülme oranlarının çok farklı olduğu bilinmekte olup prospektif ve retrospektif olarak yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde prolaktinomada %48-100 oranında küçülme olduğu görülmüştür.

Adenom boyutları değişmeyen 10 hastamızın tamamında CAB tedavisi ile PRL normalizasyonu sağlanmış olup, buna rağmen maksimal çapta değişiklik olmaması moleküler sebeplerle ilgili olabilir. Bu vakalarda D2 reseptör sayısının veya reseptör afinitesinin az olması neden olabilir⁶¹. Colao ve arkadaşlarının çalışmasında adenom çapında küçülmenin 3. yılda da devam ettiği gösterilmiştir¹²⁵.

Vakalarımızdan bazılarının CAB tedavi süresinin kısa olması da adenom çapının küçülmesi için gerekli sürenin yeterli olmadığını düşündürebilir. Adenomun gerçek manada küçüldüğünün volüm hesaplanmasıyla gösterilmesi daha doğru olacaktır. Çalışmamızda volüm hesaplaması yapılamadığından, adenom çapında küçülme maksimal çapta küçülme olmadan total volümde küçülme olmasına rağmen gösterilemediği de düşünülmüştür.

Bazı serilerde ise hem mikroadenom hem de makroadenomlarda CAB tedavisiyle % 26,1-36,4 gibi oranlarda adenomda küçülme ve tamamen kaybolmaya neden olduğu görülmüştür^{134,179}. Çalışmamızda ise hastaların 10'unda (%21,2) ise adenomun tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Bu serilerle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda hem mikroadenom, hem de makroadenom grubunda adenom çapında azalma ve tamamen kaybolma oranı oldukça yüksektir.

Makroadenomlu 181 hastanın dahil edildiği bir çalışmada CAB ile adenomda küçülme % 67 olarak saptanmışken bir diğer çok merkezli çalışmada daha önce başka bir dopamin agonist tedavisi almayanlarda %82,3 oranında küçülmeye neden olduğu görülmüştür^{94,124}. Colao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 110 makroadenom hastasından 52'sinde (%47,3) küçülme ve 24'ünde de tamamen kaybolma

görülmüştür¹²⁵. CAB tedavisiyle; Ferrari ve arkadaşları 62 hastadan 33'ünde %25 den fazla maksimal adenom çapında küçülme olduğunu, Cannavo ve arkadaşları 11 hastanın tamamında adenom volümünde küçülme olduğu, Ciccarelli ve arkadaşları 9 hastadan 6'sında %10-100 oranında küçülme olduğunu göstermişlerdir¹⁷⁹.

Bizim çalışmamızda da CAB tedavisiyle mikroadenom ve makroadenom gruplarında adenom maksimal çapında belirgin şekilde küçülme olduğu görüldü ($p<0,001$). Ayrıca, hiperprolaktinemili hastaların çoğunda CAB'ın 1 mg/hafta dozunda uygulanmasının PRL düzeylerinin normalizasyonunun sağlanmasında ve radyolojik bulguların (adenom çapının küçültülmesinde) düzeltilmesinde yeterli olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız merkezimizde prolaktinoma tedavi başarısının dünyadaki diğer merkezlerle hemen hemen aynı olduğunu göstermiş olmasının yanısıra ilaca bağlı hiperprolaktineminin literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak oldukça yüksek oranda olduğunu göstermesi bakımından da önemlidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda merkezimizde tanı konulan hiperprolaktinemili hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1. Merkezimizde laboratuvarında hiperprolaktinemisi tespit edilen hastaların çoğuna ileri tetkik yapılmadığı, bu hastaların anamnezlerinde ciddi eksiklikler olduğu görülmüştür.
2. Hiperprolaktinemili hastalarda prolaktinoma en sık nedenken, ilaç ve PKOS'un diğer en sık sebeplerden olduğu saptanmıştır.
3. Bu hastaların çoğunluğu en sık Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurmakta, gerek görülürse tarafımıza refere edilmektedir.
4. Hastanemiz beyin cerrahisi bölümünce de prolaktinoma tanısı koyulmakta ve tedavisi başlanabilmektedir. Sınırlı sayıdaki bu hastaların anamnez kayıtları eksik olup bu hastalara gerekli hormon incelemelerinin yapıldığı ancak tedaviye zaman zaman standart dozdan daha yüksek dozda başlandığı görülmüştür.
5. Merkezimizin prolaktinomalı olgularının kabergolin tedavisine verdikleri yanıtlar ve başarı oranlarımız dünyanın değişik bölgelerindeki referans merkezleriyle hemen hemen aynıdır. Ancak diğer bölümler kadar olmasa da hasta kayıtlarımız ve takiplerimizde minör eksiklikler farkedilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen bu sorunlara yönelik önerilerimiz şu şekilde sıralanabilir:

1. Herhangi bir şekilde hiperprolaktinemisi saptanan bir hastada doğru tanının konulması, hipofizer hormon yetersizliği gibi bazı durumların tedavisinin gerekebileceği ve takibinin daha uygun yapılması açısından bu hastaların Endokrinoloji bölümüne yönlendirilmesi daha uygun olacaktır.
2. Bu hastalarda fizyolojik nedenler ve prolaktinoma ekarte edildikten sonra ilaçlar ve PKOS yönünden hasta dikkatlice değerlendirilmeli ve çoğu ilacın nadiren de olsa hiperprolaktinemi yapabileceği unutulmamalıdır.
3. Bu hastaların takip ve tedavisi bakımından Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüyle ortaklaşa ve uyum içinde çalışılmalıdır.

4. Hastanemiz Beyin Cerrahisi bölümünde prolaktinoma tanısı koyulup öncelikle cerrahi düşünülmeyen hastaların bölümümüze yönlendirilmesi daha uygun olabilir.
5. Tedavi başarımız oldukça yüksek, takiplerimiz oldukça iyi olsa da kayıt tutmada yer yer eksiklerimizin olduğu görülmektedir. Hasta sayımız ne kadar çok olursa veya polikliniğimiz ne kadar yoğun olursa olsun takip ettiğimiz hastalarımızın takip ve tedavilerinin daha uygun yapılabilmesi için bu gibi özellikli hastalar için takip kayıtları ve anamnezlere daha da dikkat etmeye gayret edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2016
2. Delitala G. Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. In: Grossman A, ed. Clinical Endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Science;1998:138–147.
3. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 44 (12 Suppl): 1075-1084,1999.
4. Webster J, Scanlon MF. Prolactinomas. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JA, eds. Clinical Endocrine Oncology. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:189–194
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273.
6. Ferrari C, Mattei A, Melis GB, Paracchi A, Muratori M, Faglia G, Sghedoni D,Crosignani PG.Cabergoline: long-acting oral treatment of hyperprolactinemic disorders. J Clin Endocrinol Metab. Jun;68(6):1201-6, 1989.
7. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation.Drugs 49: 255-279, 1995.
8. Jonathan S. Berek.: Prolaktin anomallikleri (bölüm 5). Novak Jinekoloji, bölüm 5, 2004:13.baskı;896.
9. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of PRL. Reproduction 133(2):361–9,2007.
- 10.Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. 2008,Williams Textbook of Endocrinology,Elsevier Saunders, Philadelphia, 180-192s
11. Gellersen B, DiMattia GE, Friesen HG, Bohnet HG. Prolactin (PRL) mRNA from human decidua differs from pituitary PRL mRNA but resembles the IM-9-P3 lymphoblast PRL transcript. Mol Endocrinol 1989;64:127-130.

12. Pellegrini I, Lebrun J-J, Ali S, Kelly PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992;6:1023-1031.
13. Y. N. SINHA. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr rev* 1995;16:354-369.
14. Handwerger S, Richards RG, Markoff E. The physiology of decidual prolactin and other decidual protein hormones. *Trends Endocrinol Metab* 1990;3:91-95.
15. Kenneth L. Becker, C. Ronald Kahn, Robert W. Rebar. Prolactin and its disorders (chapter 13). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2002; Third edition on cd-rom:37.
16. Franchimont P, Dourcy C, Legros JJ, et al. Prolactin levels during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1976; 5:643.
17. Carlson HE. Prolactin stimulation by protein is mediated by amino acids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:7.
18. Boyd AED, Spare S, Bower B, Reichlin S. Neurogenic galactorrhea-amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1374.
19. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455-1461,1998.
20. Vance MI, Thorner MO. Prolactin: Hyperprolactinemic syndromes and management. In
21. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1085-1090.
22. Molitch ME. Disorders of Prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(3): 585-610,2001
23. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 80:1050-7,2005.
24. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, et al. Hyperprolactinemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol* 45(5):571-5,1996.
25. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 2014; 55:29.
26. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000; 6:425.
27. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008; 11:209.

28. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085.
29. Rivera JL, Lal S, Ettigi P, et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:273.
30. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2008; 22:56.
31. Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol* 1997; 11:345.
32. Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17:1.
33. McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RA. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:1148.
34. Sowers JR, Sharp B, McCallum RW. Effect of domperidone, an extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:869.
35. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, et al. Effects of methyldopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1976; 1:1186.
36. Lee PA, Kelly MR, Wallin JD. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. *JAMA* 1976; 235:2316.
37. Fearington EL, Rand CH Jr, Rose JD. Hyperprolactinemia-galactorrhea induced by verapamil. *Am J Cardiol* 1983; 51:1466.
38. Veldhuis JD, Borges JL, Drake CR, et al. Divergent influences of the structurally dissimilar calcium entry blockers, diltiazem and verapamil, on thyrotropin- and gonadotropin-releasing hormone-stimulated anterior pituitary hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:144.

39. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37(1):67-99,2008.
40. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64(20):2291–314,2004.
41. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65(2):265-73,2006.
42. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349(21):2035–41,2003.
43. Mann Mah P, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Seminars in reproductive medicine* 2002;4:365-373.
44. Degroot LJ, Jameson JL, eds. 2006, *Endocrinology*, 5.baskı, Vol1, Elsevier Saunders, Philadelphia, 485-494s
45. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:599.
46. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2743.
47. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, et al. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:339.
48. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:633.
49. Vekemans M, Robyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *BMJ* 1975; 4:738.
50. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(2):331-8,2008
51. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 68(2):412–8,1989.
52. Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 58(1):72–7,1992.

53. Webster J, Scanlon MF. Prolactinomas. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JA, eds. *Clinical Endocrine Oncology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:189–194
54. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 8(1):3-6,2005.
55. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 148:325–331,2003.
56. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:359–364,1994.
57. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Review. *Endocr Rev*. 27(5):485-534,2006.
58. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, et al. PRL secreting adenomas in male patients. Review. *Pituitary*. 8(1):39-42,2005.
59. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2102–2107,1197.
60. Corenblum B, Sirek AM, Horvath E, et al. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:857.
61. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220–240
62. Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PH. Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Ann Intern Med* 1979; 91:41
63. Walker JD, Grossman A, Anderson JV, et al. Malignant prolactinoma with extracranial metastases: a report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:411.
64. DeGroot LJ, ed. *Textbook of Endocrinology*, 2. baskı. Philadelphia. WB Saunders 1989;408-418s.
65. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296:589.

66. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:184.
67. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:305.
68. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery* 1998; 42:913.
69. Horwitz GA, Miklovsky I, Heaney AP, et al. Human pituitary tumor-transforming gene (PTTG1) motif suppresses PRL expression. *Mol Endocrinol* 17(4):600–9,2003.
70. Sigala S, Martocchia A, Missale C, et al. Increased serum concentration of nerve growth factor in patients with microprolactinoma. *Neuropeptides* 38(1):21–4,2004.
71. Fiorentini C, Guerra N, Facchetti M, et al. Nerve growth factor regulates dopamine D(2) receptor expression in prolactinoma cell lines via p75 (NGFR)-mediated activation of nuclear factor-kappaB. *Mol Endocrinol* 16(2):353–66,2002
72. Sarkar DK. Genesis of prolactinoma: studies using estrogen-treated animals. *Front Horm Res* 35:32–49,2006.
73. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinoma. *Pituitary* 8(1):7–15,2005.
74. Finelli P, Pierantoni GM, Giardino D, et al. The High Mobility Group A2 gene is amplified and overexpressed in human prolactinoma. *Cancer Res* 62(8):2398–405,2002.
75. Seppälä M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1976; 1:229.
76. Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol* 1976; 47:486.
77. Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84:181.

78. 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.
79. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:74–77.
80. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978; 299:847.
81. Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 1979; 32:556.
82. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:236.
83. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:81.
84. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80(4):1523–631,2000.
85. Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, et al. Technology insight: measuring PRL in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3):279–89,2007.
86. Quinn AM, Rubinas TC, Garbincius CJ, et al. Determination of ultrafilterable PRL: elimination of macroprolactin interference with a monomeric PRL-selective sample pretreatment. *Arch Pathol Lab Med* 130(12):1807–12,2006
87. Naidich, M.J. & Russell, E.J. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28, 45–79,1999.
88. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 1987; 48:67.
89. Biller BMK, Molitch M, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 81(6):2338–2343,1996.
90. Molitch ME. Medical treatment of prolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* ;28(1):143–69,1999.
91. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 59(3):671–3,1993.

92. Fahy UM, Foster PA, Torode HW, et al. The effect of combined estrogen / progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 6(3):183–8,1992.
93. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 58(2):69–73,1998.
94. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2518.
95. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(1):26–31,2005.
96. Wass JA. When to discontinue treatment of prolactinoma? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2(6):298–9,2006.
97. Van 't Verlaat JW, Crougns RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:175.
98. Bronstein MD. Potential for long-term remission of microprolactinoma after withdrawal of dopamine-agonist therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2(3):130–1,2006.
99. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 44(3):175–80,1992.
100. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(3):299–303,1996.
101. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on PRL levels in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(3):295–300,2001.
102. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:904.
103. Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4721.

104. Motta T, de Vincentiis S, Marchini M, et al. Vaginal cabergoline in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics. *Fertil Steril* 1996; 65:440.
105. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:855–858
106. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412–418.
107. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984; 100:78.
108. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1:33.
109. Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1178.
110. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, et al. G . Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 11:787–800,2002.
111. Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78:189–225,1998.
112. Gen M, Uozumi T, Ohta M, et al. Necrotic changes in prolactinoma after long term administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 59(3):463–70,1984.
113. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14:228–238.
114. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with highdefinition computerised tomography. *Lancet* 1984;2:187–192
115. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(3):555-574
116. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K. in vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocr J* 1995;42:153-161.

117. Jochle W, Arbeiter K, Post K et al. Effects on pseudo-pregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J Reprod Fertil* 1989;39:199-207.
118. Vestergren JP, Onclin K, Silva LD et al. Abortion induction in the cat using prostaglandin F2 alpha and a new antiprolactinic agent cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993;47:411-417.
119. Pontiroli AE, Viberti GC, Mangili R et al. Selective and extremely long inhibition of prolactin release in man by 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'allylergoline-8'-b-carbonyl) urea-diphosphate (FCE 21336). *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:433-438.
120. Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM et al. Dose related prolactin-inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal and hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:541-545.
121. Cocchiara G, Strolin Benedetti M. Excretion balance and urinary metabolic pattern of cabergolin in man. *Drug Metab Drug Interact* 1992;10:199-211.
122. Battaglia R, Strolin Benedetti M et al. Disposition and urinary metabolic pattern of cabergolin, a potent dopaminergic agonist, in rat, monkey and man. *Xenobiotica* 1993;23:1377-1389.
123. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. *Clin Endocrinol* 1993;39:323-329.
124. Ferrari CI, ABS R, Bevan JS et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-413
125. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. 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.
126. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998;138:286-293.

127. Ciccarelli E, Giusti M, Miola A et al. Effectiveness and tolerability of long-term treatment with cabergoline, a new lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:725-728.
128. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM et al. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1992;126:489-494.
129. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P et al. Long-term treatment with cabergoline a new long-lasting ergoline derivative in idiopathic or tumorous hyperprolactinemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1997;20:547-551.
130. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:537-546.
131. Colao A, Abs R, Barcena DG et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (oxf)* 2007 29 Aug.
132. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment in hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986;315:542-546.
133. Colao A, Di Somma C, Loche S et al. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(3):319-327.
134. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F et al. Prolactinomas resistant to standard dopamin agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.
135. European multicenter study group for cabergolin in inhibition of lactation. Single dose cabergolin versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, doubleblind, multicenter study. *Br Med J* 1991;302:1367-1371.
136. Pastor P, Tolosa E. Cabergoline in the treatment of Parkinson's disease. *Neurologia*. 2003 May;18(4):202-9.
137. Kenangil G, Ozekmekçi S, Koldas L, et al. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 May;109(4):350-353.
138. ABS R, Versholst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of akromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378.

139. Colao A, Ferone D, Lastoria S et al. Hormone levels and tumor size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically nonfunctioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with 123 I-methoxybenzamide. *Clin Endocrinol* 2000.
140. Sonino N, Boscaro M. Medical therapy for cushing's disease. *Advances in pituitary tumor therapy (Molitch ME)* 1999:211-222.
141. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F et al. Complete remission of Nelson's syndrome after 1 year treatment with cabergoline: a case report. *J Endocrinol Invest* 1999;22:860-865.
142. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of PRL-secreting pituitary adenomas:early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7):3180–6,2002.
143. Thomson JA, Davies DL, McLaren EH, et al. Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *BMJ* 309(6966):1409–10,1994.
144. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, et al. Predictive value of serum PRL levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 97(2):307–14,2002.
145. Nelson AT Jr, Tucker HS Jr, Becker DP. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 61(3):577–8,1984.
146. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, et al. Bromokriptin: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 2:657-658,1982
147. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, et al. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 44:254–263,1999.
148. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:541–556,1987
149. Giovanelli M, Losa M, Mortini P, et al. Surgical results in microadenomas. *Acta Neurochir Suppl* 65:11–12,1996.

150. Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, et al. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 12:640–642,1983.
151. Laws Jr ER, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:119–131,1999. 62
152. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 18:507–512,2004.
153. Lee D-Y, Oh Y-K, Yoon B-K, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. 206:213.e1-5.
154. Işık AZ, Gülekli B, Zorlu CG, Ergin T, Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43:183–185.
155. Duignam NM. Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976;83:593.
156. Falaschi P, Frajese G, Rocco A, Toscano V, Sciarra F. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *J Steroid Biochem*. 1977;8:13.
157. Coremblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril*. 1982;38:549–552.
158. Prelevic GM, Wurzbürger MI, Peric LJA. Acute effects of L-dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic and normoprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1987;10:389–395.
159. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:812–819.
160. Su HW, Chen CM, Chou SY, Liang SJ, Hsu CS, Hsu MI. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Jan;27(1):55-62.

161. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001 Mar;28(1):77-84.
162. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, Dewailly D. Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011 Mar;39(3):141-5
163. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007 Jun;68(2-3):98-105.
164. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(1):53-8.
165. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, Josiassen R (2004) Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 65: 1491–1498.
166. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A 2001 Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5256–5261.
167. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K 2008 Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4721–4727.
168. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J 1995 [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized doubleblind study]. *Presse Med* 24:753–757.
169. Moriando P, Travaglini P, Nissim M, et al. Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:764–772.
170. Zarate A, Canales ES, Cano C, et al. Follow-up of patients with prolactinoma after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983; 104:139–142
171. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, et al. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3578–3582.

172. Rasmussen C, Bergh T, Wide L. Prolactin secretion and menstrual function after longterm bromocriptine treatment. *Fertil Steril* 1987; 48:550–554.
173. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type-2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:53–60.
174. Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, et al. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med.* 40(9):857-61,2001.
175. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 63(4):450-5,2005.
176. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(4):1704-11,2004.
177. Verges B, Bourelli F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1) : Data from the France- Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 457-465,2002.
178. Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F, et al. Chronic treatment with CV 205-502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol.* 135(5):548-52,1996.
179. Cannavò S, Curtò L, Squadrito S, et al. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest.* May;22(5):354-9,1999.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PRL	: Prolaktin
CAB	: Kabergolin
BRC	: Bromokriptin
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Lüteinizan Hormon
GnRH	: Gonadotropin uyarıcı hormon
MR	: Magnetik rezonans
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller

Sayfa No:

- Şekil 1.** Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası PRL Düzeylerinin Karşılaştırılması 43
- Şekil 2.** Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası Maksimal Çapların Karşılaştırılması 43



TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No:
Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri	16
Tablo 2. Hiperprolaktinemili hastalarda semptom ve bulgular	17
Tablo 3. Hiperprolaktinemide tedavi endikasyonları	20
Tablo 4. Prolaktinomada cerrahi endikasyonlar	31
Tablo 5. Hiperprolaktinemili hastaların tanı dağılımları	35
Tablo 6. Hiperprolaktinemili hastaların bazı özellikleri	35
Tablo 7. Hiperprolaktinemili hastalarda semptomlar	36
Tablo 8. Prolaktinoması olmayan hastaların ilk başvurduğu poliklinikler	37
Tablo 9. Prolaktinoma olmayan hastalarda hiperprolaktineminin nedenleri	38
Tablo 10. İlaça bağlı hiperprolaktinemilerde bu duruma neden olan ilaç	38
Tablo 11. Prolaktinoma grubundaki hastaların başvuru nedenleri	39
Tablo 12. Prolaktinomalı hastalarda CAB başlangıç ve idame dozu	40
Tablo 13. Mikroadenom grubunda CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu, PRL ve çap yüzde değişimi	41
Tablo 14. Makroadenom grubunda CAB tedavisiyle PRL normalizasyonu, PRL ve çap yüzde değişimi	41
Tablo 15. Mikroadenom ve makroadenomlu hastaların tedaviye yanıt özelliklerinin ve CAB dozlarının karşılaştırılması	42
Tablo 16. Prolaktinomalı hastalarda cinsiyete göre tedaviye yanıt özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 17. CAB tedavisiyle makroadenom ve mikroadenom grubunda adenom çap değişimi	42
Tablo 18. Çeşitli çalışmalarda CAB tedavisine yanıt ve yan etki oranları	47