

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**CABERGOLİN KULLANAN HİPERPROLAKTİNEMİK
HASTALARIMIZIN TEDAVİYE CEVAPLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

**YANDAL TEZ
Dr. Uğur Alp GÖKSU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Hakkı KAHRAMAN**

SAMSUN-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Tablo listesi	II
Şekil listesi	III
Kısaltmalar	IV
Özet	V
Abstract	VII
1- Giriş ve Amaç	1
2- Genel Bilgiler	3
2.1 Prolaktinin Sentez ve Salınımı	3
2.2 Hiperprolaktinemi	3
2.3 Prolaktinoma	5
2.3.1 Prolaktinoma - Patogenez	7
2.4 Hiperprolaktinemide Klinik Bulgular	8
2.5 Hiperprolaktinemide Laboratuar Değerlendirme	11
2.6 Hiperprolaktinemide Radyolojik Görüntüleme	12
2.7 Hiperprolaktinemide Tedavi	13
2.7.1 Hiperporlaktinemide Medikal Tedavi	15
2.7.1.1 Dopamin Agonistlerin Etki mekanizması	16
2.7.1.2 Bromokriptin	17
2.7.1.3 Cabergolin	18
2.7.2 Prolaktinomada Cerrahi Tedavi	19
2.7.3 Prolaktinomada Radyoterapi	20
3- Materyal - Metod	21
4- Bulgular	25
5- Tartışma	41
6- Sonuçlar	54
7- Kaynaklar	55

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo-1: Hiperprolaktinemi Nedenleri	9
Tablo-2: Hiperprolaktinemi Hastalarında Belirti ve Bulgular	11
Tablo-3: Hiperprolaktinemide Tedavi Endikasyonları	16
Tablo-4: Prolaktinomada Cerrahi Endikasyonlar	20
Tablo-5: Hiperprolaktinemili Hastaların Tanı Dağılımları	25
Tablo-6: Hiperprolaktinemi Hastaların Özellikleri	25
Tablo-7: Hiperprolaktinemili Hastalarda Semptomlar	26
Tablo-8: Hiperprolaktinematik Grubun CAB Tedavisine Cevap Oranları	26
Tablo-9: Cabergolin Kullanımına Klinik Semptomların Cevap Oranları	27
Tablo-10: Hiperprolaktinemili Hastalarda CAB Kullanımında Görülen Yan Etkiler	27
Tablo-11: Hiperprolaktinemili Hastalardan CAB Tedavi Sonrası İlacı Kesilenler	27
Tablo-12: Makroadenumlu Hastaların CAB Tedaviyle PRL Normalizasyonu, PRL ve Çap Yüzde Değişimi	28
Tablo-13: Makroadenom'lu Hastalarda Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Karşılaştırılması	29
Tablo-14: Mikroadenom Grubunda CAB Tedaviyle PRL Normalizasyonu, PRL ve Çap Yüzde Değişimi	29
Tablo-15: Cabergolin Kullanan Mikroadenumlu Hastalarda Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Özelliklerinin Karşılaştırılması	31
Tablo-16: Prolaktinoma'lı Hastaların Klinik Semptomları	32
Tablo-17: Prolaktinoma Tanılı Kadın ve Erkeklerde CAB Tedavisinin Sonuçları	34
Tablo-18: Prolaktinoma'lı Hastalarda CAB Tedavisi ile PRL Normalizasyonu, Bazal Maksimal Çap Değişim	34
Tablo-19: Prolaktinoma Tanılılarda Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Karşılaştırılması	35
Tablo -20: İdiyopatik Hiperprolaktinemili Grubun Özellikleri	36
Tablo -21: Makroadenom ,Mikroadenom ve İdiyopatik Hiperprolaktinemili Tanılı Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması	37
Tablo- 22: Cabergolin Tedaviyle Makroadenom, Mikroadenom ve Prolaktinoma Grubunda Adenom Çap Değişimi	38
Tablo -23: Cabergolin Kullanımıyla PRL Normalizasyonu, Adenom Çapında Küçülme ve Yan Etki Oranı	42

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA NO
Şekil-1: Cabergolin Tedaviyle Makroadenom Grubunda PRL Düzeyinde Değişim	30
Şekil-2: Cabergolin Tedaviyle Makroadenom Grubunda Bazal Maksimal Çap Değişimi	30
Şekil-3: Cabergolin Tedaviyle Mikroadenom Grubunda PRL Düzeyinde Değişim	33
Şekil-4: Cabergolin Tedaviyle Mikroadenom Grubunda Bazal Maksimal Çap Değişimi	33
Şekil-5: Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası PRL Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Şekil-6: Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası Maksimal Çapların Karşılaştırılması	39
Şekil-7: PRL Düzeyiyle Adenom Bazal Maksimal Çap Arasındaki İlişki	40

KISALTMALAR

Bromokriptin	: BRC
Cabergolin	: CAB
Heparin –bağlayıcı sekretuar değiştirici gen	: hst
High- mobility group A nonhistone chromosomal proteins	: HMGAs
Hipofiz tümör değiştirici gen	: PTTG
Fibroblast growth factor	: FGF
Folikül stimulan hormon	: FSH
Gonadotropin uyarıcı hormon	: GnRH
Lütenizan hormon	: LH
Magnetik rezonans	: MR
Multipl Endokrin Neoplazi Tip -1	: MEN -1
Nöron büyüme faktörleri	: NGF
Prolaktin	: PRL
Prolaktin salınımı uyaran faktörler	: PRFs
Prolaktin salınımını inhibe eden faktörler	: PIFs
Siklik adenozin monofosfat	: cAMP
Tirotropin releasing hormon	: TRH
Tip 2 dopamin reseptörleri	: D2 reseptörü

Özet

Hiperprolaktineminin en sık sebebi prolaktin (PRL) sekrete eden hipofizer adenomdur (prolaktinoma). Diğer nedenler; idiyopatik hiperprolaktinemi, santral etkiyle PRL salınımını arttıran ilaçlar ile daha az sıklıkla primer hipotiroidizm ve hipofiz sap basısı yapan non fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Etiyolojik ayrımın yapılması hastanın tedavi edilmesinde seçilecek yöntem açısından son derece önemlidir. İdiyopatik hiperprolaktinemi tedavisi sadece medikal yöntemle yapılırken, prolaktinoma tedavisi medikal, cerrahi veya radyoterapi olabilmektedir.

Yıllar önce prolaktinoma tedavisinde cerrahi uygulama ilk tedavi yöntemi iken günümüzde mikroadenom tedavisinde cerrahi kararı verilmemektedir. Makroadenom tanılı hastalarda ise eşlik eden semptomlara göre klinisyen tarafından farklı yaklaşımlar olmaktadır.

Hiperprolaktineminin medikal tedavisinde bromokriptinle (BRC) tecrübenin fazla olmasına rağmen yan etkinin fazla olması ve günde iki veya üç kez alınmak zorunda kalınması, daha az yan etkili, kullanımı daha kolay ve tedavi başarısı daha yüksek olan cabergolin (CAB) tedavisini ön plana çıkarmıştır. Biz de çalışmamızda retrospektif olarak hiperprolaktinemili hastalarımızın dosya bilgilerini tarayarak bunlardan farmakolojik tedavi olarak sadece CAB kullanımı ile PRL düzeyleri, adenom çapının değişimi, klinik semptomların durumu ve ilaç yan etkileri hakkında dökümantasyon oluşturmayı amaçladık.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde 15 idiyopatik hiperprolaktinemi, 25 makroprolaktinoma, 46 mikroprolaktinoma tanılı hasta çalışmaya alındı. CAB tedavisiyle hiperprolaktinemisi olan hastaların %88,2'inde klinik semptomların düzeldiği, %73,3'ünde PRL'in normalizasyonu sağladığı görüldü. Prolaktinomaların %39,4'ünde (n:28) adenomun tamamen kaybolduğu, %47,9'unda (n:34) adenom maksimal çapın azaldığı, %11,3'ünde (n:8) adenom maksimal çapın değişmediği, %1,3'ünde (n:1) adenom maksimal çapının arttığı görüldü. Makroadenom tanılı hastalardan CAB tedavisinin yanında cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında tedavi sonrası maksimal çap, adenomun tamamen kaybolma ve çapında azalma yüzdesi olarak fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Beş hasta ilaca bağlı yan etki belirtti, ancak yan etki nedeniyle ilaç tedavisinin sonlandırıldığı hasta olmadı.

Bu çalışmanın sonuçları hiperprolaktinemili hastaların çoğunda CAB'ın haftada bir kez 0,5 mg dozunda uygulanmasının iyi tolere edilebilmesinin yanı sıra PRL düzeylerinin normalizasyonunu sağlamada, klinik semptomların iyileştirilmesinde ve radyolojik bulguların düzeltilmesinde (adenom çapının küçülmesi) iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Cabergolin, hiperprolaktinemi, idiyopatik, makroadenom, mikroadenom

Abstract

The main cause of hyperprolactinemia is the PRL secreting pituitary adenomas (Prolactinoma). The other causes are idiopathic hyperprolactinemia, drugs, and non functional pituitary tumors that makes pressure on the pituitary stalk. To determine the etiology of hyperprolactinemia is very important to decide the management protocol. While the management of idiopathic hyperprolactinemia is medical, in prolactinoma medical therapy, surgery or radioterapy could be chose.

Years ago surgery was the first choise of therapy in prolactinomas. But nowadays we don't prefer surgery in microadenomas. In macroadenomas according to the symtoms the clinician have different options.

Since we have more experience with bromocriptin in the medical treatment of hyperprolactinemia, its side effects and short half time makes cabergolin (CAB) more favorable. CAB has minimal side effects, long half time, and is more effective in the treatment. In this study we studied the PRL levels, tumor diameter, clinical symptoms, and drug side effects in the patients with hyperprolactinemia who treated with CAB retrospectively.

Fifteen patients with idiopathic hyperprolactinemia, 25 patients with macroadenomas, 46 patients with microadenomas treated with CAB was included to the study from Ondokuz Mayıs Univercity, Faculty of Medicine Department of Endocrinology.

After treatment improvoment in clinical symtoms was % 88,2, normalization of PRL levels was % 73,3 in hyperprolactinemic patients. In patients with prolactinoma adenom disapperead in % 39,4, adenom maximal diameter reduced in % 47,9, adenom maximal diameter did not change % 11,3, and adenom maximal diameter increase in % 1,3 of patients. There was no difference in maximal diameter, tumor disseperance, and percent of tumor shrinkage between the patients with macroadenomas who had surgery additional to CAB and the patients who had no surgery. Five patients (% 5,8) reported side effects, but drug withdrawal was not needed.

Our results show that treatment with CAB in the dosage of 0,5 mg / week has a good tolerability, and effective in normalizing PRL levels,improving clinical symtoms, reducing the tumor size.

Key words: cabergolin, hyperprolactinemia, idiopathic, macroadenomas, microadenomas.

1- Giriş ve Amaç

Hiperprolaktinemi, hipotalamo – hipofizer aksın en sık karşılaşılan endokrin bozukluklarından birisidir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Klinik semptomlar kadınlarda amenore, infertilite ve galaktore; erkeklerde ise libido azalması ve impotanstır (1). En sık sebebi prolaktin (PRL) salgılayan hipofizer adenomdur (prolaktinoma). Diğer nedenler; idiyopatik hiperprolaktinemi, santral etkiyle PRL salınımı arttıran ilaçlar, daha az sıklıkla primer hipotiroidizm, hipofiz sap basısı yapan non fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Etiyolojik ayrımın yapılması hastanın tedavi edilmesinde seçilecek yöntem açısından son derece önemlidir. İdiyopatik hiperprolaktinemi tedavisi sadece medikal yöntemle yapılırken; prolaktinoma tedavisi medikal, cerrahi veya radyoterapi olabilmektedir.

Yaklaşık 30 yıl önce prolaktinoma tedavisinde transsfenoidal cerrahi iyi bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktaydı. Ancak hiperprolaktinemi tanısı içerisinde önemli yer tutan mikroadenom ve makroadenom tanılı hastaların tedavisinde yıllar içerisinde oldukça önemli değişiklikler olmuştur. Yıllar önce adenom tedavisinde cerrahi uygulama ilk tercih edilen yöntem iken, günümüzde mikroadenom tedavisinde hiç önerilmemektedir. Makroadenom tanılı hastalarda ise eşlik eden semptomlara göre klinisyenler tarafından farklı yaklaşımlar olmaktadır.

Radyoterapi prolaktinoma tedavisinde öncelikli olarak önerilmemektedir. Bu tedavi daha çok medikal ve cerrahi tedavilerine rağmen büyümeye devam eden prolaktinomalı hastalarda kullanılmaktadır.

Hiperprolaktinemili hastaların tedavisinde asıl ilerleme etkili ilaçların geliştirilmesiyle olmuştur. Dopamin agonistleri 1972 yılından beri kullanılmaktadır (2). Ülkemizde ve diğer ülkelerde bu konuda en çok kullanılan ve klinik tecrübe edilen ilaç BRC olmuştur. BRC'nin PRL düzeyini azaltmada veya normal düzeye indirmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (1-4). Ancak BRC kullanan vakaların yaklaşık % 69'unda bulantı, kusma, baş ağrısı, halsizlik, karın krampları, nazal konjesyon, konstipasyon, ishal ve baş dönmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir (2). Ayrıca bu ilacın günde iki veya üç kez alınmak zorunda kalınması da hastalar açısından oldukça önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Hiperprolaktinemili hastalarda tip 2 dopamin reseptörlerine (D2) daha fazla bağlanan ve uzun yarı ömürlü olmasından dolayı haftada bir veya iki kez alınan cabergolin (CAB) kullanılmaktadır (5). CAB kullanımına bağlı yan etkinin daha az olması hem hekim hem de hasta tarafından daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur.

Bu çalışmada hiperprolaktinemisi olan hastaların dosyalarını retrospektif olarak tarayarak, sadece CAB ile tedavi edilen hastaların PRL düzeyleri, adenom çapının değişimi, klinik semptomların durumu ve ilaç yan etkileri hakkında dökümantasyon oluşturulması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1 Prolaktinin Sentez ve Salınımı

Prolaktin, hipofizde laktotrof hücreler tarafından salınan protein yapısında bir hormondur (6,7). PRL 199 aminoasit içeren polipeptid yapıda olup 6. kromozom tarafından kodlanır (6,8). Dolaşımında monomerik PRL (little PRL; 23 kd), dimerik PRL (big PRL; 48 kd) ve polimerik PRL (big big PRL; > 100) formlarında bulunabilir (9). PRL'in monomerik formu biyolojik olarak en aktif formdur. PRL'nin salınımını, PRL salınımı yapan faktörler(PRFs) ve PRL salınımını inhibe eden faktörler (PIFs) kontrol eder. Hipofizer PRL salınımı hipotalamusun tonik ve inhibitör etkisi altındadır. PRL ön hipofiz hormonları içerisinde tonik inhibisyon altında olan tek hormondur. PIFs içerisinde en önemlisi olan dopamin portal sistem yoluyla hipofizde laktotrof hücrelerde PRL salınımı inhibe eder (9). Dopamin 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 (10). 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 (11).

2.2 Hiperprolaktinemi

Endokrinoloji pratiğinde hipotalamik-hipofizer aks hastalıkları içerisinde hiperprolaktinemi sık tanı konulan hastalıklardandır (12,13). Hiperprolaktinemi fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenlerle oluşmaktadır (Tablo-1). Normal PRL değeri kadınlarda 25 µg/L, erkeklerde 20 µg/L'nin altındadır. Ancak PRL'nin normal dağılım aralığı ölçülen yöntemle göre değişir (14,15).

PRL düzeyi egzersiz, ve meme başının uyarılmasıyla artar. Fizyolojik ve psikolojik streslerde PRL düzeyi artmakla beraber nadir olarak 40 µg/L'yi aşar (16,17). Psikolojik hastalıklarda kullanılan dopamin reseptör antagonist grubu ilaçlar sık olarak hiperprolaktinemiye neden olur. Bu hastalarda 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 olabilirler (18,19). Ağır metaller ve bitkisel ilaçlar da PRL yüksekliğine neden olmaktadır (14,19). Hiperprolaktinemi etiyolojisi araştırılan hastalarda ilaç öyküsünün alınması çok önemlidir. İlaça bağlı olduğu düşünülüyorsa mümkünse 72 saat süreyle ilacın kesilmesi eğer ilaç bırakılmıyorsa PRL düzeyini daha az artıran veya hiç artırmayan alternatif ilaca geçilmesi önerilmektedir. İlaç kullanımı bırakılmıyorsa ve nörolojik bulgular varsa PRL yüksekliğinin kitleye bağlı olup olmadığını ortaya çıkarmak için hipofizin magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmesi yapılmalıdır (14,20).

Hiperprolaktineminin nedeni araştırılırken böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması, primer hipotiroidi ve polikistik over sendrom tanılarının dışlanması gereklidir (15,16). Primer hipotiroidide yüksek olan tirotropin releasing hormon (TRH) düzeyi PRL salınımını uyarır ve aynı zamanda metabolik olarak vücuttan temizlenmesini azaltır (21). Son dönem böbrek yetmezliği de hiperprolaktinemi nedenleri arasındadır. Üremide PRL düzeyi artışının, PRL'nin böbrekten atılımının azalmasıyla birlikte dopaminerjik tonusun azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (21). Karaciğer sirozlu vakaların %20'sinde hiperprolaktinemi görülmektedir. Bu durum östrojen – androjen oranının bozulması ve dopaminerjik tonusun değişmesine bağlı olabilir (21). Bu nedenler dışlandıktan sonra hipofizin MR ile görüntülenmesi yapılmalıdır. Hiperprolaktinemili hastalarda hipofizde adenom görülmesi mutlak suretle prolaktinomaya bağlı olduğu anlamına gelmez. Prolaktinoma dışı hipotalamik – hipofizer lezyonlar hipofiz sapına bası yaparak PRL düzeyini yükseltebilir. GH, TSH veya ACTH ile birlikte PRL salınımına neden olan tümörler görülebilir. Prolaktinomalar bazen Multipl Endokrin Neoplazi Tip -1 (MEN1) ile beraber görülebilir. Daha nadir olarak da empty sella sendromu (22), primer hipofizer lenfoma (23), sarkoidoz ve histiyozis gibi hipotalamik lezyonlar hiperprolaktineminin nedenleri arasında sayılabilir (17).

Hiperprolaktinemiye neden olacak herhangi bir sebep saptanamadıysa PRL yüksekliği idiyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır. İdiyopatik hiperprolaktinemili hastalarda PRL düzeyi genelde 100 µg/L'nin altındadır (9). İdiyopatik hiperprolaktinemili hastaların 6 yıl takip edildiği bir çalışmada vakaların % 10'ununda hipofizer adenom görülmüştür (24). Bu hastaların üçte birinde 5-6 yıl takip

edildiklerinde PRL düzeylerinin normale döndüğü, kalanların yarısında da PRL düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (24, 25).

2.3 Prolaktinoma

Prolaktin ölçüm yöntemlerinin 1970'li yıllarda geliştirilmesiyle prolaktinoma fonksiyonel hipofizer tümörler içerisinde en sık karşılaşılan tümör olmuştur. Hiperprolaktineminin nedenleri içerisinde prolaktinoma tanısı önemlidir. İlaça bağlı hiperprolaktinemi dışlandığında mikroprolaktinoma (≤ 10 mm) veya makroprolaktinoma (>10 mm) tanıları hiperprolaktineminin en sık sebeplerindedir (26). Prolaktinoma hipofizer tümörlerin %40 – 50'sini oluşturur (10,27). Yıllık insidansı 6/1,000,000, prevalansı 60-100/1000,000'dir (10,27). Sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişir. Yirmi ile elli yaşlarındaki kadınlarda daha sıktır. Kadın erkek oranı 10/1'dir. İlerleyen yaşlarda prolaktinoma sıklığı her iki cinsiyet için aynıdır (28-30). Erkeklerde tanı yaşı kadınlardan 10 yıl daha geçtir (27,31).

Hipofizer adenomların çaplarının 1 cm'den küçük veya büyük olmasına göre mikroadenom ve makroadenom olarak tariflenmiştir (21). Mikroadenomlar hipofizin yan kısımlarında bulunur ve genelde genç kadınlarda gösterilmiştir. Bunlar genelde psödokapsüle sahiptirler. Ancak invazif özellik de gösterebilirler. Makroadenom kapsüllü olmasına rağmen genellikle büyüyerek optik kiazmaya bası veya lokal yayılarak kavernöz sinüs ve sfenoid sinüs duvarını invaze edebilirler (21). Histolojik olarak mikro ve makroadenom arasında fark yoktur. Her ikisi de hematoksilen eozin ile kromofobik boyanma gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı prolaktinomalar, PRL için radioimmünassay yöntemi geliştirilinceye kadar fonksiyonsuz olarak adlandırılmışlardır.

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 (28,30,31). Erkeklerde bu nedenle makroadenomlar kadınlara göre daha sık görülür. Görme alanı defektleri ve hipofizer yetmezlik bulguları erkeklerde ilk başvuru nedeni olabilmektedir (32). Bu bulgular tanının gecikmesine bağlı olabildiği gibi, erkeklerde cinsiyete bağlı olarak tümör patogenezinin farklı olmasına da bağlı olabilir, ancak bu konu henüz tam açıklanmış değildir. Hızlı büyüyen makroprolaktinoma tanılı erkeklerin

bir kısmında artmış hücresel proliferasyon gösterilmiştir (32,33). Delgrange ve arkadaşları genç hastalarda cinsiyete göre adenom çapının farklı olduğunu göstermiştir. Prolaktinomaların kadınlarda daha fazla görülmesine karşın adenomların agresif formu (dev, invazif ve malign prolaktinoma) erkeklerde daha sıktır. Erkeklerdeki bu adenomların kadınlardaki adenomlardan daha yüksek proliferatif indeks (Ki-67) gösterdiği görülmüştür (32).

Kadın erkek oranı mikroadenom için 20/1, makroadenom için kabaca birbirine eşittir (9,21). Kadın ve erkeklerde prolaktinoma tüm yaş grubunda görülebilmeye karşın; tanı daha çok 20-30 'lu yaşlarda konulmaktadır (21). MEN – 1'lerin %35-40'ında ön hipofiz tümörleri görülürken, % 22'sinde prolaktinoma görülür (21,40). MEN-1 ile ilişkili olmayan izole ailesel prolaktinoma vakaları bildirilmiştir (21). PRL salgılayan hipofiz karsinomları çok nadir tümörlerdir. Literatürde yaklaşık 100 vaka bildirilmiştir (21).

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 görülmüştür (9).

Colao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CAB tedavisiyle PRL'nin normalize edilmesinin mikroadenomlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Mikroadenomlu hastalarda kullanılan CAB dozu, CAB ile PRL'nin normalizasyonu ve adenom boyutunda azalma açısından cinsiyet farkı gözlenmemiştir (28). Bunlara ek olarak nörolojik bulgu sıklığı ve şiddeti açısından fark görülmemiş sadece dev adenomlu erkeklerde PRL seviyesi daha yüksek bulunmuştur (28). Yine Calao ve arkadaşlarının hipofizer adenom tanısı alan erkek hastalarda yaptıkları bir başak çalışmada mikro ve makroadenomlarda aynı oranda PRL değerinde normalizasyon sağladıkları ve her iki grupta da belirgin şekilde tümör boyutunun küçüldüğü gösterilmiştir (35). Bu bulgular erkeklerin kadınlardan daha agresif tümörleri barındırdığı ve tedaviye daha az cevap verdikleri hipotezini desteklemektedir (33,36).

Prolaktinomaların tedavisinde amaç; 1) infertilite, seksual disfonksiyon ve osteoporoz gibi klinik sonuca neden olan fazla hormon salınımının baskılanması, 2) tümör kitlesi kontrol altında tutulmaya çalışılarak, görme alan defekti, kranyal sinir hasarı ve hipofizer yetmezlik gelişiminin engellenmesi, 3) hipofizer yetmezliğin

korunması ya da düzeltilmesi, 4) hastalığın tekrarlaması veya ilerlemesinin engellenmesidir.

Mikro ve makroadenomlarda tedavi hedefleri genelde aynıdır. Ancak mikroadenomların önemli bir kısmında yıllar içinde tümör boyutunda artma olmaması ve nörolojik sorun oluşturmaması nedeniyle tedavi hedefinde tümör boyutunda küçülme yoktur. Makroadenomların nörolojik sorunlar oluşturabilmesinden dolayı tümör boyutunun kontrol edilmesi ve boyutunun azaltılması hipogonadizm tedavisinden daha önemlidir. Makroadenom ve hipofizer yetmezlik gelişenlerde standart hormonal tedavi yapılmalıdır. Ancak GH replasman tedavisi öncelikli olarak verilmemelidir. Çünkü PRL düzeyinin normal aralığa dönmesiyle GH eksikliği düzelebilir (37).

2.3.1 Prolaktinoma – Patogenez

Diğer hipofiz tümörleri gibi hipofiz adenomları da monoklonaldır (21). Laktotrof adenomların gelişiminin kesin bir nedeni gösterilebilmiş değildir. Prolaktinomlarda 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 angiogenezi uyarırlar (21). Östrojenin 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 olmaktadır (21). İnsan prolaktinomlarında PTTG1 in c-terminal peptit de mutasyon olduğu ve bunun da PRL gen supresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (38).

Sitokin lökosit inhibitör faktör ve nöron büyüme faktörlerinin (NGF) ekspresyonunun azalması ile kemik morfogenetik protein 4 ve yüksek hareketli grup A2 genin aşırı ekspresyonu prolaktinoma gelişiminde rol almaktadır (21,39).

Hipofizer adenomların patogenezinde değişik büyüme faktör ve reseptörleri üzerinde çalışılmaktadır. 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. Östradiolun mitojenik etkisi için laktotrof ve gonadotropin hücreleri arasındaki TGF β ve bazik fibroblast growth factor (FGF) ilişkisi önemlidir. Östrojen

laktotrof hücrelerin çoğalmasında MAPK p44/42 sinyal yolağını yönetmektedir (40). Bu bilgilere karşı henüz yüksek dozda östrojene maruz kalmakla prolaktinoma gelişimi direkt olarak gösterilebilmiş değildir (41). In vitro ve in vivo yapılan birçok çalışmada laktotrof hücrelerin PRL ile birlikte NGF salgıladığı gösterilmiştir. CAB tedavisiyle PRL düzeyinin normalize olduğu durumlarda NGF in azaldığı bildirilmiştir. Tedaviye dirençli prolaktinomlarda ise NFG in hiç olmadığı ve bu vakalara NGF verilmesiyle dopamin tedavisine cevabın düzeldiği ve bu durum NGF'nin prolaktinoma gelişiminin farklı basamaklarında etkili olabileceğini düşündürmüştür (42,43). Özellikle ilaç tedavisine cevap vermeyen prolaktinomalarda high- mobility group A nonhistone chromosomal proteins (HMGAs) fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (44).

2.4 Hiperprolaktinemde Klinik Bulgular (Tablo-2)

Hiperprolaktinemili kadın hastalarda amenore- galaktore sendromu klasik tariflenen tablo olmakla beraber oligomenore veya luteal fazda değişiklikleri içeren gonadal fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Sekonder amenoreli kadın hastaların % 20 sinde PRL yüksekliği söz konusudur (10). Hafif derecede PRL yüksekliği olan infertil kadınların dopamin agonist tedavisiyle fertilizasyonun düzeldiği görülmüştür. Galaktoreesi olan kadınlarda anovulatuvar bozukluğun görülmesi amenore nedeninin hiperprolaktinemi olduğunu gösterir. Hiperprolaktinemili kadınların %30-80'inde galaktore görülür (10,45). Hiperprolaktinemiye bağlı galaktore doğum yapmış kadınlarda görülürken nulligravidalarda görülmeyebilir. Hiperprolaktinemi kadınlarda hafif obezite ve hirsutizime (45) neden olduğu gibi, primer amenoreyle birlikte gecikmiş puberteye de neden olabilmektedir (10).

Tablo-1: Hiperprolaktinemi Nedenleri (9,10,14,21,26)

Fizyolojik	Sistemik hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Egzersiz • Koitus • Laktasyon • Gebelik • Uyku • Stres • Hipoglisemi • Meme başının uyarılması 	<ul style="list-style-type: none"> • Primer hipotiroidizm • Göğüs duvarı hastalıkları: Nörojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, herpes zoster • Kronik böbrek yetmezliği • Siroz • Adrenal yetmezlik • Epileptik nöbet • Polikistik over sendromu • Pseudocyesis
Patolojik	İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Tümörler (Kranjiofarengioma, meningioma, disgerminoma, gliom, hamartom ve metaztazlar) • İnfiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, tüberküloz, Langerhans hücreli histiyozis ve eozinofilik granuloma) • Genetik sendromlar (Multipl Endokrin neoplazi sendromu, Carney Kompleks, McCune Albright Sendromu) • Kranyal radyoterapi, vasküler anormallikler, pseudotumor cerebri, Rathke kisti, Suprasellar cerahi, hipofizer sapın kesilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Nöroleptikler (fenotiazinler, butirofenonlar ve atipik psikotikler) • Antidepresanlar (trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, serotonin geri alım inhibitörleri ve diğerleri) • Antihipertansif ilaçlar (verapamil, metildopa ve rezerpin) • Gastrointestinal ilaçlar (metoklopramide, domperidone ve H2 bloker) • Opiatlar, kokain, östrojen, proteaz inhibitörleri • Antihistaminikler • Kolinerjik agonistler (Fizostigmin)
Hipofizer Hastalıklar	Ağır metaller ve kimyasal bileşikler
<ul style="list-style-type: none"> • Prolaktinoma, Akromegali, Cushing hastalığı, Nelson Sendromu, Lenfositik hipofizitis, Empty Sella Sendromu, Fonksiyonel ve nonfonksiyonel adenomlar • İdiyopatik, Travma, Cerrahi • Primitif tümörler (meningioma, germinoma, lenfoma) ve metaztaz • İnfiltratif hastalıklar (Dev hücreli granuloma ve sarkoidozis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Manganez, organik civa, kurşun, uranyum, arsenik, baryum • Anestezik gazlar • Şifalı bitkiler (Echinacea purpurea, Hypericum perforatum, Purariae isoflavone, Cimicifuga racemosa, Acacia nilotica ssp adansonii)
	Makroprolaktin

PRL yüksekliğine bağlı hipogonadizm gelişmesini izah eden çok sayıda hipotezden bahsedilmektedir. PRL'nin gonadotropinler üzerindeki etkisi birçok basamakta görülmektedir. PRL'ye bağlı hipogonadizmde, çoğunlukla östrojen eksikliğine eşlik eden düşük Lüteinizan hormon (LH) düzeyi veya uygunsuz şekilde normal LH ile Folikül stimulan hormon (FSH) düzeyi eşlik etmektedir. Çoğu çalışmada PRL'nin Gonadotropin uyarıcı hormon (GnRH) salınımını azaltarak spontan LH salınımını azalttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde artan dozlarda PRL uygulandığında LH düzeylerinin baskılandığı görülmüştür. Bu durum PRL'nin kısa yolla hipotalamusta kendi salınımı üzerine negatif etki yaptığını göstermektedir (10). Bu etki büyük ihtimalle dopaminin inhibitör etkisiyle olmaktadır. Hiperprolaktinemili kadınlarda ovulatuvar menstrual periyodun dışardan pulsatil GnRH verilmesiyle düzelmesi hipogonadizimin nedeninin endojen GnRH'nın baskılanması olduğunu göstermiştir (10). PRL over ve adrenal bezlerde androjen salınımını etkiler. Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve testosteron salınımını artırır (10). Östrojen ve androjen oranlarını değiştirmesinden dolayı klinik olarak hiperandrojenizime neden olmaktadır. Bu da klinikte görülen hirsutismusun oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Erkeklerde hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm; libidonun azalması, impotans, oligospermi veya azospermiye bağlı infertilite, jinekomasti ve ereksiyon kaybını içerir (9,10). Hiperprolaktinematik erkeklerde nadir de olsa galaktore görülmektedir. Prolaktinomalı erkeklerin ise %35'inde galaktore görülebilir (9).

Hiperprolaktinemili hastalarda seks steroidlerinin eksikliğine bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma görülür (9).

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. Başağrısı sık olmakla beraber nöbet geçirme (tümörün temporal loba yayılmasına bağlı), hidrosefali ve kranyal sinir hasarlanması ise nadir olarak görülür.

Hipofizer makroadenomlarda ve hipofizer apoplekside hormon eksikliğine bağlı hipofizer yetmezlik semptom ve bulguları görülebilir.

Tablo-2 Hiperprolaktinemili Hastalarda Semptom ve Bulgular (9,21)

Amenore, oligomenore, infertilite, libidonun azalması (Kadınlarda)
İmpotans, prematur ejakülasyon, erektil disfonksiyon, oligospermi (Erkeklerde)
Galaktore (Her iki cinsten)
Osteoporoz (Her iki cinsten)
Hirsutizm (Kadınlarda)

Tümör kitlesine bağlı belirti ve bulgular (Her iki cinsten)

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

2.5 Hiperprolaktinemide Laboratuvar Değerlendirme

Hiperprolaktineminin çok sayıda nedeni vardır (Tablo-1). Tanının doğrulanması için klinik şikayet sonrası laboratuvar 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 çalışmalıdır (14,15,16).

Hiperprolaktinemi tanısı konduğu zaman klinik öykü (ilaç öyküsü, cerrahi işlem, radyoterapi, stres vs), fizik muayene, gebelik testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile TSH çalışılarak ikincil nedenler dışlanmalıdır (7). Ayrıca hiperprolaktineminin değerlendirilmesinde makroprolaktin ve 'hook effect' etkisine de dikkat edilmelidir. Makroprolaktin PRL'ye karşı genelde IgG yapısında antikorların oluşmasıyla saptanan kompleks PRL'dir. PRL ve antikor kompleksinin oluşmasıyla PRL'nin vücuttan temizlenmesi azaldığından klasik yöntemle ölçülen PRL yüksek saptanır (46). Makroprolaktin polietilen glikol presipitasyon, ultrafiltrasyon ve jel filtrasyon kromatografi yöntemleriyle saptanabilir (47,48). Makroprolaktinin biyolojik aktivitesi azalmıştır. Hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktin ölçümü genelde

PRL yüksekliğiyle klinik semptom ve bulguların uyumsuz olduğu durumlarda bakılmalıdır. Makroprolaktinin ilaçlarla tedavi edilme endikasyonu yoktur. Biyokimyasal ölçümde ikinci bir sorun olan “hook-effect” etkisi bazı dev prolaktinomalarda gözlenmektedir. 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 sulandırılarak çalışılması bu sorunu önleyecektir. “Hook-effect” etkisi özellikle yeni tanı alan ve PRL değeri hafif yüksek saptanmış dev makroadenomlu hastalarda akla getirilmelidir (49).

Makroadenomu olan hastalarda görme alanı incelemesiyle birlikte ön hipofiz hormonları da incelenmelidir (14,15,16). Bazı klinisyenler rutin olarak tüm hipofiz hormonlarını periferik hormonlarıyla beraber çalışırlar (14).

2.6 Hiperprolaktinemiye Radyolojik Görüntüleme

Hipofizer adenom tanısı düşünüldüğünde hiperprolaktinemiyle birlikte radyografik olarak da adenomun gösterilmesi gerekir. Primer hipotiroidi, gebelik ve ilaç kullanım öyküsü olmayanlarda hipofiz radyolojik olarak görüntülenir. Hipofizin MR ile görüntülenmesi gadolinium eşliğinde yapılır. Bilgisayarlı tomografi hem küçük adenomların gösterilmesinde hem de büyük tümörlerin yayılımının değerlendirilmesinde MR'dan daha az duyarlıdır.

Prolaktin düzeyinin > 150 ng / mL olması hipofizer tümörü telkin eder. Radyolojik görüntülemelerde tümör çapı ile PRL düzeyi arasında iyi bir ilişki vardır. Yüksek PRL düzeylerinde hipofizer tümör 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. İlaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde PRL düzeyi >100 ng/mL ise hipofizin MR ile görüntülenmesi önerilmektedir. PRL < 100 ng / mL 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 görüntülenmesi önerilir. Bu tümörler kraniofarengioma, meningioma veya primer hipofiz tümörleri olabilir.

Normal populasyonda hipofiz MR'da %10 oranında mikroadenom bulunur. Normal MR görüntülemesi, her zaman için mikroadenom tanısını dışlamaz (15,50). 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 hipofizin MR incelemesinde hipofizer adenom 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 olarak çıkartılması nadiren uygulanmaktadır. Dopamin agonisti tedavisiyle izlenen hastalarda PRL ölçümlerinin ve tümör çapının azalması tanının dolaylı olarak doğrulanmasını sağlar (15).

2.7 Hipeprolaktinemide Tedavi

Hiperprolaktinemili hastalarda tedavinin hedefleri fazla hormon salınımına bağlı semptomlar ile adenom basısına bağlı nörolojik ve görmeyle ilgili bulguların düzeltilmesidir. Ayrıca varsa hipofizin diğer hormon eksikliklerinin de tedavi edilmesi gerekebilir. 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 ilaın bırakılması ya da bırakılmıyorsa PRL'nin 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 kullanılmıştır (21). Bu tedavilere ek olarak radyoterapi de kullanılmıştır. Hastanın başvurduğu klinik prezentasyonu, makroadenom veya mikradenom 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 içerir (9).

Asemptomatik prolaktinomalı hastaların mutlak tedavi edilmeleri gerekli değildir. Çünkü 4-6 yıl kadar tedavisiz takip edilen mikroadenom tanılı hastaların yaklaşık %90'ında adenomun büyümediği görülmüştür. Bu nedenle mikroadenomların tedavi edilip edilmemesi konusu tartışmalıdır (14,24). İnfertilite, galaktore, uzun süreli hipogonadizm, pubertal büyümenin değişmesi, ve kemik kaybının önlenmesi için makroadenomların tümünde mikroadenomlarda ise bu negatif semptomlar varsa tedavi önerilmektedir (14,17,36). Premenapozal kadınlarda menstruel siklusu normal ve tolere edilebilen galaktore olanlar, postmenopozal 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 edilebilirler (14,16,51). İdiyopatik hiperprolaktinemili ve mikroadenomlu kadınlardan amenore nedeniyle oral kontraseptiflerle tedavi edilenlerde de adenom gelişimi veya büyümesi görülmemiştir (52-54). Yine de oral kontraseptiflerle tedavi edilenler klinik semptom ya da adenom büyümesine bağlı şikayetler varsa PRL ölçümü ve MR görüntüleme yapılmalıdır (14,36,51). Eğer PRL düzeyi artıyorsa ya da adenom basısına bağlı semptom tarifliyorsa hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. PRL artışı olmadan prolaktinomaların belirgin büyümesi olanaksızdır (14,17,36). Bazı klinisyenler belli aralıklarla hipofiz adenomlarının büyümediğinin gösterilmesi için MR görüntüleme yapılmasını önermektedirler (14,36). 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 (14,15).

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 (36). Bu özelliklerinden dolayı CAB başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir.

Cerrahi müdahale yapılanlar, medikal tedavi verilenlerle karşılaştırıldığında, tedavi kesildikten sonra, adenomun daha fazla tekrarladığı bildirilmiştir (36,55). Büyük ölçekli 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 bildirilmiştir (56). Biswas ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada mikroadenomlu hastalarda 2-3 yıl süreyle uygulanan dopamin agonist tedavisinden sonra ilaç kesildiğinde vakaların %30-40'ında uzun süreli remisyon sağlandığı gösterilmiştir. Makroadenomlu hastalarda tedavi kesilecekse bunların yüksek oranda tekrarlayacağı akılda tutulmalıdır. İlaç tedavisinin kesilmesinden 6 ay sonra ilk MR görüntülemesi yapılmalıdır (57).

PRL in normalizasyonu uzun süreli dopamin agonist tedavisinin sitotoksik etkisinden mi yoksa prolaktinomanın doğal gidişatından mı kaynaklandığı henüz netleşmiş değildir (58). Prospektif çalışmalar olmamakla beraber menopoz döneminde hiperprolaktineminin bazı vakalarda düzelmesinden dolayı bu dönemde ilacın kesilmesinin değerlendirilmesi önerilmektedir (57, 59, 60, 61). Dopamin agonist ilaçlardan herhangi birine karşı direnç ya da yan etki varsa başka ilaca geçilmelidir (14,15). Dirençli vakalar genelde cerrahi tedavi gerektirir. Bu tedavi büyük adenomlarda küratif olmayabilir ve tedaviye radyoterapi eklenebilir (14,15).

2.7.1 Hiperprolaktinemide Medikal Tedavi

Klinik pratikte idiyopatik hiperprolaktinemi ve prolaktinoma tedavisinde kullanılan ilaçların hepsi dopamin reseptör agonistleridir. 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. Hiperprolaktinemide tedavi endikasyonları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Serotonin antagonisti olan metergolinin kadınlarda gonadal fonksiyonları düzelttiği ve fertilizasyonu sağladığı gösterilmişse de erkeklerdeki etkisi

bilinmemektedir (14). Dopamin agonist tedavisine dirençli durumlarda kullanılmak üzere yeni grup ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

Tablo-3 Hiperprolaktinemi Tedavi Endikasyonları

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

2.7.1.1 Dopamin Agonistlerinin Etki Mekanizması

Prolaktin salınımı esas olarak dopamin ve daha az oranda da γ -aminobutirik asit ve kolinerjik siteminin inhibitör etkisi altındadır (62). TRH, serotonin, östrojen, endojen opioidler ve vazoaaktif intestinal polipeptid PRL salınımı uyarırlar. Ancak bunların etkisi dopaminin etkisiyle karşılaştırıldığında daha az orandadır (62).

Dopamin reseptörleri klasik olarak iki gruba ayrılırlar: Bunlar; adenil siklaz aktivitesini uyaran D1 ve bunu inhibe eden D2 reseptörüdür (36). Daha sonra tanımlanan D3, D4 ve D5 reseptörlerinin PRL salınımı üzerine etkisi azdır (36).

Dopaminin PRL salınımı üzerine olan inhibitör etkisi D2 reseptörü aracılığıyla olur. Bu etki hem normal laktotorof hücrelerinde hem de adenomdaki laktotrof hücrelerdeki dopamin reseptörlerine etki ederek gösterir (36). Dopamin ile uyarılan D2 reseptörü adenilat siklaz aktivitesini azaltır, bu da hem normal hem de adenom laktotroflarında hücre içi cAMP düzeyini azaltır (36). PRL salınımının dopamin tarafından inhibe edilmesinde cAMP'nin inhibe edilmesi en önemli basamaktır (63).

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 fibrozis ile kısmi hücre nekrozuna neden olur (64). Kronik dopamin agonist tedavisi adenom üzerinde sitotoksik etki gösterir (65).

2.7.1.2 Bromokriptin

Bromokriptin, dopamin agonistleri içerisinde, 30 yıldan fazla süredir kullanımdadır (36). BRC D2 agonist ve D1 antagonist etkiye sahiptir. Alımından 7 saat sonra dolaşımında çok az oranda saptanmaktadır. Yarı ömrünün kısalığı nedeniyle günde iki veya üç doz halinde alınır. Genellikle tedavi doz aralığı 2.5-15 mg/gün'dür. Çoğu hastada ≤ 7.5 mg/gün dozu yeterli olmaktadır (14,36). Günde 20-30 mg dozunda kullanılması gereken vakalar bildirilmiştir. Ancak sık görülen yan etkilerinden dolayı düşük dozlarda (0,625 – 1,25 mg/gün) başlanıp haftada 1.25 mg arttırılarak hedef doza ulaşılmaya çalışılır. Mikroadenomlu hastaların %80-90'ında BRC tedavisiyle PRL düzeyinin normalize edildiği, gonadal fonksiyonların düzeldiği ve adenom kitlesinde küçülme olduğu görülmüştür (51). Bu başarı makroadenomda %70'tir(36). Vakaların %80-90'ında görme defektlerinde düzelme görülür ve bu MR görüntülemesindeki düzelmeden daha öncedir. BRC tedavisine başladıktan birkaç gün sonra çoğu hastada başağrısı ve görme defektine ait şikayetlerde dramatik iyileşme olmaktadır. Yine gonadal ve seksüel fonksiyonlarda düzelme PRL düzeyinin normal aralığa gelmesinden önce olmaktadır (14). Gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik yan etkileri bildirilmiştir (14). Semptomlar özellikle tedavinin başlangıcı ve doz arttırımı sırasında görülmektedir. Bu yan etkiler ilaç dozunun küçük dozlarda arttırılmasıyla ve yatmadan hemen önce alınmasıyla azaltılabilir. Hastaların %12'si tedaviyi tolere edememektedir (66). Bulantı ve kusma en sık görelen yan etkilerdir (14). Tedavinin başlangıcında hastaların % 25'inde postural hipotansiyon, baş dönmesi ve nadiren de senkop görülmüştür (66). Nörolojik yan etkiler en sık başağrısı ve uyuşukluk halidir. Psikiyatrik hastalarda kullanımının güvenilirliği araştırılmaktadır (14). Yüksek dozlarda diskinezi tariflenmiştir. Nadir olarak makroadenom vakalarında tedavi sırasında adenomun küçülmesi sırasında rinore gelişebileceği bildirilmiştir (67). Parkinson hastalarında yüksek doz kullanımına bağlı olarak pulmoner değişiklikler ve retroperitoneal fibrozis

bildirilmiştir. Genç kadınlarda, özellikle gebelik isteyenlerde ilk tercih olarak kullanılmaktadır (36).

2.7.1.3 Cabergolin

Cabergolin D2 reseptörü spesifik agonistidir. İn vivo ve in vitro ortamda PRL'nin salınımını önemli oranda inhibe etmektedir. PRL'nin yapımının CAB ile inhibe edilmesinin BRC'den daha fazla olduğu bildirilmiştir (68). Tedaviye devam edildiği sürede BRC'den daha fazla oranda hem PRL düzeyinde hem de hipofiz ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (69).

CAB, yarılanma ömrünün uzun olması, daha iyi tolere edilmesi ve haftada bir veya iki kez uygulanabilmesiyle BRC'den farklıdır. Deneysel çalışmalarda CAB uygulanmasında 12 saat süreyle PRL salınımını önemli oranda inhibe ettiği gösterilmiştir (36,68,69). Oral uygulamadan 3 saat sonra PRL düzeyini düşürücü etkisi başlamakta ve yavaş yavaş artarak 48-120 saatte plato yapmaktadır (70,71). CAB (0.5 mg tablet) tedavisi haftada bir veya iki kez 0.25 - 0.5 mg olacak şekilde başlanır. PRL düzeyi normalize edilinceye kadar aylık kontrollerle doz artırılır (14,15). Çalışmalar göstermiştir ki hasta tolerabilitesi ve uyumu, PRL düzeyinin azaltılması, gonadal fonksiyonun düzelmesi ve adenom boyutunda küçülme oranları BRC'den daha fazladır (72,73). Hiperprolaktinematik 459 kadın hastayı kapsayan ve tedavi süresi 24 haftayı içeren çok merkezli, randomize bir çalışmada PRL düzeyinin normalize edilmesi CAB grubunda %83, BRC grubunda %59 iken; yan etkilerden dolayı tedavi bırakma CAB kullananlarda %3, BRC grubunda ise %12 olmuştur (73). Çok sayıda çalışmada CAB'in makroadenom boyutuna etki ettiği ve hastaların yaklaşık %30'unda adenom boyutunda %50'den fazla küçülme yaptığı bildirilmiştir (39,72-77). CAB daha önce farklı dopamin agonist tedavisi uygulan adenomlarda önceki küçülmeye ek olarak %60 oranında küçülmeye neden olur. Bu küçülme daha önce tedavi almayanlarda % 82.3'tür (74).

Cabergolin kullanımı sırasında görülen yan etkiler diğer dopamin agonistlerinin kullanımı sırasında görülenlere benzer. Ancak onlardan daha az sıklıkta, daha hafif şiddette ve daha kısa sürelidir. Bu tedavi sırasında yan etkiden dolayı ilacın bırakılması %3'ten daha azdır (14,51,66). En sık yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesidir (14,51). Yakın dönemde yapılan birçok çalışmada yüksek doz cabergolin (4mg/gün) kullanan Parkinson hastalarında kalp kapak hastalığı bildirilmiştir (36,78).

Hiperprolaktinemi tedavisinde bu kadar yüksek doz kullanılmamaktadır. Yine de bu yan etki açısından hastaların takip edilmesi önerilmektedir (36).

2.7.2 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 endikasyonlarıdır (14,15) (Tablo-4). Mikro ve makroadenomların çoğunluğunda transsfenoidal yöntem tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (79). Cerrahi başarı cerrahın deneyimi ve adenom çapına bağlıdır (80,81). Gözden geçirilen 50'ye yakın yayınlanmış seriden elde edilen bilgiler cerrahi müdahaleyle mikroadenomların %74,7'si makroadenomların ise %33,9'unda küratif sonuç alınmıştır (36). Bu serilerde cerrahi sonrası tekrarlama mikroadenomlarda %18,2, makroadenomlarda %22,8'dir (36). Kavernoöz sinus invazyonu gösteren dev makroadenomlu prolaktinomlarda cerrahi müdahale ile küratif sonuç sağlanamamıştır (17,36). Mikroadenomlu, PRL düzeyi 200 µ/l'nin altında olanlar ve kısa süreli amenore şikayeti bildirenlerde cerrahinin başarı oranı daha yüksektir (15). Cerrahi sonrası PRL düzeyinin çok düşük olması uzun dönem remisyon için iyi bir belirteçdir (81,82). Landoth ve arkadaşları daha önce dopamin agonist tedavisi görmeyenlerde yapılan cerrahi müdahalenin daha başarılı olduğunu söylemişlerdir (83). Dopamin agonist tedavisinin adenomda fibrozis yaptığı ve bunun da cerrahi müdahalede adenomun çıkartılmasını güçleştirdiği bildirilmiştir. Ancak bu görüşe uymayan yayınlar da vardır (36, 84-87).

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 bildirilmiştir (36,88,89).

2.7.3 Prolaktinomada Radyoterapi

Radyoterapi prolaktinoma tedavisinde birinci seçenek değildir. Dopamin agonist tedavisi ve cerrahi müdahaleye cevap vermeyen durumlarda veya malign prolaktinomada kullanılır (14,15). 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 (14). Tek doz stereotaktik radyoterapi sonrası PRL'nin normalizasyonu %31'dir. Radyoterapi sonrası hipopitüitarizm, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, felç ve ikincil beyin tümörleri oranı artmaktadır (14,15).

Tablo-4 Prolaktinomada Cerrahi Endikasyonlar (36)

- Klinik olarak stabil olmayan hipofizer apopleksi
- Medikal tedavinin yetersizliği
 - Gonadal fonksiyonları normale getirmek için PRL düzeyinin normalize edilememesi
 - Adenomda büyüme
 - PRL'nin normale getirilmesine rağmen adenomun büyümeye devam etmesi
- Gebelik isteği
 - Gebelik öncesi adenoma bağlı bulgular
 - Makroadenoma bağlı olarak dopamin agonist tedavisinin kesilemeyecek olması
- Gebelik sırasında dopamin agonist tedavisine rağmen adenomda kontrolsüz büyümenin olması

3 - Materyal ve Metod

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde hiperprolaktinemi tanısı alan 86 hastanın CAB kullanımı ve bu ilaca cevap oranları retrospektif olarak incelendi.

Hasta özellikleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- a) > 18 yaş
- b) Hipofiz MR görüntülemesi olanlar
- c) PRL > 20 ng/ml olanlar
- d) CAB dışında başka dopamin agonist tedavisi uygulanmayanlar
- e) Takip süresince en az iki kere çalışılmış PRL ve iki kere aralıklı olarak yapılmış hipofiz MR incelemesi olanlar
- f) Eylül 2008 tarihinden önce başvuran ve en az 3 aylık takibi yapılmış hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- a) Primer hipotiroidizm
- b) Kronik böbrek yetmezliği
- c) Karaciğer yetmezliği
- d) PRL yüksekliği yapacak ilaç kullanım öyküsü
- e) Makroprolaktin pozitif
- f) Hipofiz sap basısı
- g) Hipofizin kombine hormon salınımı olan adenomlar
- h) Takip süresince iki kere bakılmış PRL ve görüntüleme sonuçları olmayanlar
- i) Gebelik
- j) Polikistik over sendromu

Çalışmamıza 72'si (%83,7) kadın, 14'ü (%16,3) erkek olmak üzere toplam 86 hiperprolaktinemili hasta alındı. Vakaların 25'ini makroadenom, 46'sını mikroadenom ve 15'ini de idiyopatik hiperprolaktinemi tanılı hastalar oluşturmaktaydı.

Retrospektif olarak incelenen dosyalardan çalışmaya dahil edilenlerin; yaş, cinsiyet, ek hastalığının olup olmaması, kullandığı ilaçları not edildi. Başvuru

semptomları olarak erkek hastalar için dosyada galaktore, infertilite, impotans, görme defekti, jinekomasti ve başağrısı; kadın hastalarda ise galaktore, adet düzensizliği, amenore, hirsutismus, infertilite, görme defekti ve başağrısı şikayetleri olup olmaması kayıt edildi. Dosya kayıtlarından CAB tedavi sonrası bu şikayetlerin düzelip düzelmediği de değerlendirildi. Kadın hastalardan hem infertilite sebebiyle başvuruların hem de cabergolin tedavisi sırasında gebelik gelişenlerin sonucuna ulaşılmaya çalışıldı. Yine erkeklerden hiperprolaktinemiye bağlı infertilite nedeniyle başvuruların da tedavi sonrası sonuçları takip edildi.

Hormon Tetkiki ve Görüntüleme

Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde hiperprolaktinemi tanısı PRL düzeyinin en az iki ölçümde ≥ 20 ng/ml olması kabul edildi. Dosya taramasında PRL ile birlikte eş zamanlı olarak çalışılmış olan FSH, LH, östradiol, total testosteron, tiroid fonksiyon testleri, kortizol, IGF-1, kreatinin, AST, ALT ve β - hCG değerleri not edildi. Takip süresince en son bakılan PRL düzeyinin çalışmaya dahil edildi.

Radyolojik Görüntüleme

Hiperprolaktinemi tanısı ilk kez konan tüm hastalara 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 yine en son yapılan görüntüleme kabul edildi.

Çap değişimi;

a) Hipofiz MR görüntülemesinde adenomun tamamen kaybolduğu hastalar: Adenomu tamamen kaybolanlar

b) Hipofiz MR görüntülemesinde adenom maksimal çapında küçülme olan hastalar: Adenom çapında küçülme olanlar

c) Hipofiz MR görüntülemesinde adenom maksimal çapında büyüme olan hastalar: Adenom çapında artma olanlar

d) Hipofiz MR görüntülemesinde adenom maksimal çapında değişiklik olmayan hastalar: Adenom çapı aynı olanlar olarak kabul edildiler

Adenomun maksimal çap değişimi bazal maksimal çapa göre % olarak da adlandırıldı.

Hem idiyopatik hem de prolaktinomalarda CAB tedavisiyle PRL düzeyinin ne kadar azaldığı 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

Tüm hastalara CAB haftada bir kez 0.5 mg tablet dozunda başlandığı görüldü. PRL düzeyi normal aralığa ulaşamayan vakalarda CAB dozunun PRL düzeyinin normal aralığa indirilmesine kadar arttırıldığı saptandı. CAB tedavisi sırasında gelişen yan etkiler kayıt edildi.

Prolaktinoma tanısı alan ve cerrahi müdahale yapılanlarda neden araştırıldı. Cerrahi müdahalenin görme defekti ve hipofizer apopleksi nedeniyle yapıldığı görüldü. Prolaktinomlarda hem cerrahi öncesi hem de cerrahi sonrası hipofizer yetmezlik yönünden hipofiz hormonlarının (FSH, LH, östradiol, total testosteron, tiroid fonksiyon testleri, ACTH, kortizol), elektrolitlerin ve idrar çıkış miktarının takip edildiği saptandı. Eksik hormon saptananların uygun hormon replasmanı ile tedavilerinin yapıldığı görüldü.

Mikroadenom tanılı hastalardan cerrahi uygulananların birisinde kalıcı diabetes insipidus gelişmiş olduğu görüldü. Mikroadenomlu hastalarda cerrahi kararının Endokrinoloji Bölümü'nün görüşü alınmadan uygulandığı görüldü. Cerrahi uygulanan makroadenomlu hastalardan 3'ünde panhipopitüitarizimin geliştiği ve bunlardan birisinde diabetes insipidus eşlik etmekteydi.

Hiperprolaktinemili hastaların takibinde, CAB tedavisinin sekiz hastada sonlandırıldığı görüldü. Bunlardan 6'sının mikroadenom, 2'sinin idiyopatik hiperprolaktinemili gruptan olduğu görüldü.

Gebelik gelişen hastaların hem kendisi hem de çocuklarının sağlık durumları dosya bilgilerinden öğrenilmeye çalışıldı.

İstatistik İnceleme

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package For Social Science (SPSS) 15.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Nonparametrik testler kullanıldı. Değişkenlerle ilişkili sonuçlar ortalama \pm standart hata şeklinde tanımlandı. p değerinin < 0.05 olması anlamlı kabul edildi. Kruskal- Wallis, Mann Whitney U ve Pearson χ^2 - testi uygulandı.

4- Bulgular

Çalışmamıza 15'i (%7,4) idiyopatik hiperprolaktinemi, 71'i (%82,6) prolaktinoma olmak üzere toplam 86 hasta alındı. Prolaktinoma tanılı hastaların % 64,8' ini mikroadenom, %35,2'sini makroadenom oluşturmaktaydı (Tablo-5).

Tablo-5: Hiperprolaktinemili Hastaların Tanı Dağılımları

Tanı	n	%
İdiyopatik hiperprolaktinemi	15	17,4
Adenom	71	82,6
Mikroadenom	46	64,8
Makroadenom	25	35,2

Hastalarımızın 72'si (%83,7) kadın, 14'ü (%16,3) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 33,13±10,25 yıl (yaş aralığı;18-58), erkeklerin 36,14±12,39 yıl (yaş aralığı; 20-55) olarak bulundu (Tablo-6).

Tablo-6: Hiperprolaktinemi Hastaların Özellikleri

	Kadın (n: 72)	Erkek (n:14)	Tüm vakalar (n:86)
Cinsiyet	(%83,7)	(%16,3)	
Yaş	33,13±10,25 (18-58)	36,14±12,39 (20-55)	33,62±10,60 (18-58)

Hiperprolaktinemili hastalarımızın cinsiyete göre klinik şikayetleri değerlendirildiğinde kadınların %52,9'unda galaktore, %48,5'inde adet düzensizliği, %19,1'inde amenore, %8,8'inde hirsutismus, %1,5'inde infertilite, %2,9'unda görme defekti, %7,1'inde başağrısı olduğu görülmüştür. Erkeklerin %7,7'sinde galaktore, % 23,1'inde infertilite, %76,9'unda impotans, %30,8'inde görme defekti, %23,1'inde jinekomasti ve %10'unda başağrısı görülmüştür (Tablo-7).

Hiperprolaktinemili hastaların 63'ünde (%73,3) CAB tedavisi sonrası PRL normalizasyonu sağlanmıştır. Bazal PRL 624,47± 2287 ng/mL (29-18934), tedavi sonrası PRL 19,53±36,10 ng/ml (0,6-200) olarak saptandı. Bazal maksimal çap

ortalaması $12,56 \pm 12,49$ mm (3-50,5), tedavi sonrası maksimal çap ortalaması $4,51 \pm 6,37$ mm (0-45) olarak saptandı. İstatistiksel olarak hem PRL değerinde azalma hem de çap değişimi oldukça anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo-8).

Tablo-7: Hiperprolaktinemili Hastalarda Semptomlar

	Kadın % (a/b)	Erkek % (a/b)	Tüm vakalar (Ortak Semptomlar)
Galaktore	% 52,9 (68/36)	% 7,7 (13/1)	% 45,7 (81/37)
Adet düzensizliği	% 48,5 (66/32)	--	--
Amenore	% 19,1 (68/13)	--	--
Hirsutismus	% 8,8 (68/6)	--	--
İnfertilite	% 1,5 (68/1)	% 23,1 (13/3)	% 4,9 (81/4)
İmpotans	--	% 76,9 (13/10)	--
Görme defekti	% 2,9 (68/2)	% 30,8 (13/4)	% 7,4 (81/6)
Jinekomasti	--	% 23,1 (13/3)	--
Baş ağrısı	% 7,1 (56/4)	% 10 (10/1)	% 7,6 (66/5)

a : Semptom sorgulaması yapılanlar

b : Semptom sorgulamasına pozitif cevap verenler

Cabergolin tedavisi sonrasında semptomların değerlendirilmesinde 76 hastanın sonuçlarına ulaşılabildi. Dokuzunda (%11,8) semptomlar devam etmekteydi. Üçünde galaktore, beşinde adet düzensizliği ve birinde semptomun düzelmesine rağmen devam eden görme defekti olduğu görülmüştür (Tablo-9).

Tablo -8 : Hiperprolaktinematik Grubun CAB Tedavisine Cevap Oranları

PRL normalizasyonu	63 (% 73,3)	
Tedavi öncesi PRL (ng/ml)	$624,47 \pm 2287$ (29-18934)	p< 0,001
Tedavi sonrası PRL (ng/ml)	$19,53 \pm 36,10$ (0,6-200)	
Tedavi öncesi maksimal çap(mm)	$12,56 \pm 12,49$ (3-50,5)	p< 0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	$4,51 \pm 6,37$ (0-45)	

Tablo-9: Cabergolin Kullanımına Klinik Semptomların Cevap Oranları

Şikayet sorgulaması	Semptom var n, (%)	Semptom yok n, (%)
Galaktore	3 (% 3,9)	
Adet düzensizliği	5 (% 6,6)	
Görme defekti	1 (% 1,3)	
	9 (% 11,8)	67 (% 88,2)

Cabergolin tedavisi sırasında 86 hastadan sadece 5'inde yan etki görülmüştür. Bunlardan ikisinde senkop, ikisinde başağrısı ve birinde de bulantı-kusma olmuştur (Tablo-10).

Tablo-10: Hiperprolaktinemili Hastalarda CAB Kullanımında Görülen Yan Etkiler

Yan etki (n:5)	Senkop (n: 2)	% 2,3
	Baş ağrısı (n: 2)	% 2,3
	Bulantı-kusma (n: 1)	% 1,2
		% 5,8

Hiperprolaktinemili hastalardan CAB tedavisi kesilenler %9,3'tür. Bunlardan altısı mikroadenom, ikiside idiyopatik hiperprolaktinemi grubundadır. Makroadenom grubundan tedavisi kesilen hastamız olmamıştır (Tablo-11).

Tablo-11: Hiperprolaktinemili Hastalardan CAB Tedavi Sonrası İlacı Kesilenler

CAB tedavisi kesilenler (n:8)	Mikroadenom	6
	İdiyopatik	2
	Makroadenom	0
		8 (% 9,3)

Makroadenom tanılı hastalarımızın yaş ortalaması $36,88 \pm 12,21$ (yaş aralığı;20-58) yıl. Bunların 15'i kadın 10'u erkekti. Makroadenomlularda CAB tedavisiyle 15 (%60) hastada PRL normalizasyonunun olduğu görülmüştür. Bazal maksimal çap ve

tedavi sonrası maksimal çapta değişiklik oranı ortalama %59,32±41,28 (-50 – 100) olarak bulundu. CAB tedavisi sonrası bazal PRL düzeyleri 1946,86±4286,25 ng/ml (68-18934) düzeyinden 27,24±45,38 ng/ml (0,6-200) düzeylerine gerilemiştir (Şekil-1). Bazal maksimal çap 25,54±13,51mm'den (10-50,50) tedavi sonrası 8,4±9 mm'ye (0-45) gerilemiştir (Şekil-2). Hem PRL düzeyinde hem de maksimal çapta değişiklik istatistiksel olarak çok anlamlıydı (p<0,001). Başlangıçta CAB dozu ortalama 0,62±0,21 mg/ hafta (0,5-1), takiplerde ise kullanılan CAB dozu ortalama 0,84±0,64 mg/hafta (0,5-3) hesaplanmıştır (p>0,05) (Tablo-12).

Tablo-12: Makroadenomlu Hastaların CAB Tedavisiyle PRL Normalizasyonu, PRL ve Çap Yüzde Değişimi

PRL normalizasyonu	15 (% 60)	
Çapta % azalma	59,32±41,28 (-50 – 100)	
Bazal PRL(ng/ml)	1946,86±4286,25	p < 0,001
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	27,24±45,38	
Bazal maksimal çap (mm)	25,54±13,51 (10-50,50)	p< 0,001
Tedavi sonrası maksimal çap (mm)	8,4±9 (0-45)	
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	0,62±0,21 (0,5-1)	p>0,05
Tedavi sonrası CAB dozu (mg/hafta)	0,84±0,64 (0,5-3)	

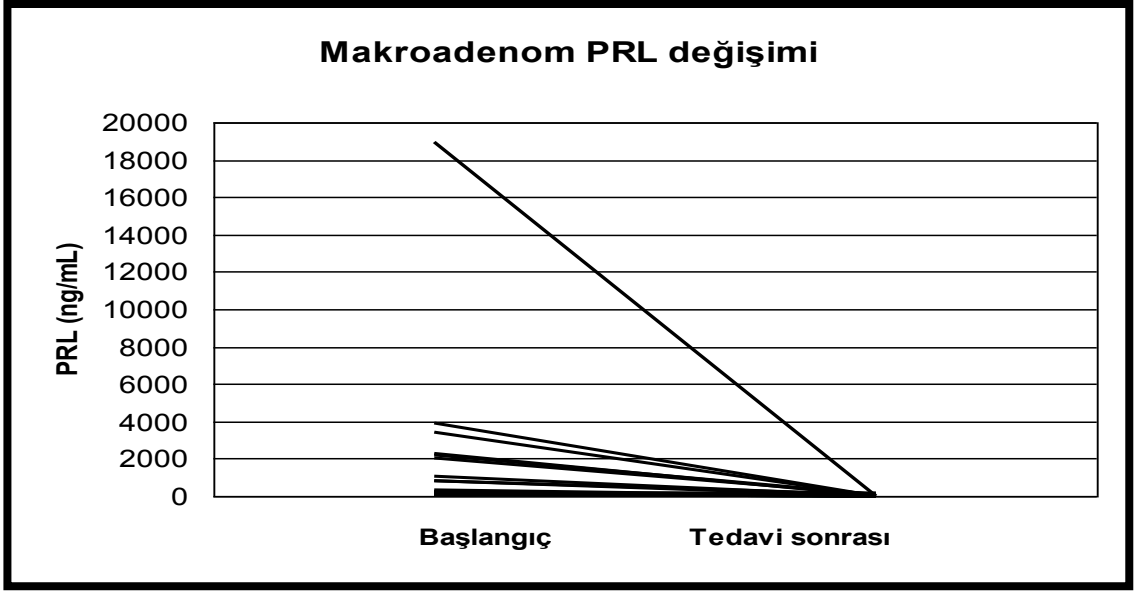
Makroadenomlu hastalarda cerrahi uygulanan ve uygulanmayanlar karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, bazal ve tedavi sonrası PRL, tedavi sonrası maksimal çap, adenom çapında azalma oranı ve kullanılan CAB dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bazal maksimal çap sadece cerrahi uygulananlarda 34,80±10,72 mm (15 - 50,50) idi ve istatistiksel olarak çok anlamlıydı (p<0,001) (Tablo-13).

Tablo-13: Makroadenom’lu Hastalarda Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Karşılaştırılması

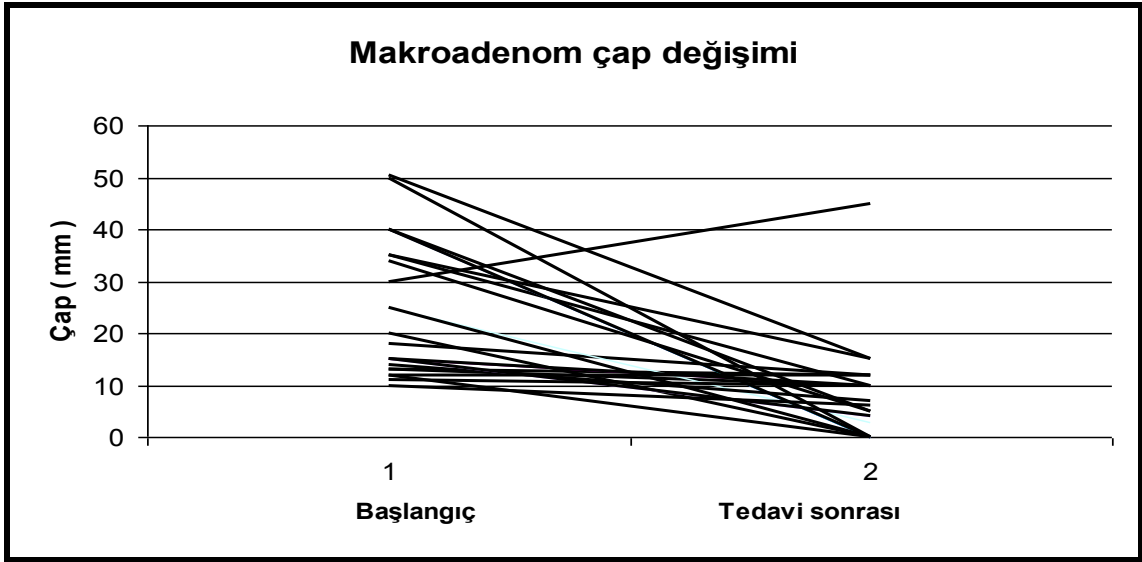
	Cerrahi uygulanan (n: 15)	Cerrahi uygulanmayan (n:10)	p değeri
Hasta sayısı	15 (% 60)	10 (% 40)	
Yaş	38,80±12,59 (20-58)	34,0±11,65(21-55)	0,3
Cinsiyet (K / E)	(7 / 8)	(8 / 2)	0,1
Başlangıç PRL(ng/ml)	3187,36±5386,22(68-18934)	241,17±232,93(82- 794)	0,14
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	35,37±57,48 (0,6-200)	15,86 ±15,59(1,04-48,50)	0,7
Bazal maksimal çap(mm)	34,80±10,72 (15 - 50,50)	13,50 ±2,79 (10 - 20)	0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	9,33±11,24 (0-45)	7,0 ±3,94 (0-12)	0,53
Çapta azalma %	65,23±42,03 (-50 100)	43,47 ±33,37(% 0-100)	0,19
Başlangıç CAB dozu	0,62±0,23 (0,5-1)	0,75±0,26(0,5-1)	0,13
Tedavi sonrası CAB dozu	1±0,77 (0,5-3)	0,55±0,15 (0,5-3)	0,12

Tablo-14: Mikroadenom Grubunda CAB Tedaviyle PRL Normalizasyonu, PRL ve Çap Yüzde Değişimi

		p
PRL normalizasyon	36 (% 78,3)	
Başlangıç PRL(ng/ml)	173.69±154.60 (29-670)	0.001
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	19.52±35.38 (0.6- 200)	
Bazal maksimal çap(mm)	5.62±2.10 (3-10)	0.001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	2.28±2.50(0-9)	
Çapta % azalma	60.61±39.91 (0-100)	
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	0,53±0,11 (0,5-1)	0,007
Tedavi sonrası CAB dozu(mg/hafta)	0,68±0,55 (0,5-4)	



şekil-1: Cabergolin Tedavişile Makroadenom Grubunda PRL Düzeyinde Değişim



şekil-2: Cabergolin Tedavişile Mkaroadenom Grubunda Bazal Maksimal ap Değişimi

Mikroadenomlu hastaların CAB ile tedavisinde 36'sında (%78,3) PRL düzeyinde normalizasyon sağlandığı görülmüştür. CAB tedavisiyle bazal PRL düzeyi $173,69 \pm 154,60$ ng/ml (29-670) den $19,52 \pm 35,38$ ng/ml (0,6- 200) ye kadar azalmışken, maksimal bazal çapta $5,62 \pm 2,10$ mm (3-10)'den $2,28 \pm 2,50$ mm (0-9)'ye küçülmüştür (Şekil-3,4). Maksimal bazal çapta $\%60,61 \pm 39,91$ (0-100) oranında küçülme görülmüştür. Hem PRL değerindeki azalma hem de maksimal çaptaki küçülme istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0,001$). Mikroadenomlu hastalarda kullanılan CAB dozu başlangıçta $0,53 \pm 0,11$ mg/ hafta (0,5-1) iken tedavi sonrasında kullanılan doz $0,68 \pm 0,55$ mg /hafta (0,5-4) olmuştur (Tablo-14).

Tablo-15: Cabergolin Kullanan Mikroadenomlu Hastalar da Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Cerrahi uygulanan (n:7)	Cerrahi uygulanmayan (n:39)	P
Yaş	$30,57 \pm 8,3$	$33,41 \pm 8,93$	0,43
Başlangıç PRL(ng/mL)	$202,50 \pm 162,24$ (54,40- 470)	$168,61 \pm 155,18$ (29-670)	0,6
Tedavi sonrası PRL(ng/mL)	$25,01 \pm 15,83$ (4,07- 46)	$18,45 \pm 38,10$ (0,6-200)	0,8
Bazal maksimal çap(mm)	$6,5 \pm 2,25$ (3-9)	$5,48 \pm 2,07$ (3-10)	0,27
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	$2 \pm 2,44$ (0-6)	$2,33 \pm 2,53$ (0-9)	0,8
Çap % azalma	$57,50 \pm 45,39$ (0-100)	$61,17 \pm 39,48$ (0-100)	0,8
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	$0,5 \pm 0$ (0,5)	$0,53 \pm 0,12$	0,51
Tedavi sonrası CAB dozu (mg/hafta)	$1,14 \pm 1,28$ (0,5-4)	$0,6 \pm 0,23$	0,15

Mikroadenomlu hastalar karşılaştırıldığında cerrahi uygulanan ve uygulanmayanlarda yaş, cinsiyet, bazal maksimal çap, tedavi sonrası maksimal çap, başlangıç ve tedavi sonrası PRL düzeyi, adenom çapında küçülme yüzdesi ve CAB dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo-15).

Mikroadenom ve makroadenomlu hastalar çaptan bağımsız olarak incelendiğinde kadınlarda galaktore %52,7, adet düzensizliği %53,7, amenore %18,2, hirsutismus %7,3, infertilite %0, görme defekti %3,6 ve başağrısı %8,9 olarak görülürken erkeklerde galaktore %7,7, infertilite %23,1, impotans %76,9, görme defekti %30,8, jinekomasti %23,1 ve başağrısı da %10 oranında görülmüştür (Tablo-16).

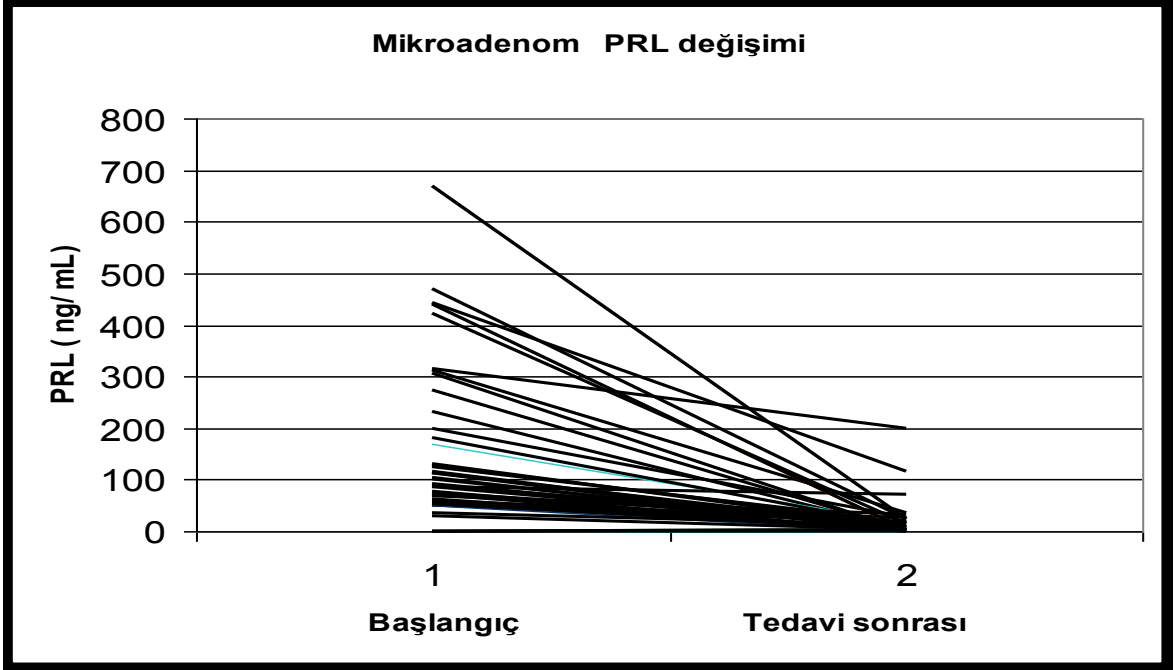
Tablo-16: Prolaktinoma'lı Hastaların Klinik Semptomları

	Kadın % (a/b)	Erkek %8 (a/b)	Tüm vakalarda (ortak semptomlar)
Galaktore	% 52,7 (55/29)	% 7,7 (13/1)	% 44,1 (65/30)
Adet düzensizliği	% 53,7 (54/29)	----	---
Amenore	%18,2 (55/10)	-----	---
Hirsutismus	% 7,3 (55/4)	-----	---
İnfertilite	(%0) (55/0)	% 23,1 (13/3)	% 4,4 (68/3)
İmpotans	--	% 76,9 (13/10)	---
Görme defekti	% 3,6 (55/2)	% 30,8 (13/4)	% 8,8 (68/6)
Jinekomasti	---	% 23,1 (13/3)	---
Baş ağrısı	%8,9 (45/4)	% 10,0 (10/1)	% 9,1 (55/5)

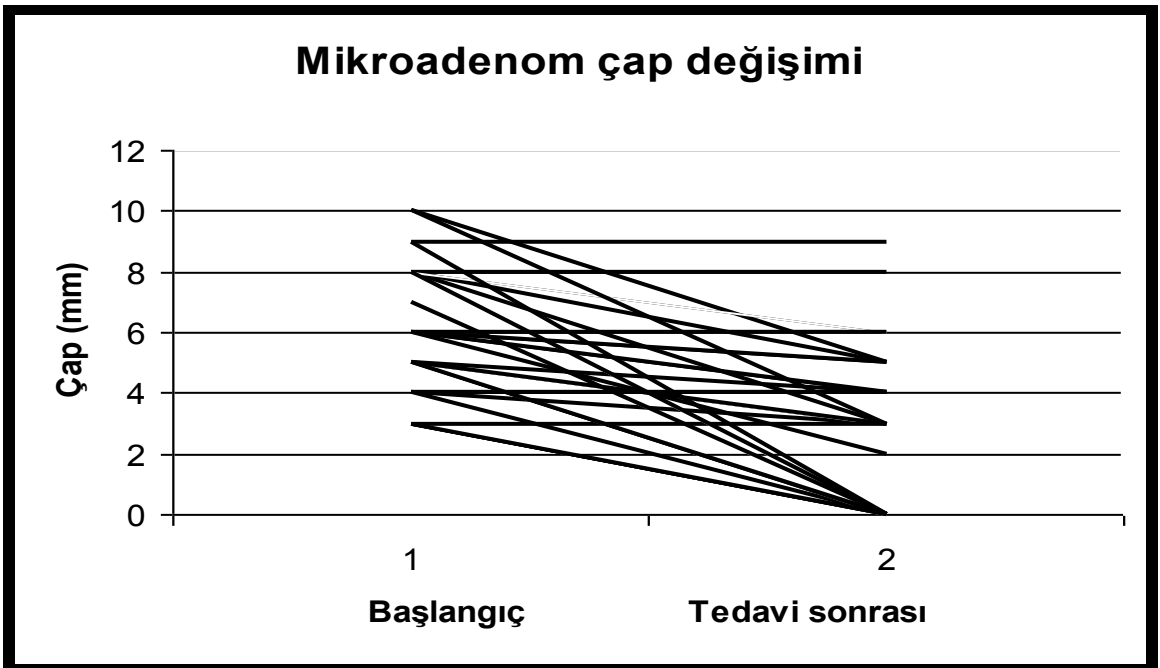
a : Semptom sorgulaması yapılanlar

b : Semptom sorgulamasına pozitif cevap verenler

Prolaktinomalı hastalar kadın ve erkek gruplarına ayrılarak bakıldığında yaş, tedavi sonrası PRL düzeyi ve maksimal çap açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak erkeklerde CAB tedavisinin başlangıcındaki PRL düzeyi $2520 \pm 5297,74$ ng/ml (49,80-18934), bazal maksimal çapında $24,34 \pm 15,55$ mm (5-50,50), kadınlarda tedavi başlangıcındaki PRL düzeyi $291,22 \pm 587,50$ ng/ml (29-3940) ve bazal maksimal çap $9,67 \pm 9,8$ mm (3-50) olarak saptandı. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo-17).



şekil-3: Cabergolin Tedaviyiyle Mikroadenom Grubunda PRL Düzeyinde Değişim



şekil-4: Cabergolin Tedaviyiyle Mikroadenom Grubunda Bazal Maksimal ap Değişimi

Tablo-17: Prolaktinoma Tanılı Kadın ve Erkeklerde CAB Tedavisinin Sonuçları

	Kadın	Erkek	P
Yaş	33.91±9,7(18-58)	36,14±12,39(20-50)	0,176
Başlangıç PRL(ng/mL)	291,22±587,50(29-3940)	2520±5297,74(49,80-18934)	0,023
Tedavi sonrası PRL(ng/mL)	21,89±41,20(0,6-45)	22,03±32,47(0,6-100)	0,59
Bazal maksimal çap(mm)	9,67±9,8(3-50)	24,34±15,55(5-50,50)	0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	4±6,45(0-45)	6,28±5,75(0-15)	0,147

Prolaktinomalı hastaların %71,8'inde PRL düzeyinde normalizasyon sağlanmıştır. Adenom çapında %59±39,47 (% -50-100) oranında küçülme görülmüştür. CAB tedavisinin başlangıcında PRL düzeyi 744,71±2532,98 ng/ml (29-18934) iken tedavi sonrası 21,92±39,28 ng/ml (0,6-200), bazal maksimal çap 12,56±12,49 mm (3-50,50) iken sonrasında 4,45±6,34 mm (0-45) olarak saptanmıştır (p<0,001). Kullanılan CAB dozu tedavinin başlangıcında 0,56±0,16 mg/ hafta (0,5-1) tedavi sonrasında 0,73±0,58 mg/hafta (0,5-4) olarak saptanmıştır (p<0,002) (Tablo-18).

Tablo-18: Prolaktinoma'lı Hastalarda CAB Tedavisi ile PRL normalizasyonu, Bazal Maksimal Çap Değişimi

PRL normalizasyonu	51 (% 71,8)	p değeri
Başlangıç PRL(ng/mL)	744,71±2532,98(29-18934)	p<0,001
Tedavi sonrası PRL (ng/mL)	21,92±39,28(0,6-200)	
Bazal maksimal çap(mm)	12,56±12,49 (3-50,50)	p<0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	4,45±6,34 (0-45)	
Çap % azalma	59±39,47 (% -50-100)	
Başlangıç CAB dozu	0,56±0,16 (0,5-1)	p<0,002
Tedavi sonrası CAB dozu	0,73±0,58 (0,5-4)	

Prolaktinoma tanılı hastaların 22'sine CAB tedavisine ek olarak cerrahi uygulanmasına rağmen 49'una sadece CAB tedavisi verilmiştir ($p<0,003$). Yaş, tedavi sonrası PRL, maksimal çapta azalma % olarak ve başlangıç CAB dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bazal PRL düzeyi cerrahi uygulananlarda ortalama $2133,88\pm4505,79$ ng/ml (54,40-18934), cerrahi uygulanmayanlarda $182,43\pm171,69$ ng/ml (29-794) olarak saptandı ($p<0,006$). Cerrahi uygulananlarda maksimal bazal çap $25,86\pm16,15$ mm (3-50,5) iken, cerrahi uygulanmayanlarda $7,19\pm3,98$ mm (3-20) olarak ölçülmüştür ($p<0,001$). CAB tedavisinin sonunda cerrahi uygulananlarda maksimal çap $7,04\pm9,87$ mm (0-45) iken, cerrahi uygulanmayanlarda $3,28\pm3,4$ mm (0-12) olarak saptandı ($p<0,002$) (Tablo-19).

Tablo-19: Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayanların Karşılaştırılması

	Cerrahi uygulananlar	Cerrahi uygulanmayanlar	p
Vaka sayısı	22	49	0,003
Yaş	$36,18\pm11,87$ (20-58)	$33,53\pm9,41$ (18-56)	0,3
Başlangıç PRL(ng/mL)	$2133,88\pm4505,79$ (54,40-18934)	$182,43\pm171,69$ (29-794)	0,006
Tedavi sonrası PRL(ng/mL)	$31,21\pm48,53$ (0,6- 200)	$17,88\pm34,33$ (0,6-200)	0,2
Bazal maksimal çap(mm)	$25,86\pm16,15$ (3-50,5)	$7,19\pm3,98$ (3-20)	0,001
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	$7,04\pm9,87$ (0-45)	$3,28\pm3,4$ (0-12)	0,02
Çap % azalma	$62,52\pm42,19$ (-50 - 100)	$57,56\pm38,66$ (0-100)	0,6
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	$0,75\pm0,28$ (0,5- 1)	$0,56\pm0,16$ (0,5-1)	0,6
Tedavi sonrası CAB dozu (mg/hafta)	$1,04\pm0,93$ (0,5-4)	$0,6\pm0,22$ (0,6 -1,5)	0,003

İdiyopatik hiperprolaktinemili hastaların tamamını kadınlar oluşturmaktaydı. Bunların 12'sinde (%80) PRL düzeyinde normalizasyon sağlanmıştır. Başlangıçtaki 117,71±93,02 ng/dl (42,30-353) olan PRL düzeyi, CAB tedavi sonrası 9±11,87 ng / dl'ye (0,6-33,58) gerilemiştir (p<0,001). Hastaların %53,8'inin galaktore, %25'inde adet düzensizliği, %23,1'inin amenore, %15,4'ünün hirsutismus, %7,7'sinin infertilite nedeniyle başvurdukları görülmüştür (Tablo- 20).

Tablo-20: İdiyopatik Hiperprolaktinemi Grubun Özellikleri

Yaş	30,20±12,03 (19-58)	
Kadın	15 (%100)	
PRL normalizasyon	12 (% 80)	
Başlangıç PRL	117,71±93,02 (42,30-353)	P<0,001
Tedavi sonrası PRL	9±11,87 (0,6-33,58)	
Başlangıç CAB dozu	0,48±0,06 (0,25-0,5)	
Galaktore	(6) % 53,8	
Adet düzensizliği	(3) % 25	
Amenore	(3) % 23,1	
Hirsutismus	(2) % 15,4	
İnfertilite	(1) % 7,7	

Makroadenom, mikroadenom ve idiyopatik grup karşılaştırıldığında yaş, PRL normalizasyon oranı, klinik semptomlardan galaktore, adet düzensizliği, amenore, hirsutismus, infertilite, impotans, jinekomasti ve CAB doz miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı. Vaka sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Başlangıç PRL düzeyi makroadenom grubunda hem mikroadenom hem de idiyopatik gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05) (Şekil-5). Adenom çap açısından hem bazal maksimal çap hem de tedavi sonrası maksimal çap makroadenom grubunda anlamlı olarak daha büyüktü (p<0,05) (Şekil-6). Başağrısı ve görme defekti istatistiksel olarak makroadenom grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü (p<0,05). Adenom çapında azalma oranı açısından makroadenom ve mikroadenom grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-21).

Tablo – 21: Makroadenom, Mikroadenom ve İdiyopatik Hiperprolaktinemili Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Makroadenom	Mikroadenom	İdiyopatik Hiperprolaktinemi
Yaş	36,88±12,21	32,97±8,81	30,20±12,03(19-58)
Vaka sayısı	25	46 ¹	15 ³
PRL normalizasyonu	15 (% 60)	36 (% 78,3)	12 (% 80)
Başlangıç PRL(ng/ml)	1946,86±4286	173,69±154,60 ¹	117,71±93,02 ³
Tedavi sonrası PRL(ng/ml)	27,24±45,38	18,89±35,56	9±11,87 (0,6-33,58) ²
Bazal maksimal çap(mm)	13,51±25,54	5,62±2,10 ¹	-----
Tedavi sonrası maksimal çap(mm)	8,4±9	2,3±2,4 ¹	-----
Galaktore	% 21,7	% 55,6	% 53,8
İnfertilite	% 4,3	% 4,4	% 7,7
Görme defekti	% 24	% 0 ¹	0 ³
Jinekomasti	% 8,7	% 2,2	----
Baş ağrısı	% 22,7	% 0 ¹	0
Çapta azalma (%)	55,77±39,25	60,61±39,91	-----
Başlangıç CAB dozu (mg/hafta)	0,62±0,21	0,52±0,11	0,48±0,06(0,25-0,5)
Tedavi sonrası CAB dozu (mg/hafta)	0,84±0,64	0,68±0,55	0,56±0,22(0,25-1)

- 1 - p<0,05 mikroadenom ile makroadenom
2 - p<0,05 idiyopatik hiperprolaktinemi ile mikroadenom
3 - p<0,05 idiyopatik hiperprolaktinemi ile makroadenom

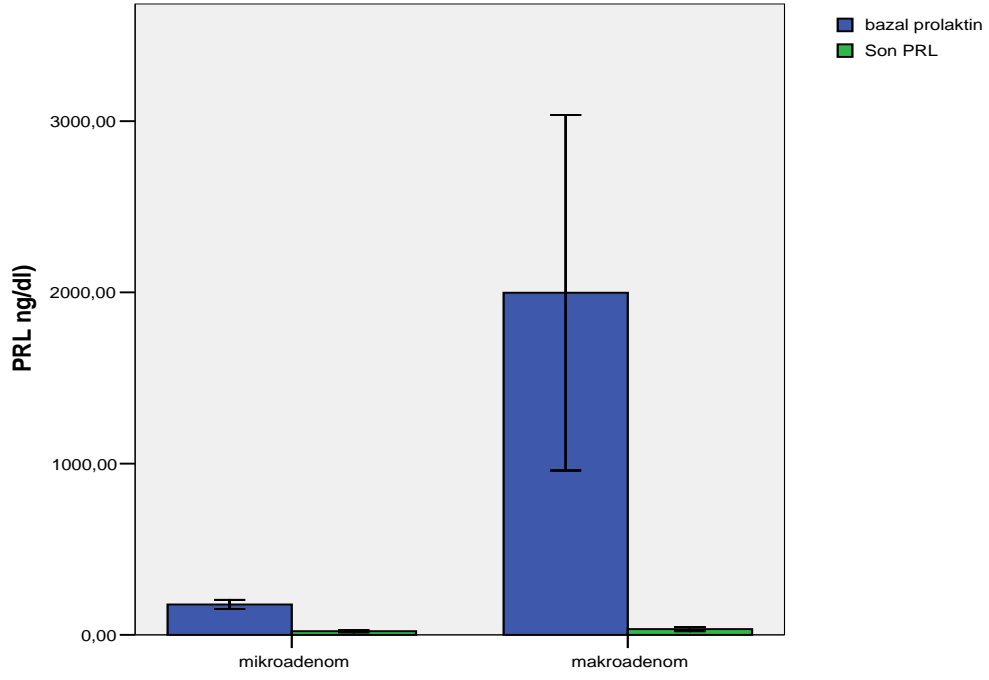
Cabergolin tedavisi ile cerrahi uygulanıp uygulanmamasına göre adenom çaplarındaki değişiklik karşılaştırıldığında adenomun tamamen kaybolduğu vaka sayısı makroadenomda 7 (%28), mikroadenomda 21 (%45,7), adenom çapının kısmen azaldığı vaka sayısı makroadenomda 16 (%64), mikroadenomda 18 (%39,1), adenom çapının değişmediği vaka sayısı makroadenomda 1 (%4), mikroadenomda 7 (%15,2), adenom çapının arttığı 1 (%4) vaka ve bununda makroadenom grubunda görülmüştür. Adenom çap değişiminde makroadenom veya mikroadenom olması istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır (Tablo-22). Erkek infertilitesi sebebiyle başvuran hastalarımızdan CAB tedavisiyle takiplerde 2 hastanın eşinin gebe kaldığı öğrenildi. CAB tedavisi sırasında kadın hastalarımızdan 4 vakada gebelik geliştiği ve sağlıklı doğum yaptıkları görüldü. Gebelik gelişen kadın hastalarımızın 4'ünün de mikroadenom grubunda olduğu ve doğum sonrası 2'sinde adenomun tamamen

kaybolduğu, 1'inde adenom çapının kcldğ ve 1'inde de adenom çapının aynı kaldığı görüldü.

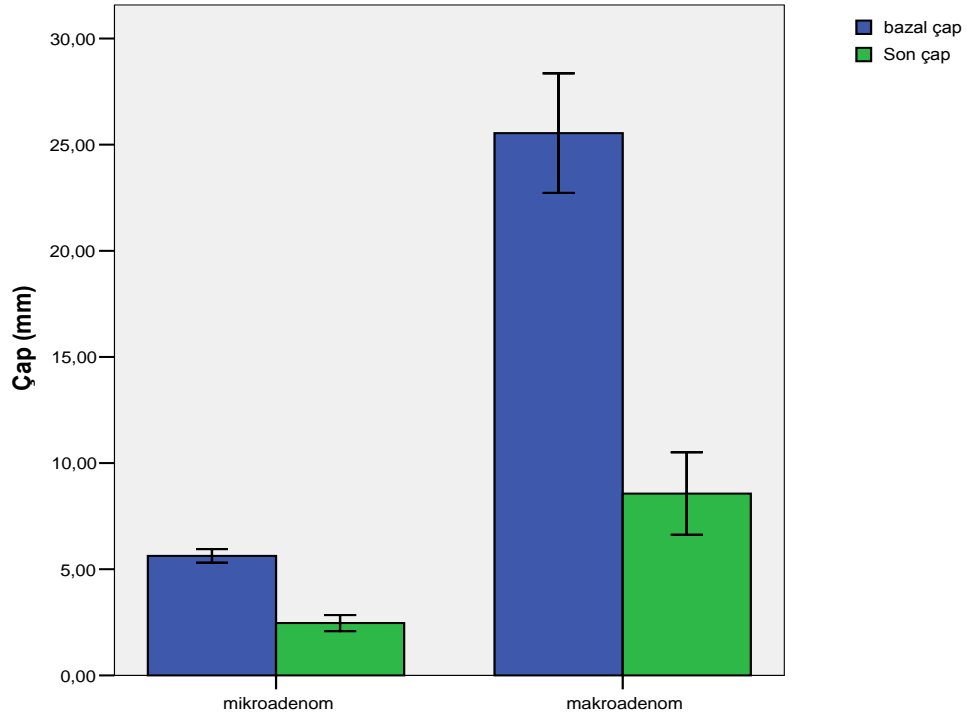
Prolaktinomalı hastaların tedavi ncesi PRL düzeyiyle bazal maksimal çap birlikte değerlendirildiğinde; adenom çapı arttığa PRL düzeyinin de arttığı görülmüştür (şekil-7).

Tablo-22: Cabergolin Tedaviyiyle Makroadenom, Mikroadenom ve Prolaktinoma Grubunda Adenom ap Değerifiimi

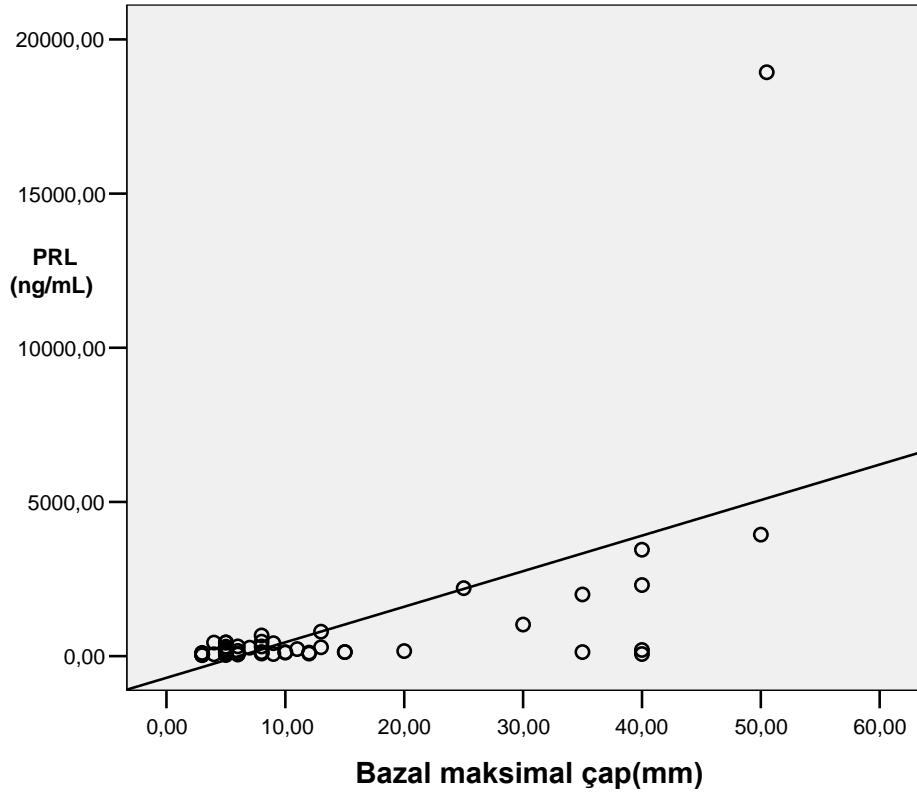
	Makroadenom n:25 (%)	Mikroadenom n:46 (%)	Adenom n:71 (%)
Adenom tamamen kaybolmuş	7 (% 28)	21 (45,7)	28 (% 39,4)
Adenom maksimal çapı kısmen azalmış	16 (% 64)	18 (% 39,1)	34 (% 47,9)
Adenom maksimal çapı aynı	1 (% 4)	7 (% 15,2)	8 (% 11,3)
Adenom maksimal çapı artmış	1 (% 4)	0 (% 0)	1 (% 1,4)



Şekil -5: Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası PRL Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil- 6: Mikroadenom ve Makroadenom Grupların Başlangıç ve Tedavi Sonrası Maksimal Çapların Karşılaştırılması



Şekil – 7: PRL Düzeyiyle Adenom Bazal Maksimal Çap Arasındaki İlişki

5- Tartışma

1972 yılından beri PRL düzeyini düşürmek için BRC kullanılmaktadır (2). Dünyada uzun süredir kullanılmasına bağlı olarak kazanılan tecrübe BRC'nin hiperprolaktinemili hastalarda PRL düzeyini azaltması veya normal düzeye düşürmede oldukça etkili olduğunu göstermiştir (3,4). BRC'nin yan etkilerinin daha fazla ve günde iki veya üç kez alınmak zorunda kalınması uzun süreli tedavi planlananlarda önemli sorun oluşturmaktadır. Ayrıca prolaktinoma vakalarının hepsine etkili değildir. Bu vakaların üçte birinde PRL in normal düzeye indirilmesinde veya adenom çapını küçültmede başarısız kalmıştır (90). BRC'nin bu dezavantajlarından dolayı PRL düzeyini düşüren yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlardan CAB'ın yan etkisinin az olması ve BRC'ye dirençli çoğu prolaktinoma vakasında etkili olması nedeniyle kullanımı artmaktadır.

Çalışma grubumuzda kadın sayısının daha fazla olduğu görüldü. Mikroadenom grubunda kadın erkek oranı 42/4 (10,5/1), makroadenom grubunda kadın erkek oranı 15/10 (1,5/1) du. Diğer çalışmalarda da mikroadenom grubunda kadın oranının daha fazla olduğu, makroadenom grubunda ise kadın erkek oranının kabaca birbirine eşit olduğu görülmüştür (9,14,28,29). Hastalarımızın cinsiyete göre yaşları açısından fark görülmemiştir. Yaşların kadınlarda 18-58 yıl, erkeklerde 20-55 yıl arasında değiştiği görülmüştür.

PRL'in CAB tedavisi ile normal aralığa kadar düşürülmesindeki başarı oranımız yayınlanmış çok sayıdaki veri ile paralellik göstermektedir (Tablo-23). CAB'in hiperprolaktinemili tüm hastaların %73,3'ünde PRL değerini normal aralığa kadar azalttığı görüldü. Veriler idiyopatik, mikroadenom ve makroadenom olarak incelendiğinde de PRL'in normal aralığa indirilme oranlarının birbirine yakın değerler olduğu görüldü. Bu oranlar sırasıyla %80, %78,3 ve %60'dı ($p>0,05$). Prospektif ve retrospektif olarak yapılan çok sayıda çalışmada PRL düzeyinin normal aralığa indirilmesi %61-96 oranında bildirilmektedir (Tablo-23) (30). Ülkemizde Sabuncu ve arkadaşlarının BRC ve CAB'in karşılaştırıldığı çalışmasında hiperprolaktinematik hastalarda PRL normalizasyonu %82 oranında bulunmuştur (91). Bu çalışmada idiyopatik ve mikroadenom toplamda bir grup olarak alınıp normalizasyon açısından bakıldığında PRL normalizasyonu %85, makroadenom grubunda %75 oranında

bulunmuştur (91). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında normalizasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Ayrıca bu çalışmada CAB kullanan hasta sayısının sadece 17 kişi olduğu görüldü. Vaka sayısı olarak da bizim çalışmamızdan oldukça az olduğu görüldü. Berinder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 271 hiperprolaktinemili hastanın %71'inde PRL düzeyinde normalizasyon sağlamışlardır (92). Ferrari ve arkadaşlarının makroadenomlularda CAB tedavisiyle %61 oranında PRL normalizasyonu sağladıkları görülmüştür (72).

Tablo-23 Cabergolin Kullanımı ile PRL Normalizasyonu, Adenom Çapında Küçülme ve Yan Etki Oranı (30)

	Hasta sayısı	PRL % normalizasyonu	% Küçülme	Yan etki
Cicarelli	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
Cicarelli	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

Hiperprolaktinemili hastalarımızda başvuru şikayeti olarak kadınlarda galaktore (%52,9) ve adet düzensizliği (%48,5) erkeklerde ise impotans (%76,9), görme defekti (%30,8) ile infertilite ve jinekomasti (%23,1)'dir. Hiperprolaktinematik durumda

galaktore sıklığı %30-83 oranında bildirilmektedir (92). Erkeklerde impotans ve görme defekti ön plandadır. Erkeklerin şikayetlerini daha az önemsemesi ve görmeyle ilgili problemler gelişinceye kadar hekime başvurmadıkları görülmektedir. İmpotans şikayeti başvuru sırasındaki sorgulamada bildirildiği halde sadece bu sebeple başvuran vakalar çok azdır. Erkeklerin şikayetlerini daha az önemsemesi nedeniyle prolaktinoması olanların yıllar içerisinde büyümeye devam ederek makroadenom ve optik sinire baskı neticesinde görme şikayetleriyle başvurdukları görülmektedir.

Yapılan küçük çaplı çalışmalarda (93,94), dopamin agonist kullanım sonrası sperm sayısının, morfolojisinin, sperm hareketliliğinin özellikle de ileri hareketin düzeldiği görülmüştür. Sperm ve seksüel fonksiyonlarda düzelmenin CAB ile daha erken ve hızlı gerçekleştiği gösterilmiştir (34). 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 görüldü (95). Hiperprolaktinemisinin spermiyogenezde duraklamaya ve sperm hareketinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna benzer durum prepubertal testisin sitolojik incelemesinde de görülmektedir (28). 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.

Cabergolin tedavisi alanların takiplerinde ilk şikayetleri açısından sorgulandıklarında 76 hastanın sadece 9'unda (%11,8) şikayetlerin devam ettiği görüldü. Bunlardan 5'inde (%5,8) adet düzensizliği, 3'ünde (%3,5) galaktore ve 1 (%1,2) vakada da şikayetin düzelmesine rağmen az da olsa devam eden görme defekti vardı. Tedavinin başlangıcına göre şikayetlerin önemli oranda kaybolması CAB tedavisinin hiperprolaktinemili hastalarda etkinliğini göstermektedir.

Cabergolin kullanımına bağlı yan etkiler diğer dopamin agonistlerinin kullanımında gelişen yan etkilere benzerdir. Ancak CAB ile gelişen yan etkiler daha az sıklıkta görülmekte, daha az şiddetli ve daha kısa süreli olmaktadır (51). İlaç dozunun azaltılması veya kullanımına devam edilmesiyle yan etkilerin bir kısmı

zamanla kaybolmaktadır (73). En sık görülen yan etkiler bulantı veya kusma (%35), başağrısı (% 30), baş dönmesi veya sersemliktir (%25). İshal, uyuşukluk, parastezi ve dispne daha az sıklıkla görülen yan etkilerdir. CAB kullanımına bağlı yan etkilerden dolayı ilacın kesilmesinin % 3'ten az olduğu bildirilmiştir (66,96). Bizim çalışmamızda CAB kullanımı sırasında 5 (%5,8) hastamızda yan etki gelişmiştir. Ancak bunların hiçbirisinde ilacın kesilmesi veya doz azaltılması gibi bir durumla karşılaşmamıştır. Zamanla yan etkilerin kaybolduğu görülmüştür. Bu şikayetler başağrısı, senkop ve bulantı – kusma hissi olmuştur.

Dopamin agonist tedavisinin güvenle ne zaman kesilmesi gerektiğini gösteren bir bulgu yoktur. Yakın zamanlarda yayınlanan bildirilerde uzun süreli PRL normalizasyonu sağlanan ve MR'da adenom bulgusu olmayanlarda dopamin agonist tedavisinin güvenle kesilebileceği yönündedir (97,98). İngiltere'de endokrinoloji uzmanlarının %20'sinin mikroadenomların tedavisi sırasında dopamin agonist tedavisini kesmemektedirler (99). Biswas ve arkadaşlarının mikroadenomlu hastalarda yaptıkları çalışmada 2-3 yıllık başarılı bir tedaviden sonra CAB kullanan 67 hastadan 21'inin en az bir yıllık takipte remisyonda oldukları görülmüştür (56). Diğer çalışmalarda dopamin agonistleriyle PRL'nin normalizasyonu sağlandıktan sonra ilacı kesilenler %7- 44 olarak bildirmiştir (56).

Dopamin agonist tedavisinin süresi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. İlacın kesilmesinden önce klinisyenlerin bir kısmı 1 veya 2 yıl tedavi önerirken bir kısmı da 6 yıl gibi uzun süre önermektedirler (56,100,101). İngiliz endokrinologların %41,2'sinin tedaviden 3 yıl sonra ilacı bıraktırdıkları görülmüştür.

Tedavi süresi belki de remisyonun en önemli göstergesidir. Moriondo'nun çalışmasında mikroadenomlu hastalarda 12 aylık tedavi sonrası remisyon oranının % 11, 24 aylık tedaviden sonra bu oranın %22 olması 24 aylık tedavinin remisyonda daha başarılı olduğunu göstermiştir (56). Ancak bazı çalışmalar ise remisyonla tedavi süresi arasında herhangi bir ilişki göstermemişlerdir (97). PRL'nin normalizasyonundan sonra en az 3 yıl dopamin agonist tedavisi alanlarda ve bu dönemde adenomda bariz şekilde küçülme olanlarda ilaç dozunun azaltılması ve tamamen kesilmesi denenebilir. Bu grup hastalar nüks yönünden dikkatli izlenmelidirler. Bizim çalışmamızda 8 (%9,3) hastada CAB kesilmesi denenmiştir. Bunların içerisinde makroadenom vakası hiç yoktur. 6'sı mikroadenom, 2'si de idiyopatik hiperprolaktinematik gruptandı. Bu hastalarımızın

sadece ikisinde takip sırasında PRL düzeyleri artmış ancak şikayetleri olmadığından tekrar tedavi başlanmamıştır. Bu çalışmada hastaların %65,1'i 2 yılın altında, % 79,1'i 3 yılın altında takip edilmişlerdir. Bu sürelerin CAB'in kesilmesi için yeterli olmadığı düşünülmüştür. Bu durum tedavi süresiyle remisyon arasında ilişki olmayan yayınları desteklemektedir.

Kısa süreli dopamin agonist tedavisinde hücreler üzerinde sitostatik etki görülür. Dopamin agonistleri prolaktin sekrete eden hücrede geri dönüşümlü olarak volümde azalma ve yine hücre organellerin çaplarında azalmaya neden olurlar (102,103). Uzun tedavi sonrasında görülen remisyon hücrede görülen sitosidal etkiler sonucunda olmaktadır. Bu etkiler fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekrozla ilişkilendirilmiştir (104,105). TRH ve metoklopramid testinde normal beklenen cevabın alınması uzun dönem tedavinin PRL'nin salınımı üzerindeki inhibitör kontrolü de düzelttiğini göstermiştir (106).

Bromokriptinin gebelik sırasında kullanımına bağlı deneyimlerin fazla olması sebebiyle klinisyenler tarafından tercih edilmektedirler. Yakın zamanda yapılan çalışmalar CAB gebelikte kullanımının bebek ve annede güvenli olduğuna yönelik bilgiler artmaktadır (73,107-111). Robert ve arkadaşları 1996-2005 yılları arasında CAB kullanırken gebelik gelişenlerde ilacın güvenli olduğunu bildirmişlerdir (110).

Cabergolin tedavisinin kesilmesini takiben 120 gün süresince PRL düzeylerini baskılamaktadır. Bu da CAB in PRL düzeyi üzerindeki etkisinin sadece tedavi süresince olmadığını göstermektedir. Bu belki de tedavinin kesilmesine rağmen D2 reseptörlerine uzun süreli bağlanmaya bağlı olabilir. Aynı zamanda CAB'ın yarılanma ömrünün (14 gün) uzun olması da katkı yapıyor olabilir (4). Bir diğer mekanizma da CAB'in hipofizer dokudan eliminasyon hızının düşük olma olasılığı olabilir. Bu eliminasyon hızının düşük olması BRC'nin kullanıldığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (4). Bu uzun süreli baskılanmanın annede CAB tedavisinin kesilmesine rağmen etkinin devam ettiği anlamına gelmektedir. Ancak bu durumun bebeğin hipotalamo – hipofizer aksı üzerindeki zararlı etkisi bilinmemektedir.

Gebelik sonrası PRL düzeyinin azalması veya tamamen normal düzeye inmesi bilinen bir durumdur (112-114). Badawy ve arkadaşları gebelik öncesi ve doğum sonrası radyolojik olarak değerlendirdiklerinde hastaların %27'sinde adenomda küçülme olduğunu veya tamamen kaybolduğunu göstermişlerdir (115). Ahmed ve

arkadaşları da makroadenomlu 3 vakada PRL düzeylerinin azaldığı ve ‘empty sella’ geliştiğini göstermişlerdir (116). Hiperprolaktinemili hastalarda gebelik öncesine göre PRL düzeyinde düşüklük ve hastaların tamamen remisyona girmesi %17-37 oranında bildirilmiştir (117,118,119). Gebeliğin prolaktinoma üzerindeki bu küratif etkisinin mekanizması tam ve net olarak açıklanabilmiş değildir. Yine de bir kısmında gebelikte artan östrojen uyarısının adenom dokusunda vasküler yapıyı değiştirerek nekroz ve mikroinfarktlara neden olduğu düşünülmüştür. Bu görüş özellikle Peillon ve arkadaşlarının östrojen ile tedavi edilen adenom dokusunda hemorajik alanlar göstermesine bağlanmıştır (114). Bu durum klinik ve radyolojik olarak apopleksi vakalarında da gösterilmiştir (114).

Bizim kadın hastalarımızda CAB tedavisi sırasında 4 ünde gebelik gerçekleştiği ve bunların hepsinin sağlıklı doğum yaptıkları görüldü. Bu durum daha önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (73,107,108). Ülkemizde genelde gebelik gelişince kullandıkları ilacın bebeğe zarar vereceği düşüncesiyle ilaçlar kesilmektedir. Gebelik gelişen hastalarımızdan sadece birisi bizim gözetimimizde CAB tedavisi kesilerek ilaçsız takibe alındı. Hastalarımızdan 2’sinde doğum sonrası değerlendirilmesinde mikroadenomun tamamen kaybolduğu 1’inde küçüldüğü 1’inde de değişmediği görüldü. PRL düzeyinin 2 vakamızda başlangıç düzeyine göre daha düşük olduğu, 1 vakada başlangıç düzeyine göre bariz yüksek 1’inde ise başlangıç düzeyine göre hafif yüksek olduğu görüldü. PRL düzeyi bariz yüksek olan hastanın bu durumu hastanın laktasyon döneminde olmasına bağlandı. Bu bulgularımıza benzer sonuçlar BRC’ye bağlı gebeliklerde de bildirilmiştir (120).

Gebelik sırasında adenomda büyüme olma olasılığı söz konusudur (75,121). Mikroadenomlu hastalarda gebelik sırasında büyüme olasılığı çok düşüktür. Molitch 246 mikroadenomlu hastanın %1,6’sında adenom büyümesine bağlı semptom olduğunu bildirmişlerdir. Asemptomatik büyüme ise %4,5 oranındadır. Bu hastalarda gebelik süresince tedavi gereksinimi olmamıştır (112). Mikroadenomda büyüme olasılığının düşük olması sebebiyle gebelik süresince periyodik görüntüleme ve oftalmik muayene önerilmemektedir. Hastaların klinik şikayetler konusunda bilgilendirilmesi yeterli olacaktır. Kadın hastalarımızın mikroadenom tanılı olması takip açısından rahatlatıcı olmuştur. Makroadenomlu hastalarımızda gebelik görülmemiştir. Makroadenomda gebelik sırasında büyüme olasılığı mikroadenoma göre daha fazladır. Bunların klinik

takibi, oftalmik değerlendirilmesi, gerekirse görüntüleme yapılarak takip edilmeleri gerekmektedir. Bunlara gerektiğinde dopamin agonist tedavisi veya cerrahi önerilmektedir.

Tedavi öncesi PRL düzeyiyle adenom çapı arasında ilişki olduğu çalışmalarda net bir şekilde gösterilmiştir (32,92,117,122,123). Bizim çalışmamızda da PRL düzeyinin adenom çapıyla doğru orantılı olarak arttığını gösterdik (Şekil-7). Bazal PRL düzeyi prolaktinoma grubunda idiyopatik gruptan daha fazla ve yine prolaktinomalar içerisinde de makroadenom grubunun bazal PRL düzeyinin daha fazla olduğu görüldü (Şekil-5). Adenom çapının da makroadenom grubunda daha fazla olduğu görüldü (Şekil-6). Makroadenomlarda PRL düzeyi genelde 250 µg/l'nin üzerindedir (124). Ancak bizim 5 vakamızda da olduğu gibi PRL değeri 250 µg/l'nin altındaydı. Bunlardan 2'sine cerrahi müdahale yapıldığı ve bunlarda volüm azalmasından dolayı PRL düzeyinin azalmış olabileceği düşünüldü. Diğer vakalarda ise PRL salınım hızının yavaş olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Yine de PRL düzeyi 100 µg/l altında olanlarda nonfonksiyonel adenom veya multipl hormon salınımı yapan adenom olabileceği akla gelmelidir. Bizim vakalarımızda multipl hormon salınımı olmadığı yapılan endokrin testlerle gösterilmiştir. Bu durum ayrıca tedavi seçeneği için de önemlidir. Nonfonksiyonel veya multipl hormon salınımına neden olan adenomlarda tedavi seçeneği cerrahidir. Makroadenomlarda yanlış olarak PRL düzeyinin düşük olmasına neden olan 'hook effect' etkisi de dışlanmaya çalışılmalıdır (125,126).

Cabergolin başlangıçta idiyopatik hiperprolaktinemi ve mikroprolaktinoma tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktaydı(73). Biller ve arkadaşlarının makroadenomu olan 15 hastanın 11'inde maksimal çapta %31±9,3 oranında küçülmeye yol açtığını gösteren çalışmasıyla CAB kullanım alanı makroadenomu da kapsamaya başlamıştır (36). Hiperprolaktinemili 271 hastada CAB kullanımı ile yapılan bir çalışmada 83 prolaktinomalı hastanın 24'ünde (%29) adenomun tamamen kaybolduğu, 42'inde (%51) küçüldüğü, 14'sinde (%17) aynı kaldığı, 3'ünde (%3,6) ise artış olduğu görüldü (92). Bizim çalışmamızda 71 prolaktinoma vakasından 28'inde (%40) adenomun tamamen kaybolduğu, 34'ünde (%47,9) küçüldüğü, 8'inde (%11,4) değişmediği ve 1'inde (%1,4) ise arttığı görüldü. Adenom çaplarındaki değişim dikkate alındığında çalışmalarda küçülme oranlarının çok farklı olduğu görüldü. Prospektif ve retrospektif olarak yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde prolaktinomada %48-100

oranında küçülme olduğu görüldü (Tablo-23). Değişik serilerde hem mikroadenom hem de makroadenomlarda CAB tedavisiyle % 26,1-36,4 gibi önemli oranlarda adenomda küçülme ve tamamen kaybolmaya neden olduğu görülmüştür (36,72,75,108,128,129). Bu seriyle karşılaştırıldığında bu çalışmada hem mikroadenom, hem de makroadenom grubunda adenom çapında azalma ve tamamen kaybolma oranı oldukça yüksektir. Makroadenomlu 181 hastanın dahil edildiği çalışmada CAB ile adenomda küçülme % 67 (33), bir diğer çok merkezli çalışmada daha önce başka bir dopamin agonist tedavisi almayanlarda %82,3 oranında küçülmeye neden olduğu görülmüştür (72). Colao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 110 makroadenom hastasından 52'sinde (%47,3) küçülme ve 24'ünde de tamamen kaybolma görüldü (74). CAB tedavisiyle; Ferrari ve arkadaşları 62 hastadan 33'ünde %25 den fazla maksimal adenom çapında küçülme olduğunu (72), Cannavo ve arkadaşları 11 hastanın tamamında adenom volümünde küçülme olduğu, Ciccarella ve arkadaşları 9 hastadan 6'sında %10-100 oranında küçülme olduğunu göstermişlerdir (108). Yine daha önce yapılan bir çalışmada (33) CAB'in 23 hastanın 21'inde (%91,3) maksimal çapta %25'ten fazla oranda küçülmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda CAB tedavisiyle mikroadenom ve makroadenom gruplarında adenom maksimal çapında belirgin şekilde küçülme olduğu görüldü ($p<0,001$).

Çalışmamızda 7'si mikroadenom ve 15'i makroadenom olmak üzere toplam 22 hastaya cerrahi müdahale yapılmıştı. Hastalardan birisine transsfenoidal ve transkranyal olmak üzere iki kez girişim yapıldığı diğer tüm hastalara ise yalnızca bir kere transsfenoidal müdahale yapılmıştı. Mikroadenom ve makroadenomlu hastalarımızın kendi grupları içerisinde cerrahi müdahale yapılıp yapılmamasına göre değerlendirildiklerinde cerrahi müdahalenin yapıldığı makroadenom grubunda maksimal bazal çapın daha fazla olduğu ($p<0,001$) ancak tedavi sonrası hem makroadenom hem de mikroadenom grubunda maksimal bazal çap ve adenom çapında küçülme bakımından fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda mikroadenom olup öncelikli olarak cerrahi müdahaleye gönderilen vakaların endokrin departmanından gönderilen vakalar olmayıp bunların başka bölümlerce müdahalesinin yapıldıktan sonra kliniğimize gönderildiği saptandı. Çalışmamızda mikroadenom tanılı hastaların CAB kullanan ve cerrahi müdahale yapılan ile sadece CAB kullananlar karşılaştırıldığında; bazal maksimal çap, tedavi sonrası maksimal çap, PRL düzeyleri, adenom çapında

küçülme açısından fark olmadığı görüldü. Mikroadenom hastalarımızın birinde cerrahi müdahale sonrası kalıcı diabetes insipidus geliştiği görüldü. Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi bizim çalışmamız da mikroadenomda başlangıç tedavisinin öncelikli olarak cerrahi değil dopamin agonistleri olmasını göstermiştir.

Otuz invazif dev prolaktinoma hastanın öncelikli olarak cerrahi tedavi uygulananlar ile ilk tedavi olarak dopamin agonist tedavisi uygulananların karşılaştırıldığı bir çalışmada (130); medikal tedavi uygulananlarda adenom volumünde küçülmenin %91,3 cerrahi uygulanan grupta %76,5 olduğu görüldü ($p>0,05$). Adenomun tamamen kaybolması yönünden bakıldığında medikal tedavi grubunda 4, cerrahi grubunda 6 vaka bulunduğu görüldü ($p>0,05$). Yine bu çalışma görme defektinin cerrahi grupta 2, medikal tedavi yapılan grupta ise 6 hastada düzeldiğini ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (130,131). Corsello ve arkadaşları dev prolaktinoma tanılı erkeklerde PRL düzeyini azaltmada ve adenomun küçültülmesinde CAB'in ilk tedavi olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada adenom çapının CAB tedavisiyle 50,7+8,8 mm'den 28,6+9,4 mm'ye küçüldüğü, PRL düzeyinin de 5794+1996 µg/L den 77+38 µg/L indirdiği gözlenmiştir (132). Bu ve diğer çalışmalar medikal tedavinin dev invazif prolaktinomalarda daha etkili olduğunu göstermiştir (130,131).

Shrivatava yaptığı çalışmada (133), vakaların %90'ında medikal tedavi ile kontrol edilebildiğini bir vakada cerrahi gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla dev invazif adenomlarda eğer görmede kısa zamanda hızlı bir bozulma ve, şiddetli klinik semptomlarla birlikte apopleksi varsa, medikal tedaviyi tolere edemeyen veya dirençli olanlar ile medikal tedavi sırasında rinore gelişen vakalara cerrahi müdahalenin yapılması önerilmektedir (133-138). Dolayısıyla PRL düzeyini kontrol etmede, adenom volümünün azaltılmasında medikal tedavinin daha etkin olduğu görülmüştür. Eğer bu tedaviyle cevap alınamıyorsa rezidüel doku varsa minimal invazif cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi yapılabilir. Bu hem cerrahinin riskini azaltacak hem de maliyet açısından daha uygun olacaktır.

Makroadenom grubunda cerrahi müdahale yapılanlarda, cerrahi sonrası rezidü kitle veya hiperprolaktinemi nedeniyle CAB tedavisine devam edildiği görüldü. Bu grupta cerrahi müdahale yapılan ve yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında cerrahi yapılanlarda sadece maksimal bazal çapın daha fazla olduğu ($p<0,001$), tedavi sonrası

ise maksimal adenom çapı ve adenom çapında küçülme bakımından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Makroadenom grubunda optik kiazmaya baskıya bağlı görme defekti olması ve 1 hastada görme defektiyle birlikte hematoma olması sebebiyle cerrahi müdahale yapıldığı görüldü. Çalışmamızda makroadenomlu hastalarda cerrahi tedavi yapılanlar ile yapılmayanlarda CAB tedavisi sonuçları arasında fark olmaması önemlidir. Çünkü tüm makroadenomların cerrahi müdahale gibi bir duruma mutlak gereksinim olmadığını göstermektedir. Tek başına maksimal bazal çapın cerrahi müdahale için bir kriter olmayacağını bizim çalışmamız da göstermiştir. Nörolojik bulguları olan stabil olmayan hipofizer apopleksi, nörolojik bulgulara neden olan kistik makroprolaktinoma (ki bunlar genelde medikal tedaviye cevap vermezler), dopamin agonist tedaviye intolerans, hastanın tercihi, özellikle gebelik isteği olan makroadenomlu kadınlar, gebelik sırasında dopamin tedavisine cevap vermeyen ve boyutu büyümeye devam eden makroadenom diğer cerrahi endikasyonlardır (14,15). Bu kriterlere uymayan makroadenomların cerrahiye gönderilmemesi önemlidir. İyi endikasyon konulmadan yapılacak işlemlerde gelişebilecek komplikasyonlar sorun olacaktır. Çalışmamızda cerrahi sonrası 3 hastada hipofizer yetmezlik ve bunların birinde de eşlik eden diabetes insipidus geliştiği görüldü. Makroadenomluların cerrahi müdahaleye yönlendirilmesinde mutlaka endikasyonun iyi konması gerekir. Yoksa hem gelişecek komplikasyonlar, hem de maliyet açısından hasta için taşınması zor durumlar yaratabilecektir.

Delgrange ve arkadaşlarının parasellar yayılım gösteren, intrakavernöz internal karotis arteri çevrelemesine göre invazif ve noninvazif olarak değerlendirdikleri 49 hastalık çalışmada, internal karotis arteri çevreleme oranı daha düşük olan grupta CAB cevap oranının mikroadenomla benzerlik gösterdiği, invazif olanların ise %50 oranında CAB tedavisine dirençli olabileceği gösterilmiştir (139). Yine diğer çalışmalarda da noninvazif makroadenomların PRL' nin normalizasyonun mikroadenomlara benzediğini göstermiştir (140).

Makroadenomlu bir hastamızda cerrahi müdahale ve CAB tedavisine rağmen adenom boyutunda artışın devam ettiği görüldü ve hasta tedaviye dirençli prolaktinoma olarak kabul edildi. Hastaya tekrar cerrahi ve sonrasında gerekirse radyoterapi seçeneği planlandı. Vakalarımız içerisinde radyoterapi uygulanan hasta yoktu. CAB tedavisine rağmen 8 vakada maksimal adenom çapının değişmediği görüldü. Bu hastaların

hepsinde klinik şikayetin düzeldiği ve iki hasta dışında PRL düzeyinin 20 ng/mL altında olduğu görüldü. Diğer iki vakada şikayetlerin düzelmesine rağmen PRL düzeyinin yüksek seyretmesi sebebiyle CAB dozunun arttırıldığı görüldü. Buna rağmen adenomun maksimal çapında değişiklik olmaması moleküler sebeplerle açıklanabilir. Bu vakalarda D2 reseptör sayısının veya reseptör afinitesinin az olması neden olabilir (64). Colao ve arkadaşlarının çalışmasında adenom çapında küçülmenin 3. yılda da devam ettiği gösterilmiştir (74). Bizim vakalarımızın 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. Biz çalışmamızda volüm hesaplaması yapamadığımızdan, adenom çapında küçülme maksimal çapta küçülme olmadan total volümde küçülme olduysa bunu gösterememiş olabiliriz diye de düşündük.

Çalışmamızda CAB dozunun %75,6 hastada 0,5mg/hafta olduğu görüldü. Bir hastamızda 4 mg/hafta, 1 hastamızda 3 mg/hafta, 2 hastamızda 2 mg/hafta, 2 hastamızda da 1,5 mg/hafta CAB kullanıldığı saptandı. Bu dozun daha önceki çalışmalardaki tedavi dozundan düşük olduğu görüldü. Webster ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli çalışmada CAB'in hastaların yalnızca %40'ında ≤ 7 gün 0,5 mg dozunda kullanıldığı görüldü (141). Bizim dozumuz ilacın prospektüsünde önerilen (0,5 mg/haftada iki kez) dozun yarısı kadardır. Verhelst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 56'sının haftada 0,5 mg dozunda CAB kullandığı görülmüştür (33). CAB dozunun düşük olmasının nedeni hastaların doktor önerilerine uymaması olabilir. Belki de en önemlisi PRL düzeyinin yüksek olmasına rağmen şikayetlerin kontrol altına alınmış olması hastaların doz arttırımına engel koymasına neden olmaktadır. Normale yakın PRL değeri olan ve semptomları kaybolan hastalarda CAB doz arttırımının yapılamaması da önemlidir. Tedavi altında PRL düzeyi baskılandıktan sonra bu düzeyi sağlayacak en düşük CAB dozunun hedeflenmesinden dolayı ilacın azaltılması da bir diğer etkidir. İlacın düşük dozda kullanılması uzun dönem tedavi maliyeti açısından da önemlidir.

Çalışmamızda makroadenom grubunda kullanılan CAB dozu tedavinin başlangıç döneminde diğer gruplara göre daha fazladır ($p < 0,05$). Bu durum genel olarak makroadenom grubunda başlangıç PRL düzeyinin yüksek olmasına bağlı olabilir.

PRL normalizasyonunun sağlanması için CAB dozunun bazı hastalarda haftalar bazılarında birkaç ay boyunca arttırılması gerekmektedir. Bu durum diğer dopamin agonistlerinde de aynıdır. CAB'in dozunun hızlı arttırılması PRL'nin normalizasyonu daha erken dönemde sağlayabilir. Bizim çalışmamızda kullanılan CAB dozunun genelde 0,5 mg olması PRL normalizasyonunun biraz düşük olmasına neden olmuş olabileceği düşünüldü. PRL'nin normalizasyonu, gonadal fonksiyonların düzelmesi ve vakaların önemli kısmında adenomda küçülmeye neden olan dopamin agonistleri makroadenomda bir tedavi seçeneğidir (33). Yine de bazı hastalarda uzun süre ve yüksek dozda tedaviye rağmen PRL in normalizasyonu ve adenomda küçülmenin sağlanamadığı tedaviye dirençli vakalar görülmektedir (142). Hipofizer adenomların MR görüntülemesinde kavernoöz sinüse kadar yayılım adenomun agresif özelliğini göstermektedir (143,144).

PRL'nin normalizasyonu genelde adenomun tamamen kaybolmasını ve gonadal fonksiyonun düzeltilmesini gerektirir. Bunun yanında medikal tedavi sırasında PRL'nin normalizasyonunun olmaması, yüksek proliferasyon potansiyelini ve hastalığın gidişatının daha şiddetli olacağını gösterir (145).

Dopamin tedavisine dirence; laktotorof hücrelerin yüzeyindeki D2 reseptör yoğunluğunun azalması (146), dopamin reseptörünün izoformları arasındaki oranın değişmesi neticesinde transdüksiyonun değişmesi (147) etkili olmaktadır. Laktotrof hücresinde görülen bu gibi değişiklikler; dopaminin normalde lakotrof hücresindeki sekresyon ve proliferasyon inhibisyon özelliğini engellemektedir. Dopamin tedavisine dirençli adenomlarda mitotik aktivitenin ve Ki-67 labelling indeksin yüksek olduğu görülmüştür (148). Yine hipofizer adenomların invazif karakterinin mekanizması iyi anlaşılabilmiş değildir (149). Dopamin dirençli adenomların yüksek proliferatif aktivitesiyle belki açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların takip aralıklarının düzenli olmaması yıllar içindeki PRL ve adenom çapının değişimi konusunda yorum yapılmasını engellemektedir. Cerrahi müdahale yapılanlar ve yapılmayanların karşılaştırılmasında fark bulunmaması özellikle makroadenomlu hastaların değerlendirilmesinde beyin cerrahi uzmanlarıyla endokrinoloji uzmanlarının birlikte değerlendirilerek karar vermesinin son derece faydalı olacağını göstermiştir. Cerrahi müdahale yapılan mikroadenomların hepsinin

endokrinoloji bölümünün görüşü alınmadan cerrahi kararın verildiği ve ilk basamak tedavisi olan medikal tedavinin uygulanmadığı görüldü.

Bu çalışmada hiperprolaktinemili hastaların çoğunda CAB'ın haftada bir kez 0,5 mg dozunda uygulanmasının iyi tolere edilebilmesi ile birlikte PRL düzeylerinin normalizasyonunun sağlanmasında, klinik semptomların iyileştirilmesinde ve radyolojik bulguların (adenom çapının küçültülmesinde) düzeltilmesinde iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

6 - Sonuçlar

1. Hiperprolaktinemi tedavisinde CAB'ın oldukça etkili olduğu görüldü.
2. Yan etki nedeniyle CAB tedavisini kesmek zorunda kaldığımız hastamız olmadı.
3. Makroadenom tanılı hastaların tedavisinde sadece CAB kullananlar ile bu tedaviyle birlikte cerrahi yapılanların takibinde adenom çapının klmesi veya adenomun tamamen kaybolmasında iki tedavi yöntemi arasında bir fark gösterilemedi.
4. Prolaktinoma tedavisinde özel bir durum yoksa ilk tedavi seçeneğinin dopamin agonist grubu ilaçlar olduğu çalışmamızda gösterildi.
5. Makroadenom tanılı hastalara cerrahi tedavi kararı verilmeden önce endokrinoloji bölümünün görüşünün alınması, hem gereksiz cerrahiyi hem de cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları ve yüksek maliyeti önleyeceği düşüncesindeyiz.

7- Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Ferrari C, Crossignani PG. Review . Medical treatment of hyperprolactinemic disorders. *Hum Reprod.* 1:507-514,1986.
4. Ciccarelli E, Giusti M, Miola C, et al. Effectiveness and tolerability of long term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 69(4):725-8,1989.
5. 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.
6. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of PRL. *Reproduction* 133(2):361–9,2007.
7. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80(4):1523–631,2000.
8. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, PRL, and hematopoietic cytokines. *Endocr Rev* 15(5): 627–49,1994
9. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. 2008, Williams Textbook of Endocrinology, Elsevier Saunders, Philadelphia, 180-192s
10. Becker KL, ed. 2001, Principles and practice of endocrinology and metabolism, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 145-153s
11. Neill JD. Neuroendocrine regulation of PRL secretion. In: Martini L, Ganong WF, editors. *Frontiers in neuroendocrinology.* New York: Raven; 1980. 129–55s.
12. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455 - 1461,1998.
13. Vance MI, Thorner MO. Prolactin: Hyperprolactinemic syndromes and management. In: DeGroot LJ, ed. *Textbook of Endocrinology* , 2.baskı. Philadelphia. WB Saunders 1989;408-418s.

14. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37(1):67-99,2008.
15. 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.
16. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349(21):2035–41,2003.
17. Molitch ME. Disorders of PRL secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(3): 585–610,2001.
18. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 80:1050–7,2005.
19. 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.
20. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64(20):2291–314,2004.
21. Degroot LJ, Jameson JL, eds. 2006, *Endocrinology*, 5.baskı, Vol1,Elsevier Saunders, Philadelphia, 485-494s
22. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5471–7,2005.
23. Giustina A, Gola M, Doga M, et al. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4567–75,2001.
24. 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.
25. Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 58(1):72–7,1992.
26. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, et al. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary.* 8(1):53-60,2005.
27. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 8(1):3-6,2005.

28. 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.
29. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:359–364,1994.
30. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Review. *Endocr Rev.* 27(5):485-534,2006.
31. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, et al. PRL secreting adenomas in male patients. Review. *Pituitary.* 8(1):39-42,2005.
32. 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.
33. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84(7):2518–2522,1999.
34. 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.
35. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of Cabergoline treatment in men with prolactinoma: Effects of a 24-months treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1704–1711,2004.
36. 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.
37. George LD, Nicolau N, Scanlon MF, et al. Recovery of growth hormone secretion following cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:595–599,2000.
38. Horwitz GA, Miklovsy I, Heaney AP, et al. Human pituitary tumor-transforming gene (PTTG1) motif suppresses PRL expression. *Mol Endocrinol* 17(4):600–9,2003.
39. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(2):331-8,2008.

40. Sarkar DK. Genesis of prolactinoma: studies using estrogen-treated animals. *Front Horm Res* 35:32–49,2006.
41. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinoma. *Pituitary* 8(1):7–15,2005.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Cook DM. Long-term management of prolactinomas--use of long-acting dopamine agonists. Review. *Rev Endocr Metab Disord*. 6(1):15-21,2005.
46. 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.
47. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 90(7):3927–32.,2005.
48. 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.
49. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum PRL: the pitfall of the “high-dose hook effect”: case report. *Neurosurgery* 42(4):913–5,1998.
50. 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.
51. Molitch ME. Medical treatment of prolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* ;28(1):143–69,1999.
52. CorenblumB, 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.

53. 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.
54. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 58(2):69–73,1998.
55. Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL. Rapid re-expansion of a macroprolactinoma after early discontinuation of bromocriptine. *Pituitary* 3(3):189–92,2000.
56. 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.
57. Wass JA. When to discontinue treatment of prolactinoma? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2(6):298–9,2006.
58. 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.
59. 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.
60. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(3):299–303,1996.
61. 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.
62. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, et al. G . Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 11:787–800,2002.
63. Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78:189–225,1998.
64. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220–240,1992.
65. 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.

66. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14(4):228–38,1996.
67. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a PRL - lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 80(3):841–5,1995.
68. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, et al. Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J* 42:413–420,1995.
69. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, et al. In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocr J* 42:153–161,1995.
70. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a PRL - lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 80(3):841–5, 1995.
71. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, et al. Long-lasting PRL-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 63(4):941–5,1986.
72. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46(4):409–13,1997.
73. 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* 331(14):904–9,1994.
74. 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*. 85(6):2247-52,2000.
75. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(11):3574-9,1997.

76. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol* 156(2):225–31,2007.
77. Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM, et al. Reduction in the size of PRL-producing pituitary tumor after cabergoline administration. *Fertil Steril* 52(3):412–5,1989.
78. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356(1):29–38,2007.
79. 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.
80. Thomson JA, Davies DL, McLaren EH, et al. Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *BMJ* 309(6966):1409–10,1994.
81. 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.
82. 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.
83. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, et al. Bromokriptin: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 2:657-658,1982.
84. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, et al. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 44:254–263,1999.
85. 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.
86. Giovanelli M, Losa M, Mortini P, et al. Surgical results in microadenomas. *Acta Neurochir Suppl* 65:11–12,1996.
87. Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, et al. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 12:640–642,1983.
88. Laws Jr ER, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:119–131,1999.

89. 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.
90. Pellgrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:876,1997.
91. Sabuncu T, Arikan 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.* 138(3):286-93,1998.
95. 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.
96. 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.
97. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR & Bronstein, MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 3578–3582,2002.
98. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoural and nontumoural hyperprolactinaemia. *New England Journal of Medicine*, 349, 2023–2033,2003.
99. Mehmet S. & Powrie, JK. A survey of dopamine agonist withdrawal policy in UK endocrinologists treating patients with prolactinomas. *Clinical Endocrinology* ,58, 111–113,2003.

100. Cunnah D. & Besser M. Management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 34, 231–235,1991.
101. Arafah, BM. & Nasrallah, MP. Pituitary tumours: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine- Related Cancer*, 8, 287–305,2001.
102. Bassetti M, Spada A, Pezzo G, et al. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: a morphometric study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,58, 268–273,1984.
103. Tindall G, Kovacs K, Horvarth E, et al. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, 1178–1183,1982.
104. General M, Uozomi T, Ohta M, et al. Necrotic changes in prolactinomas after long-term administration of bromocriptine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,59, 463–470,1984.
105. Landolt AM, Oswalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 58, 1179–1183,1984.
106. Ho Y, Smythe GA, Compton PJ, et al. Long term bromocriptine therapy may restore the inhibitory control of prolactin release in some patients with pathological hyperprolactinaemia. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 15, 213–219,1985.
107. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, et al. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivate, cabergoline. *Reprod. Toxicol.* 10:333,1996.
108. 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)*.53(1):53-60,2000.
109. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in idiopathic or tumourous hyperprolactinemia and outcomeofdrug-induced pregnancy.*J EndocrinolInvest.*20:547-551,1997.
110. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, et al. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 10:333-337,1996.

111. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. 1995 Cabergoline. A review of its pharmacologic properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*. 49:255-279,1995.
112. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 312:1364–1370,1985.
113. 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* 44:175–180,1992.
114. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. Review. *Pituitary*. 8(1):31-8,2005.
115. Badawy SZ, Marziale JC, Rosenbaum AE, et al. The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas — the value of radiologic studies. *Early Pregnancy* 3:306–311,1997.
116. Ahmed M, al-Dossary E, Woodhouse NJ. Macroprolactinomas with suprasellar extension: Effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 58:492–497,1992.
117. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab. Review*. 92(8):2861-5,2007.
118. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:299–303,1996.
119. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, et al. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum Reprod* 4:910–912,1989.
120. Molitch ME, Elton L., Blackwell RE., et al. and the bromocriptine study group. Bromocriptine as primary therapy for PRL-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60:698,1985.
121. Crosignani PG, Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinaemic disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 4:441-455,1990.
122. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 3180–3186,2002.
123. Hulting AL, Muhr C, Lundberg, et al. Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. *Acta Medica Scandinavica*, 217, 101–109,1985.

124. Schlechte JA. Prolactinoma. *New England Journal of Medicine*, 349, 2035–2041,2003.
125. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 44, 305–309,1996.
126. Schöfl C, Schöfl-Siegert B, Karstens JH, et al. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. *Pituitary*, 5, 261–265,2002.
127. Delgrange E, Maiter D, Donckier J.Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 134:454 –546,1996.
128. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to other dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:876 -883, 1997.
129. 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.
130. Yu C, Wu Z, Gong J. Combined treatment of invasive giant prolactinomas. Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 10050, PR China. *Pituitary*. 8(1):61-5,2005.
131. Mbanya JC, Mendelow AD, Crawford PJ, et al. Rapid resolution of visual abnormalities with medical therapy alone in patients with large prolactinomas. *Br J Neurosurg* 7:519–527, 1993.
132. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 58(5):662-70,2003.
133. Shrivatava RK, Arginteanu MS, King WA, et al. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 97:299–306,2002.
134. Molitch ME, Thorner O, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82(3):996–1006,1997.
135. Gokalp HZ, Deda H, Attar A, et al. The neurosurgical management of prolactinomas. *J Neurosurg Sci* 44:128–132,2000.
136. Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G, et al. A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma. *J Neurosurg Sci* 45:65–69,2001.

137. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma; a case report and review of nine further cases. *Q J Med* 74:227–238,1990.
138. Saeki N, Nakamura M, Sunami K, et al. Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: effects and limitations of the medical treatment. *Endocr J* 45(4):529–537,1998.
139. Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 64(4):456-62,2006.
140. Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 349, 2023–2033,2003.
141. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 39(3):323-9,1993.
142. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to carbergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 5256–5261,2001.
143. Doniack I. Pituitary carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 37, 194–195,1992.
144. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, et al. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90,3089–3099,2005.
145. Brue T, Pellegrini I, Priou A, et al. Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Hormone Research*, 38, 84–89,1992.
146. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 69, 500–509,1989.
147. Caccavelli L, Cussac D, Pellegrini I, et al. D2 dopaminergic receptors: normal and abnormal transduction mechanisms. *Hormone Research*, 38, 78–83,1992.
148. Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, et al. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 147, 751–758,2005.

149. Pan L, Chen Z, Liu Y, et al. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *Journal of Neuro-Oncology*, 74, 71–76,2005.