T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PROLAKTİNOMA HASTALARINDA KABERGOLİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Merve Meryem DELİCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PROLAKTİNOMA HASTALARINDA KABERGOLİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Merve Meryem DELİCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Esra Şüheda HATİPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..I

TEŞEKKÜR.....……..……..……..III

KISALTMALAR .....…….....….....IV

TABLO LİSTESİ.....….....……...V

ŞEKİL LİSTESİ.....…….…….....VI

ÖZET.....……..…….…….....VII

ABSTRACT.....…….....IX

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..…….....1

2. GENEL BİLGİLER……...…….....2

2.1 HİPOFİZ BEZİ…….……...……2

2.2 PROLAKTİN SENTEZİ VE GÖREVİ……..……...……...2

2.3 HİPERPROLAKTİNEMİ……4

2.4 MAKROPROLAKTİN……6

2.5 PROLAKTİNOMA……..6

2.5.1 EPİDEMİYOLOJİ VE TANI……....6

2.5.2 TEDAVİ…….....8

2.5.2.1 MEDİKAL TEDAVİ…….…..8

2.5.2.2 CERRAHİ TEDAVİ…….…...9

2.5.2.3 KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ VE STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ……...9

2.5.2.4 TEMOZOLOMİD……...……...……10

2.6 PROLAKTİNOMA METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ.10

3. MATERYAL VE METOD……..……...…12

4. BULGULAR……...……16

5. TARTIŞMA……...…….25

6. SONUÇLAR……...……31

7. KAYNAKLAR……...……32

8. EKLER……40

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm aşamalarında, yoğun çalışma temposuna rağmen bana değerli vaktini ayıran, yol gösteren, sabırla öğreten ve yardımını hiç esirgemeyen tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Esra Şüheda Hatipoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerinden istifade ettiğim, eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Ne zaman üzülsem beni Florya'ya götüren, uzmandan öte abla olan, öğreten, akıl hocalığı yapan, başım her sıkıştığında imdadıma yetişen, uzaklara gitse bile desteğini ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Gizem Yıldırım'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zor zamanlarımda her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Dr. Nihan Güner Korkmaz, Dr. Chanife Moustafa, Dr. Belkıs Bakır, Dr. Mustafa Onur Yerli ve Dr. Ali Deniz Karadağ'a,

Her zaman ne olursa olsun arkamda olduğunu bildiğim, her koşulda beni destekleyen canım annem Selma ve babam Ümüt'e,

İstanbul'a gelme nedenim olan teyzesi olmaktan hep gurur duyduğum Eylül'üme,

Hayatıma renk katan, varlıklarına sürekli şükrettiğim kardeşlerim Ceyda, Eren ve Ömer Şahin Delice'ye

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Merve Meryem DELİCE

İstanbul – 2025

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

ADH : Antidiüretik Hormon

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

BRC : Bromokriptin

CAB : Kabergolin

DA : Dopamin Agonisti

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GH : Büyüme Hormonu

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR : Homeostaz Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH : Luteinize Edici Hormon

MEN : Multibl Endokrin Neoplazi

MR : Manyetik Rezonans

PRL : Prolaktin

TG : Trigliserid

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Nedenleri……..4

Tablo 2. Prolaktinoma Cinsiyete göre Klinik Bulguları……...7

Tablo 3. Biyokimyasal Parametreler ve Hormon Düzeyi Ölçümü İçin Kullanılan Kit, Cihaz ve Yöntemler……14

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri……...17

Tablo 5. Hastaların Kabergolin Tedavi Öncesi ve Sonrası Metabolik Parametreleri.19

Tablo 6. Kadın Hastalarda Mens Varlığı ve Metabolik Parametreler İlişkisi…….....20

Tablo 7. Erkek Hastalarda Hipogonadizm ve Metabolik Parametreler İlişkisi……..21

Tablo 8. Prolaktin ile Kilo, VKİ, LDL, TG Korelasyonu……...22

Tablo 9. ΔProlaktin ve Kabergolin Kümülatif Dozunun Metabolik Parametrelerin Farkları ile Korelasyonu…….……24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hipofiz Adenom Boyutu…….18

Şekil 2. Hipofiz Adenom İnvazyonu……18

Şekil 3. Kadın Hastalarda Menstrüel Siklus…….19

Şekil 4. Erkek Hastalarda Hipogonadizm ……..…21

Şekil 5. Tedavi Başlangıcında Hastaların PRL Düzeyleri ile Kiloları Arasındaki İlişki……...22

Şekil 6. ΔPRL'nin ΔAKŞ, ΔİnsülinveΔHOMA-IR ile İlişkisi……..23

ÖZET

Prolaktinoma Hastalarında Kabergolin Tedavi Öncesi ve Sonrası Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Prolaktinoma prolaktin sekresyonuna neden olan fonksiyonel hipofiz adenomlarından en sık görülenidir. İlk seçenek tedavi dopamin agonistlerinden kabergolindir. Prolaktin yüksekliği kilo alımı, insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmamızda kabergolin tedavisinin prolaktinoma hastalarında oluşan metabolik durumlara etkisine bakmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine Ocak 2020-Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran prolaktinoma tanısı ile takip edilen kabergolin tedavisi alan 101 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, başlangıç boy, kilo, insülin, açlık glukoz, HDL, LDL, trigliserid, TSH ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme ölçümleri alındı. HOMA-IR ve VKİ hesaplandı. Kabergolin tedavisi sonrası PRL<20 ng/mL olan hastaların bu ölçümleri yeniden değerlendirilerek tedavi öncesi değerlerle karşılaştırma yapıldı. Erkek hastalarda hipogonadizm, kadın hastalarda ise sekonder amenorenin varlığı tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilerek, metabolik parametreler ile karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 26.00 programı ile yapıldı. P değeri 0,05'in altında olan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 74'ü kadın, 27'si erkek iken; 60'ının mikroadenomu, 41'inin makroadenomu mevcuttu. Hastaların tanı aldıklarındaki yaş ortalaması 36,51±10,41 (aralığı 19-68) idi. Hastaların %77,2 (n=78)'sinin herhangi bir kronik hastalığı yoktu. Kadınlarda en sık başvuru şikayeti menstrüel bozukluk iken erkeklerde libido kaybıydı. Baş ağrısı ve galaktore ise diğer sık başvuru nedenlerindendi. Hastaların tedavi öncesi PRL değeri ile başlangıç kiloları arasında pozitif bir korelasyon vardı (r=+0,21, p=0,04). Tedavi öncesi VKİ, kilo, LDL ve TG arasında da pozitif korelasyon görüldü. Tüm hastalar kabergolin tedavisi ile remisyona girmişti. Kabergolin için median haftalık doz 0,5 mg, tedavi süresi ise 6

ay idi. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılan parametrelerden kilo (p=0,019), VKİ (p=0,007), trigliserid (p=0,004), LDL (p<0,001) ve MR hipofiz adenom çapı (p<0,001) arasında anlamlı fark görüldü. Kadın hastalarda tedavi ile menstrüel siklus anlamlı şekilde düzeldi (p<0,001). Erkek hastalarda da tedavi ile hipogonadizm anlamlı olarak düzeldi (p<0,001). Hipogonadizm ve kabergolin dozu ile metabolik parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Başlangıçta yüksek PRL düzeyleri yüksek kilo, artan VKİ, daha yüksek LDL ve TG düzeyleri ile ilişkili idi. Kabergolin tedavisi ile tümör boyutu küçüldü ve hiperprolaktineminin direkt hormonal etkileri azaldı. Tedavi ile hastaların kilo, VKİ, trigliserid ve LDL değerleri anlamlı olarak azaldı. Bu da kabergolin tedavisinin serum PRL seviyeleri ile birlikte VKİ'yi azalttığını ve dislipidemiyi düzelttiğini gösterdi. Bu düzelme hipogonadizm varlığı ve kabergolin dozundan bağımsız olarak görüldü. CAB tedavisinin prolaktinoma ile ilişkili kitlesel ve hormonal sonuçlarının metabolik etkilerinden daha kısa sürede ortaya çıktığı görüldü.

Anahtar kelimeler: prolaktinoma, dopamin agonisti, kabergolin, insülin direnci

ABSTRACT

Comparison of Metabolic Parameters Before and After Cabergoline Treatment in Prolactinoma Patients

Introduction and Aim: Prolactinoma is the most common functional pituitary adenoma causing prolactin secretion. The first-line treatment is cabergoline, a dopamine agonist. Elevated prolactin is associated with weight gain, insulin resistance and dyslipidemia. In this study, we aimed to investigate the effect of cabergoline treatment on metabolic conditions in prolactinoma patients.

Materials and Methods: The data of 101 patients with prolactinoma who were admitted to the Endocrinology and Metabolic Diseases clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between January 2020 and September 2023 and received cabergoline treatment were retrospectively evaluated. Demographic data, baseline height, weight, insulin, fasting glucose, HDL, LDL, triglyceride, TSH and pituitary magnetic resonance imaging measurements were obtained. HOMA-IR and BMI were calculated. These measurements of patients with PRL<20ng/mL after cabergoline treatment were re-evaluated and compared with pretreatment values. The presence of hypogonadism in male patients and secondary amenorrhea in female patients were evaluated before and after treatment and compared with metabolic parameters. Statistical analyses of the study were performed using SPSS 26.0 program. Findings with a P value below 0.05 were considered statistically significant.

Results: Of the patients, 74 were female and 27 were male; 60 had microadenomas and 41 had macroadenomas. The mean age of the patients at diagnosis was 36.51±10.41 (range 19-68). 77.2% (n=78) of the patients did not have any chronic disease. The most common presenting complaint was menstrual disorders in women and loss of libido in men. Headache and galactorrhea were other common presenting complaints. There was a positive correlation between the pre-treatment PRL value and the initial weight of the patients (r=+0.21, p=0.04). There was also a positive correlation between pretreatment BMI, weight, LDL and TG. All patients were in remission with cabergoline treatment. The median weekly dose of

cabergoline was 0.5 mg and the duration of treatment was 6 months. Significant differences were observed in weight ($p=0.019$), BMI ($p=0.007$), triglycerides ($p=0.004$), LDL ($p<0.001$) and MR pituitary adenoma diameter ($p<0.001$) before and after treatment. Menstrual cycle improved significantly with treatment in female patients ($p<0.001$). Hypogonadism was significantly improved with treatment in male patients ($p<0.001$). No correlation was found between hypogonadism, cabergoline dose and metabolic parameters.

Conclusion: Initially high PRL levels were associated with higher weight, increased BMI, higher LDL and TG levels. With cabergoline treatment, tumor size decreased and the direct hormonal effects of hyperprolactinemia were reduced. Weight, BMI, triglyceride and LDL levels decreased significantly with treatment. This showed that cabergoline treatment decreased BMI and improved dyslipidemia together with serum PRL levels. This improvement was independent of the presence of hypogonadism and cabergoline dose. The mass and hormonal consequences of CAB treatment associated with prolactinoma appeared to occur in a shorter time than its metabolic effects.

Keywords: prolactinoma, dopamine agonist, cabergoline, insulin resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktinoma hipofiz bezinin laktotrop hücrelerinden kaynaklanan ve prolaktin (PRL) sekresyonuna neden olan bir adenomdur. Fonksiyonel hipofiz adenomlarından en sık görülenidir (1). Prolaktinoma tanısı için hiperprolaktineminin diğer nedenleri dışlanmalı, hipofiz bezi manyetik rezonans (MR) ile görüntülenip adenom tespit edilmelidir (2). Kadınlarda en sık başvuru nedenleri oligomenore, amenore, galaktore ve infertilitedir. Erkeklerde ise libido azalması, galaktore ve infertilitedir. Ayrıca makroadenomlarda kitle basısına bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve nörolojik problemler olabilir (3). Erkek hastalar semptomları göz ardı edip geç başvurduğu için kadınlara göre daha geç tanı almaktadırlar. Bu nedenle de erkeklerde makroadenom olasılığı daha yüksektir (4).

Prolaktinoma tedavisi diğer hipofiz adenomlarından farklıdır. İlk basamak tedavi medikal tedavi olarak dopamin agonistleridir. Kabergolin (CAB) diğer dopamin agonistlerine oranla yan etkisi daha az olduğu için en sık kullanılan ilaçtır (5). CAB tedavisi ile hastanın PRL seviyelerinin azalması ve bununla beraber şikayetlerinin gerilemesi beklenmektedir. Aynı zamanda hipofiz adenom boyutları küçülmektedir (6).

PRL adipositlere etki ederek adipogenezi ve lipid metabolizmasını düzenler (7). Yüksek PRL değerlerine sahip kişilerde dopaminerjik tonus azalması, leptin direnci, adiponektin üretiminin azalmasına bağlı vücut ağırlığı artışı ve insülin direnci görülmüştür (8-10). Prolaktinoma hastalarında dopamin agonist tedavisi ile PRL değerinin normal aralığa gelmesinin vücut ağırlığı, glukoz, insülin direnci ve lipid profili üzerine etkileri ile ilgili bugüne kadar çelişkili veriler mevcuttur (11-13). Biz de bu çalışmamızda prolaktinoma hastalarında ilk basamak tedavide kullanılan CAB tedavisinin hastanın metabolik parametrelerine etkisine bakmayı amaçladık. Ek olarak tedavi ile PRL normale geldikten sonra erkeklerde hipogonadizm ve kadınlarda sekonder amenore şikayetlerinin düzelmesi ve tümör boyutlarındaki değişim de değerlendirildi. Bu çalışmanın prolaktinoma hastalarının takip süreçlerine ve bu konu ile ilişkili literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HİPOFİZ BEZİ

Hipofiz, sella turcica'da yer alır ve farklı embriyolojik kökenlerden kaynaklanan iki lobdan oluşur. Ön lob orofarinksten kaynaklanır ve gelişim sırasında yukarıya doğru büyür ve burada aşağı doğru büyüyen nöral kökenli dokuyla karşılaşır; bu sinir dokusu da arka lobu oluşturur (14).

Ön hipofiz bezi, beş ayrı hücre tipinden oluşur. Somatotroplardan büyüme hormonu (GH), tirotroplardan tiroid uyarıcı hormon (TSH) , kortikotroplardan adrenokortikotropik hormon (ACTH) , laktotroplardan PRL, gonadotroplardan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) salgılanır. Oksitosin ve antidiüretik hormon (ADH) ise arka hipofiz hormonlarıdır (15).

Hipofiz adenomları, ön hipofizer hücreden köken alan iyi huylu tümörlerdir. Adenom klinik belirtilere yol açacak yeterli düzeyde hormon salgılamıyorsa, nonfonksiyonel olarak kabul edilir. Prolaktinomalar en sık görülen adenomlar iken bunu nonfonksiyonel adenomlar, GH salgılayan adenomlar ve ACTH salgılayan adenomlar izler (16). Hipofiz adenomları büyüklüklerine göre de sınıflandırılır. Maksimum çapı <10 mm olan tümörler mikroadenom, çapı ≥10 mm olan lezyonlar makroadenom olarak kabul edilmektedir. Mikroadenom, makroadenomdan daha sık görülmektedir (1).

Hipofiz adenomları karşımıza üç farklı klinik tablo ile çıkmaktadır. Hormon fazlalığına veya eksikliğine bağlı semptomlar, genişleyen hipofiz bezinin kitle etkisine bağlı nörolojik bulgular ya da farklı bir nedenle çekilen görüntülemelerde tesadüfen saptanması ile tanı alırlar (17).

Hipofiz adenomlu hastalar, etkili tedavi uygulanabilmesi için erken bir aşamada tanımlanmalıdır. Prolaktinomalar için, ilk tedavi genellikle medikal tedavi iken diğer tüm hipofiz adenomları için transsfenoidal cerrahi tercih edilir (18).

2.2 PROLAKTİN SENTEZİ VE GÖREVİ

PRL ön hipofizin laktotrop hücrelerinden salgılanan 199 aminoasitten oluşan tek zincirli polipeptit bir hormondur. PRL, GH ve plasental laktojen ile güçlü yapısal benzerliğe sahiptir (19). PRL, esas olarak ön hipofiz bezinde üretilse de gonadlar,

meme bezi, endometrium, prostat, lenfositler, endotel, hematopoetik hücreler, beyin, pankreas, cilt ve yağ dokusu gibi diğer dokularda da ikincil üretim meydana gelir (20). PRL salgılanması birden fazla uyarıcı ve engelleyici faktörün kontrolü altındadır. Hipotalamik nöronlar tarafından salgılanan dopamin, prolaktinin salgılanmasının birincil düzenleyicisidir. Laktotrop hücrelerinin yüzeyindeki D2 dopamin reseptörleri aracılığıyla PRL salınımı düzenlenir. Dopamin PRL salgılanmasında temel inhibitör faktördür (21,22).

Diğer PRL inhibitör faktörleri ise somatostatin, asetilkolin ve GH iken, uyarıcı faktörleri ise tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), vazopressin, oksitosin, vazoaktif intestinal polipeptit, anjiyotensin II ve östrojendir (23).

PRL salgılanması sirkadiyen ritme sahiptir. Uyku sırasında yükselirken, uyanıklık döneminde düşer (24). Serum PRL normal değerleri erkeklerde 2 ile 18 ng/mL, kadınlarda 2 ile 30 ng/mL ve gebeliğin üçüncü trimesterinde 10 ile 210 ng/mL aralığındadır (25).

Prolaktinin iki temel sorumluluğu süt üretimi ve meme dokularındaki meme bezlerinin gelişimidir. PRL, süt üretiminin gerçekleştiği meme alveollerinin büyümesini destekler (22). Meme alveoler hücrelerindeki PRL reseptörlerinin artması ile laktogenezi uyarır. Doğumdan sonra PRL seviyeleri yalnızca meme ucu uyarımı dönemlerinde yükselir ve süt üretiminin kontrol edilmesini sağlar. Emzirme devam ettiği sürece PRL seviyeleri yüksek kalır. Anne emzirmeyi keserse PRL seviyeleri bazal seviyeye düşer ve süt üretimi azalır (22,26).

PRL gonadlardaki LH ve FSH reseptörlerinin duyarlılığını azaltır (27). Ayrıca dolaylı olarak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanmasının azaltarak, LH ve FSH pulsatil salınımını inhibe eder. Böylece baskılanmış LH ve FSH salgısı yumurtlamayı engeller (28).

Hayvan çalışmaları, PRL'nin iştah düzenlemesi, vücut ağırlığı ve yağ birikiminde rol oynadığını göstermiştir (29). PRL, pankreas β-hücrelerinin gelişiminde rol oynar ve insülin salgısının artmasına neden olur (30,31). Glukoz taşıyıcı 4 ekspresyonunu azaltarak ve pirüvat dehidrogenaz kinaz'ı indükleyerek insülin direncine ve hiperglisemiye katkıda bulunabilir (30). PRL'nin ayrıca yağ hücresi farklılaşmasını düzenlediği ve enerji homeostazını etkilediği gösterilmiştir

(30). PRL, yağ dokusu tarafından salgılanan bir hormon olan adiponektin üzerine de etkilidir. Düşük adiponektin seviyeleri insülin direnci, obezite ve ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (32). PRL, androjenler ile birlikte adrenal bez tarafından kortizol ve aldosteron salgılanmasını da artırır (33).

2.3 HİPERPROLAKTİNEMİ

Hiperprolaktinemi, serum PRL düzeylerinin erkeklerde 20 ng/mL'nin, kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde olmasıdır (2,3). Doğru ölçüm için sabah uyandıktan sonra 2 saat içinde ölçülmelidir (3). Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofiz ekseninin en sık endokrin bozukluğudur. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Hiperprolaktinemi; fizyolojik, patolojik ve farmakolojik nedenlere bağlı olarak sınıflandırılır (34,35). (Tablo 1)

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Nedenleri (35)

Fizyolojik	**Farmakolojik**
Gebelik	Antipsikotikler
Emzirme	Nöroleptikler
Koitus	Antidepresanlar
Stres	Antihipertansifler
Meme Uyarısı	Anestezikler
Egzersiz	Antihistaminikler
Uyku	Kolinerjik agonistler
	Dopamin reseptör blokerleri
Patolojik	Opiyatlar
Primer Hipotiroidi	Kokain
Kronik Böbrek Yetmezliği	Nikotin
Polikistik Over Sendromu	
Kronik Karaciğer Hastalığı	
Lenfositik hipofizitis	
Travma/cerrahi	
Prolaktinoma	
Akromegali	
Nonfonksiyonel Adenom	
Hipotalamik-Hipofiz sapı hasarı	
Prolaktinoma	

Fizyolojik nedenlerin en başında gebelik ve laktasyon gelmektedir. Hiperprolaktinemide amenorenin en sık nedeni gebeliktir ve üçüncü trimesterde PRL değerinde 10 kat artış görülür (18,36). PRL ayrıca egzersiz, stres ve göğüs duvarının uyarılmasından sonra artar (36,37).

Hiperprolaktineminin sık görülen nedenlerinden biri de ilaç kullanımıdır. Antipsikotik ajanlar dopaminin reseptörlerine bağlanmasını engelleyen dopamin antagonisti özelliklere sahiptir. Dopaminin prolaktin salgılanması üzerindeki inhibitör etkilerini ortadan kaldırır (38). Bu nedenle hiperprolaktinemi birçok antipsikotiğin çok yaygın bir yan etkisidir. Hiperprolaktinemi tipik antipsikotiklerde ikinci nesil antipsikotiklerden daha yaygındır (38). Tipik antipsikotikler alan hastalar içinde %40-90'ında hiperprolaktinemi görülmüştür (39,40). İlaç kaynaklı hiperprolaktinemide PRL seviyeleri genellikle 25 ile 100 µg/L arasındadır. Fakat metoklopramid, risperidon ve fenotiyazinler gibi ilaçlarda PRL seviyeleri 200 µg/L'nin üzerine çıkabilir (40-42). İlaç ilişkili hiperprolaktinemide, PRL seviyeleri oral yolla aldıktan sonra yavaşça artar iken ilaç alımı kesildikten sonra PRL'nin normale dönmesi genellikle 3 gün sürer (43).

Sistemik hastalıklar da farklı mekanizmalarla hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Azalmış renal klirens kronik böbrek hastalığında PRL yükselmesindeki ana etkendir (44). Hipotalamustan salgılanan TRH yükselmesine bağlı primer hipotiroidizmli hastaların %20-40'ında PRL yüksek saptanmıştır (45). Bu hastalarda hipotiroidi tedavisi sonrası PRL normale döner (45).

Hipotalamus-hipofiz sapı hasarı, tümörler, granülomlar, travma, radyasyon ve infiltratif hastalıklar gibi birçok durumu içermektedir. Bu durumlar hipofiz sapı hasarı ve hipotalamus-hipofiz bağlantısının kesilmesi ile dopaminerjik inhibitör etkinin azalmasına yani PRL artışına neden olur (34).

Ayrıca hiperprolaktinemisi olan hastalarda akromegali olup olmadığı değerlendirilmelidir. Çünkü PRL yüksekliği, GH salgılayan tümörleri olan hastaların %50'sinde saptanmıştır (46,47).

Prolaktinoma tanısı öncesi hiperprolaktineminin diğer nedenlerini dışlamak gerekir. Gebelik, emzirme, hipotiroidizm, kronik böbrek hastalığı ve ilaç kullanımı gibi en sık nedenler dışlandıktan sonra, hipofizer lezyon varlığı için en hassas görüntüleme yöntemi MR'dır (48).

2.4 MAKROPROLAKTİN

Makroprolaktin, bir PRL izoformudur. Dolaşımdaki PRL'nin çoğu monomerik formda olup, 23 kDa ağırlığında ve uzun bir yarı ömre sahiptir (35). Makroprolaktin (>100 kDa) ve büyük PRL (40-60 kDA) ise prolaktinin polimerik formlarıdır (49).

Makroprolaktin oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %40 vakada hiperprolaktinemiye neden olduğu bildirilmiştir (50,51). Asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda, makroprolaktin değerlendirmesi tanı karışıklığını önler ve gereksiz testler yapılmasının önüne geçer (52). Makroprolaktini monomerik PRL'den ayırmak için makroprolaktinin polietilen glikol ile çökertilmesi en sık kullanılan testtir (2,35).

2.5 PROLAKTİNOMA

2.5.1 Epidemiyoloji ve Tanı

Prolaktinoma tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (2). En sık 20 ile 50 yaş aralığında görülür (53). Erkekler daha çok makroprolaktinoma, kadınlar ise mikroprolaktinoma ile karşımıza çıkar (54).

Prolaktinomaların büyük çoğunluğu sporadiktir. Ancak multipl endokrin neoplazi tip 1(MEN-1), MEN-4, Carney sendromu ile birlikteliği görülmüştür (55).

Prolaktinoma karşımıza birçok farklı klinik tablo ile gelebilir. Makroadenomu olan hastalarda adenom kitle etkisi ile baş ağrısı, görme alanı kusurları ve hipopituitarizme neden olabilir. PRL fazlalığı her iki cinsiyette de hipogonadizm, kilo alımı, infertilite, galaktore ve osteoporoza neden olur. Diğer belirti ve semptomlar cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebilir (56). (Tablo 2)

Tablo 2. Prolaktinoma Cinsiyete göre Klinik Bulguları (56)

Kadın	Erkek
Amenore	Libido Kaybı
Oligomenore	İmpotans
Galaktore	İnfertilite
Hirşutizm	Jinekomasti
İnfertilite	Kilo artışı
Kilo artışı	Osteopeni/osteoporoz
Osteopeni/osteoporoz	Görme alanı defekti
Görme alanı defekti	

Erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon ve jinekomasti; kadınlarda ise oligo-amenore, sinirlilik ve depresyon sık görülür. Kadın hastalar, amenore ve galaktore şikayetleri ile erken dönemde başvurduğundan hızlı tanı alırken, erkeklerde erektil disfonksiyon ve libido azalması gibi zayıf semptomlar sıklıkla hafife alınır. Bu durum tanının gecikmesine yol açabilir (3,57).

PRL yüksekliği, galaktore ve amenoreye doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde sebep olur. Direkt olarak PRL, meme bezlerine etki eder ve gonadlarda FSH ile LH duyarlılığını azaltır. Dolaylı olarak ise hipotalamik GnRH salgısını azaltıp hipofizer FSH ve LH salınımını baskılayarak etki gösterir (27,28). Hiperprolaktineminin, kisspeptin nöronları aracılığıyla GnRH nöronlarını inhibe ettiği bilinmektedir (58).

Hipogonadizmle ilişkili belirti ve semptomlara ek olarak, PRL fazlalığında ekstragonadal sistemik etkiler de görülebilir. PRL pankreas β hücreleri ve yağ hücreleri üzerindeki etkileri ile hiperprolaktinemide olumsuz bir metabolik profile neden olabilir ve prolaktinomalı hastalarda kilo alımı, insülin direnci ve olumsuz lipid profili görülebilir (35,54,59,60). Bununla birlikte, hiperprolaktinemi kaynaklı hipogonadizmin de vücut ağırlığı ve metabolik profil üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Sekonder hipogonadizm ve yağ kütlesi artışı ile hiperprolaktinemi, ayrıca kemik yoğunluğunun azalmasına neden olur (61,62).

PRL, kemik metabolizmasında hem doğrudan hem de dolaylı olarak rol oynamaktadır. Osteoblastlarda bulunan PRL reseptörleri, doğrudan kemik rezorpsiyonuna neden olur (63). Dolaylı olarak da hiperprolaktinemi kaynaklı

hipogonadizm sonucu kadınlarda östrojen azalması ve erkeklerde testosteron azalmasına neden olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma olur. Ek olarak parathormon ilişkili peptid salgılanmasına bağlı olarak da kırık riskinde artış görülmüştür (63). Sonuç olarak, hiperprolaktinemi kemik yoğunluğunun azalmasına, trabeküler kemik kütlesi azalmasına ve her iki cinsiyette de vertebra kırığı riskinde artışa neden olur (64-68). Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda omurga kemik yoğunluğunun yaklaşık %25 oranında azaldığı ve PRL seviyeleri normale dönse bile bu kaybın her zaman tam anlamıyla geri gelmediği görülmüştür (34).

2.5.2 TEDAVİ

Prolaktinomalı hastalarda tedavi kararı, tümör boyutuna bağlı oluşan bası bulguları ve hiperprolaktineminin etkilerine göre verilir. Asemptomatik mikroprolaktinoması olan hastalarda, tümör büyümesi nadir olduğundan tedavi için mutlak bir gereklilik yoktur (37). Prolaktinoma tedavisinin temel amaçları, gonadal fonksiyonun yeniden kazanılması ve tümör boyutunun küçülmesidir. Bu hastalarda etkin tedavi, PRL fazlalığına bağlı gelişmiş olan hipogonadizm, infertilite ve osteopeni/osteoporozun düzelmesine katkıda bulunur ve tümör kitle etkisine bağlı hipopituitarizm, görme alanı defektleri ve baş ağrısı etkilerinin azalmasını sağlar. Tedavi yöntemleri; medikal, cerrahi ve radyoterapi olarak sınıflandırılır (3,69).

2.5.2.1 Medikal Tedavi

Dopamin agonistleri (DA) prolaktinoma için altın standart tedavidir. DA, dopaminin tip 2 reseptörlerine bağlanarak hipofiz laktotroplarında dopaminerjik yolu aktive ederek PRL salgılanmasını inhibe eder. DA kullanımı vakaların yaklaşık %80'inde PRL salgısını ve tümör büyümesini engeller (70).

Prolaktinomaların tedavisi için şu anda üç DA mevcuttur: bromokriptin (BRC), kabergolin (CAB) ve kinagolid. D2 reseptörünün spesifik bir agonisti olan CAB, daha az yan etkisi olması nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmaktadır (71). BRC kullanımı prolaktinomaların %70-80'inde normal serum PRL seviyelerini sağlarken, CAB ile hastaların %85'inde PRL normalizasyonu sağlanır (3, 71).

Genel olarak, CAB haftada iki kez 0,25 mg'lık düşük dozlarla başlanır. Standart dozu, haftada 0,5-1 mg’dır. Bu doz ile 6-8 hafta içinde serum PRL

seviyeleri normale dönmez ise doz artırımı yapılır (72). Makroprolaktinomalarda ilaç dozu, haftada iki kez 1 mg'a yükseltilebilir. Serum prolaktinin haftada en az 3.5 mg CAB tedavisine rağmen, en az 6-9 ay sonra, normale dönmemesi dirençli prolaktinoma olarak tanımlanır (72).

DA'nın en sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. İlaçların düşük dozda, yatmadan önce başlanması, yemeklerle birlikte alınması ve dozun kademeli olarak artırılması, yan etkileri en aza indirir. DA kullanımı sonrasında senkop, baş dönmesi ve postural hipotansiyon görülebilmektedir. Nadiren BOS rinore, plevral efüzyonlar ve retroperitoneal fibrozis gibi ciddi yan etkiler bildirimiştir (69).

CAB tedavisinin, hipogonadizm ve PRL fazlalığının oluşturduğu metabolik sonuçları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20-22). CAB tedavisi ile vücut ağırlığı ve VKİ'nin azaldığı, böylece obezitenin iyileştiği gösterilmiştir (20,21,24). Ayrıca, BRC ve CAB ile 6 aylık tedavi sonrası glukoz metabolizması, insülin direnci ve olumsuz lipid profilinde önemli iyileşmeler bildirilmiştir (20-22).

2.5.2.2 Cerrahi Tedavi

DA'ların tümör boyutu küçültme ve PRL seviyelerini düşürmesi ile tedavi yanıtı görülene kadar, yani 1980'lerin ortalarına kadar prolaktinomalarda da tercih edilen ilk tedavi cerrahi olmuştu. Günümüzde ise prolaktinoma tedavisinde cerrahi endikasyonları şöyledir: Yüksek doz DA tedavisine rağmen PRL'nin gerilememesi veya yeterli PRL düşüşü olsa bile tümörün büyümeye devam etmesi (69). Bununla beraber medikal tedavinin yanıtsızlığı ile hipofiz apopleksisi nedeniyle şiddetli baş ağrısı, bilinç değişikliği ve ani görme bozukluğu olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir. Bu durumlarda genelde transsfenoidal cerrahi önerilmektedir (73).

2.5.2.3 Konvansiyonel Radyoterapi ve Stereotaktik Radyocerrahi

Prolaktinomalı hastalarda radyoterapi, dopamin agonistlerine ve cerrahiye dirençli, büyümeye eğilimli tümörlerde seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (57). Farklı radyoterapi çeşitleri vardır. Geleneksel radyoterapi olarak bilinen fraksiyonlu harici ışın radyoterapisi yakın zamana kadar esas olarak hipofiz tümörleri için kullanılıyor iken günümüzde daha çok, stereotaktik radyocerrahi tercih edilmektedir. Stereotaktik radyocerrahi, hedef bölgeyi ışınlarken sağlıklı dokuyu koruma avantajına sahiptir (74).

2.5.2.4 Temozolomid

Bu tedavilere ek olarak, günümüzde temozolomid, agresif hipofiz adenomları tedavisinde kullanılan ve kan-beyin bariyerini geçebilen oral bir DNA alkilleyici ajandır. Dirençli ve nadir görülen olgularda kullanılmaktadır (75).

2.6 Prolaktinomanın Metabolik ve Kardiyovasküler Etkileri

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan anabolik bir hormondur. Temel görevi sistemik dolaşımdan glukoz alımının uyarılması ve hepatik glukoneogenezin baskılanması ile birlikte glukoz homeostazını düzenlemektir. İnsülin direnci, normal insülin seviyesine rağmen hedef dokularda zayıflamış insülin yanıtı olarak tanımlanır (76). İnsülin direnci, glukoz metabolizmasını ve endotel fonksiyonlarını bozarak aterosklerozun hızlanmasına katkı sağlar (77). Çok sayıda çalışma, insülin direncini obezite, hipertansiyon, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve diyabetes mellitus ile ilişkilendirmiştir (78,79). Bu nedenle, insülin direncinin erken tanınması ve tedavi edilmesi önem kazanmaktadır. İnsülin direncini değerlendirmek için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılır. HOMA-IR değerinin 2,5'in üzerinde olması insülin direnci göstergesi olarak değerlendirilir (80,81).

PRL'nin pankreas adacık β hücrelerine etki ederek β hücre proliferasyonunu artırdığı, insülin salınımı ve duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (82). PRL'nin glukoz metabolizması üzerine etkisi tartışmalıdır. Genel olarak PRL normal aralıktaki kişilerde insülin duyarlılığı artması ve glukoz metabolizması iyileşmesi, metabolik sendrom ve diyabet prevalansının azalması ile ilişkilendirilmiştir (83,84). Fakat 1977'de yapılan bir çalışma hiperprolaktinemili hastalarda, glikoz toleransında ve hiperinsülinemide azalma olduğunu gösterdi; bu nedenle hiperprolaktinemili hastalarda PRL'nin diyabetojenik bir etkisi olabileceği düşünülmüştür (85).

PRL düzeyleri normal aralıktayken metabolik hastalıkların daha az görüldüğü, ancak 100 ng/mL'nin üzerindeki PRL seviyelerinin zararlı metabolik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (86,87). Yüksek PRL seviyeleri, prolaktinoma öyküsü olan hastalarda insülin salgılama kapasitesini bozmuştur (8). Yüksek PRL düzeylerinin hücre ve hayvan modeli çalışmalarında adiponektin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Adiponektindeki bu azalma, hepatik

glukoneogenez artışı, insülin aracılı inhibisyonun azalmasına yol açar ve bunun sonucunda daha düşük glikoz alımı ve yağ ve kas hücreleri tarafından yağ asidi oksidasyonu azalır (88,89).

Dopaminerjik tonus azalması, leptin direnci, adiponektin üretiminin azalması ile prolaktinoması olan hastalarda vücut ağırlığı artışı ve insülin direnci görülmektedir (8-10). Ayrıca, hiperprolaktinemi insülin direnci ile beraber hipogonadizme neden olarak metabolizma dengesini bozmaktadır ve hastalarda obeziteye yatkınlık artmaktadır (90). Kilo artışı insülin direncini artıran bir faktör olmasına rağmen, PRL fazlalığı hem obez hem de zayıf hastalarda HOMA-IR'nin artmasına neden olmuştur (91,92).

Prolaktinomanın lipid profili üzerine de etkileri olduğu bilinmektedir. PRL insan yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır. Plazma lipoprotein lipaz aktivitesi prolaktinoma hastalarında azaldığı için TG seviyeleri artmıştır (93,94). İkinci olarak, yüksek PRL seviyeleri kadınlarda östrojen seviyelerinin azalmasıyla ilişkilidir, bu da yüksek LDL ve düşük HDL seviyeleriyle ilişkili bir değişikliktir. Ayrıca, yüksek PRL seviyeleri obezite ile ilişkilidir, bu da plazma lipid seviyelerini olumsuz etkileyebilir (95). Makraprolaktinomalarda, bası etkisi ile GH salgılanması bozulabilir, bu da anormal plazma lipid seviyelerine neden olabilir (93).

Yapılan bir çalışmada PRL yüksekliği, HDL'de azalma, LDL ve TG seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (96). Ek olarak, yüksek PRL seviyeleri sempatik tonusu artırır ve kronotropik etkilere aracılık eder; bu nedenle kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiştir (59, 97). Total kolesterol, LDL, apolipoprotein B, fibrinojen, PAI-1 ve antitrombin III gibi çeşitli kardiyak risk belirteçleri prolaktinoma hastalarında yüksek olarak bildirilmiştir (98).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2020 - Eylül 2023 tarihleri arasında prolaktinoma tanısı ile takip edilen toplam 101 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 74'ü kadın, 27'si erkek olup, tüm veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

➢18 - 70 yaş arasında olmak,

➢Prolaktinoma tanısı almış olmak,

➢Kabergolin tedavisi başlanmış olmak.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

➢18 yaş altı veya 70 yaş üstü olmak,

➢Steroid ilaç kullanımı,

➢Kabergolin dışı dopamin agonistleri kullanımı,

➢Diyabetes Mellitus hastalık öyküsü olan,

➢Akromegali öyküsü olması.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, bazal PRL değeri, açlık kan şekeri, insülin, TG, HDL ve LDL ve MR görüntülemesinde hipofiz tümör boyutu, boy ve kilo değerleri poliklinik takip dosyalarında mevcut olan bilgilerinden elde edildi. Her değerin CAB öncesi ve sonrası remisyon döneminde değerleri alındı.

Hastaların ilk başvuru şikayetleri, kronik hastalıkları ve düzenli kullandığı ilaçların bilgileri değerlendirildi. Kadınlarda tedavi öncesi sekonder amenore varlığı ve CAB tedavisi sonrası amenore devamı sorgulandı. Sekonder amenore; daha önce düzenli adet döngüsü olan bir kadında ≥3 ay boyunca, ya da daha önce düzensiz adet döngüsü bir kadında ≥6 ay boyunca adet görememe olarak tanımlanmıştır (99). Erkek hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası hipogonadizm durumu

değerlendirildi. Erkeklerde hipogonadizm, serum toplam testosteron düzeyinin 350 ng/dL'den düşük olması ve libido kaybı, impotans gibi seksüel ve psikolojik semptomların bulunması ile tanımlanmıştır (100).

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ve HOMA-IR değerleri elde edilen verilere dayanarak hesaplanmıştır. HOMA-IR değeri {Açlık İnsülin (µU/ml) x Açlık Glukoz (mg/dL) / 405} formülü ile, VKİ değeri ise {Kilo (kg) / Boy² (m)²} formülü kullanılarak hesaplandı.

Tüm hastalara serum PRL değeri hedef aralığa gelene kadar rutin takiplerde CAB doz titrasyonu yapılarak tedavileri düzenlendi. Bu süreçte hastalar normal yaşantılarına devam etti, ek diyet önerilmedi. Hastaların serum PRL < 20 ng/mL olması biyokimyasal remisyon olarak kabul edildi. Hastaların ortalama haftalık aldığı CAB dozları hesaplandı. Sonrasında hedef PRL değerimize gelene kadar kaç hafta aldıkları hesaplandıktan sonra ortalama haftalık doz ile çarpıldı ve hastaların kümülatif CAB dozları elde edildi.

Hipofiz tümör boyutu kontrolü için hipofizer MR bulguları değerlendirildi. Tümör boyutu karşılaştırılırken MR'daki kitle boyutu en uzun aksları milimetre (mm) cinsinden hasta bilgilerine eklendi. 10 mm altındaki adenomlar mikroadenom, 10 mm ve üstü makroadenom olarak değerlendirildi. Adenomların kavernöz sinüs invazyonu Knosp sınıflandırmasına göre değerlendirildi. 0-1-2 dereceleri invazyon olmayan, 3a-3b-4 dereceleri ise kavernöz sinüs invazyonu olan adenomlar olarak kabul edildi (101).

Mevcut PRL düzeyleri ve CAB tedavisinin; tümör boyutundaki değişim, VKİ, lipid paneli ve insülin direnci ile ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca, tedavinin kadınlarda menstrüel döneme ve erkeklerde hipogonadizme etkisi değerlendirilmiştir. Metabolik parametreler ve PRL düzeyindeki değişiklikler delta (Δ) (tedavi sonrası - tedavi öncesi) olarak hesaplandı. Δ ile değişimleri hesaplanan parametreler CAB kümülatif dozları ile karşılaştırıldı. CAB kümülatif dozunun bu değişimlere etkisine bakıldı.

Çalışmada kullanılan parametreler, hastanemiz biyokimya laboratuvarında analiz edilmiştir. Bu parametrelerin çalışılmasında kullanılan kitler, cihazlar ve yöntemler Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. Biyokimyasal Parametreler ve Hormon Düzeyi Ölçümü İçin Kullanılan Kit, Cihaz ve Yöntemler

	Kit	Cihaz	Yöntem
Glukoz	Gluc Hk Gen 3	Roche cobas 8000 c702	Hekzokinaz ile enzimatik
İnsülin	Elecsys Insulin	Roche Cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik
Trigliserid	Trıgl	Roche cobas 8000 c702	Kolorimetrik enzim
HDL	HDLC4	Roche cobas 8000 c702	Homojen kolorimetrik
LDL	LDLC3	Roche cobas 8000 c702	Homojen enzimatik kolorimetrik
Prolaktin	Elecsys Prolactin II	Roche cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik
TSH	Elecsys TSH	Roche cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik

Çalışmanın istatiksel analizleri, SPSS 26.00 programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişken normal dağılıma uyuyorsa Student-T testi kullanılarak değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uymuyor ve iki grup arası karşılaştırma Mann Whitney U testi kullanılarak değişkenler ortanca ve çeyrekler açıklığı olarak verildi. PRL, kilo, VKİ, LDL, TG gibi sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametrelerin karşılaştırılması için Wilcoxon İşaret Testi kullanıldı. Hipogonadizm

ve menstrüel siklus gibi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Hipogonadizm ve menstrüel siklusun metabolik parametreler ile karşılaştırılması McNemar testi ile analiz edildi.

Yapmış olduğumuz retrospektif çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (İÜC tarih ve sayı:18.12.2023-E96317027-514.10 -230430398). Çalışmamız ayrıca 29.04.2024 tarihinde Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne tamamen uygun olarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil ettiğimiz 101 kişinin 74'ünü kadın (%73,3), 27'sini erkek (%26,7) hastalar oluşturmaktadır. Prolaktinoma tanısı aldıklarında hastaların yaş ortalaması 36,51±10,41 (aralığı 19-68) idi.

Hastaların %77,2'sinin (n=78) herhangi bir kronik hastalığı yoktu. On üç (%12,9) hastada hipotiroidi, beş (%5) hastada hipertansiyon, üç (%3) hastada eşlik eden epilepsi öyküsü mevcuttu. Hastalardan 78'i (%77,2) düzenli ek bir ilaç kullanmıyorken, 13'ü (%12,9) levotiroksin, 5'i (%5) antihipertansif, 3'ü (%3) antiepileptik ilaç kullanıyordu. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi çalışma döneminde ötiroid (Bazal TSH değerleri 2,31 [IQR:1,5-2,9] uIU/mL) olarak görüldü. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine dair ek veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hastaların ilk tanı aldıkları sırada ölçülen median PRL düzeyleri 148 [IQR:107-296] ng/mL; hipofiz MR görüntülemesinde ölçülen maksimum tümör çapı 8 [IQR:5-12] mm idi.

Kadınlarda başvuru şikayetleri sırasıyla menstrüel bozukluk (n=44, %59,5), galaktore (n=16, %21,6), baş ağrısı (n=5, %6,8), infertilite (n=2, %2,7) ve hirşutizm (n=1, %1,4) iken hastaların 6'sında (%8,1) prolaktinoma rastlantısal saptanmıştı. Rastlantısal saptanan hastaların aktif şikayeti yoktu. Erkeklerde başvuru şikayetleri libido kaybı (n=11, %40,7), baş ağrısı (n=9, %33,3), görme bozukluğu (n=2, %7,4), galaktore (n=1, %3,7) iken 4 (%14,8) hastanın aktif şikayeti yoktu.

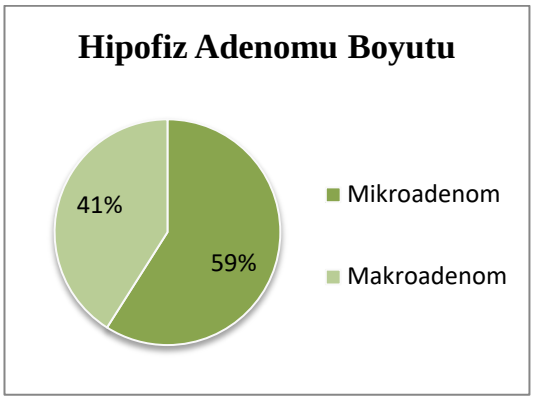
Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	**Hasta (n=101)**
Yaş (yıl, ortalama±SS)	36,51 ± 10,41
Cinsiyet Kadın (n,%) Erkek (n,%)	 74 (%73,3) 27 (%26,7)
Kronik Hastalık (n,%) Hipotiroidi (n,%) Hipertansiyon(n,%) Epilepsi(n,%)	23 (23%) 13 (12,9%) 5 (5%) 3 (3%)
İlk Başvuru Şikayeti (n,%) Şikayeti yok (n, %) Galaktore (n,%) İnfertilite (n,%) Baş ağrısı (n,%) Menstrüel Bozukluk (n,%) Görme Bozukluğu (n,%) Libido Kaybı (n,%) Hirşutizm (n,%)	 10 (%9,9) 17 (%16,8) 2 (%2) 14 (%13,9) 44 (%43,6) 2 (%2) 11 (%10,9) 1 (%1)
Serum Bazal Prolaktin (ng/mL), (median, [IQR])	148 [107-296]
Serum Bazal TSH (uIU/mL), (median, [IQR])	2,31 [1,5-2,9]

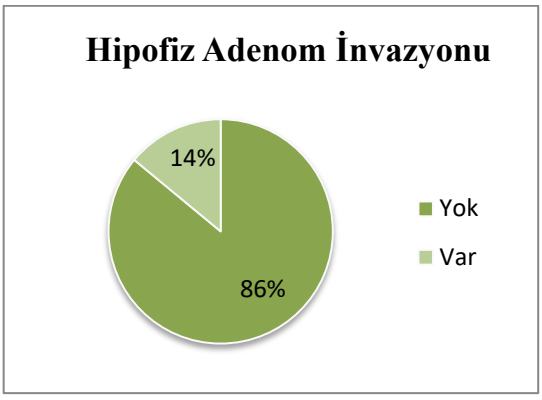
SS: Standart sapma, IQR: [25-75 persentil] n:hasta sayısı

Tanı sırasında hastaların 60'ında (%59,4) mikroprolaktinoma, 41'inde (%40,6) makroprolaktinoma mevcut idi. Kavernöz sinüs invazyonu, olguların 14'ünde (%13,9) vardı (Şekil 1-2). Makroadenom, erkek hastaların 18'inde (%66,7) ve kadın hastaların 23'ünde (%31,1) mevcuttu.

Şekil 1. Hipofiz Adenom Boyutu



Şekil 2. Hipofiz Adenom İnvazyonu



Hastaların kullandığı ortalama CAB haftalık dozu 0,5 [IQR:0,5-1] mg'dı. Tüm kohortta, PRL hedef aralığa gelene kadar geçen süre 6 [IQR:3,5-9] ay idi. Ortalama CAB dozları ve tedavi aldıkları süre ile hesaplanan CAB kümülatif dozu ise 12 [IQR:8-24] mg idi.

Hastaların CAB tedavi öncesi ve sonrasındaki PRL düzeyleri ve metabolik parametreleri Tablo 4'te gösterilmiştir. PRL düzeyleri CAB tedavisi ile anlamlı olarak geriledi ($p<0,001$). Kilo ortalamaları CAB tedavisi altında 73,6±16,04 kg'dan 72,8±15,86 kg'a azaldı ($p=0,019$). Vücut kitle indeksi de tedavi ile 26,2 [IQR:23,3-29,85] kg/m^2'den 26 [IQR:22,65-29,35] kg/m^2'ye geriledi ($p=0,007$). Yine TG düzeyleri de tedavi öncesi 102 [IQR:77,5-145] mg/dL iken, tedavi sonrası 97 [IQR:73,5-129] mg/dL'ye geriledi ($p=0,004$). LDL düzeyleri tedavi öncesi 107 [IQR:91-126,5] mg/dL, tedavi sonrası 100 [IQR:84,5-123,5] mg/dL idi ($p<0,001$). Hipofiz MR görüntülemesinde saptanan adenom maksimum çapı 8 [IQR:5-12] mm iken tedavi ile 6 [IQR:3-9] mm'ye kadar küçüldü ($p<0,001$). (Tablo 5)

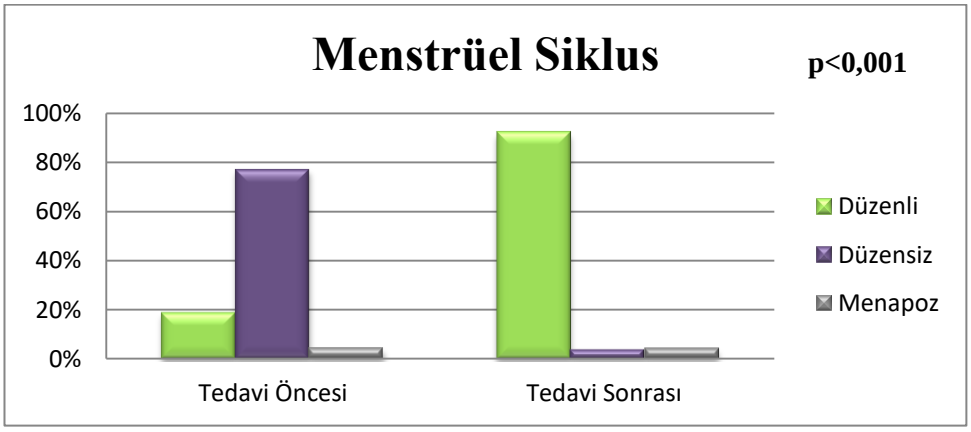
Tablo 5. Hastaların Kabergolin Tedavi Öncesi ve Sonrası Metabolik Parametreleri

	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sonrası**	**P değeri**
PRL(ng/mL)	148 [107-296]	10,3 [3,1-16]	**<0,001**
Kilo(kg)	73,6±16,04	72,8±15,86	**0,019**
VKİ(kg/m^2)	26,2 [23,3-29,85]	26 [22,65-29,35]	**0,007**
İnsülin(IU/ml)	10,5 [8-14,85]	10 [7,45-14]	0,205
AKŞ(mg/dL)	89 [84-97]	88 [84-93]	0,159
HOMA-IR	2,4 [1,7-3,2]	2,2 [1,5-2,95]	0,114
Trigliserid(mg/dL)	102 [77,5-145]	97 [73,5-129]	**0,004**
LDL(mg/dL)	107 [91-126,5]	100 [84,5-123,5]	**<0,001**
HDL(mg/dL)	47 [39-55,5]	46 [40-54]	0,48
Adenom Çapı(mm)	8 [5-12]	6 [3-9]	**<0,001**

Median [IQR:25-75 persentil], Ortalama±Standart Sapma

Prolaktinoma tanısı aldığında kadınların %18,9'unun (n=14) adetleri düzenli iken, % 77'sinin (n=57) adetleri düzensizdi. Tedavi sonrası ise %91,9 'nin (n=68) adetleri düzenli hale gelirken, %4,1'inin (n=3) adetleri düzensiz kalmıştı. Bu verilere gore, CAB tedavisi ile menstrüel siklus düzeninde anlamlı fark görüldü (p<0,001). (Şekil 3)

Şekil 3. Kadın Hastalarda Menstrüel Siklus



Kadın hastalarda CAB tedavisi öncesinde menstrüel siklüsleri düzenli olanlar ile düzensiz olanlar arasında insülin, HOMA-IR ve HDL düzeyleri arasında fark var iken diğer metabolik parametreler arasında anlamlı bir fark yok idi (Menstrüel siklüsleri düzensiz olanlarda; İnsülin 9,7 [IQR: 6,6-12] IU/mL, HOMA-IR 2 [IQR: 1,4-3,1] ve HDL 51 [IQR: 43-63] mg/dL, menstrüel siklüsleri düzenli olanlarda; İnsülin 12,5 [IQR: 10,3-16] IU/mL, HOMA-IR 2,7 [IQR: 2,2-3,4] ve HDL 45,5 [IQR:37,7-50,5] mg/dL sırasıyla p=0,02, p=0,04 ve p=0,04).

Ancak, CAB tedavisi sonrasında menstrüel siklusleri düzenli olanlar ile düzensiz olanlar arasında bu üç parametre dahil hiçbir metabolik parametre açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

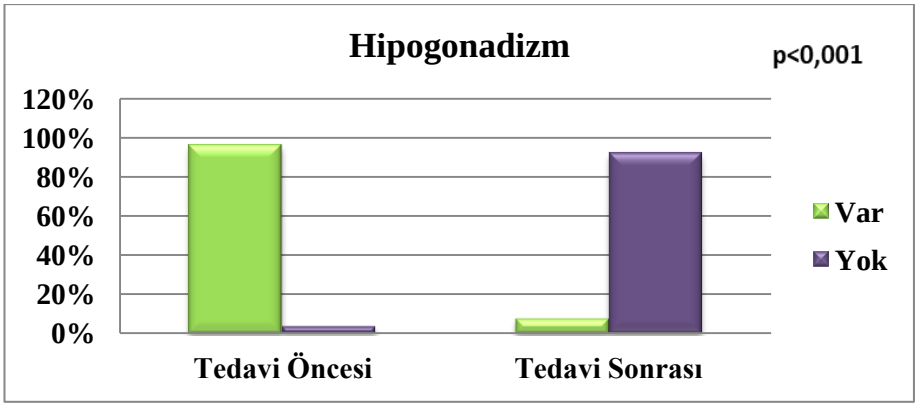
Tablo 6. Kadın Hastalarda Mens Varlığı ve Metabolik Parametreler İlişkisi

	Tedavi Öncesi Mentsrüel Siklus			**Tedavi Sonrası Mentsrüel Siklus**		
	Düzenli(n:14)	**Düzensiz(n:57)**	**p**	**Düzenli(n:68)**	**Düzensiz(n:3)**	**p**
VKİ(kg/m$^{2)}$	26 [23,6-31,8]	25 [21-28]	0,435	25 [21-28,9]	22 [20-22]	0,756
AKŞ(mg/dL)	86 [80,7-97,2]	87 [84-92]	0,811	88 [84-92]	82 [79-82]	0,185
İnsülin(IU/ml)	12,5 [10,3-16]	9,7 [6-12]	**0,024**	10 [7-14]	10 [8-10]	0,486
HOMA-IR	2,7 [2,2-3,4]	2 [1,4-3]	**0,044**	2,1 [1,5-2,9]	2 [1,6-2]	0,558
HDL(mg/dL)	45,5 [37-50]	51 [43-63]	**0,044**	48 [43-57]	45 [36-45]	0,418
LDL(mg/dL)	116 [83-149]	106 [90-126]	0,479	100 [83-125]	89 [87-89]	0,540
TG(mg/dL)	98 [62-176]	92 [66-131]	0,613	87 [65-122]	103 [102-103]	0,215
PRL(ng/mL)	110 [91-171]	120 [98-191]	0,363	9,5 [3,3-15]	19 [1,2-19]	0,340

Median [IQR:25-75 persentil], n:hasta sayısı

Erkek hastaların prolaktinoma tanısı aldığında %96,3'ünde (n=26) hipogonadizm vardı. CAB ile tedavi sonrasında olguların %7,4'ünde (n=2) hipogonadizm devam ediyordu (p<0,001). (Şekil 4)

Şekil 4. Erkek Hastalarda Hipogonadizm



Erkek hastalarda hipogonadizm varlığı ile metabolik parametreler karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametrelerle istatiksel olarak anlamlılık görülmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Erkek Hastalarda Hipogonadizm ve Metabolik Parametreler İlişkisi

	Tedavi Öncesi Hipogonadizm			**Tedavi Sonrası Hipogonadizm**		
	Var(n:26)	**Yok(n:1)**	**p**	**Var(n:2)**	**Yok(n:25)**	**p**
VKİ(kg/m$^{2)}$	27,7 [24,9-29,7]	26,2	0,667	26,85	27 [25-29,8]	0,821
AKŞ(mg/dL)	95 [87,7-99,7]	89	0,593	87	93 [85-97]	0,319
İnsülin(IU/ml)	11 [8,9-15,5]	12,2	0,667	13,6	11 [7,3-14,2]	0,570
HOMA-IR	2,4 [2-3,6]	2,6	0,889	2,8	2,5 [1,6-3,2]	0,889
HDL(mg/dL)	39 [35-45,5]	63	0,074	36	41 [37-49]	0,319
LDL(mg/dL)	106 [94-123]	100	0,667	123,5	96 [79-119]	0,279
TG(mg/dL)	126,5 [126-183]	206	0,444	116	110 [84-115]	0,570
PRL(ng/mL)	448,5 [203-1436]	238	0,593	3,55	12,2 [5,9-16,2]	0,171

Median [IQR:25-75 persentil], n:hasta sayısı

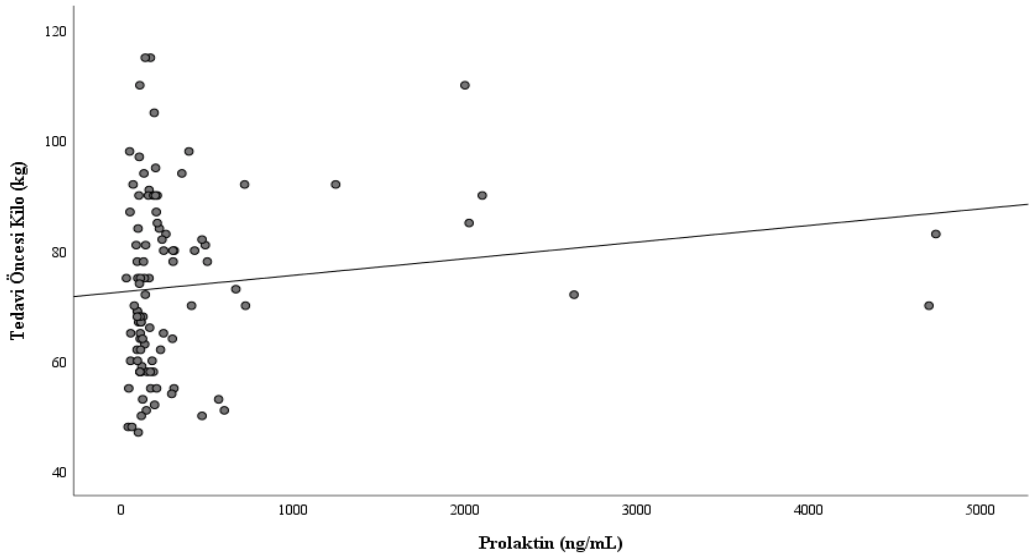
Çalışma grubunda CAB tedavisi altında anlamlı olarak değişen kilo, VKİ, LDL ve TG değerlerinin PRL ile korelasyonu analiz edildi. Tüm olgularda tedavi öncesi PRL değeri olguların başlangıç kiloları ile pozitif yönde korrele idi (r=+0,21, p=0,04) (Şekil 5). Ayrıca, tedavi öncesi VKİ, kilo, LDL ve TG arasında da pozitif korelasyon mevcut idi (Tablo 8).

CAB tedavisi sonrasında PRL ve kilo, VKİ, LDL veya TG arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tedavi sonrası VKİ, Kilo, LDL ve TG ile korele idi (Tablo 8).

Tablo 8. Prolaktin ile Kilo, VKİ, LDL, TG Korelasyonu

Tedavi Öncesi		R	P	**Tedavi Sonrası**		R	P
Polaktin	Kilo	**0,21**	**0,039**	Prolaktin	Kilo	-0,32	0,749
	VKİ	0,06	0,5		VKİ	-0,078	0,441
	LDL	-0,16	0,31		LDL	-0,160	0,111
	TG	0,13	0,16		TG	-0,111	0,267
VKİ	Kilo	**0,91**	**<0,001**	VKİ	Kilo	**0,918**	**<0,001**
	LDL	**0,35**	**<0,001**		LDL	**0,282**	**0,04**
	TG	**0,36**	**<0,001**		TG	**0,325**	**0,001**
Kilo	LDL	**0,30**	**0,002**	Kilo	LDL	**0,254**	**0,01**
	TG	**0,40**	**<0,001**		TG	**0,347**	**<0,001**

Şekil 5. Tedavi Başlangıcında Hastaların PRL Düzeyleri ile Kiloları Arasındaki İlişki

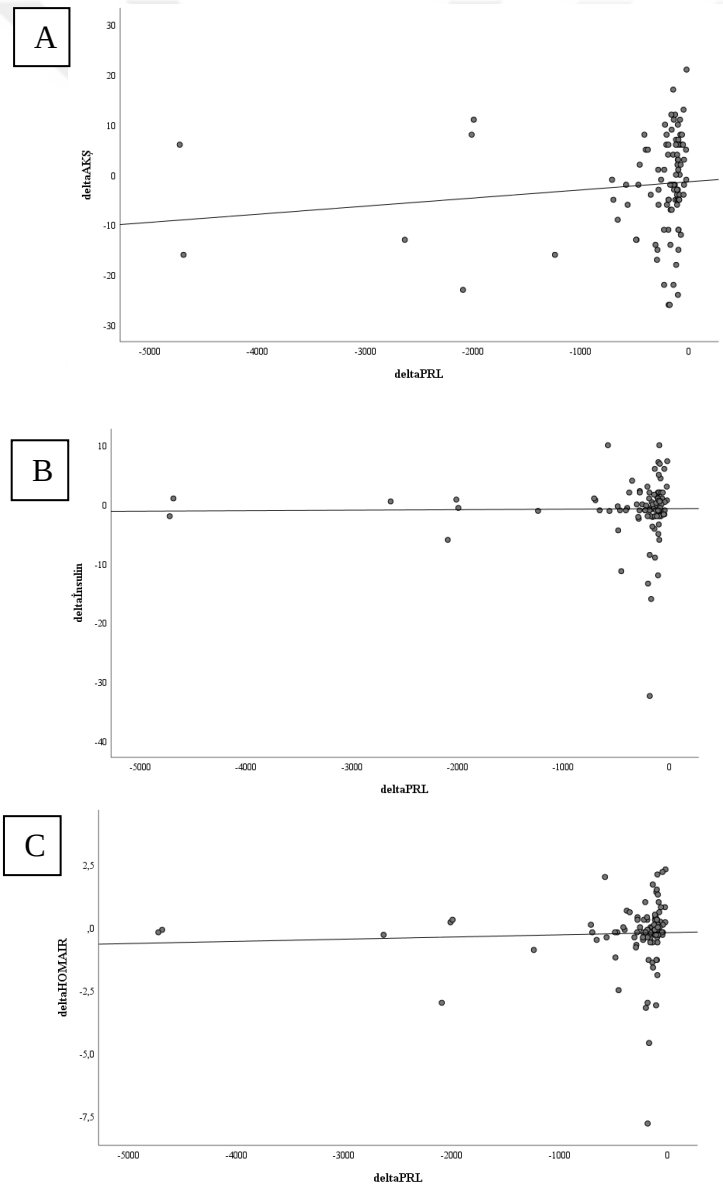


CAB tedavisi sonrasında kilo değişimi (ΔKg) -1 [-2 - 0] kg , VKİ değişimi (ΔVKİ) 0 [-1 - 0] kg/m^2 açlık kan şekeri değişimi (ΔAKŞ) -2 [-6,5 - +6] mg/dL,

insülin değişimi (ΔİnsülinI) -0,33 [-1,7 - +1] IU/mL, HOMA-IR değişimi (ΔHOMA-IR) -0,1 [-0,4+0,3], TG değişimi (ΔTG) -4 [-22,5 - +6] mg/dL , HDL değişimi (ΔHDL) 0 [-3,5 - +3,5] mg/dL, LDL değişimi (ΔLDL) -6[-16,5 - +3,5] mg/dL olarak bulunmuştur.

CAB tedavisi altında PRL düzeylerindeki değişim (ΔPRL) ile açlık kan şekeri düzeylerindeki değişim (ΔAKŞ) pozitif yönde korele ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=+0,25, p=0,01). Benzer şekilde, ΔPRL ile ΔİnsülinI (r=+0,20, p=0,04) ve ΔHOMA-IR (r=+0,26, p=0,008) ile pozitif yönde korele idi (Şekil 6) (Tablo 9).

Şekil 6. ΔPRL'nin ΔAKŞ, ΔİnsülinI ve ΔHOMA-IR ile İlişkisi



Hesaplanan CAB kümülatif dozları ile metabolik parametrelerdeki değişimler karşılaştırıldı. ΔAKŞ ve ΔTG arasında istatistiksel olarak anlamlı olma eğiliminde olan negatif bir korelasyon görüldü. Ancak, hiçbir metabolik parametredeki değişim CAB kümülatif dozu ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. ΔProlaktin ve Kabergolin Kümülatif Dozunun Metabolik Parametrelerin Farkları ile Korelasyonu

		R	P			R	P
ΔProlaktin	**ΔKilo**	0,01	0,88	**CAB Dozu**	**ΔKilo**	0,014	0,889
	ΔVKİ	-0,03	0,76		**ΔVKİ**	-0,018	0,856
	ΔAKŞ	**0,25**	**0,011**		**ΔAKŞ**	-0,102	0,09
	ΔİnsÜlin	**0,20**	**0,044**		**ΔİnsÜlin**	0,105	0,3
	ΔHOMA-IR	**0,26**	**0,008**		**ΔHOMA-IR**	0,065	0,517
	ΔHDL	-0,009	0,929		**ΔHDL**	0,139	0,167
	ΔLDL	-0,005	0,962		**ΔLDL**	0,045	0,655
	ΔTG	0,15	0,126		**ΔTG**	-0,171	0,09

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, prolaktinoma tanılı hastalarda CAB tedavisi ile metabolik parametrelerin değişimi değerlendirildi. CAB tedavisi ile PRL normalizasyonu sağlanırken, tümör boyutu küçüldü. Tedavi sonrası hastaların vücut ağırlığı, VKİ, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı azalma görüldü.

Prolaktinoma, genç kadın popülasyonda daha sık görülmektedir ve 20-50 yaş aralığı en sık karşılaşıldığı dönemdir (53,102). Bu çalışmadaki hastalarda prolaktinoma tanısı aldığında yaş ortalaması 36,51 iken, %73'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı. PRL yüksekliği; galaktore, hipogonadizm, infertilite, kilo alımı ve osteoporoza neden olmaktadır (56). Literatür ile uyumlu olarak, mevcut çalışmada prolaktinomalı kadınlarda en sık başvuru nedeni sekonder amenore (%44) iken erkeklerde en sık başvuru nedeni libido kaybı (%41) idi (3). Hiperprolaktinemi kisspeptinin azalması ile GnRH'yi baskılar bu da LH ve FSH azalmasına yol açar. Ayrıca, östrojen ve progesteron üretimini azaltır (106). Bunun sonucunda, hastalarda adet düzensizliği, libido azalması, infertilite ve galaktore olur (3). Ek olarak makroadenomu olan hastalar bası etkilerine bağlı görme bozuklukları ve baş ağrısı şikayeti ile başvurabilmektedir (3,57).

Bu çalışmada, literatür ile benzer şekilde tüm prolaktinoma olgularının %60'ında mikroadenom mevcut idi (37). Mikroadenom genç kadın hastalarda sık görülürken, makroadenom ve invazyon varlığı erkek hastalarda daha sık görülmüştür. Mevcut çalışmada mikroadenom kadın hastaların %69'unda, makroadenom ise erkek hastaların %66'sında görüldü. Kadın hastalarda hiperprolaktinemi amenore ve oligomenore gibi semptomlara neden olduğundan daha erken tanı konulabilmektedir. Erkek hastalarda libido kaybı, infertilite gibi bulgular görülse de daha geç başvurmaları nedeniyle makroprolaktinomanın daha fazla görüldüğü düşünülmektedir (104). Ek olarak, erkek hastalarda görülen prolaktinomaların daha agresif büyüdükleri ve yüksek oranda DA direnci olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (4,107).

Bu çalışmada CAB tedavisi sonrası hastaların prolaktinoma ile ilişkili klinik şikayetlerinin de anlamlı şekilde gerilediği gösterildi. Colao ve ark.larının yaptığı bir

çalışmada, sekonder amenore öyküsü olan kadınların %82'sinde tedavi sonrası adetlerin yeniden başladığı bildirilmiştir (53). Mevcut çalışmada da tedavi ile kadın hastaların sekonder amenore ve erkek hastaların hipogonadizm şikayetleri anlamlı şekilde düzeldi ($p<0,001$, $p<0,001$).

Hem prolaktinoma nedeniyle oluşan hem de sekonder sebeplerle oluşan hiperprolaktineminin metabolik sendrom, kilo artışı, insülin direnci ve bozulmuş lipid profili ile ilişkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (35,54). Prolaktinoma hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yüksek VKİ ve artmış obezite olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (106,107). VKİ ve PRL seviyeleri arasında korelasyon olduğu, kilo artışının patofizyolojisinde dopaminerjik tonusta azalma ile leptin direnci ve hipogonadizmin etkili olduğu düşünülmektedir (108,109). PRL'nin lipid metabolizması üzerindeki etkisi de net belirlenmemiş olmakla beraber yüksek PRL'nin insan yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı ve buna bağlı olarak TG düzeylerinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (94). Mevcut çalışmada da tedavi öncesi yüksek PRL değerleri daha yüksek kilo, artan VKİ, daha yüksek LDL ve TG düzeyleri ile ilişkili idi.

PRL yüksekliğinin doğrudan pankreastan insülin sekresyonunu uyararak hiperinsülinemiye neden olduğu ek olarak dopaminerjik tonus azalması ve adiponektin azalması ile insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (8,9,110). Bu çalışmada tedavi öncesi veya sonrasındaki PRL düzeyleri AKŞ, insülin ve HOMA-IR ile ilişkili değildi. Ancak tedavi ile gerçekleşen PRL düzeylerindeki düşüş ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerindeki düşüşler birbiri ile paralel idi. Diğer bir deyişle PRL ne kadar düşüyor ise AKŞ, insülin ve HOMA-IR düzeyleri de o derece azalmakta idi. Bu nedenle yüksek PRL düzeylerinin glukoz homeostazı üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmüştür.

Diğer fonksiyonel hipofiz adenom olgularında birinci basamak tedavi cerrahi iken, prolaktinomalar için bu durum farklıdır. Prolaktinoma olgularında birinci basamak tedavi medikaldir. DA prolaktinoma tanılı hastalarda PRL seviyelerini düşürmek, tümör boyutunu küçültmek ve gonadal işlevi geri kazandırmak için tercih edilen ilaçlardır (57,69). DA arasında ise daha az yan etki profili ve PRL

normalizasyonunda daha üstün olduğu düşünülen CAB en sık tercih edilen ajandır (71). Yapılan bir çalışmada da prolaktinomaların tedavisinde, CAB'nin hem PRL'nin normal aralığa gelmesi hem de tümör küçülmesi açısından diğer dopamin agonistlerinden üstün olduğu saptanmıştır (111). CAB genelde ortalama 0.5-1 mg/hafta dozlarında uygulanmaktadır (102). Mevcut çalışmada da median CAB dozu 0,5 mg/hafta iken PRL düzeylerinin normal seviyelere gerilemesine kadar geçen median süre 6 aydı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda CAB tedavisi ile PRL normalizasyonu sağlanmış idi. Tedavi ile PRL düzeylerinde ve maksimum tümör çapında anlamlı gerileme mevcut idi ($p<0,001$, $p<0,001$). Yine kadınlardaki %77 sekonder amenore oranı tedavi sonrasında %4'e, erkeklerdeki %96 hipogonadizm oranı ise %7'ye geriledi ($p<0,001$, $p<0,001$).

Hiperprolaktineminin metabolik bozukluklar ile ilişkisi daha önce gösterilmiş olsa da CAB'nin metabolik parametreler üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (91,104). Üstelik literatürde mevcut olan hiperprolaktinemi tedavisi ile metabolik değişiklikleri inceleyen önceki çalışmalarda takip süreleri de değişkendir (11,12,95). Prolaktinoma hastalarında CAB tedavisi ile PRL düzeyinin normal aralığa gelmesinin insülin direnci, insülin ve açlık glukozuna etkisi hala tartışmalıdır. Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda CAB tedavisinin hipotalamusta dopamin seviyesini artırdığı bunun sonucunda periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırarak ve karaciğer glukoneogenezini azaltarak açlık kan şekeri düşürücü etkileri olduğu gösterilmiştir (88,112). Prolaktinoma tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda da CAB tedavisi ile açlık kan şekeri düzeyleri ve insülin direncinin anlamlı olarak gerilediği görülmüştür (8,18,19). Auriemma ve ark. bu etkinin uzun süreli olduğunu, insülin ve HOMA-IR değerlerinde azalmanın tedavinin 12. ayında görüldüğünü ; tedavinin 60. ayında bu etkilerin daha da belirginleştiğini göstermişlerdir (118). Diğer yandan yapılan çalışmaların bir kısmında da HOMA-IR anlamlı şekilde değişmemişti (11,95). Literatürde CAB sonrası insülin direncinin azaldığını gösteren yayınlar olsa da bizim çalışmamızda tedavi sonrası AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı gerileme görülmedi. Ek olarak CAB kümülatif dozu ile metabolik parametreler arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak CAB tedavisinin kan şekeri ve insülin direnci üzerine olumlu etkilerini gösteren önceki çalışmalarda hastalar 12-60 aya kadar takip edilmişti, bu çalışmada ise tedavi başlangıcından

sonra ortalama 6 ay sonraki değerlere bakıldı. Auriemma ve ark.larının çalışma verilerine göre, CAB tedavisinin 60.ayında insülin direnci üzerine olumlu etkiler daha erken dönemlere göre daha belirgindi ve bu verileri de göz önünde bulundurursak CAB tedavisinin insülin direnci üzerine etkilerinin nispeten daha geç başladığını söyleyebiliriz. İlk 6 ay gibi daha erken dönemlerde henüz bu etkiler tam anlamıyla netleşmemiş olabilir. Bu çalışmada PRL düzeylerindeki azalma AKŞ ve insülin direnci düzeyindeki azalmalar ile ilişkili idi. PRL düzeyindeki değişimler de CAB tedavisine bağlı geliştiğinden indirekt bir mekanizma ile de olsa CAB tedavisinin olumlu etkilerini göz ardı edemeyiz.

Yüksek PRL düzeylerine bağlı oluşan kilo ve VKİ artışı dopaminerjik tonus azalması, leptin direnci ve iştah artışı ile ilişkilendirilmektedir (109). Ayrıca hiperprolaktineminin neden olduğu hipogonadizm ile androjen eksikliği vücut yağ kütlesinin artışını kolaylaştırır (113). Prolaktinomalı hastalarda oluşan bu vücut ağırlık artışının DA tedavisi ile azaldığını gösteren çalışmalar vardır (95,114). Diğer yandan farklı çalışmalarda CAB tedavisi ile VKİ'nin anlamlı bir şekilde gerilemediği de gösterildi (115,116). Berinder ve ark.larının yaptığı çalışmada ise kilo değişiminin sadece erkek hastalarda görüldüğü saptandı (8). Bu çalışmada ise hastalarda CAB tedavisi ile kilo ve VKİ anlamlı şekilde azaldı (p=0,019, p=0,007). VKİ değişimi ile ilgili çelişkili yayınlar olmasını vücut kitlesinin birçok çevresel faktörlerden etkilenmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu karıştırıcı faktörü tamamen elimine etmek mümkün olmasa da, etkisini azaltabilmek amacıyla çalışmamız sırasında hastaların diyet ve egzersiz alışkanlıklarında ek değişiklikler yapmadık. Mevcut süreçte hastaların çoğunda tek değişken prolaktinoma tedavisi ve bu tedavinin sonuçları ile ilişkili idi.

Yüksek PRL seviyelerinin insan yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak TG seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (40). Ayrıca prolaktinoma hastalarında yapılan çalışmalarda düşük HDL, yüksek TG ve LDL değerleri görülmüştür (25). CAB tedavisinin bozulmuş lipid profiline etkileri ise çalışmalarda farklılık göstermiştir. Yapılan üç farklı çalışmada yalnızca LDL değeri anlamlı şekilde azalırken diğer iki çalışmada LDL ile birlikte TG de başlangıca göre önemli ölçüde düzelmişti (8,94,117-119). Diğer yandan, Andereggen ve ark.larının

yaptığı çalışmada ise TG anlamlı şekilde gerilerken LDL için aynı düzelme görülmedi (115). Yapılan bu çalışmada ise birçok çalışma ile uyumlu olarak TG ve LDL anlamlı şekilde geriledi ($p=0,04$, $p<0,001$). Bu değişim yüksek düzeylerdeki PRL'nin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin tedavi ile düzelmesi veya CAB tedavisinin PRL'den bağımsız olumlu metabolik etkileri ile oluşmuş olabileceği gibi tedavi ile kilo ve VKİ'deki değişimlerin de indirekt bir yansıması olabilir.

Ciresi ve ark. yaptığı çalışmada yüksek doz CAB ve düşük doz CAB alan hastalar kıyaslanmış, yüksek doz CAB alan hastalarda VKİ, insülin ve HOMA-IR anlamlı bir şekilde düşmüştü (11). HDL, LDL, insülin ve HOMA-IR değerlerindeki düşüşler CAB dozuna bağımlı olmasına rağmen, bu değişimler PRL düzeylerindeki azalmadan bağımsız olarak gözlenmişti (11). Yine başka bir çalışmada da CAB 0,5 mg/haftadan daha yüksek dozlarda kullanıldığında prolaktinomalı olgularda açlık insülini ve HOMA-IR değerleri önemli ölçüde azalmıştı (118). Bu çalışmada ise CAB kümülatif dozları ile metabolik parametrelerin değişimi karşılaştırıldığında bir korelasyon saptanmadı. Ancak biz çalışmamızda diğer yayınlardan farklı olarak PRL düzeyleri düzeldiği dönemde gerçekleşen metabolik değişiklikleri inceledik. Önceki yayınlar ise daha uzun dönemde en az 1 yıl sonra bu etkileri değerlendirmişlerdi. Takiplerimizde prolaktinoma ile ilişkili kitle ve hormonal etkiler ortalama 6 ay gibi görece daha kısa sürede sağlansa da, hiperprolaktinemi ile ilişkili olumsuz metabolik etkilerdeki değişim adenom ve hiperprolaktineminin direkt hormonal etkileri ile ilişkili sonuçlar kadar belirgin ve çarpıcı değildi. Prolaktinoma tedavisinde birincil tedavi hedeflerimizi sağlasak da hiperprolaktineminin metabolik etkilerinin düzelmesi daha uzun vadede gerçekleşebilir.

Hiperprolaktinemi hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır ve kilo üzerinde gözlenen etkileri ögonadizmin yeniden sağlanması ile de ilişkili olabilir (108). Andereggen ile Pivonello ve ark.larının yaptığı çalışmalarda hipogonadizm bozulmuş glukoz homeostazı, lipid profili ve artmış VKİ ile ilişkili bulunmuştu (115,120). Cintia ve ark.larının yaptığı çalışmada ise hipogonadizmli hastaların PRL seviyeleri ögonadik gruptan daha yüksek olmasına rağmen, bu gruplar arasında VKİ, insülin, HOMA-IR veya lipid açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (121). Bizim çalışmamızda da hiperprolaktinemi hipogonadizm ile yakından ilişkili idi.

Hiperprolaktinemi ile ilişkilendirebileceğimiz metabolik değişikliklere hipogonadizminde direkt bir katkısı olup olmadığını analiz etmek amacı ile hem kadın hem de erkek olgularda hipogonadizm olduğu ve olmadığı dönemlerdeki metabolik parametreleri birbiri ile karşılaştırdık. Elde edilen verilere göre hipogonadizmin metabolik değişimlerde olumsuz bir katkısı izlenmedi. Bu verileri destekler şekilde literatürde diğer bazı çalışmalarda da prolaktinoma tedavisinden sonra görülebilen metabolik yararlı etkilerin gonadal fonksiyon normalleşmesinden bağımsız olduğu öne sürülmüştü (15,122).

Sonuç olarak hiperprolaktinemi adenom ile ilişkili etkiler dışında metabolik olumsuz etkilere de sebep olabilmektedir. CAB tedavisi ile kısa sürede tümör boyutu küçültülebilmekte ve hiperprolaktineminin direkt hormonal etkileri elimine edilebilmektedir. Ancak metabolik etkilerin düzelmesi tedavi sürecinde tümör ilişkili etkilerden daha geç ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle olguların adenom ile ilişkili semptom ve bulguları düzelse bile prolaktinomalı hastalar metabolik açıdan daha uzun süre takip edilmelidir. Mevcut kılavuzlarda ön planda prolaktinomanın adenom ve hormonal etkilerine yönelik tedavi hedefleri yer alsa da, bu vakaları takip eden klinisyenlerin hastaların metabolik durumlarını göz ardı etmemesi önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Prolaktinoma hastalarında CAB tedavisi ile ortalama 6 ayda PRL düzeylerinde normalizasyon sağlanarak adenom boyutları küçüldü ve hipogonadizm düzeldi.

2. Başlangıçta yüksek PRL değerleri daha yüksek kilo, artan VKİ, daha yüksek LDL ve TG düzeyleri ile ilişkili idi.

3. Bu çalışmada CAB tedavisi ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR anlamlı olarak gerilemedi. Ancak tedavi ile gerçekleşen PRL düzeylerindeki düşüş ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerindeki düşüşler birbiri ile paralel idi. Buna göre yüksek PRL düzeylerini normal seviyelere geriletmek glukoz ilişkili homeostazda olumlu metabolik etkilere sebep olabilmektedir.

4. Hiperprolaktineminin tedavisi ile kilo ve VKİ anlamlı şekilde azaldı.

5. Hiperprolaktineminin tedavisi sonrasında TG ve LDL anlamlı şekilde geriledi.

6. Elde edilen metabolik parametrelerdeki değişimler CAB kümülatif dozları ile ilişkili değildi. Ayrıca, bu metabolik değişiklikler üzerinde olguların hipogonadizm durumunun direkt ve belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

7. PRL düzeyleri metabolik durum ile yakından ilişkilidir. PRL yüksekliğini tedavi etmede kullanılan CAB'nin bu etkilere kısa vadede doz bağımlı bir etkisini gösteremesek de, PRL düzeyindeki değişimler CAB tedavisine bağlı gelişmektedir. CAB tedavisinin metabolik olumlu etkilerini dışlayamayız.

8. CAB tedavisinin, prolaktinoma ile ilişkili kitlesel ve hormonal sonuçları, metabolik etkilerinden daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Daly AF, Rixhon M ,Adam C,Dempegioti A,Tichomirowa MA,Beckers A.High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgim. J Clin Endocrinol Metab.2006Dec91(12):476975. doi:10.1210/jc.2006-1668
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. . Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(2):265-273.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273–88.
4. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? Pituitary. 2020;23(1):52-57.
5. Melis G.B., Gambacciani M., Paoletti A.M., Mais V., Sghedoni D., Fioretti P. Reduction in the size of prolactin-producing pituitary tumor after Cabergoline administration. Fertil. Steril. 1989;52:412–415. doi: 10.1016/S0015-0282(16)60909-3.
6. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F., Ferone D., Di Renzo G., Merola B., Annunziato L., Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:876–883. doi: 10.1210/jcem.82.3.3822.
7. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. Autoimmun Rev (2015) 14(3):223–30. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.005
8. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. Pituitary 2011;14:199–207
9. Baptista T, Lacruz A, Mendoza S, Guillén Mendoza JM, Silvera R, Angeles F, et al. Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones. Pharmacopsychiatry (2000) 33(3):81–8. doi: 10.1055/s-2000-8451
10. Bina KG, Cincotta AH. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. Neuroendocrinology (2000) 71(1):68–78. doi: 10.1159/000054522
11. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(6):845-852.
12. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, et al. . Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. Neuroendocrinology. 2015;101(1):66-81
13. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, et al. . Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(6):845-852.
14. Treier M., Rosenfeld M.G.: The hypothalamic-pituitary axis: co-development of two organs. Curr Opin Cell Biol 1996; 8: pp. 833-843.

15. Hong GK, Payne SC, Jane JA Jr. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. Otolaryngol Clin North Am. 2016 Feb;49(1):21-32. doi: 10.1016/j.otc.2015.09.002. PMID: 26614827.
16. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf).2010;72(3):377-382
17. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. Am Fam Physician. 2013 Sep 1;88(5):319-27. PMID: 24010395.
18. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA. 2017 Feb 7;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699. PMID: 28170483
19. Kleinberg D.L., Frantz A.G. Human prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. J. Clin. Investig. 1971;50:1557–1568. doi: 10.1172/JCI106643.
20. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the Distribution, Regulation, and Functions. Mol Endocrinol. 2014 May;28 (5):622–33.
21. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. Nat Rev Endocrinol. 2015 May;11(5):265-75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25781857.
22. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000 Oct;80(4):1523-631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523. PMID: 11015620.
23. Tea Shehu Kolnikaj, MD, Madalina Musat, MD, Rezvan Salehidoost, MD, and Márta Korbonits, MD, PhD, DSc, FRCP. Pharmacological Causes of Hyperprolactinemia. South Dartmouth (MA):MDText.com 2000-
24. Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2008 Apr 1;22 (2):341–53.
25. Mustafa Al-Chalabi; Autumn N. Bass; Ihsan Alsalman.Physiology, Prolactin.July 24, 2023. StatPearls
26. Bonnar J., Franklin M., Nott P.N., McNeilly A.S.: Effect of breast-feeding on pituitary-ovarian function after childbirth. Br Med J 1975; 4: pp. 82-84.
27. Milenković L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Feb 15;91(4):1244-7.
28. Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, et al. Prolactin signaling mechanisms in ovary. Mol Cell Endocrinol 2012;356:80–7.
29. Ben-Jonathan N., Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: Regulation and functions. Adv. Exp. Med. Biol. 2015;846:1–35. doi: 10.1007/978-3-319-12114-7_1.
30. Carré N., Binart N. Prolactin and adipose tissue. Biochimie. 2014;97:16–21. doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.023.
31. Sorenson RL, Brelie TC, Hegie OD, Marshall S, Anaya P, Sheridam JD. Prolactin (in vitro) decreases the glucose stimulation threshold, enhances insulin secretion, and increaces dye coupling among islet β cells. Endocrinology 1987; 121: 1447-1453

32. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. Endocr J (2006) 53(4):555–62. doi: 10.1507/endocrj.k06-026
33. Glasow A, Breidert M, Haidan A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3103–11.
34. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J, Zacur H. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med. 1999 Dec;44(12 Suppl):1075-84. PMID: 10649814.
35. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, et al. . Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(21):8199.
36. Molitch ME. Disorders of PRL secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(3): 585–610.
37. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349(21):2035–41. doi:10.1056/NEJMcp025334
38. Choi J, Horner KA. Dopamine Agonists. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551686/
39. Kearns AE , Goff DC , Hayden DL , Daniels GH 2000 Risperidone-associated hyperprolactinemia. Endocr Pract 6:425–429
40. Calarge CA , Ellingrod VL , Acion L , Miller DD , Moline J , Tansey MJ , Schlechte JA 2009 Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. Pharmacogenet Genomics 19:373–382
41. Smith S , Wheeler MJ , Murray R , O'Keane V 2002 The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. J Clin Psychopharmacol 22:109–114
42. Meltzer HY , Fang VS 1976 Serum prolactin levels in schizophrenia-effect of antipsychotic drugs: a preliminary report. In: , Sachar EJ ed. Hormones, behavior, and psychopathology. New York: Raven Press
43. Pollock A , McLaren EH 1998 Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. Clin Endocrinol (Oxf) 49:513–516
44. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, Kliger AS, Rocco MV, et al. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. Hemodial Int. 2017;21(2):190–196. doi: 10.1111/hdi.12489.
45. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr J. 2010;57(12):1011–1015. doi: 10.1507/endocrj.k10e-215
46. Bonert VS , Melmed S 2006 Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:408–412
47. Kleinberg DL , Noel GL , Frantz AG 1977 Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med 296:589–600

48. Bronsteın M.D., Disorders of Prolactin Secretion and Prolactinomas. In: De, LJ G, JL J, eds. Endocrinology. Vol 1. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010:485-510.
49. Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, et al. . Macroprolactin: from laboratory to clinical practice. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2022;69(1):63-69.
50. Donadio F , Barbieri A ,Angioni R, Mantovani G,Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG, 2007Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. Eur J Clin Invest 37: 552–557
51. McKenna TJ 2009 Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera?- Clin Endocrinol (Oxf) 71 : 466 –469
52. Gibney J , Smith TP , McKenna TJ 2005 The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab 90:3927–3932
53. A Colao, A D Sarno, P Cappabianca, F Briganti, R Pivonello, C D Somma, A Faggiano, B Biondi, G Lombardi, Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia, European Journal of Endocrinology, Volume 148, Issue 3, Mar 2003, Pages 325–331, https://doi.org/10.1530/eje.0.1480325
54. Rajini Kanth R. Yatavelli; Kamal Bhusal.Prolactinoma. StatPearls
55. AF Daly, A. Beckers, MC Coelho, CHA Lima, LE Wildemberg, MR. Gadelha. The epidemiology of pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin N Am, 49 (2020), pp. 347-355
56. JA.Romijn Hyperprolactinemia and prolactinoma - Handb Clin Neurol, 124 (2014), pp.185-195
57. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(5):575-596.
58. Sonigo C., Bouilly J., Carre N., Tolle V., Caraty A., Tello J., Simony-Conesa F.J., Millar R., Young J., Binart N. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. J. Clin. Investig. 2012;122:3791–3795. doi: 10.1172/JCI63937.
59. Saleem M., Martin H., Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. Clin. Biochem. Rev. 2018;39:3–16.
60. Kasum M., Orešković S., Čehić E., Šunj M., Lila A., Ejubović E. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. Taiwan J. Obs. Gynecol. 2017;56:719–724. doi: 10.1016/j.tjog.2017.10.002.
61. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(5):1021-1026.
62. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 1993;26(9):933-941.
63. Doga M, di Filippo L, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. Pituitary 2020;23:314-321.
64. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, et al. . Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblastexpressed receptor activator of nuclear factor κB ligand/osteoprotegerin ratio. Bone. 2008;42(3):535-546.
65. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. . Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):807-813.

66. Colao A, Di Somma C, Loche S, et al. . Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(3):319-327.
67. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, et al. . Vertebral fractures in males with prolactinoma. Endocrine. 2011;39(3):288-293.
68. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. . High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2011;14(4):299-306.
69. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006;27(5):485-534.
70. Colao A., Di Sarno A., Pivonello R., et. al.: Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002; 11: pp. 787-800.
71. Webster J., Piscitelli G., Polli A., et. al.: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 1994; 331: pp. 904-909.
72. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. Neuroendocrinology. 2019;109:42–50. doi: 10.1159/000495775.
73. Watt A., Pobereskin L., Vaidya B.: Pituitary apoplexy within a macroprolactinoma. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 2008; 4: pp. 635-641.
74. Gheorghiu M.L., Fleseriu M. Stereotactic Radiation Therapy in Pituitary Adenomas, Is It Better Than Conventional Radiation Therapy? Acta Endocrinol. 2017;13:476–490. doi: 10.4183/aeb.2017.476.
75. Raverot G, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
76. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. Exp Biol Med (Maywood) 2001;226:13–26. doi: 10.1177/153537020122600103.
77. Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules 2018; 8: 80. doi: 10.3390/biom8030080.
78. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. J Clin Invest 2021; 131: e142241. doi: 10.1172/JCI142241.
79. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414:782–7. doi: 10.1038/414782a.
80. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man Diabetologia. 1985;28:412–9
81. Yun KJ, Han K, Kim MK, et al. Insulin resistance distribution and cut-off value in Koreans from the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS One. 2016;11(4):e0154593. doi: 10.1371/journal.pone.0154593
82. Terra LF, Garay-Malpartida MH, Wailemann RAM, Sogayar MC, Labriola L. Recombinant human prolactin promotes human beta cell survival via inhibition of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. Diabetologia (2011) 54(6):1388–97. doi: 10.1007/s00125-011-2102-z

83. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. Acta Diabetol (2014) 51(1):71–8. doi: 10.1007/s00592-013-0493-7
84. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. Diabetes Care (2013) 36(7):1974–80. doi: 10.2337/dc12-1893
85. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. Diabetologia (1977) 13(2):99–104. doi: 10.1007/BF00745135
86. Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger CV, Hu FB, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. Diabetologia (2018) 61(12):2549–60. doi: 10.1007/s00125-018-4733-9
87. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, et al. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. Int J Androl (2011) 34(3):217–24. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01076.x
88. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends Endocrinol Metab. (2006) 17:110–6. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.005
89. Li M, Zhang J, Yang G, Zhang J, Han M, Zhang Y, et al. Effects of anterior pituitary adenomas' Hormones on glucose metabolism and its clinical implications. Diabetes Metab Syndr Obes. (2023) 16:409–24. doi: 10.2147/DMSO.S397445
90. Carré N, Binart N. Prolactin and adipose tissue. Biochimie 97(1):16-21, 2014.
91. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. J Endocrinol Invest (2003) 26(4):341–6. doi: 10.1007/BF03345182
92. Serri O, Li L, Mamputu J-C, Beauchamp M-C, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf) (2006) 64(4):366–70. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02469.x
93. Pelkonen R, Nikkila EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1982;16:383–390
94. Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Eden B, Eden S, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1804–1808.
95. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. Diabetol Metab Syndr. 2015;7:99
96. Auriemma RS, Alcubierre D De, Pirchio R, Pivonello R, Colao A.-The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases-Expert Rev Endocrinol Metab, 13 (2018), pp. 99-106 .
97. Ozdemir E.D., Caglar G.S., Akgul E., Cengiz S.D., Tombak G. The association between prolactin, high-sensitivity C-reactive protein and Framingham risk score in menopause. Gynecol. Obs. Investig. 2014;78:119–123. doi: 10.1159/000362550

98. Erem C., Kocak M., Nuhoglu I., Yılmaz M., Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. Clin. Endocrinol. Oxf. 2010;73:502–507. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03752.x.
99. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician. 2013;87(11):781-788.
100. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2019.
101. Zhenye L, Chuzhong L, Youtu W. The expression of TGF-β1, Smad3, phospho-Smad3 and Smad7 is correlated with the development and invasion of nonfunctioning pituitary adenomas. J Transl Med. 2014;12:71. doi: 10.1186/1479-5876-12-71.
102. Mindermann, T. and Wilson, C.B. (1994), Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clinical Endocrinology, 41: 359-364. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x
103. Vilar L., Abucham J., Albuquerque J.L., Araujo L.A., Azevedo M.F., Boguszewski C.L., Casulari L.A., Cunha Neto M.B.C., Czepielewski M.A., Duarte F.H.G., et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas—An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch. Endocrinol. Metab. 2018;62:236–263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
104. Nishioka H, Haraoka J, Akada K, Azuma S. Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas. Neuroradiology
105. Delgrange E., Daems T., Verhelst J., Abs R., Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: A study in 122 patients. Eur. J. Endocrinol. 2009;160:747–752. doi: 10.1530/EJE-09-0012.
106. dos Santos Silva C.M., Barbosa F.R., Lima G.A. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. Obesity (Silver Spring) 2011;19:800–805. doi: 10.1038/oby.2010.150.
107. .Al Sabie F., Tariq Z., Erickson D., Donegan D. Association between prolactinoma and body mass index. Endocr Pract. 2020 doi: 10.1016/j.eprac.2020.09.001.
108. Tchernof A, Poehlman ET, Després JP. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. Diabetes Metab 2000; 26: 12–20.
109. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur J Endocrinol 2002; 147: 77–84.
110. Atmaca, A., Bilgici, B., Ecemis, G.C. et al. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. Endocrine 44, 756–761 (2013).
111. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L., Cirillo S., Sarnacchiaro F., Facciolli G., Pivonello R., Cataldi M., Merola B., Annunziato L., et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:3574–3579. doi: 10.1210/jcem.82.11.4368

112. Bahar A, Kashi Z, Daneshpour E, Akha O, Ala S. Effects of cabergoline on blood glucose levels in type 2 diabetic patients: A double-blind controlled clinical trial. Medicine (Baltimore). 2016 Oct;95(40):e4818. doi: 10.1097/MD.0000000000004818. PMID: 27749534; PMCID: PMC5059036.
113. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, Aberer F, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, Pilz S, Theiler-Schwetz V. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. BMC Endocr Disord. 2021 Apr 26;21(1):81. doi: 10.1186/s12902-021-00733-6. PMID: 33902531; PMCID: PMC8074459.
114. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48: 547–53.
115. Andereggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Gralla J, Schubert GA, Beck J, Mariani L, Christ E. Impact of primary medical or surgical therapy on prolactinoma patients' BMI and metabolic profile over the long-term. J Clin Transl Endocrinol. 2021 Jun 17;24:100258. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100258. PMID: 34195008; PMCID: PMC8237353
116. Judith Korner M.D., Ph.D, Janet Lo, Pamela U. Freda, Sharon L. Wardlaw. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. 06 September 2012 https://doi.org/10.1038/oby.2003.46
117. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with dosprolactinoma. Endocrine. 2013;44(1):193–9.
118. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, Pivonello C, Negri M, Mannarino T, Giordano C, Gasperi M, Colao A, Pivonello R. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. Neuroendocrinology. 2013;98(4):299-310. doi: 10.1159/000357810. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24355865.
119. W.Khalil G, Khan FA, Jamal QM, Saleem A, Masroor H, Abbas K. Change in Insulin Sensitivity and Lipid Profile After Dopamine Agonist Therapy in Patients With Prolactinoma. Cureus. 2021 Sep 8;13(9):e17824. doi: 10.7759/cureus.17824. PMID: 34660034; PMCID: PMC8505009
120. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. Front Endocrinol (Lausanne). (2019) 10:345. doi: 10.3389/fendo.2019.00345
121. Cintia M. Santos-Silva, Flavia R.P. Barbosa, Giovanna A.B. Lima, Leila Warszawski, Rosita Fontes, Romeu C. Domingues, Mõnica R. Gadelha- BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists-The obesity society- 06 September 2012-https://doi.org/10.1038/oby.2010.150
122. Naliato EC, Violante AH, Gaccione M, et al. . Body fat in men with prolactinoma. J Endocrinol Invest. 2008;31(11):985-990.