

Clinical and Laboratory Features of Prolactinoma: Single Center Experience

Prolaktinomanın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Duygu KESEBİ ISGANDEROV¹, Medine Nur KEBAPÇI²

¹ Internal Medicine Clinic, Kütahya Dumlupınar University, Evliya Çelebi Practice and Research Hospital, Kütahya, Türkiye

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence

Duygu KESEBİ ISGANDEROV

Internal Medicine Clinic, Kütahya Dumlupınar University, Evliya Çelebi Practice and Research Hospital, Kütahya, Türkiye

e-mail : duygukesebi24@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.06.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 02.07.2024



 Duygu KESEBİ ISGANDEROV <http://orcid.org/0000-0001-9744-3796> duygukesebi24@gmail.com

 Medine Nur KEBAPÇI <http://orcid.org/0000-0002-8286-5256> nkebacpi@ogu.edu.tr

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(2):34-39 DOI: 10.58961/hmj.1494250

Abstract

Aim	The aim of our study is to emphasize the importance of epidemiological studies in terms of clinical management of diseases by revealing the frequency, diagnosis, treatment and clinical course of prolactinomas.
Materials and Methods	356 prolactinoma patients were included in the study. The patients' information have taken from the hospital information management system and the endocrine files. Scanned information; patient age, gender, age at diagnosis, follow-up year, complaint at presentation, size and location of the adenoma, hormone levels of the pituitary adenoma at the time of diagnosis and after treatment, type of medical treatment used, if any, number and type of operations of the pituitary adenoma, adenoma before and after medical or surgical treatment, size and residual/recurrent pituitary adenoma size, if any, chiasm compression, postoperative hormone activity, and history of RT for adenoma, if any.
Results	356 prolactinoma cases was examined, it was seen that 305 (85.7%) were female and 51 (14.3%) were male (p<0.001). It was observed that 263 (73.9%) were microadenomas, 63 (17.7%) were macroadenomas and 30 (8.4%) were invasive macroadenomas. 6 (1.6%) of the macroadenomas were recorded as giant adenomas (>4cm). Microadenomas were seen more frequently in women (80%) (p<0.001). Macroadenoma was seen in 20% of women and 58% of men (p = 0.015). Adenoma size and prolactin level were found to be positively correlated at diagnosis (r=0.318 p<0.001). Infertility was observed in 14.4% of women and 7.8% of men (p = 0.035). Amenorrhea / oligomenorrhea is observed in 66.9% of women; also 28.9% had galactorrhea and 10.5% had hirsutism.
Conclusion	The most important results of the study: (1) the incidence of microadenomas is higher than macroadenomas, (2) microadenomas were more common in women, while macroadenomas were detected more frequently in men, (3) adenoma size and prolactin level were found to be positively correlated at the time of diagnosis.
Keywords	Prolactinoma, infertility, microadenom, amenorrhea/oligoamenorrhea

Özet

Amaç	Çalışmamızın amacı prolaktinomaların sıklığı, tanı ve tedavisi ile klinik seyrini ortaya koyarak epidemiyolojik çalışmaların hastalıkların klinik yönetimi açısından önemine vurgu yapmaktır.
Gereç ve Yöntemler	356 prolaktinoma hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve hastaların kayıtlı olduğu endokrin dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, tanı yaşı, takip yılı, başvuru şikayeti, adenomun boyutu, yerleşimi, hipofiz adenomunun tanı anında ve tedavi sonrası hormon düzeyleri, varsa kullanılan medikal tedavi çeşidi, hipofiz adenomunun operasyon sayısı ve şekli, medikal yada cerrahi tedavi öncesi ile sonrası adenom boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, kiazma basısı, postop hormon aktivitesi, adenoma yönelik varsa RT öyküsüydü.
Bulgular	356 prolaktinoma olgularının cinsiyet dağılımına bakıldığında 305'inin (%85.7) kadın, 51'inin (%14.3) erkek olduğu görüldü (p<0.001). Radyolojik olarak 263'ünün (%73.9) mikroadenom, 63'ünün (%17.7) makroadenom ve 30'unun (%8.4) invaziv makroadenom olduğu izlendi. Makroadenomların 6 (%1.6)'sı dev adenom (>4cm) olarak kaydedildi. Mikroadenomlar ise kadınlarda daha sık (%80) görüldü (p<0.001). Makroadenom kadınlarda %20 iken, erkeklerde %58 görülmekteydi (p=0.015). Tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu (r=0.318 p<0.001). Kadınların %14.4'ünde, erkeklerin ise %7.8'inde infertilite görüldü (p=0.035). Kadınların %66.9'unda amenore/oligomenore görüldükçe; %28.9'unda galaktore ve %10.5'inde hirsutizm tablosu vardı.
Sonuç	Çalışmadan çıkan en önemli sonuçlar: (1) mikroadenomların görülme sıklığı makroadenomlardan daha fazladır, (2) kadınlarda mikroadenom daha sık görülürken, erkeklerde ise makroadenom daha sık saptandı, (3) tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu.
Anahtar Kelimeler	Prolaktinoma, infertilite, mikroadenomi, amenore/oligoamenore

GİRİŞ

Hipofiz adenomları adenohipofizer hücreden köken alıp, tüm primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluştururlar. Primer beyin tümörlerinin oluşturduğu grup içerisinde üçüncü sırada yer alan iyi huylu neoplazilerdir (1). Hipofiz adenomları normal popülasyonda yaklaşık %20 oranda görülür (2-4). Tüm hipofiz adenomlu olguların yaklaşık %25-30 unu prolaktinomalar oluşturmaktadır (5). Hipofiz adenomu olgularında tanıda MR altın standart olup, adenomun saptanabilirlik oranı %70 e yakındır. 1cm'den büyük adenomlar makro-, küçük olanlar ise mikroadenom olarak tanımlanır (6).

Mikroprolaktinomalar makroprolaktinomalara göre daha sık görülmektedir (7). Prolaktinoma olgularında adenom boyutu genellikle prolaktin düzeyleriyle paralellik göstermektedir. Buna karşın prolaktinoma ile hipofiz sapı basısına bağlı hiperprolaktinemiden ayırt edecek bir eşik prolaktin değeri bulunmamaktadır. NFHA (Nonfonksiyonel hipofiz adenomu) üzerinde yapılan bir çalışmada; %99 olguda prolaktin değerinin <100 ng/mL olduğu ve bu eşik değer üzerindeki prolaktin ölçümlerinin büyük olasılıkla prolaktinoma'yı doğruladığı gösterilmiştir (8). Adenomun boyutu ve yerleşim yeri ile ilgili olan kitle etkisi baş ağrısından, fokal nöbete kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze oluşturur. Baş ağrısı en sık nörolojik semptom olmakla birlikte ilgili kranyal sinirlerin basısına bağlı klinik başvurular hipofiz adenom şüphesini daha çok destekler (9). Üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla menstrüel düzensizlik (oligomenore, amenore) ve/veya infertilite olabileceği gibi, buna eşlik eden spontan ya da provokasyon (sadece meme uçlarının sıkılması üzerine) ileoluşan galaktore de görülmektedir. Prolaktinoma erkeklerde libido kaybı, erektil disfonksiyon veya infertiliteyi içerebilen klinik tabloya neden olabilir (10). Geniş klinik tablo ile prezente olan prolaktinoma özellikle genç yaşlarda ortaya çıktığından olumsuz tıbbi ve sosyoekonomik sonuçlar doğurur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi ile bireysel ve toplumsal etkilenimin minimuma indirilmesi büyük önem arz ediyor. Erken tanı için esas olan hastalığı akla getirecek kritik semptomların farkındalığını arttıracak çalışmalara ihtiyaç vardır. Buradan hareketle hastalıktan kaynaklı çeşitli semptomları irdeleyerek, tanıya gidişi, klinik seyri, tedavi-yanıt ilişkisini de içeren kapsamlı retrospektif çalışmamızı tasarladık. Biz bu çalışmayla 1980-2000 yılları arasında ESOGÜ endokrinoloji polikliniğine başvuran prolaktinomalı olguların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, adenomun yerleşimi, adenomun boyutu, eşlik eden komorbiditeler,

medikal /cerrahi tedaviye cevabı, adenomun tanı anında ve tedavi takibindeki hormonal değerleri, rezeksiyon oranları, tedavi sonrası nüks/rezüdü adenomlar ve RT tedavisi gerekliliği göz önüne alınarak kapsamlı retrospektif-kesitsel bir epidemiyolojik çalışma planladık. Amaç prolaktinomaların sıklığı, tanı ve tedavisi ile klinik seyrini ortaya koyarak epidemiyolojik çalışmaların hastalıkların klinik yönetimi açısından önemine vurgu yapmaktır. Makale yazarın uzmanlık tezinden türetilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji bölümüne 1980-2018 yılları arasında başvurusu olan 667 hipofiz adenomu hastası retrospektif- gözlemsel olarak değerlendirildi ve 356 prolaktinoma hastası çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve hastaların kayıtlı olduğu endokrin dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, tanı yaşı, takip yılı, başvuru şikayeti, adenomun boyutu, yerleşimi, hipofiz adenomunun tanı anında ve tedavi sonrası hormon düzeyleri, varsa kullanılan medikal tedavi çeşidi, hipofiz adenomunun operasyon sayısı ve şekli, medikal yada cerrahi tedavi öncesi ile sonrası adenom boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, kiazma basısı, postop hormon aktivitesi, adenoma yönelik varsa RT öyküsüydü. Çalışmaya dahil edilme kriteri 1980-2018 yılları arasında laboratuvar ve görüntüleme ile prolaktinoma tanısı almış olgular iken, dışlama kriteri olarak 18 yaşından küçük ve gebe olgular olarak belirlendi. Çalışmamızda kontrol grubu yoktu.

Çalışmaya dahil edilen prolaktinoma olgularının tanıları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Hipofiz Hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu eşliğinde laboratuvar ve klinik bulgular ile beraber değerlendirilerek konuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru semptomu ESOGÜ endokrinoloji poliklinik takiplerinde alınan anamnezlerden yararlanılarak oluşturuldu. Hastaların tanıdaki, preoperatif ve postoperatif adenom boyutları, hipofiz MR görüntülemesi ile değerlendirildi. Tanı konulduğunda MR ile saptanan adenom boyutları <10 mm ise mikroadenom, ≥10 mm ise makroadenom, ≥40 mm ise dev adenom olarak kabul edildi. Hipofiz adenomu kavernoöz sinüse invazyon göstermişse invaziv adenom olarak adlandırıldı. İstatistik hesabında adenomdaki en büyük boyutun milimetre cinsinden uzunluğu kullanıldı.

İstatistiksel Analizler

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sayısal

değişkenler için ortalama (mean), standart sapma (s.s.), olarak verilmiştir. Bu çalışmada kategorik değişkenler için kıkare testi ve oranlar t testi uygulandı. Frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için sperman korelasyon analizi uygulandı. İstatistikler IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc Chicago Minois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (02, 18/09/18).

BULGULAR

356 prolaktinoma olgularının cinsiyet dağılımına bakıldığında 305'inin (%85.7) kadın, 51'inin (%14.3) erkek olduğu görüldü ($p < 0.001$). Radyolojik olarak 263'ünün (%73.9) mikroadenom, 63'ünün (%17.7) makroadenom ve 30'unun (%8.4) invaziv makroadenom olduğu izlendi. Makroadenomların 6 (%1.6)'sı dev adenom ($> 4\text{cm}$) olarak kaydedildi. Mikroadenomlar ise kadınlarda daha sık (%80) görüldü ($p < 0.001$). Makroadenom kadınlarda %20 iken, erkeklerde %58 görülmekteydi ($p = 0.015$). Tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu ($r = 0.318$, $p < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Prolaktinomaların katekteristik özellikleri

Değişkenler	Prolaktinoma n(%)	P
	356 (%53,4)	
Tanı yaşı (ort±sd)	35.19±12.54	
Cinsiyet	Kadın	305 (%85.7)
	Erkek	51 (%14.3)
Radyolojik Tümör	Mikroadenom	263 (%73.9)
	Makroadenom	63 (%17.7)
	İnvaziv adenom	30 (%8.4)
İnsidentaloma	Var	65 (%18.3)
	Yok	291 (%81.7)
Anatomik yerleşim	Sellar	276 (%77.5)
	Suprasellar	80 (%22.5)
Operasyon nedeni	Semptomatik	42 (%72.4)
	Dirençli	16 (%27.6)
Operasyon şekli	Transsfenoidal	51 (%87.9)
	Transkranyal	7 (%12.1)
Postop nüks/kitle	Var	37 (%47.4)

İnsidental saptanan prolaktinomalarda %80'i kadın, %20'sini erkek cinsiyet oluşturdu ($p < 0.001$). Mikroadenomların %14.8'inin, makroadenomların %19'unun ve invaziv makroadenomların %46.2'sinin insidental olduğu saptandı. Tablo 2 'de makroadenom ve invaziv makroadenom aynı grupta değerlendirildi. İnsidental olarak saptanan prolaktinoma olgularına bakıldığında insidental makroadenomların oranı insidental mikroadenomlara nazaran daha fazla saptandı (%27.9 %14.8, Tablo 2).

Tablo 2. İnsidental prolaktinomalarda mikro ve makroadenom sıklığı

Prolaktinomada İnsidentaloma	Mikroadenom n	Makroadenom n	P
Var	39	26	$P < 0.001$
Yok	224	67	

Kadınların %14,4'ünde, erkeklerin ise %7.8'inde infertilite görüldü ($p = 0.035$). Kadınların %66.9'unda amenore /oligomenore görülürken; %28.9 'unda galaktore ve %10.5' inde hirsütizm tablosu vardı. Tablo 3'de gösterildiği gibi hastaların ilk geliş semptomlarında amenore-oligomenore daha sık görüldü ($p < 0.001$). Amenore-oligomenore semptomunun hirsütizm bulgusu arasında ilişki olduğu ($p = 0.020$), galaktore bulgusu ile arasında ilişki olmadığı saptandı ($p = 0,131$). Galaktore ve hirsütizm arasında ise ilişki bulunmadı ($p = 0.350$).

Prolaktinoma hastalarının medikal tedavisine bakıldığında 241 (%80.9) hastaya kabergolin tedavisi, 53 (%17.8) hastaya bromokriptin tedavisi verildiği kaydedildi. Opere olguların 37 (%47.4)'sinde nüks/rezidü kitle izlendi. %4.4 olguda RT ihtiyacı olduğu saptandı.

Tablo 3. Prolaktinomada semptomların görülme sıklığı

Semptomlar	Var n(%)	Yok n(%)
Baş ağrısı	124(% 34.8)	232 (%65.2)
Kilo artışı	142(% 39.8)	214(% 60.2)
Görme ile ilişkili semptomlar	26 (% 7.3)	330(% 92.7)
Nörolojik semptomlar	40 (%11.2)	316(% 88.8)
İnfertilite	48 (%13.4)	308 (%86.6)
Amenore/Oligomenore	205(% 57.5)	143(% 42.5)
Galaktore	91 (%25.5)	264 (%74.5)
Hirsütizm	32 (% 8.9)	324(% 91.1)
Libido kaybı	16 (% 4.5)	340(% 95.5)
Jinekoma	6 (% 1.7)	350 (%98.3)
Akral büyüme	4 (%1.1)	352 (%98.9)

TARTIŞMA

Çalışmadan çıkan en önemli sonuçlar: (1) mikroadenomların görülme sıklığı makroadenomlardan daha fazladır,(2) kadınlarda mikroadenom daha sık görülürken, erkeklerde ise makroadenom daha sık saptandı,(3) tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu.

Hipofiz adenomları içerisinde en sık karşılaşılan grup prolaktinomalar. Bu oran çeşitli çalışmalarda yaklaşık %50 olarak rapor edilmiştir(11,12). Genellikle 20-50 yaş kadınlarda sık görülmektedir(13). Literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da hipofiz adenomları içerisinde %53.4'lük oranla prolaktinoma ilk sırada yer alıyor.

Bu oranın nispeten daha fazla olması hastanemizin bölgenin aynı zamanda esas infertilite merkezi konumunda olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Kadın oranının fazla olması (%87.7) da yine önceki çalışmaları destekler mahiyettedir. Çalışmamızda prolaktinomanın görüldüğü yaş aralığı (35.19±12.54) yine literatür ile benzerlik göstermektedir.

Colao ve arkadaşları (14) makroprolaktinoma oranlarının erkeklerde, mikroprolaktinomanın ise belirgin olarak kadınlarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da erkeklerde (%58) kadınlara (%20) kıyasla makroprolaktinomanın daha sık olduğu saptandı. Yine literatür ile benzer şekilde kadınlarda mikroprolaktinoma oranı (%80) daha yüksek bulundu. Bunun kadınların daha erken amenore ve galaktore gibi semptomlar göstermesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Erkek infertilitesinde prolaktinoma ilk akla gelen patoloji olmadığından çoğunlukla makroadenom boyutuna ulaşarak nörolojik semptomlar ile tanı almaktadır. İnsidental makroadenomların insidental mikroadenomalara nazaran fazla oranda görülmesi fikrimizce hastalarda adenom boyutu arttıkça oluşan nörolojik semptomlarla birlikte ilgili bölüme başvurulara bağlıdır. Daha önce bir çok çalışmada belirtildiği gibi tümör boyutu arttıkça prolaktin düzeyinde de artış olmaktadır(15). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu ($r=0.318$ $p<0.001$).

Prolaktinoma genel olarak amenore /oligomenore, galaktore, hirsütizm, infertilite, libido kaybı ve erektil disfonksiyon gibi

semptomlar sergilemektedir. Önceki çalışmalarda amenore /oligomenore %10-%25, galaktore ve infertilite %30 oranında rapor edilmiştir (16,17). Bizim çalışmamızda ise amenore /oligomenore %66.9, galaktore ve infertilite oranı ise %43.1 olarak saptanmıştır. Her iki oranın da literatüre kıyasla daha fazla saptanmış olması fikrimizce yukarıda belirtildiği üzere aktif olarak hizmet veren üreme sağlığı merkezinin etkisine bağlıdır.

Medikal tedavide genel olarak bromokriptin ve kabergolin kullanılmakla birlikte düşük yan etki profili ve daha güçlü etki nedeniyle çoğunlukla kabergolin tercih edilmektedir (13). Nitekim bizim çalışmamızda da medikal tedavi alan olguların %80.9'u kabergolin alıyordu. Medikal tedavi ile prolaktin düzeyleri kontrol altına alınamayan olgulara cerrahi tedavi uygulanıyor. Burada da önerilen esas yöntem TS(transsfenoidal) cerrahidir. Özellikle mikroadenomlarda cerrahi tedavi uygulanacak ise %65-%85 oranlarda TS cerrahi tercih ediliyor.

Makroprolaktinomlarda ise TS tercih oranı %30-%40 olarak rapor edilmiştir (13). Çalışmamızda yaklaşık %22.2 oranda uygulanan cerrahi tedavinin %87.9'u TS cerrahi olduğu saptanmıştır ki, yine bu da önceki çalışmalara benzer bir bulgudur. Prolaktinoma tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi esas yöntemler olsa da dirençli vakalarda radyoterapi de uygulanmaktadır. Ancak bu oran tüm prolaktinoma vakalarının yaklaşık %5'den azını oluşturmaktadır (15,18). Bizim çalışmamızda da RT kullanım oranı %4.4 olarak literatür ile benzerdir. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık verilerin geriye dönük toplanmış olmasıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen bilgilerin genelini literatür ile uyumlu olduğunu saptadık. Prolaktinomaya bağlı gelişen infertilite durumunun literatüre nazaran fazla olması ise aktif infertilite merkezimizin etkisine bağlı olduğu kanaatindeyiz. Genç ve orta yaşlarda ortaya çıkan bu klinik tablo toplum için sağlık ve iş gücü kaybına neden olduğundan erken tanı ve tedavisi büyük öneme sahiptir. Dolayısıyla prolaktinomu akla getirici semptomların irdelenmesi, erken tanı ve tedavisinin içeriğini oluşturan ve de klinik seyrinin bulunduğu çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik kurul onayı:

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (02, 18/09/18).

Çıkar çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler

Finansman

Yazar(lar), çalışmanın finansman desteği olmadığını beyan eder.

Dipnot:

Bu makale, Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde Duygu KESEBİ ISGANDEROV'un Medine Nur KEBAPÇI danışmanlığında yürüttüğü " HİPOFİZ ADENOMLARININ KLİNİK, LABORATUAR VE MEDİKAL OLARAK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı yüksek lisans/doktora tezinden üretilmiştir

Kaynaklar

1. Kovacs K. Tumors of the pituitary gland. Atlas of Tumor Pathology fascicle 21, 2nd series. 1986:1-269.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(3):613-9.
3. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *American Journal of Neuroradiology*. 1994;15(4):675-9.
4. Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi. *Hipofiz Adenomları*. 2008;1:138-65.
5. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(2):118-23.
6. Grubu THÇ. Hipofiz Hastalıkları Tani, Tedavi ve izlem Kilavuzu. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
7. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2018.
8. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansong O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clinical endocrinology*. 2006;65(4):524-9.
9. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-García Á, Martínez-Salio A, Benito-León J. Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(7):723-5.
10. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: and differences? *Pituitary*. 2020;23(1):52-7.
11. 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, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
12. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):519-26.
13. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006;27(5):485-534.
14. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European journal of endocrinology*. 2003;148(3):325-31.
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273-88.
16. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(1):67-99.
17. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
18. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2006;65(2):265-73.