



## Araştırma

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3687

Geliş Tarihi: 28.05.2025  
Kabul Tarihi: 06.01.2026

# Prolaktinomalarda Endoskopik Endonazal Yaklaşımla Cerrahi Tedavi Medikal Tedavi Yerine İlk Seçenek Olabilir mi? Retrospektif Klinik Çalışma

## Endoscopic Endonasal Approach Can Be The First Choice in the Treatment of Prolactinomas? A Retrospective Clinical Study

Mustafa Tufan PEHLİVAN<sup>1</sup>, Sait KAYHAN<sup>2</sup>, Adem DOĞAN<sup>3</sup>, Ahmet Murat KUTLAY<sup>2</sup><sup>1</sup>Çankırı Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Çankırı, Türkiye<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye<sup>3</sup>Şehitkamil Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Yazışma adresi: Sait KAYHAN ✉ saikayhanmd@gmail.com

## ÖZ

**AMAÇ:** Günümüzde prolaktin hormonunu aşırı üreten hipofiz bezi tümörlerinin tedavisinde dopamin etkili ilaçlar ilk seçenektir. Ancak bu ilaçların yan etki ve hastalık tekrarlama oranları yüksektir. Son yıllarda endonazal endoskopik transsfenoidal cerrahi yöntemi, düşük ölüm ve hastalık oranları ile yüksek tümör çıkarma ve iyileşme oranları sayesinde öne çıkan bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir. Bu çalışmada, bu cerrahi yöntemin prolaktin hormonu salgılayan hipofiz tümörlerinin tedavisindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEMLER:** Bu çalışmada, 2016 ile 2023 yılları arasında endokrin hastalıkları kliniğinde prolaktin hormonu yüksekliği tanısı alarak ilaç tedavisi gören 121 hasta ile beyin cerrahisi kliniğinde zorunlu nedenlerle ameliyat edilen 29 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Ameliyat edilen hastaların 8'i ilaç tedavisi sırasında gelişen klinik durumlar, 21'i ise acil nedenlerle opere edilmişti. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, klinik verileri ile ameliyat sonrası takipleri, remisyon ve tümör çıkarım oranları incelendi.

**BULGULAR:** Ameliyat edilen grupta hastaların %68,96'sı erkek olup yaş ortalaması 49,9 yıl idi. Bu grupta %62,06 oranında tam veya tama yakın tümör çıkarımı ve %68,96 oranında iyileşme sağlandı. İlaç tedavisi alan 121 hastanın %73,55'i kadın olup yaş ortalaması 41,36 yıl idi. Bu grupta %39,66 oranında yan etki veya hastalık tekrarı görüldü.

**SONUÇ:** Endonazal endoskopik transsfenoidal cerrahi yöntemi, prolaktin hormonuna bağlı hipofiz tümörlerinde düşük risk ve yüksek başarı oranlarıyla etkili bir tedavi seçeneğidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Dopamin agonisti, Endoskopik transsfenoidal cerrahi, Hipofiz adenomu, Prolaktinoma

## ABSTRACT

**AIM:** Dopamine agonists are currently the first-line treatment for pituitary tumors that secrete excessive prolactin. However, these medications often cause side effects and have high recurrence rates. In recent years, the endonasal endoscopic transsphenoidal surgical approach has become a widely used treatment with low morbidity and mortality, and high rates of tumor resection and remission. This study aimed to evaluate this surgical method on the treatment of prolactin-secreting pituitary tumors.

Mustafa Tufan PEHLİVAN  : 0000-0001-6751-1874  
Sait KAYHAN  : 0000-0002-6777-7864Adem DOĞAN  : 0000-0003-0933-6072  
Ahmet Murat KUTLAY  : 0000-0002-2210-9539

Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

**MATERIAL and METHODS:** This retrospective study included 121 patients diagnosed with prolactin-secreting pituitary tumors and treated medically between 2016 and 2023 in the endocrinology department, and 29 patients who underwent surgery in the neurosurgery department for urgent or mandatory reasons. Among the surgical cases, 8 patients required surgery due to complications during medical treatment, and 21 were operated on urgently. Demographic data, laboratory and imaging results, clinical features, postoperative follow-up, remission status, and resection rates were analyzed.

**RESULTS:** In the surgical group, 68.96% of patients were male with a mean age of 49.9 years. Gross total or near-total resection was achieved in 62.06%, and remission occurred in 68.96%. In the medical group, 73.55% were female with a mean age of 41.36 years. The rate of recurrence or adverse effects in this group was 39.66%.

**CONCLUSION:** Endonasal endoscopic transsphenoidal surgery is an effective treatment with low risk and high success in managing prolactin-secreting pituitary tumors.

**KEYWORDS:** Dopamin agonist, Endoscopic transsphenoidal surgery, Pituitary adenoma, Prolactinoma

## ■ GİRİŞ

Hipofiz adenomları genellikle hormon salgılayan hücrelerden köken alan, sella tursika'yı dolduran, iyi huylu, genellikle iyi sınırlı ve bazen lokal olarak agresif ve invaziv olan nöroendokrin tümörlerdir (6,20). Son yıllarda prolaktinomalar hariç hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk tedavi seçeneği endoskopik endonazal transsphenoidal cerrahidir (EETC) (3,15). Prolaktinomaların tedavisinde ise ilk seçenek olarak dopamin agonistleri (DA), bromokriptin ve kabergolin kullanılmaktadır (8,27). Ancak yan etki ve DA'lara direnç, hipofiz apopleksisi, beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı, uzun süreli ilaç alma isteksizliği, kistik prolaktinoma, tümörün suprasellar yayılımı ve/veya kavernöz sinüs invazyonu durumlarında EETC prolaktinomalarda da zorunludur (16,31). EETC, transkranyal yaklaşımlara göre daha düşük morbidite-mortalite, daha yüksek remisyon ve rezeksiyon oranları nedeniyle nöroşirürji kliniklerinde rutin tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (13).

DA tedavisinde ilaç direnci ve/veya intoleransı gelişebilir, bazı olgularda tıbbi tedavi altında tümör büyümesine bağlı olarak çevre nörovasküler yapıların invazyonu meydana gelebilir veya apopleksi gelişebilir. Ayrıca kemik yapılarında destrüksiyona bağlı BOS kaçağı, tümörde fibrozis veya hatta DA kullanımına bağlı kavernöz sinüs invazyonu durumlarında cerrahi müdahalenin zorluğu ve mortalite-morbiditesi artabilir. Ayrıca hastaların uzun süreli veya hatta ömür boyu tıbbi tedavi kullanma konusundaki isteksizliği ve maddi yükü gibi nedenler ilk basamak olarak tıbbi tedavi seçiminin sorgulanmasına neden olmaktadır (10). Bir diğer konu ise tıbbi tedavinin ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği olmaması ve ilaç kesilmesinden sonra relaps oranlarının yüksek olmasıdır. EETC'nin düşük mortalite ve morbiditeye, yüksek remisyon ve rezeksiyon oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır (18). Günümüzde giderek artan sayıda beyin cerrahisi, diğer hipofiz adenomlarında olduğu gibi prolaktinomalarda da yüksek nüks ve komplikasyon oranlarına sahip uzun süreli tıbbi tedavi yerine, düşük morbidite-mortalite ve yüksek rezeksiyon-remisyon oranlarına sahip tek seanslık EETC'nin birinci basamak tedavi seçeneği olarak seçilmesi gerektiğini savunmaktadır (15,18).

Bu retrospektif, tanımlayıcı çalışmada cerrahi ve medikal tedavi gruplarına ait olgular analiz edildi ve EETC'nin prolaktinoma tedavisinde DA'lara alternatif olup olamayacağı araştırıldı.

## ■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hasta Popülasyonu

Bu çalışmada, 2016-2023 yılları arasında Hastanemiz Endokrin Hastalıkları ve Metabolizma Kliniği'nde prolaktinoma tanısı konulan ve tıbbi tedavi gören 121 hasta ile Nöroşirürji Kliniği'nde cerrahi tedavi uygulanan 29 hasta etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dahil edildi. Bu 29 hastanın sekizi tıbbi tedavi altındayken gelişen tıbbi durumlar nedeniyle ameliyat edildi. Yirmi bir hasta acil nedenlerle ameliyat edildi ve daha sonra patolojik tanı prolaktinoma olduğu bildirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, biyokimyasal, radyolojik, klinik verileri, DA kullanım süresi, komplikasyon gelişip gelişmediği, ek cerrahi uygulanan hastaların patolojik verileri, ameliyat sonrası takip ve süresi, remisyon, rezeksiyon kapsam oranları, ameliyat öncesi ve sonrası görme alanı muayeneleri kaydedildi.

Bu çalışma, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.11.2023, No: 2023/274).

### Medikal Tedavi Grubu (MTG)

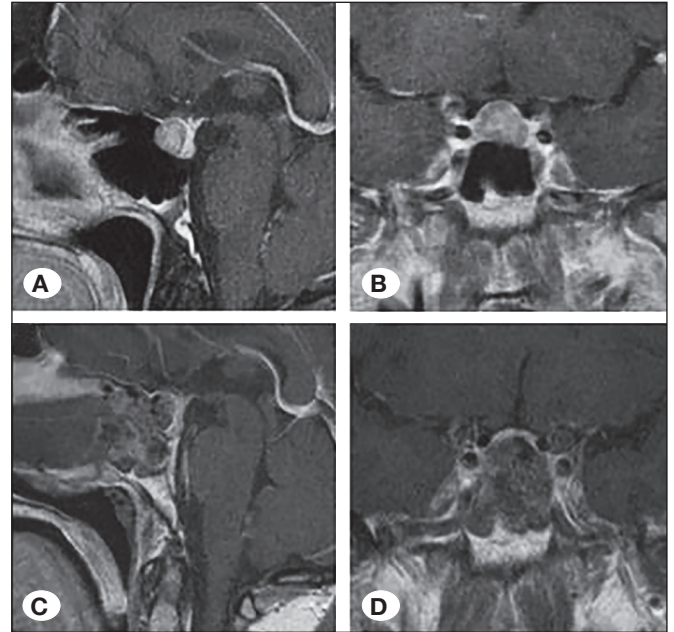
Bu grupta çalışmamıza uygun olarak endokrin hastalıkları ve metabolizma kliniğince takip edilerek medikal tedavi verilen 121 hasta mevcuttu. Hastaların radyolojik tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanıldı. Tümör boyutları mikroadenom (<10 mm), makroadenom (>10 mm, <30mm), büyük adenom (30-39 mm) ve dev adenom (≥40 mm) olarak kaydedildi (4,5). Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 1.yıl takiplerinde ve sonraki 6 aylık takiplerinde çekilen hipofiz MRG'leri üzerinde benzer protokolle görüntüler değerlendirilerek tümör boyutuna ilişkin değerler ve değişiklikler kaydedildi. Tümör hacmindeki %50'lik azalma medikal tedavi açısından anlamlı olarak değerlendirildi (7). Tedavi öncesi ve sonrası görüntüler kavernöz sinüs invazyonu açısından da değerlendirilerek invazyon derecesi modifiye Knosp sınıflamasına göre belirlendi (21). Hastaların sabah aç karna alınan kanlarında büyüme hormonu (GH), İnsulin-like growth faktör-1 (IGF-1), Prolaktin (PRL), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, östradiol, testesteron, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) değerleri incelendi. Medikal tedavi alan hastalarda ilaç intoleransı, DA yan etkilerinin hem hastanın hem de tedavi uzmanının görüşüne göre kabul edilemez olduğu durumlar olarak kabul edildi. Buna göre DA direnci, 3 aylık

bir süre boyunca DA tedavisinin artırılmasına rağmen serum prolaktin normalizasyonunun olmaması (4,6-29,9 ng/ml), süregelen hiperprolaktinemi semptomları ve/veya tümörün radyolojik küçülmesi/stabilizasyonunun olmaması olarak tanımlandı). DA kesilmesi sonrası nüks; ilaç kesilmesi sonrası 1 yıldan önce hiperprolaktineminin ve/veya hiperprolaktinemi semptomlarının tekrar başlaması olarak kabul edildi (12). Medikal tedavi başarısı ise, ilk 6 ay içerisinde prolaktin düzeyinin normalleşmesi ve adenom boyutunda %50'den fazla azalma olarak kabul edildi. Hastaların medikal tedavisinde DA ilaçları olan kabergolin (Dostinex®) ve bromokriptin (Parlodel®) kullanılmıştı. Daha etkin ve tolere edilebilir olması nedeniyle kabergolin medikal tedavide ilk seçenek olarak başlanmıştı. Kabergoline bağlı yan etki, intolerans veya direnç gelişmesi durumunda ise 2. seçenek olarak bromokriptin başlanmıştı (8). Hastaların medikal tedavi süreleri ve dozları retrospektif olarak incelendi. Medikal tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar (tedaviye rağmen gelişen apopleksiye bağlı görme kaybı ve kranial sinir paralizileri, tedavi sırasında gelişen apopleksi, tedaviye rağmen tümör büyümesine bağlı görme kaybı) ve ilaç kesilmesi sonrası nüks oranları saptandı.

### Cerrahi Tedavi Grubu (CTG)

Opere edilen 29 hastadan 8 tanesi medikal tedavi altında iken oluşan endikasyonlar nedeniyle endokrin hastalıkları kliniğince tarafımıza operasyon amacıyla yönlendirilen hastalar, 21 tanesi ise medikal tedavi altında olmayan, acil nedenlerle opere edilerek biyokimyasal ve histopatolojik inceleme ile sonradan prolaktinoma tanısı alan hastalardı. 21 hastadan 12 tanesinde apopleksi, 9 tanesinde ise ciddi görme kaybı ile gelmesi nedeniyle acil cerrahi uygulanmıştır. Medikal tedavi altında takipte iken 8 hasta ilaç direnci gelişmesi, ilaç intoleransı, 6. kranial sinir felci, görme bozukluğu şikayetleri ve apopleksi (n=6) gibi komplikasyonlar gelişmesi üzerine tarafımıza operasyon için yönlendirilmişti. Medikal tedavi altında olmayan ve opere edilen 21 hastada; apopleksi, 3. kranial sinir paralizisi, 6. kranial sinir paralizisi ve görme bozukluğu gibi bulgular operasyon endikasyonlarını oluşturmaktaydı. Hastaların hepsinde şiddetli baş ağrısı mevcuttu. Postoperatif 3. aydaki MRG'de adenom rezeksiyon oranı değerlendirildi; gross total rezeksiyon (3. ay MRG'de tümörün gözükmemesi), totale yakın rezeksiyon (%90-99 rezeksiyon), subtotal rezeksiyon ( $\leq$ 89 rezeksiyon) olarak kaydedildi (14). Tümörler modifiye Knosp ve Hardy-Vezina sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı (11,21). Hastalarda postoperatif erken remisyon kriteri olarak; hastaların postoperatif 1. veya 2. günde alınan kanlarında prolaktin düzeyinin <10 ng/dl ve dopamin agonist tedavisi altında olmadan ameliyattan sonra en az 3 ay sonra normal prolaktin düzeyi olması olarak kabul edildi (19). Cerrahi teknik olarak tüm hastalarda EETC kullanıldı. Tüm hastalarda binostriil, '3 el tekniği' kullanıldı. Çivili başlık takıldı. Hasta cerraha yakın olacak şekilde masanın sağ tarafına yaklaştırılarak, masaya semi-fowler pozisyonu verildi. Başa, sol kulak sol omuza yaklaşacak şekilde 15° açı verildi. Tüm hastalarda intraoperatif navigasyon sistemi (Stealth Station®, Medtronic, USA) kuruldu. Nazal pasaj girişi povidon iodin emdirilmiş pediler ile temizlendi. Ardından vazokonstrüksiyon sağlaması amacıyla 1/25000 oranında sulandırılmış adrenalin emdirilmiş pediler burun içine yerleştirildi. Yaklaşık 5 dakika beklendikten sonra pediler çıkarılarak hasta steril örtüler ile örtüldü. Operasyonlarda Karl Storz 4 mm çap, 0° ve 30°, 18 cm rod lens rijit endoskop (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen,

Germany) kullanıldı. Alt ve orta konka, koana ve nazal septum gibi temel anatomik yapılar tespit edildikten sonra orta konkalar lateralize edildi. Konka hipertrofisi, septum deviasyonu gibi nazal pasajın dar olduğu vakalarda orta konka rezeksiyonu yapıldı. Üst konkalara ulaşıldığında, lateralize edilerek her iki sfenoid sinüs ostiumları ortaya konuldu. Operasyon sonunda gerekeceği düşünülen olgularda (makroadenom ve dev adenomlar) nazoseptal flep hazırlandı, karşı tarafta rescue flep hazırlandı. Posterior septektomi yapılarak antrum ortaya konuldu. Sfenoid sinüs anterior duvarı alındıktan sonra sella tabanı görüldü, ardından kerrison yardımıyla sella tabanı alınarak dura ortaya konuldu. Bazı olgularda antrum ve/veya sella tabanı alınırken TUR kullanıldı. Tüm vakalarda bu aşamada doppler ile haritalama yapılarak karotid arter yakınlığı değerlendirildi. Makroadenomlarda ve dev adenomlarda sella tabanı oldukça incelendiği için dissektör ile kolayca kaldırıldı. Dura açıldı, adenom ortaya konulunca, frozen inceleme için parça gönderildi, daha sonra tümör endoskopik görüntü altında küret, forseps, aspiratör yardımıyla rezeke edildi. Rezeksiyon materyalleri ayrıntılı immünohistokimyasal inceleme için patolojiye gönderildi. Tümör rezeksiyonu sonrası hemostazın sağlanmasını takiben genelde 2 tabakalı rekonstrüksiyon tercih edildi. Bu amaçla dura grefti (Tutopatch®Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen, Germany veya Tutoplast®RTI Surgical Holdings, Inc Neunkirchen, Germany) inlay ve onlay olarak yerleştirildi. Gerekli durumlarda (makro-dev adenomlarda, yüksek volümlü BOS kaçağı olan vakalarda) 3.tabaka olarak operasyon başında hazırlanan nazoseptal flep kullanıldı. Sonrasında Surgicel® (oxidized cellulose; Ethicon, Inc, USA) ile surgiframe yapıldı, üzerine fibrin doku yapıştırıcı (Tisseel®, Baxter or DuraSeal®, Confluent Surgical, Inc, Waltham, MA, USA) sıkıldı. Hastalara postoperatif ilk 24-48 saatte MRG çekildi (Şekil 1).



**Şekil 1:** Kliniğimizce opere edilen makroadenomlu bir hastaya ait ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. gündeki manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri.

## ■ BULGULAR

### Medikal Tedavi Grubu (MTG)

Medikal tedavi ile takip edilen 121 hastanın %73,55'ni (n=89) kadın hastalar, %26,44'ünü (n=32) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Bu grup hastaların yaşları 20-69 yaş aralığında değişmekte olup, yaş ortalaması 41,36 yıl idi. Medikal tedavi ile takip edilen hastalar sıklıkla baş ağrısı şikâyeti ile başvurmuştu. Bununla birlikte kadın hastalar amenore, dismenore, adet düzensizliği, galaktore ve memelerde hassasiyet, erkek hastalar ise sıklıkla erektil disfonksiyon, cinsel isteksizlik ile başvurmakla birlikte, bu hastalarda galaktore ve memelerde hassasiyet şikâyetlerinin de mevcut olduğu görülmüştü. Kadın hastaların %12,39'u (n=15) galaktore, %16,52'si (n=20) amenore ve galaktore, %32,23'ü (n=39) amenore ve adet düzensizliği, %8,26'sı (n=10) baş ağrısı, %1,65'i (n=2) memede hassasiyet, %1,65'i (n=2) görme kaybı şikâyeti ile başvurmuştu. Erkek hastaların %10,74'ü (n=13) erektil disfonksiyon, %0,82'si (n=1) galaktore ve görme kaybı, %1,65'i (n=2) görme kaybı ve %2,47'si (n=3) görme bozukluğu ve erektil disfonksiyon, %0,82'si (n=1) galaktore, %9,91'i (n=12) baş ağrısı şikâyeti ile başvurmuştu ve medikal tedavi almıştı. 121 hastanın MRG incelemelerinde 64 hastada (%52,89) mikroadenom, 52 hastada (%42,97) makroadenom, 1 hastada (%0,82) büyük adenom ve 4 hastada (%3,3) dev adenom tespit edildi. Medikal tedavi ile takip edilen hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 4,35 yıldır. Medikal tedavi grubundaki 121 hastanın tamamına kabergolin tedavisi başlanmıştır. Bu grupta 10 hastanın takiplerinde remisyon sağlanması nedeniyle medikal tedavi kesilmiş ve tedavisiz takip kararı alınmıştır. Remisyona giren bu 10 hastada kabergolin kullanım süresi ortalamasının 4,3 yıl olduğu görüldü. Bunların haricinde yine kabergolin kullanan hastalardan birinde yan etki gelişmesi üzerine ilaç kesilerek yerine bromokriptin başlanmıştır. Retrospektif incelemede toplamda 103 hasta hâlen medikal tedavi kullanılmaktaydı. Kabergolin kullanan hastalarda en düşük doz 0,25 mg/hafta, en yüksek doz 3,5 mg/hafta, ortalama doz 0,75 mg/hafta olduğu görüldü. Bromokriptin kullanan hasta ise 2,5 mg/ gün dozunda kullanılmaktaydı. Mikroadenom ile takip edilen 64 hastanın %12,5'inin (n=8) takiplerinde adenomun kaybolduğu, %4,68'inde (n=3) adenomun kaybolduğu ancak biyokimyasal-hormonal olarak nüks geliştiği, %6,25'inde (n=4) adenomun takiplerde %50'den fazla küçüldüğü, %28,12'sinde (n=18) %50 den az küçüldüğü, %39,06'sında (n=25) boyutunun değişmediği ve %9,37'sinde (n=6) boyutunun arttığı görüldü. Makroadenom ile takip edilen 52 hastanın %17,3'ünde (n=9) adenomun takiplerde %50'den fazla küçüldüğü, %34,61'inde (n=18) %50'den az küçüldüğü, %36,53'ünde (n=19) boyutunun değişmediği ve %11,53'ünde (n=6) boyutunun arttığı görüldü. Büyük adenom nedeniyle takip edilen 1 hastanın takiplerinde adenom boyutunun değişmediği görüldü. Dev adenom nedeniyle takip edilen 4 hastanın %50'sinde (n=2) takiplerde %50'den az küçülme gösterdiği, %50'sinde (n=2) boyutunun aynı kaldığı görüldü. Medikal tedavi ile takip edilen hastalarda radyolojik olarak tümörün %50'den az küçülmesi, boyutunun sabit kalması veya büyümesini tedavi başarısızlığı olarak kabul ettiğimizde %80,16 (n=97) hastanın radyolojik olarak medikal tedaviye yanıtız olduğu görüldü (7) (Tablo I ve II).

Medikal tedavi ile takip edilen 121 hastanın tedavi öncesi PRL değerleri ortalamasının 228,067 ng/ml, takipteki PRL değerleri ortalamasının 33,66 ng/ml olduğu görüldü. 121 hastadan %36,36'sının (n=44) medikal tedavi altında PRL değerlerinin normal aralığa geldiği görüldü. Hastaların 63,63'ünün (n=77) ise PRL değerinin sabit kaldığı ya da artış gösterdiği görüldü.

Medikal tedavi ile takip edilen 121 hastadan 1 hastada (%0,82) kalp kapaklarında kalınlaşma (valvülopati), 1 hastada (%0,82) kabergoline bağlı ortostatik hipotansiyon, 1 hastada (%0,82) ilaç direnci, 1 hastada (%0,82) gastrointestinal sistem şikâyetleri, 4 hastada (%3,3) depresyon ve 3 hastada (%2,47) şiddetli baş ağrısı gelişmişti. Aynı zamanda 6 hastada (%4,95) takiplerinde apopleksi ve 4 hastada (%3,3) görme alanı defekti gelişmişti. 27 hastada (%22,31) ise ilaç kesildikten sonra nüks gelişmişti, nüks gelişme süresi ortalama 3,8 aydı. Bu bulguların ışığında medikal tedavi verilen hastaların 48'inde (%39,66) yan etki veya nüks meydana gelmişti. Özetle; 121 hastadan 37'sinde ilaç kesilmiş, 27'sinde nüks nedeniyle tekrar başlanmış, 10 hasta hâlâ remisyonundadır.

### Cerrahi Tedavi Grubu (CTG)

Opere edilen 29 hastanın %68,96'sını (n=20) erkek, %31,03'ünü (n=9) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Bu grup hastaların yaşları 22-75 yaş aralığında değişmekte olup, yaş ortalaması 49,9 yıl idi. Bu grupta 29 hastanın 2 hastada (%6,89) mikroadenom, 20 hastada (%68,96) makroadenom, 4 hastada (%13,79) büyük adenom ve 3 hastada (%10,34) dev adenom olduğu görüldü. Bir hastada (%3,44) Knosp Derece 0, 5 hastada (%17,24) Knosp Derece 1, 7 hastada (%24,13) Knosp Derece 2, 10 hastada (%34,48) Knosp Derece 3 ve 6 hastada (%20,68) Knosp Derece 4 olduğu görüldü. Ayrıca rezidü kalan 11 hastadan 1 hastada Knosp Derece 2, 4 hastada Knosp Derece 3 ve 6 hastada Knosp Derece 4 kavernoöz sinüs invazyonu söz konusuydu (Tablo III). Takiplerde nüks görülen 2 hastanın 1 tanesi Knosp Derece 3, diğeri ise Knosp Derece 4 olduğu görüldü. Opere edilen hastaların, rezeksiyon oranı-Knosp sınıflaması ilişkisi incelendiğinde gross total rezeksiyon yapılan 4 hastanın (%13,79) Knosp Derece 2, 5 hastanın (%17,24) Knosp Derece

**Tablo I:** Medikal Tedavi ile Takip Edilen Hastaların Başvuru Şikâyetlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Semptom	Kadın [n (%)]	Erkek [n (%)]
Amenore + Galaktore	20 (16,52)	0 (0,0)
Amenore + Adet düzensizliği	39 (32,23)	0 (0,0)
Galaktore	15 (12,39)	1 (0,82)
Baş ağrısı	10 (8,26)	12 (9,91)
Eretil disfonksiyon	0 (0,0)	13 (10,74)
Memede hassasiyet	2 (1,65)	1 (0,82)
Galaktore ve Görme kaybı	0 (0,0)	1 (0,82)
Görme kaybı	2 (1,65)	2 (1,65)
Görme kaybı + Eretil disfonksiyon	0 (0,0)	3 (2,47)

**Tablo II:** Adenomların Tümör Boyutuna Göre Sınıflandırılması (4,5)

Adenom	Adenom Boyutu
Mikroadenom	<10 mm
Makroadenom	≥10 mm, <30mm
Büyük adenom	30-39 mm
Dev adenom	≥ 40 mm

**Tablo III:** Modifiye Knosp Sınıflaması (21)

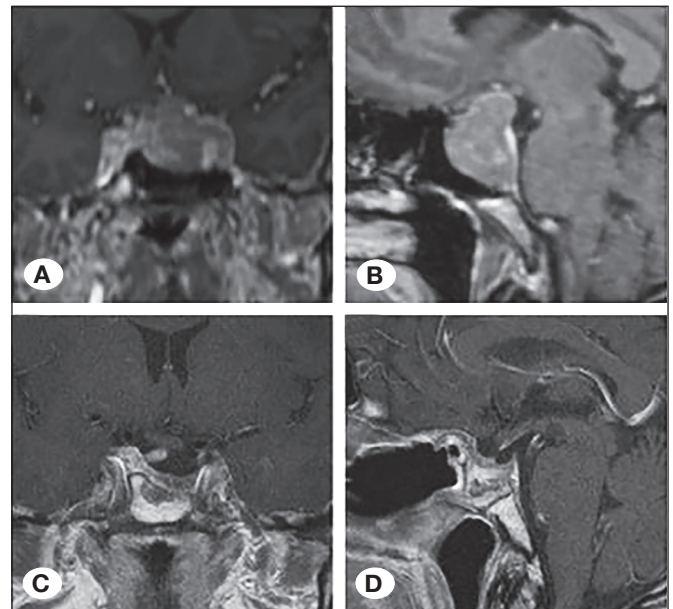
Modifiye Knosp Sınıflaması	
Derece	Kriter
0	Adenom medial karotid çizgiye ulaşmaz
1	Adenom medial karotid çizgiye ulaşır ancak interkarotid çizgiye uzanmaz
2	Adenom internal karotid arter (İKA)'ın lateraline uzanır
3A	Adenom intrakavernöz İKA'nın üzerinden süperior kavernöz sinüs kompartmanına uzanır
3B	Adenom intrakavernöz İKA'nın altından inferior kavernöz sinüs bölgesine uzanır
4	Adenom intrakavernöz İKA'yı tamamen sarar

**Tablo IV:** Hardy-Vezina Sınıflaması (11)

Hardy-Vezina Sınıflaması	
Derece 1	Normal sella
Derece 2	Sella genişlemiş, sella tabanı intakt
Derece 3	Sella tabanında fokal erozyon
Derece 4	Sella sınırları seçilemeyecek düzeyde erode olmuş

1, 1 hastanın (%3,44) Knosp Derece 0, totale yakın rezeksiyon yapılan 6 hastanın (%20,68) Knosp Derece 3, 2 hastanın Knosp Derece 2, subtotal rezeksiyon yapılan 6 hastanın (%20,68) Knosp Derece 4, 4 hastanın (%13,79) Knosp Derece 3, 1 hastanın (%3,44) Knosp Derece 2 olduğu görüldü (Tablo IV ve V). (Şekil 2). BTA'da mikroadenomlar haricinde tüm adenomlarda sella tabanı genişlemesi, sella tabanının incilmesi hatta kaybolması söz konusuydu. Hastalar Hardy-Vezina sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, 4 hastanın (%13,79) Derece 4, 15 hastanın (%51,72) Derece 3, 8 hastanın (%27,58) Derece 2, 2 hastanın (%6,89) Derece 1 olduğu görüldü (Tablo VI). Opere edilen hastalarda ortalama takip süresi 3 yıl (1-6 yıl) olup %34,48'inde (n=10) gross total rezeksiyon, %27,58'inde (n=8) totale yakın rezeksiyon, %37,93'ünde (n=11) subtotal rezeksiyon söz konusuydu. Geç dönemde cerrahi tedavi uygulanmasına bağlı 16 hastada (%55,17) kavernöz sinüs invazyonu

mevcuttu, bu grupta GTR+TYR (rezeksiyon kapsamı) oranı %37,5 (n=6), STR oranı %62,5 (n=10) idi. Kavernöz sinüs invazyonu olmayan olgularda ise (n=13), GTR+TYR oranı %92,3 (n=12) idi. Genele baktığımızda 18 hastada (%62,06) GTR+TYR yapıldığı saptandı. Endokrin kliniğinden operasyon amacıyla tarafımıza refere edilen ve preoperatif medikal tedavi altında olan 8 hastanın %62,5'unda (n=5) postoperatif dönemde remisyon nedeniyle medikal tedavisinin kesildiği, %37,5'unda (n=3) ise günlük doz azaltılarak tedaviye devam edildiği görüldü. Medikal tedavi almayan, acil nedenlerle opere edilen ve operasyon sonrası tanı konulan 21 hastanın %28,57'sine (n=6) postoperatif medikal tedavi başlandığı, %71,42'sinde (n=15) ise medikal tedaviye gerek duyulmadan takibe alındığı saptandı. Rezidü kitle kaldığı saptanan 11 hastadan, 10'unda kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu, ilginç olarak bu grupta 7 hastada medikal tedavi almadan hormonal kontrol sağlanmış, 4 hastada ise medikal tedavi devam etmekteydi. Opere edilen hastalarda erken dönemde 20 hastada (%68,96) remisyon sağlandığı görüldü. 29 hastanın cerrahi öncesi PRL değerleri ortalaması 220,067, cerrahi sonrası PRL değerleri ortalaması 41,65 idi. Hormonal kontrol açısından değerlendirildiğinde, 29 hastanın %68,96'sında (n=20) medikal tedaviye ihtiyaç duyulmadan hormonal kontrol sağlandı. Kalan 9 hastanın %77,77'si (n=7) medikal tedavi altında hormonal kontrole girmişti. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde opere edilen 27 hastada (%93,1) postoperatif takiplerinde hormonal kontrol sağlandığı görüldü. Takiplerinde postoperatif dönemde rezidü mevcut olan ama medikal tedavi ile hormonal kontrol sağlanan 2 hastada (%6,89) nüks (PRL değerlerinde ve adenom boyutunda artış, klinik tablonun ortaya çıkması) olduğu görüldü. Hastaların nüks süreleri bir hastada 3 yıl diğerinde ise 4 yıldır. Bu hastaların kavernöz sinüs invazyonu açısından incelendiğinde Knosp Derece 3 ve Derece 4 invazyonları olduğu görüldü. Retrospektif olarak rezeksiyon oranları incelendiğinde 2 hastada da subtotal rezeksiyon yapılmış olduğu saptandı. Rezeksiyon

**Şekil 2:** Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında elde olunan T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri. Ameliyat öncesi (A: koronal, B: sagittal) ve ameliyat sonrası (C: koronal, D: sagittal).

**Tablo V:** Rezeksiyon Oranı ve Knosp Sınıflaması İlişkisi

Rezeksiyon Oranı	Knosp Sınıflaması				
	Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
Gross Total Rezeksiyon	1	5	4	0	0
Totale Yakın Rezeksiyon	0	0	2	6	0
Subtotal Rezeksiyon	0	0	1	4	6
Toplam [n (%)]	1 (3,44)	5 (17,24)	7 (24,13)	10 (34,48)	6 (20,68)

**Tablo VI:** Hardy-Vezina Sınıflamasına Göre Hasta Sayıları

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
Hasta sayısı (%)	2 (6,89)	8 (27,58)	15 (51,72)	4 (13,79)

**Tablo VII:** Rezeksiyon Oranları-Medikal Tedavi Kullanımı Oranları

Rezeksiyon Oranı	Medikal Tedavi Kullanan	Medikal Tedavi Kullanmayan	Toplam
GTR + TYR	5	13	18
STR	4	7	11
Toplam [n (%)]	9 (31,03)	20 (68,96)	29

GTR: Gross Total Rezeksiyon, STR: Subtotal Rezeksiyon, TYR: Totale Yakın Rezeksiyon.

oranları-medikal tedavi kullanımı Tablo VII'de özetlenmiştir. Opere edilen 29 hastanın histopatolojik incelemesinde tüm hastalarda INSM1, sinaptofizin-kromogranin ve immünohistokimyasal boyamada PRL pozitifliği. Operasyon öncesi medikal tedavi alan 8 hastanın, histopatolojik inceleme için gönderilen rezeksiyon materyallerinde fibrozis ve kalsifikasyon raporlandı. Opere edilen 29 hastanın postoperatif komplikasyonları incelendiğinde 2 hastada (%6,89) postoperatif geçici Dİ geliştiği ve postoperatif erken dönemde düzeldiği görüldü. Hiçbir hastada postoperatif kalıcı Dİ gelişmedi. Hiçbir hastada diğer hipofizer hormonlarda yetmezlik gelişmedi. Hiçbir hastada postoperatif rinore ve hemoraji komplikasyonları gözlenmedi ve bunlara bağlı olarak ikinci bir cerrahi girişim söz konusu olmadı. İntraoperatif majör arteriyel yaralanma olmadı.

## ■ TARTIŞMA

Hipofiz adenomları intrakranial kitleler içinde 3. sıklıkta yer almaktadır ve sellar bölge tümörlerinin de %85'ini oluşturmaktadır (3,8,15). Prolaktinoma hariç, semptomatik hipofiz adenomları için tercih edilen ilk basamak tedavi EETC ile rezeksiyondur (26). Günümüzde prolaktinoma tedavisinde hâlen ilk tedavi seçeneği olarak DA'lar kullanılmaktadır (1,6,22). Ancak DA'lara karşı gelişen yan etki ve direnç, hipofiz apopleksisi, BOS kaçağı, uzun süreli ilaç alma isteksizliği, kistik prolaktinoma, tümörün suprasellar uzanımı ve/veya kavernöz sinüs invazyonu durumlarında prolaktinomalarda da cerrahi tedavi zorunlu olarak uygulanmaktadır (2,17,23). Bu gibi ne-

denlerle son yıllarda prolaktinomalarda da ilk seçenek tedavi olarak EETC öneren çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır, ancak hâlen nöroşürji kliniklerinde rutine girmemiştir (15). Günümüzde endoskopik endonazal yaklaşımla hipofiz adenomlarının tedavisi rutin olarak kullanılan minimal invaziv bir yöntem olup, mortalite-morbidite oranları (mortalite %0-morbidite %3) oldukça düşüktür (4). Tüm bulgular göz önüne alındığında, prolaktinoma tedavisinde, cerrahi tedavinin ilk seçenek tedavi yöntemi olarak seçilmemesi sorgulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada medikal tedavi alan 121 ve cerrahi tedavi uygulanan 29 prolaktinoma hastasını inceledik. Her iki grupta remisyon, komplikasyon ve nüks oranlarını retrospektif olarak değerlendirdik. İlgili literatürler incelendiğinde de, uzun süre medikal tedavi alan hastalarda cerrahi tedaviyi güçleştiren fibrozis, kemik destrüksiyonu, kavernöz sinüs invazyonu, tümörün suprasellar uzanımı ve apopleksi gibi komplikasyonların vurgulandığını gözlemledik.

DA tedavisi sırasında tedaviyi güçleştiren önemli bir faktör 'ilaç direnci'dir ve 'ilaç direnci' gelişen bir hastanın ne zaman cerrahiye yönlendirileceğine karar vermek zordur. Genellikle hastalar literatürde belirtilen 'direnç' kriterlerini karşıladığında cerrahi tedaviye yönlendirilirler. Ancak literatürde bu kriterler konusunda da bir fikir birliği yoktur (23). Dirençli ya da ilacı tolere edemeyen bu iki hasta grubu, endokrinologlar ve nöroşürjenler için her zaman bir tedavi zorluğu oluşturmuştur. EETC, bu hastalar için ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (23). Bizim çalışmamızda medikal tedavi ile takip edilen hasta grubunda ortalama 4,35 yıllık takip

süresinde 44 hastada (%36,36) PRL değerleri normal seviyeye gelmiş, 77 hastada (%63,63) ise PRL değeri sabit kalmış veya artış göstermişti. Medikal tedavi altında tümör boyutu incelendiğinde 11 hastada (%9,09) tümörün kaybolduğu, 13 hastada (%10,74) tümörün %50'den fazla küçüldüğü, 38 hastada (%31,4) tümörün %50'den az küçüldüğü, 47 hastada (%38,84) tümörün boyutunun sabit kaldığı ve 12 hastada (%9,91) tümörün büyüdüğü görülmüştür. DA direnç kriterlerine göre değerlendirildiğinde ise toplamda 109 hastada (%90,08) normal PRL seviyelerine ulaşamadığı ve/veya tümör boyutunda en az %50 küçülme sağlanamadığı yani 'ilaç direnci' geliştiği görülmüştür.

Medikal tedavi altında takip edilen hastalarda tümör büyümesinin kavernoöz sinüs invazyonu ve/veya suprasellar uzanımı kadar önemli bir diğer sorunda adenomun kemik destrüksiyonu yapması ve buna bağlı olarak intraoperatif sellar defektin rekonstrüksiyonunu zorlaştırması ve doğal olarak BOS kaçağı gelişmesi riskini artırmasıdır (24). Bu durum rekonstrüksiyonu zorlaştırdığı kadar postoperatif komplikasyon ihtimalini de artırmaktadır. Çalışmamızda opere edilen hastaların BT'leri Hardy-Vezina sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, 4 hastanın (%13,79) grade 4, 15 hastanın (%51,72) grade 3, 8 hastanın (%27,58) grade 2, 2 hastanın (%6,89) grade 1 olduğu görüldü. Hardy-Vezina skoru 3 ve 4 olan toplamda 19 hastaya NSF kullanılarak rekonstrüksiyon yapıldı ve bu hastalar, postoperatif ELD ile takip edildi. Medikal tedavi altında geçen süre, tümörün büyümesine bağlı suprasellar alana uzanımına ve/veya kavernoöz sinüs invazyonuna yol açarak cerrahiye güçleştirmekte ve rezeksiyon oranını düşürmekte, ek olarak kemik destrüksiyonu yaparak rekonstrüksiyonu güçleştirmekte ve doğal olarak postoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır. Zorunlu olarak NSF ve ELD kullanılan olgularda herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadı.

Günümüzde prolaktinoma hariç, hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk seçenek yaklaşım cerrahidir. Cerrahi yaklaşımda ise EETC, nöroşirürjiyenler tarafından mikroskopik yaklaşıma göre daha fazla kabul görmektedir (25). Son yıllarda, ilk basamak tedavi seçeneği DA'lar olan prolaktinomalarda da EETC'nin, ilk basamak tedavi yöntemi olabilişliliğini tartışan yayınlar ortaya çıkmaya başlamıştır (3,15). EETC'nin nöroşirürjiyenler tarafından benimsenmesinin pek çok nedeni olmakla birlikte; en önemli nedenler minimal invaziv bir yöntem olması, morbiditenin önemsenecek kadar düşük olması ve mortalitenin olmamasıdır (27). Chabot ve ark. tarafından yapılan, büyük ve dev adenomu olan 39 hasta içeren çalışmalarında, dört postoperatif BOS kaçağı ve üç kalıcı Dİ dışında herhangi bir majör morbidite ve mortalite rapor etmemişlerdir (5). Literatür incelendiğinde mortalite oranlarının %0-0.6 aralığında, majör morbiditenin (görme kaybı %0,1, vasküler yaralanma %0,2, menenjit/apse %0,1, okülomotor palsy %0,1, BOS rinoresi %1,9) ise %0-3.4 aralığında değiştiği görülmüştür (2). Yine aynı şekilde hayatı tehdit eden komplikasyonların yok deneyecek kadar az olduğu, en sık görülen komplikasyonun ise %6,5-12 arasında değişen oranda geçici Dİ olduğu görülmüştür (2). Bizim çalışmamızda mortalite ve majör morbidite yoktu. Sadece 2 hastamızda (%6,89) geçici Dİ geliştiği görüldü, hiçbir hastamızda kalıcı olmadı.

EETC'nin ön plana çıktığı bir diğer önemli konu ise remisyon oranlarının sonuçlarının yüz güldürücü olmasıdır. Uzun süreli remisyon oranları nedeniyle prolaktinomalarda, özellikle mikroadenomlar için, cerrahi tedavinin medikal tedaviye alternatif ilk basamak tedavi olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (3,28,30).

EETC'nin, ön plana çıkmasındaki önemli konulardan bir diğerinde uzun süreli DA tedavisinin oluşturduğu maliyet yüküdür (29). Bu konuda yapılan birkaç çalışma, cerrahi rezeksiyonun 10 yıl içinde ekonomik maliyetleri azaltabileceğini göstermiştir (29). Buna karşın medikal tedavinin daha düşük maliyetli olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur (9). DA'ların ve cerrahi girişimin maliyetinin hesaplanması karmaşık bir değerlendirmedir ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (9,29). Hangi yöntemin maliyet açısından daha uygun olduğunu belirlemek için daha fazla kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ■ SONUÇ

EETC, hipofiz adenomlarının tedavisinde tercih edilen minimal invaziv bir yöntemdir çünkü mortalite yoktur, morbiditesi düşüktür, remisyon oranları yüksektir ve nüks oranları düşüktür. Bulgularımız EETC'nin diğer hipofiz adenomlarının tedavisinde olduğu gibi prolaktinomaların tedavisinde de ilk tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

### Bildirimler

**Araştırma Desteği:** Bu araştırma için herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

**Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması:** Veri güvenliği ihlali yaşanmamıştır. Mevcut çalışma sırasında oluşturulan ve/veya analiz edilen veri setleri, makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

### YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: AMK, MTP, SK

Veri toplama: MTP

Veri analizi ve yorumlama: MTP, AD

Makale taslağının hazırlanması: AMK, MTP, SK

Makalenin kritik revizyonu: AMK, MTP, SK

Tüm yazarlar (MTP, SK, AD, AMK) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R: Approach to the patient with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 108:2400-2423, 2023. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgad174>
2. Bloomgarden E, Molitch ME: Surgical treatment of prolactinomas: cons. *Endocrine* 47:730-733, 2014. <http://doi.org/10.1007/s12020-014-0369-9>
3. Cai X, Zhu J, Yang J, Tang C, Cong Z, Ma C: Are dopamine agonists still the first-choice treatment for prolactinoma in the era of endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Chin Neurosurg J* 8:9, 2022. <http://doi.org/10.1186/s41016-022-00277-1>

4. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, de Angelis M, Chiaramonte C, Solari D: Endoscopic endonasal extended approaches for the management of large pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 26:323–331, 2015. <http://doi.org/10.1016/j.nec.2015.03.007>
5. Chabot JD, Chakraborty S, Imbarrato G, Dehdashti AR: Evaluation of outcomes after endoscopic endonasal surgery for large and giant pituitary macroadenoma: A retrospective review of 39 consecutive patients. *World Neurosurg* 84:978–988, 2015. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.007>
6. Chanson P, Maiter D: The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33:101290, 2019. <http://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
7. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C: Giant prolactinomas in men: Efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:662–670, 2003. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01770.x
8. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR: Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 14:259–65, 2011. <http://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z>
9. Duan L, Yan H, Huang M, Zhang Y, Gu F: An economic analysis of bromocriptine versus trans-sphenoidal surgery for the treatment of prolactinoma. *J Craniofac Surg* 28:1046–1051, 2017. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003456>
10. Ghadirian H, Shirani M, Ghazi-Mirsaeed S, Mohebi S, Alimohamadi M: Pituitary apoplexy during treatment of prolactinoma with cabergoline. *Asian J Neurosurg* 13:93–95, 2018. <http://doi.org/10.4103/1793-5482.181130>
11. Hardy J, Vezina JL: Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 15:261–273, 1976
12. Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H: Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: A systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 18:745–751, 2015. <http://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2>
13. Jho HD: Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 54:187–195, 2001. <http://doi.org/10.1023/a:1012969719503>
14. Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, Monsalves E, Kilian A, Krischek B, Ghare A, Vescan A, Gentili F, Zadeh G: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: Institutional experience and predictors of extent of resection. *J Neurosurg* 121:75–83, 2014. <http://doi.org/10.3171/2014.3.JNS131679>
15. Kim EH, Kim J, Ku CR, Lee EJ, Kim SH: Surgical treatment of prolactinomas: Potential role as a first-line treatment modality. *Yonsei Med J* 64:489–496, 2023. <http://doi.org/10.3349/ymj.2022.0406>
16. Maiter D: Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 109:42–50, 2019. <http://doi.org/10.1159/000495775>
17. Maiter D, Primeau V: 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 73:90–98, 2012. <http://doi.org/10.1016/j.ando.2012.03.024>
18. Mamelak A: Surgery as a first-line option for prolactinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 17:485–498, 2022. <http://doi.org/10.1080/17446651.2022.2131531>
19. McLaughlin N, Eisenberg AA, Cohan P, Chaloner CB, Kelly DF: Value of endoscopy for maximizing tumor removal in endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *J Neurosurg* 118:613–620, 2013. <http://doi.org/10.3171/2012.11.JNS112020>
20. Melmed S: Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Eng J Med* 382:937–950, 2020. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1810772>
21. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E: Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 122:803–811, 2015. <http://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>
22. Molitch ME: Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA* 317:516–524, 2017. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
23. Molitch ME: Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol* 117:421–428, 2014. <http://doi.org/10.1007/s11060-013-1270-8>
24. Ryan JF, Tanavde VA, Gallia GL, Boahene KDO, London NR, Desai SC: Reconstruction in open anterior skull base surgery: A review and algorithmic approach. *Am J Otolaryngol* 44:103700, 2023. <http://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103700>
25. Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 58(Suppl 1):44–51, 2006. <http://doi.org/10.1227/01.neu.0000193927.49862.b6>
26. Swearingen B: Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1073–1081, 2012. <http://doi.org/10.1210/jc.2011-3237>
27. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A: Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522, 1999. <http://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>
28. Zandbergen IM, Huntoon KM, White TG, Bakker LEH, Versteegen MJT, Ghalib LM, van Furth WR, Pelsma ICM, Dehdashti AR, Biermasz NR, Prevedello DM: Efficacy and safety of endoscopic transsphenoidal resection for prolactinoma: A retrospective multicenter case-series. *Arch Med Res* 54:102919, 2023. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102919>
29. Zhen JR, Yu Q, Zhang YH, Ma WB, Lin SQ: Cost-effectiveness analysis of two therapeutic methods for prolactinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 43:257–261, 2008
30. Zhu Z, Li Z, Luo L, Zheng W, He H, Li W, Cai M: The role of endoscopic transsphenoidal surgery in microprolactinomas: A retrospective study. *World Neurosurg* 191:e333–e340, 2024. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.08.124>
31. Zou Y, Li D, Gu J, Chen S, Wen X, Dong J, Jiang X: The recurrence of prolactinoma after withdrawal of dopamine agonist: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 21:225, 2021. <http://doi.org/10.1186/s12902-021-00889-1>