

Hiperprolaktinemi: Tanı ve Tedavisi

HYPERPROLACTINEMIA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Arif YÖNEM*, Mustafa KUTLU**

* Uz.Dr.,GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,

** Prof.Dr.,GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ANKARA

Özet

Hiperprolaktinemi endokrinoloji alanında çalışan doktorların sıkça karşılaştığı sorunlardan biridir. İlaçlar bir yana bırakılırsa, pratikte hiperprolaktineminin en önemli nedeni prolaktinomadır. Hiperprolaktinemi kadınlarda adet düzensizlikleri, galaktore, infertilite ve hirsutizm gibi belirtilere neden olurken, erkeklerde daha çok libido azalması, hipogonadizm veya erektil disfonksiyona yol açmaktadır. Tanıda serum prolaktin düzeyi ölçümü önemlidir ve bu ölçümün otuz dakika aralıklarla alınan üç ayrı kan örneğinde yapılması önerilmektedir. Her ne kadar serum prolaktin düzeyi ile altta yatan neden arasında kesin bir bağlantı yoksa da, 100 µg/L düzeyini aşan durumlarda prolaktinoma üzerinde özellikle durulmalıdır. Prolaktinoma tanısında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri oldukça yararlıdır. Sebebi ne olursa olsun, hiperprolaktineminin tedavisinde sentetik ergot türevleri oldukça etkindir. Bu ajanların prolaktinomalarda tümör küçülmesini sağladıkları gösterilmiştir. Patolojik hiperprolaktineminin en önemli nedeni olan prolaktinomalarda asıl tedavi seçeneği olarak yine medikal ajanlar düşünülmeli, bununla beraber gereken olgularda cerrahi veya radyoterapiye de başvurulmalıdır. Şu ana kadar tıbbi tedavi ajanı olarak en çok kullanılan bromokriptin olmakla beraber, bu alanda, kabergolin ve quinagolid gibi daha az yan etkiye sahip, buna karşılık daha uzun etkili ilaçlar da kullanıma girmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperprolaktinemi, Tanı, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:63-72

Summary

Hyperprolactinemia is a common finding in clinical endocrine practice and, with the exclusion of drugs, a prolactinoma is the most common cause. In women, the presenting symptoms are most often irregular menses and/or galactorrhea, infertility and hirsutism whereas in men it causes some degree of decreased libido, hypogonadism or erectile dysfunction. The measurement of serum prolactin level is important for the diagnosis and this measurement should be done in three separate blood samples taken in thirty minutes intervals. Although there is no precise correlation between serum prolactin levels and its underlying cause, the levels exceeding 100 µg/L should be viewed as a clue for the presence of prolactinoma. High resolution computerized tomography or magnetic resonance imaging are also useful tools for the demonstration of the prolactinomas. A number of synthetic ergot derivatives, the leading bromocriptine, are highly effective in reducing serum prolactin levels, irrespective of its causes. It has also been shown that these agents can reduce the tumor size in prolactinomas. In the treatment of prolactinoma, the most important cause of pathological hyperprolactinemia, principal therapeutic approach is still medical agents, but surgery and/or radiotherapy must be considered when necessary. Of medical agents, bromocriptine is the most commonly used agent but there has been gradually appeared newer agents, such as cabergoline and quinagolide, with less side effects and long-acting, in this field.

Key Words: Hyperprolactinemia, Diagnosis, Treatment

T Klin J Med Sci 1999, 19:63-72

Prolaktin (PRL) sentez ve sekresyonu, diğer hipofiz hormonlarının aksine, hipotalamusun tonik inhibisyonu altında olup bu yönüyle özel bir öneme

Geliş Tarihi: 22.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Arif YÖNEM
Sazan Sok. Pınar Apt. 2/4
Etlik, ANKARA

T Klin J Med Sci 1999, 19

sahiptir. Hipofizde PRL salgılayan hücreler (laktotrop hücreler) hipofiz bezinin %15-20'sini oluştururlar ve gebelikte %50-70 artış gösterirler (1). PRL hormonunu kodlayan gen 6. kromozomda yerleşmiştir. Dolaşımda bulunan başlıca PRL, tek zincirli ve bu zincir içinde üç disülfid bağı içeren 198 aminoasitli (23000 MW) bir polipeptid hormondur. Ancak PRL'in daha büyük moleküler ağırlıklı formları da vardır ve özellikle adenomlarda bu

formları artma gösterir (1).

PRL kadınlarda laktasyon için gerekli bir hormondur. PRL gebelikte memenin postpartum laktasyon için hazırlanmasına katkıda bulunur. İnsanlarda PRL reseptörleri meme ve gonadlarda bulunur, hayvanlarda başka dokularda da reseptörleri olduğu belirlenmiştir.

Normal koşullarda hipofizden PRL sekresyonu hipotalamus tarafından inhibitör kontrol altında tutulur, dolayısıyla hipotalamik destrüksiyon veya hipofiz sapı hasarlarında bu inhibisyon ortadan kalkacağı için PRL sekresyonu artar. Her ne kadar başka peptidler de tesbit edilmişse de, PRL sekresyonunu inhibe eden hipotalamik temel faktör dopamindir (2). Hipotalamusun arkuat ve paraventricüler çekirdeklerinde üretilen dopamin, sinir lifleriyle median eminense, buradan da portal dolaşıma geçip adenohipofize ulaşır ve laktotrop hücre membranlarında bulunan adenilat siklaz bağımlı dopamin reseptörleri (D₂) üzerinden etki yapar. Dopamin, dopamin prekürsörleri veya dopamin agonistleri PRL sekresyonunu inhibe eder. Artan PRL hipotalamik dopamin yapımını artırır, artan dopamin kısa feed-back yolla PRL yapımını baskılar. Emzirme sırasında PRL artışına yolaçan faktörün vazoaktif intestinal peptid olduğu ileri sürülmüştür (3). Emzirmeye bağlı PRL artışı, metiserjid gibi serotonin agonistleri ile bloke edilebilir, bu durum, serotoninin PRL salınımı üzerinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. PRL salınımının bir başka güçlü uyarıcı tireotropin salgılatıcı hormondur. Ancak TSH ve PRL salınımı normalde birbirinden bağımsız kontrol mekanizmaları altındadır. Uyku sırasında PRL artışı, üst merkezlerden hipotalamusa stimulus gelişini akla getirmektedir. Strese bağlı PRL artışı, nalokson gibi opiyat antagonistleriyle bloke edilebilir ve bu durum endojen opiyatların PRL salınımı üzerine etkili oluşu lehinedir (4). Morfin kullanımı PRL salınımını uyarır, bu durum narkotik alışkanlığı olanlarda amenorenin nedenlerinden birini açıklayabilir. Ancak opiyat antagonistleri bazal PRL sekresyonunu etkilemezler.

PRL hormonu kadınlarda laktasyon için gerekli temel hormondur, erkeklerdeki fonksiyonları belirlenememiştir. Kadınlarda prolaktinin hem fazlalığı hem de azlığı klinik yakınmalara neden olurken, erkeklerde sadece fazlalığında klinik bul-

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri

Fizyolojik
Uyku
Stres
Egzersiz
Gebelik
Laktasyon
Göğüs duvarı stimülasyonu
Farmakolojik
Nöroleptik ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar, klorpromazin)
Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar)
Anksiyolitikler (benzodiazepin)
Antiemetikler (metoklorpramid, sulpirid, domperidon)
Opiyatlar
Antihistaminikler
Antihipertansifler (reserpin, metil dopa)
Hormonlar (östrojen, siproteron asetat, TRH)
Patolojik
Saf prolaktinomalar
Hipofizin mikst adenomalari
Hipotalamus ve hipofiz sapı hastalıkları
Polikistik over hastalığı
Primer hipotiroidizm
Kronik böbrek yetmezliği
Siroz
Göğüs duvarı travması
İdiyopatik
Makroprolaktinemi
Diğerleri

gular ortaya çıkar. Hiperprolaktinemi nedenleri Tablo 1'de topluca gösterilmiştir. Bazı durumlarda hipofizden hormon salgılanmasında artma olmaksızın serum PRL düzeyi artarken, hipofizin PRL sekrete eden hücrelerinin adenomlarında ise bu hormonun sentez ve salınımındaki artışına bağlı olarak hiperprolaktinemi ortaya çıkar.

Hiperprolaktineminin Değerlendirilmesi

Serum PRL düzeyinin değerlendirilmesi önemli bir sorundur. Çünkü PRL bir çok fizyolojik durumda akut olarak artabilen bir hormondur. Üstelik PRL'in, doğal PRL, big big PRL, iso-B PRL ve glikozile PRL olmak üzere, birden çok izotipi vardır (5). Bu hormonların her birinin farklı biyolojik aktiviteleri vardır ve farklı antiserumlarla ölçülebilir. Ancak günümüzde mevcut PRL ölçüm yöntemleri, çeşitli klinik durumlarda hiperprolaktinemi varlığını yeterince yansıtamamaktadır. Mevcut laboratuvar yöntemleri arasında önemli

derecede farklılıklar olabilmektedir. Özellikle sınırda olgularda, serum PRL düzeyi minimal travma ile ve aralıklı olarak alınan en az üç kan örneğinin ortalaması şeklinde ölçülmelidir.

Hiperprolaktinemi, kadın hastalarda ovulasyon bozuklukları, galaktore, hirsutizm, puberte gecikmesi, erkeklerde libido kaybı, infertilite ve impotans gibi endokrinolojik belirtilerin bir veya birçoğuyla kendini gösterebilir. Amenoreli olguların %10-40'ında hiperprolaktinemi, amenore ve galaktoreli olguların ise %30'unda PRL salgılayan hipofizer adenom tespit edilmiştir (1). Hiperprolaktinemideki hipogonadizm, hipotalamik LHRH salınımının inhibe olup, neticede LH ve FSH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Genelde serum PRL düzeyi ne kadar yüksekse amenore olma olasılığı o ölçüde artmaktadır. Orta düzeydeki hiperprolaktinemiler luteal faz kısalığıyla menstrüel düzensizliklere veya infertiliteye sebep olabilirler. PRL yüksekliği erkeklerde impotans ve infertiliteye yolaçabilir, bu olgularda serum gonadotropin ve testosteron düzeyleri azalmıştır (6). Hiperprolaktinematik kadınların %30-90'ında galaktore vardır (7). Galaktoreli her olguda hiperprolaktinemi olması gerekmez, ancak galaktore genellikle hiperprolaktinemi lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir, eğer galaktore amenore ile beraber ise bu durumda hiperprolaktinemi olasılığı %75'lere çıkmaktadır. Hiperprolaktinemi erkeklerde nadiren jinekomasti veya galaktoreye neden olabilir.

PRL yüksekliği (a) otonom sekresyon (hipofizer adenom), (b) dopaminin veya dopamin inhibisyonunun azalması (dopamin sentez, salınım veya etkisini bloke eden hipotalamik hastalıklar ya da ilaçlar, hipofiz sapını etkileyen olaylar), (c) normal dopaminerjik inhibisyonu baskılayan uyarılar (östrojenler, muhtemelen hipotiroidizm) ve (d) PRL klerensinde azalma (böbrek yetmezliği) gibi mekanizmalara bağlıdır (1). PRL yüksekliği araştırılmaya başlamadan önce en az bir kez daha ölçüm tekrarlanmalıdır veya 30 dakika aralıklarla alınan en az üç örneğin ortalaması alınmalıdır. Hiperprolaktinematik amenoreli veya sadece amenoreli hastalarda PRL yüksekliğini araştırmaya başlamadan önce gebelik mutlaka ekarte edilmelidir. Postpartum 4.-6. aylarda bazal ve stimüle PRL düzeyleri normale döner (1).

Hiperprolaktinematik hastalarda dikkatli bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Dopamin bloke edici ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar, metoklopramid, v.s.) ve dopamin azaltıcı ilaçlar (metildopa, reserpin, v.s.) hiperprolaktineminin önemli sebeplerindendir (8). Ancak ilaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde serum PRL düzeyi, kronik böbrek yetmezliği de birlikte olmadıkça, genellikle 100 µg/L'nin altındadır (1).

Primer hipotiroidizmlı kadınların %20-30'unda bazal ve stimüle PRL yüksekliği vardır ve bu durumun nedeni, primer hipotiroidizmde artan TRH'un prolaktin sekresyonunu uyarmasıdır (9). Primer hipotiroidizmde sella tursika genişlemesi ve buna bağlı olarak hipofizer adenom görüntüsü olabileceğinden, hiperprolaktinemili her olguda tiroid testleri yapılmalıdır. Hipotiroidizmin tedavisi ile tablo düzelir. Nadiren primer adrenal yetersizlikte de serum PRL düzeyinde reversibl bir artış olabilir.

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık %17'sinde hafif düzeyde bir PRL yüksekliği olabilir ve bu durum, PCOS'da var olan kronik hiperöstrojenemiye sekonderdir (10). Yine bu hastalarda testosteron düzeyleri de önemli derecede artabilir. PCOS'na bağlı hiperprolaktinemide bromokriptin kullanmak gerekli değildir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %20-75'inde hiperprolaktinemi görülebilir (1). Bu durumdaki hiperprolaktineminin gerçek mekanizması bilinmiyor, belki de prolaktinin eliminasyonunda uzama olması sözkonusudur. Renal transplantasyon ve bromokriptin PRL düzeylerini azaltmada yararlı olabilir. Hemodiyalizle PRL düzeyi normalleşmez. Karaciğer sirozunda PRL artışının nedeni anlaşılmamıştır.

Büyük nonfonksiyonel pituitar adenomlarda, muhtemelen hipofiz sapına baskıyla ve dopaminerjik etkiyi bloke ederek, hafif-orta düzeyde PRL artışı görülebilir. Akromegaliklerin %20-45'inde, Nelson sendromluların bazılarında ve nadiren de Cushing hastalığında serum PRL düzeyinde artış meydana gelebilir (1).

Hipofizer ya da merkezi sinir sistemi hastalığı olmayan ve PRL düzeyini yükselten diğer nedenlerin bulunmadığı bazı hiperprolaktinemiler vardır. Bunlara idiyopatik hiperprolaktinemiler denmektedir. Bu durum heterojen bir grup oluşturmaktadır.

Makroprolaktinemi

İnsan serumunda, 23, 50-60 ve 150-170 kD gibi farklı büyüklükte, bir çok PRL molekülleri belirlenebilmiştir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, makroprolaktin, Ig G ile kompleks yapmış prolaktin molekülleridir (11,12). IgG-PRL kompleksinin yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak hiperprolaktinemi geliştiği ileri sürülmüştür (13). Makroprolaktineminin klinik önemi net olarak ortaya konulamamıştır.

Geçici (transient hiperprolaktinemi)

Farklı örneklerde serum PRL düzeyinin farklı sonuçlar verdiği bir durumdur. PRL genellikle preovulatuvar bir artma gösterir, bu artış 1-3 gün sürer ve preovulatuvar östrojen piki ile çakışır. Bu PRL artışı 2.5 ya da 5 mg bromokriptinle baskılanabilir. Ayrıca luteal faz defektli kadınların yaklaşık %22'sinde geçici hiperprolaktinemi görülebilir (14). Bu tedavi sırasında progesteron düzeyleri de artabilir.

Fluktuasyon gösteren hiperprolaktinemi

Bu hastalarda bazal PRL düzeyi günden güne değişir. Yine bunlarda laktotropik hiperplazi görülebilir. CT veya MRI görüntüsü PRL sekrete eden bir adenomu taklit edebilir. İntermittan hiperprolaktinemili olgular tedaviye başlanmadan önce çok dikkatli değerlendirilmelidir. Bunlarda gereksiz hipofizer cerrahiden kaçınılmalıdır, tedavi olarak bromokriptin veya klomifen yararlı olabilir (15).

Açlık serum PRL düzeyi artmış bir hasta gebe, postpartum, sirotik, hipotiroid, üremik değilse ve ilaç kullanımı öyküsü yoksa, hipofizer veya hipotalamik hastalık olma olasılığı yüksektir. Nonpituitier tümörlerce ektopik PRL yapımı yok denecek kadar azdır. Hipotalamus veya hipofiz sapı tümörleri orta seviyede (genellikle <150 µg/L) PRL artışına neden olurlar. Hipotalamik tümörlü hastaların %20-50'sinde hiperprolaktinemi meydana gelir (1).

Prolaktinoma

Hiperprolaktineminin en başta gelen nedeni hipofizin prolaktin salgılayan tümörleridir (prolaktinomalar). Prolaktinomalar, hipofizin en sık rastlanan tümörleridir (16). Bu tümörler genellikle saf PRL salgılayan tümörler olmakla beraber bazen

hipofizin diğer hormonlarının da salgılandığı mikst tümörler şeklinde görülebilirler. Bu tümörler genellikle iyi huyludur, malign prolaktinomalar son derece nadirdir (17). Bazen hipofizde belirgin bir kitle lezyonu görüntülenemez, bu olgularda laktotrop hücre hiperplazisi bulunur. Prolaktinomalara daha çok kadınlarda rastlanır, büyüklük (mikroadenom<10 mm, makroadenom>10 mm), invazyon ve sekretuar aktivite yönünden farklılıklar gösterirler. Kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde tesbit edilirler; bu durum klinik belirtilerin erkeklerde geç farkedilmesine bağlıdır. Yine erkeklerde tümörün kitle etkisine ait baş ağrısı ve görme kusurları gibi belirtiler daha sık ortaya çıkar.

Hipofizin PRL sekresyonu olmayan diğer tümörlerinde, özellikle hipofiz sapının etkilendiği tümörlerde, dopaminin laktotrop hücreler üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalktığı için hiperprolaktinemi meydana gelir.

Prolaktinoma tanısında hipofize yönelik dinamik testlerin önemli bir katkısı yoktur. Hangi durumlarda hipofize yönelik ileri görüntüleme tetkiklerinin yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır. Bazal PRL düzeyleri hipofizer tümör varlığı konusunda oldukça yol göstericidir. Literatür incelendiğinde, serum PRL düzeyinin 50 µg/L'den fazla olması %25 olguda hipofizer tümörle birlikte iken, düzey 100 µg/L olunca bu birliktelik %50'lere çıkmaktadır ve 200 µg/L üzerindeki değerlerin hemen hepsinde hipofizer tümör sözkonusudur (18). Ancak bu konuda hiç bir zaman genellemeye gidilmemelidir, çünkü bazı sınırdaki PRL yüksekliğiyle birlikte olabilen hipofizer tümör olguları vardır ve bizim de kişisel gözlemlerimiz bu yöndedir. Bazı gonadotropinomalı olgularda veya depresif hastalarda kortikotropin salgılatıcı faktörün ACTH'ı stimüle etmesine bağlı olarak ve nihayet, primer hipotiroidizmde tireotrop hücre hiperplazisine bağlı olarak adenohipofizde genişleme görülebilir (18). Bu gibi durumlar yanlışlıkla prolaktinoma lehine yorumlanabilir. PRL düzeyi 100 µg/L'yi aşan (bazıları 50 µg/L'yi daha uygun bulmakta) hastalar hipofizer tümör yönünden araştırılmalıdır. Hatta bazı yazarlar, eğer hasta gebelik düşünüyorsa, daha düşük PRL düzeylerinde bile hipofize yönelik radyolojik incelemeyi önermektedirler.

Klasik röntgen filmlerinin hipofizer tümör tanısında yeri yoktur. Başlangıçta sella tomografisinin yararlı olabileceği ileri sürülmüşse de, yüksek oranda yalancı pozitif ve negatif sonuçları nedeniyle bırakılmıştır. Bilgisayarlı aksiyal tomografi (BT) 2 mm'lik lezyonları gösterebilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz hastalıklarını ortaya koymada en yararlı görüntüleme yöntemidir. MRG'de prolaktinomanın başlıca bulgusu düşük dansiteli bir lezyon görüntüsüdür. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra alınan görüntüler daha sağlıklı sonuçlar verir. Hem BT hem de MRG hiperplazileri ve küçük prolaktinomaları ayırmada yetersizdir, ancak MRG hipofiz adenomlarını görüntülemeye genel olarak BT'ye üstündür (19). Son zamanlarda özel BT teknikleriyle üç boyutlu anatomik görüntülerde, kemik yapılarında dahil olmak üzere, sellar bölgenin çok iyi bir şekilde değerlendirilebileceği gösterilmiştir (20). Bazı durumlarda hem BT hem de MRG ile kesin karar verilemeyen görüntüler elde edilebilir. Bazı sağlıklı kimselerde hipofizde fokal defektler olup, bunlar küçük kistlere, nekroz alanlarına veya artefaktlara ait olabilir (21,22). Antemortem pituitar hastalık bulgusu olmayan 120 olguluk rastgele bir otopsi incelemesinde, %27 olguda mikroadenomaların bulunduğu ve bunların da %40'ının prolaktinoma olduğu tespit edilmiştir (23). Bu durum mikroadenomların oldukça sık rastlanılabileceğinin bir göstergesidir. Hastada makroadenoma olmadığı sürece, görme alanı incelemeleri gerekli değildir.

Hiperprolaktinemi Tedavisi

Hiperprolaktineminin tedavisi altta yatan etiyolojiye göre değişir. Fonksiyonel hiperprolaktinemi, mikroprolaktinomada ve makroprolaktinomada uygulanacak tedavi şekilleri farklıdır. Fonksiyonel hiperprolaktinemi esas sorun, hastanın gebelik planlayıp planlamadığı veya hypoöstrojenemi semptomları bulunup bulunmadığıdır. Bir dopamin agonisti olan bromokriptinden önce bu gibi hastalar sadece izlemekle yetinilmek durumundaydı. Ancak daha sonraları hem hypoöstrojenemi hem de hiperprolaktineminin kemikte demineralizasyona neden olduğu ileri sürülmüş ve dolayısıyla fonksiyonel hiperprolaktineminin tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir

(24,25). Bir çalışmada bromokriptin tedavisi ile kemikteki demineralizasyonun geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (26). Ancak tek başına hiperprolaktineminin kemik kaybına yol açmayacağı sanılmaktadır, dolayısıyla bir östrojen preparatı ile östrojen düzeylerinin normal düzeylerde tutulması bu gibi durumlarda yeterli bir tedavi yaklaşımı olabilir. Ancak bu tedavi yaklaşımıyla serum PRL düzeylerini normal sınırlarda sürdürmek zordur.

Hipofizer PRL salgılayan adenomlara (prolaktinoma) bağlı gerçek hiperprolaktinemilerin tedavisinde tıbbi, cerrahi ve radyoterapi olmak üzere üç tedavi seçeneği vardır. Mikroadenomlu hastalar ilaçla veya cerrahi olarak tedavi edilebilir. Ancak bu hastaların 6-8 yıl izlenmesiyle tümör boyutunda ciddi düzeyde artış olmadığı, hatta mikroadenomların %30 kadarının zamanla kendiliğinden küçülüp kaybolabileceği bildirilmiştir (27). Mikroadenomlu hastaların hemen tamamı bromokriptin tedavisine olumlu cevap verirler ve öprolaktinematik hale gelirler (28). Mikroadenomlarda cerrahinin şansı medikal tedaviye oranla azdır. Her ne kadar hipofiz cerrahisine hastalar başlangıçta iyi cevap vermiş gibi görünürse de, takiplerde %50'den fazla olgunun hiperprolaktinematik kaldığı gözlenmiştir (29). Bu hastalar hypoöstrojenemi belirtilerini göstermeye devam ederler ve daha sonradan yine ilaç tedavisine gerek duyarlar. Dolayısıyla mikroadenomların tedavisinde öncelikle tıbbi tedavi gözönüne alınmalıdır.

Makroadenomlu hastaların tedavileri daha zordur. Bu olgularda diğer hiperprolaktinemi durumlarındaki semptom ve bulgulara ilaveten, sıklıkla kronik baş ağrısı ve görme sorunları da vardır. İnvasiv adenomlar malign potansiyel taşıyor ve metastaz yapan olgular bildirilmiştir. Bu tümörler histolojik kesitlerde meningiomaları andırırlar ve dural düzlemler boyunca büyüyebilirler. Makroadenomlu hastalara cerrahi, radyoterapi ve dopamin agonistleri değişik kombinasyonlar şeklinde uygulanabilir. Kjellberg ve ark.'ca yapılan, tüm adenom tiplerini içeren 678 olguluk bir incelemede hastaların hepsinde radyoterapi ile kür sağlandığı bildirilmiştir (30). Ancak bu hastaların önemli bir bölümünde kronik olarak östrojen, progesteron, tiroid hormonu, kortizon ve bazen de antidiüretik hormon vermek gerekmiştir. Radyasyon tedavisi; ilaç veya cerrahi tedaviyle cevap alınamayan olgu-

Tablo 2. Antihiperprolaktinematik İlaçlar

<i>Dopamin agonistleri</i>
Bromokriptin ve türevleri
Lisurid
Tergurid
Metergolin
Kabergolin
Quinagolid
Pergolid
Diğerleri (oktreotid)

lara uygulanmalıdır. Büyük tümörler için yapılan transsfenoidal hipofizektominin başarısızlık oranı %50-70 gibi oldukça yüksek bulunmuştur (31,32). Molitch ve ark.ca yapılan bir çalışmada, dopamin agonistlerinin makroadenomların primer tedavisinde oldukça etkin olduğu bildirilmiştir (33). Dolayısıyla, makroadenomlu hastalarda, tümör invazyonu veya dopamin agonistlerine cevapsızlık ya da yan etkilere tahammülsüzlük olmadığı sürece cerrahi tedavi ertelenmelidir.

Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan ilaçlar: Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan ilaçlar esas itibarıyla dopamin agonisti olan ilaçlardır ve bunların prototipi bromokriptindir. Tedavide kullanılacak ilaçları bromokriptin, diğer dopamin agonistleri ve diğer ilaçlar olmak üzere üç grupta inceleyebiliriz (Tablo 2).

Bromokriptin (Parlodel): Semisentetik bir ergot türevi olan bromokriptin pituitar laktotrop hücrelerin membranında bulunan dopamin D₂ reseptörlerini stimüle ederek, PRL sentez ve sekresyonunu inhibe eden bir ilaçtır (34). Dolayısıyla, bromokriptin hiperprolaktineminin nedeni ne olursa olsun, serum PRL düzeyinde azalma sağlamaktadır. Ancak bromokriptine duyarlılık hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Bu durum tümör hücrelerindeki dopamin reseptör sayısının değişkenliği veya birtakım postreseptör olaylara bağlanmıştır (35). Son yıllarda D₂ reseptörleri bulunmayan, bromokriptine dirençli prolaktinomaların sinir büyüme faktörü (NGF) reseptörleri taşıdığı gösterilmiştir (36). Bu tümör hücrelerinin NGF'a maruz bırakılmaları sonucu proliferasyon hızlarının azaldığı, yumuşak agarda koloni yapma özelliklerinin kaybolduğu ve tipik D₂ reseptörlerine yeniden sahip oldukları görülmüştür.

Dolayısıyla bromokriptine dirençli olgularda NGF uygulamasıyla, bu direncin ortadan kalkabileceği ileri sürülmüştür. Makroprolaktinemili az sayıdaki bazı hastalarda normoprolaktinemi sağlayabilmek için aylarca yüksek dozda bromokriptin vermek gerekebilir. Serum PRL düzeylerinin normale dönmesiyle genellikle klinik semptomlar düzeler; galaktore kaybolur veya azalır, eğer gonadotropin eksikliği yoksa gonadal fonksiyonlar da normalleşir (8,37,38).

Dopamin agonisti ilaçların tümör boyutunu küçülttüğü ve bunun neticesi görme alanı kusurlarının ve diğer hipofizer fonksiyonların da düzeldiği gözlenmiştir. Ancak bu durumun mekanizması hala anlaşılammıştır. Başlangıçta bromokriptinin tümörde nekroz (infarkt) oluşturduğu ileri sürülmüşse de, düzelme gösteren bir çok hastada pituitar apopleksiye ait herhangi bir belirti görülmemiştir ve histolojik incelemelerde infarktüs tespit edilememiştir (39,40). Bromokriptinin kesilmesiyle geri dönen granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi apareyinde hızlı involüsyon görülmesine dayanarak, tümör boyutundaki küçülmenin sebebi olarak, laktotrop hücre boyutundaki azalma ileri sürülmüştür (41,42). Bromokriptinin inhibitör etkisinin hangi intraselüler mekanizmalarla gerçekleştiği bilinmemektedir. Laktotrop hücrelerdeki D₂ reseptörlerinin hücre zarındaki adenilat siklaz enzimi ile negatif yönde etkileştikleri, bunun sonucu hücre içi c-AMP düzeylerinin azaldığı ve sonuçta PRL sentez ve salınımının azaldığı gösterilmiştir (43). Bu sistemde kalsiyum, fosfatidilinozitol ve protein C gibi diğer mediatörlerin de rolü olabilir. Bromokriptinin antimitotik etkilerinin de olması muhtemeldir (44). Ancak ilacın kesilmesinden sonra hiperprolaktineminin nüksü bu varsayımlara zıtlık teşkil etmektedir.

Dopaminergic ilaç kullanımıyla hastaların çoğunda biyokimyasal ve klinik düzelme sağlanırken bazı hastalarda tedaviye rağmen hastalığın ilerlediği gözlenir (45). Bu nedenle hastaların yakın takip altında olmaları gerekir. Bromokriptin genellikle 2-3 kezde verilmek suretiyle, günde 1.5-20 mg (nadiren 50 mg/gün) dozda kullanılır. Bromokriptin çoğu hastada günlük tek dozda etkili olabilmektedir (46). Bromokriptin genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, postural hipotansiyon, gibi yan etkileri olabilir, ancak bunlar

zamanla azalır. Yan etkileri en aza indirmek için, ilaç genellikle akşam yemeğiyle beraber ve düşük dozda verilerek başlanır. Maksimal tedavi dozuna ulaşmaya kadar, birkaç gün veya hafta aralarla doz artırılmalı ve ilaç her zaman ana öğünlerle birlikte alınmalıdır. Bromokriptin tedavisi sırasında daha az rastlanan diğer yan etkiler başağrısı, yorgunluk, abdominal kramplar, nazal konjesyon ve konstipasyondur. Çok nadiren psikoza neden olduğu bildirilmiştir (47).

Hastaların yaklaşık %5-10'u, ilaç düşük dozda ve yemeklerle verilse bile, oral bromokriptini, özellikle bulantı ve ortostatik hipotansiyon olmak üzere, yan etkilerinden dolayı tolere edemeyebilir. Bu hastalar ilacın farklı formülasyonunu veya değişik bir dopamin agonistini tolere edebilir. Bromokriptinin polilaktik asit mikrokürelere bağlanarak oluşturulan depo formu makroprolaktinomali hastalarda prospektif olarak kullanılmıştır. Tek dozluk bu uygulamalarda, hastaların çoğunda, serum PRL düzeylerinde 4 hafta süreyle devam eden belirgin bir azalma ve tümör boyutunda küçülme izlenmiştir. Ancak burada ilaç taşıyıcı maddenin uzun eliminasyon yarı ömrü, bu formülasyonun uzun süreli kullanımı için uygunsuzdur. Bromokriptinin yakın zamanlarda farklı bir taşıyıcı kullanılarak yeni bir depo formu (Parlodol LAR) geliştirilmiştir. Burada taşıyıcı olarak kullanılan D,L-polilaktid-ko-glikolid-glukoz olup, bu maddenin in vivo total kitle degradasyon ömrü 3 aydan azdır ve tekrarlanan enjeksiyonlara uygundur. Üstelik bu formülasyonla serum bromokriptin düzeyi, oral formuna göre daha yüksek bir seviyeye ulaşmaktadır (47). Bu form bromokriptin ayda bir 50-250 mg dozda intramuskuler verilerek uygulanır ve çoğu hastada yeterli serum düzeyi elde edilir (48). Enjektabl bromokriptin genellikle iyi tolere edilir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada bu formun klasik oral forma eşdeğer oranda etkinlik sağladığı gösterilmiştir (49). Bromokriptinin vajinal tablet şeklinde uygulanmasıyla da oldukça iyi absorbe edildiği gösterilmiştir, ancak bu yolla uygulama rutine girmemiştir (50). Vajinal yolla uygulama özellikle oral bromokriptini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.

Diğer dopamin agonistleri: Lisurid, tergurid, metergolin, dihidroergokriptin, kuinagolid, pergolid, kabergolin gibi dopamin agonistleri hiperpro-

laktinemi tedavisinde kullanılacak ilaçlardır. Bunların hepsi oral yolla kullanıma uygun olup, klinik kullanıma girmiş veya deneme safhasında olan ilaçlardır. Bunlardan lisurid etkinlik ve etki süresi bakımından bromokriptine benzemektedir, ancak yan etkileri biraz daha fazladır (51). Lisuridin 9 ve 10-dihidrojene türevi olan terguridin bromokriptine oranla daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Metergolin ve dihidroergokriptin bromokriptine göre daha az yan etkilere sahiptir, ancak etkinlikleri daha düşüktür.

Quinagolid (Norprolac, CV 205-502), bir non-ergot dopamin agonistidir. Bromokriptine dirençli olan veya tolere edemeyen olgularda kullanılabilir. Quinagolidin D₂ dopamin reseptörlerine bağlanma affinitesi bromokriptinden daha fazladır (52,53). Bromokriptinde oluşabilen postreseptör defekt bunda oluşmaz. Bromokriptine benzer şekilde serum PRL düzeyini azaltır, tümör boyutunu küçültür (54). Günlük dozu 75-300 mg arasında değişmektedir. Yan etkileri bromokriptine oranla daha azdır.

Kabergolin, son zamanlarda kullanıma sunulan ve oldukça uzun etkili bir dopamin agonistidir. Tek bir dozdan sonra 14 ve 28. günlerde antiprolaktinematik etkisinin devam ettiği gözlenmiştir (55). Haftada 1-2 kez, 0.25-4 mg verilmek suretiyle kullanılabilir. Çoğu makroprolaktinemi olgularda tümörün küçülmesini sağlar (56-58). Yan etki olarak ortostatik hipotansiyon görülebilir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada kabergolinin bromokriptine oranla daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (59).

Diğer bir dopamin agonisti olan pergolid mesilat günde tek dozda 50-100 mg dozda verilebilir ve PRL sekresyonunu belirgin olarak azaltır (60).

Diğer ilaçlar: Somatostatin analogları normal prolaktin sekresyonunu etkilemezken, özellikle büyüme hormonu/PRL sekrete eden mikst tümörlerde olmak üzere, patolojik PRL sekresyonunun oktreotidle suprese olabileceği ileri sürülmüştür (61).

Hiperprolaktinemi Hastalarda İnfertilite ve Gebelik

Sürekli veya intermittan hiperprolaktinemi-lerde infertilite oluşabilir. Sürekli hiperprolaktine-

mili hastalar genellikle hipogonadotropik olup, sıklıkla da ovulasyon meydana gelmemektedir. Tartışmalı olmakla beraber, hiperprolaktinemde luteal faz defektleri ve disfollikulogenezis bulunabileceği belirtilmektedir (62). Dopamin agonisti ilaçlarla tedaviyle hiperprolaktinemi olguların %90'dan fazlasında ovulasyon sağlanır, %70-80'inde gebelik şansı oluşur (63).

Normal gebelik sırasında hipofiz bezinin büyüklüğü laktotrop hücre hiperplazisine bağlı olarak %50-70 dolayında artabilir (64). Gebelik sırasında prolaktinomaların büyüdüğünü bildiren çalışmaların yanısıra, tümör boyutunda artma olmadığını, hatta azalma olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Bir literatür incelemesinde, tedavi edilmeyen mikroprolaktinomalı kadınların sadece %1.6'sında gebelik sırasında tümör büyümesine ait semptomların oluştuğu belirlenmiştir (65). Mikroprolaktinomalı hasta dopamin agonisti kullanmakta iken gebe kalmışsa, ilaç bırakılarak takibe alınır. Ancak makroprolaktinomalı hastalar için bu konuda görüş birliği yoktur. Önceki yıllarda yapılmış çalışmalarda makroprolaktinomalı olguların %40'ında gebelik sırasında tümör büyümesi olduğu bildirilirken (66), yakın yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın daha düşük olduğu ifade edilmektedir (65). Bazıları gebelik sırasında makroprolaktinomaların büyümesini engellemek için, gebelik öncesinde cerrahi olarak veya radyoterapi ile tümör küçültülmesini tavsiye etmektedir (49,65). Ancak böyle bir tedaviyle hipopituitarizm oluşabileceğinden, gebeliğe izin verilmeden önce bromokriptin ile tümör küçültülmeye çalışılması daha uygundur. Gebelik sırasında nörolojik semptomlar oluşursa, bromokriptin yeniden başlanabilir (67). Bromokriptinin teratojenik etkileri görülmemiştir, ancak diğer dopamin agonistleri hakkında yeterli veri yoktur (68).

KAYNAKLAR

1. Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill Co, 1998: 1974.
2. Blackwell RE, Guillemin R. Hypothalamic control of adenohipofyseal secretions. Annu Rev Physiol 1973; 35:357.
3. Hagen TC, Arnaout MA, Scherzer WJ, et al. Antisera to vasoactive intestinal polypeptide inhibit basal prolactin release from disturbed anterior pituitary cells. Neuroendocrinology 1986; 43:642.
4. Rivier C, Brown M, Vale W. Effect of neurotensin, substance P, and morphine sulphate on the secretion of prolactin and growth hormone in the rat. Endocrinology 1977; 100:751.
5. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. Ann Clin Biochem 1990; 27:542.
6. Conner P, Fried G. Hyperprolactinemia; etiology, diagnosis and treatment alternatives. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:249.
7. Dollar J, Blackwell RE. Diagnosis and management of prolactinomas. Cancer Metastasis Rev 1986; 5:125.
8. Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. Drugs 1996; 51:954.
9. Davies PH. Drug-related hyperprolactinemia. Adverse Drug React Toxicol Rev 1997; 16:83.
10. Pastor CL, Griffin KML, Aloï SA, et al. Polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:582.
11. Wilson MNF, Soule SG. Macroprolactinemia: contribution to hyperprolactinemia in a district general hospital and evaluation of screening test based on precipitation with polyethylene glycol. Ann Clin Biochem 1997; 34:252.
12. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin - a new cause of hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol 1994; 130:429.
13. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, et al. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin antibody. Eur J Endocrinol 1994; 130:438.
14. Falk RJ, Anderson E. Luteal phase hyperprolactinemia. Int J Fertil Menopausal Study 1994; 39:272.
15. Harrison FR, O'Moore A, Mosurski K, et al. Intermittent hyperprolactinemia and the unexplained infertile couple: a placebo-controlled study of combined clomiphene citrate. Infertility 1986; 9:1.
16. Aron DC, Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary tumors. Current concepts in diagnosis and management. West J Med 1995; 162:340.
17. Bayındır C, Balak N, Gazioğlu N. Prolactin-secreting carcinoma of the pituitary: clinicopathological and immunohistochemical study of a case with intracranial and intraspinal dissemination. Br J Neurosurg 1997; 11:350.
18. Blackwell RE. Hyperprolactinemia. Evaluation and management. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21:105.
19. Baker HL, Bergquist TH, Kispert DB, et al. Magnetic resonance imaging in a routine clinical setting. Mayo Clin Proc 1985; 60:75.
20. Vannier MW, Marsh JL, Waren JO. Three-dimensional CT reconstruction images for craniofacial surgical planning and evaluation. Radiology 1984; 150:179.

21. Shwartz YD, Russel KB, Basile BA, et al. High resolution computed tomographic appearance of the intrasellar contents in women of childbearing age. *Radiology* 1983; 147:115.
22. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, et al. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *Am J Neuroradiol* 1994; 15:675.
23. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304:156.
24. Cann CE, Martin MC, Genant HK, et al. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251:626.
25. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 303:1511.
26. Di Somma C, Colan A, Sarno A, et al. Bone marker and bone density response to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:807.
27. Weiss MH, Teal J, Gott P, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow up. *Neurosurgery* 1983; 12:180.
28. Chiodini P, Liuzzi A, Cozzi R, et al. Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine or lisuride treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:737.
29. Serri O, Rasio E, Beauregard H, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; 309:280.
30. Kjellberg R, Kilman B. Proton radiosurgery for functioning pituitary adenoma. In: Tindall GT, Collins WF, eds. *Clinical Management of Pituitary Disorders*. New York: Raven Press, 1979: 315.
31. Wilson CB. Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2381.
32. Faria MA, Tindall GT. Transsphenoidal microsurgery for prolactin secreting pituitary adenomas: Results in 100 women with the amenorrhea-galactorrhea syndrome. *J Neurosurgery* 1982; 56:38.
33. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:698.
34. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the D2 receptors and pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991; 35:455.
35. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:500.
36. Missale C, Boroni F, Losa M, et al. Nerve growth factor suppresses the transforming phenotype of human prolactinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:7961.
37. Thorner MO, McNeillly AS, Hagan C, et al. Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *BMJ* 1974; 419.
38. Melmed S. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. *Ann Intern Med* 1986; 105:238.
39. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg* 1984; 60:1.
40. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, et al. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and non-functioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:383.
41. Tindall GT, Kovacs K, Horvath H, et al. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1178.
42. Landolt AM, Osterwalder V, Landolt TA. Bromocriptine induced removal of endoplasmic membranes from prolactinoma cells. *Experientia* 1985; 41:640.
43. Andrews DW. Pituitary adenomas. *Curr Opin Oncol* 1997; 9:55.
44. Gen M, Uozumi T, Ohta M, et al. Necrotic changes in prolactinomas after long-term administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:463.
45. Bredhal HD, Topliss DJ, Pike JW. Failure of bromocriptine to maintain reduction in size of a macroprolactinoma. *BMJ* 1983; 287:451.
46. Ciccarella E, Mazza E, Ghigo E, et al. Long-term treatment with oral single administration of bromocriptine in patients with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* 1987; 10:51.
47. Ciccarella E, Grottoli S, Miola C, et al. Double-blind randomised study using oral or injectable bromocriptine in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1994; 40:193.
48. Schettini G, Lombardi G, Merola B, et al. Rapid and long-lasting suppression of prolactin secretion and shrinkage of prolactinomas after injection of long-acting repeatable injectable bromocriptine (Parlodel LAR). *Clin Endocrinol (Oxford)* 1990; 33:161.
49. Cunnah D, Besser GM. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991; 34:231.
50. Altuncu N, Aytoz A, Benhabib M. Hiperprolaktinemi olgularında vajinal ve oral bromokriptin tedavilerinin karşılaştırılması. *İ. Ü. Tıp Fak. Mecmuası* 1993; 56:84.
51. Labhart A, Proesch ER, Landolt AM, et al. The adenohypophysis. In: Labhart A, ed. *Clinical Endocrinology: therapy and practice*. Berlin: Springer Verlag, 1986; 124.
52. De Rosa M, Colan A, Sarno A, et al. Cabergolin treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:286.
53. Vance ML, Cragun JR, Reimnitz C, et al. CV 205-502 treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:354.

- 54.Brue T, Pellegrini I, Gunz G, et al. Effects of dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:577.
- 55.Pontiroli AE, Cammeli L, Baroldi P, et al. Inhibition of basal and metoclopropamide induced prolactin release cabergoline, an extremely long-acting dopaminergic drug. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1057.
- 56.Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, et al. Long-lasting prolactin lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:941.
- 57.Page S, Nussey S. Cabergoline therapy of a large prolactinoma in a bromocriptine intolerant patient. *J Obstet Gynecol* 1989; 10:156.
- 58.Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, et al. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1992; 126:489.
- 59.Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331:904.
- 60.Blackwell RE, Bradley EL, Kline LB, et al. Comparison of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemic syndromes: a multicenter study. *Fertil Steril* 1983; 39:744.
- 61.Lambers SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev* 1988; 9:417.
- 62.Vanrell JA, Balasch J. Prolactin in the evaluation of luteal phase infertility. *Fertil Steril* 1983; 39:711.
- 63.Archer DF, Lattanzi DR, Moore EE, et al. Bromocriptine treatment of women with suspected pituitary prolactin-secreting microadenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:620.
- 64.Magyar DM, Marshall JR. Pituitary tumors and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:739.
- 65.Molitch ME. Pregnancy and hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 23:1364.
- 66.Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979; 31:363.
- 67.Rau H, Badenhoop K, Usadel KH. Behandlung von Prolaktinomen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit. *Dtsch med Wschr* 1996; 121:28.
- 68.Rains C, Bryson H, Fitton A. Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia. *Drugs* 1995; 49:255.