

T1820



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**HİPERPROLAKTİNEMİK İNFERTİL
HASTALARDA MAKROPROLAKTİNEMİ
İNSİDANSI**

+

Uzmanlık Tezi

Dr. Tonguç GÜNDÜZ

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Ömür TAŞKIN

Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir

Antalya, 2005

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalıőmalarımnda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömür TAŞKIN olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK, Sayın Doç. Dr. Tayup ŐİMŐEK, Sayın Doç. Dr. İnanç MENDİLCİOğLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŐİMŐEK, Sayın Yrd. Doç. Dr. Münire ERMAN AKAR, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sinan KURŐUN'a, sevgili eőim Dr. Özlem GÜNDÜZ'e, beő yıl boyunca birçok zorluğun üstesinden geldiğimiz asistan arkadaşlarım ve tüm kadın doğum ekibine ve de her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimle ...

Dr. Tonguç GÜNDÜZ

Antalya,2005

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | viii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1-2 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3-23 |
| 2.1 <i>Prolaktin</i> | 3 |
| 2.1.1 Yapısı..... | 3 |
| 2.1.2 Sentez ve salınımı..... | 3 |
| 2.1.3. Fonksiyonları..... | 5 |
| 2.2 <i>Hiperprolaktinemi</i> | 6 |
| 2.2.1. Tanımı..... | 6 |
| 2.2.2 Sebepleri..... | 6 |
| 2.2.2.1 Geçici hiperprolaktinemi..... | 9 |
| 2.2.2.2. İdiopatik hiperprolaktinemi..... | 10 |
| 2.2.2.3 Makroprolaktinemi..... | 10 |
| 2.2.2.4 Fluktuasyon gösteren hiperprolaktinemi..... | 10 |
| 2.2.2.5 Prolaktinoma..... | 11 |
| 2.2.3. Hiperprolaktineminin üreme fonksiyonuna etkisi | 12 |
| 2.2.3.1 Hiperprolaktinematik hastalarda infertilite ve gebelik..... | 13 |
| 2.2.4. Tanısı..... | 14 |
| 2.2.4.1. Klinik | 14 |
| 2.2.4.2. Laboratuar ve görüntüleme yöntemleri..... | 16 |
| 2.2.5. Tedavi..... | 17 |
| 2.2.5.1 Gözlemlene | 18 |
| 2.2.5.2 Medikal tedavi..... | 19 |
| 2.2.5.3 Cerrahi tedavi | 22 |
| 2.2.5.4 Radyoterapi..... | 23 |

| | |
|------------------------|-------|
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 24-25 |
| 4.BULGULAR..... | 26-28 |
| 5.TARTIŞMA..... | 29-31 |
| ÖZET..... | 32 |
| KAYNAKLAR..... | 33-37 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------|---------------------------------|
| PRL | Prolaktin |
| FSH | Follikü stimulan hormon |
| LH | Luteinizan hormon |
| kDa | Kilo dalton |
| SD | standart deviasyon |
| PEG | polietilen glikol |
| ACTH | adrenokortikotrop hormon |
| GH | growth hormon |
| MRG | manyetik rezonans görüntüleme |
| PCOS | polikistik over sendromu |
| TSH | tiroid stimulan hormon |
| GnRH | gonadotropin salgılatıcı hormon |
| IgG | immunglobulin G |
| BT | bilgisayarlı tomografi |
| GABA | gamma amino bütirik asit |
| VIP | vazointestinal peptid |
| TRH | tirotropin salgılatıcı hormon |
| GAP | GnRH-associated peptid |
| PRF | prolaktin salgılatıcı faktör |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

2.1 Hiperprolaktineminin gonadal fonksiyonları etkileme mekanizması..... 12

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Cizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2.1. PRL sekresyonunun kontrolü | 4 |
| 2.2. PRL sekresyonunun arttığı fizyolojik, patolojik ve farmakolojik durumlar... | 7 |
| 3.1 Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri..... | 24 |
| 3.2 Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grubu..... | 24 |
| 4.1 Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru şikayetleri..... | 26 |
| 4.2. Hasta şikayetlerinin PEG presipitasyon yöntemi ile saptanmış hiperprolaktinemi gruplarına göre dağılımı..... | 27 |
| 4.3. Prolaktin yüksekliğine göre hastaların sınıflandırılması ve dağılımı | 27 |
| 4.4. PEG presipitasyon yöntemi ile gerçek prolaktin yüksekliği saptanan hastaların prolaktin yüksekliklerine göre sınıflandırılması ve dağılımı..... | 28 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin çeşitli üreme foksyonlarında önemli rol oynayan hipofiz kaynaklı bir hormondur. Doğum sonrasında süt oluşumundan esas sorumlu faktördür. Bu fonksyonunun yanı sıra LH ve FSH gibi hipofiz kaynaklı gonadal foksyonlardan sorumlu hormonların da salınımını negatif bir şekilde modüle eder (1).

PRL, moleküler ağırlığı 23 kDa olan 198 amino asitlik polipeptid bir hormondur (2). Prolaktinin dolaşımında üç ana formu bulunur: monomerik prolaktin (küçük prolaktin, 23 kDa), dimerik prolaktin (büyük prolaktin, 45-50 kDa) ve makroprolaktin (büyük – büyük prolaktin, 150-170 kDa) (3). 1981 yılında klonlanan insane prolaktin geni 6. Kromozom üzerinde bulunur(4). Ayrıca büyüme hormonu ve insan plasental laktojeni ile belirgin derecede amino asit sekanslarında benzerlik gösterir (5).

PRL adenohipofizin laktotrop hücrelerince sentezlenir ve salgılanır. İnsan hipofizinin yaklaşık % 40-50 sini laktotrop hücreler oluşturur ve özellikle hipofizin posterior kısmında ve lateral kanatlarında yer alır (6).

Vücutta prolaktinin yüksek düzeylerde olması (hiperprolaktinemi) kadında galaktore, oligomenore, amenore ve infertiliteye neden olabilir. Erkeklerde ise libidoda azalma ve erektil disfonksiyona neden olabilir (7). Hiperprolaktinemisinin fizyolojik, farmakolojik ve patolojik faktörler gibi pekçok sebebi olabilmektedir. Ancak prolaktin seviyeleri yüksek olan kişilerin bir alt gurubu vardır ki bu kişilerde tanımlanabilir bir sebep bulunamamıştır. Bu tip hastalar yakın geçmişe kadar idiopatik hiperprolaktinemi olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda mevcut görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikroprolaktinomaların olabileceği varsayılmıştır (2).

Whittaker ve arkadaşları (8) hiperprolaktinemisi olup, amenore, galaktore ve infertilite gibi klinik sorunları olmayan bir hastada jel kromatografi yöntemi ile büyük-büyük prolaktinin (makroprolaktin) serumdaki esas prolaktin formu olduğunu saptamışlardır. Bu yeni tariflenen hiperprolaktinemi sebebi klinik açıdan önem taşımaktadır çünkü yakın zamana kadar bu hastalara yaygın şekilde hipofiz

görüntüleme yöntemleri kullanılmış ve uzun süreli hiperprolaktinemi tedavisi verilmiştir (9).

Makroprolaktin 150-170 kDa moleküler ağırlığa sahip olup esas olarak prolaktin – immunoglobulin G kompleksinden oluşur (10). PRL – IgG kompleksi normal monomerik prolaktin ile karşılaştırıldığında daha uzun yarı ömre sahiptir ve sonuçta vücutta yüksek konsantrasyonlarda birikebilir (11).

Rutin prolaktin incelemesinde kullanılan laboratuvar yöntemleri genellikle makroprolaktini ayırtedemez. Bu nedenle makroprolaktinemiye bağlı hiperprolaktinemi olan olgular yanlış olarak hiperprolaktinematik kabul edilip ileri tetkik ve tedaviye yönlendirilebilir (12,13). Makroprolaktin tespitinde altın standart jele filtrasyon kromatografidir. Ancak bu zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir (14). Rutin kullanım için tercih edilen , daha ucuz ve basit olan polietilen glikol presipitasyon yöntemidir (15). Domperidon testi gibi dinamik testler de makroprolaktinemi tanımlama için kullanılabilirse de yaygın kullanılan testler değildir (16).

Bu çalışmanın amacı, yardımcı üreme teknikleri merkezimize başvuran infertil hastalarda rutin prolaktin ölçümüyle hiperprolaktinemi saptananlarda makroprolaktinemiye bağlı hiperprolaktinemi insidansını saptamak ve makroprolaktinemiye bağlı hiperprolaktinemili olgularda gereksiz görüntüleme yöntemleri ve tedavi protokollerinden kaçınmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prolaktin

2.1.1. Yapısı

Prolaktin ilk olarak 1933 yılında ön hipofizin bir ürünü olarak tanımlanmıştır (17). Her ne kadar laktasyonun başlatılması ve devamında prolaktinin rolü esas ise de reproduktif sistem ve diğer sistemler üzerine de etkisi vardır.

Prolaktin 199 aminoasit içeren 23000 dalton ağırlığında bir moleküldür. Her ne kadar Human Growth Hormon ve Human Plasental Laktojenin benzer laktojenik etkileri olsa da sırasıyla %16 ve % 13 oranında amino asit diziliminde benzerlik gösterirler. 3 tür prolaktin salınımı söz konusudur (18) : Monomerik, Dimerik ve Multimerik. Bunlar; Küçük, Büyük ve Çok Büyük Prolaktin olarak adlandırılırlar. Son iki büyük grup disülfid bağının indirgenmesi ile monomerik forma dönüşebilir. Her üç grubun birbirine olan oranları fizyolojik, patolojik ve hormonal uyarılara bağlı değişebilir. Çalışmalar, küçük prolaktinin (MW: 23000 dalton) sentezlenen kısmın %50'sinden fazlasını oluşturduğunu göstermektedir (18). Bu monomerik PRL, 198 amino asitli tek zincir içinde üç disülfid bağı içerir. Küçük prolaktin aynı zamanda ekstrapofizer uyarılara en duyarlı grup olup bioaktivitesi ve immunreaktivitesi glikozilasyonla artırılır. Glikozile formu salınan en önemli miktarı oluştursa da 23000 dalton ağırlıklı non glikozile formu en potent kısmıdır. Diğer iki form özellikle adenomlarda artış gösterir (19).

2.1.2. Sentez ve salınımı

Hipofizde PRL salgılayan hücreler olan laktotrop hücreler bezin %15-20'sini oluştururlar ve gebelikte %50-70 artış gösterirler. PRL hormonunu kodlayan gen 6.kromozomda yer alır. Normal koşullarda PRL sekresyonu hipotalamusun inhibitör etkisi altında tutulur, dolayısıyla hipotalamik destrüksiyon ve hipofiz sapı hasarlarında

PRL sekresyonu artar. PRL sekresyonu başlıca 2 nörosekresyonun kontrolü altındadır: Biri PRF(Prolaktin Releasing Factor), diğeri de PIF(Prolaktin inhibiting Faktör)dür. Her ne kadar başka peptidler tespit edilmişse de, PRL sekresyonunu inhibe eden hipotalamik temel faktör “DOPAMİN” dir. Hipotalamusun arkuat ve paraventrüküler çekirdeklerinde üretilen dopamin sinir lifleriyle median eminense, buradan da portal dolaşıma geçip adenohipofize ulaşır ve laktotrop hücre membranında bulunan adenilat siklaz bağımlı dopamin reseptörleri (D2) üzerinden etki yapar. Artan PRL, hipotalamik dopamin yapımını artırır. Dopamin antagonisti olan metokloropromid PRL sekresyonunu artırır. Emzirme sırasında PRL artışına vazointestinal faktörün neden olduğu ileri sürülmüştür (20). Emzirmeye bağh PRL artışı metiserjid gibi serotonin agonistleri ile bloke edilebilir. Bu durum serotoninin PRL salınımı üzerinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. PRL salınımının bir başka güçlü uyararı tiotropin salgılatıcı hormon(TRH)dur. TRH dışında VIP ve Anjiotensin II de PRF ler arasında sayılabilir. Ancak TSH ve PRL salınımı birbirinden bağımsız kontrol mekanizmaları altındadır. Uyku sırasında PRL artışı, üst merkezlerden hipotalamusa stimulus gelişini akla getirmektedir. Strese bağılı PRL artışı naloksan gibi opiyat antagonistleriyle bloke edilebilir ve bu durum endojen opiatların PRL üzerinde etkili olduğu lehine bir bulgudur. Morfin kullanımı da PRL salınımını uyarır. GABA, GnRH-associated peptid (GAP) ve diğere nöropeptidler (Örnek: Galanin stimulatör ve Endotelin inhibitör yönde etkili olmaktadır) PRL inhibe edici faktör gibi davranabilir (21). Çizelge 2.1’de PRL sekresyonunu kontrol eden maddeler gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 PRL sekresyonunun kontrolü

inhibitör Maddeler

Dopamin

GABA

GAP

Prolaktin

Endotelin

Galanin

Stimulatör maddeler

TRH

VIP

GnRH

Östrojen

Anjiotensin II

PRL sekresyonunun pulsatil olduğu kabul edilmektedir. Bu pulsatilite folliküler fazda FSH ile, menstruel fazda LH ile senkronudur. Geç folliküler fazda 14 kez/gün; geç luteal fazda 9 kez gün olmak üzere pulsatil olarak salgılanır. Ayrıca PRL sekresyonu diurnal ritme sahiptir. PRL sekresyonu uykunun başından itibaren artmaya başlar ve sabaha karşı en yüksek değere ulaşır, uyanınca aniden azalma görülür. Saat 08:00-12:00 arası en düşük düzeyde bulunmaktadır. PRL salgısı uyku haricinde en yüksek değerine yemek sonrasında ulaşır. Yemeklerde de esas PRL artışını protein alımı etkilemektedir (19).

2.1.3. Fonksiyonları

PRL, dolaşımdan başka amnion sıvısı, süt, serebrospinal sıvı, antral folliküldeki folliküler sıvı ve seminal sıvıda da bulunmaktadır. Fetusta 12. haftadan itibaren bulunur. Terme kadar bir artış gösterir, doğumdan 2 ay sonra azalır, pubertede tekrar artış gösterir. Bu artış pubertede görülen östradiol artışı ile birlikte (21).

PRL, vücuttaki tüm endokrin sistemle etkileşim halindedir, adrenal korteks, tiroid ve over hormonları ile de karmaşık bir ilişki gösterir. Benzer şekilde insülin, GH ve oksitosin de PRL sekresyonunu etkiler.

PRL için 85 kadar fonksiyon gösterilmiştir. Fakat esas fonksiyonları; laktasyon, üreme, büyüme ve osmoregulasyondur. İnsanlarda gebeliğin devamı için şart değildir, çünkü korpus luteumun sekretuar fonksiyonunda önemli rol oynamaz. Bu nedenle gonadotrop hormon olarak kabul edilmez. PRL'nin esas fonksiyonu meme glandının gelişmesi ve süt sentezidir (laktasyon). Gebelikte meme kanallarının sekretuar aktivite göstermesinde PRL östrojen ve progesteron rol oynar. Lobuloalveolar sistem gelişmesinden sonra süt sekresyonu için de minimal düzeyde PRL ve kortikosteroidler gereklidir. Büyüme Hormonu ve tiroid hormon da süt sentezinde rol oynarlar. Gebelik sonlandıktan sonra da PRL, süt proteinlerinin (kazein, laktalbumin) yapımı ve sekresyonunu, yağ asitlerinin sekresyonunu ve süt volümünün oluşumunu sağlar. Bu etkilerinde galaktozil transferaz aktivitesine etkisi

rol oynar. Postpartum laktasyon döneminde yüksek PRL düzeyi, LH supresyonu yoluyla anovulasyon ve amenoreye neden olur (19).

Amnion sıvısındaki PRL'nin fetoplasental osmoregülasyon ve akciğer gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Desidual dokulardaki PRL yapımını dopamin ve agonistlerinin etkilemediği gösterilmiştir.

PRL eksikliği nadiren görülmektedir. PRL eksikliği olan hastalarda pubertal gelişme olmaz, menstruel sikluslar düzenli değildir ve post partum laktasyon görülmez. Buna örnek olarak aşırı postpartum kanamaya sekonder gelişen akut hipofiz nekrozu sonucu oluşan Sheehan Sendromudur (22).

2.2. Hiperprolaktinemi

2.2.1. Tanımı

Hiperprolaktinemi, kanda prolaktin artışını ifade eden biokimyasal bir terimdir. PRL artışı fizyolojik, farmakolojik veya patolojik nedenlere bağlı olabilir. En sık görülen etken mikroprolaktinomalar olup hiperprolaktinemilerin %40-50 kadarında bulunur, %30 kadarında ise bir neden bulunamaz, idiopattiktir (22).

2.2.2. Sebepleri

PRL yüksekliği;

- otonom sekresyon (hipofizer adenom)
- dopaminin veya dopamin inhibisyonunun azalması (dopamin sentezini ve salınımını veya etkisini bloke eden hipotalamik hastalıklar ya da ilaçlar, hipofiz sapını etkileyen olaylar)
- normal dopaminerjik inhibisyonu baskılayan uyanlar (östrojenler, muhtemelen hipotiroidizm)
- PRL klirensinde azalma (renal yetmezlik) gibi mekanizmalara, bağlıdır.

Çizelge 2.2'de PRL sekresyonun arttığı fizyolojik, patolojik ve farmakolojik durumlar gösterilmektedir.

Çizelge 2.2 PRL sekresyonunun arttığı fizyolojik, patolojik ve farmakolojik durumlar

PRL salgısının arttığı fizyolojik durumlar

- Gebelik,
- Postprandial
- Meme başı stimülasyonu
- Östrojenler
- Hipoglisemi
- Uyku
- Yenidoğanlar
- Cinsel ilişki
- Stress
- Postpartum (emzirme olmazsa 1-7 gün ,olursa laktasyon süresince)

PRL salgısının arttığı patolojik durumlar

Hipotalamik Nedenler

- | | | |
|----------------------|-------------------|----------------|
| -Araknoikt kistler | -Kistik Glioma, | -Sistöserozis |
| -Dermoid kist | -Epidermoid kist | -Histiositozis |
| -Kraniofaringioma | -Nörotüberkülozis | -Pineal tümör |
| -Pseudotümör cerebri | -Sarkoidozis | -Tüberkülozis |
| -Abse | -Anevrizma | |

Hipofizer Nedenler

- | | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| -Akromegali | -Hipotiroidizm | -Histiositozis |
| -Addison Hastalığı | -Lenfoid hipofizitis | |
| -Metastatik tümörler | | |
| -Kraniofaringioma | -Multipl Endokrin Neoplazi | |
| -Nelson Sendromu | | |
| -Cushing Hastalığı | -Hipofizer Adenoma | -Beyin sapı travması |
| -Empty Sella Sendromu | | |

Diğer Patolojik durumlar

- Hipotiroidizm
- Ektopik Sekresyon

- Bronş Karsinomu
- Renal Yetmezlik
- Renal Hücreli Karsinom.
- Hepatik Siroz
- Sarkoidozis

PRL salgısını arttıran farmakolojik etkenler

- Dopamin Antagonistleri
- Nöroleptik ilaçlar(Fenotiazinler, Butirofenonlar, Klorpromazin)
- Trisiklik Antidepresanlar
- Anksiyolitikler(Benzodiazepin)
- Opiatlar
- Antiemetikler(Metoklopramid, Sulpirid,Domperidon)
- Antihistaminikler
- Antihipertansifler(Rezerpin, Metil Dopa, Verapamil)
- Anestezik İlaçlar
- MAO inhibitörleri
- Hormonlar(Estrojenler, Siproteron Asetat, TRH, OKS)
- Simetidin

İdiopatik

- Makroprolaktinemi
 - Diğerleri
-

Hiperprolaktinematik amenoreli veya sadece amenoreli hastalarda PRL yüksekliği araştırılmaya başlanmadan önce mutlaka *gebelik* ekarte edilmelidir. Postpartum 4.-6. aylarda bazal ve stimule PRL düzeyleri normale döner (19).

Hiperprolaktinematik hastalarda dikkatli bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Ancak ilaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde PRL düzeyi beraberinde KBY de olmadıkça, genellikle 100 mikrogram/dl nin altındadır (19).

Primer hipotiroidizimli kadınların %20-30'unda bazal ve stimule PRL yüksekliği vardır ve bu durumun nedeni artan TRH in

PRL sekresyonunu uyarmasıdır. Primer hipotiroidizmde sella tursika genişlemesi ve hipofizer görüntüsü oluşabileceğinden, hiperprolaktinemi her hastada tiroid fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Hipotiroidizm tedavisi ile tablo düzelir. Hiperprolaktinemi hastaların %2-5 kadarı hipotiroidi ile birlikte. Nadiren primer adrenal yetmezlikte de PRL düzeylerinde reversibl bir artış olabilir (23).

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık % 17de hafif düzeyde bir PRL yüksekliği olabilir. Bu durum PCOS'da var olan kronik hiperöstrojenemiye sekonderdir(24). Yine bu hastalarda testosteron düzeyleri de önemli derecede artabilir. PCOS'na bağlı hiperprolaktinemi de bromokriptin kullanmak gerekli değildir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %20-30'unda hiperprolaktinemi görülebilir. Bu durumdaki PRL artışının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte PRL eliminasyonunda bir uzama olması söz konusudur. Renal transplantasyon ve bromokriptin PRL düzeylerini azaltmada yararlı olabilir. Hemodializle PRL düzeyi normalleşmez. Karaciğer sirozunda PRL artışının nedeni anlaşılamamıştır.

Büyük nonfonksiyonel hipofizer adenomlarda, muhtemelen hipofiz sapına baskıyla ve dopaminerjik etkiyi bloke ederek, hafif-orta düzeyde PRL artışı görülebilir. Akromegaliklerin %20-45'inde, Nelson Sendromlarının bazılarında ve nadiren de Cushing Hastalığında PRL artışı görülebilir (19).

2.2.2.1 Geçici (transient) hiperprolaktinemi

Tekrar edilen ölçümlerde PRL düzeyi devamlı yüksek bulunan hastalardan başka bazen de PRL yüksekliğinin geçici (siklus ortasında veya gece) olabileceği ve bu geçici yükselmelerin fertiliteye olumsuz etki edebileceği gösterilmiştir. Siklus ortasında (preovulatuvar) yükselen PRL düzeyinin fertilizasyon ve implantasyonu engelleyebileceği ileri sürülmüştür. Bu artış 1-3 gün sürer preovulatuvar östrojen piki ile çakışır ve 2.5-5 mg bromokriptinle baskılanabilir. Buna karşılık gece yükselen PRL'nin ise luteal yetmezlik ve galaktoreye neden olabileceği gösterilmiştir (25).

Geçici PRL yüksekliği TRH stimulasyonuna aşırı cevap alınması ile ortaya konabilir. Bu tür hiperprolaktinemiler Gizli hiperprolaktinemi olarak da isimlendirilebilir (22).

2.2.2.2. İdiopatik hiperprolaktinemi

PRL artışına neden olabilecek MSS hastalığı veya başka bir etken olmamasına rağmen görülen hiperprolaktinemilerdir. Neden olarak laktotrop hücrelerin hiperplazileri gösterilmektedir.

2.2.2.3. Makroprolaktinemi

Bazı hastalarda hiperprolaktinemi olmasına karşılık menstrüel sikluslar düzenli ve fertilitte sorunu yoktur. Bu hastalarda muhtemel neden farklı PRL moleküllerinin varlığıdır. Büyük moleküllu PRL immünolojik olarak aktif fakat biyolojik olarak inaktiftir. Bu hastalarda big PRL molekül varlığı söz konusudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre makroprolaktin, IgG ile kompleks yapmış prolaktin molekülleridir (26,27). IgG-PRL kompleksinin yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak hiperprolaktinemi geliştii ileri sürülmüştür. Hasta biyolojik olarak normoprolaktinemiktir. Makroprolaktineminin klinik önemi net olarak ortaya konulamamıştır. Büyük-büyük PRL artışından dolayı makroprolaktinemi adını da almaktadır (28).

2.2.2.4. Fluktuasyon gösteren hiperprolaktinemi

Bu hastalarda bazal PRL düzeyi günden güne değişir. Yine bu olgularda laktotropik hiperplazi görülebilir. CT veya MRI görüntüsü PRL sekrete eden adenomu taklit edebilir. Tedaviye başlanılmadan önce hastalar çok dikkatli değerlendirilmeli, gereksiz hipofizer cerrahiden kaçınılmalıdır, tedavi olarak bromokriptin veya klomifen yararlı olabilir (29).

Açlık serum PRL düzeyi artmış bir hasta; gebe, postpartum, sirotik, hipotiroidi, üremik değilse ve ilaç kullanım öyküsü yoksa hipofizer veya hipotalamik hastalık olma olasılığı yüksektir. Non hipofizer tümörlerce ektopik PRL yapımı yok denecek kadar azdır. Hipotalamus ve hipofiz sapı tümörleri orta seviyede PRL artışına (genellikle <150 mikrogr/dl) neden olurlar. Hipotalamik tümörlü hastaların % 20-50'sinde hiperprolaktinemi meydana gelir (19).

2.2.2.5. Prolaktinoma

Hiperprolaktineminin en başta gelen nedeni hipofizin prolaktin salgılayan tümörleri (prolaktinomalar) veya hipofiz hiperplazileridir. Prolaktinomalar hipofizin en sık rastlanan tümörleridir (30). Hiperprolaktinemi olgularının 1/3 ünden fazlasında adenom ile uyumlu radyolojik anormallik mevcuttur. Bu tümörler genellikle saf PRL salgılamakla birlikte bazen hipofizin diğer hormonlarını da salgılandığı mikst tümörler şeklinde görülebilirler. Bu tümörler genellikle iyi huyludur, malign prolaktinomalar son derece nadirdir. Geriye kalan olgularda ise laktotrop hücre hiperplazisi mevcut olup, hipofizde belirgin kitle lezyonu görüntülenemez (31).

Prolaktinömalara daha çok kadınlarda rastlanır. Büyüklük (mikroadenom<10 mm, makroadenom>10 mm), invazyon ve sekretuar aktivite yönünden farklılıklar gösterirler. Kadınlarda daha çok mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde tespit edilirler; bu durum klinik belirtilerin erkeklerde geç farkedilmesine bağlıdır. Yine erkeklerde tümörün kitle etkisine bağlı baş ağrısı ve görme kusurları gibi belirtiler daha sık ortaya çıkar. Mikroadenom ve makroadenom oluşum hipotezleri arasında hipofiz portal sistemindeki dopamin konsantrasyonunda azalma tümörün vasküler izolasyonu veya her ikisi birden sayılabilir (32).

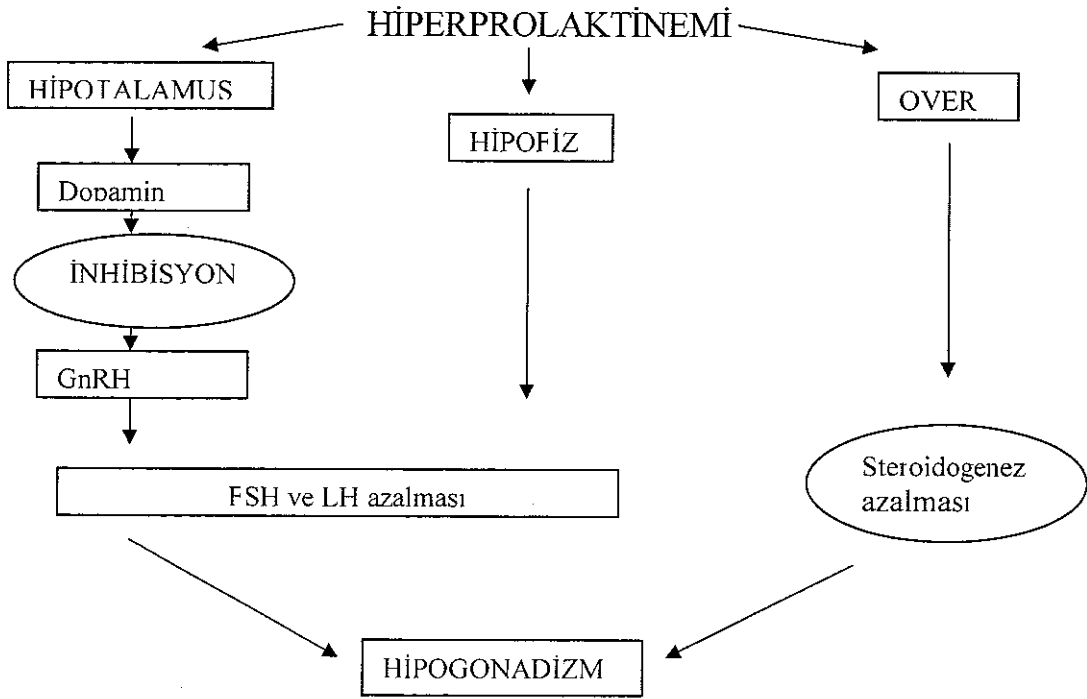
Hipofizin PRL sekresyonu olmayan diğer tümörlerinde özellikle hipofiz sapının etkilendiği tümörlerde, dopaminin laktotrop hücreler etkisi ortadan kalktığı için hiperprolaktinemi meydana gelir.

2.2.3. Hiperprolaktineminin reproduktif fonksiyona etkisi

Hiperprolaktinemiler, hipogonadizme neden olurlar. Hiperprolaktinemideki hipogonadizmin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak gonadal fonksiyonların inhibisyonu aşağıdaki muhtemel mekanizmalarla açıklanmaktadır:

1. Hipotalamusta katekolamin metabolizma bozukluklarına neden olarak GnRH pulsasyonlarını azaltır.
2. Hipofizde PRL direk olarak LH salgısını inhibe eder.
3. Östrojenlerin LH üzerine olan pozitif feed back etkisi engellenir.
4. Adrenal androjenler artar.
5. Gonadotropinlerin overler üzerinde olan etkisi bloke edilir.

Şekil 2.1 Hiperprolaktineminin gonadal fonksiyonu etkileme mekanizması



2.2.3.1. Hiperprolaktinematik hastalarda infertilite ve gebelik

Yukarıdaki bu etkilerin sonucunda hiperprolaktinematik hastalarda, PRL fazlalığının şiddeti ve etkileme süresine göre klinik olarak, follikülogenez aksamaları, luteal faz defekti, oligoovulasyon ve amenore görülür. Amenore görülen olgularda östrojen eksikliği sonucu osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir (25).

Sürekli veya intermittan hiperprolaktinemilerde infertilite oluşabilir. Sürekli hiperprolaktinemili hastalar genellikle hipogonadotropik olup, sıklıkla da ovulasyon meydana gelmemektedir. Tartışmalı olmakla beraber, hiperprolaktinemide luteal faz defektleri ve disfollikülogenezis bulunabileceği belirtilmektedir. Dopamin agonisti ilaçlarla tedaviyle hiperprolaktinemili olguların % 90 dan fazlasında ovulasyon sağlanır, %70-80'inde gebelik şansı oluşur (25).

PRL ve TSH infertil kadının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca hormonlardır. Amenore, amenore + galaktore, amenore + hirsutizm varlığında, anovulatuvar kanamalarda ve gecikmiş pubertede PRL düzeyleri ölçülmelidir.

Normal gebelik sırasında hipofiz bezinin büyüklüğü laktotrop hücre hiperplazisine bağlı olarak %50-70 dolayında artabilir. Gebelik sırasında prolaktinomaların büyüdüğünü bildiren çalışmaların yanısıra tümör boyutlarında artma olmadığını hatta azalma olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Tedavi edilmeyen mikroprolaktinomalı kadınların sadece %1.6'sında gebelik sırasında tümör büyümesine ait semptomların oluştuğu belirlenmiştir (33).

Mikroprolaktinomalı hasta dopamin agonisti kullanmakta iken gebe kalmışsa, ilaç bırakılarak takibe alınır. Gebelik esnasında semptomlar başlarsa ilaç tekrar başlatılır. Ancak makroprolaktinomalı hastalar için bu konuda görüş birliği yoktur. Önceki yıllarda yapılmış çalışmalarda makroprolaktinomalı olguların %40'unda gebelik sırasında tümör büyümesi olduğu bildirilirken, yakın yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın daha düşük olduğu ifade edilmektedir. Bazıları gebelik sırasında

makroprolaktinomaların büyümesini engellemek için gebelik öncesinde cerrahi olarak veya radyoterapi ile tümör küçültülmesini tavsiye etmektedir. Ancak böyle bir tedaviyle hipopituitarizm oluşabileceğinden gebeliğe izin verilmeden önce bromokriptin ile tümör küçültmeye çalışılması daha uygundur. Makroadenomla gebe kalan hastalarda görme alanı defekti hipofizer kanama gibi komplikasyon oranı %35-40 olduğundan bu hastalar aylık görme alanı ve PRL düzeyi ile kontrol edilmelidir. Gebelik sırasında PRL düzeyinin 500 ng/ml'i aşması tümör gelişmesinin ifadesidir. Gebelik sırasında nörolojik semptomlar oluşursa bromokriptin yeniden başlanabilir. Bununla beraber gebelik dönemlerinde hasta, klinik olarak stabil ise PRL ölçümlerinin ve görme alanı ölçümünün gereksiz olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda sadece oluşabilecek semptomların yakından izlenmesi önerilmektedir. Sürekli baş ağrısı, görme alanı kaybı, vizüel veya fundoskopik değişimler olursa MRI önerilmektedir. Bromokriptinin teratojenik etkileri görülmemiştir, ancak diğer dopamin agonisteri hakkında yeterli veri yoktur (33).

Makroadenoması veya mikroadenoması olan kadınların emzirmesinde sakınca yoktur. Hiperprolaktinemili hastaların çoğu gebelik sonrasında gebelik öncesi varolan siklus düzensizliklerine geri dönerler (33).

2.2.4 Tanısı

2.2.4.1. Klinik

Galaktore: Puerperium dönemi dışında meme başından spontan veya palpasyonla süte benzer sıvı gelmesidir. Galaktore unilaterale, bilateral, devamlı veya geçici olabilir. Bazen bu sıvının mikroskop altında incelenerek yağ damlalarının görülmesi galaktore tesbitinde yararlı olabilir. Hiperprolaktinematik hastaların % 50-80'inde galaktore bulunur. Galaktore şiddeti serum PRL düzeyi ile orantılı değildir. Galaktore varlığı hiperprolaktineminin ağırlığını göstermez. Galaktoreli hastaların %49-77'sinde PRL düzeyi yüksek bulunur. Yani galaktore varlığı her zaman hiperprolaktinemi ile birlikte değildir. Galaktorenin menstrüel düzensizlik veya infertilite ile birlikte olması genellikle hiperprolaktinemi göstergesidir. Normoprolaktinematik hastalarda görülen galaktore normal PRL düzeyine

karşı meme dokusunun sensitive artışı ile açıklanmaktadır. Galaktoreli kadınların yaklaşık 1/3'ünde normal mensturasyon bulunur (33).

Menstruel Siklus Düzensizlikleri: Gonadal fonksiyonlarının aksaması sonucu hiperprolaktineminin şiddet ve süresine göre luteal faz defekti, anovulasyon ve amenore ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak genellikle polimenore ve oligomenoreler şeklinde siklus düzensizlikleri görülür (33).

Amenore: Genellikle sekonder olup nadiren primer olabilir. PRL düzeyi normalin 4 katının aşması halinde amenore görülmektedir. Hiperprolaktinemiler klinik olarak %25 oranında sekonder amenorelere %8 oranında oligomenorelere ve %5 oranında da primer amenorelere neden olmaktadır. Tüm amenore olgularının yaklaşık %10 kadarında hiperprolaktinemi görülmektedir. Galaktoreli olan amenoreik olguların yaklaşık 2/3'ünde hiperprolaktinemi saptanır (33).

Hiperandrojenizm: Hirsutizmli kadınların %13-33'ünde hiperprolaktinemi görülür. Özellikle PCOS'lu hastalarda görülen hiperprolaktinemi hafif olup, artmış olan östrojenler sonucu oluşmaktadır. Bazı olgularda da hiperprolaktinemi adrenal androjen artışına neden olarak hiperandrojenizm nedeni olabilmektedir (22).

Hiperprolaktinemiler ile ilgili olarak üç sendrom tarif edilmiştir:

1. Amenore ve galaktore ile birlikte olan hiperprolaktinemilere; Ahumado del Castillo Sendromu,
2. Postpartum dönemde amenore ve galaktore oluşması; Chiari-Frommel Sendromu,
3. Hiperprolaktinemi ile birlikte mikroadenom varlığına; Forbes Albright Sendromu, adı verilir.

2.2.4.2 Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

Prolaktin ölçümü: Hiperprolaktinemi tanısı koyabilmek için PRL düzeyinin saptanması gerekmektedir. PRL Saat 08:00-12:00 arası en düşük düzeyde bulunmaktadır. PRL salgısı uyku haricinde en yüksek değerine yemek sonrasında ulaşır. Yemeklerde de esas PRL artışı protein alımı etkilemektedir. Normal PRL düzeyi 5-27 ng/ml dir (17).

Görüntüleme yöntemleri ile hipofiz ve sella tursikanın değerlendirilmesi: Bir hastada en az iki kez hiperprolaktinemi saptanırsa hipotalamus ve hipofiz yapısı CT veya MRI ile incelenmelidir. Çünkü hiperprolaktinemilerin yaklaşık olarak % 40-50'sinde prolaktinoma etkindir. Genellikle 50ng/ml den düşük düzeylerde prolaktinoma nadir görülmesine rağmen 23 ng/ml kadar minimal PRL artışlarında dahi adenom görülebilir. Bununla beraber PRL'nin 100ng/ml'yi aştığı hallerde tümör olasılığı yüksektir. Ayrıca amenore süresi iki yıldan az ise tümör riski %20 kadarken iki yılı aşarlarda %20 kadardır (17).

Büyük mikroadenom ve makroadenomlarda PRL düzeyleri çoğunlukla 100 ng/ml'nin üzerindedir. Bununla birlikte daha küçük mikroadenomlarda ve sella üzerine ters koni şeklinde yerleşmiş gözden kaçabilecek suprasellar tümörlerde PRL düzeyi daha düşük olabilir (34).

Normalde hipofiz guddesi 7-9 mm dir. Glandın üzeri düz veya konkavdır. "Konveksleşme" adenomu düşündürmelidir. Radyolojik olarak saptanan görüntü adenom olarak isimlendirilmektedir. Ancak bu terminoloji tam olarak doğru değildir. Çünkü histolojik tanı konmamıştır ve ayrıca hipofizin gerçek neoplastik hastalığı çok nadirdir. Gerçek hipofiz adenomu hipofiz içinde kapsüllü ayrı bir odaktır. Halbuki hiperprolaktinemili hastalarda görülen anomali laktotrop hücrelerin nodüler hiperplazisidir ve kapsülsüzdür. Bu nedenle bu lezyonların tümör veya adenom olarak isimlendirilmesi yanlış olup, böyle lezyonların prolaktinoma olarak isimlendirilmesi önerilmektedir. Görüntüleme teknikleri ile saptanan bir hipofiz adenomunun, prolaktinomadan başka bir adenom olup olmadığı konusunda ayırıcı tanı için ileri testler gerekebilir. GH ve ACTH salgılayan adenomlarda bazal GH düzeyi ölçümleri veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümleri yararlı olabilir.

Nadiren FSH ve LH salgılayan adenomlarda gonodotropin ölçümleri ile ortaya konabilir. Görüntüleme yöntemleri ile supra sellar yayılıra saptanırsa , optik sinir kompresyonunu ortaya koyabilmek için görme alanı ölçülmelidir. Görme alanındaki kayıp oranı tedavinin medikal veya cerrahi olması konusunda yönlendirici olabilir (33).

MRI, sellar ve suprasellar alanı görüntülemek için kullanılan optimal tekniktir. Tomografiye oranla daha küçük lezyonları göstermesi ve radyasyon açısından tomografiden daha avantajlı olmasına karşılık pahalı bir yöntemdir. MRI' de prolaktinomanın başlıca bulgusu düşük dansiteli bir lezyon görüntüsü şeklindedir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonraki görüntüler daha sağlıklı sonuçlar verir. Hem CT hem de MRI hiperplazileri ve küçük prolaktinomaları ayırma da yetersizdir, ancak MRI hipofiz adenomlarını görüntülemeye daha üstündür(35). Fakat sella deformiteleri, kemik yapılar CT ile daha iyi görülebilmektedir. CT 3 mm'e ye kadar olan lezyonları gösterebilir. Bu nedenle hiperprolaktinemi nedeninin idiopatik mi yoksa hipofizer bir tümöre mi bağlı olduğu ortaya konur. Hipofiz tümörleri çaplarına göre ikiye ayrılır: Çapları 1 cm den küçük olanlara mikroadenom büyük olanlara da makroadenom denir (36).

2.2.5. Tedavi

Hiperprolaktineminin tedavisi altta yatan etiolojiye göre değişir. Fonksiyonel hiperprolaktinemide, mikroadenomda ve makroadenomda uygulanacak tedavi şekilleri farklıdır. Fonksiyonel hiperprolaktinemide esas sorun hastanın gebelik planlayıp planlamadığı veya hipoöstrojenemi semptomları bulunup bulunmadığıdır. Bir dopamin agonisti olan bromokriptinden önce bu gibi hastalar sadece izlenmekle yetinilmek durumundaydı. Ancak daha sonraları hem hipoöstrojenemi hemde hiperprolaktineminin kemikte demineralizasyona neden olduğu ileri sürülmüş ve dolayısıyla fonksiyonel hiperprolaktineminin tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bir çalışma da bromokriptin tedavisi ile kemikteki demineralizasyonun geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir(37). 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 düzeylerinin normal sınırlarda sürdürmek zordur (32).

Hiperprolaktinemi tedavisinde; hastalığın semptomatik (amenore, adet düzensizlikleri, infertilite) olup olmaması, adenom varlığı, çocuk istemi önem taşır. Asemptomatik olguların tedavisinde tedavi endikasyonları konusunda fikir birliği yapılır. Bu nedenle sadece PRL fazlalığı tedavi için tek kriter değildir. Semptomatik ve/veya adenomlu hastaların tedavisi gerekmektedir.

2.2.5.1. Observasyon (gözleme)

Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda semptom yoksa, hiperprolaktinemi nedeni ilaç kullanımı renal hastalık veya hipotiroidizm gibi sekonder bir etkene bağlı ise ve hasta en azından 2 ay ara ile de olsa adet göre biliyorsa tedavi gerekmez. Tedavi edilmeyen olgularda %30-55 PRL düzeyi azalırken, %20-37 oranında artış görülmüştür. Bunun yanında radyolojik bulgularda %15 olgu normale gerilerken, %22 olguda ilerleme görülmüştür. Bu arada mikroadenomların, makroadenoma dönüşme riskinin %5'den az olduğu ve genellikle spontan remisyon oranının da %10 kadar olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle hipöstrojenizme neden olmayan ve fertilité sorunu olmayan hastaların tedavisinin gereksiz olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalar 6 ay veya bir yıl aralıklarla izlenmelidir. Ancak hastaların izlenmesinde PRL ölçümleri yeterli bilgi vermez. Bu nedenle radyolojik değerlendirmede gerekir. Galaktoreden başka semptom vermeyen olgularda, hasta bu durumdan şikayetçi ise üç hafta süre ile dopamin agonisti kullanılabilir (38).

Sellar anomalisi bulunmayan hiperprolaktinemili hastalarda prolaktin adenomu gelişmesi nadirdir. Bununla beraber pek sık olmayan aralıklarla sellanın görüntüleme yöntemleri ile kontrolü gereklidir. Çünkü PRL düzeyi selladaki oluşabilecek değişikliklerle uyumlu değildir (35).

Gebe kalmak isteyen hiperprolaktinematik hastalarda hipöstrojenizmde söz konusu ise dopaminerjik tedavi yerine östrojen replasman tedavisi veya oral kontraseptif verilmesi önerilmektedir. Eksojen östrojen kullanımının prolaktin adenomlarının gelişimine yol

açmadığı hatta bazı hastalarda adenom boyutlarının küçüldüğü gösterilmiştir. Ancak bu hastalar yakından izlenmeli PRL artışında tedavi kesilmelidir. ERT kesildiğinde PRL düzeyi azalma gösterir (19).

2.2.5.2 Medikal tedavi

Semptomatik hiperprolaktinemilerde adenom boyutları ne olursa olsun ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir. Hiperprolaktinemi tedavisinde *dopamin agonistleri* kullanılmaktadır. Sıklıkla uygulanan tedavi yöntemi kronik medikal tedavidir. Makroadenomlarda dahi operasyon öncesinde tümör boyutlarını azaltmak için uygulanabilir. Makroprolaktinomalı az sayıdaki- bazı hastalarda normoprolaktinemi sağlayabilmek için aylarca yüksek dozda bromokriptin vermek gerekebilir. Serum PRL düzeylerinin normale dönmesiyle genellikle klinik semptomlar düzelir; galaktore kaybolur veya azalır, eğer gonodotropin eksikliği yoksa gonadal fonksiyonlarda normalleşir (39). Dopamin agonisti ilaçların tümör boyutunu küçülttüğü ve bunun neticesi görme alanı kusurlarının ve diğer hipofizer fonksiyonlarında düzeldiği gözlenmiştir. Ancak bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Başlangıçta dopamin agonistlerinin tümörde nekroz oluşturduğu ileri sürülmüşse de düzelme gösteren birçok hastada pituiter apopleksiye ait herhangi bir belirti görülmemiştir ve histolojik incelemelerde infarkrüs tespit edilememiştir. Bromokriptinin kesilmesiyle geri dönen granüllü endoplazmik retikulum ve golgi apareyinde hızlı involüsyon görülmesine dayanarak, tümör boyutlarındaki küçülmenin sebebi olarak laktotrop hücre boyutundaki azalma ileri sürülmüştür. Bromokriptinin inhibitör etkisinin hangi intrasellüler 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. Bu sistemde kalsiyum, fosfotidilinositol ve protein C gibi diğer mediatörlerinde rolü olabilir. Bromokriptinin antimitotik etkilerinde olması muhtemeldir. Ancak ilacın kesilmesinden sonra hiperprolaktineminin nüksü bu varsayımlara zıtlık teşkil etmektedir (39).

Bir dopamin agonisti olan Bromokriptin semisentetik bir ergot türevidir olup hipofiz laktotrop hücrelerindeki dopamin D2 reseptörlerini stimüle ederek serum PRL düzeylerinin azalmasını sağlar(40). Bromokriptine duyarlılık hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Bu durum tümör hücrelerindeki dopamin reseptör sayısının değişkenliği veya birtakım postreseptör olaylara bağlanmıştır(41). Son yıllarda D2 reseptörü bulunmayan bromokriptine dirençli adenomların nöral growth faktör (NGF) reseptörleri taşıdığı belirlenmiştir(21). 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 (39).

Bromokriptin hastaların yaklaşık % 70 inde yan etkilere neden olmaktadır. Bromokriptin tedavisinin başlangıcında bulantı(%50), baş ağrısı (%20), baş dönmesi (%20), nasal konjesyon(%5), konstipasyon(%5) ve ortostatik hipotansiyon, çok nadiren de psikoz gibi yan etkileri nedeniyle, tedaviye küçük dozlarla (1.25 mg) başlanarak tedrici artışla etkili tedavi dozuna (2x 2.5 mg) çıkılmalıdır. Bromokriptinin yemekle alınması absorpsiyonu geciktirerek yan etkilerin azalmasında yararlıdır. Yan etkiler sorun yarattığı takdirde tedavi ajanını değiştirmekte bir çözüm olarak önerilmektedir.

Bromokriptinin yan etkilerinin azaltılması amacıyla bromokriptinin yeni formulasyonları hazırlanmıştır : Aylık enjeksiyon ve günde tek doz. Bunlarda da yan etkiler benzer olup enjektabl formunda yan etkiler ilk 24 saatte görülmektedir. Bu maddenin in vivo total kitle degradasyon ömrü 3 aydan azdır. Üstelik bu formulasyonla serum bromokriptin düzeyi oral forma göre daha yüksek bir seviyeye ulaşmaktadır. Bu form ayda bir 50-250 mg dozda intramuskuler verilerek uygulanır. Enjektabl formu genelde daha iyi tolere edilir ve oral forma eşdeğer etkinlik sağlamaktadır. Bromokriptinin vaginal tablet olarak uygulanmasıyla da iyi absorbe edildiği gösterilmiştir, ancak bu uygulama rutine girememiştir. Vaginal yolla uygulama özellikle oral bromokriptini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.

Bromokriptin alan mikroadenomlu hastalarda prolaktin seviyeleri normalleştikten 6-12 ay sonra MRI tekrarlanmalıdır. Normal PRL seviyesi ve

adet düzeninin düzelmesi tümörün tedaviye cevabının bir ispatı olarak kabul edilmemelidir. Ek MRI sadece yeni semptomları değerlendirmek amacıyla uygulanmalıdır (39).

Diğer dopamin agonistleri(lisuride, tergurid, metergolin, dihidroergokriptin, pergolid, kabergolin, kuinagolid....) oral yolla kullanıma uygun olup klinik kullanıma girmiş veya deneme aşamasında olan ilaçlardır. Bunlardan lisuride etkinlik ve etki süresi bakımından bromokriptine benzemektedir.

Lisuride, önceleri antiserotinerjik olarak bilinirken sonraları kuvvetli bir dopamin agonisti olduğu ortaya konmuştur. Genellikle günde 2 doz şeklinde kullanılır. Yüksek dozlarda uyku hali ve bulantı gibi bromokriptine benzer yan etkiler görülür.

Metergolin ve dihidroergokriptin bromokriptine göre daha az yan etkilere sahiptir, ancak etkinlikleri daha düşüktür.

Kuinagolid(Norprolac, CV 205-502) nonergot dopamin agonistidir. Bromokriptine dirençli olan veya tolere edemeyen olgularda kullanılabilir, D2 reseptörlerine bağlanma afinitesi bromokriptinden daha fazladır. Bromokriptine benzer şekilde serum PRL düzeyini azaltır, tümör boyutunu küçültür. Günlük dozu 75-300 mg arasında değişmektedir. Yan etkileri bromokriptine oranla daha azdır.

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

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

Somatostatin Analogları normal PRL sekresyonunu etkilemezken özellikle Growth Hormon/PRL sekrete eden mikst tümörlerde olmak üzere, patolojik PRL sekresyonunun oktreotidle suprese olabileceği ileri sürülmüştür.

Medikal tedavi başlagıcından itibaren birkaç gün veya hafta sonra PRL düzeyi normale iner, bazen bu süre 6 ay olabilir, bazı hastalarda da direnç gelişir. Tedavi süresi genellikle 12-14 haftadır.

Medikal tedavi ile mikroprolaktinomada veya idiopatik hiperprolaktinemili %80-95 hastada prolaktin düzeyi normale iner. %85 hastada da over fonksiyonları normale döner. Bu arada infertilite sorunu bulunan hastaların tedavisinde prolaktin düzeyi fazla düşürülmemelidir. Çünkü aşın supresyonda gonadal fonksiyonu olumsuz etkilemektedir.

Makroadenomlu hastalarda ise prolaktin düzeyi %65-85 hastada, gonadal fonksiyon da %50-90 hastada normale döner. Tümör boyutlarında küçülme ise %70-90 hastada ilk 2 hafta içinde saptanır. Eğer varsa baş ağrıları 48 saat içinde, görme defekti ise birkaç günde düzelir. Tümör boyutlarındaki küçülme ile prolaktin seviyesi arasında ilişki yoktur. Tedavi kesildikten sonra prolaktin düzeyi birkaç haftada eski düzeyine yükselir ancak bazı hastalarda prolaktin düzeyi birkaç ay veya yıl normal veya hafif yüksek kalabilir. Genellikle medikal tedavi sonrasında hastaların % 10-20 si normale döner, %20 hastada hiperprolaktinemi geriler ve menstürel siklus normale döner, geri kalan hastalarda semptomlar başladığında tekrar medikal tedaviye başlanmalıdır.

Dopamin agonistleri ile makroadenomlarda maksimal küçülme ile ilk 3 ayda sağlanmakta, daha sonraki dönemde küçülme daha yavaş oranda olmak üzere devam etmektedir. Ancak mikroadenomlarda %50 makroadenomlarda %80 oranında rekürrens görülmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi öneren otörler vardır.

2.2.5.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi genellikle; medikal tedaviyi tolere edemeyen, medikal tedaviden sonuç alınamayan sekretuar olmayan hipofiz adenomlarında ve görme alanını bozan parasellar yayılım gösteren tümörlerde tercih edilmektedir.

Makroadenomlarda cerrahi tedavi olarak transsfenoidal yolla prolaktinoma çıkarılır. Bazı suprasellar yayılım gösteren hastalarda transfrontal yol gerekebilir. Mikroprolaktinomalarda %60-80, makroprolaktinomalarda %25-46 oranında PRL düzeyi normale inmektedir. Cerrahi tedavide majör komplikasyonlar; infeksiyon, diabetes insipitus, serebrospinal sıvı kaçağı, panhipopitüitarizm ve kalıcı PRL yüksekliğidir. Cerrahinin en önemli dezavantajı tümör rekürrensi ve hiperprolaktinemidir. Cerrahi tedavi sonrasında 5 yıllık sürede tümör rekürrensi mikroprolaktinomalarda %5-50, makroprolaktinomalarda ise %16-80 kadardır. Bu nedenle hastalar cerrahi tedavi sonrası yılda bir kez radyolojik olarak kontrol edilmelidir. Bu nedenle prolaktinomalarda primer tedavi olarak genellikle medikal tedavi tercih edilmektedir.

2.2.5.4. Radyoterapi

Radyoterapi komplikasyonları arasında optik sinir hasarı, kiasma yaralanmaları, beyin nekrozu ve hipopitüitarisimidir. Bu nedenle radyoterapi genellikle ya diğer tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda veya makroprolaktinomalı hastalarda medikal ve cerrahi tedaviye kombine olarak uygulanmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında, primer ve sekonder infertilite nedeniyle başvuran 450 hastadan, "hiperprolaktinemi" tanısı almış 61 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

-
- Tiroid fonksiyonları normal sınırlarda olması
 - Serum PRL seviyelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olmaması
 - Bilinen hipofiz adenomu tanısı olmaması
 - Serum prolaktini vermesi için ön kriterlerin olması
 - Primer veya sekonder infertilite nedeniyle başvuru
-

Bu çalışmada, serum prolaktin ölçümü sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğinden Çizelge 3.2'de sözü edilen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grubu

-
- Tiroid fonksyon bozukluğu olması
 - Serum PRL seviyelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olması
 - Hipofiz adenomu tanısı almış olması
 - İnfertilite problemi olmaması
 - Serum PRL ölçümü için ön kriterlere sahip olmaması
 - Polikistik over sendromu tanısı olması veya yapılan tetkiklerde PCOS saptanması
-

Çalışmanın tipi

Hiperprolaktinematik infertile hastalarda makroprolaktinemi insidansını saptamak için Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine gelen hastalar üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmadır.

Hiperprolaktinemi tespit edilen ve uygun kriterleri taşıdığı saptanan hastaların demografik özelliklerini elde edebilmek için öyküleri alındı. Hastalara hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek semptomlar soruldu. Veriler kaydedildi.

Hiperprolaktinemisi olan çalışma dahilindeki hastaların serum prolaktin düzeyleri için alınan kan numunesinden PEG presipitasyon tekniği uygulanarak tekrar serum prolaktin seviyeleri ölçüldü. Veriler kaydedildi.

PEG presipitasyon tekniği kullanılarak ölçülen serum prolaktin seviyesi halen yüksek olan hastalar uygun tetkik ve tedavi protokollerine alındı. PEG presipitasyon tekniği kullanılarak ölçülen serum prolaktin seviyeleri normal saptanan hastalara ileri tetkik ve tedavi uygulanmadı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için "SPSS for Windows 10.0" yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, kategorik veriler ile frekans ve yüzde olarak ifade edildi.

Hastalar serum PRL seviyelerinin üç grupta toplanması sonrasında, bu gruplara dağıtılarak değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Daha önce tanımlandığı üzere çalışma kriterlerine uygun hiperprolaktinematik infertil hastalar çalışmaya dahil edildi. Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, serum prolaktin seviyelerini değiştirebilen medikasyon kullananlar ve serum prolaktin ölçümü için gerekli koşulları sağlayamamış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çizelge 4.1'de hastaların hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek şikayetleri azalan sıklıkta verilmiştir.

Çizelge 4.1 Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru şikayetleri

Oligomenore
Galaktore
Amenore
Polimenore
Yakınma Ø

Çalışma kriterlerine uygun hasta, PEG presipitasyon ile serum prolaktin düzeyleri bakıldıktan ve diğer rutin infertilite çalışması yapıldıktan sonra uygun görüntüleme yöntemine, hiperprolaktinemi tedavisine ve infertilite tedavisine yönlendirildi.

Hastaların yaş dağılımı 19-41 yaş arasındaydı. Yaş ortalaması $29,3 \pm 4,9$ (ortalama \pm SD, yıl) olarak saptandı.

Hastaların hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek şikayetlerinin prolaktin düzeylerine göre dağılımı Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2 Hasta şikayetlerinin PEG presipitasyon yöntemi ile saptanmış hiperprolaktinemi gruplarına göre dağılımı

| PRL düzeyi | oligomenore | galaktore | amenore | polimenore | yakınmaØ |
|------------|-------------|-----------|---------|------------|----------|
| >100µg/L | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 51-75µg/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 31-50µg/L | 5 | 2 | 1 | 0 | 11 |

Hastalar prolaktin yüksekliklerine göre Çizelge 4.3'de gösterildiği üzere üç grupta toplandı.

Çizelge 4.3 Prolaktin yüksekliğine göre hastaların sınıflandırılması ve dağılımı

| | % | n |
|--|------|---------|
| Belirgin PRL yüksekliği (>100µg/L) | 8,1 | (5/61) |
| Orta düzey PRL yüksekliği (51-75µg/L) | 22,9 | (14/61) |
| Hafif düzey PRL yüksekliği (31-50µg/L) | 69 | (42/61) |

Çizelge 4.3'de de görüldüğü üzere hastaların %69'unda hafif düzeyde hiperprolaktinemi mevcut iken sadece % 8,1'inde belirgin PRL yüksekliği saptanmıştır.

Hastaların, PEG presipitasyon yöntemi ile serum prolaktin düzeyleri ölçüldükten sonra gerçek hiperprolaktinemisi olduğu saptanan hasta sayısı 30 olarak bulundu. Hastaların gerçek serum prolaktin yüksekliğine göre sınıflandırılması ve dağılımı çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4 PEG presipitasyon yöntemi ile gerçek prolaktin yüksekliği saptanan hastaların prolaktin yüksekliklerine göre sınıflandırılması ve dağılımı.

| | % | n |
|--|------|---------|
| Belirgin PRL yüksekliği ($>100\mu\text{g/L}$) | 3,3 | (1/30) |
| Orta düzey PRL yüksekliği ($51-75\mu\text{g/L}$) | 20 | (6/30) |
| Hafif düzey PRL yüksekliği ($31-50\mu\text{g/L}$) | 76,7 | (23/30) |

Elde edilen veriler ışığında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında, primer ve sekonder infertilite nedeniyle başvuran 450 hastada rutin serum PRL ölçümü ile elde edilen hiperprolaktinemi insidansı %13,5 olarak hesaplanmıştır. Bu başvuran 450 hastadaki gerçek hiperprolaktinemi insidansı ise % 6,6 olarak hesaplanmıştır. Rutin serum PRL ölçümü sonucu hiperprolaktinemi saptanan hastalarda ise makroprolaktinemi insidansı % 50,8 olarak hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Prolaktinin geçen onlarca yıl içerisinde birçok fonksiyonu tanımlanmıştır. Bunlardan anahtar rol oynayan bazı fonksiyonları ise özellikle prolaktin reseptörü silinmiş transgenik farelerden sağlanmıştır. Prolaktin reseptörü olmayan farelerde özellikle meme bezini, gonadal ve genital traktus fonksiyonlarını etkileyen birçok reproduktif anormallik gözlemlenmiştir(42,43). Bu farelerde meme dokusundaki değişiklikler sıralanacak olursa: alveolar gelişim ve duktal dallanma paterninin oluşmaması, süt gen proteinin olmaması ve emzirememe sayılabilir. Premayotik oosit ovulasyonu, preimplantasyon oosit gelişiminde azalma ve embriyo implantasyon kaybı gibi multipıl reproduktif anormalliklere de rastlanılır. Bu anormalliklere ek olarak bu farelerde yavrularına karşı annelik davranışında da kötü yönde bozulmalar da gözlemlenmiştir(42).

Referans laboratuvar değerlerinin üzerinde PRL seviyelerinin bulunması yani "biyokimyasal hiperprolaktinemi" popülasyonun yaklaşık %10'unda tanımlanabilir. Bu nedenle özellikle hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek galaktore, oligomenore, amenore, infertilite gibi semptomları olanlarda serum prolaktin ölçümü zorunludur.

Klinik olarak belirgin hiperprolaktinemisinin ortaya çıkışı çalışılan popülasyona bağlıdır. Hiperprolaktinemi prevalansı seçilmemiş sağlıklı popülasyonda %0.4 bildirilebilirken, bu oran aile planlaması kliniklerine başvuran hastalarda %5 olarak bildirilmiştir (1). Bu oranlar hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek semptomları olanlarda çok daha yüksek saptanabilmektedir. Örneğin amenoresi olan hastaların %9'unda, galaktoreesi olan hastaların %25'inde ve hem amenore hemde galaktoreesi olan hastaların yaklaşık % 70'inde hiperprolaktinemi saptanabilmektedir (1).

Biyolojik olarak aktif prolaktine bağlı hiperprolaktinemide klinik sendrom prolaktinin esas olarak meme ve gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Hiperprolaktinematik hastaların, çeşitli yayınlarda farklı oranlar verilsede, yaklaşık %90'ına varan kısmında galaktore görülebilmektedir. Hiperprolaktinemisinin antigonadal etkisi ise esas olarak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

pusatilitisini engelleyerek LH ve FSH sekresyon mekanizmasını bozmasından kaynaklanmaktadır(44). Bunun sonucunda menstrual bozukluklar ve anovulatuvar infertilite gelişebilmektedir.

Whittaker ve arkadaşları (8) ilk olarak hiperprolaktinemi olup, amenore, galaktore ve infertilite gibi klinik sorunları olmayan bir hastada jel kromatografi yöntemi ile büyük-büyük prolaktinin serumdaki esas prolaktin formu olduğunu saptamışlardır. Jackson ve arkadaşları ise prolaktin seviyeleri ancak bir prolaktinomadaki kadar yüksek olabilecek bir hastada esas sebebin büyük-büyük prolaktin olduğunu saptamışlar ve buna makroprolaktin adını vermişlerdir.

Makroprolaktineminin patogenezi halen çözümlenmiş değildir. Bazı çalışmalarda ise sebebin anti-PRL antikolar olabileceği belirtilmiş hatta makroprolaktinemiden esas sorumlu olduğu söylenmiştir (45,46).

Hiperprolaktinemi vakalarının yaklaşık %8,5-40 arasındaki kısmı 'idiopatik hiperprolaktinemi' olarak bildirilmektedir çünkü hiperprolaktinemi sebebi bilinmemektedir (47,48). Makroprolaktinemi de bu grupta değerlendirilmekte olup hastaların yaklaşık %16'sını sebebin anti-PRL antikolara bağlı olduğu gösterilmiştir (28).

Björro ve arkadaşları(4) rutin tanıda 605 hastayı incelemişler ve 157 hastada (%26) artmış makroprolaktin seviyeleri bulmuşlardır. Leslie ve arkadaşları (49) ise 1225 hiperprolaktinematik hastanın 322'sinde (%26) makroprolaktinemi saptamışlardır.

Valette-Kasic ve arkadaşları (50) 1106 hiperprolaktinematik hastadan 368'ine klinik bulgularda uyumsuzluk olması nedeniyle jel kromatografi yöntemi ile makroprolaktin bakmışlar ve 106 hastada makroprolaktinemi saptamışlardır. Sonuçta hiperprolaktinematik hasta grubunda makroprolaktinemi insidansı en az %10 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu risk altındaki bir grubu temsil etmektedir (infertil hastalar). Bu nedenle hiperprolaktinemi görülme insidansının normal sağlıklı popülasyondan daha yüksek olacağı aşikardır. Nitekim çalışmada hiperprolaktinemi insidansı %13,5

bulunmuştur. Ancak bu değer gerçek hiperprolaktinemi insidansına bakıldığında (%6,6) yanıltıcıdır. Hiperprolaktinematik hastalarda makroprolaktinemi insidansının %50,8 gibi yüksek oranda saptanması, rutin infertilite çalışması sırasında hiperprolaktinemi saptanan olgularda mutlaka PEG presipitasyon ile serum prolaktinin ölçülerek hastanın gerçekten hiperprolaktinematik olup olmadığının incelenmesi gerekliliğini doğurmaktadır.

Bu çalışmanın bazı zayıf noktaları da mevcuttur. Öncelikle hasta sayısı daha önce literatürde yayınlanmış çalışmalardan azdır. Ayrıca literatürdeki yayınlarda genellikle makroprolaktinemiye saptamada gold standart yöntem olan jel kromatografi tekniği kullanılmıştır. Biz bu çalışmaya kliniğimizde PEG presipitasyon ile serum prolaktini ölçümleri başladıktan hemen sonrasında başladığımız için şimdiye kadar başvuran hastaları çalışmaya dahil edebildik. Bu nedenle bu çalışmanın devamı olabilecek çalışmalarda hasta sayısı bakımından daha zengin bir popülasyon sağlanabileceği aşikardır. PEG presipitasyon yönteminin ise hızlı, ucuz ve her hastaya uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle ve özellikle infertile hastalarda tedavi protokollerinin kısa olduğu düşünüldüğünde çalışmamız açısından jel kromatografi yöntemine üstün olduğu söylenebilir.

Bu çalışmanın en önemli avantajlarından biri ise zaten infertilite tedavisi gibi maliyeti yüksek bir tedavi programında olan hastalarda gerçek hiperprolaktinematik hastaları seçerek gerekli tetkik ve tedaviye yönlendirerek, gereksiz mali yükten ve ilaç yan etki ve komplikasyonlarından hastalar korunmuştur.

Ayrıca makroprolaktinemi insidansının %50,8 gibi yüksek bir oranda görülmesi rutin jinekoloji pratiği uygulayan hekimler için de hiperprolaktinematik hastaya yaklaşımda daha farklı stratejiler belirlemelerine neden olacaktır.

ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında, primer ve sekonder infertilite nedeniyle başvuran 450 hastadan, "hiperprolaktinemi" tanısı almış 61 olgu çalışmaya dahil edildi. Buradaki sayının sınırlı olmasının nedeni PEG presipitasyon yöntemi ile serum prolaktin ölçümlerinin belirtilen tarihlerden kısa süre önce yapılmaya başlanmış olmasıdır.

Hastaların yaş dağılımı 19-41 yaş arasındaydı. Yaş ortalaması $29,3 \pm 4,9$ (ortalama \pm SD, yıl) olarak saptandı.

Hastalarda en sık görülen şikayet bir gonadal fonksiyon bozukluğu göstergesi olan oligomenore idi. Galaktore ise gerçek hiperprolaktinemik hastalardan (n=30) sadece iki tanesinde gözlemlendi.

Olgular prolaktin yüksekliklerine göre sınıflandırıldılar ve rutin ölçüm ile hiperprolaktinemisi olanlar ile gerçek hiperprolaktinemisi olanların dağılımı yapıldı (Bkz. Çizelge 4.3 ve 4.4).

Gerçek hiperprolaktinemisi olan olgular gerekli ileri tetkik ve tedaviye yönlendirilirken, geriye kalan hastalara durumlarına uygun infertilite tanı ve tedavi işlemleri başlatıldı.

Sonuç olarak başvuran 450 hastada rutin serum PRL ölçümü ile elde edilen hiperprolaktinemi insidansı %13,5 olarak hesaplanmıştır. Bu başvuran 450 hastadaki gerçek hiperprolaktinemi insidansı ise % 6,6 olarak hesaplanmıştır. Rutin serum PRL ölçümü sonucu hiperprolaktinemi saptanan hastalarda ise makroprolaktinemi insidansı % 50,8 olarak hesaplanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Josimovich JB, Lavenhar MA, Devanesan MM, Sesta HJ, Wilchins SA, Smith AC. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. *Fertil Steril* 1987;47:785-91.
- 2) Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep;59(3):339-46.
- 3) Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:542-50.
- 4) Bjørø, T., Mørkrid, L., Wergeland, R., Turter, A., Kvistborg, A., Sand, T. & Torjesen, P. (1995) Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150–170 kD PRL). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 55, 139–147.
- 5) Leite, V., Cosby, H., Sobrinho, L.G., Fresnoza, A., Santos, M.A. & Friesen, H.G. (1992) Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, 37, 365–372.
- 6) Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Jan;14(1):11-23, v. Review.
- 7) Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1085–90.
- 8) Whitaker, M.D., Klee, G.G., Kao, P.C., Randall, R.V. & Hesser, D.W. (1983) Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 58, 826–830.
- 9) Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003 Jul;92(3):171-7.
- 10) Hattori, N. (1996) The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 586–590.
- 11) Hattori, N. & Inagaki, C. (1997) Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL–

- immunoglobulin G complex *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3107–3110.
- 12) John, R., McDowell, I.F.W., Scanlon, M.F. & Ellis, A.R. (2000) Macroprolactin reactivities in prolactin assays: an issue for clinical laboratories and equipment manufacturers. *Clinical Chemistry*, 46, 884–885.
 - 13) Smith, T.P., Suliman, A.M., Fahie-Wilson, M.N. & McKenna, T.J. (2002) Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 5410–5415.
 - 14) Olukoga, A.O. & Kane, J.W. (1999) Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clinical Endocrinology*, 51, 119–126.
 - 15) Fahie-Wilson, M. & Soule, S. (1997) Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Annals of Clinical Biochemistry*, 34, 252–258.
 - 16) Pinto, L., Evans, M., Hanna, F. & Scanlon, M. (2002) The use of the domperidone test in differentiating macroprolactinaemia from true hyperprolactinaemia. Presented at the Annual Meeting of the British Endocrine Societies, 2002: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0003/ea0003p57.htm>.
 - 17) Riddle O, Bates RW, Dykshom S. The preparation, identification and assay of prolactin. A hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 1993; 105:191-6.
 - 18) Lebrun Y, Luyckx FH, Brue T. An immunologic etiology for hyperprolactinemia 1999 *Sep Med*
 - 19) Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. in: Isselbacher K.J, Braunwald E, Wilson JD, eds. *Harrison's Principles of internal medicine*, 1 ed New York: McGraw-Hill Co, 1998:1974.
 - 20) Hagen IC, Amaout MA, Scherzer WJ, et al Antisera to vasoactive intestinal polypeptide inhibit basal prolactin release from disturbed anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology* 1986; 43:642

- 21) Blackwell RE, Guillemin R. Hypotalamic control of adenohipophyseal secretions. *Annu Rev Physiol* 1973; 35:357
- 22) Blackwell RE. Hyperprolactinemia evolution and management *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:105
- 23) Davies PH. Drug related hyperprolactinemia. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997; 16:83.
- 24) Pastor CL, Griffin KML, Aloï Sa, et al. Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:582
- 25) Falk RJ, Anderson E. Luteal phase hyperprolactinemia *Int J Fertil Menopausal Study* 1994;130:438.
- 26) 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.
- 27) Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin- a new cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:43 8
- 28) Hattori NJ, Kekiubo K, Shihara 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
- 29) Harrison FR, O'Moore A, Mosurski K, et al. Intermittent Hyperprolactinemia and the unexplained infertile couple: a placebo-controlled study of combined c. citrate. *Infertility* 1986;9:1.
- 30) Aron DC, Tyrell JB, Wilson CB. Pituitary tumors. Current in diagnosis concepts in diagnosis and management. *West J Med* 1995; 162:340.
- 31) Bayindir C, Balak N, Gazioglu N. Prolactin-secreting carcinoma of the pituitary: clinicopathological and immunohistochemical study of a case with intracranial and intraspinal dissemination *Bre Neurosurg* 1997;1 1:350.
- 32) Weiss MH, Teal J, Gott P, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow up. *Neurosurgery* 1983;12:180
- 33) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* Leon Speroff, MARC A. FRITZ ISBN: 0781747953 2004 Lippincott Williams & Wilkins
- 34) Freeman ME, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure function and regulation, *Physiol Rev* 2000 Oct;80: 1523-631

- 35) Baker HL, Bergquist TH, Kispert DB, et al. MRI in a routine clinical setting. *Mayo Clin Proc* 1995; 60:75.
- 36) Vannier MW, Marsh JL, Waren JO. Three dimensional CT reconstruction images for craniofacial surgical planning and evaluation. *Radiology* 1984; 150:179.
- 37) Di Somma C, Colan A, Samo A, et al. Bone marker and bone density response to dopamin agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:807.
- 38) 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.
- 39) Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinomas. *Drugs* 1996 ; 51: 954.
- 40) Wood DF, Johnston DG. Dopamine, the D2 receptors and pituitary tumors. *Clin Endocrinol Metab* 1991;35.
- 41) Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;69.
- 42) Kelly PA, Binart N, Lucas B, et al. Implications of multiple phenotypes observed in prolactin receptor knockout mice. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:140-145.
- 43) Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19:225-268
- 44) McNeilly AS. Prolactin and the control of gonadotrophin secretion. *J Endocrinol* 1987; 115:1-5.
- 45) Hattori N, Ikekubo K, Ishihara I, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol*. 1992;126:497-500.
- 46) Hattori N, Ishihara I, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:1226-1229.
- 47) Martin IL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60:855-858.

- 48) Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1992; 58:72-77.
- 49) Leslie H, Courtney CH, Bell PM, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2743-2746.
- 50) Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:581-588.

ARDEBIZ UNIVERSITESI
MERKEZ KUTUPHANESI