

# Hiperprolaktinemi; Tanı ve Tedavideki Güncel Yaklaşımlar

## HYPERPROLACTINEMIA; CURRENT OPTIONS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dr. Aslı SOMUNKIRAN,<sup>a</sup> Dr. Merih İŞ,<sup>b</sup> Dr. Oğuz YÜCEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, <sup>b</sup>Nöroşürüji AD, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, DÜZCE

### Özet

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en yaygın endokrin bozukluğudur. Hiperprolaktinemi tanısı konulduktan sonra bu bozukluğa neden olan olayın araştırılması gerekmektedir. Bu araştırma; dikkatli anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve sellanın görüntülenmesini içermektedir. Gebelik, primer hipotiroidi ve serum prolaktin seviyelerini artıran ilaçlardan sonra en yaygın kronik hiperprolaktinemi nedeni, prolaktinomalardır. Prolaktinoma; hipogona-dizm, infertilite, galaktore, osteopeni ve tümörün kitle etkisine bağlı belirtilerle kendini gösterebilir. Tedavinin amacı, prolaktin seviyelerini normal düzeylere indirmek, gonadal fonksiyonları düzeltmek ve kronik hiperprolaktinemiyin etkilerini azaltmaktır. Hastaların büyük kısmında dopamin agonistleri ilk tedavi seçeneğidir. Transsfenoidal cerrahi genellikle dopamin agonistlerini tolere edemeyen ya da agonistlere dirençli hastalar ve hipofiz sapına bası yaparak hiperprolaktinemiye yol açan, prolaktin salgılamayan tümörler için uygundur. Kabergolinin bromokriptine göre çok daha etkin ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir. Fakat gebelikte kabergolin kullanımının fetusa etkileri ile ilgili yeterli veri olmadığı için gebelik planlayan hiperprolaktinematik hastalarda, tedavide ilk seçenek bromokriptindir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperprolaktinemi, prolaktinoma, tanı, tedavi

**Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:137-146**

### Abstract

Hyperprolactinemia is the most common endocrine disorder of the hypothalamic-pituitary axis. When hyperprolactinemia is confirmed, the cause for the disorder needs to be evaluated. This evaluation involves a careful history and examination, followed by laboratory tests and diagnostic imaging of the sella turcica. A prolactinoma is the most common cause of chronic hyperprolactinemia once pregnancy, primary hypothyroidism, and drugs that elevate serum prolactin levels have been excluded. Patients can present with hypogonadism, infertility, galactorrhea, osteopenia, and mass effects of the tumor. The goals of treatment are to normalize prolactin levels, restore gonadal function, and reduce the effects of chronic hyperprolactinemia. Dopamine agonists are the treatment of choice for most of the patients. Transsphenoidal surgery is usually reserved for patients who are intolerant of or resistant to dopamine agonists or when hyperprolactinemia is caused by non-prolactin-secreting tumors compressing the pituitary stalk. Cabergoline has been shown to be more effective and better tolerated than bromocriptine. However, there is limited data about the effects of cabergoline on fetuses, so bromocriptine is the treatment of choice in hyperprolactinemic women wishing to conceive.

**Key Words:** Hyperprolactinemia, prolactinoma, diagnosis, therapy

**H**iperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksa ait en yaygın endokrin bozukluktur. Hiperprolaktinemiden kaynaklanan klinik sendrom, kadınlarda çok eski zamanlardan beri bilinmesine rağmen, biyokimyasal bozukluk ancak 1971'de prolaktin ile büyüme hormonunun kesin olarak birbirlerinden ayrılmasından sonra tanımlanabilmiştir.<sup>1</sup> Patolojik hiperprolaktinemi, prolaktin

hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri dışlandıktan sonra, serum prolaktin değerlerinin sürekli olarak yüksek olmasıdır. Prolaktin sekresyonu, hipotalamustan salgılanan ve hipotalamo-hipofizer portal sistemle hipofize ulaşan bir ya da daha çok prolaktin inhibe edici faktörle kontrol edilmektedir.<sup>2</sup> Laktotrop hücre membranındaki D<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanan dopamin, asıl prolaktin inhibe edici faktördür. Hipofiz sapının devamlılığının bozulması, ya da bazı ilaçlar nedeniyle endojen dopamin reseptörlerinin blokajı, prolaktin sekresyonunda orta derecede artışa neden olur. Vazoaktif intestinal peptid ve tiotropin serbestleştirici hormon, mekanizmaları tam olarak bilinmemekle

**Geliş Tarihi/Received:** 12.03.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.07.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Aslı SOMUNKIRAN  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, DÜZCE  
aslisomunkiran@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

birlikte, prolaktin sekresyonunu uyarıcı etkiye sahiptirler.<sup>3</sup>

### Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hiperprolaktinemi daha yaygın olarak kadınlarda görülmektedir. Normal erişkinlerde %0.4'ler civarında olan hiperprolaktineminin prevalansı üreme bozukluğu olan kadınlarda %9-17'lere kadar çıkabilmektedir. Prevalansı, bir aile planlaması kliniğinde %5, sekonder amenoreli kadınlar grubunda %9, polikistik over sendromlu kadınlarda ise %17 olarak bulunmuştur.<sup>4</sup> Beckers ve ark. prolaktinoma prevalansını Belçika toplumunda 55/71000 (775/milyon) olarak bulmuşlardır. Frekansın yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olduğunu ve en sık 20-50 yaş arası kadınlarda görüldüğünü, cinsiyetler arası oranın 10:1 olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>5</sup> Beşinci dekattan sonra prolaktinomaların sıklığı her iki cins için eşitlenir.<sup>6</sup>

Serum prolaktin seviyelerinin iki ayrı ölçümde laboratuvar tarafından kabul edilen normal değer (genelde 20-25 ng/mL ya da 400-500 mU/L) üzerinde tespit edilmesi durumunda hiperprolaktinemi tanısı konur.<sup>7</sup> Altta yatan neden fizyolojik, farmakolojik ya da patolojik olabilir (Tablo 1).

Fizyolojik hiperprolaktinemi genellikle hafif ya da orta derecedir. Normal gebelik esnasında serum prolaktin seviyeleri giderek artıp 200-500 ng/mL (4000-10000 mU/L) civarına ulaşır, bu artıştan, östrojen konsantrasyonundaki artışın sorumluluğu düşünülmektedir. Hiperprolaktinemi, özellikle doğum sonrası ilk 4-6 haftada laktasyon esnasında meme başının uyarılması ve bu uyarının meme siniri ile iletilmesi sonucu oluşmaktadır. Hipoglisemi, miyokard enfarktüsü ve cerrahi gibi pek çok stres faktörü serum prolaktin seviyelerini artırabilir. Egzersiz, yemek ve uyku da prolaktin sekresyonunun potansiyel uyarıcılarıdır.

Bazı hastalarda hiperprolaktineminin hiçbir klinik bulgusu olmamasına rağmen, prolaktin seviyeleri yüksek ölçülebilir. Bu durum "büyük" prolaktin-makroprolaktin, prolaktin dimerleri, trimerleri, polimerleri ya da prolaktin-immunglobulin immun kompleksleri nedeniyle olabilir. Bu formlar fizyolojik olarak genellikle

**Tablo 1.** Hiperprolaktinemi nedenleri.

#### Fizyolojik nedenler

- Gebelik
- Emzirme
- Meme başı uyarısı
- Cinsel ilişki
- Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard enfarktüsü, senkop, travma)
- Uyku
- Egzersiz
- Yemek

#### Farmakolojik nedenler

- Dopamin reseptör antagonistleri
  - Antipsikotikler
    - Fenotiazinler
    - Butirofenonlar
    - Risperidon
    - Sulpirid
  - Antiemetikler
    - Metoklopramid
    - Domperidon
- Dopamin boşaltıcı ajanlar
  - Alfa-metil dopa
  - Rezerpin
- Antidepresanlar
  - Trisiklik antidepresanlar
  - Selektif seratonin reseptör inhibitörleri
- Hormonlar
  - Östrojen (yüksek doz)
  - Antiandrojenler
- Opiadlar
- Verapamil
- Simetidin (intravenöz)

#### Patolojik nedenler

- Hipofizer hastalıklar
  - Prolaktinomalar
  - Miksed adenomlar
  - Hipofiz sapına bası yapan tümörler
  - Rathke kesesi kisti
- Hipotalamo-hipofizer hastalıklar
  - Granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz)
  - Tümörler (kraniofarengiom, gliom, hamartom, germinom, metastaz)
  - Kranial radyasyona maruziyet
  - Hipofiz sapının kesilmesi
  - Boş sella sendromu
- Diğerleri
  - Primer hipotirodizm
  - Kronik böbrek yetmezliği
  - Siroz
  - Göğüs kafesi travmaları (cerrahi, herpes zoster enfeksiyonu dahil)

aktif olmamalarına rağmen rutin prolaktin testlerinde ölçülebilirler.<sup>4</sup>

Hipotalamik dopamin sistemini ve/veya hipofizer dopamin reseptörlerini etkileyen her ilaç

prolaktin düzeyinde yükselmeye neden olabilir.<sup>7</sup> Dopamin reseptörlerini bloke ederek santral dopamin nörotransmisyonunu azaltan ilaçlar (fenotiazinler, butirofenonlar, metoklopramid gibi), santral katekolamin depolarını boşaltan ilaçlar (rezerpin gibi), trisiklik antidepressanlar, opioidler, verapamil ve yüksek doz parenteral simetidin bu ilaçlardan bazılarıdır.

Fonksiyonel hipofiz tümörlerinin %25-30'unu oluşturan prolaktinomalar, kronik hiperprolaktineminin en sık nedenidirler.<sup>8</sup> Prolaktin seviyeleri, prolaktin ve diğer ön hipofiz hormonlarını salgılayan hipofiz adenomları nedeniyle de yükselebilir. Fonksiyone olmayan adenomlar, kraniyofarenjioma ve gliomalar gibi hipotalamus ve hipofiz sapını etkileyen lezyonlar da nadiren prolaktin seviyelerinin 250 ng/mL'den (5000 mU/L) daha fazla artışına neden olurlar.<sup>9</sup>

Patolojik hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer hastalık dışı nedenlerle oluşabilir. Primer hipotiroidili hastaların %40'ında tiroid hormon replasmanı ile düzeltilebilen, hafif prolaktin artışı söz konusudur.<sup>2</sup> Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %30'unda ve hemodiyaliz hastalarının %80'e yakınında prolaktin seviyeleri artmıştır. Bu, muhtemelen, prolaktin sekresyonunun hipotalamik kontrolündeki bozukluğa sekonder olarak prolaktin üretimindeki artışa ve prolaktin klirensindeki azalmaya bağlıdır ve hastalarda böbrek nakli sonrası PRL seviyeleri normale döner.

### Klinik Tanı

Hiperprolaktinemi klinik olarak hipogonadizm, galaktore ve tümörün kitle etkisine bağlı olarak oluşan belirtilerle kendini gösterir (Tablo 2). Oligomenore, amenore, infertilite, libido kaybı ve tekrarlayan gebelik kaybı, kliniğe başvuru şikayetleri olabilir. Galaktore hem östrojen hem de prolaktin varlığını gerektirir ve sıklıkla, premenopozal kadınlarda vardır. Hiperprolaktinemi nedeniyle oluşan uzun süreli hipoöstrojenemi, osteopeniye neden olabilir.<sup>10</sup> Biler ve ark. amenore öyküsü olan 39 hiperprolaktinematik hastanın %49'unda spinal kemik yoğunluğunun normalin 1 SD altında olduğunu bulmuşlardır.<sup>11</sup> Diğer taraftan, hiperprolaktinematik olup normal adet gören kadınlarda, kemik yoğunlu-

**Tablo 2.** Prolaktinomalı hastalarda klinik bulgular.

- Hiperprolaktinemi ve hipogonadizm
  - Oligomenore, amenore
  - Galaktore
  - Libido kaybı
  - Kılınma
  - Akne
  - Osteopeni
  - Fertilité güçlüğü
- Kitle etkisi
  - Başağrısı
  - Görme kaybı
  - Kraniyal nöropatiler
  - Hipopituitarizm
  - Nöbetler
  - Rinore

ğu normaldir.<sup>11,12</sup> Hiperprolaktinematik kadınlarda, adrenallerden DHEA-S sekresyonunun artması nedeniyle, hirsutizm ve akne gibi hiperandrojenemi bulguları da görülebilir.<sup>13</sup>

Hiperprolaktinematik erkeklerde de, düşük sperm yapımına bağlı infertilite, galaktore, jinekomasti ve libido kaybı görülebilir. Ayrıca, kas kütlelerinde azalma ve osteopeni riski de mevcuttur.<sup>7</sup>

Makroprolaktinoması olan kadın ve erkeklerde hipofiz tümörünün kitle etkisine bağlı olarak nörolojik semptomlar görülebilir. Bu semptomlar, baş ağrısı, görme kaybı ve kraniyal nöropatlere bağlı hipopituitarizm, konvülsyon ve rinoredir.<sup>13</sup>

### Tanı Yöntemleri

Hiperprolaktinemi tanısı genellikle, iki ayrı ölçümde prolaktin değerinin yüksek bulunması ile konur. Hafif hiperprolaktinematik, damara girişin yarattığı stres nedeniyle oluşan hiperprolaktinemiye ekarte etmek için, damara yerleştirilen venöz kanülden 60-90 dk. sonra alınan kanda değerlendirme yapmak uygundur.<sup>14</sup> Prolaktinoma dışında hiperprolaktinemiye neden olan en önemli üç şey; gebelik, primer hipotiroidi ve ilaçlardır. Özellikle ilaç kullanımı yönünden dikkatli anamnez, fizik muayene, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri ve gebelik testi, hiperprolaktineminin nedenini belirleyemezse, hastada büyük ihtimalle hipotalamo-hipofizer hastalık mevcuttur.

Hipotiroidi bulgusu olan hastalarda bu durum tedavi edilip tiroid fonksiyonları normale döndüğünde, serum prolaktin seviyelerine tekrar bakılmalıdır. Serum prolaktin seviyelerini yükselten ilaçlar, mümkünse, 48-72 saat kesildikten sonra prolaktin ölçümü tekrarlanmalıdır.

Belirlenebilen bir nedeni olmadan hiperprolaktinemi olan her hastaya hipotalamo-hipofizer inceleme yapılmalıdır. Prolaktin seviyelerindeki hafif bir artış, fonksiyone olmayan bir hipofiz adenomuna ya da hipofiz sapına bası yapan bir kraniofarinjomaya bağlı olabilir, çok daha yüksek prolaktin seviyeleri (>250 ng/ml) ise hemen her zaman prolaktinoma ile ilişkilidir.<sup>4</sup> Gadolinium'lu Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) sellanın ve özellikle mikroadenom denen 10mm ve altındaki lezyonların en iyi görüntülenmesini sağlar. Hiperprolaktineminin tüm nedenleri ekarte edilip, MRI'da adenomun görüntülenemediği olgularda "idiyopatik" hiperprolaktinemi söz konusudur.

### Tedavi

Hiperprolaktineminin nedeni belirlendikten sonraki basamakta, hastada amenore, infertilite, kitle etkisi bulguları, makroadenom gibi tedaviyi kesinlikle gerektirecek bir durum olup olmadığını bulmak gerekir. Diğer göreceli tedavi endikasyonları bariz galaktore, ovulatuvar bozukluklar, libido kaybı, akne, hirsutizm, osteopeni ve baş ağrısıdır. Mikroprolaktinomalarda tedavinin amacı, prolaktin seviyelerinin normale indirilmesi, gonadal fonksiyonların düzeltilmesi ve kronik hiperprolaktineminin yan etkilerinin önlenmesidir. Makroprolaktinomalı hastalarda tedavide bir başka önemli nokta, tümörün kitle etkisine bağlı belirtilerin ortadan kaldırılması için tümörün küçültülmesidir. Mevcut tedavi yöntemleri, izlem, tıbbi tedavi, cerrahi ve radyoterapidir.

### Takip

İdiyopatik hiperprolaktinemili hastalar, gebe kalmayı planlamıyorlarsa, hipogonadizm ya da kemik yoğunluğunda azalma bulguları yoksa seri prolaktin ölçümleri ile izlenebilirler. 40'ı kadın olmak üzere 41 hastanın ortalama 5.5 yıllık (2-10

yıl) takiplerinde hastaların %83'ünde serum prolaktin düzeylerinin aynı kaldığı, düştüğü ya da normale döndüğü; %17'sinde prolaktin seviyesinin başlangıç değerine oranla %50'den fazla arttığı ve sadece bir hastada prolaktinoma geliştiği görülmüştür.<sup>15</sup> Bu nedenle de hiperprolaktineminin başlangıç tanısında radyolojik olarak prolaktinoma bulgusu yoksa beş yıllık bir süreçte adenom gelişmesinin pek muhtemel olmadığı düşünülmektedir.

Tedavi edilmeyen prolaktinomaların doğal davranışı pek belirgin olmamakla birlikte, bulgular mikroprolaktinomanın makroprolaktinomaya ilerleme riskinin %10'dan daha az olduğunu göstermektedir.<sup>2,16,17</sup> Nishioka ve ark. hafif hiperprolaktinemiye (<150 ng/mL ya da <3000 mU/L) neden olan küçük prolaktinomaların (tümör hacmi <1.0 cm<sup>3</sup>) yaştan bağımsız olarak çok düşük büyüme potansiyeline sahip olduklarını ve nadiren östrojen eksikliğine neden olduklarını bildirmiştir.<sup>18</sup> Dolayısıyla küçük tümörlü, gonadal fonksiyonları normal olan ve yukarıda bahsedilen tedavi endikasyonlardan hiçbirini içermeyen kadın hastalar, seri prolaktin ölçümleri ve MRI ile takip edilebilirler gibi gözükmektedir.

### Cerrahi

Cerrahi, 1970'li yılların başında dopamin agonistlerinin kullanılmaya başlanmasına kadar prolaktinoma tedavisinde tercih edilen yöntemdi. O zamandan bu yana cerrahi, primer tedavi olarak çok daha az kullanılmaya başlandı ve günümüzde genellikle tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ya da tıbbi tedaviyi tolere edemeyen hastalarla, tedaviye rağmen kitle etkisine bağlı belirtilerin görüldüğü hastalarda kullanılmaktadır.<sup>4,19</sup> Dopamin agonistlerinin avantajı, invazif olmayan bir tedavi seçeneği sunmalarıdır. Bununla birlikte hipopituitarizm gibi ciddi morbiditeye ve çok düşük de olsa mortaliteye neden olmasına rağmen transsfenoidal cerrahi seçilmiş hastalarda kesin tedaviyi sağlamaktadır.

Cerrahi gereken durumlarda transsfenoidal yaklaşım mikroprolaktinomalar ve makroprolaktinomaların çok büyük kısmı için standart tedavidir.<sup>20</sup> Kraniotomi sadece transsfenoidal yolla ulaşılamayacak (suprasellar, parasellar ya da alışılmadık intrakraniyal uzanım gösteren büyük tümörler)

tümörler için endikedir.<sup>21</sup> Standart transsfenoidal yaklaşımda bazı değişikliklerle, eskiden bu yolla ulaşılamayan kavernoöz sinüs ve parasellar bölge yerleşimli tümörlerin de başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Son zamandaki teknolojik gelişmeler minimal invazif endoskopik tekniklerin transsfenoidal cerrahiye tercih edilmesine neden olmuştur.<sup>21</sup> Endoskopinin en önemli avantajı, üstün panoramik görüntü sağlamasıdır. En yaygın kullanım şekli, tümörün tamamının burun deliğinden çıkarılmasına olanak sağlayan, endoskopik endonazal tek taraflı yaklaşımdır. Endoskopi, cerrahi alanın geniş bir şekilde görülmesine ilave olarak başka avantajlar da sağlar; (a) submukozal transseptal diseksiyonu önler, böylece nazoseptal perforasyonlar önlenir; (b) nazal tampon gerektirmediği için hasta postoperatif daha rahattır; (c) operasyon süresi ve hastanede kalış süresi kısaldır.<sup>23</sup> Olgu sayısı ve takip süreleri az olmasına rağmen, ilk çalışmalar endonazal endoskopik cerrahi komplikasyon oranlarının mikroskopla yapılan klasik operasyonlarla eşit hatta biraz daha az olduğunu bildirmektedir.<sup>24-27</sup>

Cerrahide başarı oranı cerrahın yetenek ve deneyimine bağlıdır. 34 çalışmanın cerrahi sonuçlarını içeren bir metaanalizde, mikroprolaktinomaların %73.7'sinde postoperatif normoprolaktinemi sağlandığı, nüks oranının %21 olduğu ve nükslerin genellikle cerrahiye takip eden ilk yılda meydana geldiği, sonuçta uzun dönem başarı oranının %50-60 arasında değiştiği belirtilmiştir.<sup>2</sup> Prolaktinoması cerrahi olarak tedavi edilen 219 kadından oluşan bir seride, intrasellar mikroadenomlularda %91'lere varan başarı oranına erişilmiş, suprasellar uzanım gösterenlerde bu oran %83'lere, kavernoöz sinüs uzanımı gösterenlerde ise %59'a düşmüştür.<sup>19</sup> Mikroadenomu olan tüm kadınlarda toplam remisyon oranı %82 olarak bulunmuştur.

Geçmişte makroprolaktinomaların tedavi oranlarının mikroprolaktinomalardan çok daha düşük olduğu, normoprolaktinemiye hastaların %32.4'ünde ulaşılabildiği, nüks oranının %19.8 olduğu, sonuçta uzun dönem başarı oranının sadece %25 olduğu söylenmekteydi.<sup>2</sup> Tyrrell ve ark. intrasellar makroadenomlu hastalarda %88, orta dereceli suprasellar uzanım gösterenlerde %86

tedavi oranı bildirmişlerdir, fakat major suprasellar uzanım gösterenlerle kavernoöz sinüsü tutanların çok azında başarıya ulaşmışlardır.<sup>19</sup>

Cerrahide morbidite ve mortalite klinikten kliniğe değişmekle birlikte son yıllarda, daha iyi görüntüleme yöntemlerinin de devreye girmesi sonucu, düzelme eğilimindedir. En yaygın komplikasyon hipopituitarizmdir. Turner ve ark., mikroprolaktinoma nedeniyle transsfenoidal cerrahi uyguladıkları 32 hastanın 5'inde (%16) kalıcı diabetes insipitus geliştiğini ve büyüme hormonu açısından test edilen 21 hastanın 6'sında (%29) postoperatif büyüme hormonu eksikliği oluştuğunu bildirmişlerdir.<sup>28</sup> Bununla birlikte, 219 hastadan oluşan diğer bir seride, hastaların hiçbirinde postoperatif hipopituitarizm izlenmemiş, sadece 6 hastada (%3) BOS kaçağı ve postoperatif hematoma gibi komplikasyonlar gelişmiştir.<sup>19</sup> Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma için mortalite oranları sırasıyla %0.3 ve %0.9 olarak verilmektedir.<sup>2</sup>

Operasyon öncesi bazal prolaktin seviyelerinin ve adenom evresinin düşük olması cerrahi ilk sonucun en önemli göstergeleridir.<sup>19,29</sup> Preoperatif prolaktin seviyelerinin  $\leq 100$  ng/mL ( $\leq 2000$  mU/L) olduğu hastaların %92'sinde ve intrasellar mikroadenomu olanların %91'inde inisiyal remisyon sağlanmıştır. Operasyon öncesi prolaktin değerleri  $>200$  ng/mL ( $>4000$  mU/L) olan ve büyük ya da invazif adenomu olan kadınlarda daha az olumlu sonuçlar alınmıştır.<sup>19</sup>

Cerrahi öncesi dopamin agonisti tedavisinin cerrahi sonuçlarına etkisi henüz tartışmalıdır. Tyrrell ve ark. cerrahi öncesi bromokriptin tedavisinin, erken cerrahi sonuçları üzerine etkili olmadığını bulmuşlardır.<sup>19</sup> Bu bulgu, preoperatif 6 haftadan uzun süre bromokriptin kullanımının tümör fibrozisini ve hatta küçülmesini artırdığı ve cerrahiye gereksiz kıldığı, şeklindeki görüşle ters düşmektedir.<sup>30</sup>

Cerrahiden 1-2 gün sonraki prolaktin değerlerinin düşük ölçülmesi uzun dönem remisyonun en iyi göstergesidir. Serum prolaktin değerinin ölçülemeyecek kadar küçük olması ( $<2$  ng/mL ya da  $<40$  mU/L) %90'ın üzerinde kür sağlandığının göstergesidir.<sup>29</sup>

## Radyoterapi

Fraksiyone radyoterapi, sadece radyoterapi sonrası hipofiz yetmezliği riski nedeniyle değil, görece- li olarak başarısız sonuçları nedeniyle de prolaktinoma- ların tedavisinde artık çok ender olarak kullanıl- maktadır.<sup>31</sup> Sadece radyoterapi ile tedavi edilen 28 prolaktinoma olgusunun 9'unda (%32) normoprolaktinemi sağlanabilmiştir. Cerrahinin başarısız olduğu olgularda uygulandığında ise, 35 hastanın 4'ünde (%11) normoprolaktinemi olmuştur.<sup>2</sup>

Radyasyonun direkt olarak hipofiz alanına odaklandığı teknik olan gamma knife radiosurgery (GKS), normal dokulara giden radyasyon dozunu azaltması bakımından konvansiyonel radyoterapiye göre daha avantajlı bir yöntemdir.<sup>31</sup> Fakat bu yöntemle ilgili yayınlanmış çok fazla sonuç yoktur, var olan yazılar da çok küçük hasta serilerini içermektedir. Prolaktinomanın cerrahi ya da tıbbi tedavisinin başarısız olması nedeniyle GKS uygulanan 20 hastalık bir serinin sonuçlarında; hastaların %25'inde normoprolaktinemi sağlanabilmiş, %55'inde prolaktin seviyelerinde azalma ya da normale dönme olmuş fakat yine de dopamin agonisti tedavisi gerekmiş, %20'sinde hiçbir değişiklik olmamıştır.<sup>31</sup> Bu seride ilginç olarak GKS sırasında dopamin agonisti alan hastalarda GKS'ye yanıt, tıbbi tedavi almayanlara göre daha az bulunmuştur.

Prolaktinomanın primer olarak GKS ile tedavi edildiği 128 hastanın ortalama 33.2 aylık takibinde radyolojik olarak 2 hasta dışında tüm hastalarda tümör kontrolünün (bazal tümörün küçülmesi ya da boyutlarının değişmemesi) sağlandığı görülmüştür.<sup>32</sup> Hastaların %29'unda bromokriptinle düzeltilebilen kalıcı hiperprolaktinemi olmasına rağmen %52'sinde klinik olarak tedavi (mevcut belirtinin kaybolması) sağlanmıştır. GKS sonrası 9 infertil hastada terme ulaşan gebelik, 5 hastada prematür menopoz gelişmiştir. GKS'ye bağlı görme problemleri görülmemiştir.

## İlaç Tedavisi

Dopamin agonistleri, hiperprolaktinemisi olan hastaların çoğunda tercih edilen tedavi yöntemidir.

### Bromokriptin

Bromokriptin, klinik olarak kullanılan ilk dopamin agonistidir. Semisentetik ergo derivesi,

D<sub>1</sub> reseptör antagonisti, D<sub>2</sub> reseptör agonistidir. Eliminasyon yarı ömrü göreceli olarak kısa olduğu için günde 2-3 kez alınması gerekir.<sup>33</sup> Tümör boyutunda değişik derecelerde küçülme ile, hastaların %80-90'ında serum prolaktin seviyelerini normale çevirip gonadal fonksiyonları düzeltmede etkilidir.<sup>2</sup> Hastaların %12'si, yan etkileri nedeniyle terapötik dozlarını tolere edemezler.<sup>34</sup> En yaygın yan etkisi, hastaların yaklaşık %60'ında görülen bulantı ve kusmadır. Postural hipotansiyon özellikle tedavinin başlangıcında yaygındır ve baş dönmesine (%25) neden olur. Baş ağrısı, bromokriptinin en sık görülen nörolojik yan etkisidir. Diğer yan etkileri, parmaklarda Raynaud sendromu benzeri ağrısız vazospazm, uyuklama hali, bitkinlik, bacak krampları, nazal konjesyon, anksiyete, depresyon, konfüzyon, işitsel halusinasyonlar, uykusuzluk, paranoya, görme bulanıklığı, kabuslar ve parestezidir.<sup>33,34</sup> Bu yan etkilerin çoğu ilacın çok düşük dozlarda (0.625 ya da 1.25 mg/gün) başlanması, yemeklerle birlikte alınması ve doz artımının çok aşamalı olarak yapılması sonucu azaltılabilir. Bromokriptin tabletlerinin vajinal yoldan verilmesi ile tek doz sonrası 24 saat süren ilaç etkisi sağlanabilir ve oral yol ile kıyaslandığında gastrointestinal yan etkiler azalır.<sup>2</sup> Hiperprolaktinematik hastalar için terapötik dozlar genellikle 2.5-15 mg/gün arasındadır, fakat hastaların %5-17'si 30 mg/gün'e varan yüksek dozlara gereksinim duyacak şekilde göreceli olarak tedaviye dirençlidir.<sup>35</sup>

### Kabergolin

Kabergolin, D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinitesi ve selektivitesi olan bir ergolin derivesidir. Yaklaşık 65 saat gibi çok yüksek plazma yarı ömrünün olması haftada bir ya da iki kez alınmasını yeterli kılar. Kabergolinle tedavi edilen hiperprolaktinematik hastaların %85-86'sının normal prolaktin değerlerine, %90-91'inin ise normal gonadal fonksiyonlara ulaştıkları görülmüştür.<sup>36,37</sup> Yan etkileri bromokriptinin yan etkileri ile aynıdır.

Dört yüz elli dokuz hiperprolaktinematik amenoreli kadının dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada kabergolin ve bromokriptin karşılaştı-

rılmıştır.<sup>34</sup> Kalıcı hiperprolaktinemiye kabergolin grubundaki 223 kadının 186'sında (%83), bromokriptin grubundaki 236 kadının ise 138'inde (%59) ulaşılmıştır (p< 0.001). Ovulatuvar siklusların geri dönmesi veya gebelik oranları ise sırayla, %72 ve %52 olarak bulunmuştur (p< 0.001). Kabergolin, bromokriptine oranla çok daha iyi tolere edilmiş, intolerans nedeniyle ilacı bırakma oranı kabergolin kullananlarda %3, bromokriptin kullananlarda ise %12 olarak tespit edilmiştir (p< 0.001).

Yirmi dört ay boyunca kabergolin alan 120 hiperprolaktinemi olgusu ile, bromokriptin alan 87 hastanın retrospektif kohort analizinde; kabergolin ile tedavi edilen grupta normoprolaktinemi ve tümör küçülmesi hem makroprolaktinoma (%82.1 vs %46.4) hem de mikroprolaktinoma (%90 vs %56.8) olgularında bromokriptinle tedavi edilen gruptan daha yüksek oranda bulunmuştur.<sup>38</sup>

Colao ve ark. kabergolinle tedavi edilen 110 makroprolaktinoma olgusunun analizinde; kabergolinin, daha önce tedavi edilmeyen 26 hastanın 25'inde (%96), daha önce bromokriptini tolere edemeyen 19 hastanın 18'inde (%94.7), bromokriptine dirençli 37 hastanın 19'unda (%51.3), daha önce bromokriptine cevap veren 28 hastanın 23'ünde (%82.1) normoprolaktinemi sağladığını tespit etmişlerdir.<sup>39</sup> Aynı çalışmada %50'den fazla tümör küçülmesi; daha önce tedavi almamış hastaların %96'sında, bromokriptini tolere edemeyen hastaların %68'inde, bromokriptine dirençli hastaların %64'ünde ve daha önce bromokriptine cevap veren hastaların %70'inde görülmüştür. Sonuçta yazarlar kabergolinin prolaktin seviyelerini normale indirmede ve tümör küçültmede daha önce dopamin agonisti tedavisi almamış hastalarda çok daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

### **Kinagolid**

Kinagolid, ergo derivesi olmayan, eliminasyon yarı ömrü 22 saat olduğu için günde tek doz alım gerektiren bir D<sub>2</sub> agonistidir.

Kinagolid ve bromokriptin 24-26 haftalık sürelerde toplam 81 hiperprolaktinematik hastanın dahil olduğu, randomize, çift kör 3 farklı çalışmada karşı-

laştırılmıştır.<sup>40-42</sup> Bu çalışmaların ortak sonuçlarında; normoprolaktinemiye kinagolid ile tedavi edilen hastaların %82'sinde ulaşılrken, bromokriptin grubundaki hastaların %71'inde ulaşılabilmektedir. Kinagolid gruplarında intolerans nedeniyle tedavinin kesilme oranı %7, bromokriptin gruplarında ise %23 olarak saptanmıştır. Yan etkiler, kinagolid ve bromokriptin gruplarında eşit sıklıkla görülmesine rağmen, üç çalışmanın ikisinde kinagolidle oluşan yan etkilerin daha hafif olduğu bildirilmiştir.

Giusti ve ark. 12 kadın hastanın 12 hafta süreyle her iki ilacı dönüşümlü kullandığı, açık, randomize, çapraz bir çalışmada, kabergolin ve kinagolidi karşılaştırmışlardır.<sup>43</sup> Normoprolaktinemi kabergolinle tedavi esnasında 10 hastada sağlanırken, kinagolidle tedavi sırasında 6 hastada sağlanabilmiştir (p> 0.05). Başka bir çalışmada ise kabergolinin kinagolide göre anlamlı olarak daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>44</sup>

Di Sarno ve ark. tek doz sonrası ciddi yan etkiler nedeniyle bromokriptine intoleran olduğu anlaşılarak kinagolid ve kabergolin başlanan 39 hastanın (23 mikroprolaktinoma, 16 makroprolaktinoma) karşılaştırmalı çalışmasını yapmışlardır.<sup>45</sup> Tüm hastalar önce kinagolid ile 12 ay tedavi edilmişler, 15-60 günlük arınma dönemini takiben de 12 ay boyunca kabergolin kullanmışlardır. Prolaktin seviyelerinin arınma dönemi sonrasında kinagolid tedavisinden öncekine göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Kinagolid, 23 mikroprolaktinoma olgusunun tamamında prolaktin seviyelerini normale indirmiş, kabergolin ise 23 hastanın 22'sinde bunu başarmıştır. Her iki ilaç da 16 makroprolaktinomalı hastanın 14'ünde normoprolaktinemi sağlamıştır. Kinagolid tedavisi esnasında, 39 hastanın 12'sinde tedavinin ilk haftasından sonra kaybolan yan etkiler görülmüştür. Kabergolin tedavisi altındayken hiçbir hastada yan etki görülmemiştir.

### **Tedavinin Süresi**

Son çalışmalar, prolaktinomalı hastalarda dopamin agonistlerinin sınırsız süreyle kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Ortalama 3.7 yıldan sonra (1.5-7 yıl) bromokriptin tedavisinin kesilmesinin 15 prolaktinomalı hastadan 14'ünde (%93.3) hiperprolaktinemisinin 5-14 haftada nüksüne neden

olduğu bildirilmiştir.<sup>46</sup> Ancak sadece bir hastada 6 haftada marjinal tümör reekspansiyonu görülmüştür. 12 makroprolaktinomali hasta bromokriptin ile ortalama 4.9 yıllık (3.5-7 yıl) tedavi sonrası ilaçları kesilerek, takibe alınmışlar, 1 yıllık takip esnasında 11 hastada (%92) yeniden hiperprolaktinemi gelişmiş, bunların sadece birinde tümörde büyüme görülmüştür.<sup>47</sup>

Bu çalışmalar, doz azaltılmasının ya da ilacın kesilmesinin dopamin agonisti tedavisinin 2 ila 5. yılında düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Küçük tümörlü hastalarda tedavi birden kesilebilirken, makroprolaktinomalı hastalarda aşamalı olarak doz azaltılması daha uygun olmaktadır. Hiperprolaktinematik kadınlar, menopoz ve gebelik sonrası dopamin agonisti tedavisi açısından tekrar değerlendirilmelidirler.<sup>48</sup>

### Östrojen Tedavisi

Östrojen tedavisi, oral kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi şeklinde özellikle idiyopatik hiperprolaktinemili ya da gebe kalmak istemeyen mikroprolaktinomali kadınlarda, östrojen eksikliğinin asıl sorun olduğu hastalarda, kısım dopamin agonistlerine dirençli ya da intoleran olan hastalarda, dopamin agonistine alternatif olarak verilebilir.<sup>2,49</sup> Corenblum ve Donovan, tümü bromokriptine dirençli ya da intoleran olan, 19 idiyopatik hiperprolaktinemili, amenoreli, 18 mikroprolaktinomali ve bir makroadenomlu hastada östrojen tedavisinin etkilerini araştırmışlardır.<sup>50</sup> Yirmi dokuz hastaya hormon replasmanı dozunda, 9 hastaya ise oral kontraseptif şeklinde konjuge östrojen 2 ila 6 yıl verilmiş, 4 yıllık takip süresince tomografik incelemelerde tümörde büyüme izlenmemiş ve ortalama serum prolaktin değerlerinin her iki östrojen grubunda da düştüğü görülmüştür. Benzer şekilde Testa ve ark., 8 idiyopatik hiperprolaktinemili ve 8 mikroprolaktinomali hastada 2 yıllık oral kontraseptif tedavisinin serum prolaktin seviyelerini düşürdüğünü bulmuşlardır. Hastaların hiçbirinde radyolojik incelemede değişiklik saptanmamıştır.<sup>51</sup>

Dopamin agonisti yerine östrojen alan hastalar, tümör büyümesinin belirti ve bulguları açısından

izlenmeli ve radyolojik olarak tümörün büyüdüğünü gösteren bulgu varlığında tedavi kesilmelidir.

### Gebelik ve Hiperprolaktinemi

Gebelikte hiperprolaktinemi ile ilgili iki önemli nokta; dopamin agonistlerinin fetusa etkisi ve gebelikte artmış östrojen seviyelerinin tümör boyutunu artırıcı etkisidir.

#### Dopamin Agonisti Tedavisinin Fetusa Etkisi

Intrauterin bromokriptin maruziyetinin güvenirliliği, gebeliğinin bir döneminde ya da tüm gebeliği boyunca bromokriptine maruz kalan 2437 kadının 2587 gebeliğinde çocukların yaklaşık 9 yaşına kadar izlendiği çok merkezli bir çalışmada, geniş kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. İlacın spontan abortus, konjenital anomaliler ve çoğul gebelikle ilişkisi gösterilememiş, ayrıca, postnatal gelişimle ilgili olumsuz bir etkisi saptanmamıştır.<sup>33</sup> Buna rağmen, fetusun bromokriptin maruziyetini en aza indirmek için, gebelik tespit edildiği anda ilacın kesilmesi önerilmektedir.

Gebelikte kabergolin ve kinagolid kullanımı ile ilgili bilgiler bromokriptine göre sınırlıdır. Kabergolin kullanan 300 civarında ve kinagolid kullanan 200 kadında gebelik bildirilmiştir, bunların hiçbirinde fetal gelişime ya da gebeliğe ait belirgin olumsuz etki izlenmemiştir.<sup>52</sup>

#### Gebeliğin Prolaktinomaya Etkisi

Hipofiz bezi, gebelik esnasında özellikle laktotrop hücrelerin sayısı ve hacim olarak artması sonucu yaklaşık %70 büyür.<sup>53</sup> Östrojenin, prolaktinin hem sentezini hem de salınımını uyardığı bildirildiği için, gebelikteki 6 ila 20 kat prolaktin sekresyonu artışından hiperöstrojeneminin sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>54</sup> Mikroprolaktinomali hastalarda gebelikte anlamlı semptomatik tümör büyümesi insidansı %1.3'tür, makroprolaktinomalı hastalarda bu oran çok daha yüksek olup, %23 civarındadır.<sup>3</sup>

#### Gebelikte Takip

Prolaktinomali kadınlar, döllenmeyi takiben tümör büyümesini gösteren belirti ve bulgular açısından yakın takibe alınmalıdırlar. Gebelik esnasında prolaktin düzeyleri tümör büyümesinin iyi



bir belirteci olmadığı için, periyodik olarak prolaktin seviyelerinin ölçümünün hiçbir anlamı yoktur.<sup>3</sup> Mikroprolaktinoması olan kadınlarda görme alanı muayenesi ve görüntüleme yöntemleri sadece tümör büyümesini düşündüren semptomlar varsa gereklidir. Makroadenomu olanlarda, aylık görme alanı muayenesi önerilmektedir. Radyolojik incelemenin tekrarı ise sadece tümör büyümesini düşündüren belirti ve bulgular varsa ya da görme alanında defekt saptanırsa gereklidir. Gebelikteki semptomatik tümör büyümesi genellikle en iyi bromokriptin ile tedavi edilir. Acil operasyonlar, ilaç tedavisine rağmen ilerleyen görme alanı kaybı mevcutsa düşünülebilir.

### Sonuç

Hiperprolaktineminin bulunması, tanısal işlemden bir sonuç değil başlangıçtır. Altta yatan neden belirlenmeli ve hipogonadizm ya da tümöre bağlı kitle etkisi gibi endikasyonlar varsa, tedavi başlanmalıdır. Pek çok hiperprolaktinemi olgusunda dopamin agonisti tedavide ilk seçenek olup, cerrahi, ilaç tedavisine yanıtız ya da intoleran hastalarda düşünülmalıdır. Radyoterapi nadiren gerekmektedir. Kabergolin, uzun yarı ömründen dolayı haftada bir ya da iki doz olarak alınması yeterli olduğundan ve daha iyi tolere edildiğinden dopamin agonisti olarak tercih edilen ajan olmuştur. Buna karşın, gebelikteki kullanımıyla ilgili veriler bromokriptine oranla sınırlı olduğu için bromokriptin halen infertilite için tedavi gören hastalarda ilk tercih edilen ilaçtır.

### KAYNAKLAR

1. Delitala G. Hyperprolactinaemia: Causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998. p.138-47.
2. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585-610.
3. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1121-6.
4. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1075-84.
5. Beckers A, Adam C, Ciccarelli A, Rixhon M, Petrossians P, Stevenaert A. Approaching the true prevalence of pituitary tumors. *European Neuroendocrine Association, Sorrento: 2004*. p.23.
6. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148:325-31.
7. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1085-90.
8. Webster J, Scanlon MF. Prolactinomas. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JA, eds. *Clinical Endocrine Oncology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. p.189-94.
9. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-40.
10. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980;303:1511-4.
11. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:692-7.
12. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:124-30.
13. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:74-7.
14. Jenkins RC, Ross RJM. Protocols for common endocrine tests. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998:1117-34.
15. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:855-8.
16. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412-8.
17. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:299-303.
18. Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Hirano A. Growth potential of female prolactinomas. *Surg Neurol* 2001;55:213-7.
19. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: Initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 1999;44:254-61.
20. Jane JA. Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;14:264-70.
21. Laws ER, Jr., Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:119-31.
22. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery* 2004;55:539-47; discussion 547-50.
23. Jho HD. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 1999;2:139-54.

24. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002;97:293-8.
25. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, Senior BA. Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope* 2004;114:1945-8.
26. Kuroki A, Kayama T. Endoscopic approach to the pituitary lesions: Contemporary method and review of the literature. *Biomed Pharmacother* 2002;56 Suppl 1:158-64.
27. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg* 2003;98:350-8.
28. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: An acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur J Endocrinol* 1999;140:43-7.
29. Wilson CB. Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2381-5.
30. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:541-56.
31. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(suppl 3):14-8.
32. Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(suppl 3):10-3.
33. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14:228-38.
34. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:904-9.
35. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: Long-term efficacy of kinagolit and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;135:413-20.
36. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:323-9.
37. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
38. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-61.
39. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-52.
40. Homburg R, West C, Brownell J, Jacobs HS. A double-blind study comparing a new non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205-502, with bromocriptine in women with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:565-71.
41. Verhelst JA, Froud AL, Touzel R, Wass JA, Besser GM, Grossman AB. Acute and long-term effects of once-daily oral bromocriptine and a new long-acting non-ergot dopamine agonist, quinagolide, in the treatment of hyperprolactinemia: a double-blind study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:385-91.
42. van der Heijden PF, de Wit W, Brownell J, Schoemaker J, Rolland R. CV 205-502, a new dopamine agonist, versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:111-8.
43. Giusti M, Porcella E, Carraro A, Cuttica M, Valenti S, Giordano G. A cross-over study with the two novel dopaminergic drugs cabergoline and quinagolide in hyperprolactinemic patients. *J Endocrinol Invest* 1994;17:51-7.
44. Webster J. Cabergoline and quinagolide therapy for prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:549-50.
45. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:53-60.
46. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerised tomography. *Lancet* 1984;2:187-92.
47. van't Verlaat JW, Crougths RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas: effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:175-8.
48. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:295-300.
49. Rebar RW. Following patients under treatment for hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1100-4.
50. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993;59:671-3.
51. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998;58:69-73.
52. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395-408.
53. Camanni F, Ciccarelli E. Prolactinomas. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998. p.148-63.
54. Randeve HS, Davis M, Prelevic GM. Prolactinoma and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1064-8.