

■ Derleme

İlginç bir hormon ilginç bir hastalık: hiperprolaktinemi ve prolaktinoma

An interesting hormon and interesting disease: hyperprolactinemia and prolactinoma

Mustafa Taşdelen¹ , Şenay Durmaz Ceylan^{2*} 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Şenay Durmaz Ceylan E-posta: sarikan822@gmail.com ORCID: 0000-0001-7982-3031

Gönderim: 3 Ekim 2018 Kabul: 14 Mayıs 2019

ÖZ

Prolaktin (PRL) hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur. Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır. Prolaktinomalar hemen her zaman benign olmalarına karşın, prolaktin hipersekresyonuna bağlı gonadal disfonksiyon yapmaları veya kitle etkisine bağlı çevre dokulara bası belirtileri oluşturmaları nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektiren durumlardır.

Anahtar kelimeler: Hiperprolaktinemi, prolaktinoma, dopamin agonist tedaviler

ABSTRACT

Hyperprolactinemia, which is called as a normal release of prolactin hormone (PRL), is the most common pathological condition during endocrinological examinations. The most common type of pituitary adenomas that cause hormone hypersecretion is prolactinoma. Prolactinoma are almost always benign, but require treatment due to prolactin hypersecretion or gonadal dysfunction due to hypersecretion.

Keywords: Hyperprolactinemia, prolactinoma, dopamine agonist treatments

GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur [1]. Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır [2,3]. Prolaktinomalar pituitier tümörlerin yaklaşık %30-40'ını oluşturur [4]. Hastaların %70'den fazlası kadındır [5]. Prolaktinomalar hemen her zaman benign olmalarına karşın, prolaktin hipersekresyonuna bağlı gonadal disfonksiyon yapmaları veya kitle etkisine bağlı çevre dokulara bası belirtileri oluşturmaları nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektiren durumlardır [6,7]. Prolaktinoma tedavisinde amaç prolaktin hipersekresyonunu normale getirerek olumsuz etkileri gidermek, kitleyi küçültüp mümkünse yok ederek bası etkilerini ortadan kaldırmak, bu etkilerini kalıcı bir şekilde elde etmek ve yan etkisiz bu sonuçlara ulaşmaktır.

PROLAKTİN, PROLAKTİN RESEPTÖRÜ VE PROLAKTİNİN FEED BACK KONTROLÜ

Prolaktin ilk defa 1970'li yıllarda tanımlanan polipeptid yapıda bir hormondur [16]. Hipofizin lateralinde bulunan laktotrop hücrelerden salgılanır. Üç disülfid bağı ile bağlı altı sistein rezidüsünden oluşur, 199 amino asitli ve 23 kDa ağırlığındadır [17]. Üç boyutlu yapısı anti-paralel tarzda düzenlenmiş dört büyük α -heliksten oluşur fakat çok farklı PRL varyantları da bulunmaktadır [18]. Prolaktin dolaşımında farklı büyüklükte moleküller şeklinde bulunur. Monomerik form (23 kDa molekül ağırlığında) serumdaki total prolaktinin büyük bir kısmını (%85) oluşturmaktadır. Ayrıca ortalama %10-15 oranında 50 kDa'lık "big PRL" ve az miktarda da 150 kDa molekül ağırlığında "big big PRL" bulunmaktadır [19].

PRL geni 6. kromozomda bulunmaktadır [17]. Hipofizer PRL gen ekspresyonu hipofize özgü bir transkripsiyon faktörüne (Pit-1) bağlıdır [20]. Bir transmembran protein olan PRL reseptörü (PRL-R) ise sitokin reseptör ailesine aittir ve bunu kodlayan gen 5. kromozomdadır [21]. PRL kısa döngü geri besleme mekanizması yoluyla kendi hipotalamus kontrolünü düzenleyerek kendi salgılanmasını etkiler. Serum PRL yüksekliği hipotalamik dopamin sentezini ve portal kandaki dopamin konsantrasyonunu artırır; artan dopamin nedeniyle PRL salgısı azalır [22].

Prolaktinin Etkileri

Meme gelişimi ve laktasyon üzerine etkileri

Puberte döneminde meme gelişimi PRL olmaksızın da, büyüme hormonu (GH), östrojen, insülin growth faktör-1 (IGF-1) etkisiyle gerçekleşir [23].

Gebelikte hipofiz bezi boyutları laktotropların artışı ile iki katına çıkar. Gebelik boyunca PRL konsantrasyonu artar ve doğumda 200-300 ng/ml düzeyine ulaşabilir. Üçüncü ve dördüncü gestasyonel haftada terminal duktal filizlenme ve bunu izleyen lobülarveolar formasyon ile süt proteinleri ve kolostrum üretimi başlar. Bu etki esas olarak östrojen, progesteron ve PRL etkisiyle olurken plasental protein hormonlar da katkıda bulunur. Östrojen bu dönemde PRL hormonunun meme üzerindeki etkilerini bloke ederek gebelik boyunca laktasyonun olmasını da engeller. PRL yokluğunda alveolar yapının formasyonu bozulur ve laktasyon gerçekleşmez [24]. Doğumdan sonra PRL seviyesindeki yükselme ile östrojen ve progesterondaki kısmi düşüş aktif laktasyonu sağlar. Emzirme olmazsa PRL düzeyleri doğumdan sonra yaklaşık 1-4 haftada normal seviyesine geriler [24].

Üreme fonksiyonu üzerine etkileri

PRL-R ekspresyonu olmayan farelerde hem ovulasyon hem de primer folikül sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PRL hormonunun luteotropik fonksiyonunu vurgularken, hiperprolaktinematik hastalarda gonad fonksiyonları baskılandığına işaret etmektedir [25]. Luteal fazın kısalması, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde azalma, granülosa hücre sayısında ve östradiol düzeylerindeki azalmalar sonucu amenore görülür. Bu hastalarda ovaryan disfonksiyonun major belirleyicisi azalmış gonadotropin sekresyonudur. Erkek hiperprolaktinematik hastalarda LH-FSH pulsatilitesi azalır, testosteron düzeyleri baskılanır, sperm sayı ve motilitesi azalır [26].

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Prolaktin en iyi gebelikte olmak üzere diğer zamanlarda da vazokonstrüktif etkiye neden olur [27]. Birçok çalışma gebelikte ilişkili hipertansiyon ve preeklampside kan PRL düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir fakat bu tartışmalıdır. Bununla birlikte Leanos-Miranda ve ark. [28] 207 sağlıklı gebe, 124 gebelikte ilişkili hipertansiyon, 48 hafif preeklampsi ve 167 şiddetli preeklampsi olmak üzere toplam 546 gebeyi idrar prolaktin konsantrasyonu açısından incelemiş, gebelikte idrar prolaktin atılımının preeklampsi için güvenilir bir biyomarker olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmada preeklampsili gebelerde idrar prolaktin

konsantrasyonu 11,99 ng PRL/mg kreatinin, sağlıklı gebelerde 0,2 ng PRL/mg kreatinin, gestasyonel hipertansiyonda 0,19 ng PRL/mg kreatinin olduğu tespit edilmiştir [28]. Esansiyel hipertansiyonda kan prolaktin düzeyi yüksek bulunmaktadır [29]. PRL arteriyel sertlik ve kan basıncını etkileyerek erken menopozda ateroskleroza neden olabilir [30]. Diğer yandan kalp ritmi ve kalp yetmezliği üzerine de olumsuz etkileri olup bunu muhtemelen nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltarak ve serbest oksijen radikallerini artırarak yapmaktadır [31]. Kardiyak yan etkileri göstermek üzere natriüretik peptidler ile yapılan çalışmalar devam etmektedir [15].

Santral sinir sistemi üzerine etkileri

PRL nörogeneze katkıda bulunur. Nöral kök hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve göçünde artışa neden olabilir [32]. Merkezi sinir sistemi miyelinyasyona giden, gliyal kök hücreleri ve oligodendrosit hücreleri üzerinde PRL'in proliferatif etkisi gözlenmiştir [32].

İmmün sistem üzerine etkileri

Prolaktinin bir lenfosit growth faktör olduğu ve immün yanıtı uyardığı bildirilmiştir [33]. B-lenfosit toleransını engelleyerek antijen ve mitojenlere karşı proliferatif yanıt geliştirir ve immünglobulinler, sitokinler ve otoantikörlerin üretimini artırır. PRL'nin bu fonksiyonunda amino asit dizilimleri ve sitoplazmik domain boyutları farklılık gösteren izoformlarının PRL-R üzerinden farklı biyoaktivite göstermesi rol oynuyor olabilir [34].

Diğer hormonlar üzerine etkileri

PRL'in hipofiz-gonadal aks üzerine olan etkilerinden diğer hormonlarda etkilenir. Pankreas ve adrenal bez üzerine PRL'in doğrudan etkileri gösterilmiştir [35,36]. Gebelikte PRL glukoz dengesinin düzenlenmesine pankreas beta hücresi üzerine etkisiyle olumlu katkıda bulunur fakat hipofiz adenomuna bağlı PRL yüksekliği insülin direncini artırır [36].

Prolaktin Sekresyonunun Nöroendokrin Kontrolü

Prolaktin inhibisyonu

PRL hipofizden sentezlenen hormonlar içinde sekresyonu tonik inhibisyonla kontrol edilen tek hormondur. Hipotalamik tübüloinfundibular hücrelerde tirozin hidroksilaz ile açığa çıkan dopamin PRL için major inhibitör faktördür. Dopaminden başka PRL sekresyonunu inhibe eden diğer faktörler endotelin-1 ve transforme edici growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) gibi parakrin etkili olanlar ve hipotalamus kaynaklı kalsitonindir [37].

Prolaktin stimülasyonu

Hipofizden PRL salınımını uyarıcı çeşitli faktörler ya direkt hipofize etki ederek ya da hipotalamik dopaminerjik aktiviteyi baskılayarak PRL salınımını uyarabilirler.

Östrojen prolaktin salınımının güçlü bir uyarıcısıdır ve bu etkisini direkt hipofiz üzerinden yapar. Hipofiz hücre kültürlerinde östradiole maruz kalmanın spesifik PRL deoksiribonükleik asit transkripsiyonunu arttırdığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Östrodiol akut olarak verildiğinde PRL saatler içinde yükselir [38].

Tirotropin-releasing hormon (TRH) hipotalamik dopamin salınımını azaltarak PRL salınımını uyarır [39]. Serotonerjik mekanizmalar PRL salınımını artırır. Serotonin re-uptake inhibitörleri de (L-triptofan veya 5-OH triptofan) değişik düzeylerde PRL artışına yol açarlar [40].

Opiyatların santral etki ile hipotalamik dopamin salınımını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Histamin ise H1-reseptörleri uyararak ve H2-reseptörleri baskılayarak PRL sekresyonuna etki etmektedir. Oksitosin ve vazopressinin de PRL salınımına etkisi vardır. Nörotensin, bombesin, substans-P, kolesistokinin ve anjiotensin-II gibi çeşitli peptidler PRL sekresyonunu etkilemektedir ancak bunların fizyolojik rolü net değildir [38]. Gamma aminobütirik asit (GABA) deriveleri, metoklopramid, sülpamid gibi dopaminerjik blokerler ve opiyat agonistleri (β -endorfin, enkefalin, morfin) de PRL salınımını arttırmaları [41]. Fibroblast growth faktör (FGF), epidermal growth faktör (EGF) ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) PRL sentez ve sekresyonunu uyarır [42].

Prolaktinin fizyolojisi

En önemli fizyolojik stimulanları; emme, stres ve östrojen basta olmak üzere ovarian steroidlerin artmasıdır [22]. Hipofizer PRL sekresyonu sirkadien ritim gösterir. En yüksek değerlere uykuda ulaşırken en düşük düzeyler uyanma periyodundadır. Ayrıca PRL salınımı episodiktir ve 24 saat boyunca her biri yaklaşık 1 saat süren 4-14 salınım "pulse"ları olur. Yaşla beraber erkekler ve kadınlarda PRL düzeylerindeki düşme hem sentez hem de "pulse" sıklığında azalmaya bağlıdır [43].

Prolaktin ölçümü

"Endocrine Society" 2011 kılavuzu venöz staz oluşturulmadan alınan tek bir serum örneğinde PRL bakılmasını yeterli bulmaktadır. PRL ölçümü günün herhangi bir saatinde bakılabilirse de sabah aç karnına ölçümü önerilir. Değerlendirmede tek bir örnek yeterli olmasına rağmen 15-20 dakika aralıklarla alınan iki örnekte PRL ölçümü, pulsatile hakkında bilgi verir [10].

Hiperprolaktinemi ve Makroprolaktinemi

Hiperprolaktinemi nedenleri basitçe fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenler olarak ayrılabilir. Normal prolaktin seviyesi bayanlarda 25 ng/ml ve erkeklerde 20 ng/ml den az olmalıdır fakat normal aralık kullanılan ölçüm yöntemine bağlıdır [44]. Özellikle asemptomatik hiperprolaktinemisinin önemli bir nedeni makroprolaktinimidir [45]. PRL dolaşımdaki immünglobülin G (IgG) yapısındaki antiprolaktin antikoları ile bağlanarak makroprolaktini oluşturur ve molekül ağırlığı 150 kDa nun üzerindedir. Nadir olarak PRL'nin kovalent veya nonkovalent bağlı heterojen dimerleri de makroprolaktinemiye neden olabilir. Makroprolaktinin reseptöre bağlanma afinitesinin düşüklüğü nedeniyle biyolojik aktivitesi azdır ancak klerensinin düşük olması sonucu serumdaki düzeyi yüksektir [46]. Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin polietilen glikol (PEG) ile çöktürülmesi yöntemi kullanılmaktadır [47]. PEG ile makroproteinlerin çöktürülmesi sonrası ölçülen PRL konsantrasyonunun (monomerik PRL) kontrol örneklerindeki PRL konsantrasyonuna (total PRL) oranı **"recovery oranı"** olarak ifade edilir. Bu oran %60'ın üzerinde ise "normal monomerik prolaktin", %40'ın altında ise "makroprolaktin", %40-60 arasında ise "ara bölge" olarak ifade edilir ve makroprolaktinle birlikte oligomerik ve monomerik PRL içeriyor olabilir. Bu durumda kesin makroprolaktin varlığı tespiti *"gel-filtration chromatography"* ile yapılır [48].

Makroprolaktin ölçümü *"Endocrine Society"* 2011 kılavuzunda sadece asemptomatik hiperprolaktinematik kişilerde önerilmektedir [10].

Prolaktinomalarda PRL düzeyleri ile tümör büyüklüğü arasında genellikle pozitif bir ilişki vardır [10]. Görüntüleme tespit edilen bir makroadenom ile PRL düzeyleri arasında bu korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel olabilir veya PRL yüksekliği sap basısına sekonderdir. Bir diğer olasılık ise immünoradyometrik ölçümlerin neden olduğu yalancı PRL düşüklüğüdür. *"Hook effect=kanca etkisi"* denilen bu durum çift yanlı immünoradyometrik assaylerde kullanılan antikoların yüksek serum PRL düzeyleri nedeniyle doyumluğa ulaşmasıdır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak çalışılması uygundur [10,44].

Hiperprolaktinemi semptom ve bulguları

Kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı başlıca klinik bulgular menstruasyonların gecikerek daha az menstruasyon görmesi (oligoamenore), meme uçlarından süt akıntısı gelmesi (galaktore), infertilite, seksüel disfonksiyon, kilo

artışı, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve adölesan çağda puberte gecikmesidir. Erkeklerde ise libido kaybı, impotans, infertilite, jinekomasti, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve yine adölesan çağda gecikmiş pubertedir. Hiperprolaktinemi nedeni makroadenom ise bunun kitle etkisi nedeniyle başağrısı, görme alanı defekti, hipopitüitarizm bulguları, kranial sinir tutulumları (kavernöz sinüs sendromu) ve rinore de görülebilir [49].

Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda galaktore sıklığı %80'den fazladır. Galaktore premenopozal kadınlarda daha sık görülür. Sekonder amenore ise %30 sıklığındadır [50]. İnfertilite nedeni ile başvuran hiperprolaktinematik hastaların %55'inde amenore ve %37'sinde oligoamenore saptanırken %9'unun ise normal menstruasyon gördüğü tespit edilmiştir [51]. Hiperprolaktinematik kadınlarda kronik hiperandrojenizme bağlı olarak hirsutizm ve akne görülme sıklığında da artma saptanmıştır. Jinekomasti ise yüksek PRL düzeylerinden daha çok sekonder hipogonadizmin bir belirtisi olarak görülmektedir [52].

Hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerde hipogonadizmin başlıca nedeni; Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) salınımdaki azalma, GnRH reseptörlerine GnRH yanıtında azalma, GnRH reseptörlerinde down-regülasyon ve bunlara bağlı olarak LH "pulse" sıklığı ve amplitüdünde azalmadır [53,54]. Büyük hipofizer kitlelerin gonadotropik hücrelere bası oluşturması sonucu oluşan harabiyet de bir diğer nedendir [55]. Bunların dışında bir başka hipogonadizm nedeni ise suprafizyolojik düzeylerdeki PRL'nin overler üzerindeki PRL-R'lerine bağlanarak östrojen ve progesteron sentezini azaltmasıdır. Oluşan luteal faz yetmezliği de infertilite ve abortuslarla sonuçlanmaktadır [25,56].

Hiperprolaktinemi ile kilo alımı, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci ve metabolik sendrom arasında bir ilişki de bildirilmiştir [57]. Bu ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte lipogenezin uyarılması ve santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusun bozulması olarak açıklanmaktadır. Ayrıca insan yağ dokusu hücrelerinde PRL-R'leri de gösterilmiştir [58]. Bunlar glukoz metabolizmasını etkileyerek insülin direncine neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksektir. Hiperprolaktinematik hastalarda nonobezlere göre *"Homeostatic model assessment"* (HOMA) insülin rezistansı indeksi yüksek bulunmuştur. İnsan yağ dokusu kaynaklı adiposit spesifik protein olan adiponektin, insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkilidir ve in vitro olarak PRL'nin adiponektin üretimini suprese ettiği bildirilmiştir [59]. Tedavi sonucu normoprolaktinemi sağlanması ile VKİ tamamen normale

gelmese de metabolik parametrelerde düzelme, kilo kaybı, insülin duyarlılığında artma görülmüştür [57].

Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen hipogonadizm kemik kaybının nedenidir. Düzenli menstruasyon görenlerde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülmemiştir [60].

Hiperprolaktinemi nedenleri

Gebelik, emzirme, meme uyarısı, stres, egzersiz, koitus ve uyku gibi birçok fizyolojik durum PRL düzeylerini yükseltebilir [61].

Hiperprolaktineminin tümör dışı en sık nedeni ilaçlardır. İlaça bağlı hiperprolaktinemide PRL düzeyleri genellikle 25-100 ng/mL arasındadır ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiazinler daha yüksek PRL düzeylerine neden olabilir. İlaça bağlı hiperprolaktinemide PRL düzeyleri yavaş yükselir ve genellikle ilaç kesildikten 3 gün sonra normale döner [62].

İlaça bağlı hiperprolaktineminin en sık nedeni nöroleptikler/antipsikotiklerdir. Bu ilaçlar dopamin antagonistik etkiye sahiptirler. Tipik antipsikotikler (fenotiazin veya butirofenon) ve atipik antipsikotiklerden (2. jenerasyon) risperidon hiperprolaktinemiye en sık neden olanlardır [63].

Antipsikotik ilaca bağlı hiperprolaktineminin tedavi esasları psikiyatrist ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük dopamin antagonistik etkisi olan aripiprazol ile hem dopamin agonistik hem de antagonistik etkisi olan atipik antipsikotiklerin kullanılabilirliği değerlendirilmelidir [64]. "Endocrine Society" 2011 kılavuzunda ilaca bağlı hiperprolaktinemide uzun süreli hipogonadizm, osteopeni gibi semptomları olanlarda öncelikli olarak ilacın kesilmesi veya başka bir ajanla değiştirilmesi önerilmektedir. İlacın kesilmesi mümkün değilse hiperprolaktinemi semptomları olan hastalara östrojen veya testosteron tedavisi önerilmektedir [10].

Verapamil kullanımına bağlı yüksek prolaktin düzeyleri %8 oranında görülür ve muhtemelen hipotalamik dopamin blokajına bağlıdır. Opiyatlar ve kokain reseptör düzeyine etki ederek orta derecede prolaktin yüksekliğine neden olabilir [65].

Böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30'unda PRL klirensinin azalması ve üretiminin artması nedeniyle orta dereceli hiperprolaktinemi görülür. Böbrek nakli sonrası PRL normal düzeylere geriler. Kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden hiperprolaktinemi hipogonadal semptomlara neden olabilir ve bu hastalarda bromokriptin tedavisi sonrası menstrüasyonların geriye döndüğü gösterilmiştir [66].

Primer hipotiroidide orta dereceli PRL yüksekliği görülebilir. Uzun süreli veya yetersiz tedavi edilmiş primer hipotiroidi hipofiz tümörünü taklit edebilen tirotrop hiperplazisine neden olabilir. Bu değişiklikler L-tiroksin tedavisi ile tirotropin releasing hormonun (TRH) azalması sonucu geriye döner [67].

Büyük nonfonksiyone hipofiz tümörleri, kraniyofarengiomalar, parasellar kitleler ve hipotalamik infiltratif hastalıklar sap basısı veya dopaminerjik nöronların hasarlanması sonucu dopaminin tonik inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla hiperprolaktinemiye neden olurlar. Histolojik olarak nonfonksiyone olduğu kanıtlanmış makroadenomlu 226 hastanın ele alındığı bir çalışmada, PRL düzeylerinin 94 ng/ml'nin üzerinde bulunmasının prolaktinoma ve nonfonksiyone adenom ayırımında güvenilir bir değer olduğu gösterilmiştir [68]. GH sekrete eden tümörlerin %50'sinden fazlasında sap basısı veya mikst tümör olasılığı PRL düzeylerini yükseltebileceğinden akromegalide hiperprolaktinemiye rastlanabilmektedir [69].

Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar ve hastalıklar **Tablo 1**'de özetlenmiştir [65,70].

Prolaktinoma

Prolaktinomalar, hormon salgılayan hipofiz tümörleri arasında en sık görülenidir ve tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur [9,71]. Prolaktinoma tanısı öncesi hiperprolaktinemiye neden olabilecek nedenler mutlaka ekarte edilmelidir [9]. Prolaktinomalar mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma olarak ikiye ayrılırlar. 1 cm'den küçük olanlara mikroprolaktinoma, 1 cm'den büyük olanlara ise makroprolaktinoma denmektedir. Mikroprolaktinomalar prolaktinomaların %90 oluşturur [7]. Büyüklükleri 4 cm'den büyük olup oldukça agresif karakterli, ekstrasellar yayımlı ve çok yüksek PRL düzeylerine sahip olan dev prolaktinomaların sıklığı makroadenomlardan da nadirdir [72,73].

Erişkinlerde prolaktinoma sıklığı milyonda 100 olarak tahmin edilmektedir. Otopsi serilerinde klinik olarak sessiz hipofiz adenomları arasındaki sıklığı %12'dir [74]. Prolaktinoma prevalansı, yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Daha çok 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Erkek kadın oranı 1/10'dur [61]. Ancak 50 yaş üzerinde her iki cinsteki sıklığı benzerdir [5,75]. İki yaşından 80 yaşına kadar olgular bildirilmiştir [44]. Prolaktinomalar, pediatrik ve adölesan yaşlarda nadirdir fakat buna rağmen hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadırlar [61]. Pediatrik/adölesan çağlarda prolaktinomalar kızlarda primer amenore, menstrüal düzensizlik ve galaktore, erkeklerde gecikmiş

Tablo 1. Hiperprolaktineminin etyolojisi

Fizyolojik Egzersiz Koitus Laktasyon Gebelik Uyku Stres Meme uyarısı	Hipotalamik-Hipofiz Sapı Hasarı Granülomlar İnfiltratif hastalıklar Radyasyon Rathke kleft kisti Psödötümör serebri Travma (sap kesisi, cerrahi) Tümörler (kraniofaringioma, germinom, glioma, suprasellar kitleler, metastazlar, glioma, hamartom)
İlaçlar Antihipertansifler (verapamil, rezerpin, labetolol) Anestezikler Antikonvülzanlar (fenitoin) Antihistaminikler (H2) Antidepresanlar → Trisiklik antidepresanlar → Monoamin oksidaz inhibitörleri → Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri Kolinergik agonistler Dopamin reseptör blokleri (Metoklopramid, Domperidon, Sülpirid) Dopamin sentez inhibitörleri (α-metildopa) Östrojenler Nöropeptidler (Tirotropin releasing hormon) Opiyatlar (Apomorfın, eroın) Kokain Antipsikotikler/Nöroleptikler → Fenotiazin → Butirofenon → Atipik Proteaz inhibitörleri	Hipofizer Hastalıklar Lenfositik hipofizitis, parasellar kitle Travma/ cerrahi Nonfonksiyone makroadenom Empty sella sendromu İnfiltratif hastalıklar (Dev hücreli granülom, sarkoidozis) Sistemik Hastalıklar ve Diğer Nedenler Primer hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer hastalığı-siroz Polikistik over sendromu Epileptik nöbetler Nörojenik (göğüs duvarı ve spinal kord lezyonları) İdyopatik

puberte ve hipogonadizme neden olmaktadır. Bu yaşlarda erişkinlerin aksine makroadenomlar daha sıktır ve bası bulguları ile gelebilirler [76].

Prolaktinoma genellikle sporadik bir tümördür ancak %5'i ailevi veya genetik nedenli olabilir ve "Ailevi izole hipofiz adenomları" içinde görülebilir [77]. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) de en sık görülen hipofiz tümörüdür ancak bunlar sporadiklere göre daha agresiftir [78]. MEN 1 olan hastaların %22'sinde prolaktinoma gelişmektedir. MEN 1 olan hastalarda makroadenomlar daha sık görülmektedir ve PRL seviyelerinde normalleşme daha az görülmektedir [78,79].

Prolaktinoma tedavisi

Prolaktinoma tedavisinde amaç; PRL düzeylerini normale getirmek, fertilizasyonu sağlamak, gonad fonksiyonlarını düzeltmek, tümör boyutunu küçültmek, varsa görme alanı kaybı ve kranial sinir felçlerini düzeltmek, hipofiz fonksiyon bozukluklarını mümkünse geri döndürmektir. Bunların dışında galaktorenin kesilmesi kemik mineral dansitesini korumak, metabolik sendrom ve hirsutizm gibi hiperandrojenemi komponentlerini düzeltmektir. Bu amaçlarla medikal tedavi, cerrahi, konvansiyonel ve

stereotaktik radyosurgery uygulanmaktadır. Menstruasyonların düzenli olduğu, gebelik istenmeyen ve osteoporozun da olmadığı asemptomatik hiperprolaktinemilerde tedavi verilmeyebilir. Sadece hiçbir belirtisi olmayan, 10 mm'den küçük çaplı mikroprolaktinomalar tedavi verilmeden izlem altına alınabilirler [8,9]. Yapılan çalışmalarda tedavisiz bırakılan mikroprolaktinomalarda belirgin tümör büyümesi gösterilmemiştir [80]. Bir çalışmada bilgisayarlı tomografi (BT) ile 8 yıl takip edilen 139 mikroprolaktinomalı kadının sadece %7'sinde tümörde büyüme saptanmıştır [81]. Tümörde büyüme olmaksızın anlamlı PRL yüksekliği olmayacağından tedavi verilmeyen mikroadenomların PRL düzeyleri ile yakın takibe alınması yeterlidir. Tersine makroprolaktinomalar biyolojik özellikleri nedeni ile büyüme eğilimi gösterirler ve belirgin PRL yüksekliği sonucu hastalar semptomatik olurlar [9].

1. Medikal Tedavi

Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir [82]. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilité isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergo türevi Bromokriptin (BRC) ve Kabergolin (CAB) kullanılır. Diğer dopamin agonistlerine kıyasla prolaktin

Tablo 2. Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan DA' leri ve özellikleri [84]

Dopamin Agonisti	Dopamin reseptör sensitivitesi	Prolaktinomada kullanım dozu	Yan etki	Valvülopati riski	Yorumlar
Bromokriptin	D1 antagonist, D2 agonist	2,5-7,5 mg/gün	Bulantı, Burun tıkanıklığı, baş ağrısı,	Zayıf	Gebelik istendiğinde ilk tercih edilen
Kabergolin	D2 selektif Agonist	0,25-4 mg/hft	baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon.	Olası	Medikal tedavide ilk tercih edilen
Quinagolid	D2 selektif Agonist	75-300 mg/gün	Daha nadir olarak; vazospazm, uykusuzluk, ruhsal değişiklikler	Zayıf	Non-ergo bileşiği
Lisurid	D2 selektif Agonist	>2mg /gün		Zayıf	
Pergolid	D1 ve D2 selektif agonist	ABD de kullanımı yok		ABD'de bu nedenle piyasadan çekilmiş	

seviyesini normalize etmedeki yüksek başarısı ve tümörü küçültme sıklığındaki yükseklik nedeniyle kabergolin tavsiye edilmektedir [10]. Kabergolin (0,5 mg) ile tedaviye haftada 0,25- 0,5 mg/1-2 kez başlanır, PRL normale dönene kadar doz ayda bir arttırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır [10].

Prolaktinomada primer tedavinin temelini dopamin agonistleri (DA) oluşturur Bromokriptin, kabergolin, quinagolid (QG), lisurid (LIS) ve pergolid (PER) başlıca DA ajanlardır. Bu ajanlar ve özellikleri **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

Tedavide sıklıkla bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Bütün dopamin agonistleri prolaktinomada etkilidir, fakat pergolid ve quinagolid daha nadir kullanılır. Herhangi bir dopamin agonistini tolere edemeyen veya dirençli hastaların ilaçları başka bir dopamin agonisti ile değiştirilmelidir [44]. Bromokriptin ve CAB en sık kullanılan ergo-türevi dopamin agonistleridir. Bromokriptin 1973 yılından beri kullanılan ilk dopamin agonistidir [80]. Genel klinik deneylerde kabergolin daha etkili sonuçlar ve daha az yan etki göstermiştir. Bromokriptine dirençli olan birçok hasta kabergoline cevap vermiştir [80]. Prolaktinomaların çoğunda çok düşük dozlar (2,5-5 mg/gün) ile yanıt alınır. Yarılanma ömrü 6-20 saat olup, etki süresi 24 saati bulmaktadır. İstenen PRL düzeylerine ulaşmak ve yan etkileri en aza indirmek için düşük dozlarda artış yapılmalıdır. Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalarda BRC ile PRL düzeylerinin normale gelmesi, gonad fonksiyonlarının düzelmesi ve tümör boyutlarında küçülme sırasıyla vakaların %80,90 ve %70'inde görülür [84]. Makroprolaktinoması olan hastalarda başağrısı ve görme alanı defekti düzelmesi tedaviden günler sonra dramatik olarak düzelir, gonad ve seksüel fonksiyonlar ise PRL düzeyleri tamamen normale gelmeden iyileşir. Bromokriptin tedavisi ile kadın ve erkeklerde KMY artar, erkeklerde semen kalitesi de düzelir [85,86].

Kabergolin yüksek D2 reseptör afinitesi olan uzun etkili DA'dir. Bromokriptinden daha düşük dozlarda haftada 1-2 kez kullanılır. Prolaktinoma tedavisinde 0,5-4 mg/hafta dozunda kullanılırken, Parkinson hastalığında 25 mg/hafta gibi çok daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır [84]. Mikro ve makroprolaktinomalarda PRL düzeylerinin normale gelmesi ve gonad fonksiyonlarının düzelmesi, tümör boyutlarının küçülmesi CAB tedavisinde sırasıyla %95, %80 oranlarında bildirilmiştir (Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opin Investig Drugs 2002;11:787-800.). Hem makro ve mikroprolaktinomalarda hem de nontümöral hiperprolaktinemde CAB ile pozitif yanıt BRC den daha yüksektir [87]. CAB ile makroprolaktinomlarda tümör hacminde dramatik azalma görülür; vakaların %80'inde tümör boyutunda %20'den fazla küçülme sağlanırken, yaklaşık üçte birinde de tümörün tamamen kaybolduğu bildirilmiştir [88]. Öncesinde BRC'e duyarlı olanlarda bile CAB'nin daha etkili olduğu görülmüştür [89]. CAB çocukluk veya adolesan çağı prolaktinomaların tedavisinde de güvenlidir [80].

Lisurid ergo-türevi D2 reseptör agonistidir. Günde 3 defa verilerek 2 mg/gün dozunun üzerine çıkılabilir. En önemli yan etki olan bulantı nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlıdır. Liuzzi ve ark. [90] çalışmasında tümör küçülmesinin BRC ile benzer olduğu gösterilmiştir.

Quinagolid iyi tolere edilen non-ergo türevi D2 reseptör agonistidir. 25-50 µg günlük başlangıç dozlarından sonra 75 µg/gün dozuna arttırılır. Maksimum 300 µg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Birkaç çalışmada günde tek doz QG ile PRL düzeyleri düşmüş, tümör boyutu küçülmüş, gonad disfonksiyonu düzelmiş ve fertilitate sağlanabilmiştir [82,84]. Etkinliği CAB ile benzerlik gösterse de günlük kullanımı ve tedavi kesildiğinde başarı oranlarının düşük olması başlıca dezavantajlarıdır [9].

Pergolid uzun etkili, D1 ve D2 özelliği, BRC'den 100 kat daha güçlü, günde tek doz kullanılan ajandır. Valvülopati ile ilişkilendirilen ilk dopamin agonistidir ve bu nedenle kullanımdan çekilmiştir [91]. Tergurid lisurid analogu diğer bir dopamin agonisti ve metergolin ise serotonin antagonistidir [80,92].

Dopamin agonist tedavi yan etkilerini kardiyovasküler gastrointestinal ve nörolojik etkiler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz. Bu yan etkileri minimize etmek için DA akşamları düşük dozda gıda ile birlikte verilmeli ve doz artırımları düşük miktarda yapılmalıdır. En sık gastrointestinal yan etkiler bulantı (%30) ve kusmadır (%20). BRC başlanan hastaların yaklaşık %25'inde postural hipotansiyon, baş dönmesi hatta senkop görülebilir. Yüksek dozda BRC (30-75 mg/gün) verilenlerin %30'unda parmaklarda ağrısız vazospazm olabilir. En sık görülen nörolojik yan etkiler ise baş ağrısı ve baş dönmesidir. BRC kullanımı ile psikoz belirti ve bulguları ortaya çıkabilir veya varolan psikoz ağırlaşabilir. Ancak normoprolaktinemiye sağlayan dozlarda psikiyatrik yan etkiler pek görülmez ise de postpartum manik dönem tetiklenebilir [80]. Turner ve ark. [93] BRC veya LIS ile tedavi edilen 600 hastanın sekizinde yeni başlayan psikotik reaksiyon gözlemlenmişlerdir. Nadiren rinore, pulmoner infiltrasyon, fibrozis, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis tanımlanmıştır [80]. Günümüzde iki büyük çalışmada Parkinson hastalığında PER ve CAB kullanımı ile ilişkili artmış kalp kapak rejürjitasyon riski gösterilmiştir [94,95].

Parkinsonlu hastalarda yüksek doz ve uzun süreli kabergolin kullanımıyla kalp kapak regürjitasyonu sıklığında artış gösterilmiştir [11]. Bu nedenle pek çok araştırmacı prolaktinomali hastalarda dopamin agonist tedavinin kalp kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği ile ilişkisini araştırmıştır. Colao ve arkadaşlarının [12] 2008 yılında yaptığı ortalama tedavi süresinin 74 ay ve ortalama kümülatif kabergolin dozunun 414 mg olduğu bir çalışmada kontrol grubuna göre orta dereceli triküspid regürjitasyon riski artmış fakat klinik kalp kapak hastalığı ile uzun süreli kabergolin kullanımı arasında ilişki görülmemiştir. Delgado ve ark. [13] 2012 yılında yayınlanan çalışmasında kabergolin ile tedavi edilen prolaktinomali 45 hastada kalp kapak yapısı ve fonksiyonlarındaki değişim 2 yıllık süreyle izlenmiş, sonuç olarak uzun süreli kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler kalsifikasyon gelişiminde artış tespit edilmiş fakat bunun valvüler disfonksiyon prevalansında bir artışa neden olmadığı raporlanmıştır. Boguszewski ve ark. [14] ortalama kabergolin kullanım süresinin 37 ay, ortalama kabergolin kümülatif dozunun 238 mg olduğu bir çalışmada kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler anormalliklerin hiçbirinin

semptomatik olmadığı, kabergolin tedavisi alanlarda triküspit ve mitral kapak yetersizliğinin daha fazla olduğu fakat bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Dopamin agonistleri ile ilişkili valvülopati patogenezesinde, serotonin klirensini düzenleyen serotonin taşıyıcısında reseptör veya postreseptör düzeydeki değişiklikler sorumlu olabilir [96]. Özellikle PER ve CAB kalp kapakları üzerindeki 5-hidroksitriptamin 2B (5 HT2B) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve reseptör aktivasyonu ile mitogenez ve fibroblast proliferasyonunu başlatır. BRC ve QG'in 5-HT2B reseptör afinitesi daha düşüktür [97]. Valassi ve ark. [97] 2010 yılında yayınladığı 9 büyük çalışmanın derlemesinde, çalışmaların çoğunda CAB ile ilişkili artmış valvüler regürjitasyon riski bulunmazken birkaçında özellikle triküspid kapakta olmak üzere hafif veya orta dereceli bir risk artışı saptanmıştır.

2. Dopamin Agonist Tedavinin Kesilmesi

Prolaktinomada medikal tedavi kesildikten sonra nüksler sıklıkla [9]. En az 2 yıl süre ile dopamin agonist tedavisi almış olup serum prolaktin düzeyi normal olan, MR'da tümör volümünde %50'den fazla azalma sağlanan, kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen, tümörü optik kiazmadan 5 mm'den daha uzak olan hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Tedavi aniden değil, doz azaltılarak kesilmelidir [10]. Tedavi kesildikten sonra nüks riski %26-69'dur. Nüksler en sık tedavi kesildikten sonraki bir yıl içinde olur. Nüksü belirleyen en önemli iki parametre; tedavi öncesindeki prolaktin değeri ve tümör boyutudur. Her 1 ml tümör dokusu, nüks oranında %18'lik artışla ilişkili bulunmuştur [106]. İlaç kesildiğinde ilk bir yıl üç ayda bir, daha sonra yılda bir prolaktin ölçülmelidir. Takipte prolaktin düzeyinde artış saptanırsa hipofiz MR planlanmalıdır [10].

"Endocrine Society" 2011 kılavuzunda en az 2 yıl tedavi almış, PRL düzeyi normale gelmiş ve tümör kalıntısı olmayan hastaların takip önerileri [10] aşağıdadır.

1. PRL ölçümünün ilk yıl 3 ayda bir, ardından yıllık ölçülmesi,
2. Hipofiz MR görüntülemenin hiperprolaktinemi geliştiğinde tekrarlanması,
3. Menopozu giren mikroadenomlarda DA tedavi kesilmesi,
4. İzlemede tümör boyutu artışı olduğunda düzenli takiplere devam edilmesidir.

Prolaktinoma tedavisinde cerrahi

Günümüze prolaktinoma tedavisinde ilk basamak DA'lerdir [61]. Ancak;

1. DA tedavisine iyi yanıt vermeyen kistik prolaktinomalar,

2. Yüksek doz CAB'e rağmen yeterli PRL düşüşü veya tümörde küçülme olmayan hatta tümörü büyüyenlerde veya DA direnci olanlar,
3. DA tedavi ile fertilitate sağlanamadığında ve de özellikle makroadenomda gebelik istendiğinde "debulking" amaçlı,
4. İntratümöral hemoraji sonrası oluşan kitle etki veya nörolojik bulguların ortaya çıktığı tümör apopleksisi,
5. DA intoleransı,
6. Görme alan defekti ya hızla geliştiğinde veya DA tedavi altında ortaya çıkması,

gibi durumlarda transsfenoidal cerrahi önerilmektedir [9,107].

Kraniyotomi günümüzde transsfenoidal yaklaşımla ulaşılamayan tümörlerde ve oldukça nadir vakalarda endikedir. Dev-invaziv makroadenomlarda cerrahiden bağımsız olarak küratif tedavi oldukça zordur. Bu yüzden bu tip tümörlerde tümör "debulking" ile kitle küçültücü etkiden faydalanılmalıdır [80].

Son yıllarda Colao ve ark. [9] bir çalışmasında cerrahi remisyon oranı 1211 mikroprolaktinomada %73, 1480 makroprolaktinomada ise %38 olarak bildirilmiştir. Makroadenomlarda cerrahi sonrası başarıyı etkileyen en önemli faktörler tümör boyutu ve bazal PRL düzeyleridir. PRL > 200 ng/ml olanlarda cerrahi sonrası kür şansı oldukça düşüktür.

Hipopitüitarizm, diabetes insipidus, görme kaybı, rinore, lokal enfeksiyon, menenjit ve septisemi ise cerrahın tecrübesine bağlı oluşabilecek yan etkilerdir [108,109].

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Schlechte JA. Update in Pituitary 2010. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 1-8.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Ban-bury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72(3): 377-82.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(12): 4769-75.

4. Randall RV, Laws ER, Abboud CF, ve ark. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin producing pituitary adenomas. Mayo Clin Proc 1983; 58:108-21.
5. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol 1994; 41: 359-64.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, ve ark. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 273-88.
7. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003; 349(21): 2035-41.
8. 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(2): 412-8.
9. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009; 23: 575-96.
10. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273-88.
11. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, ve ark. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine-agonist. Mov Disord 2004; 19: 656-62.
12. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3777-84.
13. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up Clinical Endocrinology, 2012; 77: 99-105.
14. Boguszewski CL, dos Santos CMC, Sakamoto KS, Marini LC. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas Pituitary, 2012; 15: 44-49.
15. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29: 707-769.

16. Hwang P, Guyda H & Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1902–6.
17. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *EndocrRev* 1995; 16(3): 354–69.
18. Keeler C, Dannies PS & Hodsdon ME. The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *J Mol Biol* 2003; 328: 1105–21.
19. Cooke NE, Coit D, Shine J, ve ark. Human prolactin cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981; 256: 4007–16.
20. Adamson AD, Fieddrichsen S, Semprini S, ve ark. Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: convergence with tumor necrosis factor- α signaling. *Endocrinology* 2007; 149: 687–94.
21. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6934–8.
22. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, ve ark. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1523–631.
23. Kleinberg DL. Endocrinology of mammary development, lactation and galactorrhoea. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 2464-75.
24. Tyson JE, Hwang P, Guyda H. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14-20.
25. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 1246-50.
26. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 180-92.
27. Molinari C, Grossini E, Mary DA, ve ark. Prolactin induces regional vasoconstriction through beta-2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology* 2007; 148: 4080–90.
28. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, ve ark. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2492–9.
29. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* 2010; 28: 1400–5.
30. McClure CK, Catov JM, Ness RB, Schwarz EB. Lactation and maternal subclinical cardiovascular disease among premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 46.e1–8.
31. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 207–15.
32. Pathipati P, Gorba T, Scheepens A, ve ark. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience* 2011; 190: 409–27.
33. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 465-70-.
34. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 119–30.
35. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair b-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 564–74.
36. Glasow A, Breidert M, Haidan A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3103–11.
37. Horseman ND. Prolactin. In DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 209-20.
38. Cooke NE. Prolactin: normal synthesis, regulation and actions. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GFJ. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 384-407.
39. Reichlin S. TRH: Historical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 553: 1-6.

40. Di Renzo G, Amoroso S, Tagliatela M. 1989. Pharmacological characterization of serotonin receptors involved in the control of prolactin secretion. *Eur J Pharmacol.* 1989; 162: 371-73.
41. Muller EE, Locatelli V, Cella S, Peñalva A, Novelli A, Cocchi D. Prolactin lowering and releasing drugs. Mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs.* 1983; 25: 399-432.
42. Benker G, Jaspers C, Hausler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr.* 1990; 68: 1157-67.
43. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 116-23.
44. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 265-73.
45. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 171-77.
46. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1048-55.
47. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application polyethylene glycol test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-26.
48. Kudryavtsev AN, Krasitskaya VV, Petunin AI, Burakov AY, Frank LA. Simultaneous bioluminescent immunoassay of serum total and Ig G-bound prolactins. *Anal Chem.* 2012; 84: 3119-24.
49. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002; 20(4): 365-74.
50. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 731-53.
51. Bahamondes L, Faundes A, Tambascia M, Trevisan M, Dachs JN, Pinotti JA. Menstrual pattern and ovarian function in women with hyperprolactinemia. *Int J Gynaecol Obstet* 1985; 23: 31-6.
52. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(2): 341-53.
53. Sartorio A, Pizzocaro A, Liberati D, De Nicolao G, Veldhuis JD, Faglia G. Abnormal LH pulsatility in women with hyperprolactinemic amenorrhea normalizes after bromocriptine treatment: deconvolution-based assessment. *Clin Endocrinol.* 2000; 52: 703-12.
54. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: response to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 941-8.
55. Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol* 2012; 73(2): 141-6.
56. Saito T, Saxena BB. Specific receptors for prolactin in the ovary. *Acta Endocrinol.* 1975; 80: 126-37.
57. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, Gadelha MR. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011; 19(4): 800-5.
58. Ling C, Svensson L, Ode'n B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. 2003; 88(4): 1804-8.
59. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* 2006; 53: 555-62.
60. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab,* 1988; 67: 124-30.
61. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
62. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(5): 929-51.

63. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 686-90.
64. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1978-81.
65. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005; 80: 1050-7.
66. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846-52.
67. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. A menorrhagia, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 697-702.
68. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 524-9.
69. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006; 2: 408-12.
70. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol*. 2009; 71(5): 702-8.
71. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8(1): 3-6.
72. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002; 97: 299-306.
73. Corsello SM, Ubertaini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 662-70.
74. Buurman H, S aeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753-8.
75. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 325-31.
76. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev*. 2010; 17: 146-59.
77. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 371-82.
78. Burgess JR, Shepard JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1841-5.
79. Verges B, Bourelle F, Goudet P, ve ark. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 457-65.
80. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
81. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, Giannotta SL, Kletsky O, March C. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery* 1983; 12: 180-3.
82. Colao A, Annunziato L & Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998; 30: 452-9.
83. Ogilvie CM, Milsom SR. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma-are they still first choice? *Intern Med J*. 2010; 40(2): 156-61.
84. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787-800.
85. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. *N Eng J Med* 1986; 315: 542-6.

86. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, Paesano L, Merola B, Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 286-93.
87. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5256-25.
88. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10(2): 111-23.
89. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:22.
90. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas: *N Engl J Med* 1985: 313: 656-9.
91. Lamberts SW, Quik RF. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*.1991; 72: 635-41.
92. Dallabonzana D, Liuzzi A, Oppizzi G, Cozzi R, Verde G, Chiodini P, Rainer E, Dorow R, Horowski R. Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivative terguride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 1002-7.
93. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J* 1984; 289: 1101-3.
94. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
95. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
96. Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular disease. *Lancet* 2009; 374: 577-85.
97. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(3): 1025-33.
98. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Salvetti A, Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:18.
99. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: R11-14.
100. Devin JK, Lakhani VT, Byrd III BF, Blevins LS Jr. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract*, 2008; 14: 672-7.
101. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3348-56.
102. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betae D, Pierard L, Beckers A.. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 1-5.
103. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, Miller KK, Utz A. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(1): 53-8.
104. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 104-8.
105. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12: 153-7.
106. Molitch ME. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4643-4645.

107. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. 2011; 114(5): 1369-79.
108. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3180-86.
109. Sinha S, Sharma BS, Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurol India*. 2011; 59(4); 532-6.
110. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
111. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
112. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, ve ark. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 562-567.
113. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-28.
114. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
115. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992; 130: 229-239.
116. Raine AE, Erne P, Burgisser E, ve ark. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986; 315: 533-537.
117. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
118. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 828-831.
119. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992; 86: 1081-1088.
120. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, ve ark. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in homans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
121. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, ve ark. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: 373-380.
122. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
123. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999; 59: 132-142.
124. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
125. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, ve ark. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
126. Taemura G, Fujifars H, Horike K. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80: 1137-1147.
127. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
128. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M ve ark. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
129. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.

130. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
131. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, ve ark. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
132. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745.
133. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, ve ark. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 (Suppl1): 46-51.
134. Maisel A, Hollander JE, Guss D, ve ark. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter Study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
135. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, ve ark. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
136. Eric J Topol. *Textbook of cardiovascular medicine*. 2002: 1091-165.
137. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography* 2005: 11-45.
138. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004; 351-65.
139. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:49-55.
140. Yen SSC. A contemporary overview. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1117-1126.
141. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007; 35: 309-13.
142. Isaza K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
143. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
144. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993; 10: 253-60.
145. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, ve ark. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging: a new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J*, 1996.
146. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, ve ark. Doppler Tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
147. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
148. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 99: 2927, 1999.
149. Pravin M. Shah: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 286-287.
150. Farias CA, Rogriguez L, Garci MJ, ve ark. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-617.
151. Matsumura Y, Elliott P M, Virdee M S, et al. Left ventricular diastolic function assessed using doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity: *Heart* 2002; <https://doi.org/87;247-251>.

152. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A ve ark. Comparison of tissue Doppler with conventional transmitral Doppler: Noninvasive in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1153-1160.
153. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
154. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, American Society of Echocardiography 2003 Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Jul; 16(7):777-802.
155. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ 2004 Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71-75.
156. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, ve ark. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
157. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, ve ark. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38: 436-42.
158. Wanaga Y, Nishi I, Furuichi S, ve ark. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-8.
159. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, ve ark. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
160. Weber M, Arnold R, Rau M, ve ark. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1023-30.
161. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, ve ark. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-8.
162. Weber M, Hausen M, Arnold R, ve ark. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2008; 127: 321-7.
163. Yoon CH, Zo JH, Kim YJ, ve ark. B-type natriuretic peptide in isolated severe tricuspid regurgitation: determinants and impact on outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010; 18: 139-45.
164. Cheung D, Heaney A. Dopamine agonist and valvular heart disease. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2009; 16: 316-20.
165. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 1999; 83: 897-902.
166. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, 1989 Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, 117: 636-642.
167. Verhelst J, ABS R, Maiter D ve ark. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2518-2522.
168. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, ve ark. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects. *Pituitary*, 2009, 12: 330-334.

