

# Hiperprolaktinemi ve erektil disfonksiyon

## Hyperprolactinemia and erectile dysfunction

Özer Güzel<sup>1</sup>, Ali Atan<sup>2</sup>, Yılmaz Aslan<sup>1</sup>

### ÖZ

Prolaktin ön hipofizden sentezlenerek dolaşıma katılan bir hormondur. Prolaktinin aşırı salınımı erkeklerde başta infertilite ve erektil disfonksiyon (ED) olmak üzere birtakım bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Hiperprolaktinemi nadir görülen bir durum olmasına karşın erkek cinsel fonksiyon bozukluğunun düzeltilebilir bir nedenidir. Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda dopamin agonistleri ile yaklaşık %90 oranlarında tedavi mümkündür. Bu nedenle, özellikle testosteron düşüklüğü olan erektil disfonksiyonlu hastalarda serum prolaktin düzeyi ölçümü akılda tutulması gereken, önemli bir testtir.

**Anahtar Kelimeler:** prolaktin, prolaktinoma, erektil disfonksiyon, erkek

### ABSTRACT

Prolactin is a hormone that is synthesized and released in systemic circulation from the anterior pituitary gland. Excessive prolactin release can be associated with some findings, especially loss of libido, infertility, and erectile dysfunction (ED) in men. Although hyperprolactinemia is a rare condition, it is a correctable cause of male sexual dysfunction. In patients with hyperprolactinemia, treatment is possible with dopamine agonists about 90% of the patients. Therefore, measurement of serum prolactin levels in patients with erectile dysfunction, especially those with low testosterone, is an important test that must be kept in mind.

**Keywords:** prolactin, prolactinoma, erectile dysfunction, male

**P**rolaktin ön hipofizden sentezlenerek dolaşıma katılan bir hormondur. Prolaktin sekresyonu hipotalamik kontrolden ziyade, serotonin ve tirotropin salgılatıcı hormon yoluyla uyarılır ve en önemlisinin dopamin olduğu prolaktin inhibe edici faktörlerin tonik inhibisyonu ile baskılanır.<sup>[1]</sup> Prolaktinin aşırı salınımı erkeklerde başta infertilite ve erektil disfonksiyon (ED) olmak üzere birtakım bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir.<sup>[2]</sup>

## ETİYOLOJİ

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur. Hiperprolaktinemi sıklıkla kadınlarda görülmekte olup prevelansının yetişkin popülasyonda yaklaşık %0,4 olduğu bildirilmektedir.<sup>[1]</sup> Hiperprolaktinemi; fizyolojik, farmakolojik ya da patolojik olabilir ve olası etiyolojik faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>[2]</sup>

**Tablo 1.** Hiperprolaktinemi nedenleri.<sup>[2]</sup>

Fizyolojik	Farmakolojik	Patolojik
- emzirme,	- dopamin reseptör antagonistleri,	- hipofizer adenom
- meme başı uyarısı,	- antidepressanlar,	- sarkoidoz gibi granüloamatöz hastalıklar,
- cinsel ilişki,	- opiatlar,	- kraniyofaringioma gibi tümörler,
- stres,	- verapamil,	- primer hipotiroidizm,
- uyku,	- simetidin,	- kronik böbrek yetersizliği,
- egzersiz	- yüksek doz östrojen	- siroz gibi kronik hastalıklar
	- antiandrojen ilaçlar	

Hipofiz bezinin prolaktin sekrete eden tümörleri prolaktinoma olarak adlandırılır. En sık görülen formu hipofiz adenomudur (%40).<sup>[3]</sup> Hipofiz adenomu insidansı 27/1.000.000, prevalansı 500/1.000.000'dür. Ancak serum prolaktin düzeylerinde artışa eşlik eden bir hipofiz kitlesi varlığında bu kitlenin rastlantısal bir kitle olabileceği ve ön hipofiz bezinin aşırı aktivitesine yol açan prolaktinoma dışında diğer hipofizer adenomlara sekonder gelişebileceği de akla gelmelidir.<sup>[4,5]</sup> Prolaktinin normal serum değeri 5–20 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ )'dir. Prolaktin düzeyi kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir, ancak yine de 25 ng/mL'nin altındadır. Hiperprolaktinemi tanısı, iki ayrı ölçümde serum prolaktin değerinin laboratuvar tarafından kabul edilen normal aralığın (genellikle üst sınır 20–25 ng/mL ya da 400–500 mU/L) üstünde olması ile konur.<sup>[6]</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji A Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Yazışma Adresi / Correspondence:

Prof. Dr. Ali Atan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gazi Hastanesi, Beşevler / Ankara, Türkiye

Tel: +90 532 424 20 82

E-mail: aliatanpitt@hotmail.com

**Geliş / Received:** 24.05.2018

**Kabul / Accepted:** 09.06.2018

## Hiperprolaktineminin erkekler üzerindeki etkisi nedir?

Prolaktinin aslında kanıtlanmış tek rolü, kadınlarda laktasyonun başlaması ve idamesidir. Ancak prolaktinin cinsel davranışların düzenlenmesinde rol oynayan opioid ve serotoninerjik sistemler ile de etkileşimi olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Dopaminin cinsel istek ve davranışları uyardığı bilinmektedir. Başlangıçta cinsel isteği uyarmasına karşın prolaktin yüksekliği devam ettiğinde oluşan aşırı uyarı dopamin reseptörlerinde yıkıma yol açmakta ve sonuçta inhibitör etki meydana gelerek cinsel işlevlerde kayıp meydana gelmektedir. (Şekil 1)<sup>[9]</sup>

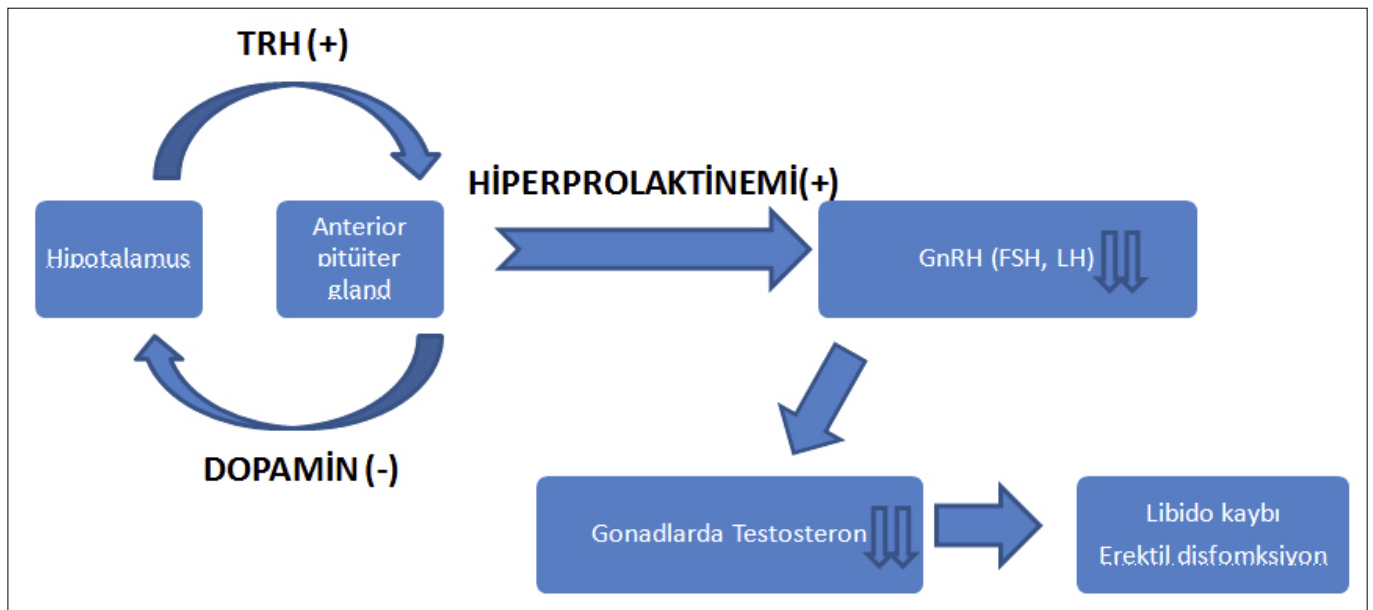
Hiperprolaktinemi erkeklerde nadir görülen bir durum olmasına karşın cinsel fonksiyon bozukluğunun düzeltilebilir bir nedenidir. Bu nedenle akılda tutulmalıdır. Erkeklerde libido kaybı, ED, infertilite, jinekomasti gibi hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili semptomlara ve nadiren de galaktoreye neden olur. Testosteron düzeylerindeki düşüklüğe bağlı olarak halsizlik, kas kuvvetinde azalma, vücut kıllarında azalma, osteopeni/osteoporoz da görülebilir.<sup>[10]</sup> Hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizmde semptomlar prolaktin seviyesi ile koreledir.<sup>[11]</sup> Hiperprolaktinemiye bağlı olarak en sık görülen erkek cinsel fonksiyon bozukluğu libido azlığı ile birlikte olan ED'dir. Bazı olgularda gecikmiş orgazm veya orgazm yokluğu, retrograd ejakülasyon da görülebilir.<sup>[12]</sup>

Prolaktin yüksekliği lüteinizan hormonun pulsatil salınımını bozar ve sonuçta testosteron düzeyinin azalması beklenir. Ancak her prolaktin yüksekliği olan olguda testosteron düzeyinde azalma görülmez. Prolaktin yüksekliği olan olguların yaklaşık yarısında serum testosteron düzeyleri normal sınırlarda saptanmaktadır. Bu nedenle prolaktin

yüksekliğine bağlı ereksiyon bozukluğunun serum testosteron düzeyindeki azalmadan bağımsız başka mekanizmalar ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>[12]</sup> Corona ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, antiprolaktin ajanlar ile yapılan tedavi esnasında ereksiyon bozukluğunun düzelmesinin serum testosteron düzeyindeki artıştan ziyade serum prolaktin düzeyindeki azalma ile daha fazla bağlantılı olduğu saptanmıştır.<sup>[13]</sup> Prolaktin yüksekliğinin testostereondan bağımsız ED yapmasının santral nörotransmitterler üzerindeki etkisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>[14,15]</sup>

Hiperprolaktineminin tümör dışı en sık nedeni ilaçlardır. Bu gruptan en sık nöroleptikler ve antipsikotikler ile hiperprolaktinemi görülmektedir.<sup>[16]</sup> Tipik antipsikotik (fenotiazinler, butirofenonlar) kullanan hastaların %40–90'ında, risperidon kullanan hastaların %50–100'ünde hiperprolaktinemi saptanmaktadır. İlaça bağlı hiperprolaktinemilerde prolaktin düzeyi ilacın oral yolla alınmasından sonra yavaşça artar, genellikle 25–100 ng/mL aralığında kalır ve ilaç kesildikten sonra genellikle üç gün içinde normal düzeylere düşer.<sup>[17]</sup> Bu nedenle, ilk başvuru anında hastanın kullandığı ilaç olup olmadığı ve kullanıyor ise hangi ilaçlar olduğu ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ancak, bu ilaçların kesilmesinin hasta için uygun olup olmadığı mutlaka psikiyatri kliniği ile konsülte edilmelidir. Eğer ilaç kesilemeyecek ise, prolaktin yüksekliği ilaç kullanımından önce de mevcut ise veya ilaç kesilmesine rağmen prolaktin yüksekliği devam ediyor ise hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılarak hipofizer veya hipotalamik lezyonlar ayırt edilmelidir.<sup>[18]</sup>

Sekonder hiperprolaktineminin bir diğer nedeni olan kronik böbrek yetmezliğinde prolaktinin klirensi azalır, degradasyonu bozulur, yapımı üç kat artar. Diyaliz ile



Şekil 1. Hiperprolaktinemi ED ilişkisi akış şeması.<sup>[9]</sup>

prolaktin düzeylerinin değişmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>[19]</sup> Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda saptanan hiperprolaktineminin tedavisinde endokrinoloji, nefroloji ve üroloji kliniklerinin multidisipliner yaklaşımları gereklidir.

Hipofizer adenomlar 1 cm'den küçük ise mikroadenom 1 cm'den büyük ise makroadenom olarak adlandırılmaktadır. Her ne kadar mikro ve makro-adenomlar bazı kaynaklarda mikro ve makro-prolaktinoma olarak adlandırılrsa da makroprolaktinoma kavramı aslında farklıdır. Prolaktinin üç farklı formu vardır. Monomerik prolaktin, 23,5 kDa ağırlığında olup biyolojik olarak aktif olan kısımdır ve tüm prolaktin ölçümünün %85'ini oluşturur. Big prolaktin, 45–60 kDa ağırlığındadır ve monomerik prolaktinin kovalan bağ ile birleşmesi ile oluşur. Big big prolaktin (makroprolaktin) ise >100 kDa ağırlığında olup prolaktin ölçümünün çok küçük bir kısmını oluşturur. Prolaktin-immunglobulin kompleksi yapısına bağlı olarak molekül ağırlığı büyük olması, kapiller endotelden geçmesine ve dolayısı ile prolaktin reseptörüne bağlanmasını engeller.<sup>[19,20]</sup> Bu nedenle biyolojik olarak etkin olmadıkları düşünülmektedir. Serum PRL ölçümünün >%40–60'ını makroprolaktin oluşturması durumuna makroprolaktinemi denir. Bu formlar, nadiren fizyolojik olarak aktif olabilir.<sup>[21–23]</sup>

Makroprolaktinemi genellikle asemptomatik olmakla beraber hastaların %20'sinde galaktoreye ve hipofizer bası semptomlarına neden olabilir. Serum prolaktin düzeyi yüksek saptanan, ancak asemptomatik olan hastalarda mutlaka makroprolaktin tayini yapılmalıdır.<sup>[24]</sup> Asemptomatik ve makroprolaktin (+) olan hiperprolaktinemi vakalarında ilave tetkike gerek yoktur.<sup>[25,26]</sup>

Serum prolaktin düzeyi 20–35 ng/ml arasındaki duruma hafif hiperprolaktinemi denir ve bu yüksekliğin cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturması tartışmalıdır. Ciddi hiperprolaktinemi için sınır 35–40 ng/ml'dir (Tablo 2). İlk ölçümde böyle bir değer saptandığında mutlaka ikinci bir ölçüm ile bulgu desteklenmelidir. Her ED hastasında serum prolaktin ölçümü gerekli değildir ancak ED yakınıması ile gelen bir hastada libido azlığı ve serum testosteron düzeyinde düşüklük var ise serum prolaktin düzeyinin ölçümü yapılması önerilir.<sup>[26]</sup>

## Nasıl tedavi edelim?

Hiperprolaktinemi etiyojisinin belirlenmesi tedavi yönetimindeki ilk basamaktır. Yüksek prolaktin düzeyi olan bir kişide MR görüntüleme ile hipofizde kitle taramasının yapılması gerekir.<sup>[27]</sup> Hipofizde makroadenom (10 mm'den büyük) varlığında endokrinoloji ve/veya beyin cerrahisi

**Tablo 2.** Serum PRL düzeyleri ile ED ilişkisi<sup>[26]</sup>

Serum PRL düzeyi	Önemi	Erektile disfonksiyon
0–20	Normal	Beklenmez
20–35	Hafif-orta derece hiperprolaktinemi	Nadiren
35 ve üzeri	Ciddi hiperprolaktinemi	Sıklıkla erektil disfonksiyon ve libido kaybı

konsültasyonu yapılmalıdır. Yapılacak değerlendirmeler sonrası medikal tedavi veya adenomun cerrahi olarak çıkarılması planlanabilir.<sup>[28]</sup> Tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı bir prolaktin yüksekliği söz konusu ise öncelikle bu durum düzeltilmelidir. Daha sonra hastanın klinik bulguları değerlendirilir. Kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı bir prolaktin yüksekliği var ise bu ilaçların kesilmesi düşünülebilir. İnfertilite, kitle etkisi ve makroadenom tedaviye erken başlama endikasyonlarıdır. Bununla beraber, ilişkili diğer belirtiler olan akne, kılınmada artış, baş ağrısı, osteopeni ve libido kaybı durumunda da tedavi başlanmalıdır.<sup>[29]</sup> Mikroadenom varlığında tedavideki temel amaçlar; prolaktin seviyelerinin normalizasyonu, cinsel fonksiyonların düzenlenmesi ve hiperprolaktineminin kronik etkilerinin giderilmesidir. Makroadenomda ise ek olarak tümör boyutunun küçültülmesi ve bu sayede kitle etkisi nedeniyle oluşan yakınmaların (görme fonksiyonlarının etkilenmesi gibi) giderilmesi amaçlanır.<sup>[30]</sup>

Asemptomatik mikroprolaktinomaların tedavi edilmesine gerek yoktur. Mikroadenomların boyutlarında artış genellikle görülmez. Semptomatik mikroadenomlu erkek hastalar, gebelik planlayan kadınlar ve tüm makroprolaktinomalı hastalar dopamin agonisti ile tedavi edilmelidirler. Prolaktinoma tedavisinde ilk tercih dopamin agonistleridir. Bromokriptin (BRC), kabergolin (CBG), kinagolid ve pergolid bu gruptaki ilaçlardır.<sup>[31]</sup>

**Bromokriptin:** Ergo türevidir. Plazma yarı ömrü 3,3 saattir. Kısa etki süresi nedeni ile günde 2–3 kez kullanılması gerekmektedir. Başlangıç dozu günlük 0,625 mg-1,25 mg'dır. Doz haftada bir tedricen artırılarak 5–7,5 mg/gün doza çıkarılır. Kısa etkili formları yavaş salınımlı formlarına tercih edilir.<sup>[32]</sup> Gastrointestinal intolerans varlığında vaginal kullanımı mümkündür. Bromokriptinin yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, nazal konjesyon, ağız kuruluğu, kabızlık, ortostatik hipotansiyona bağlı sersemlik hissi ve senkoptur. Bromokriptin artık kadınlarda, gebelik planlanan prolaktinomalar ve gebelikte medikal tedaviye devam edilmesi gereken hastalar haricinde birinci seçenek olarak kullanılmamaktadır.<sup>[33]</sup> Xue ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 29 prolaktinomalı erkeğin bromokriptin tedavisi sonrasında erektil fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır.<sup>[34]</sup>

**Kabergolin:** Ergo türevidir. Yarı ömrü 65 saattir. Bu nedenle haftada 1–2 kez alınması genellikle yeterli olmaktadır. Son yıllarda prolaktin düzeyini düşürücü etkisi ve tümör küçültücü etkisi daha fazla olması ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile kabergolin ilk tercih haline gelmiştir.<sup>[35]</sup> Haftada 1–2 kez olmak üzere 0,25 mg olarak başlanır. Çoğunlukla 0,5–1 mg/hafta doz yeterli olmakta iken; nadir vakada maksimum doza (7 mg/hafta) çıkılması gerekebilir. Prolaktin normale dönene kadar doz tedricen artırılır. Böylelikle yan etkiler daha az hissedilir. Yiyecek ve uyumadan önce alınmalı, ortostatik hipotansiyon açısından hasta mutlaka uyarılmalıdır. Prolaktin düzeylerindeki azalma saatler içinde ortaya çıkabilir, ancak tamamen normale gelmesi birkaç ay sürebilir. Tedavi başladıktan 4–6 hafta sonra prolaktin düzeyinin kontrol edilmesi önerilir.<sup>[36]</sup> Prolaktin düzeyindeki azalma, tümör boyutundaki küçülme ile genellikle paralellik gösterir. Adenom boyutu üzerindeki etkileri de kısa sürede, saatler içinde ortaya çıkabilir. Birkaç hafta içinde bası bulgularında gerileme, görme alanı defektinde düzelme sağlanır. Bulantı, baş dönmesi, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyona bağlı sersemlik hissi, depresyon, parmakta vazospazm (yüksek dozlarda), psikoz, cinsel halüsinasyonlar ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Nickel ve ark.'nın, 50 psikojenik cinsel disfonksiyonu olan erkek hastada kabergolin tedavisini araştırdıkları çalışmalarında, kabergolinin erektil fonksiyonlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca hastalarda cinsel istek, orgasmik fonksiyonlar, hasta ve partnerin cinsel tatmin oranlarında da belirgin düzelme sağlandığı vurgulanmıştır.<sup>[37]</sup> Yapılan güncel bir çalışmada ise kabergolin tedavisinin cinsel fonksiyonlarda bromokriptine göre daha fazla bir düzelme sağladığı ve bromokriptin grubunda daha fazla yan etki görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[38]</sup>

**Kinagolid:** Ergo türevi değildir. Dopamin reseptörüne spesifik olarak bağlanır.<sup>[39]</sup> Bulantı, kusma, baş dönmesi gibi yan etkilere neden olur. Başlangıç paketi tedavisi ilk üç gün için günde 25 µg ile başlar ve sonraki üç gün için günde 50 µg ile devam eder. Yedinci günden itibaren önerilen doz günde 75 µg'dır. İdame dozu genellikle günde 75–150 µg'dır. Gerekli takdirde, günlük doz bir haftadan daha kısa olmayan aralıklarla hedef değerlere ulaşıncaya dek 75 µg katları olarak arttırılabilir. Genel olarak makroprolaktinomali hastaların tedavisinde etkili, çoğu olguda kolay tolere edilebilen bir ajan olarak kabul edilmektedir.<sup>[40]</sup>

## CERRAHİ

Genel olarak medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi gündeme gelmektedir.<sup>[41,42]</sup> Mikroprolaktinomali 46 erkek hastaya medikal tedaviye alternatif olarak trans-sfenoidal cerrahi uygulanan bir çalışmada, libido kaybı, ED ve

fertilite kapasitelerinde belirgin düzelme elde edildiği bildirilmiştir. Bu hastalarda hayat boyu medikal tedavi yerine erken cerrahi tedavinin önerilebileceği belirtilmiştir.<sup>[43]</sup>

## Takip nasıl olmalı?

Makroprolaktinomalarda tedavi başladıktan üç ay sonra, mikroprolaktinomalarda ise bir yıl sonra sella MR kontrolü yapılmalıdır. Ancak takipte görme alanı defekti, şiddetli baş ağrısı, ilave hormon bozukluğu gelişir ise daha erken MRG kontrolü yapılmalıdır. Makroprolaktinomalarda ve optik kiazma bası tehdidi varsa görme alanı muayenesi yapılmalıdır.<sup>[44]</sup> Tedavisiz bırakılan mikroprolaktinomalarda tümör boyutunda artış beklenen bir durum değildir (olguların %5 kadarında büyüme olabilir). Bu hastaların prolaktin düzeyi ile takibi, prolaktinde artış saptandığında veya adenomun büyümesine ait semptomlar ortaya çıktığında hipofiz MRG ile tekrar görüntülenmesi kabul görmektedir. Ancak herhangi bir bulgu olmasa da bir yıl sonra hipofiz MRG'nin tekrarlanması önerenler de vardır.

## SONUÇ

Sonuç olarak; hiperprolaktinemi nadir görülen bir durum olmasına karşın erkek cinsel fonksiyon bozukluğunun düzeltililebilir bir nedenidir. Libido kaybı, ED, infertilite ile yakın ilişkisi, prolaktinin erkek cinsel sağlığı için önemini ortaya koymaktadır. Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda dopamin agonistleri ile yaklaşık %90 oranlarında tedavi mümkündür. Bu nedenle özellikle testosteron düşüklüğü olan hastalarda serum prolaktin düzeyi ölçümü akılda tutulması gereken, önemli bir testtir.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Becker KL, Kahn CR, Rebar RW. Prolactin and its disorders. Chapter 13. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.37.
2. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. Semin Reprod Med 2002;20:365–74. [CrossRef]

3. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:267–78. [CrossRef]
4. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23–32. [CrossRef]
5. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67–99. [CrossRef]
6. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Suppl 12):1085–90.
7. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Romrell J, Suelter M, Munson S, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol* 2006;63:729. [CrossRef]
8. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613–9. [CrossRef] <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
9. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 2003;15:373–7. [CrossRef]
10. Studer LH, Aylwin AS. Elevated prolactin levels among adult male sex offenders. *Psychol Rep* 2006;98:841–8. [CrossRef]
11. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* 2011;21:527–34. [CrossRef]
12. Zolbanin NM, Zolali E, Nayebe AM. Testosterone replacement attenuates haloperidol-induced catalepsy in male rats. *Adv Pharm Bull* 2014;4:237–41. [CrossRef]
13. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:1485–93. [CrossRef]
14. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med* 2013;10:661–77. [CrossRef]
15. Zeitlin SI, Rajfer J. Hyperprolactinemia and erectile dysfunction. *Rev Urol* 2000;2:39–42.
16. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28:421–53. [CrossRef]
17. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:109–14. [CrossRef]
18. Berek JS. Prolaktin anomallikleri. Bölüm 5. Berek & Novak Jinekoloji, 13. Baskı. Adana: Nobel Kitabevi; 2004. p.896.
19. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337–41. [CrossRef]
20. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Suppl 12):1075–84.
21. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005;42:175–92. [CrossRef]
22. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141–6. [CrossRef]
23. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clin Chem Lab Med* 2016;54. [CrossRef]
24. Green AI, Sherlock M, Stewart PM, Gittoes NJ, Toogood AA. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:85–92. [CrossRef]
25. Sadideen H, Swaminathan R. Macroprolactin: what is it and what is its importance? *Int J Clin Pract* 2006;60:457–61. [CrossRef]
26. Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, Gilbert JA, Miell JP, Sherwood RA, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319–25. [CrossRef]
27. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Longterm follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:299–303. [CrossRef]
28. 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. [CrossRef]
29. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169:575–81.
30. Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM* 2013;106:495–504. [CrossRef]
31. Harisaran V, Cone E, Hwang K. Specific Endocrinopathies and Male Infertility. In: Kavoussi PK, et al., editors. *Clinical Urologic Endocrinology*. London: Springer-Verlag; 2013. p.123–37.
32. Van't Verlaat JW, Crougns RJM. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas: effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:175–8. [CrossRef]
33. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395–408. [CrossRef]
34. Xue XC, Jiang S, Yin SL, Zhong CH, Zhou PZ, Cheng SW. Effects of bromocriptine on the treatment of prolactinomas in male patients and its influences on their sexual function. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;44:452–7.
35. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:555–74. [CrossRef]
36. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hiperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518–22. [CrossRef]
37. Nickel M, Moleda D, Loew T, Rother W, Pedrosa Gil F. Cabergoline treatment in men with psychogenic erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2007;19:104–7. [CrossRef]
38. Arduc A, Gokay F, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Tutuncu Y, et al. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience. *J Endocrinol Invest* 2015;38:447–53. [CrossRef]
39. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, 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. [CrossRef]
40. Kvistborg A, Halse J, Bakke S, Bjørø T, Hansen E, Djøseland O, et al. Long-term treatment of macroprolactinomas with CV 205–502. *Eur J Endocrinol* 1993;128:301–7. [CrossRef]
41. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:71–8. [CrossRef]
42. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Gokoglu A, Cote DJ, Woodmansee WW, Laws ER. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *J Clin Neurosci* 2015;22:1785–91. [CrossRef]
43. Wolfsberger S, Czech T, Vierhapper H, Benavente R, Knosp E. Microprolactinomas in males treated by transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:935–40; discussion 940–1. [CrossRef]
44. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578–82. [CrossRef]