

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Viktorija Rakovskaitė, VI kursas, 14 gr.

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Hiperprolaktinemijos įtaka moters reprodukinei sveikatai
Hyperprolactinemia and Its Implications on Women's Reproductive Health

Darbo vadovas

Dr. Viktorija Žitkutė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas viktorija.rakovskaite@mf.stud.vu.lt

TŪRINYS

1.	SANTRUMPOS	3
2.	SANTRAUKA.....	4
3.	SUMMARY	5
4.	ĮVADAS.....	6
5.	DARBO TIKSLAS	9
6.	DARBO UŽDAVINIAI	9
7.	DARBO METODIKA	9
8.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
8.1	KAIP PROLAKTINAS REGULIUOJA MOTERS REPRODUKcinę SISTEMĄ ESANT NORMALIOMIS SĄLYGOMIS?	10
8.2	KAIP PROLAKTINO PERTEKLIUS SUTRIKDO OVULIACIJĄ IR MENSTRUACINĮ CIKLĄ?	12
8.3	KODĖL HIPERPROLAKTINEMIJA GALI SUKELTI NEVAISINGUMĄ?	13
8.4	HIPERPROLAKTINEMIJOS PASEKMĖS NĖŠTUMUI	14
8.5	HIPERPROLAKTINEMIJA IR POLICISTINIŲ KIAUŠIDŽIŲ SINDROMAS	15
8.6	HIPERPROLAKTINEMIJA IR ENDOMETRIOZĖ	16
8.7	LYTINĖ DISFUNKCIJA IR PSICHOLOGINIAI VEIKSNIAI	17
8.8	ILGALAIKĖS PASEKMĖS: OSTEOPOROZĖ IR ŠIRDIES BEI KRAUJAGYSLIŲ LIGOS.....	18
9.	KLINIKINIS ATVEJIS	20
10.	DISKUSIJA.....	21
10.1	LITERATŪROS APŽVALGOS APIBENDRINIMAS	21
10.2	DIAGNOSTIKOS IŠŠŪKIAI.....	23
10.3	GYDYMO IŠŠŪKIAI.....	28
10.4	KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ BEI SĄSAJOS SU LITERATŪROS APŽVALGA	32
10.5	PRAKTINĖ KLINIKINĖ REIKŠMĖ	35
11.	IŠVADOS	36
12.	LITERATŪROS ŠALTINIAI	38

1. SANTRUMPOS

PRL - prolaktinas
GABA - gama aminosviesto rūgštis
TRH - tiotropiną atpalaiduojantis hormonas
GnRH - gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas
HPK - pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašis
LH - liuteinizuojantis hormonas
FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas
IGF-1 - insulino augimo faktorius-1
PKS - policistinių kiaušidžių sindromas
ARC – lankinis branduolis
AVPV - priekinė prieventrikulinė sritis
uPRL - šlapimo prolaktinas
BMD - kaulų mineralinis tankis
KMI - kūno masės indeksas
DTL - didelio tankio lipoproteinai
MTL - mažo tankio lipoproteinai
AMH – antiuliario hormonas
TSH – skydliaukę stimuliuojantis hormonas
hCG – chorioninis gonadotropinas
MRT - magnetinio rezonanso tomografija
PEG - polietilenglikolis

2. SANTRAUKA

Hiperprolaktinemija – tai endokrininis sutrikimas, kuriam būdingas padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje. Ji daro reikšmingą poveikį moters reprodukciniai sistemai: slopina ovuliaciją, sutrikdo menstruacijų ciklą, gali lemti nevaisingumą, lytinės funkcijos sutrikimus ir turi ilgalaikių pasekmių kaulų, metabolinei ir širdies bei kraujagyslių sistemų sveikatai. Padidėjusi prolaktino koncentracija slopina gonadotropiną atpalaiduojančio hormono sekreciją, dėl ko mažėja folikulus stimuliuojančio ir liuteinizuojančio hormono kiekis. Tai trikdo ovuliacijos procesą, blogina geltonkūnio funkciją, mažina kiaušidės granuliozinių ląstelių aktyvumą, keičia endometriumo struktūrą ir sumažina jo jautrumą, todėl mažėja embriono implantacijos galimybė.

Tyrimo tikslas – įvertinti hiperprolaktinemijos įtaką moters reprodukciniai sveikatai.

Uždaviniai: Apžvelgti hiperprolaktinemijos patofiziologinius procesus, darančius įtaką moters reprodukciniai sveikatai. Aptarti prolaktino fiziologinį vaidmenį, hiperprolaktinemijos priežastis, simptomus, diagnostinius ir gydymo ypatumus. Pateikti klinikinio atvejo analizę bei aptarti šios temos klinikinę ir mokslinę reikšmę.

Tyrimo metodai: atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga naudojant tarptautines duomenų bazes („PubMed“, „ScienceDirect“, „Google Scholar“) bei analizuotas klinikinis atvejis, siekiant įvertinti teorinių žinių praktinį pritaikomumą.

Rezultatai: literatūros analizė atskleidė, kad prolaktinas per įvairius molekulinis mechanizmus slopina gonadotropiną atpalaiduojančio hormono, folikulus stimuliuojančio hormono ir liuteinizuojančio hormono sekreciją, dėl to trikdoma ovuliacija, mažėja estrogenų kiekis, blogėja endometriumo jautrumas ir gali būti sutrikdytas embriono implantacijos procesas. Hiperprolaktinemija taip pat susijusi su seksualinės funkcijos sutrikimais, nuotaikų pokyčiais, kaulų tankio mažėjimu ir metaboliniais pakitimais. Klinikinio atvejo analizė parodė ryšį tarp hiperprolaktinemijos ir moters nevaisingumo, o po diagnozės patvirtinimo ir gydymo dopamino agonistu buvo pasiektas prolaktino kiekio normalizavimas ir sėkmingas pastojimas.

Išvados: hiperprolaktinemija yra svarbi ir dažnai nuvertinama reprodukciniai sutrikimų priežastis. Ankstyvas prolaktino įvertinimas, išsami diagnostika ir tikslus gydymas gali žymiai pagerinti moters vaisingumą ir gyvenimo kokybę. Šis darbas pabrėžia tarpdisciplininio požiūrio svarbą vertinant moterų reprodukciniai sutrikimus.

Raktiniai žodžiai: hiperprolaktinemija; moters reprodukcinė sveikata; vaisingumas; anovuliacija.

3. SUMMARY

Hyperprolactinemia is an endocrine disorder characterized by elevated levels of prolactin in the bloodstream. It significantly affects the female reproductive system by inhibiting ovulation, disrupting the menstrual cycle, contributing to infertility, causing sexual dysfunction, and having long-term consequences on bone, metabolic, and cardiovascular health. Increased prolactin concentrations suppress the secretion of gonadotropin-releasing hormone which leads to decreased levels of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. This impairs ovulation, weakens corpus luteum function, reduces granulosa cell activity, alters endometrial structure, and lowers its receptivity—ultimately reducing the likelihood of embryo implantation.

Aim: To evaluate the impact of hyperprolactinemia on female reproductive health.

Objectives: To assess the effects of hyperprolactinemia on fertility, menstrual cycle, and sexual function, and to explore its pathophysiology, clinical features, diagnosis, and treatment options. The study also includes a clinical case analysis and evaluates its clinical and scientific relevance.

Methods: A systematic review of scientific literature was conducted using international databases (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar), alongside a clinical case analysis to assess the practical application of theoretical knowledge.

Results: Literature analysis revealed that prolactin inhibits the secretion of gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone through multiple molecular mechanisms, disrupting ovulation, lowering estrogen levels, reducing endometrial receptivity, and potentially impairing embryo implantation. Hyperprolactinemia is also associated with sexual dysfunction, mood disturbances, decreased bone mineral density, and metabolic changes. The clinical case analysis demonstrated a clear link between hyperprolactinemia and female infertility. Following diagnosis and treatment with a dopamine agonist, prolactin levels normalized and a successful pregnancy was achieved.

Conclusions: Hyperprolactinemia is an important and often underdiagnosed cause of reproductive dysfunction. Early evaluation of prolactin levels, thorough diagnostics, and appropriate treatment can significantly improve fertility and overall quality of life. This work highlights the importance of a multidisciplinary approach in assessing female reproductive disorders.

Keywords: hyperprolactinemia; women reproductive health; fertility; anovulation.

4. ĮVADAS

Prolaktinas (PRL) – tai hipofizės priekinės dalies išskiriamas hormonas, kuris dalyvauja laktacijos, reprodukcinių funkcijų, imuninės sistemos ir medžiagų apykaitos reguliavime. Nors pagrindinis PRL gamybos centras yra hipofizė, jis taip pat sintetinamas ir kituose audiniuose, tokiuose kaip pieno liaukos, placenta, gimda ir imuninės sistemos ląstelės (T limfocitai). Struktūriškai PRL yra glaudžiai susijęs su augimo hormonu ir placentos laktogenu, priklausydamas tai pačiai hormonų klasei. Naujausi moksliniai tyrimai rodo, kad PRL gali atlikti ne tik hormoninį, bet ir citokininį vaidmenį, darydamas įtaką ląstelių augimui ir diferenciacijai. [1,2] PRL sekrecija hipofizėje vyksta pagal cirkadinį ritmą – jo koncentracija padidėja miego metu ir sumažėja pabudus. PRL lygis taip pat laikinai padidėja ovuliacijos metu. [3] Šio hormono sintezę ir išskyrimą reguliuoja tiek slopinantys, tiek skatinantys veiksniai. Pagrindinis PRL inhibitorius yra dopaminas, kuris veikia per D2 ir D4 receptorius hipofizės laktotrofuose, slopindamas PRL geno raišką, mažindamas sekreciją ir laktotrofinio audinio proliferaciją. Kiti slopinantys veiksniai – gama aminosviesto rūgštis (GABA) ir somatostatinas. [4] Tuo tarpu PRL išsiskyrimą gali skatinti įvairūs hormonai ir neuropeptidai, tokie kaip tiotropiną atpalaiduojantis hormonas (TRH), oksitocinas, vazopresinas, endogeniniai opioidai, vazoaktyvus žarnyno peptidas ir kt. [5] Nors PRL sekrecijai būdingi tiek slopinantys, tiek aktyvuojantys mechanizmai, iki šiol nėra aiškiai identifikuoto specifinio fiziologinio PRL išskiriančio faktoriaus, skirtingai nei kitų hipofizės hormonų atveju. Šio hormono sekrecija žmogaus organizme priklauso nuo jo fiziologinės būklės ir gali kisti veikiant įvairiems dirgikliams. PRL kiekis kraujyje yra labai dinamiškas ir priklauso nuo lyties bei hormoninės būklės. Serumo PRL lygis nustatomas laboratoriniais metodais, kurie užtikrina tikslius ir patikimus matavimus. Įprastinės PRL normos gali skirtis priklausomai nuo taikomo tyrimo metodo, tačiau paprastai moterims jos būna aukštesnės nei vyrams ir neviršija 25 ng/ml. Nėštumo laikotarpiu kiekis gali padidėti 10 kartų – iki 200 ng/ml, o maitinant krūtimi – iki 300 ng/ml. Vyrams šis hormonas išlieka stabilus ir retai viršija 15 ng/ml. [4, 5, 6]

Hiperprolaktinemija – tai būklė, kai PRL koncentracija kraujyje yra didesnė nei nustatytos normos. Tai viena dažniausių endokrinologinių patologijų, kuri gali būti fiziologinės, patologinės arba idiopatinės kilmės. Svarbiausia šios būklės pasekmė, kuri daro didelę įtaką reprodukcinės sistemos veiklai, yra gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) išsiskyrimo slopinimas. Klinikiniai simptomai priklauso nuo paciento amžiaus ir lyties, tačiau moterims ši būklė dažniausiai pasireiškia gonadų disfunkcija, kuri gali lemti ovuliacijos sutrikimus, menstruacijų nereguliarumą, galaktorėją ir nevaisingumą. [7]

Nėštumas, žindymas, lytinis aktas, fizinis aktyvumas yra veiksniai, kuriems būdinga ženkliai fiziologinė hiperprolaktinemija. Pasireiškus fiziologiniam ar psichologiniam stresui organizme PRL

kiekis kraujo serume gali padidėti. [3] PRL didina adrenokortikotropinio hormono sekreciją, skatina antinksčių hipertrofiją ir stiprina antinksčių steroidogenezę. Veikia per G baltymo adenilciklazės jungtį ir ciklinio adenozinmonofosfato gamybą, bei dalyvauja kortikosterono sekrecijoje. Streso sukelti neuroendokrininiai pokyčiai, įskaitant dopamino ir serotonino pokyčius, dar labiau veikia jo išsiskyrimą. PRL sekrecija streso metu siekiama palaikyti imuninę ir metabolinę homeostazę. [8] Yra žinoma, jog miego metu šio hormono lygis taip pat padidėja. [3] Vartojant vaistus, tokius kaip: prieštraukuliniai vaistai; antidepresantai; antihistamininiai vaistai (H2); antihipertenziniai vaistai (verapamilis); vaistai, išsekvojantys katecholaminus (rezerpinas); dopamino receptorių blokatoriai (metoklopramidas); dopamino sintezės inhibitoriai (α -metildopa); estrogenai: geriamieji kontraceptikai; neuroleptikai ir antipsichotiniai vaistai; opiatai ir opiatų antagonistai, yra skatinama PRL sintezė bei sekrecija. [5] Klinikinėje praktikoje vis dažniau pacienčių medicininėje anamnezėje sutinkami antidepresantai ir antipsichoziniai preparatai, kurie yra vis dažnesnė hiperprolaktinemijos priežastis [9]. Įrodyta, jog moterys yra jautresnės nei vyrai antipsichotikų hiperprolaktineminiam poveikiui. [10] Išreikšti patologiniai veiksniai, kurie sukelia hiperprolaktinemiją, suskirstyti į tris pagrindines grupes: pogumburio-hipofizės piltuvėlio pažeidimas, hipofizės hipersekrecija ir sisteminės ligos. (žr. 1 lentelė) Viena dažniausių hiperprolaktinemijos priežasčių yra prolaktinomos – hipofizės laktotrofinės ląstelės susiformavę navikai, kurie sudaro maždaug 40–50 proc. visų hormonų išskiriančių hipofizės adenomų. [3, 4, 7]

1 lentelė. Pagrindinės hiperprolaktinemijos priežastys. [3, 11, 12]

Fiziologinės priežastys	• Ovuliacija • Nėštumas • Laktacija • Stresas • Fizinis aktyvumas • Spenelių stimuliacija • Lytinis aktas • Miegas
Farmakologinės priežastys	Žr. 2 lentelę
Patologinės priežastys	<i>Pogumburio-hipofizės piltuvėlio pažeidimas</i> • Hipofizės adenomos, su piltuvėlio kompresija • Granuliominės ligos • Navikai: metastazės pogumburyje, meningioma, hipofizės darinio išplitimas virš turkiškojo balno • Ratkės cista • Spindulinis gydymas

1 lentelė. Pagrindinės hiperprolaktinemijos priežastys. (tęsinys) [3, 11, 12]

Patologinės priežastys	<i>Hipofizės hipersekrecija:</i> • Prolaktinoma • Pirminė hipotirozė • Akromegalija • Idiopatinė hiperprolaktinemija • Makroprolaktinemija
	<i>Sisteminės ligos:</i> • Kepenų cirozė • Lėtinis inkstų nepakankamumas • Epilepsija • Policitinių kiaušidžių sindromas • Herpes zoster infekcija

Bendroje populiacijoje hiperprolaktinemija pasitaiko maždaug 0,4 proc. žmonių, tačiau jos dažnis labai priklauso nuo specifinės pacientų grupės ir klinikinių simptomų. [12] Tarp moterų, turinčių antrinę amenorėją, hiperprolaktinemija diagnozuojama 5–14 proc. atvejų, o tarp tų, kurios patiria galaktorėją, šis rodiklis gali siekti net 25 proc. Dar didesnė tikimybė hiperprolaktinemijai nustatyti yra pacientėms, kurios skundžiasi tiek menstruacijų sutrikimais, tiek galaktorėja – šiuo atveju PRL perteklius aptinkamas iki 70 proc. moterų. [13] Šie duomenys pabrėžia glaudų ryšį tarp hiperprolaktinemijos ir reprodukcinės sistemos sutrikimų. Be to, dažniausiai hiperprolaktinemija nustatoma 25–34 metų amžiaus moterims, o viena iš pagrindinių priežasčių – prolaktinomos, kurių paplitimas siekia 30 atvejų iš 100 000 moterų. [14] Šie epidemiologiniai duomenys leidžia geriau suprasti hiperprolaktinemijos klinikinę reikšmę. Kadangi PRL perteklius gali turėti reikšmingų pasekmių vaisingumui, menstruaciniam ciklui ir bendrai moters sveikatai, svarbu kuo anksčiau nustatyti šią būklę ir taikyti tinkamą gydymą.

Moterims hiperprolaktinemija dažniausiai sukelia menstruacijų ciklo sutrikimus, nes padidėjęs PRL kiekis slopina GnRH sekreciją, dėl ko gali atsirasti nereguliarūs menstruacijų ciklai (oligomenorėja) arba jų visiškas išnykimas (amenorėja). Dėl PRL poveikio krūtims liaukoms gali pasireikšti galaktorėja – pieno išsiskyrimas iš spenelių nesant nėštumo ar žindymo. [15] Padidėjęs šio hormono lygis taip pat gali sukelti ovuliacijos sutrikimus, kurie tiesiogiai lemia nevaisingumo problemas. Dėl anovuliacijos moterims gali būti sunku pastoti, o kartu stebimas ir sumažėjęs lytinis potraukis, atsirandantis dėl estrogenų disbalanso. [14] Pastebėtos hiperprolaktinemijos sukeltos problemos susijusios su oda, plaukais – aknė, hirsutizmas, alopecija. Be to, ilgalaikė hiperprolaktinemija gali sukelti kaulų masės mažėjimą, nes estrogenų trūkumas skatina osteoporozės vystymąsi. Nors hiperprolaktinemija dažniau pasireiškia moterims, vyrai taip pat gali patirti reikšmingų simptomų. Dėl PRL poveikio testosterono gamybai dažniausiai pasitaiko sumažėjęs

lytinis potraukis ir erekcijos sutrikimai. Kai kuriais atvejais gali atsirasti nevaisingumas, kuris siejamas su spermatogenezės sutrikimais. Taip pat daliai vyrų hiperprolaktinemija sukelia ginekomastiją – krūtų audinio padidėjimą, atsirandantį dėl hormonų disbalanso. [14, 15] Abiejų lyčių pacientams, jei hiperprolaktinemiją sukelia hipofizės navikas (prolaktinoma), gali pasireikšti papildomi neurologiniai simptomai, tokie kaip galvos skausmai ar regos sutrikimai dėl augančio naviko spaudimo į optinius nervus. [12, 15, 16]

Hiperprolaktinemija yra viena iš pagrindinių hormoninių būklių, darančių įtaką moterų reprodukinei sveikatai, sukeldama ovuliacijos sutrikimus, menstruacijų nereguliarumą ir nevaisingumą. Nepaisant šios būklės paplitimo, jos poveikis vaisingumui ir ilgalaikėms reprodukcinės sistemos komplikacijoms ne visada įvertinamas pakankamai anksti. Šis darbas siekia išanalizuoti hiperprolaktinemijos ryšį su moterų reprodukine funkcija, remiantis klinikiniais duomenimis ir šiuolaikinėmis diagnostikos bei gydymo galimybėmis, kad būtų atskleista šios problemos svarba klinikinėje praktikoje.

5. DARBO TIKSLAS

Įvertinti hiperprolaktinemijos poveikį moterų reprodukinei sveikatai, nustatant jos įtaką ovuliacijai, menstruacijų ciklui bei vaisingumui ir išanalizuoti klinikinį atvejį, iliustruojantį hiperprolaktinemijos ir nevaisingumo sąsają.

6. DARBO UŽDAVINIAI

1. Aptarti prolaktino fiziologinį vaidmenį moters organizme ir hiperprolaktinemijos įtaką moters reprodukinei sveikatai, įskaitant vaisingumą, menstruacijų ciklą, lytinę funkciją, pasekmes nėštumo eigai ir ilgalaikes pasekmes.
2. Įvertinti hiperprolaktinemijos priežastis, klinikinius požymius, patogenezę, diagnostinius iššūkius, taikomus algoritmus.
3. Aptarti gydymo strategijas, taikomas hiperprolaktinemijai gydyti, bei jų efektyvumą.
4. Pateikti klinikinio atvejo analizę, siekiant įvertinti teorinių žinių taikymą praktikoje.

7. DARBO METODIKA

Šiame moksliniame darbe taikytos kelios metodikos, apjungiant literatūros apžvalgą ir klinikinio atvejo analizę. Pirmoje darbo dalyje buvo atlikta aktualios mokslinės literatūros paieška duomenų bazėse, tokiose kaip „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Google Scholar“. Buvo analizuojami anglų kalba parašyti, recenzuoti straipsniai. Prioritetas buvo taikomas straipsniams paskelbtiems per pastaruosius 10 metų (2015 m. – 2025 m.), siekiant užtikrinti informacijos aktualumą ir mokslinį patikimumą. Atrinkti straipsniai buvo vertinami pagal jų atitikimą darbo tematikai – hiperprolaktinemijos etiologijai, klinikiams požymiams, diagnostikai, gydymui bei ilgalaikėms pasekmėms moters reprodukcinėi sveikatai. Buvo naudoti raktažodžiai paieškos sistemose: prolactin; prolactin secretion; dopamine; hyperprolactinemia; estrogens; gonadotropins; amenorrhea; sexual dysfunction; metabolic syndrome; osteoporosis; endometriosis; reproductive health; anovulation; hypothalamo-prolactin axis; pregnancy; polycystic ovary syndrome; andrology; prolactinoma; secondary amenorrhea; antipsychotic drugs; macroprolactinemia; infertility; fertility management; dopamin agonists; cabergoline; thyroid dysfunction; male infertility; reproductive medicine.

Antroje darbo dalyje atlikta išsami klinikinio atvejo analizė. Paimtas raštiškas paciento sutikimas dėl jo duomenų naudojimo. Įvertinti realaus paciento duomenys: anamnezė, laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai, taikytas gydymas bei jo rezultatai. Klinikinis atvejis buvo vertinamas lyginant jį su literatūroje aprašytais diagnostikos ir gydymo algoritmais, siekiant įvertinti, kiek praktinė situacija atitinka teorines rekomendacijas.

Visą darbą – literatūros apžvalgą, klinikinio atvejo analizę, duomenų sisteminimą ir interpretaciją – atliko pati studentė, vadovaujantis darbo vadovo pastabomis ir metodiniais nurodymais.

Bibliografinių šaltinių kaupimui ir tvarkymui buvo naudota „Zotero“ programa.

8. LITERATŪROS APŽVALGA

8.1 KAIP PROLAKTINAS REGULIUOJA MOTERS REPRODUKcinę SISTEMĄ ESANT NORMALIOMIS SĄLYGOMIS?

Moters reprodukcinę sistemą reguliuoja pogumburio-hipofizės-kiaušidžių (HPK) ašis, kuri veikia pagal neigiamo grįžtamojo ryšio principą. (žr. 1 pav.) Sveikoje organizmo būsenoje pogumburis išskiria GnRH, kuris per hipofizės vartų kraujotaką patenka į priekinę hipofizę. Čia jis stimuliuoja liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) sekreciją, kurie yra būtini normaliam folikulų brendimui, ovuliacijai ir lytinių hormonų – estrogenų bei progesterono – gamybai. Estrogenai atlieka svarbų vaidmenį menstruacinio ciklo reguliacijoje ir endometriumo paruošime implantacijai, tuo tarpu androgenai dalyvauja folikulų brendimo procese.

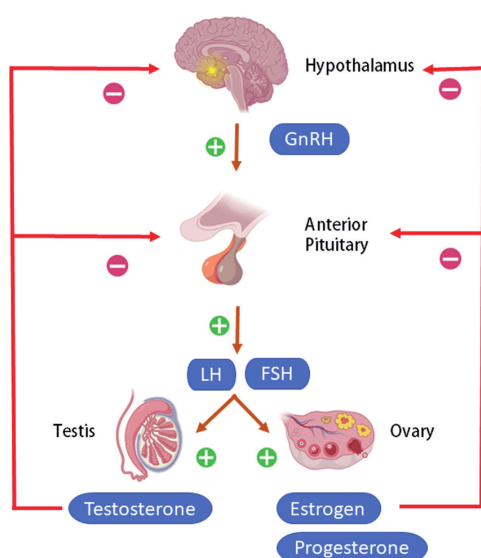
Kai estrogenų kiekis organizme didėja, veikia neigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmas, kuris slopina GnRH sekreciją, taip reguliuojant hormonų balansą. [17, 18, 19]

PRL veikia šią ašį keliais būdais. Normaliomis sąlygomis PRL kartu su estrogenu, progesteronu, insulino tipo augimo faktoriumi-1 (IGF-1) ir placentos hormonais skatina krūties liaukų augimą nėštumo metu. Tačiau, nepaisant padidėjusios PRL sekrecijos, aktyvi laktacija nėštumo metu nevyksta, nes ją slopina aukštas estrogenų lygis. Po gimdymo estrogenų ir progesterono kiekis staigiai sumažėja, o PRL koncentracija išlieka padidėjusi, todėl prasideda aktyvi pieno gamyba. [3, 14]

PRL taip pat veikia moters menstruacinį ciklą ir vaisingumą per HPK ašį. Jo sekreciją pogumburio lygmeniu reguliuoja daugiausia slopinantys mechanizmai, iš kurių svarbiausias yra dopaminas. Jis veikia per D2 dopamino receptorių, esančius hipofizės laktotrofuose, ir slopina PRL išsiskyrimą. [3] Pogumburis taip pat reguliuoja šio hormono gamybą per TRH, kuris yra stiprus PRL išsiskyrimą skatinantis veiksnys. [3, 12]

Kai PRL kiekis kraujyje padidėja, jis slopina pogumburio gaminamą GnRH, o tai mažina LH ir FSH sekreciją. Kadangi šie hormonai būtini folikulų brendimui ir ovuliacijai, hiperprolaktinemija gali sukelti anovuliaciją, amenorėją ar oligomenorėją. Be to, sumažėjus LH ir FSH, gali sutrikti progesterono sekrecija, dėl ko atsiranda lutealinės fazės nepakankamumas, trumpėjantis menstruacinis ciklas ir mažėjanti pastojimo tikimybė. [3, 13, 14, 17]

Hiperprolaktinemija gali būti susijusi ir su skydliaukės funkcijos sutrikimais, nes esant pirminiam hipotiroidizmui padidėja TRH lygis, kuris skatina ne tik skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH), bet ir PRL sekreciją. [3, 13]



1 pav. Pogumburio-hipofizės-kiaušidžių (HPK) ašis, veikianči pagal neigiamo grįžtamojo ryšio principą. GnRH - gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas; LH – liuteinizuojantis hormonas; FSH - folikulus stimuliuojantis hormonas. [17]

8.2 KAIP PROLAKTINO PERTEKLIUS SUTRIKDO OVULIACIJĄ IR MENSTRUACINĮ CIKLĄ?

Hiperprolaktinemija sukelia reikšmingus reprodukcinis sutrikimus, ypač ovuliacijos slopinimą ir menstruacijų ciklo pokyčius. PRL perteklius veikia ne tik per GnRH slopinimą, bet ir tiesiogiai kiaušidėse, mažindamas estrogenų ir progesterono sintezę, o tai dar labiau trikdo menstruacinį ciklą. [17, 20]

Menstruacijų sutrikimai hiperprolaktinemijos metu gali pasireikšti įvairiomis formomis: anovuliacija – dominuojantis klinikinis požymis, atsirandantis dėl LH ir FSH sekrecijos slopinimo. Folikulai nesubręsta iki ovuliacijos fazės, dėl ko nėra geltonkūnio susidarymo ir progesterono gamybos; [14] amenorėja – dažniausiai pasireiškia, kai PRL lygis >100 ng/ml. Hormonų disbalansas sukelia visišką menstruacijų išnykimą, panašų į būklę po menopauzės; oligomenorėja – pailgėję arba itin nereguliarūs ciklai, dažniausiai stebimi, kai PRL koncentracija yra 50–100 ng/ml; [20] lutealinės fazės defektas – kai PRL kiekis siekia 20–50 ng/ml, ovuliacija gali vykti, tačiau geltonkūnis negamina pakankamai progesterono, todėl lutealinė fazė sutrumpėja, sumažėja nėštumo tikimybė. [21]

Be hormoninių pokyčių, hiperprolaktinemija gali turėti tiesioginį poveikį kiaušidžių funkcijai. Tyrimai rodo, kad PRL gali slopinti aromatazės – fermento, atsakingo už androgenų vartimą estrogenais – aktyvumą, mažindamas androgenų vartimą estradioliu, o tai dar labiau sumažina estrogenų lygį. [22] Dėl šios priežasties kiaušidės gali funkcionuoti kaip policistinių kiaušidžių sindromą (PKS) primenanti būklė, kai dominuoja androgenai, bet nėra pakankamo estrogenų kiekio normaliam ciklui palaikyti. [23]

Nors hiperprolaktinemija dažniausiai siejama su ovuliacijos sutrikimais ir menstruacinio ciklo nereguliarumu, jos įtaka gimdos gleivinei (endometriumui) taip pat yra reikšminga. Sumažėjęs estrogenų ir progesterono kiekis gali neigiamai paveikti endometriumo proliferaciją, dėl ko jis gali būti nepakankamai paruoštas embriono implantacijai. Tai gali sumažinti pastojimo tikimybę ir padidinti persileidimų riziką. Tyrimai rodo, kad nuolatinis PRL ir estradiolio (E2) poveikis gali keisti endometriumo receptorių išsiskyrimą, paveikdamas PRL ir estrogenų receptorius. Šis mechanizmas siejamas su nenormalia endometriumo proliferacija, kuri gali prisidėti prie endometriumo hiperplazijos vystymosi arba kitų struktūrinių pakitimų, trukdančių implantacijai. [24]

Taip pat egzistuoja duomenų, rodančių ryšį tarp hiperprolaktinemijos ir endometriozės – būklės, kai gimdos gleivinės audinys auga už gimdos ribų. Nors šis ryšys dar nėra iki galo išaiškintas, moksliniai tyrimai leidžia manyti, kad PRL perteklius gali skatinti endometriumo ląstelių proliferaciją, taip prisidedamas prie endometriozės atsiradimo ir progresavimo.

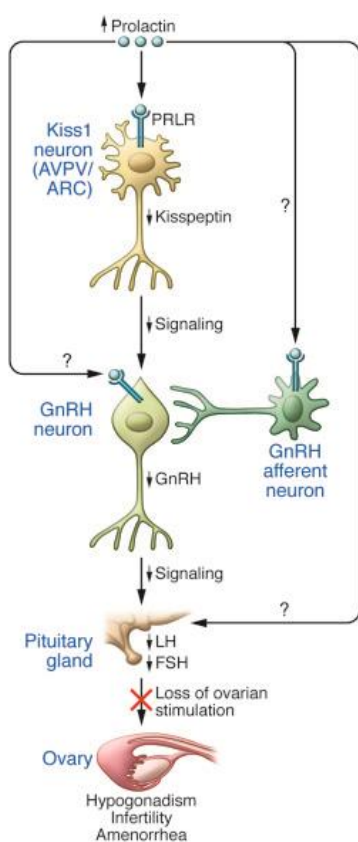
Taigi, hiperprolaktinemija gali turėti tiesioginį poveikį gimdos gleivinei, sukeldama tiek struktūrinius, tiek funkcinis pokyčius, kurie gali neigiamai paveikti vaisingumą ir nėštumo eigą. Dėl

šių priežasčių, vertinant hiperprolaktinemijos poveikį reprodukinei sveikatai, svarbu atsižvelgti ne tik į jos įtaką ovuliacijai, bet ir į galimus endometriumo pokyčius. [24, 25]

8.3 KODĖL HIPERPROLAKTINEMIJA GALI SUKELTI NEVAISINGUMĄ?

Hiperprolaktinemija yra dažna hormoninė būklė, galinti sukelti nevaisingumą, nes ji tiesiogiai veikia ovuliacijos procesą, lytinių hormonų pusiausvyrą ir gimdos gleivinę, ir nustatoma 30–40 proc. nevaisingų moterų. Viena pagrindinių priežasčių, kodėl PRL perteklius gali lemti vaisingumo sutrikimus, yra jo poveikis HPK ašiai. [3, 17, 25]

Padidėjęs PRL kiekis kraujyje slopina kisspeptino – svarbaus reprodukcinės sistemos reguliatoriaus – gamybą pogumburio Kiss1 neuronuose, tiek lankiniame branduolyje (ARC), tiek priekinėje priekventrikulinėje srityje (AVPV). Šis slopinimas vyksta per PRL receptorių, esančius šiuose neuronuose. Sumažėjęs kisspeptino kiekis lemia mažesnę GnRH išsiskyrimą, dėl ko neįvyksta būtinas ovuliacinis GnRH šuolis. Dėl to hipofizė sumažina LH ir FSH gamybą, nebevyksta pakankamas kiaušidžių stimuliavimas – išsivysto hipogonadizmas, nevaisingumas ir amenorėja. Be to, yra duomenų, kad PRL gali tiesiogiai veikti GnRH neuronus, hipofizės gonadotropus ar kitus neuronus, susijusius su šia ašimi. (2 pav.)



2 pav. Hiperprolaktinemijos sukulto hipogonadizmo mechanizmo modelis. [26]

Anovuliacija – būklė, kai kiaušidė neišskiria kiaušialąstės menstruacinio ciklo metu, todėl ovuliacija negali įvykti ir moteris negali pastoti. Esant hiperprolaktinemijai, dėl hormonų slopinimo folikulai gali sustoti vystymosi ankstyvuose etapuose arba bręsti nereguliariai ir ovuliacija neįvyksta. Tyrimai rodo, kad didelė PRL koncentracija serume dažnai siejama su lėtiniu anovuliaciniu nevaisingumu. [27, 28]

Be poveikio ovuliacijai, PRL taip pat mažina progesterono gamybą, nes dėl GnRH slopinimo nepakankamai išsiskiria LH, kuris būtinas geltonkūnio funkcijai palaikyti. Kai progesterono lygis yra per žemas, lutealinė fazė sutrumpėja, o tai trukdo tinkamai pasiruošti gimdos gleivinei implantacijai. Tai gali sukelti ne tik nevaisingumą, bet ir didesnę ankstyvųjų persileidimų riziką, nes embrionui sunku įsitvirtinti gimdoje. [14, 29]

Estrogenai atlieka esminį vaidmenį folikulų brendimo procese, gimdos gleivinės augime ir kiaušintakių funkcijoje. Hiperprolaktinemija mažina aromatazės aktyvumą, kuris būtinas androgenų virsmui į estradiolį, todėl estrogenų kiekis organizme sumažėja. Esant estrogenų trūkumui: folikulai gali neišsivystyti iki reikiamo dydžio ovuliacijai, todėl pastojimo tikimybė mažėja; endometriumas tampa per plonas, todėl net jei ovuliacija įvyksta, embrionui gali būti sudėtinga implantuotis į gimdos sienelę; sumažėjęs estrogenų kiekis gali paveikti kiaušintakių peristaltiką, dėl ko sumažėja apvaisintos kiaušialąstės kelionės į gimdą efektyvumas. [22, 30]

8.4 HIPERPROLAKTINEMIJOS PASEKMĖS NĖŠTUMUI

PRL reguliuoja HPK ašį, o jo perteklius slopina gonadotropinų sekreciją, dėl ko sumažėja LH ir FSH gamyba. Dėl to folikulai gali neišsivystyti iki ovuliacijos stadijos, o tai tiesiogiai mažina pastojimo galimybes. Be to, hiperprolaktinemija gali sumažinti progesterono gamybą, kuris būtinas endometriumo paruošimui implantacijai. Be hormoninių pokyčių, padidėjęs PRL kiekis gali turėti tiesioginį poveikį gimdos gleivinei, sumažindamas jos jautrumą progesteronui. Dėl to gali sutrikti implantacijos procesas, o apvaisinta kiaušialąstė gali nesugebėti tinkamai įsitvirtinti gimdoje, padidindama ankstyvo persileidimo riziką. [28, 29]

Tyrimai rodo, kad moterims, sergančioms hiperprolaktinemija, persileidimų rizika pirmojo nėštumo trimestro metu yra didesnė. Nustatyta, kad ankstyvojo nėštumo metu (5–10 savaitės) serumo PRL lygiai buvo reikšmingai aukštesni pacientėms, kurioms įvyko persileidimas (31,8–55,3 ng/ml), palyginti su tomis, kurių nėštumas buvo sėkmingas (4,6–15,5 ng/ml). [29] Be to, kitas tyrimas parodė, kad lengva hiperprolaktinemija gali sukelti liuteininės fazės nepakankamumą moterims su reguliariais ciklais ir yra susijusi su pasikartojančiais persileidimais. [30] Pagrindinė priežastis – mažas progesterono lygis, kuris yra būtinas nėštumo palaikymui. Esant nepakankamam progesterono

kiekiui, gimdos gleivinė negali tinkamai palaikyti besivystančio nėštumo, o tai gali lemti ankstyvą embriono praradimą. [26]

Be to, PRL perteklius gali sukelti gimdos kontraktiškumo pokyčius, kurie taip pat gali didinti persileidimų riziką. Hiperprolaktinemija gali sutrikdyti imuninės sistemos toleranciją nėštumui. PRL turi imunostimuliuojantį poveikį, kuris gali skatinti autoimuninių reakcijų vystymąsi. Tai gali padidinti uždegiminių reakcijų tikimybę nėštumo metu, neigiamai paveikdama nėštumo eigą ir vaisiaus vystymąsi. Mokslinė literatūra rodo, jog padidėjęs PRL kiekis gali sustiprinti uždegiminius procesus nėštumo metu, skatindamas JAK2/STAT5 signalizacijos kelią decidualinėse ir placentos trofoblastų ląstelėse. Tai lemia didesnę uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-6 ir IL-1 β , sekreciją, o papildomas lipopolisacharidų poveikis dar labiau sustiprina šį atsaką. [31]

2008 metais atliktame tyrime buvo nustatyta, jog hiperprolaktinemija gali būti susijusi su gestacine hipertenzija ir preeklampsijos rizika. Rezultatai parodė, kad moterims, sergančioms preeklampsija, prolaktino koncentracija šlapime (uPRL) buvo žymiai didesnė nei sveikoms nėščiosioms, o sunkią preeklampsiją turinčios moterys pasižymėjo dar aukštesniu uPRL kiekiu. Aukščiausi uPRL lygiai buvo nustatyti pacientėms su komplikacijomis, tokiomis kaip HELLP sindromas, eklampsija ar inkstų nepakankamumas. Tyrimo išvados rodo, kad PRL ir jo izoformų padidėjimas gali būti susijęs su preeklampsijos patofiziologija ir ligos sunkumo įvertinimu. [32]

Kadangi hiperprolaktinemija gali apsunkinti pastojimą ir padidinti nėštumo komplikacijų tikimybę, prieš planuojant nėštumą svarbu stabilizuoti PRL lygį. Pagrindinis gydymo būdas – dopamino agonistai, tokie kaip bromokriptinas ir kabergolinas, kurie padeda sumažinti PRL koncentraciją, atkurti ovuliaciją bei subalansuoti progesterono ir estrogenų lygį. [3] Įrodyta, jog kabergolinas gali būti veiksmingesnis ir sukelti mažiau nepageidaujamų reiškinių nei bromokriptinas. [11] Kai kuriais atvejais, jei hiperprolaktinemijos priežastis yra prolaktinoma (hipofizės adenoma), nėštumo metu gali prireikti papildomos endokrinologo priežiūros, nes hipofizės auglys gali didėti ir sukelti papildomų komplikacijų. [3] Todėl visoms moterims, turinčioms hiperprolaktinemiją ir planuojančioms nėštumą, rekomenduojama gydytojo konsultacija ir tinkamas PRL kiekio reguliavimas, kad būtų sumažintos nėštumo komplikacijų rizikos.

8.5 HIPERPROLAKTINEMIJA IR POLICISTINIŲ KIAUŠIDŽIŲ SINDROMAS

Hiperprolaktinemija ir PKS yra dvi dažnos endokrinopatijos, susijusios su moters reprodukcinės funkcijos sutrikimais. Abi būklės gali pasireikšti nereguliariomis menstruacijomis, anovuliacija ir nevaisingumu, todėl kartais jas gali būti sudėtinga atskirti klinikinėje praktikoje. PKS paplitimas siekia nuo 4 iki 21 proc. Tuo tarpu hiperprolaktinemijos paplitimas moterims kraujo donorėms siekia apie 4 proc., o jos sergamumo rodiklis vertinamas kaip 49 atvejai iš 100 000 asmenų

per metus. [33] 2021 metais atliktame tyrime tarp 330 moterų, sergančių PKS, 208 (63,4 proc.) turėjo normalią PRL koncentraciją, o 122 (37 proc.) pacientėms buvo nustatyta hiperprolaktinemija. [34] Nustatyti hiperprolaktinemiją kartu su PKS nėra neįprasta situacija tiriant moteris, turinčias menstruacijų sutrikimų. Mokslinėse publikacijose šis reiškinys minimas jau nuo XX a. vidurio, kas leidžia manyti, jog tarp šių dviejų būklių gali egzistuoti tam tikras patofiziologinis ryšys. Vis dėlto, esami duomenys šiuo klausimu išlieka prieštaringi. Todėl kyla klausimas: ar vidutiniškai padidėjęs PRL kiekis gali būti laikomas viena iš PKS išraiškų, ar tai tik atsitiktinis sutapimas, turint omenyje, kad abi patologijos yra gana dažnos vaisingo amžiaus moterų tarpe. Nors hiperprolaktinemija ir PKS neretai pasireiškia kartu, iki šiol nėra aiškiai įrodytas jų tiesioginis patofiziologinis ryšys. Viena iš dažniausiai minimų hipotezių teigia, kad abi būklės gali kilti dėl bendrų pogumburio–hipofizės ašies sutrikimų. Kai kurie tyrimai parodė, kad PKS sergančioms moterims PRL ir LH sekrecijos aukščiausios reikšmės gali būti sinchronizuotos, o dopamino aktyvumo sumažėjimas galėtų paaiškinti tiek padidėjusį PRL, tiek LH kiekį. Kita hipotezė siūlo, kad PKS sukelta santykinė hiperestrogenemija gali skatinti PRL sekreciją, tačiau šią prielaidą paneigia keli tyrimai, rodantys, kad estrogenų turintys kontraceptikai nedidina prolaktinomų augimo. Kai kuriuose šaltiniuose keliama hipotezė, kad pagreitinta GnRH pulsacija galėtų mažinti PRL koncentraciją moterims, sergančioms PKS. Vis dėlto šiai teorijai šiuo metu trūksta mokslinių įrodymų. Dėl šių prieštaračių mokslinėje literatūroje vis dar nėra aiškaus sutarimo dėl PKS ir hiperprolaktinemijos ryšio. [33, 35]

Nors hiperprolaktinemija nėra laikoma klasikiniu PKS diagnostiniu kriterijumi, jos nustatymas yra svarbus, nes gydymo strategijos skiriasi. PKS gydymas dažnai apima ovuliacijos indukciją ar androgenų kiekio mažinimą, tuo tarpu hiperprolaktinemija paprastai gydoma dopamino agonistais, kurie greitai normalizuoja PRL lygį ir gali atkurti ovuliaciją. Todėl svarbu diferencijuoti šias dvi būkles, ypač kai reprodukcinės sveikatos atkūrimas yra pagrindinis tikslas.

8.6 HIPERPROLAKTINEMIJA IR ENDOMETRIOZĖ

Hiperprolaktinemija vis dažniau siejama ne tik su ovuliacijos sutrikimais ir nevaisingumu, bet ir su endometrioze. Endometrioze yra viena dažniausių ginekologinių gerybinių ligų, pasireiškianti maždaug 10–15 proc. reprodukcinio amžiaus moterų. Ji taip pat dažnai siejama su nevaisingumu – ši būklė nustatoma net 30–60 proc. tokių pacienčių. [25, 36] Nors šių dviejų būklių ryšys dar nėra visiškai išaiškintas, kai kurie tyrimai rodo, kad padidėjęs PRL kiekis gali skatinti endometriumo ląstelių proliferaciją, angiogenezę ir uždegiminius procesus, kurie yra svarbūs endometriozei vystymuisi. [24, 37] Be to, PRL pasižymi imunomoduliuojančiu poveikiu, kuris gali trukdyti imuninei sistemai pašalinti endometriumo ląsteles iš pilvo ertmės, taip sudarydamas palankias sąlygas endometriozei formuotis. Kai kuriais klinikiniais atvejais, gydymas dopamino

agonistais, tokiais kaip kabergolinas, lėmė endometriozės simptomų palengvėjimą ir pagerino vaisingumą, kas dar labiau sustiprina prielaidą apie šių dviejų būklių sąveiką. Vis dėlto, šiai hipotezei patvirtinti reikalingi didesnės apimties klinikiniai tyrimai. [37]

8.7 LYTINĖ DISFUNKCIJA IR PSICHOLOGINIAI VEIKSNIAI

Hiperprolaktinemija gali sukelti reikšmingus lytinės funkcijos sutrikimus, tokius kaip sumažėjusį libido, makšties sausumą ir dispareuniją (skausmingus lytinius santykius). Šie pokyčiai dažniausiai atsiranda dėl PRL poveikio HPK ašiai, slopinant gonadotropinų gamybą ir mažinant estrogenų kiekį. [14, 17]

Estrogenai yra vieni svarbiausių moters reprodukcinės sistemos reguliatorių. Jų staigus padidėjimas brendimo laikotarpiu žymi reprodukcinio gyvenimo pradžią, o sumažėjimas menopauzės metu – jo pabaigą. Estrogenai yra būtini ne tik reguliuojant menstruacinį ciklą, ovuliaciją, bet ir atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant makšties gleivinės pokyčius. Esant estrogenų trūkumui makšties gleivinėje vykstantys pokyčiai pasižymi daugiasluoksnio plokščiojo epitelio suplonėjimu bei gleivinės elastingumo sumažėjimu. To pasekoje makšties kanalas gali susiaurėti bei sutrumpėti. Esant sumažėjusiam estrogenų kiekiui, kartu sumažėja ir natūralių makšties išskyrų kiekis, tai sutrikdo įprastą makšties rūgščių bei šarmų pusiausvyrą. Dėl šių veiksnių makšties audiniai tampa jautresni ir labiau sudirgę, kas gali lemti dispareuniją ir sumažėjusį seksualinį potraukį. [38] Tyrimai rodo, kad hiperprolaktinemija moterims dažnai susijusi su sumažėjusiu lytiniu aktyvumu ir prastesne gyvenimo kokybe. 2005 metais atlikti tyrimai parodė, kad 88 proc. moterų, sergančių hiperprolaktinemija, patyrė lytinės funkcijos sutrikimų, palyginti su 25 proc. sveikų moterų. [39] Kitame tyrime, atliktame 2021 metais moterys, turinčios padidėjusį PRL kiekį, turėjo žemesnius seksualinio potraukio, susijaudinimo ir orgazmo balus. [40] Šie tyrimai pabrėžia hiperprolaktinemijos neigiamą poveikį moterų lytinei funkcijai ir gyvenimo kokybei.

Dispareunija – tai skausmas lytinių santykių metu, dažnai pasitaikantis moterims, turinčioms hiperprolaktinemiją, ir yra vienas iš reikšmingų lytinės funkcijos sutrikimų komponentų. Tyrimai rodo, kad padidėjęs PRL kiekis gali lemti hormonų disbalansą, mažinti estrogenų koncentraciją ir sukelti makšties gleivinės sausumą, o tai yra viena iš pagrindinių dispareunijos priežasčių. Viena tyrime nustatyta, kad 50 proc. moterų, sergančių monomerine hiperprolaktinemija, patyrė lytinės funkcijos sutrikimų, įskaitant dispareuniją, palyginti su 29 proc. moterų, turinčių makroprolaktinemiją, ir tik 14 proc. sveikų kontrolinės grupės patyrė tuos pačius simptomus. Be to, hiperprolaktinemija dažnai pasireiškia kartu su sumažėjusiu libido ir emociniu diskomfortu, o tai dar labiau apsunkina seksualinius santykius. [6, 41] Šie duomenys pabrėžia, kad dispareunija gali būti ne

tik fiziologinės, bet ir hormoninės kilmės, todėl svarbu įtraukti PRL tyrimą vertinant lytinės funkcijos sutrikimus moterims.

Be tiesioginio poveikio lytinei funkcijai, hiperprolaktinemija taip pat gali turėti neigiamą įtaką emocinei būklei. Dopaminas – tai svarbus neurotransmiteris, atliekantis esminį vaidmenį reguliuojant ne tik motorinę veiklą ir motyvaciją, bet ir emocinę būklę bei nuotaiką. Jis taip pat veikia kaip pagrindinis PRL sekrecijos inhibitorius, veikdamas per D2 receptorius hipofizės laktotrofuose. Dėl to sumažėjęs dopamino aktyvumas ne tik lemia padidėjusį PRL išsiskyrimą, bet ir gali būti susijęs su depresiniais simptomais, nerimu, sumažėjusiu emociniu atsaku ir motyvacijos stoka. [6] 2024 metais publikuotame tyrime buvo nustatyta, kad padidėjęs PRL kiekis siejamas su dažnesniais nerimo, depresijos ir priešiško simptomais. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientai, sergantys hiperprolaktinemija, demonstravo ženkliai aukštesnius nerimo ir depresijos lygio rodiklius, palyginti su kontrolinės grupės asmenimis. Be to, psichologinių simptomų sumažėjo normalizavus PRL lygį, tai rodo galimą tiesioginį ryšį tarp hormonų disbalanso ir psichikos sveikatos. Šie duomenys leidžia teigti, jog hiperprolaktinemija gali turėti įtakos ne tik reprodukcinei, bet ir emocinei bei psichologinei moters gerovei ir tai turėtų būti įvertinta tiek diagnostikos, tiek gydymo metu. [42]

8.8 ILGALAIKĖS PASEKMĖS: OSTEOPOROZĖ IR ŠIRDIES BEI KRAUJAGYSLIŲ LIGOS

Hiperprolaktinemija ilgainiui gali turėti reikšmingą poveikį kaulų ir širdies bei kraujagyslių sistemai, ypač jei jos priežastis nėra gydoma. Estrogenų trūkumas, atsirandantis dėl PRL poveikio HPK ašiai, yra pagrindinė šių ilgalaikių komplikacijų priežastis. [43]

Estrogenai atlieka itin svarbų vaidmenį palaikant kaulų audinių homeostazę – jie slopina osteoklastų, atsakingų už kaulinio audinio rezorbciją, aktyvumą, ir skatina osteoblastų, kurie dalyvauja kaulo formavime, funkciją. Estrogenai veikia per estrogenų receptorių, esančius kaulinio audinio ląstelėse, ir slopina citokinų – tokių kaip interleukinas-1 (IL-1), interleukinas-6 (IL-6) bei TNF- α – raišką, kurie skatina osteoklastogenezę. Taip užkertamas kelias pernelyg greitam kaulo irimui. Hiperprolaktinemijos metu sumažėjęs estrogenų kiekis lemia šio apsauginio poveikio praradimą – osteoklastų aktyvumas didėja, o kaulo formavimas sulėtėja. Dėl šio disbalanso ilgainiui mažėja kaulų mineralinis tankis, o tai padidina osteopenijos ir osteoporozės riziką, ypač moterims reprodukcinio amžiaus, kurios serga lėtine hiperprolaktinemija. [44] Tyrimai rodo, kad moterims, sergančioms ilgalaikę hiperprolaktinemiją, kaulų mineralinis tankis (BMD) gali sumažėti net iki 25 proc., palyginti su sveikomis moterimis. [45] Šis sumažėjimas dažniausiai susijęs su estrogenų trūkumu, kurį sukelia PRL pertekliaus slopinamasis poveikis gonadotropinams, lemiančiais ovuliaciją ir estrogenų gamybą. Estrogenai atlieka apsauginę funkciją kaulinio audinio atžvilgiu – jie

mažina osteoklastų aktyvumą ir slopina uždegiminius citokinus, skatinančius kaulų rezorbciją. Jų trūkumas išderina kaulų formavimo ir irimo pusiausvyrą, skatindamas kaulo masės nykimą. Ilgainiui dėl šių pokyčių didėja osteopenijos ir osteoporozės rizika, o kartu – ir kaulų lūžių tikimybė. Duomenys rodo, kad lūžiai dažniausiai įvyksta kauluose, kuriuose vyrauja trabekulinė (akytinė) struktūra – ypač stuburo slanksteliuose ir šlaunikaulio kaklelyje, kurie yra labiausiai jautrūs sumažėjusiam kaulų tankiui. [46] Šie rezultatai patvirtina būtinybę stebėti kaulų būklę pacientams, sergančioms lėtine hiperprolaktinemija, ypač jei jos turi papildomų rizikos veiksnių, tokių kaip ilgalaikė amenorėja ar estrogenų trūkumas.

Hiperprolaktinemija gali turėti reikšmingą poveikį ne tik reprodukcinei sistemai, bet ir bendram metabolizmui. Naujausi tyrimai rodo, kad padidėjęs PRL kiekis gali būti susijęs su sutrikusiu gliukozės toleravimu, padidėjusiu atsparumu insulinui, dislipidemija ir nutukimu – visais pagrindiniais metabolinio sindromo komponentais. [43] PRL, veikiantis per savo receptorius įvairiuose periferiniuose audiniuose (riebaliniame, kasos, kepenų), gali moduluoti insulino sekreciją ir jautrumą bei lipidų apykaitą. Pacientai, sergantys hiperprolaktinemija, dažniau turi padidėjusį kūno masės indeksą (KMI), aukštesnį trigliceridų lygį ir sumažėjusį didelio tankio lipoproteinų (DTL) kiekį, palyginti su sveikais asmenimis. Šie metaboliniai pokyčiai gali skatinti lėtinį uždegimą ir endotelio disfunkciją, o tai padidina kardiovaskulinių ligų, tokių kaip hipertenzija, miokardo infarktas ar insultas, riziką. [47] Įrodyta, kad gydant hiperprolaktinemiją dopamino agonistais (pvz., kabergolinu), ne tik normalizuojamas PRL kiekis, bet ir pagerėja metaboliniai rodikliai, įskaitant insulino jautrumą ir lipidų profilį, o tai patvirtina PRL vaidmenį metabolinių sutrikimų patogenezėje. Tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems prolaktinomomis, gydymas kabergolinu per 60 mėnesių reikšmingai sumažino PRL lygį, pagerino lipidų profilį, sumažino atsparumą insulinui ir visceralinių riebalų indeksą. [48]

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama hiperprolaktinemijos ir širdies bei kraujagyslių ligų ryšiui. Padidėjęs PRL kiekis gali skatinti metabolinius pokyčius, tokius kaip insulino rezistencija, dislipidemija ir abdominalinis nutukimas – visi jie yra pagrindiniai kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai. [43] Tyrimai rodo, kad moterys, sergančios hiperprolaktinemija, dažniau turi padidėjusį arterinį kraujospūdį, aukštesnį mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio lygį bei aterosklerozinių pakitimų požymių palyginti su sveikomis moterimis. [47] Manoma, kad PRL gali tiesiogiai veikti kraujagyslių endotelį, skatindamas uždegiminius procesus, oksidacinį stresą bei trombogenezę, kurie prisideda prie endotelio disfunkcijos ir aterosklerozės vystymosi. Be to, kai kuriuose tyrimuose nustatyta, kad PRL receptoriai yra aptinkami širdies ir kraujagyslių audiniuose, o tai patvirtina šio hormono galimą dalyvavimą širdies ir kraujagyslių homeostazės reguliavime. [49] Šie duomenys leidžia manyti, kad ilgametė

nekompensuota hiperprolaktinemija gali būti nepriklausomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, todėl pacientams būtina stebėti ne tik hormoninius, bet ir kardiometabolinius rodiklius.

9. KLINIKINIS ATVEJIS

33 metų moteris kreipėsi į VUL SK Vaisingumo centrą dėl to, kad 1,5 metų nepavyko pastoti. Anamnezėje – jokių lėtinių ligų, menstruacinis ciklas buvęs reguliarus. Buvo atliktas išsamus pacientės ištyrimas, įskaitant hormonų tyrimus. Pradinis ištyrimas (2021 m. balandžio mėn.) parodė normalius hormoninius rodiklius: PRL – 14,2 ng/ml, TSH – 1,69 mU/l, LH – 9,2 IU/l, FSH – 5,47 IU/l, anti-Müllerio hormonas (AMH) – 4,23 ng/mL. Pagrindinė nevaisingumo priežastis buvo nustatyta esanti vyriškuoju veiksmu: partneriui diagnozuota azospermija, kuri vėliau, taikius gydymą alfa chorioniniu gonadotropinu ir antioksidaciniais papildais, pasikeitė į oligospermiją, o vėliau į normospermiją. Tuomet nutarta planuoti pagalbinio apvaisinimo procedūrą.

2022 m. rugpjūčio mėn. pradėta ruošti pagalbinio apvaisinimo procedūrai. Pakartotiniai hormonų tyrimai reikšmingų nukrypimų neparodė, PRL išliko normos ribose (9,5 ng/ml).

Kiaušidžių stimuliacijai buvo taikomas trumpas GnRH antagonistų protokolai. Folikulų augimui stimuliuoti pacientei skirti rekombinantiniai gonadotropinai (150 TV per dieną, 10 dienų), tai yra sintetiniu būdu sukurti hormonai, identiški žmogaus FSH, kurie veikia tiesiogiai kiaušidžių lygyje, skatindami daugialypį folikulų brendimą. Rekombinantinis FSH pasižymi dideliu grynumu ir tiksliai apskaičiuojama dozė, todėl yra efektyviai naudojamas klinikinėje praktikoje.

Šiame protokole naudojami GnRH antagonistai, kurie slopina priešlaikinį LH šuolį, galintį sukelti per ankstyvą ovuliaciją ir sutrikdyti procedūros eigą. GnRH antagonistai pradedami skirti vėlesniame stimuliacijos etape – dažniausiai nuo 5–6 dienos, kai folikulai jau pradėję augti. [50]

Kiaušidžių hiperstimuliacijos rizika – tai pavojus išsivystyti kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromui, kuriam būdinga per didelė kiaušidžių reakcija į stimuliaciją: susiformuoja daug folikulų, padidėja estrogeno koncentracija, išsiskiria kraujagyslių pralaidumą didinantys veiksniai, dėl kurių gali kauptis skysčiai pilvo ertmėje, krūtinėje ir sukelti rimtų komplikacijų (pvz., tromboembolines būklės, elektrolitų disbalansą). [51]

Kadangi pacientei nustatyta didelė kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo rizika (greičiausiai dėl gausaus folikulų skaičiaus ar didelio atsako į stimuliaciją), pasirinkta saugesnė taktika – „freeze-all“, tai yra visų susiformavusių embrionų užšaldymas, atidedant jų perkėlimą į gimdą vėlesniam ciklui, kai organizmas jau neveikiamas stimuliuojančiais hormonais. Ši taktika sumažina komplikacijų riziką ir leidžia perkelti embrionus fiziologiškesnėje aplinkoje. [50] Kiaušidžių

punkcijos metu gauta 21 kiaušialąstė, iš jų intracitoplazminės spermatozoido injekcijos metodu apvaisino 15, po penkių parų susiformavo 9 blastocistos, kurios buvo vitrifikautos.

2022 m. lapkritį atliktas pirmasis šaldyto embriono perkėlimas natūraliame modifikuotame cikle. Perkeltas vienas embrionas, tačiau nėštumas buvo biocheminis (hCG – 16,6 U/l). Po kelių mėnesių pacientė vėl kreipėsi į kliniką – šįkart jau pastojusi natūraliai. Deja, 6-ąją nėštumo savaitę buvo diagnozuotas nesivystantis nėštumas, atlikta gimdos abrazija.

Po šios procedūros moteriai pasireiškė antrinė amenorėja, trunkanti tris mėnesius. Nors ultragarsinio tyrimo metu struktūrinių gimdos ar kiaušidžių pakitimų nenustatyta, ciklas nesuaktyvėjo nei po gydymo didrogesteronu, nei po vieno mėnesio sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimo. 2023 m. liepos 10 d. atlikus pakartotinius hormonų tyrimus, nustatytas padidėjęs PRL kiekis – 73,5 ng/ml, TSH išliko normos ribose. Pacientė nukreipta endokrinologo konsultacijai. Konsultacijos metu ji pastebėjo, kad iš krūtų pradėjo išsiskirti keli pieno lašai. Buvo paskirtas gydymas kabergolinu (0,25 mg 1 kartą per savaitę). Po 10 dienų pacientei atsinaujino menstruacijos.

Hipofizės magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo metu nustatytas nedidelis kontrastą silpniau kaupiantis židiny adenohipofizės kairėje pusėje, galimai atitinkantis mikroadenomą. PRL kiekis pradėjo mažėti: liepos 13 d. – 27 ng/ml, liepos 19 d. – 13,6 ng/ml, rugpjūčio 21 d. – 9,8 ng/ml. Tik stabilizavus PRL lygį, buvo nuspręsta atlikti embrionų perkėlimą.

2023 m. rugsėjo 1 d. atliktas dviejų aukštos kokybės blastocistų perkėlimas natūraliame modifikuotame cikle. Pacientė pastojė. Gavus teigiamą nėštumo testą, gydymas kabergolinu buvo nutrauktas. Nėštumo eiga buvo sklandi. 2024 m. balandžio 26 d. gimė išnešiota ir sveika mergaitė.

10. DISKUSIJA

10.1 LITERATŪROS APŽVALGOS APIBENDRINIMAS

Atlikta literatūros analizė atskleidė, kad hiperprolaktinemija – tai ne vien hormoninis sutrikimas, bet sisteminė būklė, galinti paveikti daugelį moters organizmo sistemų. Dauguma šaltinių nurodo, kad pagrindinis hiperprolaktinemijos patofiziologinis mechanizmas susijęs su PRL slopinančiu poveikiu HPK ašiai. Padidėjus PRL koncentracijai kraujyje, slopinama GnRH, dėl ko mažėja LH ir FSH kiekiai, būtini ovuliacijai ir normaliam menstruaciniam ciklui. Toks mechanizmas lemia daugelį hiperprolaktinemijos klinikinių išraiškų.

Hiperprolaktinemijos įtaka menstruaciniam ciklui yra vienas dažniausiai aprašomų reiškinių literatūroje. Dėl GnRH slopinimo dažnai pasireiškia anovuliacija, oligomenorėja arba amenorėja. Tuo pačiu sumažėja estrogenų ir progesterono gamyba, o tai veikia ir kitus reprodukcinės sistemos

komponentus – endometriumą, kiaušides, makšties gleivinę. Kai kurie šaltiniai nurodo, kad net esant lengvai hiperprolaktinemijai gali būti stebimas sutrumpėjęs lutealinis ciklo etapas dėl nepakankamos geltonkūnio funkcijos. Hormonų disbalansas ne tik trikdo ciklą, bet ir sumažina galimybę pastoti.

Literatūra taip pat išsamiai nagrinėja hiperprolaktinemijos sąsajas su moters vaisingumu. Tyrimai rodo, kad padidėjęs PRL kiekis serume dažnai susijęs su lėtiniu anovuliaciniu nevaisingumu. PRL gali paveikti ir gimdos gleivinę – mažėja jos jautrumas estrogenams bei progesteronui, kas gali sutrikdyti implantaciją. Taip pat išryškėja sąsajos su padidėjusia ankstyvų persileidimų rizika. Kai kurie literatūros šaltiniai teigia, kad hiperprolaktinemija gali būti siejama ir su padidėjusia endometrioze ar PKS rizika, nors šie mechanizmai dar nėra iki galo išaiškinti. Manoma, kad padidėjęs PRL kiekis gali prisidėti prie uždegiminių procesų dubens srityje bei endometriumo ląstelių proliferacijos, kas gali skatinti endometrioze vystymąsi. Tuo tarpu PKS atveju, kai kurie tyrimai atkreipia dėmesį į galimą PRL poveikį hormonų gamybos procesams kiaušidėse – šis hormonas gali sumažinti aromatazės aktyvumą, dėl ko padidėja androgenų kiekis ir sumažėja estradiolio gamyba. Šis mechanizmas gali sukurti hormoninę terpę, primenančią PKS, kai ovuliacija nevyksta, o kiaušidėse formuojasi daug nesubrendusių folikulų. Nors ryšys tarp hiperprolaktinemijos ir šių dviejų patologijų nėra tiesioginis ar universalus, vis daugiau tyrimų ragina vertinti šiuos aspektus kaip galimus susijusius rizikos veiksnius. Reikšmingas dėmesys literatūroje skiriamas lytinės funkcijos sutrikimams. Hiperprolaktinemija dažnai pasireiškia sumažėjusiu libido, makšties sausumu, dispareunija, o šie simptomai ypač susiję su estrogenų trūkumu. Daugiau nei viename tyrime aprašyta, kad net iki 88 proc. moterų, sergančių hiperprolaktinemija, patiria seksualinio gyvenimo sunkumų, palyginti su vos 25 proc. sveikų moterų. Svarbu pažymėti, kad PRL taip pat veikia dopamino sistemą, o tai paaiškina ir dažnesnius depresinius simptomus, nerimą, motyvacijos stoką, kurie gali papildyti klinikinį vaizdą.

Literatūroje vis dažniau aptariamos ilgalaikės hiperprolaktinemijos pasekmės – kaulų ir metabolinės sveikatos pokyčiai. Estrogenai yra būtini kaulų homeostazei palaikyti – jie slopina osteoklastų aktyvumą ir mažina kaulų rezorbciją. Kai dėl hiperprolaktinemijos mažėja estrogenų kiekis, pradeda mažėti ir kaulų mineralinis tankis, didėja osteoporozės rizika. Kai kuriuose tyrimuose nurodyta, kad moterims, sergančioms ilgalaikę hiperprolaktinemiją, kaulų tankis gali sumažėti iki 25 proc., palyginti su sveikomis moterimis. Taip pat stebimas ryšys tarp PRL pertekliaus ir metabolinio sindromo komponentų: padidėjusio KMI, dislipidemijos, atsparumo insulinui, gliukozės netoleravimo. Tai susiję ir su padidėjusia kardiovaskuline rizika – arterine hipertenzija, ateroskleroze.

Apibendrinant galima teigti, kad padidėjusi PRL koncentracija slopina GnRH sekreciją, dėl to trikdama ovuliaciją, mažėja galimybė embrionui implantuotis, sutrinka granulozinių ląstelių funkcija, endometriumo receptyvumas bei geltonkūnio veikla. [52] Literatūros šaltiniai vieningai pabrėžia ankstyvos hiperprolaktinemijos diagnostikos ir gydymo svarbą. Tiek hormoninės, tiek sisteminės

pasekmės gali būti sumažinamos arba išvengiamos taikant savalaikį gydymą, dopamino agonistais. Įrodyta, kad gydant šiais preparatais ne tik atkuriamą ovuliaciją, bet ir pagerėja psichoemocinė, metabolinė bei kaulų sveikata.

10.2 DIAGNOSTIKOS IŠŠŪKIAI

PRL sekrecija organizme yra kintanti ir jautri įvairiems fiziologiniams bei išoriniams veiksniams, todėl tai sudaro pirmąjį diagnostikos iššūkį. Jo sekrecija yra pulsuojanči, o koncentracija kraujyje gali labai skirtis priklausomai nuo paros laiko. Paprastai PRL kiekis būna aukščiausias naktį miego metu, o po pabudimo palaipsniui mažėja. Nors griežto cirkadinio ritmo neturi, manoma, kad apie pusę visos paros PRL produkcijos susidaro būtent miegant. [53, 54] Todėl remiantis Brazilijos endokrinologų draugijos neuroendokrinologų rekomendacijomis, kraujo mėginiai PRL tyrimui turėtų būti imami ne vėliau kaip per 3 valandas po pabudimo, pageidautina – nevalgius. [54]

PRL koncentracija kraujyje gali padidėti dėl įvairių fiziologinių ar išorinių veiksnių, tokių kaip emocinis ar fizinis stresas, intensyvus fizinis aktyvumas, seksualinė veikla, krūtų stimuliacija, maistas ar net pati kraujo paėmimo procedūra. Dėl šių priežasčių net ir sveikiems asmenims gali būti užfiksuotas padidėjęs PRL lygis, jei tyrimas atliekamas netinkamomis aplinkybėmis. Stresiniai dirgikliai – nepriklausomai nuo jų kilmės (psichologinės, fizinės ar ligos sukeltos) – skatina fiziologinį PRL išsiskyrimą. Veninės punkcijos metu patiriamas stresas taip pat gali šiek tiek padidinti PRL kiekį, tačiau paprastai tai būna nedidelis pokytis (iki 40–60 ng/ml). Dėl šių priežasčių rekomenduojama atlikti PRL tyrimą ryte, nevalgius. Tačiau, priešingai nei manyta anksčiau, nereikia gulimos padėties ar ilgo poilsio prieš tyrimą. [55] Vienkartinis padidėjimas ne visada reiškia patologiją, todėl netinkamai interpretuoti rezultatai gali lemti hiperdiagnostiką ar net nepagrįstą gydymą. Kadangi PRL išsiskiria epizodiškai, todėl vienkartinis jo padidėjimas ne visada rodo patologiją. Esant nežymiam padidėjimui, patartina tyrimą pakartoti, išskyrus tuos atvejus, kai PRL kiekis yra itin aukštas (>80–100 ng/ml), nes tokiu atveju pakartotinis matavimas gali būti nereikalingas. [54] Remiantis naujausiomis gairėmis, nustatytomis Endokrinologų draugijos, vienkartinis padidėjęs PRL rodmuo patvirtina hiperprolaktinemijos diagnozę, jei mėginys buvo paimtas tinkamomis sąlygomis, be perteklinio streso dėl veninės punkcijos. [11] Literatūros šaltiniuose galime rasti sąsajas tarp PRL koncentracijos padidėjimo laipsnio ir tarp konkrečios hiperprolaktinemijos priežasties, todėl dažnai galima numatyti pagal nustatytą PRL koncentracijos padidėjimo dydį kokia yra hiperprolaktinemijos etiologija. Prolaktinomoms – hipofizės navikams, gaminantiems PRL – paprastai būdingas reikšmingas hormono kiekio padidėjimas, dažniausiai viršijantis 100 ng/ml. Tuo tarpu vaistų sukelta hiperprolaktinemija dažniausiai siejama su vidutiniu PRL padidėjimu – nuo 25 iki 100 ng/ml. Vis dėlto kai kurie medikamentai, pavyzdžiui,

metoklopramidas, risperidonas ar fenotiazinų grupės preparatai, gali lemti net itin aukštą PRL koncentraciją – virš 200 ng/ml. [56, 57]

Antras iššūkis yra prolaktinomos diagnostiniai ypatumai. Nors hipofizės prolaktinomos yra dažniausia hiperprolaktinemijos priežastis, jų diagnozė nėra visada paprasta. Prolaktinomos – tai dažniausiai gerybiniai hipofizės navikai, išsivystantys iš laktotropinių ląstelių ir gaminantys PRL. Šios adenomos yra viena iš labiausiai paplitusių hipofizės navikų formų, sudarančių apie 40–50 proc. visų hormonų sekretuojančių adenomų, diagnozuojamų tiek moterims, tiek vyrams. [14, 58] Pagal dydį prolaktinomos skirstomos į mikroprolaktinomas (<10 mm) ir makroprolaktinomas (≥10 mm). Mažesni navikai dažniau aptinkami moterims ir pasireiškia hormoniniais sutrikimais, o didesni – dažnesni vyrams ir gali sukelti masės efektą, pvz., galvos skausmus ar regos lauko pokyčius. Paprastai prolaktinomos pasireiškia 20-50 metų amžiaus moterims, santykis tarp lyčių yra 10:1. Šioje populiacijoje dažniau pasitaiko mikroprolaktinomų. Tačiau vyrams, kaip ir buvo minėta, paprastai nustatomi didesni navikai. Vienas iš galimų šio skirtumo paaiškinimų galėtų būti klinikinių simptomų pasireiškimas, kuris yra akivaizdesnis moterims, todėl moteris anksčiau kreipiasi pas specialistą. [58, 59] Be to, vyrų prolaktinomos pasižymi didesniu Ki-67 kiekiu, ląstelių atipija ir proliferacinėmis savybėmis bei atsparumu vaistams. Paskutinėje endokrininių organų navikų klasifikacijoje vyrų prolaktinomos buvo priskirtos prie navikų, kuriems būdinga didesnė pasikartojimo rizika. [60] Po penktojo gyvenimo dešimtmečio prolaktinomų paplitimas tarp abiejų lyčių susilygina. Pagyvenusių žmonių prolaktinomų diagnostikai ir gydymui daugelį metų buvo skiriama mažiau dėmesio, dėl akivaizdžiai mažesnio hiperprolaktinemijos poveikio šiai grupei. [58] Kai pacientams, sergantiems hiperprolaktinemija, PRL kiekis svyruoja nuo 20 iki 200 µg/L, priežastys gali būti įvairios, tačiau PRL lygis, viršijantis 200 µg/L, paprastai rodo laktotrofų adenomos buvimą. Norint diagnozuoti prolaktinomą pacientui, reikėtų atlikti PRL koncentracijos tyrimą kraujo serume. Kadangi dopaminas, išsiskiriantis iš pogumburio, slopina PRL sekreciją, bet koks hipofizės navikas ar kitas paraseliarinis darinys, pažeidžiantis arba spaudžiantis hipofizės piltuvėlį, gali sukelti hiperprolaktinemiją, kuri dažniausiai būna vidutinio laipsnio (mažesnė nei 200 ng/ml). Kai serume nustatomas PRL kiekis viršija 500 ng/ml, galima įtarti makroprolaktinomą (t. y. ≥ 1 cm skersmens naviką). Iš esmės tarp PRL padidėjimo lygio ir tikrosios prolaktinomos dydžio yra gana tiesioginis ryšys. Jei pacientui, kurio PRL lygis tik šiek tiek padidėjęs, nustatoma hipofizės makroadenoma, tikėtina, kad tai nėra PRL gaminanti adenoma, o kita auglio masė, sukelianti vadinamąjį stiebo efektą. [61] Nors dažniausiai tarp prolaktinomos dydžio ir PRL koncentracijos stebimas proporcingas ryšys, jis nėra absoliutus – naviko apimtis ir hormono lygis kraujyje ne visada koreliuoja. Viena iš galimų šio neatitikimo priežasčių yra vadinamasis „kablio efektas“. Tai laboratorinis netikslumas, pasitaikantis imunoradiometrinių tyrimų metu, kai labai aukšta PRL koncentracija prisotina visus naudojamus antikūnus, todėl nustatomos klaidingai žemos hormono reikšmės. Jei gautas rezultatas

neatitinka klinikinio vaizdo ir įtariamas šis efektas, rekomenduojama pakartotinai atlikti tyrimą, praskiedžiant mėginį (pvz., santykiu 1:100), kad būtų išvengta klaidingų rezultatų. [11] Jei nepavyksta nustatyti fiziologinių, farmakologinių ar kitų antrinių hiperprolaktinemijos priežasčių (1 lentelė), rekomenduojama atlikti hipofizės vaizdinį tyrimą MRT, siekiant nustatyti, ar yra PRL išskiriantis hipofizės navikas ar kita pažeidimo priežastis. Kompiuterinė tomografija gali būti nepakankamai jautri mažiems pažeidimams ar didesniems pažeidimams, kurie yra vienodo tankio su aplinkinėmis struktūromis. Patvirtinus patologinę hiperprolaktinemiją ir atmetus kitas priežastis, rekomenduojama atlikti hipofizės srities vaizdinį tyrimą – dažniausiai MRT. Prolaktinomos MRT tyrimu dažniausiai pasireiškia kaip T1 vaizde hipointensyvūs, o T2 vaizde – hiperintensyvūs dariniai. Tyrimai rodo, kad T2 vaizde prolaktinomos dažniau būna hiperintensyvios, o heterogeniškos struktūros navikai dažnesni vyrams ir siejami su didesniu dydžiu bei intensyvesne PRL sekrecija. [58]

Kai kuriais atvejais hiperprolaktinemijos priežasties nepavyksta nustatyti net ir atlikus hipofizės MRT – tuomet diagnozuojama idiopatinė hiperprolaktinemija. Nors iš pradžių vaizdiniuose tyrimuose navikinių pakitimų nematyti, maždaug 10 proc. šių pacientų vėliau nustatoma mikroadenoma. Taip pat literatūroje aprašyta, kad apie 30 proc. atvejų PRL koncentracija normalizuojasi savaime, be gydymo. Nustačius idiopatinę hiperprolaktinemiją, rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą dėl makroprolaktino, siekiant atmesti laboratorinį klaidingo padidėjimo variantą. Besimptomiams pacientams gydymas dažniausiai netaikomas, tačiau jei pacientė turi klinikinę simptomatiką arba planuoja nėštumą, pirmo pasirinkimo gydymas yra dopamino agonistai. [11, 53]

Makroprolaktinemija – tai būklė, kai kraujyje vyrauja didelės molekulinės masės PRL forma, susijungusi su autoantikūnais. Nors šie kompleksai neturi reikšmingos biologinės veiklos, jie gali būti nustatomi įprastais laboratoriniais tyrimais, todėl klaidingai diagnozuojama hiperprolaktinemija. Patikimiausias metodas makroprolaktinui nustatyti – tai PEG (polietilenglikolio) testas, kuris iš nuosėdų pašalina makroprolaktiną, leidžiant įvertinti tik aktyvią, monomerinę PRL formą. Tyrimai rodo, kad makroprolaktinemija sudaro nuo 9 iki 19 proc. visų hiperprolaktinemijos atvejų. Nors dažniausiai ši forma pasitaiko besimptomiams pacientams, daliai jų pasireiškia tipiniai hiperprolaktinemijos simptomai, todėl klinikinė interpretacija reikalauja atsargumo. Dauguma tarptautinių gairių rekomenduoja ištirti makroprolaktiną pacientams, kurių padidėjęs PRL kiekis, bet nėra aiškių klinikinių simptomų arba diagnostiniai tyrimai nedera su bendra būkle. [11, 53, 62]

Vaistų sukelta hiperprolaktinemija – svarbus diagnostinis iššūkis. Vienas dažniausių padidėjusio PRL kiekio kraujyje priežasčių yra tam tikrų vaistų vartojimas (2 lentelė), todėl išsami anamnezė yra būtinas kiekvieno atvejo vertinimo žingsnis.

2 lentelė. Vaistai sukeliantys PRL padidėjimą. [11]

Vaistų grupė	Pavyzdžiai
Antidepresantai	Fluoksetinas, sertralinas, paroksetinas, amitriptilinas
Prieštraukuliniai vaistai	Valproatas, karbamazepinas
Antihistamininiai vaistai (H2)	Ranitidinas, cimetidinas
Antihipertenziniai vaistai	Verapamilis
Vaistai, išsekvojančys katecholaminus	Rezerpinas
Cholinerginiai agonistai	Bethanecholis, pilokarpinas
Dopamino receptorių blokatoriai	Metoklopramidas, domperidonas, haloperidolis
Dopamino sintezės inhibitoriai	α -metildopa
Estrogenai: geriamieji kontraceptikai bei jų nutraukimas	Etinilestradiolis + levonorgestrelis
Neuroleptikai ir antipsichotiniai vaistai	Risperidonas, olanzapinas, chlorpromazinas
Opiatai ir opiatų antagonistai	Morfinas, naloksonas

Ypač dažnai hiperprolaktinemiją sukelia vaistai, veikiantys dopaminerginę sistemą, nes dopaminas yra pagrindinis PRL sekrecijos inhibitorius. Kai kurie antipsichotikai (pvz., risperidonas, haloperidolis), antidepresantai (ypač SSRI grupės), antiemetikai (pvz., metoklopramidas), taip pat opioidai, estrogenų turintys preparatai ir kai kurie antihipertenziniai vaistai gali slopinti dopamino veikimą arba skatinti PRL sekreciją, dėl ko padidėja jo kiekis kraujyje. [14] Klinikinėje praktikoje svarbu atpažinti tokią situaciją, nes pacientė gali neturėti aiškių simptomų, o PRL lygis gali būti tik nežymiai ar vidutiniškai padidėjęs (dažniausiai iki 100 ng/ml, nors kai kurie vaistai, pvz., metoklopramidas ar risperidonas, gali sukelti reikšmingesnę padidėjimą – >200 ng/ml). Tokiu atveju reikalingas kritinis vertinimas prieš pradedant vaizdinius tyrimus ar dopamino agonistų gydymą, kad būtų išvengta hiperdiagnostikos ar nepagrįsto gydymo. Vaistų nutraukimas (jei įmanoma) arba pakeitimas alternatyviu medikamentu ir PRL kontrolinis tyrimas po kelių dienų ar savaitių – dažnai leidžia išsiaiškinti tikrąją padidėjimo priežastį. Tačiau svarbu įvertinti riziką, ypač jei vaistai būtini psichiatriniam ar neurologiniam gydymui – tokiais atvejais sprendimas turi būti priimamas kartu su gydančiu gydytoju. Esant nežymiam PRL padidėjimui ir simptomų nebuvimui, rekomenduojama pakartoti tyrimą nutraukus ar pakeitus galimai įtariamą medikamentą. Šis diagnostinis žingsnis padeda išvengti klaidingos prolaktinomos diagnozės ar nereikalingų neurovaizdinimo tyrimų. [11, 58]

Vienas svarbiausių hiperprolaktinemijos diagnostikos etapų – įvertinti skydliaukės funkciją, nes pirminė hipotirozė yra viena iš dažniausių antrinės hiperprolaktinemijos priežasčių. Esant skydliaukės hormonų (T3 ir T4) trūkumui, pogumburis didina TRH sekreciją, kuris stimuliuoja tiek TSH, tiek PRL išsiskyrimą iš hipofizės laktotrofų. Dėl to pacientams su hipotiroze dažnai nustatoma vidutinio laipsnio hiperprolaktinemija, kuri gali siekti net 50–100 ng/ml. Tyrimais

nustatyta, kad esant ryškiai hipotirozei, hiperprolaktinemijos paplitimas gali siekti iki 40 proc., o esant subklinicinei hipotirozei – iki 22 proc. pacientų. Be to, hipotirozė mažina dopamino slopinamąjį poveikį hipofizės ląstelėms, kas taip pat skatina PRL sintezę. Kitas galimas mechanizmas – sumažėjęs PRL klirensas iš kraujotakos, dėl kurio jis užsibūna cirkuliacijoje ilgiau nei įprasta. Ilgalaikė ar nepakankamai gydyta hipotirozė gali sukelti reaktyvią hipofizės hiperplaziją, kuri vaizdiniuose tyrimuose gali būti klaidingai interpretuojama kaip hipofizės adenoma. Tokiais atvejais teisinga diagnostika yra labai svarbi, nes paskyrus L-tiroksiną (levotiroksiną) tiek PRL koncentracija sumažėja, tiek hipofizės struktūra normalizuojasi, išvengiant nereikalingų tyrimų ar invazinio gydymo. Hipofizės padidėjimas tokiu atveju laikomas grįžtamu reiškiniu, kuris koreguojasi taikant pakaitinę skydliaukės hormonų terapiją.

Įdomu tai, kad kai kuriuose šaltiniuose minima ir galima dvipusė sąsaja tarp hiperprolaktinemijos ir autoimuninių skydliaukės ligų. Manoma, jog padidėjęs PRL kiekis gali daryti įtaką imuninės sistemos veiklai, skatindamas autoimuninių procesų aktyvumą. [11, 63]

Inkstų funkcijos nepakankamumas – taip pat yra svarbi antrinės hiperprolaktinemijos priežastis, į kurią būtina atsižvelgti atliekant diagnostiką. Tyrimai rodo, kad apie trečdaliui pacientų, sergančių lėtine inkstų liga, pasireiškia vidutinio laipsnio hiperprolaktinemija. Šis reiškinys paaiškinamas dviem pagrindiniais mechanizmais: sumažėjusiu PRL šalinimu per inkstus ir galimu sureguliuavimo pokyčiu centrinėje nervų sistemoje, dėl kurio PRL sekrecija gali padidėti. Dializė, nepaisant jos reikšmės inkstų pakaitinėje terapijoje, neturi esminio poveikio PRL kiekiui serume. Tačiau atlikus sėkmingą inkstų transplantaciją, PRL koncentracija dažniausiai normalizuojasi, kas patvirtina pagrindinį vaidmenį, tenkantį sumažėjusiam hormonų klirensui. Hiperprolaktinemija sergant lėtine inkstų liga gali prisidėti prie hipogonadizmo simptomų, o moterims gali pasireikšti amenorėja. Kai kuriais atvejais, taikant gydymą dopamino agonistais, pvz., bromokriptinu, menstruacijų ciklas gali atsistatyti. [11]

Hiperprolaktinemijos diagnostika kelia nemažai iššūkių, aiškesniam eiliškumui pateikiame diagnostinių veiksmų seką, paremta išsamia literatūros apžvalga (3 lentelė).

3 lentelė. Hiperprolaktinemijos diagnostikos veiksmų seka. [11, 14, 53 – 63]

Patvirtinti padidėjusį PRL kiekį:	Atlikti PRL tyrimą ryte, nevalgius, ne vėliau kaip per 3 val. po pabudimo. Esant nedideliame padidėjimui (<100 ng/ml) – pakartoti tyrimą
Atmesti fiziologines ir išorines priežastis:	Nėštumas, laktacija, stresas, fizinis aktyvumas, miegas, seksualinė veikla, krūtų stimuliacija, maistas. Jei šios priežastys galimos – rekomenduojama pakartoti tyrimą

3 lentelė. Hiperprolaktinemijos diagnostikos veiksmų seka. (tęsinys)

Išsami vartojamų vaistų anamnezė:	Įvertinti galimai PRL sekreciją veikiančius vaistus, pavyzdžiai pateikti – 2 lentelėje. Rekomenduojama pakartoti tyrimą nutraukus ar pakeitus galimai įtariamą medikamentą
Įvertinti skydliaukės funkciją	Esant hipotirozei – pradėti gydymą levotiroksinu. PRL kiekis turėtų normalizuotis, hipofizės struktūra taip pat gali sumažėti
Įvertinti inkstų ir kepenų funkciją	
Makroprolaktino tyrimas (PEG testas)	Visiems besimptomiams pacientams arba esant klinikinių ir laboratorinių duomenų neatitikimui. Jei teste dominuoja makroprolaktinas – gydymas dažniausiai nereikalingas
Hipofizės vaizdiniai tyrimai (MRT)	Jei išlieka padidėjęs PRL ir nėra kitos paaiškinamos priežasties. Įvertinti galimą mikro- ar makroadenomą
Diagnozuoti idiopatinę hiperprolaktinemiją	Jei visos anksčiau nurodytos priežastys atmestos. Toliau rekomenduojama pacientę stebėti, nes daliai pacientų PRL kiekis normalizuojasi savaime

10.3 GYDYMO IŠŠŪKIAI

Hiperprolaktinemijos gydymo strategija priklauso nuo nustatytos priežasties, tačiau bendri tikslai išlieka tie patys daugeliu atvejų. Pirmiausia siekiama sumažinti PRL koncentraciją kraujyje iki fiziologinės normos ribų. Tai padeda sumažinti arba visiškai pašalinti su hiperprolaktinemija susijusius klinikinius simptomus – amenorėją, galaktorėją, ovuliacijos sutrikimus, lytinės funkcijos sutrikimus bei nevaisingumą, kurie kelia didelius iššūkius moters gyvenimo kokybei. Ovuliacijos atkūrimas tampa ypač svarbus šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje, nes vis daugiau moterų susiduria su vaisingumo problemomis, o hiperprolaktinemija yra viena iš dažniausiai pasitaikančių endokrininių nevaisingumo priežasčių. Dėl sutrikusios HPK ašies funkcijos sumažėja gonadotropinų sekrecija, todėl ovuliacija nevyksta arba yra nereguliari. Normalizuojant PRL lygį, dažnai pavyksta atkurti natūralų ovuliacinį ciklą, kas yra itin reikšminga moterims, planuojančioms nėštumą be pagalbinio apvaisinimo pagalbos. Jei hiperprolaktinemijos priežastis yra PRL sekretuojantis hipofizės navikas (prolaktinoma), gydymas taip pat orientuotas į naviko augimo stabdymą ar regresiją bei regėjimo ir neurologinių simptomų prevenciją. Galiausiai, svarbu atsižvelgti ir į ilgalaikes šios būklės pasekmes – gydymas padeda išvengti estrogenų trūkumo sukeltų komplikacijų, tokių kaip osteoporozė ar padidėjusi kardiovaskulinė rizika.

Dopamino agonistai – pirmo pasirinkimo vaistai gydant hiperprolaktinemiją. Jie veikia imituodami dopamino poveikį hipofizės laktotrofuose, aktyvuodami D2 tipo receptorius, kas slopina PRL sekreciją, mažina naviko dydį (jei yra prolaktinoma) ir padeda atkurti ovuliacinį ciklą. [2] Šiuo metu prieinami yra šie preparatai – bromokriptinas, kabergolinas ir kvinagolinas. [3] Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami du preparatai – bromokriptinas ir kabergolinas. [11] Bromokriptinas yra seniausiai naudojamas preparatas, turintis ilgametę klinikinio taikymo patirtį. Jo efektyvumas įrodytas daugelyje klinikinių tyrimų, tačiau dėl trumpo pusinės eliminacijos periodo jį reikia vartoti 2–3 kartus per parą, o tai dažnai blogina pacientų gydymo laikymąsi. Be to, dažnai pasitaiko šalutinis poveikis, toks kaip pykinimas, galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, dėl ko pacientai neretai nutraukia gydymą. Pagal naujausias gydymo gaires, kabergolinas laikomas pirmo pasirinkimo vaistu dėl didesnio veiksmingumo (didesnis afinitetas ir selektyvumas D2 receptoriams) bei palankesnio nepageidaujamų reiškinių profilio. Taip pat kabergolinas pasižymi geresniu pacientų gydymo režimo laikymusi dėl retesnio vartojimo. Kabergolinas pasižymi ilgesniu veikimo laiku – jis vartojamas tik 1–2 kartus per savaitę, o tai ir užtikrina geresnį pacientų laikymąsi gydymo režimo. Jis taip pat geriau toleruojamas ir turi mažesnį šalutinio poveikio dažnį. Daugeliu atvejų kabergolinas yra veiksmingesnis mažinant PRL kiekį ir mažinant prolaktinomų dydį, palyginti su bromokriptinu. [3, 11] Nepaisant to, aukštos kabergolino dozės buvo susietos su širdies vožtuvų fibrozės rizika, ypač kai jis vartojamas Parkinsono ligai gydyti, todėl taikant ilgalaikį gydymą hiperprolaktinemijai, rekomenduojama atlikti periodinius echokardiografinius tyrimus. Pacientams, vartojantiems kabergoliną mažiau nei 2 mg per savaitę, tyrimą rekomenduojama kartoti kas penkerius metus, o vartojantiems daugiau nei 2 mg – kasmet. [3, 11, 64] Gydymas dopamino agonistais leidžia ne tik sumažinti PRL kiekį iki normalaus, bet ir dažnai atkuria ovuliaciją, pagerina vaisingumą bei pašalina tokias kliniškes apraiškas kaip galaktorėja ar menstruacijų sutrikimai. Atlikti tyrimai demonstruoja, jog dopamino agonistai: sumažina naviko dydį 20–100 proc. pacientams (mediana – 62 proc.); regėjimo lauko sutrikimus pašalina 33–100 proc. (mediana – 67 proc.); gydo amenorėją – 40–100 proc. (mediana – 78 proc.); gydo nevaisingumą – 10–100 proc. (mediana – 53 proc.); 6–100 proc. moterų išvengia lytinės funkcijos sutrikimų (mediana – 57 proc.); sumažina galaktorėjos simptomus – 33–100 proc. (mediana – 86 proc.); normalizuoja PRL kiekį – 40–100 proc. pacientų (mediana – 68 proc.). [50] Retais atvejais dopamino agonistai gali sukelti nuotaikos pokyčius ar net psichozinius simptomus pacientams, turintiems tam polinkį. Vis dažniau pastebimi ir švelnesni psichikos sutrikimai, pavyzdžiui, impulsų kontrolės sutrikimai, kurie ilgą laiką galėjo likti nepastebėti. Taip pat medicinos literatūroje aprašyta keletas hipofizės apopleksijos atvejų, pasireiškusių dopamino agonistų terapijos metu. Ši komplikacija dažniausiai pasireiškia pacientams, sergantiems makroprolaktinoma, ir dažniausiai pirmuosius 1,5 gydymo metų. [3, 65, 66] Remiantis naujausiomis gairėmis, dopamino agonistų terapija gali būti svarstoma nutraukti po bent dvejų metų, jei pasiekta

ilgalaikė remisija – t. y. normalizuotas PRL kiekis kraujyje ir MRT tyrimu nenustatoma likusio naviko. [11] Vis dėlto tyrimai rodo, kad net ir tokiomis aplinkybėmis egzistuoja rizika, jog liga atsinaujins, ypač per pirmuosius metus po gydymo nutraukimo, todėl pacientai turi būti toliau nuolat stebimi. Gydymo nutraukimas taip pat gali būti svarstomas moterims po menopauzės, tačiau užfiksuoti atvejai, kai šiame gyvenimo etape prolaktinoma vėl išaugo, rodo, kad būtina išlikti budriems ir užtikrinti ilgalaikę kontrolę. [3, 11, 67]

Mokslinė literatūra rekomenduoja dopamino agonistų terapiją siekiant sumažinti PRL kiekį, naviko dydį ir atstatyti lytinę funkciją pacientams, turintiems simptomines PRL sekrentuojančias mikro arba makroadenomas. Pirmenybė teikiama kabergolinui, nes yra nustatytas jo efektyvesnis poveikis. [11] Pacientėms, kurioms yra nustatyta mikroadenoma ir amenorėja – siūloma gydytis dopamino agonistais arba geriamaisiais kontraceptikais. Aktyviai atliekant klinikinį bei biocheminį paciento stebėjimą medikamentinė terapija gali būti palaipsniui mažinama arba nutraukiama pacientams, besigydantiems dopamino agonistais bent du metus, tuo atveju, jeigu kraujo serume jie nebeturi padidėjusio PRL kiekio ir MRT tyrime nėra matomas navikas [3]. Atliktas mokslinis tyrimas parodė, jog pacientėms, kurios netoleruoja dopamino agonistų rekomenduojama kisspeptino terapija, norint atstatyti vaisingumą [28].

Kadangi dauguma prolaktinomų diagnozuojamos vaisingo amžiaus moterims, nėštumas dažnai tampa svarbiu terapiniu iššūkiu. Nėštumo metu fiziologiškai padidėja estrogenų kiekis, dėl to suintensyvėja hipofizės laktotrofų veikla, o pati hipofizė padidėja maždaug trečdaliu. [68] PRL koncentracija kraujyje pradeda augti nuo maždaug 8 nėštumo savaitės – nuo įprasto 10–25 ng/ml lygio iki 200–400 ng/ml nėštumo pabaigoje. [69] Šie pokyčiai didina riziką, kad prolaktinoma nėštumo metu gali išvešėti. Tyrimai rodo, kad simptomus sukeliantis naviko augimas nėštumo metu pasireiškia apie 2,4 proc. moterų, sergančių mikroprolaktinoma, ir net 21 proc. tų, kurios turi makroprolaktinomą ir anksčiau nebuvo gydytos chirurginiu būdu ar radioterapija. [70] Remiantis naujausiomis gydymo gairėmis moterims, turinčioms prolaktinomas, rekomenduojama nutraukti dopamino agonistų terapiją, kai tik sužino apie nėštumą. Kadangi bromokriptinas pereina placentos barjerą ir vaisius gali būti paveiktas dopamino agonistų iki pirmųjų 4 savaičių po pastojimo, kas reikštų kritinius ankstyvosios organogenezės sutrikimus. Tačiau, jei pacientė turi makroadenomą, pastoja vartodama dopamino agonistų terapiją ir anksčiau nebuvo atlikta chirurginė arba radioterapinė intervencija, gali būti tikslinga tęsti paskirtą gydymą ir nėštumo metu, ypač jei navikas yra invazinis arba arti optinio kryžmens. Taip pat, prieš bandant pastoti, rekomenduojama aptarti galimą makroprolaktinomos chirurginio pašalinimo naudą, moterims, kurių hipofizės navikas nesusitraukia gydant dopamino agonistais, arba kurios netoleruoja bromokriptino ar kabergolino. Jeigu nėščioji patiria simptominių prolaktinomos augimą, rekomenduojama paskirti bromokriptino terapiją. [11] Nors literatūroje pripažįstama, kad kabergolinas dažniausiai yra veiksmingesnis ir

geriau toleruojamas nei bromokriptinas, tik nedaugelyje tyrimų abu šie vaistai buvo tiesiogiai palyginti nėštumo metu. Esamuose tyrimuose kabergolino pranašumas buvo tik nežymus. Tais atvejais, kai nėštumas yra gerokai pažengęs, o dopamino agonistų terapija nesustabdo prolaktinomos augimo, rekomenduojama apsvarstyti gimdymo indukciją arba chirurginį naviko šalinimą. [70] Pasibaigus nėštumui ir žindymo laikotarpiui svarbu įvertinti, ar pacientėms, kurios iki pastojimo buvo gydomos dopamino agonistais, būtina atnaujinti gydymą. Kai kurie tyrimai rodo, kad po gimdymo PRL koncentracija kraujyje neretai būna mažesnė nei buvusi iki nėštumo. Manoma, kad nėštumo metu vykstantys hormoniniai pokyčiai gali sukelti naviko audinio nykimą – įskaitant nekrozinis procesus ir ląstelių apoptozę. Dėl to kai kurioms moterims hiperprolaktinemija po gimdymo gali visiškai išnykti, ir papildomas gydymas nebereikalingas. [71]

Vaistų sukelta hiperprolaktinemija, ypač susijusi su antipsichotikų vartojimu, kelia svarbių gydymo iššūkių, nes būtina išlaikyti psichikos būklės stabilumą kartu mažinant PRL lygį. Tyrimai rodo, kad papildomas aripirazolo (dopamino agonisto su daliniu agonistiniu poveikiu) skyrimas gali reikšmingai sumažinti PRL kiekį, ypač kai jo dozė yra mažesnė nei 5 mg per parą. Taip pat galimas vaisto keitimas į PRL kiekio mažiau veikiančius antipsichotikus, tokius kaip kvetiapienas, olanzapinas ar klozapinas. Kai kuriais atvejais taikomi dopamino agonistai, pavyzdžiui, kabergolinas ar bromokriptinas, tačiau jų naudojimas gali padidinti psichozės paūmėjimo riziką. Alternatyvios priemonės, tokios kaip metforminas ar net kai kurios tradicinės žolelių formulės (pvz., Peony-Glycyrrhiza decoction), taip pat tiriamos kaip galimos pagalbinės priemonės. Vis dėlto, bet kokio gydymo metu būtina vertinti psichikos būklės stabilumą ir galimą nepageidaujamą poveikį, todėl sprendimas turėtų būti priimamas multidisciplininės komandos. Antipsichotikai, ypač pirmos kartos ir kai kurie antros kartos vaistai, dažnai sukelia hiperprolaktinemiją, kuri pasireiškia iki 70 proc. pacientų, gydomų dėl psichozinių sutrikimų, ypač šizofrenijos. Tokia būklė susijusi su hipogonadizmu, lytinės funkcijos sutrikimais ir sumažėjusia gyvenimo kokybe. Diagnostikai svarbu atmesti kitas PRL padidėjimo priežastis ir įvertinti vaistų poveikį. Ypač dažnai hiperprolaktinemiją sukelia risperidonas, amisulpridas bei metoklopramidas, kurie gali padidinti PRL kiekį net virš 100–200 ng/ml. Gydymas priklauso nuo klinikinių simptomų sunkumo ir PRL koncentracijos. Naujausi tyrimai rodo, kad kai PRL lygis yra mažesnis nei 50 ng/ml, dauguma intervencijų neturi reikšmingo poveikio. Tačiau jei PRL koncentracija viršija 50 ng/ml, efektyviausi gydymo metodai yra: papildomas aripirazolo skyrimas, laipsniškas perėjimas prie ARI bei papildomas didelės dozės vitamino B6 vartojimas. Aripirazolas, kaip dalinis dopamino agonistas, veikia PRL reguliaciją nebloginant psichozės simptomų, todėl laikomas saugiausiu pasirinkimu. Vis dėlto, būtina vertinti galimą psichopatologijos paūmėjimą keičiant gydymą ar skiriant dopamino agonistus. [11, 56, 57]

Hiperprolaktinemijos gydymas reikalauja individualaus požiūrio, atsižvelgiant į jos priežastį, klinikinę išraišką bei paciento gyvenimo aplinkybes, tokias kaip planuojamas nėštumas ar gretutinės

ligos. Nors dopamino agonistai (ypač kabergolinas) dažniausiai yra pirmo pasirinkimo vaistai dėl jų efektyvumo ir toleravimo, ne visoms pacientėms jie tinka vienodai. Gydomą apsunkina ir tai, kad kai kurios formos hiperprolaktinemijos gali būti grįžtamos, todėl reikia atidžiai įvertinti, ar farmakologinis gydymas yra būtinas. Be to, gydymo nutraukimo klausimas taip pat kelia iššūkių – net ir esant normaliam PRL lygiui bei išnykus navikui, vis dar egzistuoja recidyvo rizika, todėl būtina ilgalaikė stebėseną. Ypatingo dėmesio reikalauja pacientės, planuojančios nėštumą ar esančios nėščios – šiuo atveju būtinas subalansuotas sprendimas tarp naviko kontrolės ir vaisiaus saugumo. Atsižvelgiant į tai, gydymas turi būti ne tik efektyvus, bet ir saugus, pritaikytas konkrečiam pacientui bei nuolat peržiūrimas atsižvelgiant į klinikinę eigą.

10.4 KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ BEI SĄSAJOS SU LITERATŪROS APŽVALGA

Šiame klinikiniam atvejuje pirminė nevaisingumo priežastis buvo nustatyta esanti vyriškojo faktoriaus – pacientės partneriui diagnozuota azospermija. Vyrų nevaisingumo įvertinimas yra esminė poros vaisingumo tyrimo dalis. Remiantis Amerikos Urologų Asociacijos (AUA) ir Amerikos Reprodukcinės Medicinos Draugijos (ASRM) gairėmis, pradinė vyrų nevaisingumo diagnostika apima išsamią medicininę ir reprodukcinę anamnezę, fizinį ištyrimą bei bent du spermos tyrimus (spermogramas). [72, 73] Spermos analizė yra pagrindinis tyrimas, leidžiantis įvertinti spermatozoidų koncentraciją, judrumą ir morfologiją. Mūsų aptariamam atveju, paciento partneriui buvo diagnozuota azospermija – būklė, kai ejakuliate nėra spermatozoidų. Azospermijos diagnozė paprastai nustatoma atlikus du atskirus spermos tyrimus, kad būtų patvirtintas spermatozoidų nebuvimas. Nustačius azospermiją, rekomenduojama atlikti papildomus hormoninius tyrimus, įskaitant FSH ir testosterono lygio nustatymą, siekiant atskirti obstrukcinę nuo neobstrukcinės azospermijos. Vėliau, taikant gydymą chorioniniu gonadotropinu bei antioksidaciniais preparatais, spermos parametrai pagerėjo iki oligospermijos, o galiausiai – iki normospermijos, ši situacija turėjo reikšmingos įtakos visai poros vaisingumo vertinimo eigai. Pirminė partnerio patologija lėmė sprendimą taikyti pagalbinio apvaisinimo procedūrą, o tai leido atidžiau sekti ir pacientės reprodukcinę sveikatą – įskaitant hormoninį profilį, kuris iš pradžių buvo normalus. Tačiau nesėkmingas embriono perkėlimas (biocheminis nėštumas) ir vėlesnis savaiminis nėštumas, pasibaigęs nesivystančiu nėštumu, išryškino naują klinikinį aspektą – hiperprolaktinemiją ir antrinę amenorėją. Taigi, nors pradžioje pagrindinis dėmesys buvo skiriamas vyro faktoriui, laikui bėgant išaiškėjo ir moters endokrininiai sutrikimai, kurie turėjo įtakos tolesnei nėštumo eigai. Šis atvejis iliustruoja, kaip kompleksiskai susijusios abi poros pusės vaisingumo vertinime, ir kaip vieno iš partnerių problema gali „uždengti“ kitus, dar nepasireiškusius rizikos veiksnius.

Reikėtų apžvelgti amenorėjos bei hiperprolaktinemijos sąsajas. Prieš nėštumą pacientė neturėjo amenorėjos bei jos menstruacinis ciklas buvo reguliarus, po nesivystančio nėštumo ir atliktos gimdos abrazijs jai išsivystė antrinė amenorėja. Tai atitinka literatūroje aprašytą mechanizmą, kai atliktos intervencijos gimdoje ar patirti stresiniai įvykiai gali išbalansuoti neuroendokrininę ašį. Padidėjęs PRL kiekis (73,5 ng/ml) galėjo lemti ovuliacijos slopinimą ir menstruacijų išnykimą. Tai patvirtina teorinėje dalyje aptarti mechanizmai, susiję su GnRH inhibicija, kuri yra tiesiogiai veikiamą padidėjusio PRL kiekio. PRL, veikdamas per savo receptorių pogumburio srityje, slopina „kisspeptin“ neuronų aktyvumą, kurie yra esminiai GnRH sekrecijos stimulatoriai. Dėl sumažėjusio kisspeptino kiekio sumažėja ir GnRH impulsų išskyrimas, o tai lemia LH ir FSH hormonų sumažėjimą. Šių hormonų trūkumas trukdo folikulų brendimui kiaušidėse ir sukelia ovuliacijos sutrikimus. Tuo pačiu mažėja estrogenų ir progesterono gamyba, kurie būtini ne tik reguliariam menstruaciniam ciklui, bet ir gimdos gleivinės proliferacijai bei pasirengimui implantacijai. Ilgainiui tai gali lemti hipoeestrogenizmą ir amenorėją, kaip pastebėta ir nagrinėjamame klinikiniame atvejuje.

Tęsiant toliau apie hiperprolaktinemijos kliniką – galaktorėją kaip simptomą, pastebėtas tik vėliau, po hiperprolaktinemijos diagnozavimo. Tai atitinka duomenis, jog galaktorėja nebūtinai pasireiškia visiems pacientams – kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad galaktorėja pasireiškia tik apie 25 proc. moterų, sergančių hiperprolaktinemija, o dažniausiai klinikiniai požymiai susiję su menstruacijų sutrikimais ir nevaisingumu.

Pacientės hiperprolaktinemija buvo diagnozuota antrinės amenorėjos kontekste, praėjus keliems mėnesiams po nesivystančio nėštumo ir gimdos abrazijs. Remiantis hiperprolaktinemijos diagnostikos algoritmu (žr. 3 lentelę), vertinama, ar atlikti veiksmai buvo nuoseklūs ir atitiko klinikines rekomendacijas. Pacientės PRL koncentracija siekė 73,5 ng/ml – tai laikoma vidutinio padidėjimo lygiu (25–100 ng/ml). Remiantis gairėmis, esant tokiam rezultatui, rekomenduojama pakartoti tyrimą, kad būtų atmesta laikina fiziologinė hiperprolaktinemija. Šiuo atveju PRL tyrimas nebuvo pakartotas iki gydymo pradžios, todėl galima vertinti, jog diagnozės patvirtinimo žingsnis buvo praleistas. Vienkartinis padidėjimas ne visada reiškia patologiją, todėl netinkamai interpretuoti rezultatai gali lemti hiperdiagnostiką ar net nepagrįstą gydymą. Buvo atmesta nėštumo galimybė, pacientė nelaktavo, nejautė streso ar kitų veiksnių, galinčių laikinai pakelti PRL kiekį. Tyrimo aplinkybės atitiko rekomenduojamas (ryte, nevalgius). Nenurodytas joks specifinis medikamentų vartojimas, galintis paveikti PRL sekreciją. Galima teigti, kad šis aspektas galėjo būti išsamiau įvertintas – pavyzdžiui, ar nebuvo naudoti dopamino veikimą slopinantys vaistai (pvz., metoklopramidas ar SSRI grupės antidepresantai). Buvo įvertintas TSH – rezultatas normos ribose, todėl viena dažniausių antrinių hiperprolaktinemijos priežasčių – hipotirozė – atmesta. MRT tyrimu nustatytas nedidelis kontrastą silpnai kaupiantis židinyse adenohipofizės srityje leidžia įtarti mikroadenomą – dažniausią prolaktinomos formą reprodukcinio amžiaus moterims. Pagal 2022 m.

PSO endokrininių navikų klasifikaciją, prolaktinomos dažniausiai yra žemo laipsnio, gerai diferencijuoti navikai, tačiau vyrų populiacijoje dažniau pasitaiko agresyvesnių formų, pasižyminčių didesniu Ki-67 indeksu (>3 proc.), ląstelių atipija ir invazine augimo eiga. Moterims dažniau stebimos mikroadenomos, turinčios geresnę prognozę ir reaguojančios į dopamino agonistų terapiją, kaip ir aptartame klinikiame atvejuje. [60] Literatūroje nurodoma, kad apie 40–50 proc. visų hipofizės navikų sudaro PRL sekretuojančios adenomos, iš kurių mikroadenomos yra dažnesnės nei makroadenomos, ypač moterims iki 50 metų amžiaus. Tai siejama su tuo, kad hormoniniai sutrikimai (pvz., menstruacijų nereguliarumas, nevaisingumas ar galaktorėja) dažniau paskatina ankstyvą ištyrimą, o tai leidžia diagnozuoti mažesnius navikus dar iki jiems sukeltant masės efektą. NAGRINĖTU atveju MRT nerasta požymių, rodančių spaudimą aplinkinėms struktūroms, kas taip pat atitinka tipinę mikroadenomos pasireiškimą – daugeliu atvejų tokie dariniai nesukelia neurologinių ar oftalmologinių simptomų. Taigi, MRT radinys yra tipiškas hiperprolaktinemijos kontekste ir visiškai atitinka teorinėje dalyje aptartą klinikinį mikroadenomos vaizdą.

Pacientė pradėjo gydymą kabergolinu – dopamino agonistu, rekomenduojamu kaip pirmo pasirinkimo vaistas hiperprolaktinemijai gydyti. Pradinė dozė – 0,25 mg kartą per savaitę – atitinka Endocrine Society klinikinės gairių rekomendacijas, kuriose nurodoma, kad gydymą reikėtų pradėti nuo mažos dozės, ypač mikroadenomos atvejais, ir titruoti ją palaipsniui pagal paciento atsaką bei toleravimą. [11] Jau po 10 dienų pacientės ciklas atsistatė, o PRL koncentracija kraujyje palaipsniui normalizavosi – tai visiškai atitinka literatūroje aprašytas gydymo tendencijas. Tyrimai rodo, kad net mažos kabergolino dozės dažnai būna pakankamos PRL slopinimui esant mikroadenomai, o mėnesinių ciklas dažniausiai atsinaujina per pirmąsias kelias gydymo savaites. Gydymo efektyvumą lemia ne tik vaisto farmakologinės savybės – didelis afinitetas D2 receptoriams ir ilgas pusinės eliminacijos laikas, bet ir individualus paciento jautrumas dopaminerginei stimuliacijai.

Po to, kai pacientės PRL kiekis buvo sėkmingai stabilizuotas gydant kabergolinu, buvo atlikta embriono perkėlimo procedūra, pasibaigusi sėkmingu pastojimu. Tai visiškai atitinka literatūroje aprašytas klinikinės rekomendacijas – prieš planuojant nėštumą svarbu pasiekti normalią PRL koncentraciją, nes padidėjęs PRL kiekis gali ne tik trukdyti ovuliacijai, bet ir didinti ankstyvojo persileidimo riziką. Endocrine Society gairėse nurodoma, kad dopamino agonistų vartojimas turėtų būti nutrauktas nėštumo metu, jei nėra padidėjusios naviko augimo ar komplikacijų rizikos. [11] Šiuo atveju, įvertinus tai, kad nustatyta mikroadenoma buvo nedidelė, nesukėlė jokių masės efekto simptomų, o PRL kiekis buvo kontroliuojamas, gydymas kabergolinu buvo nutrauktas iškart patvirtinus nėštumą – kaip ir rekomenduojama. Tai dar kartą patvirtina, kad individualizuotas požiūris į hiperprolaktinemijos valdymą, atsižvelgiant į naviko dydį, simptomatiką bei paciento planus dėl vaisingumo, yra itin svarbus tiek gydymo efektyvumui, tiek saugumui užtikrinti.

Analizuojamas klinikinis atvejis atspindi tipiską hiperprolaktinemijos pasireiškimą – antrinę amenorėją ir sutrikusį vaisingumą. Pradinis PRL kiekis buvo normos ribose, tačiau vėliau, po nesivystančio nėštumo ir atliktos abraziijos, išsivystė reikšminga hiperprolaktinemija. Ši eiga pabrėžia, kad hiperprolaktinemija gali būti įgyta ir išsivystyti anksčiau jos neidentifikavus.

Atvejis buvo išsamiai ištirtas pagal naujausias Endokrinologų draugijos bei Europos neuroendokrinologų rekomendacijas: įvertintas TSH, atliktas hipofizės MRT, atmestos vaistų, makroprolaktino ir hipotirozės priežastys. Gydymui pasirinktas kabergolinas – pirmos eilės vaistas, ypač efektyvus mikroadenomos atvejais. Net ir mažos jo dozės leido greitai sumažinti PRL koncentraciją ir atkurti menstruacijas. Galiausiai, pacientė sėkmingai pastojo, o gydymas, kaip ir rekomenduojama, buvo nutrauktas po nėštumo patvirtinimo. Šis atvejis pabrėžia, kad net esant vyrų nevaisingumo veiksniai, svarbu visapusiškai įvertinti ir moters hormoninę būklę. Taip pat įdomu, jog hiperprolaktinemija pasireiškė tik vėliau, po nėštumo pradžios – tai išskiria atvejį iš klasikinių hiperprolaktinemijos pasireiškimų. Klinikinė eiga ir gydymo rezultatai atitinka mokslinės literatūros duomenis, o detalus ištyrimas ir individualizuotas gydymas lėmė teigiamą baigtį.

10.5 PRAKTINĖ KLINIKINĖ REIKŠMĖ

Hiperprolaktinemijos diagnostika ir interpretavimas turi svarbią praktinę reikšmę klinikinėje ginekologinėje ir endokrinologinėje praktikoje. PRL kiekį rekomenduojama tirti moterims, kurioms pasireiškia menstruacijų ciklo sutrikimai (pvz., amenorėja, oligomenorėja), nevaisingumas, galaktorėja, seksualinės disfunkcijos simptomai. Vyrams – esant hipogonadizmo požymiams, libido sumažėjimui ar ginekomastijai. Siekiant išvengti klaidingai padidėjusių rezultatų, PRL tyrimas turėtų būti atliekamas ryte, nevalgius, ne vėliau kaip per 3 valandas po pabudimo. Esant nedideliam PRL kiekiui padidėjimui (<100 ng/ml), ypač jei galimi fiziologiniai ar medikamentiniai veiksniai, rekomenduojama pakartoti tyrimą. Vienkartinis padidėjimas nebūtinai rodo patologiją – tai gali būti susiję su stresu, fiziniu aktyvumu ar tam tikrų vaistų vartojimu. Vertinant tyrimų rezultatus, svarbu atmesti fiziologines (nėštumas, laktacija), farmakologines (vaistai, veikiantys dopaminerginę sistemą), bei antrines (hipotirozė, inkstų ar kepenų nepakankamumas) hiperprolaktinemijos priežastis. Pagal PRL kiekio padidėjimo laipsnį galima orientuotis į galimą etiologiją: kai kiekis viršija 200 ng/ml – reikėtų įtarti prolaktinomą, o viršijant 500 ng/ml – dažnai tai rodo makroadenomą. Esant nežymiam padidėjimui, dažniausiai įtariama vaistų sukelta ar funkcinė hiperprolaktinemija. Endokrinologo konsultacija būtina, jei: nustatytas nuolat padidėjęs PRL kiekis be aiškos priežasties; įtariamas ar nustatomas hipofizės navikas; reikalinga ilgalaikė dopamino agonistų terapija ar jos korekcija; pasireiškia neaiškos kilmės simptomai, nesusiję su kitomis ligomis. Tiksli hiperprolaktinemijos priežasties diagnostika ir teisingas rezultatų interpretavimas leidžia išvengti

perdiagnostikos, nereikalingo gydymo ar pavėluotos navikų diagnostikos. Dėl šios priežasties svarbu užtikrinti tarpdisciplininį bendradarbiavimą tarp šeimos gydytojų, ginekologų ir endokrinologų.

11. IŠVADOS

Darbo metu pirmiausia buvo išanalizuotas PRL poveikio mechanizmas moters organizme, ypatingą dėmesį skiriant jo sąsajoms su HPK ašimi bei lytinių hormonų (ypač estrogenų ir progesterono) reguliavimu. Remiantis naujausiais moksliniais šaltiniais, buvo įrodyta, kad padidėjęs PRL kiekis slopina GnRH sekreciją, dėl to mažėja LH ir FSH lygis, o tai lemia ovuliacijos slopinimą, menstruacijų ciklo sutrikimus ir nevaisingumą. Vėliau analizė buvo išplėsta įvertinant hiperprolaktinemijos poveikį kitoms reprodukcinės sistemos struktūroms – tokioms kaip endometriumas, gimdos gleivinė, makšties gleivinė bei folikulų brendimas. Taip pat buvo aptarta sumažėjusių estrogenų įtaka gimdos gleivinės proliferacijai bei makšties audinių būklei – kas gali lemti makšties sausumą, dispareuniją ir sumažėjusį libido. Darbo metu buvo nagrinėjami ir psichologiniai padariniai, tokie kaip padidėjęs nerimas, depresija, motyvacijos stoka, kurie, kaip rodo literatūros šaltiniai, dažniau pasireiškia moterims, sergančioms hiperprolaktinemija. Psichologinė savijauta tiesiogiai veikia moters gyvenimo kokybę bei gali stiprinti lytinės funkcijos sutrikimus. Be to, literatūroje vis dažniau minimi galimi ryšiai tarp hiperprolaktinemijos ir kitų ginekologinių būklių, tokių kaip endometrioze ar PKS. Nors šių sąsajų mechanizmai dar nėra iki galo išaiškinti, moksliniai tyrimai kelia hipotezę, kad ilgalaikis PRL perteklius gali turėti įtakos lytinių hormonų pusiausvyrai bei uždegiminiams procesams, kurie yra būdingi šioms ligoms. Galiausiai, ilgalaikės hiperprolaktinemijos pasekmės buvo aptartos ir ne reprodukcinio aspektu, pabrėžiant rizikas dėl kaulų mineralinio tankio sumažėjimo (osteopenija, osteoporozė) bei kardiometabolinių sutrikimų – tokių kaip padidėjęs KMI, dislipidemija ar atsparumas insulinui. Visos šios analizės leidžia suprasti, kad hiperprolaktinemija – tai daugialypė būklė, kuri turi įtakos ne tik vaisingumui, bet ir bendrai moters fizinei bei psichologinei sveikatai. Šis darbas parodė, jog išsamus klinikinis įvertinimas ir tikslinga diagnostika yra būtini ne tik siekiant nustatyti hiperprolaktinemijos priežastį, bet ir užtikrinant optimalų gydymą bei gyvenimo kokybės gerinimą.

Šio darbo metu išsamiai išanalizuotas klinikinis atvejis parodė, kaip hiperprolaktinemija gali atsirasti net ir po normalaus hormoninio profilio, bei kaip svarbu yra nuosekli stebėseną ir tikslingi diagnostiniai veiksmai. Išskirtinis šio atvejo aspektas – tai antrinės amenorėjos išsivystymas po nesivystančio nėštumo ir gimdos abrazijs, kai pirminiai PRL tyrimai buvo normos ribose. Vėliau nustatytas PRL koncentracijos padidėjimas (73,5 ng/ml) bei MRT metu identifikuotas galimas mikroadenomos židiny atitiko teorinėje dalyje aprašytus klinikinius bei radiologinius prolaktinomos bruožus. Šiame klinikiname atvejyje vienas iš diagnostikos netikslumu buvo tai, kad padidėjusio

PRL kiekio tyrimas nebuvo pakartotas, kaip rekomenduojama esant nedideliam padidėjimui. Tai apsunkina tikrosios hiperprolaktinemijos priežasties įvertinimą. Nors skydliaukės funkcija buvo įvertinta laiku ir reikšmingų sutrikimų nenustatyta, atvejuje nėra pateikta išsami informacija apie galimus pacientės vartotus vaistus ar kitus išorinius veiksnius. Dėl to tampa akivaizdi išsamios anamnezės svarba – tik nuodugniai įvertinus visus galimus PRL padidėjimo veiksnius galima išvengti klaidinančios diagnostikos, nereikalingų tyrimų ar nepagrįsto gydymo. Vis dėlto, išsamus klinikinis vertinimas ir endokrinologo konsultacija lėmė teisingą diagnostinę kryptį. Gydymas kabergolinu, kaip nurodyta Endocrine Society gairėse, pradėtas maža doze (0,25 mg/1 k./sav.) ir buvo sėkmingas – menstruacijos atsistatė jau po 10 dienų, o PRL koncentracija palaipsniui normalizavosi. Atvejis taip pat išryškino pagalbinio apvaisinimo proceso subtilybes – dėl didelės kiaušidžių atsako rizikos pasirinkta „freeze-all“ taktika, o vėliau, tik stabilizavus hormoninį foną, atliktas embrionų perkėlimas, kuris baigėsi sėkmingu nėštumu. Tai patvirtina literatūroje akcentuojamą būtinybę prieš pastojimą koreguoti padidėjusį PRL kiekį, ypač jei planuojamas pagalbinis apvaisinimas. Šio atvejo analizė turi reikšmingą klinikinę vertę – ji primena, kad net esant anksčiau normaliems hormonų rodikliams, hiperprolaktinemija gali išsivystyti kaip antrinis sutrikimas po intervencijų ar nėštumo praradimo. Taip pat šis atvejis parodo, kaip svarbu atidžiai vertinti PRL padidėjimo priežastis, vadovautis šiuolaikinėmis diagnostikos gairėmis ir individualizuoti gydymą. Tai ypač svarbu vaisingo amžiaus moterų grupėje, kur laiku pastebėta ir koreguota hiperprolaktinemija gali turėti tiesioginę įtaką vaisingumui, nėštumo eigai ir moters psichologinei savijautai.

Šis darbas parodė, kad hiperprolaktinemija, nors ir dažnai lengvai diagnozuojama, gali turėti labai įvairiapusių pasekmių moters reprodukciniai sveikatai – nuo ovuliacijos slopinimo iki nevaisingumo, nėštumo komplikacijų bei ilgalaikių sisteminių padarinių, tokių kaip osteoporozė ar metabolinis sindromas. Klinikinis atvejis atskleidė, kaip svarbu yra tinkamas ir savalaikis hiperprolaktinemijos nustatymas bei individualizuotas gydymo planas, ypač planuojant nėštumą ar taikant pagalbinio apvaisinimo metodus. Remiantis šiuo pavyzdžiu galima teigti, kad išsamus anamnezės surinkimas, racionalus laboratorinių tyrimų interpretavimas ir tarpdisciplininis bendradarbiavimas (pvz., tarp endokrinologo, ginekologo, vaisingumo specialisto) leidžia užtikrinti sėkmingą gydymą bei sumažinti komplikacijų riziką. Moksliniu požiūriu darbas pagrindžia žinomus hiperprolaktinemijos veikimo mechanizmus ir jų praktinę reikšmę realiame klinikiniam kontekste, taip pat parodo, kad net ir nedideli hormonų disbalansai gali turėti reikšmingų pasekmių. Ateityje būtų tikslinga plėsti tyrimus, skirtus geresniam hiperprolaktinemijos ir jos komplikacijų mechanizmų supratimui, ypač tiriant jos poveikį imuninės sistemos veiklai, psichologinei sveikatai bei galimas sąsajas su tokiomis būklėmis kaip endometrioze ar PKS.

Taip pat būtini tolimesni tyrimai apie hiperprolaktinemijos gydymo taktiką pacientėms, planuojančioms nėštumą ar taikančioms pagalbinio apvaisinimo metodus. Praktikoje reikėtų siekti

vieningų diagnostikos ir stebėsenos algoritmų, kurie užtikrintų efektyvų ir saugų pacientų gydymą, ypatingą dėmesį skiriant ankstyvai diagnostikai ir gydymo pasirinkimui.

12. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Bernard, Valérie, Jacques Young, Philippe Chanson, and Nadine Binart. “New Insights in Prolactin: Pathological Implications.” *Nature Reviews. Endocrinology* 11, no. 5 (May 2015): 265–75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.36>.
2. Marano, Robert J., and Nira Ben-Jonathan. “Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the Distribution, Regulation, and Functions.” *Molecular Endocrinology* 28, no. 5 (May 1, 2014): 622–33. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1349>.
3. Samperi, Irene, Kirstie Lithgow, and Niki Karavitaki. “Hyperprolactinaemia.” *Journal of Clinical Medicine* 8, no. 12 (December 13, 2019): 2203. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>.
4. Rastrelli, Giulia, Giovanni Corona, and Mario Maggi. “The Role of Prolactin in Andrology: What Is New?” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 16, no. 3 (September 1, 2015): 233–48. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9322-3>.
5. “60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The Hypothalamo-Prolactin Axis in: *Journal of Endocrinology* Volume 226 Issue 2 (2015).” Accessed February 20, 2025. <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/2/T101.xml>.
6. Pacchiarotti, Isabella, Andrea Murru, Georgios D. Kotzalidis, C. Mar Bonnin, Lorenzo Mazzarini, Francesc Colom, and Eduard Vieta. “Hyperprolactinemia and Medications for Bipolar Disorder: Systematic Review of a Neglected Issue in Clinical Practice.” *European Neuropsychopharmacology* 25, no. 8 (August 1, 2015): 1045–59. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.007>.
7. Majumdar, Abha, and Nisha Sharma Mangal. “Hyperprolactinemia.” In *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*, edited by Surveen Ghumman, 319–28. New Delhi: Springer India, 2015. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1686-5_29.
8. Levine, Samara, and Ozgul Muneyyirci-Delale. “Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach.” *Obstetrics and Gynecology International* 2018, no. 1 (2018): 9253083. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>.
9. Kolnikaj, Tea Shehu, Madalina Musat, Rezvan Salehidoost, and Márta Korbonits. “Pharmacological Causes of Hyperprolactinemia.” In *Endotext*, edited by Kenneth R. Feingold, Bradley Anawalt, Marc R. Blackman, Alison Boyce, George Chrousos, Emiliano

- Corpas, Wouter W. de Herder, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599196/>.
10. Torre, Daria La, and Alberto Falorni. "Pharmacological Causes of Hyperprolactinemia." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3, no. 5 (October 2007): 929–51.
 11. Melmed, Shlomo, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, John A. H. Wass, and Endocrine Society. "Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, no. 2 (February 2011): 273–88.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
 12. Thapa, Sudan, and Kamal Bhusal. "Hyperprolactinemia." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>.
 13. "Hyperprolactinemia: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology," May 15, 2024.
<https://emedicine.medscape.com/article/121784-overview>
 14. Glezer, Andrea, Heraldo Mendes Garmes, Leandro Kasuki, Manoel Martins, Paula Condé Lamparelli Elias, Vania dos Santos Nunes Nogueira, Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Cristina Laguna Benetti-Pinto, and Andrea Prestes Nácúl. "Hyperprolactinemia in Women: Diagnostic Approach." *RBGO Gynecology & Obstetrics* 46 (n.d.): e-FPS04. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024FPS04>.
 15. "Hyperprolactinemia," January 24, 2022. <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/hyperprolactinemia>.
 16. De Rosa, Michele, Stefano Zarrilli, Antonella Di Sarno, Nicola Milano, Maria Gaccione, Bartolomeo Boggia, Gaetano Lombardi, and Annamaria Colao. "Hyperprolactinemia in Men: Clinical and Biochemical Features and Response to Treatment." *Endocrine* 20, no. 1–2 (2003): 75–82. <https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75>.
 17. Gupta, Priya, Archisman Mahapatra, Anjali Suman, and Rahul Singh. "Effect of Endocrine Disrupting Chemicals on HPG Axis: A Reproductive Endocrine Homeostasis," 2021.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.96330>
 18. Blair, Jeffrey A., Henry McGee, Sabina Bhatta, Russell Palm, and Gemma Casadesus. "Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axis Involvement in Learning and Memory and Alzheimer’s Disease: More than ‘Just’ Estrogen." *Frontiers in Endocrinology* 6 (March 25, 2015): 45. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00045>.
 19. Wirbisky, Sara E., and Jennifer L. Freeman. "Atrazine Exposure and Reproductive Dysfunction through the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis." *Toxics* 3, no. 4 (December 2015): 414–50. <https://doi.org/10.3390/toxics3040414>.

20. Cocks Eschler, Deirdre, Pedram Javanmard, Katherine Cox, and Eliza B. Geer. "Prolactinoma through the Female Life Cycle." *Endocrine* 59, no. 1 (January 2018): 16–29. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1438-7>.
21. Febriani, Annissa, Donny Wisnu Wardhana, Nugrahanti Prasetyorini, and Pande Made Dwijayasa. "Case Report: Secondary Amenorrhea with Hyperprolactinemia Due to Pituitary Macroadenoma." *Asian Journal of Health Research* 1, no. 2 (July 27, 2022): 46–51. <https://doi.org/10.55561/ajhr.v1i2.19>.
22. García Barrado, María José, Enrique J. Blanco, Marta Carretero Hernández, María Carmen Iglesias Osma, Manuel Carretero, Julio J. Herrero, Deborah Jane Burks, and José Carretero. "Local Transformations of Androgens into Estradiol by Aromatase P450 Is Involved in the Regulation of Prolactin and the Proliferation of Pituitary Prolactin-Positive Cells." *PLoS ONE* 9, no. 6 (June 30, 2014): e101403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101403>.
23. Delcour, Clémence, Geoffroy Robin, Jacques Young, and Didier Dewailly. "PCOS and Hyperprolactinemia: What Do We Know in 2019?" *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 13 (September 9, 2019): 1179558119871921. <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>.
24. Yamaguchi, Munekage, Chimeddulam Erdenebaatar, Fumitaka Saito, Ritsuo Honda, Takashi Ohba, Satoru Kyo, Hironori Tashiro, and Hidetaka Katabuchi. "Prolactin Enhances the Proliferation of Proliferative Endometrial Glandular Cells and Endometrial Cancer Cells." *Journal of the Endocrine Society* 4, no. 2 (February 1, 2020): bvz029. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz029>.
25. Esmaeilzadeh, Seddigheh, Parvaneh Mirabi, Zahra Basirat, Mahtab Zeinalzadeh, and Soraya Khafri. "Association between Endometriosis and Hyperprolactinemia in Infertile Women." *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 13, no. 3 (March 2015): 155–60.
26. Kaiser, Ursula B. "Hyperprolactinemia and Infertility: New Insights." *The Journal of Clinical Investigation* 122, no. 10 (October 1, 2012): 3467–68. <https://doi.org/10.1172/JCI64455>.
27. Thirunavakkarasu, Krithika, Pinaki Dutta, Subbiah Sridhar, Lakhbir Dhaliwal, G. R. V. Prashad, Shalini Gainer, Naresh Sachdeva, and Anil Bhansali. "Macroprolactinemia in Hyperprolactinemic Infertile Women." *Endocrine* 44, no. 3 (December 2013): 750–55. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9925-y>.
28. Wojcik, Maria, Saad Amer, and Kanna Jayaprakasan. "The Prevalence of Hyperprolactinaemia in Subfertile Ovulatory Women and Its Impact on Fertility Treatment Outcome." *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics*

- and Gynaecology 42, no. 6 (August 2022): 2349–53.
<https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2049727>.
29. Hirahara, Fumiki, Noriko Andoh, Kaori Sawai, Tomoo Hirabuki, Tsuguo Uemura, and Hiroshi Minaguchi. “Hyperprolactinemic Recurrent Miscarriage and Results of Randomized Bromocriptine Treatment Trials.” *Fertility and Sterility* 70, no. 2 (August 1, 1998): 246–52.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00164-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00164-2).
 30. Maiter, Dominique. “Mild Hyperprolactinemia in a Couple: What Impact on Fertility?” *Annales D’endocrinologie* 83, no. 3 (June 2022): 164–67.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.002>.
 31. Williams, Alycia, Daniel J. Hossack, Nia Thompson, Yul Eum Sim, Cristina Wilson, Viviane Schuch, Tiffany Hailstorks, Rana Chakraborty, and Erica L. Johnson. “Elevated Levels of Exogenous Prolactin Promote Inflammation at the Maternal-Fetal Interface via the JAK2/STAT5B Signaling Axis.” *Frontiers in Immunology* 15 (December 23, 2024): 1496610. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1496610>.
 32. Leños-Miranda, Alfredo, Janeth Márquez-Acosta, Guadalupe María Cárdenas-Mondragón, Zarela Lizbeth Chinolla-Arellano, Roxana Rivera-Leños, Sara Bermejo-Huerta, Juan Fernando Romero-Arauz, Guadalupe Alvarez-Jiménez, Julio César Ramos-León, and Alfredo Ulloa-Aguirre. “Urinary Prolactin as a Reliable Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Pregnancy Outcomes.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, no. 7 (July 1, 2008): 2492–99.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-0305>.
 33. Delcour, Clémence, Geoffroy Robin, Jacques Young, and Didier Dewailly. “PCOS and Hyperprolactinemia: What Do We Know in 2019?” *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 13 (September 9, 2019): 1179558119871921.
<https://doi.org/10.1177/1179558119871921>.
 34. Davoudi, Zahra, Farnaz Araghi, Maryam Vahedi, Navid Mokhtari, and Mehdi Gheisari. “Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Approach to the Diagnosis and Management.” *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* 92, no. 5 (2021): e2021291.
<https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.9866>.
 35. Szosland, Konrad, Paweł Pawłowicz, and Andrzej Lewiński. “Prolactin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).” *Neuroendocrinology Letters* 36, no. 1 (2015).
<https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AMLa86a1942cb764dfbbf4717205e4392a2?aq=%3AWUT65920%2C%40id%21%3DWUT65920&afil=&r=publication&ps=100&tab=&title=Publikacja%2B%25E2%2580%2593%2BProlactin%2Bsecretion%2Bin%2Bpolycystic>

- %2Bovary%2Bsyndrome%2B%2528PCOS%2529%2B%25E2%2580%2593%2BUniwersytet%2BMedyczny%2Bw%2B%25C5%2581odzi&lang=pl.
36. Esmaeilzadeh, Seddigheh, Parvaneh Mirabi, Zahra Basirat, Mahtab Zeinalzadeh, and Soraya Khafri. "Association between Endometriosis and Hyperprolactinemia in Infertile Women." *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 13, no. 3 (March 2015): 155–60.
 37. Kutlesic, Ranko, Marija Kutlesic, Jelena Milosevic-Stevanovic, Predrag Vukomanovic, Milan Stefanovic, and Danka Mostic-Stanisic. "Prolactin and Hyperprolactinaemia in Endometriosis-Related Infertility: Are There Clinically Significant Connections?" *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 19 (October 1, 2024): 5868. <https://doi.org/10.3390/jcm13195868>.
 38. Basha, Maureen E., Shaohua Chang, Lara J. Burrows, Jenny Lassmann, Alan J. Wein, Robert S. Moreland, and Samuel Chacko. "Effect of Estrogen on Molecular and Functional Characteristics of the Rodent Vaginal Muscularis." *The Journal of Sexual Medicine* 10, no. 5 (May 1, 2013): 1219–30. <https://doi.org/10.1111/jsm.12088>.
 39. Kadioglu, PINAR, AYSE SERAP Yalin, OZAY Tiryakioglu, NURPERI Gazioglu, GOKHAN Oral, ONER Sanli, KADIR Onem, and ATES Kadioglu. "SEXUAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA: A PILOT STUDY REPORT." *The Journal of Urology* 174, no. 5 (November 1, 2005): 1921–25. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176456.50491.51>.
 40. Wu, Tzu-Hua, Chieh-Hsin Lin, Kah Kheng Goh, Cynthia Yi-An Chen, Chun-Hsin Chen, Hsien-Yuan Lane, and Mong-Liang Lu. "The Relationships Between Hyperprolactinemia, Metabolic Disturbance, and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia Under Olanzapine Treatment." *Frontiers in Pharmacology* 12 (August 5, 2021). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718800>.
 41. Krysiak, Robert, Agnieszka Drosdzol-Cop, Violetta Skrzypulec-Plinta, and Bogusław Okopien. "Sexual Function and Depressive Symptoms in Young Women with Elevated Macroprolactin Content: A Pilot Study." *Endocrine* 53 (2016): 291–98. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0898-5>.
 42. Miao, Xiaoju, Zhongmin Fu, Xian Luo, Jun Wang, Lili Yuan, Shunjun Zhao, Yi Feng, Shiming Huang, and Shunwu Xiao. "A Study on the Correlations of PRL Levels with Anxiety, Depression, Sleep, and Self-Efficacy in Patients with Prolactinoma." *Frontiers in Endocrinology* 15 (March 19, 2024). <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1369729>.
 43. Auriemma, Renata S., Roberta Sciarati, Rosa Pirchio, Guendalina Del Vecchio, Sara Di Meglio, Davide Menafrà, Rosario Pivonello, and Annamaria Colao. "Cardiometabolic Effects of Hypoprolactinemia." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 25, no. 6 (December 1, 2024): 1065–75. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09891-z>.

44. Weitzmann, M. Neale, and Roberto Pacifici. "Estrogen Deficiency and Bone Loss: An Inflammatory Tale." *The Journal of Clinical Investigation* 116, no. 5 (May 2006): 1186–94. <https://doi.org/10.1172/JCI28550>.
45. Sperling, Scott, and Harikrashna Bhatt. "Prolactinoma: A Massive Effect on Bone Mineral Density in a Young Patient." *Case Reports in Endocrinology* 2016, no. 1 (2016): 6312621. <https://doi.org/10.1155/2016/6312621>.
46. Andrade, Chittaranjan. "Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotic Drugs and the Risk of Fracture and Fragility Fracture in Patients With Schizophrenia, Dementia, and Other Disorders." *The Journal of Clinical Psychiatry* 84, no. 1 (January 30, 2023): 23f14790. <https://doi.org/10.4088/JCP.23f14790>.
47. Glezer, Andrea, Mariana Ramos Santana, Marcello D. Bronstein, Jose Donato, and Raquel Soares Jallad. "The Interplay between Prolactin and Cardiovascular Disease." *Frontiers in Endocrinology* 13 (January 10, 2023). <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1018090>.
48. Auriemma, Renata S., Luciana Granieri, Mariano Galdiero, Chiara Simeoli, Ylenia Perone, Pasquale Vitale, Claudia Pivonello, et al. "Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas." *Neuroendocrinology* 98, no. 4 (2013): 299–310. <https://doi.org/10.1159/000357810>.
49. Papazoglou, Andreas S, and Ana Rita Leite. "Prolactin Levels and Cardiovascular Disease: A Complicate Relationship or a Confounding Association?" *European Journal of Preventive Cardiology*, May 18, 2023, zwad176. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad176>.
50. Hajizadeh, Nazanin, Sedigheh Hosseini, Saghar Salehpour, Hajar Abbasi, and Jehan Saheb. "Severe Early Ovarian Hyperstimulation Syndrome Following GnRH Agonist Trigger and Freeze-All Strategy in GnRH Antagonist Protocol; Case Report and Literature Review." *JBRA Assisted Reproduction* 27, no. 2 (2023): 325–27. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220065>.
51. "Prevention of Moderate and Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Guideline." *Fertility and Sterility* 121, no. 2 (February 1, 2024): 230–45. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.11.013>.
52. Herren, Ashley, Heather Garrison, and Andrew Farah. "What Is Causing This Patient's Hyperprolactinemia?" *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants* 37, no. 10 (October 1, 2024): 48–49. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000000000000131>.
53. Vilar, Lucio, Clarice Freitas Vilar, Ruy Lyra, and Maria da Conceição Freitas. "Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia." *Neuroendocrinology* 109, no. 1 (2019): 7–19. <https://doi.org/10.1159/000499694>.

54. Vilar, Lucio, Julio Abucham, José Luciano Albuquerque, Luiz Antônio Araujo, Monalisa F. Azevedo, Cesar Luiz Boguszewski, Luiz Augusto Casulari, et al. "Controversial Issues in the Management of Hyperprolactinemia and Prolactinomas – An Overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism." *Archives of Endocrinology and Metabolism* 62 (April 2018): 236–63. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>.
55. "[Evaluation of Plasma Prolactin Levels: Is It Necessary to Rest before the Collection?] - PubMed." Accessed April 2, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937000/>.
56. Tewksbury, Ashley, and Amy Olander. "Management of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia." *The Mental Health Clinician* 6, no. 4 (July 2016): 185–90. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.185>.
57. Lu, Zhe, Yaoyao Sun, Yuyanan Zhang, Yu Chen, Liangkun Guo, Yundan Liao, Zhewei Kang, Xiaoyang Feng, and Weihua Yue. "Pharmacological Treatment Strategies for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Translational Psychiatry* 12, no. 1 (July 5, 2022): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02027-4>.
58. Chanson, Philippe, and Dominique Maiter. "The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Prolactinomas: The Old and the New." *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, no. 2 (April 2019): 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>.
59. Wildemberg, Luiz Eduardo, Christhiane Fialho, and Monica R. Gadelha. "Prolactinomas." *La Presse Médicale, Pituitary disorders*, 50, no. 4 (December 1, 2021): 104080. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104080>.
60. Asa, Sylvia L., Ozgur Mete, Arie Perry, and Robert Y. Osamura. "Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors." *Endocrine Pathology* 33, no. 1 (March 2022): 6–26. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>.
61. Serri, Omar, Constance L. Chik, Ehud Ur, and Shereen Ezzat. "Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 169, no. 6 (September 16, 2003): 575.
62. Al-Chalabi, Mustafa, Autumn N. Bass, and Ihsan Alsalman. "Physiology, Prolactin." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>.
63. Khan, Adeel Ahmad, Rohit Sharma, Fateen Ata, Sondos K. Khalil, Arwa Saed Aldien, Muhammad Hasnain, Amna Sadiq, Ammara Bint I. Bilal, and Wasique Mirza. "Systematic Review of the Association between Thyroid Disorders and Hyperprolactinemia." *Thyroid Research* 18, no. 1 (January 3, 2025): 1. <https://doi.org/10.1186/s13044-024-00214-7>.

64. De Sousa, Sunita M C, John Baranoff, R Louise Rushworth, Jessica Butler, Jane Sorbello, Juanita Vorster, Tanya Thompson, Ann I McCormack, Warrick J Inder, and David J Torpy. "Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105, no. 3 (March 1, 2020): e108–18. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz076>.
65. "Advances in the Treatment of Prolactinomas | Endocrine Reviews | Oxford Academic." Accessed April 6, 2025. <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/27/5/485/2355195>.
66. "Pituitary Apoplexy Associated with Cabergoline Therapy - ScienceDirect." Accessed April 6, 2025. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586813002336?casa_token=_Dz2DRlcNHgAAAA:4IJ4dPk_2drgDhlDiTVxHJ7Ivk0Af7CP5xZGZAI-oEIm4JYj_JKMrTRqyrVdoIPdOPPPyRdU2Os.
67. Casanueva, Felipe F., Mark E. Molitch, Janet A. Schlechte, Roger Abs, Vivien Bonert, Marcello D. Bronstein, Thierry Brue, et al. "Guidelines of the Pituitary Society for the Diagnosis and Management of Prolactinomas." *Clinical Endocrinology* 65, no. 2 (2006): 265–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>.
68. Inder, Warrick J., and Christina Jang. "Treatment of Prolactinoma." *Medicina* 58, no. 8 (August 2022): 1095. <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>.
69. Levin, Gabriel, and Amihai Rottenstreich. "Prolactin, Prolactin Disorders, and Dopamine Agonists during Pregnancy." *Hormones (Athens, Greece)* 18, no. 2 (June 2019): 137–39. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0071-z>.
70. Molitch, Mark E. "Endocrinology in Pregnancy: Management of the Pregnant Patient with a Prolactinoma." *European Journal of Endocrinology* 172, no. 5 (May 2015): R205-213. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>.
71. Petersenn, Stephan, Maria Fleseriu, Felipe F. Casanueva, Andrea Giustina, Nienke Biermasz, Beverly M. K. Biller, Marcello Bronstein, et al. "Diagnosis and Management of Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas: A Pituitary Society International Consensus Statement." *Nature Reviews. Endocrinology* 19, no. 12 (December 2023): 722–40. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-5>.
72. "Male Infertility - American Urological Association." Accessed April 6, 2025. <https://www.auanet.org/meetings-and-education/for-medical-students/medical-students-curriculum/male-infertility#:~:text=The%202020%20AUA%20DASRM%20infertility,with%20serum%20testosterone%20and%20FSH>.

73. Ventimiglia, Eugenio, Paolo Capogrosso, Luca Boeri, Silvia Ippolito, Roberta Scano, Marco Moschini, Giorgio Gandaglia, Enrico Papaleo, Francesco Montorsi, and Andrea Salonia. "Validation of the American Society for Reproductive Medicine Guidelines/Recommendations in White European Men Presenting for Couple's Infertility." *Fertility and Sterility* 106, no. 5 (October 2016): 1076-1082.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.044>.