



Hiperprolaktinemisi Olan Pediatrik Olguların Klinik Özelliklerinin ve Hiperprolaktinemi Etiyolojilerinin Değerlendirilmesi

Aylin Kılınç Uğurlu¹, Seçil Çakır Gündoğan¹

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş: 03.01.2024; Revizyon: 23.02.2024; Kabul Tarihi: 26.02.2024

Öz

Amaç: Bu çalışma, çocuklarda ve ergenlerde prolaktinoma ve makroprolaktineminin sıklığı ve hiperprolaktinemi tanısı konmuş olgularda etiyolojik faktörleri, başvuru şikayetleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulgularını araştırmaktadır.

Yöntemler: Ağustos 2019 ile Ocak 2023 tarihleri arasında tanı alan 38 hiperprolaktinemi vakası değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, olguların demografik verileri, semptomları, fizik muayene sonuçlarını ve MRI taramalarından elde edilen hipofiz adenom boyutlarını içeren laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. Prolaktin düzeyleri, kemilüminesans immünoassay kullanılarak analiz edildi. Makroprolaktin için polietilen glikol çökeltme yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Hiperprolaktinemi tanısı konan 38 olgunun, %94,7'si kız olup, ortalama yaşı 15,9±2,3yıldı. En yaygın başvuru şikâyeti menstrual düzensizlik (%45) idi. Olguların %64' ünü fizik muayenesinde galaktore saptandı. Vakaların %44,7 'sinde prolaktinoma tespit edilirken, prolaktinomali olguların prolaktin seviyesi prolaktinoma dışı hiperprolaktinemisi olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,01). Mikroadenomlu olgular %58,8 oranında daha fazla bulunurken, makroadenomlu olgular %41,2 oranında tespit edildi. Tüm hastalar medikal olarak kabergolin ile tedavi edildi, transsfenoidal cerrahi yapılmadı. Prolaktinoma tespit edilen iki olguda ayrıca santral hipotiroidizm eşlik etmekteydi.

Sonuç: Prolaktinoma, nadir görülmesine rağmen çocuklarda ciddi hiperprolaktineminin en yaygın nedenidir. Çalışmamız, klinik semptom göstermeyen ancak artmış prolaktin seviyelerine neden olan ve sıklıkla asemptomatik seyreden makroprolaktinemiye dikkat çekmiştir, özellikle başka bir etiyoloji saptanamadığında ayırıcı tanıda makroprolaktineminin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperprolaktinemi, prolaktinoma, makroprolaktinemi, çocukluk çağı,adölesan

DOI: 10.5798/dicletip.1451742

Yazışma Adresi / Correspondence: Aylin Kılınç Uğurlu, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye e-mail: aylin@ugurlu.org

Evaluation of Clinical Characteristics and Etiologies of Hyperprolactinemia in Pediatric Cases

Abstract

Objective: This study investigates the etiological factors, clinical presentations, and laboratory findings in cases diagnosed with hyperprolactinemia, focusing on the prevalence of prolactinoma and macroprolactinemia in children and adolescents.

Methods: We evaluated 38 cases of hyperprolactinemia identified from August 2019 to January 2023. The study involved assessing demographic data, symptoms, physical examination outcomes, and laboratory results, including prolactin levels and pituitary adenoma dimensions obtained from MRI scans.

Results: In this cohort of 38 patients diagnosed with hyperprolactinemia, a significant majority, 94.7%, were female, with an average age of 15.9 years. The most common presenting complaints were menstrual irregularities (45%). Galactorrhea, which was observed in 64% during physical examinations. Prolactinoma was present in 44.7% of cases, with prolactin levels being statistically higher in these patients compared to those with non-prolactinoma hyperprolactinemia. Microadenomas were more common (58.8%) than macroadenomas (41.2%). No patients underwent surgical treatment, and all patients receiving medical treatment were prescribed cabergoline. Notably, two cases with prolactinomas also had central hypothyroidism.

Conclusion: Prolactinoma is the leading cause of severe hyperprolactinemia in children, a demographic where prolactinomas are rare, complicating diagnosis and management. Macroprolactinemia, often asymptomatic, emerged as a significant contributor to elevated prolactin levels in our cohort. This study underscores the importance of considering macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia when no other etiology is apparent.

Keywords: Hyperprolactinemia, prolactinoma, macroprolactinemia, childhood, adolescence

GİRİŞ

Prolaktin (PRL), ön hipofizin laktotrof hücrelerinden salınan 198 amino asitten oluşan bir polipeptit hormondur. Prolaktinin, monomerik prolaktin (23 kDa), büyük prolaktin (45-60 kDa) ve makroprolaktin olarak da bilinen büyük büyük prolaktin (>100 kDa) olmak üzere üç formu vardır. Sirkadiyen salınım düzenine sahip olan prolaktin, öncelikle meme bezlerinin gelişimini, süt sentezini ve gebelik ve emzirme döneminde süt salgısının sürdürülmesini destekler. İsmi laktasyondaki rolünden gelse de üreme, metabolizma, sıvı dengesi ve bağışıklık sistemi üzerinde de etkileri vardır. Hiperprolaktinemi (HPrI), hipotalamo-hipofizer aksa ait en yaygın endokrin bozukluktur. Hiperprolaktinemi saptanan olguların başvurusunda, öykü ve fizik muayene ayırıcı tanı ve tedavi için önemlidir. Erişkin prevalansı %0,4-5 arasında değişen hiperprolaktinemi (HPrI), çocukluk çağında nadir görülmeyle birlikte hipotalamik-hipofizer

eksenle ilgili en yaygın endokrinopatidir¹. Hiperprolaktineminin nedenleri fizyolojik (gebelik, laktasyon, yüksek proteinli diyet, egzersiz), patolojik (prolaktinoma, kronik böbrek yetmezliği, ilaçlar) ve idiyopatik olarak sınıflandırılır. Pediatrik yaş grubunda patolojik hiperprolaktinemi genellikle mikro/makro adenoma (prolaktinoma) nedeniyle görülür. Hiperprolaktinemi nedenlerinden biri de makroprolaktinidir. Molekül ağırlığının 150 kDa'yı aşması nedeniyle büyük prolaktin olarak da adlandırılan makroprolaktin, monomerik prolaktinin immüno globulinlere bağlanmasıyla oluşan bir komplekstir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki prolaktin ağırlıklı olarak %60-90 monomerik form, %15-30 büyük prolaktin ve %10'dan az makroprolaktinden oluşur^{2,3}. Büyük prolaktin ve makroprolaktinin biyolojik aktivitesinin, monomerik prolaktininkine kıyasla genellikle minimal olduğu düşünülmektedir. Önemli boyutları nedeniyle,

makroprolaktin moleküllerinin böbreklerden klirens süresi uzar, bu da kan dolaşımında birikmelerine yol açabilir ve genel prolaktin ölçümlerini önemli ölçüde etkileyebilir⁴. Çalışmamızın amacı hiperprolaktinemi tanısı konulan olguların etiyolojik nedenlerini, başvuru yakınmalarını, klinik özelliklerini ve laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ağustos 2019-Ocak 2023 tarihleri arasında hiperprolaktinemi tanısı alan 38 olgu değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme de saptanan adenom boyutları kaydedildi. Çalışmada prolaktin değerinin sabah saatlerinde farklı günlerde en az iki kez 20 ng/ml üzerinde tespit edildiği vakalarda hiperprolaktinemi tanısı konuldu. Prolaktin seviyeleri kemilüminesans bazlı immünoassay (CLIA) ile analiz edildi. Makroprolaktinemi polietilen glikol (PEG) çöktürme yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve dolaşımdaki PRL'nin %60'ından fazlasının makroprolaktinden oluşması durumunda vakalara makroprolaktinemi tanısı konulmuştur. Olguların antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ)) ulusal verilerimize göre tanımlanmıştır⁵. Hipofiz MR görüntülemesi 1,5 Tesla General Electric Signa Explorer cihazı ile yapılmıştır. Hipofiz için sagittal T1A-T2A, koronal T1A-T2A görüntüler, kontrast sonrası koronal T1A dinamik seriler, kontrast sonrası sagittal ve koronal T1A görüntüler elde edilmiştir. Hipofiz serileri için kesit kalınlığı 3 mm idi. Hipofiz adenomu saptanan olgularda adenom boyutu 10 mm'den küçük ise mikroadenom, 10 mm'den büyük ise makroadenom olarak tanımlandı. Prolaktinoma saptanan olguların hipofizerhormonları tarandı. Çalışma 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Sayı no: E2-23-3486, Tarih:01/03/2023).

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 26.0 programı kullanıldı. Veriler yüzde ve kategorik

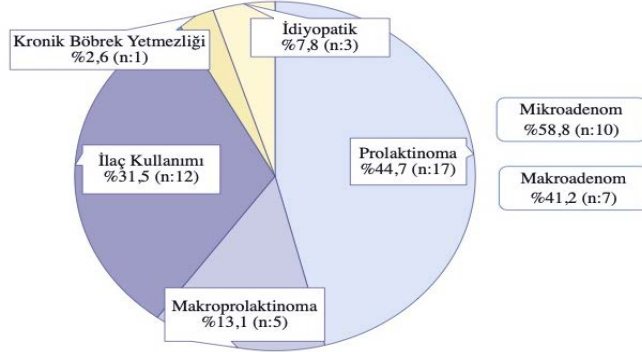
veriler için ortalama \pm standart sapma (SD) veya medyan(25p-75p) olarak tanımlandı. İki bağımsız grup arasındaki ortancaları karşılaştırmak için "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Pdeğeri 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hiperprolaktinemi tanısı konulan 38 olgunun %94,7'si (n=36) kız, %5,3'ü (n=2) erkekti. Olguların yaş ortalaması 15,9 \pm 2,3 (9,9-18) yıl idi. Başvuru sırasında %45'inde (n=17) adet düzensizliği, %26'sında (n=10) galaktore, %18'inde (n=7) rastlantısal laboratuvar bulgusu, %8'inde (n=3) baş ağrısı ve %3'ünde (n=1) ilaç kullanımı mevcuttu. Olguların antropometrik ölçümlerine göre ortalama \pm SDS (min-maks) vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (VKİ) sırasıyla 0,29 \pm 1,94 (-3,87; 4,14), -0,49 \pm 1,18 (-2,98; 1,79) ve 0,66 \pm 1,65 (-4,36; 3,5) idi. Olguların pubertal muayenelerinde %84,2'si (n=32) Tanner evre 5, %10,5'u (n=4) Tanner evre 4 ve %5,2'si (n=2) Tanner evre 3 ile uyumluydu. Fizik muayene sırasında olguların %63,1'inde (n=24) galaktore gözlemlendi. Olguların ortanca (min-maks) prolaktin düzeyi 55,8 (25-5226) μ g/L idi. Şekil 1' de hiperprolaktinemi tanısı alan olguların etiyolojilerinin dağılımı paylaşılmıştır. İlaç tedavisi alan 12 hastanın tümü risperidon kullanılmaktaydı. Olguların %44,7'inde (n=17) prolaktinoma saptandı. Hem prolaktinoma dışı hiperprolaktinemi hem de prolaktinoma saptanan olgularda yaş ve antropometrik ölçümler benzer bulunmuştu (Tablo I). Ancak bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak prolaktinomali olgularda prolaktin düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (p=0,01)(Tablo I). Adenom saptanan olguların %58,8'inde (n=10) mikroadenom, %41,2'inde

(n=7) makroadenom mevcuttu. Prolaktinomali olguların ortanca (min-maks) adenom boyutları 9 (3-41) mm idi. Tablo II' de mikroadenom ve makroadenom saptanan olguların özellikleri verilmiştir. Prolaktinoma saptanan olguların (n=17) ikisine santral hipotiroidi tanısı konuldu. Erkek olgularımızdan bir tanesinin makroadenomu (prolaktin : 5226 μ g/L; adenom

boyutu : 41 mm) diğerinin ise mikroadenomu (prolaktin : 140 µg/L; adenom boyutu: 9 mm) mevcuttu.



Şekil 1. Hiperprolaktinemili hastaların etiyolojilerinin dağılımı

Tablo II: Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastaların özellikleri

	Mikroadenom %58,8 (n:10)	Makroadenom %41,2(n:7)	p değeri
Yaş (yıl)	16,6 (13,9 – 17,5)	15,9 (12,6 – 16,6)	0,35
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,93 (-2,32 – 1,96)	0,98 (-0,41 – 1,68)	0,27
Boy (SDS)	-0,80 (-1,69 – 0,49)	-0,47 (-1,09 – 0,99)	0,58
VKİ (SDS)	1 (-1,53 – 1,95)	1,41 (-0,45 – 1,88)	0,51
Prolaktin (µg/L)	55,3 (49,9 - 157)	200,5 (102,6 - 4696)	0,05
Adenom boyut (mm)	6,7 (3,5 – 7,5)	19 (14 - 35)	0,001*

Değerler medyan (25-75 persentil) olarak sunulmuştur; *Kalın yazılmış değerler p değeri < 0,05' i temsil etmektedir; Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi

Olguların %50' sine (n=19) medikal tedavi (kabergolin) uygulanırken, cerrahi tedavi alan olgumuz yoktu. Tedavi alan olguların etiyolojisi, prolaktinoma dışında bir tanesi kronik böbrek yetmezliği diğerinin ise idiyopatikti. Tedavi başlanan olgularda kabergolin dozu (min-maks) 0.5-1 mg / hafta idi. Olguların (12/19) %63,1'nin tedavi öncesiekokardiyografisi (EKO) mevcuttu. Bulguların tedavisinin altıncı ayında bakılan kontrol EKO' ları normaldi. Ayrıca tedavisi tamamlanasekiz olgunun kontrol EKO' ları normal saptandı. Bir erkek olgunun tedavi bitimi sonrası birinci ay kontrolünde prolaktin düzeyi yükseldiği için tedavisine tekrar başlandı. Tedavisi tamamlanan sekiz olgunun yedi tanesinde adenom boyutlarında küçülme saptanırken; tedavisi kesilip birinci ayında tedavisi tekrar başlanan erkek olgunun adenom

Tablo I: Prolaktinoma dışı hiperprolaktinemi ve prolaktinoma hastalarının özellikleri

	Prolaktinoma dışı Hiperprolaktinemi %55,2 (n:21)	Prolaktinoma %44,8 (n:17)	p değeri
Yaş (yıl)	16,2 (15,3-16,9)	16 (13,4-17,2)	0,72
Vücut ağırlığı (SDS)	0,43 (-0,48-1,85)	0,45 (-1,-1,77)	0,46
Boy (SDS)	-0,79 (-1,4-0,64)	-0,5 (-1,-2-0,86)	0,71
VKİ (SDS)	0,81 (1-1,82)	1,2 (-0,84-1,84)	0,87
Prolaktin (µg/L)	48,7 (42,6-81,8)	126 (52,2-242)	0,01*

Değerler medyan (25-75 persentil) olarak sunulmuştur

*Kalın yazılmış değerler p değeri < 0,05' i temsil etmektedir

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi

boyutları tedavi öncesi ve tedavi kesiminde aynı boyutta idi.

TARTIŞMA

Çocuklarda ve ergenlerde hiperprolaktinemi nadir görülen bir durumdur ve en sık nedeni hipofiz bezinde bulunan bir tümör olan prolaktinomadır. Çocuk ve ergenlerde prolaktinoma insidansının çok düşük olduğu tahmin edilmektedir; intrakraniyal tümörlerin %2'sinden azını ve hipofizer adenomların %50'sini oluşturmaktadır⁶. Bu çalışmada hiperprolaktinemi tanısı konulan olguların etiyolojik nedenleri, başvuru yakınmaları, klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hiperprolaktinemi etyolojisini incelediğimizde, prolaktinoma ve ilaç

kullanımından sonra makroprolaktineminin en sık gözlemlenen durum olduğunu tespit edilmiştir. Etiyolojisi bulunamayan ve klinik belirti göstermeyen olgularda makroprolaktineminin olası bir tanı olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda, ilaç kullanımı sonucu galaktore geliştiğinin farkında olan hasta sayısı ilaç kullananlar arasında oldukça azdı. Ayrıca, galaktore şikayeti olmayan ancak fizik muayenede galaktore tespit edilen vaka sayımız yüksekti. Bu vakalarda, ilaç kullanımı sorgulaması ve fizik muayene sırasında galaktorenin tespiti, tanı ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.

Literatürde, hiperprolaktineminin özellikle ergenlik döneminde ve kızlarda daha sık gözlemlendiğini bildirilmiştir ve verilerimiz bu bulgularla uyumlu bulunmuştur⁷⁻⁹. Olgularımızda en yaygın başvuru şikayeti adet düzensizliğiydi. Adet düzensizliği, Eren ve arkadaşları¹⁰ ile Çatlı ve arkadaşlarının⁸, çalışmalarında da en sık karşılaşılan başvuru şikayeti olarak belirlenmiştir. Hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil şeklindeki salınımını baskılayarak adet düzensizliklerine yol açabilir. Bu durum, adet döngüsünün düzenlenmesinde kritik öneme sahip olan gonadotropinlerin normal salınımını bozar^{11,12}. Çalışmamızda, vakaların %26'sında galaktore başvuru şikayeti olarak bildirilmiş olmasına rağmen, %63,1'ünde fizik muayene sırasında galaktore tespit edilmiştir. Ayrıca, vakaların %18'i ilaç kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ile başvururken; ilaç kullanımı, sorgulandığında %31,5'inde tespit edilmiştir. Bu nedenle, hiperprolaktinemi şüphesi olan vakalarda özgeçmişte ilaç kullanımını araştırmak ve fizik muayenede galaktoreyi tespit etmek, etiyojijyi aydınlatmada büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda, prolaktinoma vakaların %44,7'sini oluşturarak hiperprolaktinemi etiyojijisinde en sık rastlanan neden olarak belirlenmiştir. Bu oran, ülkemizde Kontbay ve

arkadaşlarının¹³ çalışmalarında bulunduğu oran ile benzerdir, ancak dünyada bildirilen en geniş seri olan Eren ve arkadaşlarının¹⁰ ulusal verilerimizi değerlendirdiği çalışmada bu oran %60 olup daha yüksek bir insidans oranı bildirilmiştir.

Prolaktinoma tanısı konulan vakalarımızda, prolaktin seviyeleri prolaktinoma dışı hiperprolaktinemi vakalarına göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Prolaktin seviyesi, klinisyenleri olası bir adenom varlığı konusunda uyarıcı olması açısından önem taşımaktadır.

İlaç kullanımına bağlı hiperprolaktinemi geliştiren hastaların tamamı risperidon tedavisi almaktaydı. Dopamini baskılayarak hiperprolaktinemiye neden olan birçok ilaç bulunmakta olup, bunlardan biri de serotonin-dopamin antagonisti risperidondur. Risperidon, pediatrik yaş gruplarında 13-17 yaş arası bipolar bozukluk, 5-27 yaş arası otizmde ve 10-17 yaş arası çocuklarda şizofreni gibi durumlar için için FDA (Food and Drug Administration) onayına sahiptir. Risperidon ayrıca pediatrik yaş grubundaki çocuklara dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Tourette sendromu, davranış bozuklukları ve dürtü kontrol bozuklukları gibi durumlar için yaygın şekilde reçete edilmektedir¹⁴. Son çalışmalarda, risperidonun hiperprolaktinemi yan etkisi ile DRD2-DRD3 gibi bazı genler ve CYP2D6 enzimi arasında bir ilişki olabileceğine dair yayınlar mevcuttur^{15,16}.

Makroprolaktinemi, yüksek prolaktin seviyelerine sahip olmasına rağmen hiperprolaktinemi semptomları olmayan, normal hipofiz görüntülemesi olan veya tedaviye rağmen prolaktin seviyeleri azalmayan hastalarda düşünülmesi gereken iyi huylu bir klinik durumdur. Vakalarımızda makroprolaktinemi insidansı %13,1 iken, yetişkinlerde bu oran yaklaşık %8-42 arasında değişmektedir^{17,18}. Çocuklarda yapılan en geniş

seride makroprolaktinemi görülme oranı %10,5 olarak bildirilmiştir¹⁰.

Hiperprolaktinemi vakalarımızda, prolaktinoma en sık tanı konulan neden olup, adenomlar arasında mikroadenomlar en yaygındır. Makroadenomlar (çapı ≥ 1 cm) genellikle erkeklerde daha yaygın olup kızlarda daha sık mikroadenomlar görülmektedir. Erkeklerde, prolaktinomalar genellikle daha büyük ve daha invaziftir. Çalışmamızda erkek olgularımızdan bir tanesinde dev prolaktinoma (Adenom boyutu > 4 cm) tespit edilmiştir.

Çocuk ve ergenlerde, öncelikli olarak medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedaviye dirençli ve hipofizde kitle etkisi olan vakalarda cerrahi müdahale düşünülebilir. Medikal tedavide ilk seçenek olan kabergolin, uzun yarı ömrü sayesinde hasta uyumunu artırırken, bromokriptine kıyasla daha yetkin ve daha az yan etkiye sahiptir. Çalışmamızda tedavi gören tüm hastalar kabergolin tedavisi alırken, hiçbir hasta cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmamıştır. Ayrıca kabergoline bağlı kardiyolojik yan etki gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, özellikle erkek vakaların düşük sayısı olmak üzere, az sayıda vaka bulunması yer almaktadır. Ayrıca, vakalarımızda genetik nedenler olarak MEN, AIP ve MAS genleri incelenememiştir.

Sonuç olarak, prolaktinoma çocuklarda ciddi hiperprolaktineminin en yaygın nedenidir. Çocuklarda prolaktinomalar nadir görüldüğünden tanı ve tedavi yönetiminde zorluklar mevcuttur. Makroprolaktinemi, prolaktin polimerlerinden kaynaklanan ve klinik semptomlar olmadan laboratuvarında yüksek prolaktin seviyelerine neden olan iyi huylu bir durumdur. Çalışmamızda, hiperprolaktineminin etyolojisinde prolaktinoma ve ilaç kullanımından sonra en sık rastlanan durum makroprolaktinemi olarak bulunmuştur. Etiyoloji bulunamayan ve klinik semptomları olmayan vakalarda

makroprolaktineminin olası bir tanı olduğu unutulmamalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı no: E2-23-3486, Tarih:01/03/2023).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2008;37(1):67–99.
2. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann. Clin. Biochem.* 2005 ;42(Pt 3):175–92.
3. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clin. Chem. and Labor. Med.* 2016 ;54(4):603–8.
4. McCudden CR, Sharpless JL, Grenache DG. Comparison of multiple methods for identification of hyperprolactinemia in the presence of macroprolactin. *Clin Chim Acta.* 2010 ;411(3–4):155–60.
5. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J. Clin. Res. Pediatr.* 2015;7(4):280.
6. Gold EB. Epidemiology of pituitary adenomas. *Epidemiol. Rev.* 1981;3:163–83.
7. Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinemia: different clinical expression in childhood. *Horm. Res. Paediatr.* 2010;73(3):187–92.
8. Catli G, Abaci A, Altincik A, et al. Hyperprolactinemia in children: clinical features and long-term results. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012;25(11–12):1123–8.

9. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta BioMedica: AteneiParmensis*. 2019;90(1):149.
10. Eren E, Törel Ergür A, Pınar İşgüven Ş, et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: Nationalsurvey. *J. Clin. Res. Pediatr*. 2019; 11(2).
11. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2011 ; 96(2):273–88.
12. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2023;19(12):722–40.
13. Kontbay T, Şıklar Z, Özsu E et al. Hyperprolactinemia in children and adolescents and long- term follow-upresults of prolactinomacases : a single-centre experience. *Turk. J. Pediatr*. 2022;;892–9.
14. Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J. Pediatr. HealthCare*. 2012 ; 26(2):139–45.
15. Rossow KM, Oshikoya KA, Aka IT, et al. Evidence for pharmacogenomic effects on risperi-done outcomes in pediatrics. *J Dev Behav Pediatr*. 2021 4;42(3):205.
16. Chamnanphon M, Vanwong N, Prommas S, et al. Research in Autism Spectrum Disorders Risperidone plasma concentrations are associated with hyperprolactinemia in autism spectrum disorderchildren : The impact of CYP2D6 polymorphisms.*Res Autism Spectr Disord*. 2022; 96: 102002.
17. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019;63(2):332–40.
18. Vilar L, Vilar F, Lyra R, Freitas C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinol*. 2019;901:7–19.