

Patolojik Hiper-prolaktinemi ve Kadında Üreme Fonksiyonunun Kontrolü

Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ (*)

ÖZET

Amenore, galaktore ve infertilite olgularında sık olarak rastlanan hiper - prolaktinemi, bu konu üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur.

Kadınlarda 3 tip hiper - prolaktinemi vardır : Patolojik hiper - prolaktinemi, farmakolojik hiper - prolaktinemi, fizyolojik hiper - prolaktinemi.

Bu makalede, hipotalamo - hipofizer bir fonksiyon bozukluğuna veya hipofizer bir adenoma bağlı olan patolojik hiper - prolaktinemi ile ilgili literatür verilerinden yararlanılarak yapılan bir derleme sunulmuştur.

SUMMARY

PATHOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA AND THE CONTROL OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN

Hyperprolactinemia, frequently seen in cases of amenorrhea, galactorrhea and infertility, have caused the scientists to study the subject.

There are three types of hyperprolactinemia in women: Pathological hyperprolactinemia, pharmacological hyperprolactinemia and physiological hyperprolactinemia.

In this article the pathological hyperprolactinemia, due to hypothalamo-pituitary dysfunction or pituitary adenoma, has been presented with the help of recent related literature.

Çok sayıda klinik ve deneysel araştırmalar, çeşitli hayvan türlerinde olduğu gibi, insanlarda da hipofizden salgılanan prolaktin hormonunun (PRL) varlığını kanıtlamıştır^{1, 2}.

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü
Uzman Ass.

Hipotalamusun dopaminerjik aktivitesinin, PRL sekresyonu üzerine olan inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Bu yüzden de Dopamin'in fizyolojik şartlarda "Prolaktini inhibe eden faktör" (PIF) olduğu kabul edilmektedir².

Dolaşımdaki PRL seviyesi günün 24 saati boyunca dalgalanmalar göstermektedir: Uyku periyoduna uyan zamanlarda kandaki PRL seviyesi günün diğer saatlerine göre 2 - 3 kere daha yüksek bir seviyede seyretmektedir (Circadien ritm)¹⁻⁴.

Gebeliğin son trimestirinde ve PRL salgılayan hipofiz adenomlarında (Prolactinoma), dolaşımda yüksek miktarlarda PRL mevcuttur^{1.2.5.6}.

Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da östrojenler, PRL sekresyonunu stimüle etmektedirler. Nitekim menstrüasyon siklusu ve gebelik esnasında saptanan PRL traseleri, östrojen traseleriyle sıkı bir paralellik gösterir^{2.3.5}.

Gebeliğin son trimestirinde yüksek seviyelere ulaşan kandaki PRL, doğumdan sonra giderek azalmaya başlar ve kadının süt verip vermemesine göre değişik süreler sonunda, gebelikten önceki seviyelerine iner^{1.2.5}.

Çeşitli araştırmalar, dolaşımdaki PRL miktarı değişimlerinin, kadınlarda menstrüel siklüs bozuklukları ile karakterize olabildiklerini göstermiştir¹⁻³. Kadının üreme fonksiyonunda menstrüel siklüs bozukluklarına yol açarak, reversibl bir infertilite ile birleşen üç tip hiper - prolaktinemi bilinmektedir:

1. *Patolojik hiper - prolaktinemi*: Burada artmış olan PRL salgısı, hipofizer bir tümöre veya hipotalamo - hipofizer bir fonksiyon bozukluğuna bağlıdır.

2. *Farmakolojik hiper - prolaktinemi*: Çoğunlukla nöroleptik olarak kullanılan, dopamin antagonisti drogaların etkisiyle ortaya çıkmaktadır.

3. *Fizyolojik hiper - prolaktinemi*: Gebelik ve laktasyon dönemlerinde gözlenen hiper - prolaktinemi türüdür².

Patolojik hiper - prolaktineminin ilk klinik şekilleri, amenore ve galaktorenin birleştiği, Chiari ve ark.⁷ ile Frommel'in⁸ bir asırdan daha fazla bir zaman önce tanımladıkları olgulardır. Bu olgular kısa veya uzun bir laktasyon dönemini izleyen post - partum amenore - galaktore olguları idi. Daha sonraları amenore - galaktore bileşkesinin hipofizer bir tümör taşıyan ve hiç gebe kalmamış hastalarda da ortaya çıkabildiği Forbes ve ark.⁹ ile Argonz ve Del Castillo¹⁰ tarafından gösterildi.

Prolaktinin radio - immünolojik yöntemlerle dozajının gerçekleştirilmesinden sonra, tüm amenore - galaktore sendromlarında bazal PRL değerlerinin yüksek olduğu saptandı. Bu gelişmeden sonra galaktorenin, kısa lüteal faz, lüteal yetmezlik ve anovuluar siklüs gibi menstrüasyon bozukluklarıyla birlikte olabildiği gözlenmiştir². Buna karşılık, şayet galaktore, menstrüasyon bozukluklarıyla birleşmiyorsa, dolaşımdaki PRL seviyelerinin çoğunlukla normal sınırlarda seyredebildiği ortaya çıkarıldı. Diğer yandan, galaktore ile birlikte bulunan amenorelerde ise sıklıkla hiper - prolaktinemiye rastlanıyordu. O halde galaktore, çoğu zaman menstrüel siklüs bozukluklarıyla karakterize olan hiper - prolaktinemilerin kesin bir kanıtı olmamaktadır. Sekonder amenorelerin % 15-25'inde hiper - prolaktineminin saptanabilmesi, bu hormonun menstrüasyon fizyolojisinde ihmal edilemeyecek bir yeri olduğunu kanıtlamaktadır².

Amenorenin sadece, daha önce yüksek PRL değerleri gösteren hastalarda ortaya çıkması olasıdır. Bazal PRL değerleri ile amenore sıklığı arasındaki ilişki göste-

rilmiştir: Bazal PRL değerleri 700 μ U/ml'den yüksek olan kadınların % 50'sinde amenore görülebilmektedir. Eğer bu değer 1000 μ U/ml'yi aşarsa, amenore % 100'e yakın bir oranda saptanmaktadır. Bazal değerlerin 500 μ U/ml'ye ulaşması ise kendini, lüteal faz bozukluklarıyla belli etmektedir. Buna karşın, "Her lüteal faz bozukluklarında mutlaka hiper - prolaktinemi vardır" yargısına varılmamalıdır. Bu yargı için henüz günümüzde yeterli klinik verilerin olmadığını söyleyebiliriz.

Güncel olarak hiper - prolaktineminin, ya hipotalamo - hipofizer bir fonksiyon bozukluğuna ya da PRL salgılayan hipofiz adenomlarına bağlı olduğunu kabul etmek fikri hemen hemen klasikleşmiştir. Bu iki etyolojik faktör arasında ayırıcı tanıya gitmek oldukça zordur². Bu amaç için bilinen en gelişmiş tanı yöntemi, Sella Turcica'nın tomografisidir¹¹. Hiper - prolaktineminin karakteristik sella turcica belirtisi, bu bölgenin genişlemiş olarak görülmesidir. Diğer taraftan küçük sella turcica değişikliklerinin normal kişilerde de, en azından, hiper - prolaktinemi göstermeyen kişilerde de olabileceği gösterilmiştir^{12,13}.

Öte yandan, PRL sekresyonunun dinamik stimülasyon (TRH, dopamin antagonistleri, insülin hipoglisemisi ile) ve frenleme (L-dopa, dopamino-mimetik droglarla) testleri, ayırıcı tanı için yararlı olamamaktadır. Nitekim bazı fonksiyonel bozukluk olgularında prolaktinin circadien ritmi değişmemekte, buna karşın adenom olgularında ritm kural olarak bozulmaktadır. Bununla beraber bazal PRL değerleri yükseldiği zaman circadien ritm bozulmaya başlamakta ve uyku periyodlarında fazlaca bir yükselme görülmemektedir. Oysa ki, adenom olgularında bazal PRL seviyeleri net olarak yükselmektedir. O halde circadien ritmin bozulmasından yalnızca hiperprolaktinemi sorumlu tutulabilir. Tümöral gelişme kendi başına bir ritm bozukluğuna sebep olamamaktadır. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için daha geniş araştırmalara gereksinim olduğu muhakkaktır².

Amenore ile birleşmiş hiper - prolaktinemi olgularının sadece üçte birinde hipofize ait bir adenom, sella turcicada radyolojik değişiklikler yapabilmektedir¹⁴. Gerçekten de, belirli bir hasta gurubunda, PRL salgılayan bir tümörün sıklığını radyolojik olarak ortaya koymak oldukça zordur. Bazı araştırmacılar, sella turcica'larında herhangi bir değişiklik göstermeyen, fakat uzun süreli hiper - prolaktinemi saptanan olgularda, çoğu zaman küçük hacimli bir tümörün (microadenom) söz konusu olabileceğini kabul etmektedirler¹⁵. Fakat bu fikir diğer araştırmacılar tarafından paylaşılmamıştır. Mc Keel ve Jacobs gibi otoriteler, patolojik hiper - prolaktinemi gösteren birçok hastada yaptıkları immüno - histoşimik araştırmalarla, hipofizde yaygın bir hiperplezi saptamışlardır¹⁶.

Son zamanlarda PRL sekresyonunu uyaran östrojenler ve dopamin antagonistleri (psikotropolar) tedavide geniş kullanım alanları bulmaktadırlar. Bu ilaçların uzun süre kullanılmalarına bağlı olarak ilerde bir hipofiz adenomunun ortaya çıkıp çıkmayacağı henüz bilinmemektedir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha geniş epidemiyolojik araştırmalara gereksinim duyulabilecektir.

Bu günkü mevcut bilgilerimize dayanarak, amenoresi olan kadınlara böyle bir tedaviyi vermemelidir. En azından, bu kadınlarda PRL salgılanmasının normal olduğu saptandıktan sonra, östrojen ve dopamin antagonistlerini uygulamak daha akılcı bir davranış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. PEREZ—LOPEZ, F.R., ROBYN, C. : Studies on human prolaction physiology, *Life Sci.* 15: 4, 599 - 616, 1976.
2. ROBYN, C., DELVOYE, P., VEKEMANS, M., AIDARA, D., CAUFRIEZ, A., BADAWI, M., L'HERMITE, M. : Données nouvelles sur la prolactine, *Extrait des Actualités Gynécologiques*, 8^e serie, Paris, Masson ed. 1977, pp.157-180.
3. ROBYN, C. : Prolactine et contrôle de la fonction de reproduction chez la femme, *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 5, 1060-1067, 1976.
4. FRANTZ, A.G. : Prolactin, *N. Engl. J. Med.*, 298: 4. 201-207, 1978.
5. FRANCHIMONT, P., DOURCY, C., LEGROS, J.J., REUTER, A., VRINDTS-GEVAERT, Y., CAUWENBERGE, J.R.V., REMACLE, P., GASPARD, U., COLIN, C. : Dosage de la prolactine dans les conditions normales et pathologiques, *Ann. Endoc. (Paris)*, 37: 3, 127-156, 1976.
6. SADOVSKY, E., WEINSTEIN, D., BEN—DAVID, M., POLISHUK, W.Z. : Serum prolactin in normal and pathologic pregnancy, *Obstet. Gynecol.* 50: 5, 559-561, 1977.
7. CHIARI, J.B.V.L., BRAUN, C., SPAETH, J. : *Klinik der Geburtshilfe und Gynakologie*, Enke, Erlangen, 1852.
8. FROMMEL, R. : *Über puerperale atrophie des Uterus*, *Z. Geburtsh. Gynakol.*, 7, 305, 1852.
9. FORBES, A.P., HENNEMAN, P.H., GRISWOLD, G.L., ALBRIGHT, F. : Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: Comparison with acromegaly and normal lactation, *J. Clin. Endocr.*, 14, 265, 1954.
10. ARGONZ, J., DEL CASTILLO, E.B. : A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 13, 79-84, 1953.
11. VEZINA, J.L., SUTTON, T.J. : Prolactin secreting pituitary adenomas. Roentgenologic diagnosis, *Am. J. Roentgen.*, 120, 46, 1974.
12. SWANSON, H.A., DU BOULAY, A. : Borderline variants of the normal pituitary fossa, *Brit. J. Radiol.*, 48, 366, 1975.
13. HOTTON, F., KLEINER, S., BENCKEKROUN, S., L'HERMITE, M. : Etude radiologique de la selle turcique dans les aménorrhées., *J. Belge Radiol.*, 59, 335, 1976.
14. JACOBS, H.S., HULL, M.G.R., MURRAY, M.M., FRANKS, S. : Therapy oriented diagnosis of secondary amenorrhea, *Horm. Res.*, 6, 268, 1976.
15. JACOBS, H.S., FRANKS, S. : Prolactin studies, pituitary tumour and reproductive function, *Brit. Med. J.*, 2, 141, 1976.
16. MC KEEL, D.W., JACOBS, L.S. : Non adenomatuous pituitary mammatroph hyperplasia in patients with pathologic hyperprolactinemia. Abstract no: 136, 59th Annual Meeting of the Endocrin Society, 1977, p. 124.