

HİPERPROLAKTİNEMİNİN İNFERTİLİTEDEKİ YERİ

ve

HİPERPROLAKTİNEMİK HİPOGONADİZM SENDROMLARI

Dr. Haşım BARIN (x)
Dr. Bektaş YILDIRIM (xx)
Dr. Faruk KARAKAYA (x)
Dr. Mehmet Ataman (x)
Dr. Kadir Şavan (x)
Dr. Mustafa Boyacı (x)

ÖZET :

Prolaktin, hipotalamusun inhibe edici etkisi altında hipofiz ön lobundan salgılanan tek hormondur.

Hiperprolaktinemi sıklıkla ovarial disfonksiyona neden olmaktadır. Bunlar, infertilite, amenore, oligomenore, menoraji veya düzenli menstruasyonla birlikte anovulasyon veya luteal faz yetmezliği şeklinde olmaktadır.

Bromocriptine, bir dopamine reseptör agonisti olup, hipotalamustan salgılanan Prolaktin İnhibe Edici Faktör gibi etki yaparak, hipofiz ön lobu hücrelerinden salgılanan Prolaktin'i baskı altına alarak dolaşımdaki seviyesini düşürür. Prolaktinin normal seviyeye inmesiyle gonadal fonksiyonlar da hızlı bir şekilde geriye döner.

1980-1984 yılları arasında kliniğimizde hiperprolaktinemiye bağlı galaktore-amenore sendromlu hastaların retrospektif olarak incelemesini yaparak değerlendirdik.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

İnfertilite, insanların devamlılığını temin eden tabiatın ateşlediği iç güdü tutkusunun önüne çıkan bir mania olarak tıbbın oldukça önemli uğraşları arasında ön planda yer alan bir konu niteliğini muhafaza etmektedir.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı.
(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Sendromlar kompleksi olan infertilitenin bünyesinde, erkekte spermatogenezdeki patolojik sapmalar, jinekoma stiler ve konstitüsyonda kadınlaşma tezahürleri, impotans, kadında menstruasyon bozuklukları (Dismenore, oligomenore, amenore, premenstrüel sendrom), gebelik süreci dışında galaktore, galaktore amenore, primer sterilite, obezite, muannit baş ağrıları-migren, idyopatik ödemler, hipertrikoz, hipotroidi, akromegali, v.b. gibi geniş çapta araştırmalara sevk eden ve kaynağın bulunmasında son derece güçlükler doğuran şikayetler mevcuttur (20).

İnsan organizmasında bugüne kadar değişik şekilde izahlarla çözülmeye çalışılan yukarıda saydığımız birçok patolojik süreçlere, titiz laboratuvar deneyimleri sonucu elde edilen yaklaşımlarla hiperprolaktineminin sebep olduğu ortaya çıkmıştır. Konuya girmeden önce Prolaktin hormonundan kısaca bahsetmek istiyorum.

Prolaktin (PRL), hipotalamusun inhibe edici etkisi altında hipofiz ön lobundan salgılanan yegane hormondur (4).

PRL, ilk defa yalancı gebelik oluşturulan tavşanlarda süt imalini başlatma yeteneğine sahip bir hipofiz hormonu olarak bulunmuştur (1). Bu hormona biyolojik etkisi dolayısıyla önceleri laktojenik hormon adı verilmiştir. İnsanlarda hipofiz hormonlarının incelenmesiyle ilk defa PRL, 1971 yılında ortaya çıkartılmıştır (10). Spesifik radioimmunoassay yöntemler kullanılarak insanlarda PRL'in kan seviyesi tespit edilip normal ve anormal değerlerdeki etkileri pek çok araştırmacı tarafından yayınlanmıştır (1,10, 14, 19).

PRL, protein yapısında olup yapısı ve etkileri açısından GH ve koryonik somatomotropin ile benzerlik gösterir. 1977 yılında Shome ve Parlow (14), PRL'in 198 aminoasit molekülü içerdiği ve iki yerde kükürt atom bağlantısı bulunduğunu açıklamışlardır. PRL'in molekül ağırlığı 23.500 Dalton olarak saptanmıştır (14).

PRL'in üreme çağındaki kadınlar üzerindeki etkileri şunlardır (1).

1. Puberte Yıllarında:

- a) Mammotropik etki,
- b) Luteolitik etki (muhtemelen)

2. Gebelikte:

- a) Amnios sıvısında;
 - Osmoregulatorik fonksiyon,
 - Akciğer sürfaktanlarının gelişmesi.
- b) Preeklampsi oluşmasındaki etkisi (muhtemelen),
- c) Laktasyon için memelerin gelişmesi.

3. Puerperiumda:

- Laktasyonun başlaması ve devamı.

PRL, hipotalamusun inhibe edici etkisi altında hipofiz ön lobundaki spesifik (laktotrop) hücrelerden salgılanır (1,4,17), PRL sekresyonunun dopaminerjik mekanizma ile ilgisi olduğu biliniyorsa da, bu mekanizma ve kontrol görevinin şekli halen bilinmemektedir. Dopamine ve onun prekürsörü olan L-Dopa'nın PRL sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (17). Hökfelt ve arkadaşları (9), domuz hipotalamusundan Prolaktin İnhibe Edici Faktörü (PIF) izole ederek tetkik etmişler ve araştırmalarında PIF'ün peptit yapısında olmadığı, etkin maddenin sadece Dopamine ve Noradrenalin olduğunu bulmuşlardır. Daha sonra, tavşanlarda hipofiz portal şebekesine Dopamine verilmesiyle PRL'in serum seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. İlaveten yapılan çalışmalarda, Dopamine ve dopamine benzeri ilaçların direkt olarak hipofiz hücreleri üzerine inhibitör etki yaptığı, dopamine reseptörlerini bloke eden ilaçların kullanılmasıyla da bu etkinin bozulabileceği gösterilmiştir (4,17).

Hipotalamusta PIF'den başka PRL salgısını artıran Prolaktin Releasing Faktör etkisinde bir maddenin mevcut olduğu ispat edilmiş olmasına rağmen, bunun gerçek yapısı ve ne olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır (4).

Ayrıca hipotalamustan salgılanan TRF (Thyrotropin Releasing Faktör) de, hipofizer PRL salgılanmasını stimüle etmektedir (11,15,17). Thyroxine (T₄) ve Triiodothyronin (T₃) ün düşük seviyede bulunduğu primer hipotiroidizmde TRF yükselmiş ve buna bağlı olarak PRL salgısı artmıştır. Öte yandan T₃ ve T₄'ün ileri derecede artmış olduğu primer hipertiroidizmde ise TRF salgısı baskı altına alındığından, bu olgularda PRL'in serum seviyesi düşük olarak bulunmuştur (1,15).

Son zamanlarda beyinde uyuşturucu ilaç reseptörlerini aktif hale getiren küçük molekülü peptit yapısında maddeler keşfedilmiştir. Bu peptidlere Endorphinler adı verilmekte olup, bu maddelerin beyinin değişik sahalarına yerleşerek diğer pek çok görevleri yanında PRL sekresyonunuda stimüle ettikleri belirtilmiştir (2,7).

Genellikle gonadal fonksiyonların bozulması ile beraber PRL seviyesinin yükselmiş olduğu sebepler şunlardır (4,8,17).

Fizyolojik Sebepler:

- | | |
|-----------------|-------------------------------|
| a) Uyku, | e) Gebeliğin ilerlemesi, |
| b) Ekzersiz, | f) Postpartum emzirme dönemi, |
| c) Stress, | g) Meme başının stimülasyonu, |
| d) Hipoglisemi, | h) Coitus. |

Patolojik Sebepler:

- a) Hipotalamus Hastalıkları,
 1. Kranyofaringioma,
 2. Metastatik tümörler,

3. Sarkoidosis,
 4. Histiositozis,
 5. Hipotalamusta infarktüs,
 6. Radyasyon ve cerrahi müdahaleler (hipotalamusa uygulanan).
- b) Hipofizer Hastalıklar,
1. Adenomlar,
 2. GH salgılayan adenomlar,
 3. Kromofob adenomlar,
 4. Laktotropik hiperplazi,
 5. Hipofiz sapının kesilmesi.
- c) Hipotiroidizm,
- d) Parkinsonizm,
- e) Böbrek yetmezlikleri (% 20 olguda hiperprolaktinemi vardır).
- f) Siroz,
- g) Çeşitli farmakolojik maddeler,
- h) İdiopatik nedenler.

PRL seviyesinin yükselmesiyle beraber genellikle hipogonadizmin beraber bulunduğu ileri sürülmüş, PRL seviyesinin düşmesiyle beraber hipogonadizmin de kaybolduğu ispat edilmiştir (4).

Postpartum laktasyon devresinde olduğu gibi PRL seviyesinin yüksek olduğu durumlarda ovarial fonksiyonların bozulabileceği fizyolojik bir olay olarak kabul edilebilir. Sirkülasyondaki PRL seviyesi gebelik boyunca yükselir ve postpartum dönemde şayet anne çocuğunu emzirmiyorsa düşer. Gebelik esnasında östrojen hipofiz ön lobuna direkt olarak etki edip burada salgılanan hormonlarla birlikte PRL seviyesini de yükseltir. Buna mukabil yüksek östrojen seviyesi, PRL in periferik etkisini bloke ederek süt teşekkülüne engel olur.

Yüksek PRL seviyesi emzirmenin ilk 2 ve 3 ayı boyunca ovarial siklusu baskı altına alarak infertilite sebebi olmaktadır. Daha sonra PRL'nin normal düzeye inmesiyle menstrüasyonla birlikte ovulasyonda meydana gelerek kadın fertil hale gelmiş olur.

Western tıp merkezinde gözlenen, emziren kadınların bir kısmında emzirme ile birlikte PRL seviyesi uzun bir müddet yüksek kalmış ve 2 yıl boyunca gonadal fonksiyonların inhibisyonu tespit edilmiştir (4).

Gonadal disfonksiyon sıklıkla patolojik hiperprolaktinemi ile birlikte görülür. Sekonder amenoreesi olan hiperprolaktinematik hastaların insidansı % 20 ile % 30'un üzerindedir (4.6). Hiperprolaktinemi büyük bir çoğunlukla hipotalamus-hipofizer

sistem rahatsızlıklarında görülür. ancak hala teşhisi tam olarak konamamaktadır. Erkek ve kadınlarda galaktore insidansı % 30 olarak rapor edilmiş olup genellikle kadınlarda amenore ile birlikte. Daha önceleri, hipofiz veya hipotalamusla ilgili bir bozukluktan şikayetçi hastalarda gonadotrophin yetersizliği olduğu kabul edilmekteydi. Bununla beraber, direkt ölçüldüğü takdirde, gonadotrophin rezervlerinin genellikle normal seviyede bulunduğu ve hipogonadizmin gonadotrophin yetersizliğine değil, artmış PRL seviyesine bağlı olduğu gösterilmiştir (4). Önceleri hiperprolaktinematik vakaları Eponymous sendromları olarak, Forbes-Albright, Argona del Castillo ve Chiari Frommel isimleri ile tasnif edilip incelenirken, son yıllarda aynı özellikleri taşımaları nedeniyle bu tasnif terkedilmiştir.

Yapılan araştırmalarda hiperprolaktinematik hastaların büyük bir grubunda hipofizer tümör tespit edilmiş olup, bir kısmında ise hiperprolaktinemi sıklıkla Dopamine reseptör blokajı yapan ilaçlar veya dopamin tüketen ilaçların kullanılmasını takiben meydana geldiği kanıtlanmıştır (4,6,17).

Hiperprolaktinemi meydana getiren ilaçlar şunlardır (4).

Dopamine reseptör blokajı yapan ilaçlar;

1. Phenothiazine'ler (Örneğin, chlorpromazine, perphenazine),
2. Butyrophenon'lar (Örneğin, haloperidol),
3. Pimozide,
4. Benzamid'ler (Örneğin, metaclopramide, sulpiride),

Dopamine Tüketici İlaçlar;

1. Reserpine,
2. Methyldopa,

Diğer Ajanlar;

1. Östrojenler,
2. Thyrotrophin-Releasing Hormone (TRH).

Östrojen ve TRH in hipofiz üzerinde olan etkisi dopaminerjik mekanizmadan farklıdır. Bu nedenle PIF ün görevi karışıklık göstermektedir.

Hipofiz tümörü tespit edilen vakaların büyük bir çoğunluğunda hiperprolaktinemi de tespit edilmiş olup, bunun tümör tarafından salgılandığı ispat edilmiştir. Hipotalamik hastalıklar veya hipotiroidizmde, kronik böbrek hastalığı olanlarda (özellikle hemodiyaliz yapılanlarda) hiperprolaktinemi ile birlikte sıklıkla hipogonadizme de neden olabilmektedir.

Hiperprolaktinemisi bulunan polikistik overli kadınlarda aşikar bir endokrin bozukluk tam manasiyle ortaya çıkartılamamıştır. Bu hastalarda hirsutismus olabilmekte fakat virilizasyon genellikle tespit edilememektedir. Bazı olgularda sir-

külasyonda adrenal androgenlerin (dehydroepiandrosterone=DHEA ve DHEA sülfatın) yükselmiş olduğu son zamanlarda ortaya çıkartılmıştır. Prolaktin seviyesinin normale inmesiyle bu androgenler de düşmektedir (4,16).

Oral kontraseptif alan kadınların bir kısmında da PRL yüksek olarak tespit edilmektedir. Oral kontraseptif almaya başlamadan önce anormal gonadal fonksiyon gösteren kadınların kaç tanesinde post-pill hipogonadal hiperprolaktineminin geliştiği bilinmemektedir. Oral kontraseptiflerin kullanılması ile hiperprolaktineminin meydana gelebileceğini söylemek mümkün değildir. Ancak östrojenler PRL konsantrasyonunu artırmaktadırlar. Sadece 50 mikrogram ethinyl oestradiol içeren kombine ilaç kullanan kadınların çoğunda hipeprolaktineminin meydana gelmediği ileri sürülmüştür (4).

Bugünkü bilgilerimize göre etiyojisi ne olursa olsun PRL'in normal değerinin üzerinde bulunması halinde kadında infertilite söz konusu olmaktadır.

Hiperprolaktineminin kadındaki infertiliteye etki mekanizmasını günümüze kadar yapılan araştırmaların ışığı altında üç grupta toplamak mümkündür.

1. Anovulasyona neden olması,
2. Korpus luteum defektine neden olması,
3. Hipofizde PRL salgılayan adenom nedeni ile gebelikte sorunlar çıkarması.

Anovulatuvar siklusta, ya LH'in peak yapmaması veya PRL'in sirkülasyonda yüksek düzeyde bulunmasıyla progesteron fazı gerçekleşmemekte ve basal temperatur monfazik olarak devam etmekte, ovulasyon olmamaktadır. Bu gibi olgularda menstrüasyon görülebilir. Bu kanama az miktarda olup, endometriumda östrojen çekilmesine bağlı olmaktadır.

Korpus luteum yetersizliği olayı ve bunun meydana getirebileceği sonuçlar ilk defa endometrium patolojisi açısından değerlendirilmiş ve ovulasyon-infertilite ilişkisi ortaya konmuştur (3).

Yapılan çalışmalar ile korpus luteum yetersizliğinin infertilite vakalarında % 3.5-35 oranında rol oynadığı ortaya konmuştur.

1975 yılında Wenner (18), hiperprolaktineminin bir neden olarak korpus luteum yetersizliğinde rolü olacağını ileri sürmüş ve bu kadınlarda PRL seviyesini düşüren ilaçların kullanımı ile büyük bir oranda gebelik meydana geldiğini yayınlamışlardır.

Daha öncede belirttiğimiz gibi, hipeprolaktinematik hastaların büyük bir çoğunluğunda hipofiz tümörünün bulunduğu bildirilmektedir. PRL'in yüksekliği ya hastanın kullandığı ilaç tedavisine veya radyolojik muayenede sellada herhangi bir anormallik göstermeyen mikroadenomlardan kaynaklandığına inanılmaktadır. Gebelik esnasında mikroadenomlar tedrici bir şekilde büyüyerek optik kiasmaya bası ile çeşitli rahatsızlıklar ortaya çıkartabilmektedir (3,4).

Hipofizde yerleşen tümörlerin büyük bir çoğunluğu mikroadenom vasfında olup, bunlar hipogonadizm dışında herhangi önemli bir endokrin bozukluğa neden olmamaktadırlar.

Araştırmalarda mikroadenom varlığında tümörün lokal olarak disseksiyonu sonucu endokrin bozukluklarla birlikte hipogonadizmde tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Ancak selektif olarak mikroadenomların disseksiyonunda komplikasyon olarak postoperatif dönemde hipopituitarizm insidansının yüksek olduğu da yayınlanmıştır (4).

Basal PRL seviyesinin ölçülmesi hipofiz tümörünün varlığında bir kriter olabilmektedir. Ortalama 200 ng/ml seviyesinde ise hastada hipofiz tümörü vardır denilebilir.

Ancak günümüzde gelişen teknik imkanlar sayesinde bilgisayarlı tomografi ile artık mikroadenomlar dahi kolayca tespit edilebilmektedir.

Hiperprolaktinemiye Bağlı Siklik Bozuklukların Mekanizması :

Kadınlarda ovulatuvar siklusa veya normal PRL düzeylerine karşın galaktore mevcut olabilir. Bununla beraber plasma PRL konsantrasyonları yükseldikçe düzensiz menstrüel kanama veya luteal fonksiyon yetersizliği gibi bozukluklardan anovulatuvar sikluslar ve amenoreye kadar değişen çeşitli siklus bozuklukları meydana gelmektedir.

Araştırmalara göre 60 ng/ml nin üstündeki değerler mutlaka amenoreye yol açmaktadır (3). Bu nedenle hiperprolaktineminin başlangıçta over fonksiyonlarının etkilenmesine yol açarak daha sonra ise siklus merkezinde bir süpresyona neden olarak siklik aktiviteyi etkilediği düşünülmektedir.

PRL'in korpus luteum üzerindeki etkilerini gösteren çeşitli deneysel ve klinik bulgular mevcuttur. Deney hayvanlarında luteal fonksiyonun devamı için PRL hormonunun gerekli olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PRL salgılatıcı özelliklere sahip bir nöroleptik ilaç olan sulpirid ile oluşturulan hiperprolaktinemi, hipertermik fazın kısılmasına ve korpus luteumda progesteron sekresyonunun azalmasına neden olmaktadır.

Bohnet ve arkadaşları (5), ovulasyonun meydana gelmesi için belirli düzeylerde dalgalanma gösteren gonadotrophin sekresyonunun gerekli olduğu gerçeğinden hareket ederek, TRH ile oluşturulan hiperprolaktineminin normal kadınlarda LH pulsatilesini bozduğunu ilk olarak gösteren araştırmacılarıdır. Gerçekten de idiopatik hiperprolaktinematik kadının klomifen stimülasyonuna, LH salgısı ile cevap vermemeleri ile de doğrulanmaktadır. Hiperprolaktinematik amenore halinde progesteron reseptörlerinin rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Hiperprolaktinemide Bromocriptine Tedavisi:

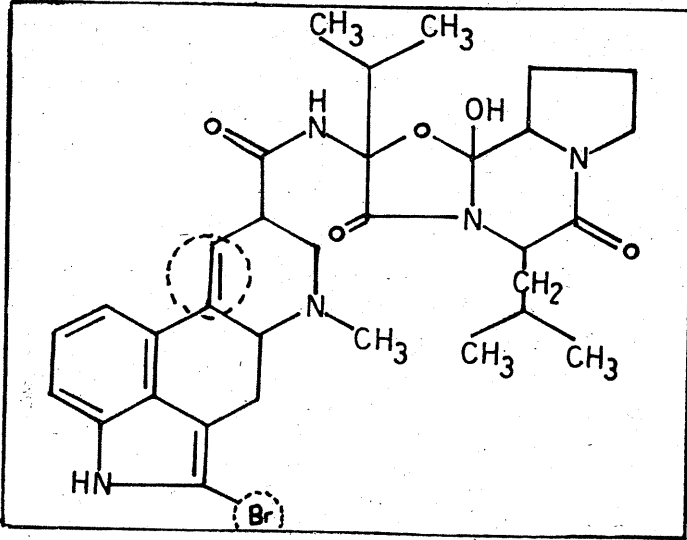
Dopamine ve dopamine agonisti ajanların PIF gibi direkt olarak PRL sekresyonunu inhibe ettiği bugün artık bilinmektedir. (4,11,17). Dopamine agonisti olan ajanlar;

- Bromocriptine,
- Lergotriole,
- Lisuride
- Metergoline şeklindeki ergot alkaloidleridir.

Bu ajanlardan bromocriptine (BCR), klinik çalışmalarda kullanılmış ve gözlem sonuçlarında yüksek bir başarı elde edildiği ortaya konmuştur.

"Claviceps purpura" adlı mantardan elde edilen çavdar mahmuzunun birkaç yüzyıldan beri laktasyon inhibisyonu için kullanıldığı biliniyordu (11). 1958 yılında Shelesnyak (13), ergot alkaloidi karışımı olan ergotoxin'in hipofizden PRL sekresyonunu inhibe ettiğini öne sürmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda, kardiovasküler sistem üzerine yan etkisi en az olan Ergobromocriptine geliştirilmiştir.

Ergobromocriptin'in kimyasal yapısı aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1. Ergobromocriptin'in kimyasal yapısı.

Ergobromocriptine (2-Br-Alfa-ergocriptine-mesylate, CB-154, Bromocriptine, PARLODEL) peptit yapısında yarı sentetik bir ergot alkaloididir. Molekül ağırlığı 654.5 dir. Genellikle mesylate tuzu şeklinde kullanılır.

Bromocriptin'in PRL salgılanmasındaki/Etki Mekanizması:

Ergot alkaloidlerinin bir çoğu PRL salgısını baskılar. Bromocriptin'in bu konudaki etki mekanizması iki ayrı görüş ile izah edilmektedir (2,4,11,17).

1. BCR, direkt olarak hipofiz ön lobunda PRL imal eden hücreler üzerine baskılayıcı etki yapmaktadır.

2. BCR, hipotalamus seviyesinde baskı yaparak PRL salgısını inhibe etmektedir.

BCR geliştirilene dek PRL inhibitörü olan etkin bir ilaç yoktu. Bazı çalışmalarda L-Dopa'nın plazma PRL düzeyini düşürdüğü bildirilmişti. L-Dopa'nın yarı ömrünün çok kısa olması, daha uzun etki süresi olan ve PRL salgılanmasını daha etkin olarak denetleyebilecek yeni bir ilaca gereksinme doğurdu.

Bu amaçla geliştirilen BCR'nin serum PRL seviyelerinin ayarlanmasında oldukça etkin olduğu saptanmıştır.

Sebebi ne olursa olsun, yükselmiş olan PRL seviyesi BCR tedavisi ile normale inerek bozulmuş olan ovaryal siklus ile birlikte galaktorede kesilmektedir. Siklik aktivitenin normale dönmesi için genellikle 2 aylık bir BCR tedavisi gerekli olmakla birlikte bazı durumlarda tedaviye 7 aya kadar devam etmek gerekebilir (4).

Bromocriptine (Parlodel), tedavinin başlangıcında ender de olsa görülebilen mide bulantısı, kusma veya postural hipotansiyon gibi yan tesirleri önlemek amacıyla tedricen artırılan dozlarda verilmeli ve ilaç daima yemekle birlikte alınmalıdır.

Tedaviye gece alınan 1.25 mg veya 2.5 mg'la başlanır ve toplam günlük doz 3 defa 2.5 mg'a (3x1 tablet) ulaşmaya kadar 3-4 günde bir, 2.5 mg artırılır. Günde 3x2.5 mg vakaların çoğunluğunda yeterlidir. Ancak çok nadir vakalarda günlük dozun 15 veya 30 mg'a çıkartılması gerekebilir. BCR tedavisinin erken olarak kesilmesini takiben hipogonadizmle birlikte galaktorede sıklıkla nüks etmektedir (4,8).

Şimdi kliniğimizde hiperprolaktinematik hipogonadizm sendromu tanısı konan ve değerlendirilen olgularımızı anlatmak istiyorum.

Hastanemizde PRL tayini yapılamaması ve tedaviye alınan hastaların kontrol gelmesinin sağlanmasındaki güçlükler olguların tam olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Galaktore olmadan da PRL'in yüksek olarak bulunabileceği tabiidir. Ancak daha öncede belirttiğimiz gibi PRL tayini yapamamız nedeniyle galaktoreyi hiperprolaktineminin bir bulgusu olarak kabul ettik ve bu noktayı göz önüne alarak olguları değerlendirdik.

Ocak 1980-Mart 1984 tarihleri arasında polikliniğimize müracaat eden toplam 16 362 jinekolojik hasta arasında 34 vakaya Galaktore-Amenore sendromu tanısı konmuştur. Bu sendromun tüm hastalara göre oranı % 0.3 olarak bulunmuştur. Aynı yıllar içinde infertilite olgularına göre bu oran ise % 3.7 olarak tesbit edilmiştir.

Şimdi de tanı konan olgularımızın bir takım özelliklerine değinmek istiyorum.

Olgularımızdaki yaş ortalaması 25.94 olup, bunlarda en küçük 18, en fazlada 34 yaşında idiler.

Parite yönünden değerlendirdiğimizde; % 58.8 hasta hiç doğum yapmamış, % 41.2 oranında hastada 1 veya 1 den fazla doğum yapmıştı. Vakalarımızın hiç birinde grand mültipar yoktu.

Hastalarımıza yaptığımız özel muayene yöntemlerinden Sella Turcica grafisini tüm vakalarımıza uyguladık. Bunlardan 10 olguda (% 29.4) hipofiz tümörü tesbit edilmiş olup 24 olguda ise (% 70.6) radyografide herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Galaktore-Amenore sendromu tanısı koyduğumuz olgulardan 12'sine (% 35.3) endometrial biyopsi yapıлып, endometrium mikroskopik olarak değerlendirildi. Sonuçlar; 4 olguda Parsiyel Hiperplazi, 2 olguda Atrofik Endometrium, 3 olguda Kistik Glandüler Hiperplazi ve yine 3 olguda da Glandüler hiperplazi rapor edildi.

Sella grafisinde tümör tespit ettiğimiz 10 olgu için operasyon tavsiye edilmiş olup, ilgili kliniğe sevk edilmiştir. Diğer vakalarımızın hepsine Bromocriptine tedavisi uyguladık.

Maalesef hastalarımızın büyük bölümünün kontrole gelmesi ve sonuçtan bizi haberdar etmesi sağlanamıştır.

Kontrole gelen hastaların 4'ünde bromocriptine kullanılmasının 2. ci ayında menstruasyon başlamış ve galaktorenin kesildiği gözlenmiştir. 2 olguda ise tedavinin 5. ci ayında galaktore-amenore şikayetleri kaybolmuştur. Yine olgularımızdan 3'ü bromocriptine tedavisi sonucu gebe kalıp kliniğimizde miadında canlı doğum yapmışlardır. Aynı şekilde Primer infertilite, Galaktore-Amenore sendromu tanısı konulan diğer bir vakamıza da bromocriptine tedavisi uygulamasını takiben gebelik teessüs etmiş olup, mevcut bu vakamız halen 8 aylık gebe bulunmaktadır.

Infertilite şikayetleri ile müracaat edip, galaktore-amenore sendromu tanısı koyduğumuz hastalardan 10 olgu devamlı kontrollere gelmiş olup, Bromocriptine tedavisi ile 4 kadında (% 40) gebeliğin oluştuğu gözlenmiştir.

The Place of Hyperprolactinaemia in Infertility and Hyperprolactinaemic Hypogonadism Syndroms.

SUMMARY

Prolactin is unique among the anterior pituitary hormones being predominantly under inhibitory control from the hypothalamus.

Hyperprolactinaemia is a common cause of ovarian dysfunction: infertility, amenorrhoe, oligomenorrhoe, menorrhagia or regular menstruation with anovulation or a deficient luteal phase.

Bromocriptine, a dopamine receptor agonist, acts as a functional analogue of the prolactin-inhibiting factor of the hypothalamus directly on the pituitary cells to lower prolactin secretion, returning circulating prolactin levels to normal. Normalization of prolactin levels is associated with a prompt return of gonadal function to normal.

We evaluated respectively the patients who have galactorrhoea-amenorrhoea syndromes related to hyperprolactinaemia in our clinic between 1980-1984 years.

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

1. Archer, D. F.: Physiology of prolactin. Cl. Obstet. Gynecol. 23, 2: 325-333, 1980.
2. Arisan, K.: Kadın Hastalıkları. Çeltüt Matbaacılık Koll. Şti. İstanbul, 1983.
3. Atasü, T., Kösebay, D., Aksu, F. M.: Hiperprolaktinemi ve korpus luteum yetersizliği. Zeynep-Kâmil Tıp Bülteni, Özel Sayı. 1982.
4. Besser, G. M.: Hyperprolactinaemia-hypogonadism syndromes. The Med. j. Australia Special Supp. 4: 14-17, 1978.
5. Bohnet, H. G., Dahlen, H. G.: j. Clin. Endocrinol. 1976, 42: 132.
6. Bohnet, H. G., Dahlen, H. G., Schneider, H.P.G.: Hyperprolactinemia and pulsatile LH fluctuation. Acta Endocrinol. (Kbh) 184 (Suppl): 109, 1974.
7. Grandison, L., Guidott, A.: Regulation of prolactin release by endogenous opiates. Nature 270: 357, 1977.
8. Gürgüç, A., Cengiz, L., Yıldırım, M.: Klinik uygulamamızda Bromocriptine ile aldığımız sonuçlar. Cerrahpaşa Tıp Fak. dergisi, Özel Sayı. 13: 50, 1982.
9. Hökfelt, T., Fuxe, K.: Effect of prolactin and ergot alkaloids on the tuberoinfundibuler dopamine (DA) neurons. Neuroendocrinol. 9: 100-122, 1972.
10. Hwang, D., Guyda, H., Friesen, H.: Purification of human prolactin. J. Biol. Chem, 247: 1955, 1972.
11. Kochenour, N.K.: Lactation suppression. Cl. Obstet. Gynecol. 23, 4: 1045-1059, 1980.
12. Nicoll, C. S.: Physiological actions of prolactin. In Greep RO, Astwood EB (eds). Handbook of Endocrinology. Vol. IV, Part: 2, Washington, DC, American Physiological Society, 1974.
13. Shelesnyak, M. C.: Maintenance of gestation in ergotoxine treated pregnant rats by exogenous prolactin. Acta Endocrinol, 27: 99, 1958.

14. Shome, B, Parlow, A.: Human pituitary prolactin (hPRL). *J. Cl. Endocrinol. Metab.* 45: 1112, 1977.
15. Synder, P. j., Daughaday, W. H.: Thyroid hormone inhibition of prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J. Cl. Invest.* 52: 2324-2328, 1973.
16. Thorner, M. O., Besser, G. M.: In prolactin and human reproduction, Crosignani, P. G., Robyn, C (eds), Academic Press London, 285, 1977.
17. Uslu, M.: Kadında Önemli Genital Sendromlar. Atatürk Üniversitesi Basımevi. Erzurum, 1982.
18. Wenner, R.: Les antiprolactines. *Actualites gynecologiques*, sixième série. 91, 1975.
19. Wise, j., Morris, M., Handwerker, S.: Measurement of prolactin. *Cl. Obstet. Gynecol.* 23, 2: 315-323, 1980.
20. Yavaşca, A., Sayın, M.: Bromocriptin'in Kliniğimizde Uygulanması. *Zeynep-Kâmil Tıp Bülteni. Özel sayı.* 39, 1982.