

Farmakolojik Hiper-prolaktinemi

Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ (*)

ÖZET

Bu yazıda, tedavide kullanılan bazı ilaçlara bağlı olan farmakolojik hiper-prolaktinemi ile ilgili literatür verilerinden yararlanılarak yapılan bir derleme sunulmuştur.

Bazı ilaçlar ve endojen maddeler prolaktin sekresyonunu stimüle veya inhibe etmektedirler. Prolaktin sekresyonu üzerine etkili olabilecek ilaçları önceden bilmekte yarar vardır. Böylece bazı hastalıkların tedavisi esnasında ortaya çıkabilecek amenore, galaktore ve infertilite tablolarında etyolojik yanılığa düşülmemiş olunacaktır.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

In this article, the pharmacological hyperprolactinemia, due to some drugs used for the therapy, has been presented with the help of recent related literature.

Some drugs and endogenous substances can inhibit or stimulate prolactin secretion. It is a benefit to know the substances which are effective on prolactin secretion. In this way, it will be possible not to make any etiologic mistake in the cases of amenorrhea, galactorrhea and infertility.

Hipotalamus tarafından salgılandığı düşünülen bir faktörün, hipofiz seviyesinde prolaktin (PRL) salgılanmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Bu faktör "Prolaktini inhibe edici faktör" (Prolactin inhibiting factor, PIF) olarak isimlendirilmiştir¹.

Giderek katekolaminlerin, özellikle Dopamin'in fizyolojik şartlarda PIF olduğu kabul edilmiştir^{2,3}. Bu biyojen aminler hipofizdeki laktotrop hücreler üzerine direkt etkiyle hem in vivo hem de in vitro olarak PRL salgılanmasını inhibe etmektedirler³.

Bazı hipotalamik sübstanlar ise PRL salgılanmasını stimüle etmektedir. Bunlardan TRH (Thyrotropin releasing hormone), sadece TSH (Thyroid stimulating hormone) deşarjını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda PRL salgılanmasını da stimüle eder. Hipofizdeki tireotrop ve laktotrop hücrelerde aynı TRH reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir¹.

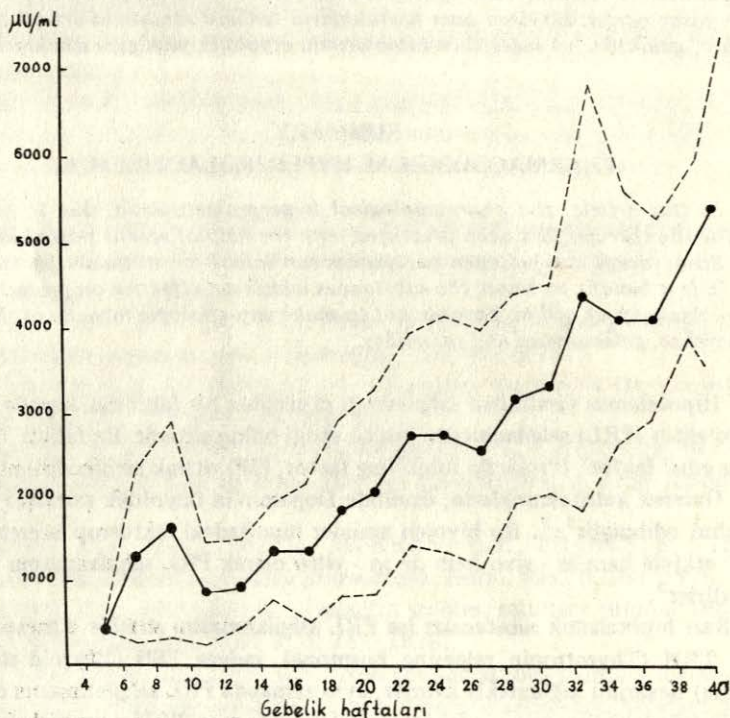
(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü Uzman Asistanı.

Buna karşılık Somatostatin (Somatotrop hormonu inhibe eden faktör) de PRL salgılanmasını az da olsa inhibe etmektedir⁴.

Diğer yandan Serotonin, ya hipofiz üzerine direkt etkiyle ya da hipotalamus üzerinden olan indirekt etkiyle PRL salgılanmasını stimüle etmektedir⁵.

Bu endojen sübstansların yanında tedavide kullandığımız bazı ilaçlar da hiperprolaktinemiye sebep olabilmektedirler. Bunlar, farmakolojik hiper - prolaktinemi gurubunda incelenmektedir.

Östrojenler, hayvanlarda olduğu gibi, insanlarda da PRL sekresyonunun kontrolünde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir^{2,3,6-8}. Östrojenlerin PRL sekresyonu üzerine olan stimulan etkisi kadınlarda daha belirgindir: Dolaşımdaki PRL seviyesi pubertede yükselmeye başlamakta, cinsel olgunluk çağında - menstrüasyon siklusu boyunca ufak dalgalanmalar yapmasına rağmen - yüksek olarak devam edip, menapozda tekrar düşük seviyelere inmektedir. Dolaşımdaki prolaktinin bu varyasyonları tamamen östrojenlerinkine paraleldir^{3,9,10}. Gebelik esnasında da kandaki PRL seviyesi miada kadar giderek artmaktadır (Şekil: 1). Bu trase de östrojen traselerine paraleldir^{2,3,6}.



Şekil: 1— Gebeliğin değişik haftalarında maternal dolaşımda ölçülen serum PRL değerleri: Düz çizgi, ortalama değerleri; kesikli çizgiler ± 1 Standart sapmayı göstermektedir.

P. Franchimont ve ark.⁶dan.

Rhesus cinsi maymunlarda gebelikte fazla östrojen yapımı olmamaktadır. Bu maymun cinsinde, gebelik boyunca PRL seviyelerinin hiç yükselmemesi ilginçtir^{1 1}. Buna karşılık şempanze türü maymunlarda, gebelik boyunca tıpkı insanlarda olduğu gibi, giderek artan miktarlarda östrojen sentez edilmektedir. Şempanzelerin gebelikleri esasındaki PRL seviyeleri de östrojenlerle paralellik göstermektedir^{1 2}.

Nihayet, hipofizer tümörü olmayan amenoreli kadınlarda, kandaki ortalama PRL değerleri, normal menstrüasyonlu kadınlardaki PRL değerlerinden çok düşük olarak bulunmuştur^{1 3}. Bütün bu incelemeler, kadınlardaki PRL sekresyonu üzerine, endojen östrojenlerin ne denli etkin role sahip olduklarını göstermektedir.

Östrojenlerin PRL sekresyonu üzerine olan etkisi deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir: Düzenli menstrüasyonları olan kadınlara bütün menstrüasyonları süresince, per-os olarak, günde 50µg etinilöstradiol verildiğinde, PRL seviyelerinde herhangi bir değişiklik ortaya çıkartılamamıştır. Oysa ki, etinilöstradiol dozu günde 100-200 µg'a çıkartıldığında, kandaki PRL seviyelerinde anlamlı yükselmeler gözlelenebilmiştir¹.

Sık olarak kullandığımız östro - progestatif tipteki oral kontraseptifler 50 µg etinilöstradiol içermektedirler. Bu dozlardaki günlük etinilöstradiol'ün düzenli menstrüasyon gören kadınlarda PRL seviyesini etkilemediği görülmüştü. Şayet bu kadınlarda aşırı bir endojen östrojen sentezi mevcutsa veya hedef organlardaki östrojen reseptörlerinin aşırı hassasiyeti söz konusu ise, normal kadınlarda hiçbir etkisi olmayan 50 µg/gün'lük etinilöstradiol, bu tip kadınlarda PRL salgılanmasını arttırabilecektir.

NETTER'e göre, fonksiyonel olarak normal olan kadınlarda dopaminerjik tonus dominanttır. Bu dopaminerjik etki, lüteinizan hormon salgılanmasını stimüle eden hormon (LRH) ve PIF yapımını ve salgılanmasını sağlar. O halde gonadotrop fonksiyonların stimülasyonu, PIF'in stimülasyonu; dolayısıyla PRL sekresyonunun inhibisyonu demektir^{1 4}. Oral kontraseptiflerle gonadotropinlerin, diğer bir deyimle gonadotropik etkinin blokajı sağlanınca, PIF yapımı azalmakta, sonuç olarak hiperprolaktinemi ortaya çıkmaktadır. Nitekim SHEARMAN ve SMITH'in istatistiksel bir çalışmalarında, sekonder amenore-galaktore olgularının % 40'ında etyolojik sebep olarak oral kontraseptifler sorumlu tutulmuştur^{1 5}.

SEKI ve ark., amenoresi olmayan, fakat steril olan kadınlarda, fertil kadınlara oranla daha yüksek PRL seviyeleri elde ettiklerini bildirmektedirler. Bu hiperprolaktinemi hastalarının bazılarında klomifen sitrat ile başarılı sonuçlar elde etmişler ve klomifen sitratın serum PRL seviyelerini azaltarak iş gördüğünü savunmuşlardır^{1 6}.

İster endojen olsun, ister dışardan verilsin, yüksek doz östrojenler organizmada PRL salgılanmasını arttırmaktadırlar. Meydana çıkan bu hiperprolaktinemi seküel steroidlerin, özellikle östrojenlerin LH(Lüteinizan hormon) sekresyonu üzerine olan pozitif feed-back'ini maskeleyebilir². Diğer taraftan klomifen sitratın tedavi edici özelliği, reseptörler seviyesinde östrojenlerle kompetisyona girmesinden ileri gelmektedir^{1 7}. Öyleyse, klomifen sitrat, yüksek seviyelere ulaşmış olan östrojenlerin hiperprolaktinemi yapmasına engel olarak, SEKI ve ark.'in bildirdikleri gibi bazı olgularda iyi sonuç vermektedir.

Kadınlarda progesteronun PRL sekresyonu üzerine olan etkisi, östrojenler kadar açık değildir ve çelişkili verilen mevcuttur. Günde 10 mg norethisteron acetate veya 2,5 mg d-norgestrol veriler kadınlarda dolaşımdaki PRL seviyelerinde anlamlı değişme saptanamamıştır^{1 8}. Buna karşılık, bir sentetik progesteron olan Ro 6-5403 (La Roche, Basel), normal menstrüasyon gören kadınlara 4 mg/gün, post - menapozal dönemdeki kadınlara 2 mg/gün verildiğinde, PRL seviyelerinde anlamlı artışlar olduğu görülmüştür^{1 9}. Yine bir sentetik progesteron olan ve uzun süreli ovülasyon inhibitörü olarak kullanılan medroxyprogesterone acetate (MPA)'ın serum PRL seviyelerini bazan arttırabildiği gösterilmiştir^{2 0}. Diğer taraftan PEREZ-LOPEZ ve ROBYN, kontrasepsiyon amacı ile 13 haftada bir (150 mg IM) veya 26 haftada bir (300-400 mg IM) MPA alan kadınlarda PRL seviyelerinde herhangi bir değişme saptayamadıklarını bildirmişlerdir^{1 9}.

Günümüzde progesteronun serum PRL seviyelerini nasıl ve hangi mekanizma ile etkilediği açık olarak belirli değildir ve bu konu açıklanmaya muhtaçtır.

Genel anlamda nöroleptikler, anti - depressifler ve trankilizanlar, bazan hiperprolaktinemiye ve galaktoreye sebep olmaktadır. Bu ilaçların birçoğu hipotalamus seviyesinde Dopamin antagonisti olarak görev yapmaktadır. Ya hipotalamus üzerine direkt etkiyle dopamin'i (yani PIF'i) azaltarak, ya da hipofizdeki laktotrop hücreler seviyesinde dopamin reseptörlerini bloke ederek aşırı PRL salgılanmasına yol açmaktadırlar^{2 1}. Hatta FRANTZ, bu tür ilaçların aktivitelerini değerlendirmek için düzenli olarak serum PRL seviyelerinin ölçülmesini önermektedir^{2 1}.

İnsanlarda normal PRL değerleri çok düşük miktarlardadır. Bu yüzden prolaktinin, kadınlarda üreme fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırmak için, deneysel hiper - prolaktinemi tabloları ortaya çıkarmak gerekmektedir. Bu amaçla önceleri TRH kullanılmıştı. Fakat istenmeyen yan etkilerinin fazla olmasından dolayı eski değerinden çok şey kaybetmiştir. Günümüzde dopamin antagonisti droglar kullanılmaktadır. Selektif bir dopamin antagonisti olan sülpirid (Sulpiride, Dogmatil) bu deney için en uygun olan drogtur. Çünkü sülpirid çok yüksek dozlarda (4 mg/kg) kullanılsa bile istenmeyen hiç bir yan etki göstermemektedir. Üstelik, LH, FSH, somatotrop hormon, tireotropin ve kortizol seviyelerinde hiç bir değişme yapmamakta, sadece bazal PRL değerlerini önemli ölçüde yükseltmektedir^{2 2}.

Sonuç olarak, tedavide kullanılan bazı ilaçların hiper - prolaktinemiye sebep olabildiklerini gözden uzak tutmamalıdır. Bu tür ilaçların yukarıda belirtilen yan etkilerini bilmek, daha sonra ortaya çıkabilecek amenore, galaktore ve infertilite tablolarında etyolojik yanılığa düşmemizi önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. ROBYN, C. : Interrelations between prolactin and hypothalamo-hypophysis-thyroid axis: a review. In: Proceedings of the first international symposium on basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones, Eds. A.L.Charro Salgado, R. Fernandez Durango and J.G. Lopez Delcampo, Int. Cong. Ser., No: 374, 1976, pp: 319-342.
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. COPINSCHI, G., LECLERCQ-MEYER, V., VIRASORO, E., L'HERMITE, M., VANHAELST, L., GOLDSTEIN, J., LECLERCQ, R., FERY, F., ROBYN, C. : Pituitary and extrapituitary effects of somatostatin in normal man, *Horm. Metab. Res.*, 8: 3, 226 - 231, 1976.
5. KAMBERI, I.A., MICAL, R.S., PORTER, J.C. : Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin, *Endocrinology*, 88, 1288 - 1293, 1971.
6. FRANCHIMONT, P., DOURCY, C., LEGROS, J.J., REUTER, A., VRINDTS-GEVAERT, Y., VAN CAUWENBERGE, J.R., REMACLE, P., GASPARD, U., COLIN, C. : Dosage de la prolactine dans les conditions normales et pathologiques, *Ann. Endoc.(Paris)*, 37: 3, 127 - 156, 1976.
7. MEITES, J. : Control of prolactin secretion in animals. In: *Human Prolactin*, J.L. Pasteels et C. Robyn Eds. *Int. Congr. Ser.*, No: 308, *Excerpta Medica*, edit., Amsterdam, 1973. pp: 105 - 118.
8. ROBYN, C., VEKEMANS, M., DELVOYE, P., PEREZ - LOPEZ, F.R., CAUFRIEZ, A., L'HERMITE, M. : Prolactin and fertility control in woman. In: *Proceeding of the Third International Symposium on Growth Hormone and Related Peptides*, A. Pecile and E.E. Muller Eds., *Int. Congr. Ser.*, No: 381, 1976, pp: 396 - 406, *Excerpta Medica* ed., Amsterdam.
9. GUYDA, H. J., FRIESEN, H.G. : Serum prolactin levels in humans from birth to adult life, *Pediat. Res.*, 7, 534 - 540, 1973.
10. VEKEMANS, M., ROBYN, C. : Influence of age on serum prolactin in women and men, *Brit. Med. J.*, 4, 738 - 739, 1975.
11. FRIESEN, H., HWANG, P., GUYDA, H., TOLIS, G., TYSON, J., MYERS, R. : A radioimmunoassay for human prolactin. In: *Prolactin and Carcinogenesis*, Eds: A.R. Boyns and K. Griffiths, *Alpha Omega*. Alpha Publishing, Cardiff, 1972, pp: 64 - 97.
12. REYES, F.I., WINTER, J.S.D., FAIMAN, C., HOBSON, W.C. : Serial serum levels of gonadotrophins, prolactin and sex steroids in the nonpregnant and pregnant chimpanzee, *Endocrinology*, 96, 1447 - 1455, 1975.
13. ROBYN, C., DELVOYE, P., NOKIN, J., VEKEMANS, M., BADAWI, M., PEREZ - LOPEZ, F.R., L'HERMITE, M. : Prolactin and human reproduction. In: *Human prolactin*. Eds: J.L. Pasteels and C. Robyn, *Int. Congr. Ser.*, No: 308, *Excerpta Medica*, ed., Amsterdam, 1973, pp: 167 - 188.
14. NETTER, A. : L'hypothalamus gonadotrope. I. Données récents sur l'anatomie et l'histo - physiologie de l'hypothalamus, *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 5, 1057 - 1067, 1976.
15. SHEARMAN, R.P., SMITH, I.D. : Statistical analysis of relation-ship between oral contraceptives, secondary amenorrhoea and galactorrhoea, *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 79, 659, 1972.
16. SEKI, N., SEKI, M., OKUMURA, T., HUANG, K.E. : Effects of Clomiphene citrate on serum prolactin in infertile women with ovarian dysfunction, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 124, 125 - 128, 1976.

17. NOVAK, E.R., JONES, G.S., JONES, H.W. : *Gynécologie Pratique*, 8^e édition, Paris, Maloine S.A. Ed. 1970, p: 571.
18. VEKEMANS, M., DELVOYE, P., L'HERMITE, M., ROBYN, C. : *Evolution des taux sériques de prolactine au cours du cycle menstruel*, C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. : D., 275, 2247, 1972.
19. PEREZ — LOPEZ, F.R., ROBYN, C. : *Studies on human prolactin physiology*, *Life Sci.*, 15: 4, 599 - 616, 1976.
20. L'HERMITE, M., DELVOYE, P., NOKIN, J., VEKEMANS, M., ROBYN, C.: *Prolactin and Carcinogenesis*, *Alpha Omega Alpha*, Cardiff, 1972, p: 81.
21. FRANTZ, A.G. : *Prolactin*, *N. Engl. J. Med.*, 298: 4, 201 - 207, 1978.
22. L'HERMITE, M., DENAYER, P., DEGUELDRE, M., GOLDSTEIN, J., VANHAELST, L., ROBYN, C. : *Use of sulpiride as a specific stimulatory agent of pituitary prolactin*. *International Symposium on Growth Hormone and Related Peptides*, Milan, September, 1975.