

Fizyolojik Hiper-prolaktinemi Üzerine Yeni Görüşler

Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ (*)

ÖZET

Gebelik boyunca giderek artan serum prolaktin, doğumdan sonra, şayet anne çocuğunu emziriyorsa, uzun süre yüksek olarak kalır. Her emzirme işleminden sonra prolaktin seviyelerinde ani yükselmeler meydana gelmektedir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yükselen prolaktinin kansere karşı meme dokusunu koruduğu iddia edilmektedir.

Bu yazıda, gebelik esnasında ve laktasyon döneminde görülen fizyolojik hiper-prolaktinemi ile ilgili literatür verilerinden yararlanılarak yapılan bir derleme sunulmuştur.

SUMMARY

NEW CONCEPTS ON PHYSIOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

The serum prolactin level taht increases during pregnancy, will be high for a long time, if the mother feeds her baby after delivery. After every feeding, the prolactin levels make a pick. It is proposed that the rising prolactin in pregnancy and lactation can protect the mammary tissue against cancer.

In this article physiological hyperprolactinemia which in seen during pregnancy and lactation, has been presented with the help of recent related literature.

Gebelik esnasında, serum prolaktin (PRL) seviyesi giderek artan bir şekilde yükselir. Bu PRL seviyeleri östrojenlerle paralellik göstermektedir. Termdeki bir gebede tesbit edilen serum PRL değerleri, aynı kadınların gebelikten önceki değerlerinden 5-10 kere daha yüksektir¹⁻⁶.

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

Doğumdan sonra, eğer anne emzirmiyorsa, serum PRL seviyesi hızla düşmeye başlar ve yaklaşık 2 hafta içinde gebe olmayan ve emzirmeyen kadınlardaki ortalama PRL değerlerine iner. Şayet anne emziriyorsa, serum PRL seviyeleri yüksek olarak kalır^{7,8}. Diğer taraftan her emzirme işleminden sonra PRL seviyelerinde anlamlı sıçramalar olmaktadır (Şekil: 1). Her emzirmede tesbit edilen bu PRL yükselmelerinin, meme başından kalkan nöro - endokrin bir refleksle meydana geldiği savunulmuştur^{3,4,9,10}. Bu konuda FRANTZ³, sadece nöro - endokrin refleksin rolü olduğunu, anne - çocuk arasındaki psişik faktörlerin hiç bir rolü olmadığını ileri sürmektedir. Hatta bu ötüre göre, post - partum dönemde bulunmayan, normal menstrüasyon gören kadınların üçte birinde, meme başının uyarılmasıyla PRL deşarjı olabilmektedir. Buna karşılık ROBYN, post - partum dönemdeki kadınlara, çocuğunu göstermeksizin, "ağlayan çocuk sesi" dinlettiği zaman bile, PRL deşarjı olabildiğini kanıtlayarak, her emzirmeden sonra ortaya çıkan PRL sıçramalarında, meme başından kalkan nöro - endokrin refleks kadar, anne - çocuk arasındaki psişik bağlantının da rolü olduğunu iddia etmektedir¹¹.

Her emzirmeden sonra görülen PRL deşarjı, post - partum 3 ay içinde giderek kaybolmaktadır. Laktasyon normal olarak devam ettiği halde, emzirmelerden sonra artık PRL sıçramaları tesbit edilememektedir¹²⁻¹³.

Annelerin çocuklarını 2 yıl emzirdiği Orta Afrika'nın bir bölgesinde (Lwiro, Zaire), çocuklarını emziren kadınlardaki PRL seviyeleri 15-18 ay müddetle, emzirmeyen ve gebe olmayan kadınlardaki PRL seviyelerinden yaklaşık 3 kere daha yüksek olarak devam etmektedir. Bu kadınlarda serum PRL değerleri post - partum 18-21'inci aylar civarında normal değerlere inmektedir (Şekil: 2). Aynı bölgede doğumlar arasındaki süre yaklaşık 36 ay civarındadır. Doğumlardan bir yıl sonra, çocuklarını bu şekilde emziren kadınların % 80'i hâlâ amenoreiktirler. Post-partum ikinci yılda amenore oranı % 20'ye düşmektedir².

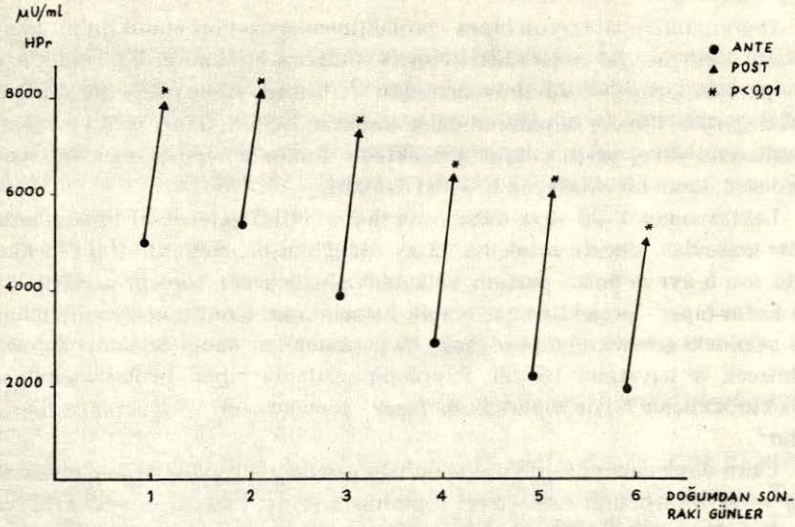
Aynı araştırma aşağıdaki önemli hususların ortaya çıkmasını da sağlamıştır:

1. Çocuklarını emziren kadınlarda hiper - prolaktineminin kaybolması ile amenorenin ortadan kalkması arasında açık bir paralellik bulunmuştur (Şekil: 3).

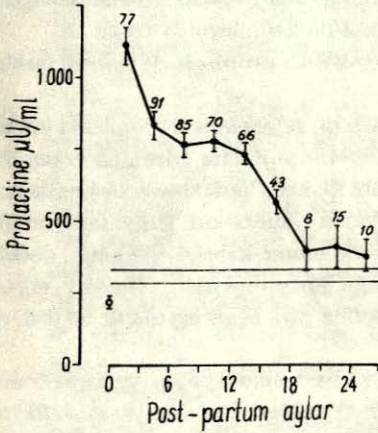
2. Çocuklarını emziren ve amenoresi olan kadınlardaki PRL seviyeleri, emziren fakat adet gören kadınlardaki PRL seviyelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aradaki fark özellikle post - partum birinci yılda daha belirgindir.

3. Post - partum üçüncü aydan sonra, her emzirme, PRL seviyesinde sıçramalara sebep olmasa bile, kadınlardaki hiper - prolaktineminin devamında etkin rol oynamaktadır².

Çocuklarına günde 6 veya daha fazla meme veren kadınlardaki serum PRL seviyelerinin, günde ancak 3 veya daha az meme veren kadınların serum PRL seviyelerinden anlamlı olarak yüksek seyrettiği gösterilmiştir². Günde 6 veya daha fazla meme veren kadınlarda serum PRL seviyesi bir yıldan fazla bir süre, emzirmeyen ve gebe olmayan kadınlardaki PRL seviyelerinden 3-4 kere daha yüksek olarak kalmaktadır. Halbuki günde 3 veya dah az meme veren annelerde serum PRL değerleri 6 ay içinde emzirmeyen ve gebe olmayan kadınlarda ölçülen PRL değerleri seviyesine düşmektedir. O halde emzirme işlemi laktasyon dönemindeki fizyolojik hiper - prolaktineminin devamında rol oynayan esas faktördür. Post - partum emzirme işleminin giderek bıkarılması fizyolojik hiper - prolaktinemi periyodunun ve dolayısıyla post - partum infertilite periyodunun kısalmasına yol açmaktadır².

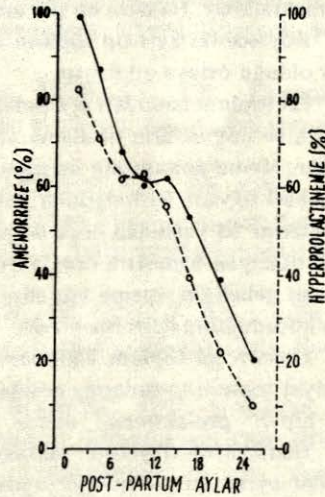


Şekil: 1 — Doğumu takip eden günlerde emzirmeden önce (●) ve emzirmeden sonra (▲) ölçülen ortalama serum PRL değerleri. (★) işaretleri sonuçların anlamlılığını göstermektedir. P. Franchimont ve ark.'dan⁴.



Şekil: 2— Çocuklarını uzun süre emziren 465 kadında (Zaire), post-partum 27 ay süresince serum PRL değerleri, Paralel yatay çizgiler aynı bölgede yaşayan fakat gebe olmayan ve emzirmeyen 64 kadında ölçülen serum PRL \bar{x} SEM değerlerini göstermektedir. İçi boş daire, aynı bölgede yaşayan 20 erkekte ölçülen serum PRL seviyelerini göstermektedir.

C.Robyn ve ark.'dan²



Şekil: 3 — Emzirmelerin post-partum 24 ay veya daha fazla devam ettiği bir bölgede yaşayan 465 annenin, post-partum ilk 27 ay boyunca tesbit edilen amenore (●) ve hiper-prolaktinemi (○) yüzdeleri.

C. Robyn ve ark.'dan².

Diğer taraftan laktasyon hiper - prolaktinemi özel bir endokrin profile sahiptir: Bazal FSH seviyesi ve (iv) LRH enjeksiyonlarına FSH'in verdiği cevap, özellikle post - partum birinci yıl süresince artmıştır¹⁴. Birinci yıl boyunca bazal LH ve öst-radiol değerleri, ikinci yıla nazaran daha düşüktür. Belliki, ikinci post - partum yılda menstrüasyon yavaş yavaş yoluna girmektedir. Bununla beraber, menstrüasyonların geri dönüşü, kesin bir ovülasyon belirtisi değildir.

Laktasyonun 2 yıl veya daha fazla devam ettiği geleneksel toplumlarda, doğumlar arasındaki sürenin ortalama 36 ay olduğunu belirtmiştik. Her gebelikte, gebeliğin son 5 ayı ve post - partum 18 ayında olmak üzere, toplam yaklaşık 2 yıl süreyle kadın hiper - prolaktinematik olarak kalmaktadır. Kontrasepsiyonun bilinmediği bu şekildeki geleneksel toplumlarda 40 yaşındaki bir kadın ortalama 8 çocuk doğurabilecek ve hayatının 16 yılı, fizyolojik şartlarda hiper - prolaktinematik olarak geçecektir. O halde böyle toplumlarda hiper - prolaktinemi "doğal bir endokrin tablo" dur².

Uzun süreli emzirmelerin doğal olduğu geleneksel toplumlardan, emzirmelerin yavaş yavaş terkedildiği endüstriyel toplumlara geçiş, kadınların endokrin profillerinde de çok önemli değişiklikleri beraberinde getirecektir. Kontrasepsiyonun uygulanması, çocukluk çağı ölümlerinin azalması ve yaşam koşullarının ağırlaşması, aileleri 2 - 3 çocukla yetinmeye zorlamaktadır. Emzirmenin de ortadan kalkması ile endüstriyel ülkelerdeki kadınlarda fizyolojik hiper - prolaktinemi periyodu, her gebelik için 7-8 aya inmiş olmaktadır. Öyleyse gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınlar puberteden menapozu kadar ancak yaklaşık 16 ay fizyolojik hiper - prolaktinemi periyodu yaşamaktadırlar. Halbuki bu dönem geleneksel toplum kadınlarında 16 yıl idi.

Böylece iki ayrı tip toplum kadınlarının endokrin profillerinde önemli farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır.

İki toplum kadınları arasındaki diğer bir fark ta, geleneksel toplumlarda evlenmelerin ve doğumların ortalama yaşının endüstriyel toplumlara göre çok erken olmasıdır. Meme dokusunun östrojen ve PRL ile ilk ilişkisi (beslenmesi, doygunluğu) geleneksel toplum kadınlarında puberteye çok yakın olmaktadır. Diğer taraftan ilk çocuklarını 20 yaşından önce doğuran kadınlardaki meme kanseri sıklığının, çocuk sahibi olmayan kadınlara oranla çok düşük olduğu gösterilmiştir¹⁵. Bu olay, erken yaşanan gebeliğin, meme epitelinin, meme kanserine yol açan etyolojik faktörlere karşı koruduğunu göstermektedir.

Geleneksel toplum kadınlarındaki meme kanseri sıklığı, aynı yaşlardaki endüstriyel toplum kadınlarına oranla çok düşüktür. O halde, uzun süre yaşayan fizyolojik hiper - prolaktinemi, meme kanserine karşı koruyucu bir faktör olmaktadır.

Günümüzde fizyolojik laktasyon hiper - prolaktinemisinin endokrinolojik profili tüm ayrıntılarıyla bilinmektedir. Üstelik hipotalamo - hipofizer seviyede, tıpkı laktasyon hiper - prolaktinemisine benzer koşulları deneysel olarak meydana getirmek mümkün olabilmektedir².

Bu epidemiyolojik verilerin ışığında, acaba önümüzdeki yıllarda meme kanseri profilaksisi için, hipotalamo - hipofizer seviyede laktasyon hiper - prolaktinemisine benzer bir endokrin tabloyu yapmak gereğini duyacak mıyız?

Bu sorunun yanıtı belki ilerde verilebilecektir. Ancak doğum yapan her anne ye çocuğunu mutlaka ve mümkün olduğu kadar uzun süre emzirmesi söylenmelidir.

Bu çocuğun sağlıklı gelişmesi için olduğu kadar, kendi sağlığı ve geleceği için de gereklidir.

Post - partum laktasyon inhibisyonu gerektiğinde ise, hiç olmazsa, PRL salgılanmasını direkt olarak etkilemeyen ve fizyolojik endokrin tabloyu bozmayan fizik veya non - hormonal yöntemlerle, bu amaca ulaşmaya gayret edilmelidir. Belki bu sayede, ilerde ortaya çıkabilecek meme kanserlerinin etyolojik sebepleri arasında iyatrojenik faktör olarak bizzat "hekim" yer almamış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. PEREZ —LOPEZ, F.R., ROBYN, C. : Studies on human prolactin physiology, *Life Sci.*, 15: 4, 599 - 616, 1976.
2. ROBYN, C., DELVOYE, P., VEKEMANS, M., AIDARA, D., CAUFRIEZ, A., BADAWI, M., L'HERMITE, M. : Donnees nouvelles sur la prolactine, *Extrait des Actualites Gynecologiques*, 8^e serie, Paris, Masson ed. 1977, pp: 157 - 180
3. FRANTZ, A.G. : Prolactin, *N. Engl. J. Med.*, 298: 4, 201 - 207, 1978.
4. FRANCHIMONT, P., DOURCY, C., LEGROS, J.J., REUTER, A., VRINTS—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.
5. SADOVSKY, E., WEINSTEIN, D., BEN — DAVID, M., POLISHUK, W.Z. : Serum prolactin in normal and pathologic pregnancy, *Obstet. Gynecol.*, 50: 5, 559 - 561, 1977.
6. JAFFE, R.B, YUEN, B. HO., KEYE, W.R., MIDGLEY, A.R. : Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 117, 757 - 773, 1973.
7. ROLLAND, D., LEOUIN, R. M., SCHELLEKENS, L.A., DE JONG, F.H.: The role of prolactin in the restoration of ovarian function during the early post - partum period in the human female. 1.A study on physiological lactation, *Clin. Endocrinol.*, 4, 15 - 26, 1975.
8. BONNAR, J., FRANKLIN, M., NOTT, R.N., MC NEILLY, A.S. : Effect of breast - feeding on pituitary - ovarian function after childbirth, *Brit. Med.J.*, 4, 82 - 84, 1975.
9. GAUTVIK, K.M., WEINTRAUB, B.D., GRAEBER, C.T., MALOOF, F., ZUCKERMAN, J.E., TASHJIAN, A.H. : Serum prolactin and TSH: Effects of nursing and pyro - Glu - His - proNH₂ administration in post - partum women, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 36, 135 - 139, 1973.
10. TYSON, J.E. : Nursing and prolactin secretion : Principal determinants in the mediation of puerperal infertility. *Prolactin and Human Reproduction*, P.G. Crosignani and C. Robyn Eds., Academic Press, New York and London, 1976, pp: 97 - 108.
11. ROBYN, C. : Kişisel görüşme, 1979.

12. TYSON, J.E., HWANG, P., GUYDA, P., FRIESEN, H.G. : Studies of prolactin secretion in human pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 113, 14-20, 1972
13. DELVOYE, P., DELOGNE — DESNOECK, J., ROBYN, C. : Serum prolactin in long - lasting lactation amenorrhoea, *Lancet*, August 7(ii), 288 - 289, 1976.
14. DELVOYE, P., MARCELIS, L., L'HERMITE, M., MICHAUX — DUCHENE, A., ROBYN, C. : Long - lasting lactation amenorrhea and endemic malnutrition: responses to synthetic thyrotropin (TRH) and gonadotropins (LRH) releasing hormones, *Acta Endocr. (KBH). Suppl.* 212, 45, 1977.
15. MC MAHON, B., COLE, P., BROUWN, J. : Etiology of human breast cancer. A review, *J. Nat. Cancer Inst.*, 50, 21, 1973.