

## POLİKİSTİK OVER HASTALIĞINDA HİPERPROLAKTİNEMİ

Gülşen Vardar\*

Kronik anovulasyonun en sık görüldüğü hastalık Polikistik Over Hastalığıdır. Polikistik Over Hastalığı kronik anovulasyon, serum östrojen ve androjen değerlerinde yükselişler ve gonadotropin salınım düzensizliği ile karakterizedir (13). Gonadotropin hormon releasing hormon salınım frekansı artar, bu frekans artışına hipofiz hassasiyetinin artışı anormal gonadotropin değerlerine neden olur (16,18). LH/FSH oranının 2-3 den büyük oluşu nedeninin, diğer olasılıkların yanında, en çok hipofizin gonadotropin hormon releasing hormona hassasiyetinin artması olduğuna inanılmaktadır (9,14). LH/FSH oranının yükselişi sirkülasyondaki östrojen konsantrasyonlarında tonik artışa neden olur.

Birçok araştırmacı Polikistik Over Hastalığında yüksek serum prolaktin değerleri bildirmişlerdir (1,2,3,12). Hiperprolaktineminin Polikistik Over Hastalığı nedeni olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu konuda bir açıklık getirilememiştir. Prolaktin adrenal korteksten adrenal androjenlerin özellikle DHEA-S'in yapımını arttırabilir, bu artış siklik gonadotropin salınımını bozabilir (11). Polikistik Over Hastalığı olan hastalar hipofiz düzeyinde daha yüksek östrojen değerlerine sahiptir, laktotrop hücrelerdeki prolaktin yapımı stimüle edilebilir. Bu çalışmada Polikistik Over Hastalığı ve hiperprolaktinemi olan 9 vaka ve 5 tane kontrol hastada antiöstrojenik bir ilaç olan Clomiphene Citrate kullanımından sonraki prolaktin değerleri incelendi.

### MATERYEL ve METOD

Çalışma yaşları 21-32 arasında 9 hastayı kapsamaktadır. Polikistik Over Hastalığı tanısı klinik ve hormonal esaslara bakılarak kondu. Klinik semptomlar hirsutismus, oligomenore (2-6 ay), anovulasyondur. LH/FSH oranları 2'den büyüktü. Hiperprolaktinemileri vardı.

\* A.Ü. Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti.

Endometrial kürtajlarda anovulatuvar siklus saptandı. Kontrol grubu olarak normal prolaktin değerleri olan 5 oligomenoreli vakada aynı çalışma yapıldı.

9 hastadan altısına progesteron ile çekilme kanaması oluşturulduktan sonra, üçüne menstruasyon kanamaları çalışma dönemine rastladığı için spontan menstruasyonun 5. gününden başlayarak 5 gün süreyle günde 100 mg Clomiphene Citrate uygulaması yapıldı. Siklusun 13-15. günlerinde serum prolaktin değerleri tekrarlandı.

Çalışmada FSH ve LH tayini Amersham firmasının Amerlex-M RIA kitleri ile yapıldı. Değerler LKB Wallach mini gamma cihazında okundu. Prolaktin Pharmasia firmasının, östradiol Air firmasının RIA kitleri ile çalışıldı, aynı cihazda okundular.

### BULGULAR

9 hiperprolaktinemili Polikistik Over Hastalığı olan vakaların ve 5 kontrol vakasının LH, FSH, Östradiol ve Prolaktin bazal değerleri ve Clomiphene Citrate (c.c.) kullanımından sonraki Prolaktin değerleri Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo : I

Hastalar	LH mIU/ml.	FSH mIU/ml.	Östradiol pmol/ml.	Prolaktin Mikrogr/L	Prolaktin (c.c. sonra) Mikrogr/L
1	25	4.9	310	23	16
2	27	7.4	270	30	14
3	32	8.7	220	34	7
4	20	6.6	330	27	28
5	22	3.4	380	20	11
6	34	8.6	310	28	14
7	28	9.6	290	20	15
8	23	7.2	350	25	9
9	24	9.0	290	32	22
Kontrol Vakalar					
1	13	7.6	78	11	10
2	7.8	6.6	100	13	14
3	10	6.3	124	9	13
4	8.3	3.8	98	17	12
5	12	5	240	12	9

## TARTIŞMA

Spontan ve stimüle edilmiş sıkluslarda serum östrojen değerlerinin artmasını takiben plazma prolaktin değerlerinde artmalar gözlenmiştir (14). Stimüle edilmiş sıkluslardaki yüksek östradiol değerleri bazı hastalarda geç folliküler fazda geçici hiperprolaktinemiye neden olur. Prolaktinin FSH'nın oluşturduğu aromataze aktivitesini ve östrojen biyosentezini inhibe ettiğini, invitro olarak granülosa hücre kültürlerinde gösterilmiştir (15).

Anovulatuvar sıkluslu hastalarda hiperprolaktinemi oranı % 13 - 14 arasında bildirilmektedir (10). Polikistik Over Hastalığında yaklaşık 3 vakadan bir tanesinde hiperprolaktinemi görülmektedir, bu yükselişin yüksek östrojen ve androjen değerlerine bağlı olabilmesi ya da primer bir anomali olması şeklinde görüşler ileri sürülmektedir (10). Bazı galaktore amenore sendromlarında da siklerokistik overler görülmektedir. Polikistik Over Hastalığında hipofizer mikroadenomlar dışında, hiperprolaktinemi nedeni yükselen östradiol değeri olarak kabul edilebilir (9). Bu östradiol fazlalığı antiöstrojenik bir ajanla örneğin Clomiphene Citrate ile baskılandığında prolaktin değerlerinin değişimi araştırılmıştır (17).

Kato ve arkadaşları (18) farelerde Clomiphene Citrate verdikleri zaman ön hipofiz hücrelerinde işaretli östradiol up take'inde belirgin bir azalmayı göstermişlerdir. Hipotalamusta ise daha bir az östradiol up take düşüşü olmuştur. Clomiphene Citrate'in ön hipofizde östradiol bağlayan reseptörlerle bağlandığı, yani ön hipofizde östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. İnsanlarda da Clomiphene Citrate bu reseptörler yoluyla östradiol ile rekabete girerken laktotrop hücreleri de bağlayarak prolaktin üzerindeki etkisini oluşturabilir.

İnsanlarda pubertede ve ovulasyondan hemen önce prolaktin değerleri artmaktadır (6). Polikistik Over Hastalığında östrojen havuzu artmıştır, laktotrop hücrelerin hassasiyet farklılıkları neden her hastanın hiperprolaktinemi göstermediğini açıklayabilir. Galaktore amenoreli grup ve normal kişilerin tersine Polikistik Over Hastalıklı hastalar bazal prolaktin değerlerinde artma ile beraber Haloperidol ile Dopamine blokajına ve TRH'ya yükselmiş cevaplar verirler. Bu bulgu Dopamine antagonistlerine artmış hassasiyeti ve muhtemelen hipofizde prolaktin rezervinin artmış olmasının delilidir. Östrojenler hipota-

lamik Dopamine ortamını etkilemeden hipofizer laktotrop hücreler üzerinde etkili olabilirler. Ayrıca östrojenlerin hipofiz üzerine direkt etkili olduklarını gösteren invitro bulgular mevcuttur.

Clomiphene Citrate diethylstilbestrol ve tamoxifene kimyasal benzerlik gösteren nonsteroidal bir östrojendir, suda erir oral olarak abzorbe olur, feçesle atılır. Yarılanma ömrü farelerde intraperitoneal enjeksiyondan sonra 24 saat, maymunlarda intravenöz enjeksiyondan sonra 48 saat olarak bildirilmektedir, maymunda % 83-90'ı 6.3 günde atılmaktadır (12). Zayıf bir östrojen olarak fonksiyon gören Clomiphene Citrate hipotalamus ve hipofizdeki reseptörleri tutar, sirkülasyondaki östrojenin FSH üzerindeki inhibe edici etkisini bloke eder. Sonuçta sirkülasyondaki FSH konsantrasyonu artar folliküler maturasyon oluşur.

Bizim çalışmamızda Clomiphene Citrate tedavisinde hiperprolaktinematik Polikistik Over Hastalığı olan hastalarda siklusun 13-15 ci günlerinde prolaktin cevabı, kontrol vakalara oranla daha düşük olarak bulunmuştur. Bu bulgu Polikistik Over Hastalığındaki hiperprolaktineminin östrojen kökenli olabileceğini destekler mahiyettedir.

### ÖZET

Polikistik Over Hastalığı olan hastaların yaklaşık 1/3 ünde hiperprolaktinemi görülmektedir. Bu prolaktin yükselişinin etyolojisi tam aydınlanmamıştır.

Polikistik Over Hastalığı ile birlikte hiperprolaktinemili 9 hasta ve hiperprolaktinemisi olmayan oligomenoreli 5 kontrol vakasında Clomiphene Citrate uygulamasından sonra serum prolaktin ölçümleri yapıldı ve bir düşme gözlemlendi. Clomiphene Citrate sonrası serum prolaktin değerlerindeki bu düşme Polikistik Over Hastalığında hiperprolaktinemi nedeninin yükselmiş olan östradiol değerleri olabileceğini düşündürür.

### SUMMARY

#### Hyperprolactinemia in Polycystic Ovarian Disease

Hyperprolactinemia is seen approximately in 1/3 of the patients who have Polycystic Ovarian Disease (PCOD). The etiology of high serum prolactin levels is not so clear.

The serum prolactin levels were measured in 9 patients who had PCOD with hyperprolactinemia and in 5 patients who had oligomenorrhea but no high levels of serum prolactin as a control group, after the administration of Clomiphene Citrate. The serum prolactin levels were found normal. The decrease of serum prolactin levels after the administration of Clomiphene Citrate was thought that, high serum estradiol levels have a significant role in the etiology of hyperprolactinemia in the patients who have PCOD.

Key Words : PCOD, Hyperprolactinemia, Clomiphene Citrate.

### KAYNAKLAR

1. Bahamondes L., Faundes A., Tabascia A., Tambascia M., Trevison M., Dachs J.N., Pinotti J.A. : Menstrual pattern and ovarian function in women with hyperprolactinemia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 23 : 31, 1985.
2. Blum I., Bruhis S., Kaufman H. : Clinical evaluation of the effects of combined treatment with bromocriptine and spironolactone in two women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 35 : 629, 1981.
3. Corenblum B., Taylor J. : The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil. Steril.* 38 : 549, 1982.
4. Corenblum B., Taylor P.J. : Idiopathic hyperprolactinemia may include a distinct entity with a natural history different from that of prolactin adenomas. *Fertil. Steril.* 49 : 544, 1988.
5. Falaschi P., DelPoze E., Rocce A., Toscane V., Petrangeli E., Pompei P., Fajase G. : Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet. Gynecol.* 55 : 579, 1980.
6. Goldzieher D.W. : Polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 35 : 371, 1981.
7. Healy D.L., Burger G.H. : Serum follicle stimulating hormone and prolactin during the induction of ovulation with exogenous gonadotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56 : 474, 1983.
8. Kato J., Kobayashi T., Willee C.A. : Effect of clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hypothalamus and hypophysis. *Endocrinology.* 82 : 1049, 1968.
9. Kim M.H., Chang F.E. : Chronic anovulation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27 : 941, 1984.
10. Luciano A.A., chapler F.K., Sherman B.M. : Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 41 : 719, 1984.

11. MacDonald P.C., Edman C.D., Hemsell D.L., Porter J.C., Siiteri P.K. : Effect of obesity on conversion of plasma androsteronedino to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130 : 448, 1978.
12. Mikkelson T.J., Baustran C.L., Cameron W.J. : Preliminary report of the disposition of clomiphene in healthy human subjects. *Fertil. Steril.* 41 : 935, 1984.
13. Rebar R., Judd H.L., Yen S.S.C., Rakoff J., Vandenberg G., Naftolin F. : Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 57 : 1320, 1976.
14. Reid R.L., Fretts R., VanVugt D.A. : The theory and practise of ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158 : 176, 1988.
15. Reinhaller A., Bieglmayer C., Deutinger J., Csaicsich P. : Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation : Influence on the endocrine response and fertilization rate of human oocytes and effect of bromocriptine treatment. *Fertil. Steril.* 49 : 432., 1988.
16. Rosen G.F., Lobo R.A. : Further evidence against deponine deficiency as the cause of inappropriate gonadotropin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endoc. Metabol.* 65 : 891, 1987.
17. Seki K., Seki M., Okumura T. : Effect of clomiphone citrate on serum prolactin in infertile women with ovarian dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124 : 125, 1976.
18. Yen S.S.C. : The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 12 : 177, 1980.