

DICLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Yöneticisi
Doçent Dr. ORHAN ERMAN

Galaktoreli Anovulatuvar Siklus
ve
Polikistik Over Sendromunda
Bromocriptine Tedavisi

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DICLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

DICLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No	0038276
Tasnif No.	618.11
	705
	1384
FİŞLENDİ	

Dr. Tahir TOSYALI
1984

İÇ İNDEKİLER

	Sahife
1. Önsöz.....	1
2. Giriş ve amaç.....	2
3. Genel bilgiler.....	3
4. Materyal ve metod.....	33
5. Bulgular.....	35
6. Tartışma.....	42
7. Sonuç.....	48
8. Özet.....	50
9. Kısaltmalar.....	51
10. Literatür.....	52

Ö N S Ö Z

İnfertilite yakınmaları nedeniyle, hergün birçok hastanın Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine geldiği bilinen bir gerçektir. İnfertilite olgularında, yeni birçok tedavi ve tetkik imkanlarının geliştirilmesi, başarı oranını arttırmaktadır.

Bunun yanında, konunun, sosyal tarafı da ağır basmaktadır. Özellikle bölgemizde, istendiği halde çocuk yapamama sorunu, önemli aile içi huzursuzlarına da neden olabilmektedir.

Çok yeni olarak, üretim fonksiyonlarının kontrolünde prolaktin'in rolünün açıklık kazanması; ilgili hastalıkların teşhis ve tedavisinde büyük yenilikler getirmiştir. Ayrıca, bir prolaktin inhibitörü olan bromocriptine'in, tedaviye yeni yeni girmesinden sonra, tedaviden alınan neticeler de, daha yüz güldürücü olmaktadır. Özellikle tüm yayınlarda, bromocriptine'in (Parlodel) yeni bir ilaç olarak ovulasyon restorasyonundaki eşsiz yeri belirtilmektedir.

Galaktoreli anovulatuvar siklus ve polikistik over sendromu olgularında, bromocriptine ile tedavinin önemine inanarak, bu alanda yeni olan bu maddenin araştırılması, tezimin konusunu meydana getirdi.

Kliniğe geldiğim günden beri, her konuda elimden tutan, bütün çalışmalarında, değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan ve bu çalışmam sırasında da bana daima destek olan, yardımlarını esirgemeyen, doğruyu gösteren Sayın Hocam Doçent Dr. Orhan ERMAN'a minnettarım.

Ayrıca, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Dr. Fikret Öner'e teşekkür ederim.

Dr. Tahir TOSYALI

G İ R İ Ő V E A M A Ğ

Hİperprolaktinemiye bağlı fonksiyonel over bozukluklarının telavisinde, prolaktin inhibitörlerinin etkisi, değişik araştırıcılar tarafından ele alınmıştır. Bu tür ilaçlar, özellikle, hiperprolaktinemiye bağlı siklus bozuklukları, amenore ve amenore-galaktore vak'aları için gereklidir. Bu nedenle, çok sayıda hasta grupları üzerinde prolaktin inhibitörleri, çoğunlukla hiperprolaktinematik sendromlarda denenmektedir (51).

Dopaminerjik etkili spesifik bir prolaktin inhibitörü olan bromocriptine, son yıllarda infertilite olgularında, başarı ile kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, spesifik bir prolaktin inhibitörü olan bromocriptine'i, çalıştışımız galaktoreli anovulatuvar siklus ve polikistik over sendromlu seçilmiş bir hasta grubunda denemek ve tedavi-deki etkinliğini saptamaktır. Bunun için, 1982-1983 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 30 kadar hasta seçilmiş (24 galaktoreli anovulatuvar siklus, 6 polikistik over sendromu) ve bu hastalar üzerinde bromocriptine, tedavi açısından değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Üzerinde çalıştığımız konu, prolaktin metabolizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan hastalık kompleksleri olduğundan, ilk önce prolaktin metabolizmasına değineceğiz.

Prolaktin, ön hipofizden salgılanan polipeptid yapısında bir hormondur. Prolaktin'in fazla salgılanışı iki değişik olayın tek başına ya da birlikte bulunuşu ile açıklanmaktadır. Birinci olay ön hipofizdeki mamotrop hücre adacığının hiperplaziye uğrayıp giderek kendi başına çalışması ve fazla hormon yapmasına; ikinci olay ise prolaktin salgılanmasını inhibe eden hormonu (PIF) yapan hücrelere giden porta kanını, tümör, anevrizma, kist ve benzerlerinin bir sahada kesmesine bağlıdır (PIF yetersizliği) (35).

Prolaktin'in bir laktojen hormon olarak önemi ve üreme fonksiyonlarındaki rolü üzerinde, uzun zamandan beri deney hayvanları üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu hormonun, diğer laktojen hormonlardan farklı bir hormon olarak, insanlarda saptanması ise ancak son yıllarda gerçekleşmiş ve değişik biolojik özellikleri araştırmaya başlanmıştır. Ayrıca, değişik prolaktin inhibitörlerinin bulunmasından ve bunların kullanılmaya başlamasından sonra prolaktin'in değişik fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki etkileri incelenmiştir (12).

Prolaktin salgılanma mekanizmasının kontrolü

Dopamin'in Rolü (PRF/PIF)

Prolaktin salgılanmasını düzenleyen sistemin iki değişik hipotalamo-hipofizotrop haberci ile sağlandığı kabul edilmektedir. Prolaktini sal-

salıyayan faktör (PRF) ve prolaktini inhibe eden faktör (PİF). Deneysel ve klinik araştırmalarda elde edilen bulgular, pituiter galaktotrop hormonların hipotalamusdan gelen inhibitör bir etkiye maruz kaldığını göstermektedir. Diğer taraftan, deney hayvanlarında hipofiz sapının kesilmesi sonucu, prolaktin sekresyonunun arttığı uzun süreden beri bilinmektedir. Bu bulgu, daha sonraları insanlarda da gösterilmiştir. Bu bulgular, suprasellar düzeyde prolaktin inhibe eden bir faktörün varlığını doğrulamaktadır.

Hipotalamusdan PİF sekresyonunu düzenleyen mekanizma, tubero-infundibular sistemin bulunmasından ve bu sistemin, ön hipofizden prolaktin salgılanmasını kontrol eden karmaşık mekanizmaların bir bölümü olarak tanımlanmasından sonra, daha büyük bir açıklık kazanmıştır. Bu sistemin, neuro-transmitter bir madde olarak (PİF gibi) etki gösteren DA'nın median eminens düzeyde serbest bırakılmasını sağladığını sanılmaktadır. DA'e bağıllığı nedeniyle, bu fonksiyonel birim tubero-infundibular-dopaminerjik (TIDA) sistem olarak bilinmektedir. Her ne kadar pek çok araştırıcı tarafından DA, PİF ile aynı madde olarak kabul ediliyorsa da, DA aktivitesi olmayan bazı beyin ekstrelerinde de prolaktin salgılanmasını inhibe eden bir etkiye rastlanmıştır. DA sentezinin herhangi bir şekilde uyarılması, örneğin, endojen olarak DA'e dönüşen L-Dopa uygulanması, PİF'i arttırarak önhipofizden PRL salgılanmasını azaltır. Buna karşın bir etkiye yol açan mekanizmalar, başka bir deyimle DA/PİF salgılanmasının blokajı ise, serum PRL düzeyini artırır. Değişik farmakolojik ajanlar, özellikle phenothiazine deriveleri gibi trisiklik neuroleptikler, beyinde DA yapımını azaltarak ya da spesifik DA reseptörlerini (PİF) bloke ederek plasma PRL düzeyini arttırmaları. Aynı özellik, reserpine gibi özellikle trankilizan olarak etki yaptığını bilinen bileşimler için de geçerlidir. Bu nedenle merkezi katekolamin yıkımı DA'i de içine alabileceğinden, dolaylı olarak, PRL salgılanmasını arttırmaktadır. Diğer taraftan DA'in ön maddesi olan L-Dopa PİF sistemi üzerinde agonist bir etki ile PRL salgılanmasını inhibe eder. Değişik nöroleptikler arasında chlorpromazine, sulpiride, methoclopramide ve donperidone pituiter PRL rezervlerinin klinik olarak değerlendirilmesinde faydaları kabul edilmiş maddelerdir. Morphine'in de PRL'i belirgin arttırdığını saptanmıştır. Ayrıca opioid B-endorphine'in sıçanlarda PRL salgılanmasını uyardığını bildirilmiştir. Opioid peptidlerin bu etkisi son yıllarda bir metenkefalin türevi kullanarak insanlarda da gösterilebilmiştir. Burada dopaminerjik mekanizmalar da rol oynamaktadır. Çünkü güçlü bir DA reseptör agonisti olan apomorphine' in, morphine'in PRL salgılatıcı etkisini önlediği gösterilmiştir.

Son yıllarda ergoline bileşimlerinin PRL sekresyonunu kontrol eden dopaminergik sistem üzerindeki etkileri konusuna büyük önem verilmektedir. Bazı ergo bileşimlerinin özelliği, belirgin bir DA agonisti aktivitesini göstermeleridir. Bu ilaçlar, ergoline olarak tanımlanan tetrasiklik bir halkaya sahiptirler. Üç ana gruba ayrılabilirler: (a) liserjik asit türevleri, (b) klavin türevleri ve (c) aminoergoline olarak bileşimler. Ergo bileşimlerinin endokrin etkileri son yıllarda tekrar incelenmiştir. Bu bileşimlerin arasında güçlü bir PRL inhibitörü etkiye sahip olan liserjik asit derivativesi bromocriptine tedavideki eşsiz yeri açısından seçilmiştir. Aynı gruptaki diğer ergo bileşimlerinden farklı olarak, farmakolojik açıdan bromocriptine'in uterotonik ve vasküler etkileri yoktur. Bu ilaçlar, güçlü bir PRL inhibitörü olan diğer bir liserjik asit derivativesi LSD'nin halosinojen özelliklerini göstermemektedir(12).

PRL'nin Gonadlar Üzerindeki Etkisi

İnsan deneylerinde Mc Natty ve ark., kültürü yapılmış granuloza hücrelerinde, yüksek PRL konsantrasyonlarının, progesterone sekresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Diğer taraftan, bu laktojen hormonun tavşan antiserumu ile etkisiz hale getirilmesi de, progesterone yapımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu bulgular, granuloza hücrelerinin fonksiyonlarının devamı için, belirli bir düzeyde PRL hormonunun gerekli olduğunu, ancak aşırı yükselmiş düzeylerde ise progesterone sentezini bloke ettiğini kanıtlamaktadır. Kanıtlanması daha güç olan özellik prolaktin'in luteal fonksiyonda oynadığı roldür. Siklusları normal olan kadınlara, PRL sekresyonunu azaltmak amacıyla günde 3 mg olarak verilen bromocriptine'in ovulasyon ve korpus luteum oluşumuna yol açan hormonal değişiklikler üzerinde bir etkisi olmamıştır. Daha sonra Schulz ve ark., günlük dozun tedricen 7.5 mg'a yükseltilmesiyle yalnızca PRL düzeylerinin azalmadığını, fakat aynı zamanda siklusun luteal fazında, plasma progesterone düzeylerinde de bir azalma oluştuğunu göstermişlerdir. PRL'nin testostosterone sentezinde fizyolojik bir rol oynayıp oynamadığı halen tartışma konusudur. Magrini ve ark., bu laktojen hormonun spesifik dokularda testostosterone sentezini bozduğunu ortaya atmışlardır.

PRL'nin Diğer Muhtemel Etkileri

Her ne kadar, PRL'nin diğer türlerde renal fonksiyonu düzenlediğini gösteren, pek çok sayıda bulgu mevcutsa da, böyle bir etki, insanlarda tam olarak doğrulanmamıştır. Aynı şekilde calcium metabolizması üzerindeki değişik etkileri de henüz açıklık kazanmamıştır. PRL ile büyüme hormonu arasındaki biokimyasal ve biyolojik benzerlikler, PRL'in fetal büyüme ve gelişme üzerinde, etkileri olabileceği düşüncesini yaratmıştır. Ancak, son yıllarda Bigazzi ve ark., ve Del Pozo ve ark., gebelik boyunca PRL'in sürekli olarak baskı altında tutulmasının, insan fetusunun gelişmesine etkili olmadığını göstermişlerdir (7, 13). Bromocriptine ile tedavi edilen annelerin, doğurdukları bebeklerin PRL düzeyleri, tedavi edilmeyen kadınların çocuklarına kıyasla, yaklaşık % 10 daha düşük olmasına rağmen, vücut ağırlıkları normaldir. PRL ile ilişkili olan plasenta laktojen hormonunun, somatomedin sentezini uyardığı iddia edilmekteyse de, diğer araştırmacılar, PRL'in somatomedin jenerasyonundaki rolünü göstermeyi başaramamışlardır. En son olarak, Hauth ve ark. (36), fetal akciğer olgunlaşmasının PRL'e bağlı olduğunu ortaya atmışlardır. Ancak son bulgular, doğumdaki son derece düşük PRL düzeylerinin dahi, normal akciğer maturasyonunu etkilemediğini göstermektedir.

Hiperprolaktinemiye bağlı Siklus Bozukluklarının Mekanizması

Kadınlarda ovulatuvar sıkluslara ya da normal PRL düzeylerine karşın galaktore bulunabilir. Bununla beraber, plasma PRL konsantrasyonları yükseldikçe düzensiz menstruel kanama ya da luteal fonksiyon yetersizliği gibi bozukluklarda anovulatuvar sıkluslar ve adetlerin tamamen kesilmesine kadar değişen, değişik sıklus bozuklukları ortaya çıkmaktadır. PRL'in yol açtığı anovulatuvar etki, henüz tamamen açıklık kazanmamıştır (12). Bazı durumlarda orta derecede yükselmiş PRL düzeyleri varlığında, anovulatuvar sıkluslar, oligomenore, menometroraji gibi değişik menstruel bozukluklar oluşabilir. Bu hiperprolaktinematik durumlarda da, belirli bir sıklık aktivitenin devam edebileceğini göstermektedir. Araştırmacılara göre 60 ng/ml'nin üstündeki değerler, mutlaka amenoreye yol açmaktadır. (35). Bu nedenle, hiperprolaktineminin başlangıçta, over fonksiyonlarının etkilenmesine yol açarak, daha sonra ise sıklus merkezinde bir supresyona neden olarak, sıklık aktiviteyi etkilediği düşünülmektedir. PRL'in korpus luteum üzerindeki etkilerini gösteren değişik deneysel ve klinik bulgular

mevcuttur. Deneysel hayvanlarında luteal fonksiyonun devamı için PRL hormonunun, gerekli olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, PRL salgılatıcı özelliklere sahip bir nöroleptik ilaç olan sulpiride ile oluşturulan hiperprolaktinemi, hipertermik fazın kısalmasına ve korpus luteumdan progesterone sekresyonunun, azalmasına neden olmuştur. Son bulgular bu etkinin nonpuerperal hiperprolaktinemi halinde geçerli olduğunu göstermiştir. Bohnet ve ark. (8), ovulasyonun oluşabilmesi için, belirli düzeylerde dalgalanma gösteren gonadotropin sekresyonunun, gerekli olduğu gerçeğinden hareket ederek TRH ile oluşturulan hiperprolaktineminin, normal kadınlarda LH pulsatesini bozduğunu ilk olarak gösteren araştırmacılar. Gerçekten idiyopatik hiperprolaktinemi, pek çok olguda sekresyon ritmini bozmaktadır (12).

Hiperprolaktinematik anovulasyondaki, bazik siklik bozukluklar hipotalamus düzeyinde, östrojen reseptörlerinin blokağı ile ilgilidir. Değişik araştırmacılar, siklusları normal olan kadınlarla karşılaştırıldığında, hiperprolaktinematik kadınların östrojen uyarımına karşı LH cevabı vermediklerini bildirmişlerdir. Östrojen reseptörleri üzerindeki bu blokağ, çok sayıda hiperprolaktinematik kadının, klomifen stimülasyonuna, LH salgısı ile cevap vermemeleri ile doğrulanmaktadır. Hiperprolaktinematik amenore halinde, progesterone reseptörlerinin rolü henüz tam olarak açıklanmamıştır (12).

Prolaktin Salgılanmasını Düzenleyen Mekanizma'ya Etkili Faktörler

PRL salgılanmasına değişik faktörlerin etkisi vardır. Bunlar;

1. Ovaryal steroid hormonlar: Östrojen, PRL salgılanmasının artmasına sebep olur. Fakat, PRL'in östrojen salgılanmasındaki yeri belli olmadığı için, bu olayı bir 'pozitif feedback', etki olarak yorumlamak olanağı yoktur.

2. TRH: TRH'in kadınlarda hem TSH ve hem de PRL salgılanmasında etkisi vardır. Fakat bu hormon, fizyolojik anlamda bir PRL-RH olarak kabul edilmemektedir.

3. PRL: Hayvan deneylerinde PRL'in hipotalamusu etkileyerek, kendi salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.

4. LH: Luteinizan hormonun, korpus luteumda luteolisisi gerçekleştirmesi, progesterone salgılanmasının azalması ve bu yoldan PRL salgılanmasını inhibe etmesi söz konusudur.

5. Santral Katekolaminler: MacLeod (45), tubero-infundibuler dopamin nöronlarının, primer kapiller pleksusa verdikleri DA'in adenohipofizdeki PRL salgılayan hücrelere bağlanarak, PRL salgılanmasını inhibe ettiğini bildirmiştir.

Böylece DA'in, PRL'i inhibe eden faktör (PİF) olduğu açıklanmıştır. Etki mekanizması belirlenmemiştir. Norepinephrine'in, PRL salgılanmasını arttırdığını gösteren laboratuvar bulguları mevcuttur.

6. Endorphine ve enkefalin'in PRL salgılanmasında etkili oldukları deneysel olarak gösterilmiştir.

Hayat sürecinde PRL salgılanma düzeni

Puberte öncesi çocuklarda PRL düzeyi yüksek olup, 2-12 ng/ml arasında değişmektedir. Puberte sırasında erkek çocuklarda bir değişiklik olmazken, kız çocuklarında sürekli bir artışla erişkinlerdeki değerlere ulaşır. Dolaşımdaki PRL artışı, menarş ile ve bunun sonucu östrojen ile ilgilidir. Salgılanma şekli pulsasyon tipinde ise de, düzenli veya ritmik değildir. Uyku sırasında daha çok salgılandığı bilinmektedir. Menstruel siklusda, ovulasyon sırasında yükselerek, luteal faz boyunca yüksek kaldığı bilinmektedir. Laktotropik hücrelerin, TRH'a olan duyarlılığı da ovulasyon sırasında artmaktadır. PRL'in korpus luteum fonksiyonlarında, yeri olabileceği bildirilmiş ise de kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Likor follikülü içerisinde, plasma değerleri ile ilişkili olmayan oranda PRL bulunduğu bildirilmiştir. Granulosa hücreleri ile yapılan invitro deneylerde, 5-20 ng/ml PRL'in progesterone salgılanmasını arttırdığı, bu değerlerin üzerinde azalttığı saptanmıştır. PRL gebeliğin 7 inci haftasından itibaren artar. Bazal değerlerin 20 misline kadar artış olur. Olayın artan östrojene bağımlı olması söz konusudur.

PRL insanda östrojen, progesterone, kortisol ve insulin ile birlikte laktogenesisi sağlar. Laktasyon söz konusu değilse, doğumu izleyen 3 hafta içinde serum PRL normale döner. Bebeğine meme veren annelerde ise, serum PRL, 80-100 gün veya daha uzun süre için yüksek kalır. Emme sırasında PRL düzeyi artar ve 30 dakika içinde en yüksek düzeye çıkar. PRL'in salgılanmasındaki artış, meme ucunun uyarılması ve sinirsel refleksiyle gerçekleşir.

Göğüs ucuna ulaşan sinirlerin kesilmesi ile, PRL'deki artış engellenir. Kadın 40 yaşın üzerine çıkınca PRL değerlerinde sürekli gerileme başlar. Azalan östrojenin bu sonucu hazırladığı sanılmaktadır. TRH ile stimulusa yeterli cevap alınamaması, hipofizer PRL depolanmasının ve hatta laktotrop hücrelerin azaldığını göstermektedir(32).

Jinekolojide anormal prolaktin metabolizmasının önemi

PRL'in etki mekanizmasını dikkate alacak olursak, kadında anormal PRL metabolizması başlıca şu belirti ve hastalıklara yol açabilir:

1. Galaktore; 2. Amenore; 3. Galaktore-amenore; 4. semptomsuz hiperprolaktinemi; 5. anovulatuvar siklus; 6. korpus luteum yetersizliği; 7. hirsutizm.

Hipotalamus-hipofiz düzeyinde etkili olan bazı olaylar, galaktore ve amenore ile birlikte, ya da sadece hiperprolaktinemiye yol açarlar. Olguda galaktore söz konusu ise amenore olmasa dahi, hiperprolaktinemi düşünülmelidir. Olguların değerlendirilmesinde hiperprolaktinemi yanında gebelik, östrojendozu yüksek oral kontraseptif kullanılması, psikotrop ilaçlar uygulanması, psikolojik stressler, memelerin stimülasyonu gibi olaylar da, galaktore etkeni olarak dikkate alınmalıdır. Etken ne olursa olsun, önce bir PRL yükselmesinin olduğu, sonra da geri düşmesine rağmen, galaktorenin devam ettiği düşünülebilir. % 30 olguda galaktore sırasında hiperprolaktinemi bulunur. Tek başına PRL yükselmesi olanlarda diğer hormonlar, özellikle steroid hormonlar düşük olmasına rağmen, galaktore olabilir.

PRL salgılayan adenom mevcut ise; östrojen, progesterone, insulin, glukokortikoidler normal olmasına rağmen, galaktore görülebilir. Tersine, PRL değeri yüksek olmasına rağmen, nonpuerperal galaktore görülmemesi, süt oluşumunu diğer bazı faktörlerin de etkileyebileceğini göstermektedir. Hiperprolaktinemi % 50 olguda amenore ile birlikte görülür. Bu olgularda galaktore mevcut olmayabilir. PRL salgılayan adenomu olanlarda, amenoreye rastlama olasılığı daha fazladır.

Hiperprolaktineminin ovulasyon mekanizmasına etki yolu tam olarak bilinmemektedir. Katekolaminlere bağlı santral sinir sistemi uyarı iletiminin, PIF aktivitesinde azalmaya yol açarak, normal siklik gonadotropin denmesini bozabileceği ileri sürülmüştür. Hiperprolaktinematik kadınlarda kломifen sitrat ile ovulasyonun çoğu kez sağlanamaması, hipotalamus ya da daha üst merkezlerde bir defektin mevcudiyetini düşündürmektedir. Bu hastalarda LH-RH ile normal gonadotropin salgılanması sağlanabilmektedir. Büyük hipofizer tümörü olan hiperprolaktinematik kadınlarda eksojen LH-RH uygulanması ile gonadotropin rezervlerinin düşük olduğu görülmüştür. Küçük adenomu olan ya da hiç tümör bulunmayan hiperprolaktinematik kadınlarda ise, LH-RH ile yapılan testlerde LH rezervi normal, FSH ise yüksek olarak bulunmaktadır. Bu bulgu, amenore etkeninin yetersiz, FSH, LH yapımı olmadığını göstermektedir.

Hiperprolaktineminin, overlerin gonadotropinlere duyarlılığını etkilediği, tartışma konusudur. Alınan sonuçlar, PRL'in ovaryal duyarlılığı azalttığı, değiştirmedeği ya da arttırdığı şeklinde çelişkilidir. Hiperprolaktineminin luteolitik etkisi olabileceği bildirilmiştir(33).

Hiperprolaktinemiye hazırlayan etkenleri, tablo 1'de görüldüğü özetleyebiliriz.

Tablo 1: Hiperprolaktinemiye Hazırlayan Etkenler:

1. Hipotalamus hastalıkları
 - a. Kranyofaringioma
 - b. Metastatik tümörler
 - c. Sarkoidosis
 - d. Histiositosis
 - e. Hemokromatosis
 - f. Hipotalamusta infarktus
 - g. Radyasyon ve cerrahi müdahaleler (Hipotalamusa uygulanan)
2. Hipofizer hastalıklar
 - a. Adenomlar
 - b. GH salgılayan adenomlar
 - c. Kromofob adenomlar
 - d. Laktotropik hiperplazi
3. Hipotiroidizm
4. Parkinsonizm
5. Böbrek yetmezlikleri: % 20 olguda hiperprolaktinemi vardır.
6. Siroz
7. Östrojen, klorpromazin v.s. ile tedavi.
(33).

Hiperprolaktinemiye yol açan ilaçları aşağıdaki tablo 2'de görüldüğü gibi, şöyle sıralayabiliriz:

Tablo 2: Hiperprolaktinemiye Yol Açan İlaçlar

Nöroleptikler

- Phenothiazine'ler (chlorpromazine)
- Butyrophenone'ler (haloperidol)

- Diphenyl-butylpiperidine (Pimozide)
- Sulpiride (Dogmatyl)
- Domperidone (henüz piyasada yok)

Antidepresif ilaçlar

- Dibenzazepine türevleri (imipramine)

Antihipertansifler

- alfa-Methyldopa (Aldomet)
- Reserpine

Hormonlar

- TRH
- Östrojenler

Diğer

- Metoclopramide (Maxolon)
- Cimetidine (Histamin bloke eden ajan)

(12).

PRL artmasına neden olan fizyolojik, farmakolojik, patolojik durumları aşağıdaki tablo 3'de görüldüğü gibi şöyle şematize edebiliriz:

Tablo 3: Prolaktin artmasına neden olan durumlar

Fizyolojik

- Emzirme
- Meme başına stimülasyon
- Uyku
- Stressler
- Gebelik
- Östrojenler
- Menstruasyon (siklus ortasında ve luteal fazda)
- Hipoglisemi
- Açlık ardından tekrar beslenme sendromu

Farmakolojik

- Fenotiazinler ve diğer
- Cimetidine
- Reserpine
- Pimozid
- Aldomet
- Morphine
- TRH

Pato lojik

- Hipofiz tümörleri
- Hipofiz sapı kesilmesi
- Galaktore-amenore sendromu
- Hipotalamik
- Primer hipotiroidi
- Böbrek yetersizliği
- Karaciğer sirozu
- Göğüs cidarına, bel kemiğine, pelvise cerrahi girişim
(6, 10, 26).

Galaktore Sendromlarının Sınıflandırılması

Galaktore sendromunun klinik görünümü, ilgili endokrin nedenlerin açıklık kazanmasından çok önce, yaklaşık bir asırdan beri bilinmekteydi. Bu sendromun kısa bir özeti, aşağıdaki tablo 4'de verilmiştir. 1852 yılında Chiari ve ark., uterus involusyonuyla birlikte seyreden, sürekli bir post-partum laktasyon ve amenore sendromu tarif etmişlerdir. Bu sendromun klinik septomları ve belirtileri daha sonra 1882 yılında, Frommel tarafından açıklanmıştır. Bunu izleyerek birkaç yıl sonra Argonz ve del Castillo, aynı durumu gebelikle ilişkili olmayan biçimde tanımlamışlardır. Forbes ve ark. ise galaktore-amenore sendromunu, hipofiz tümörlerine bağlı olarak tarif etmişlerdir. Bu nedenle, radyolojik olarak, normal bir sella görünümü ve herhangi bir nörolojik lezyon belirtisi olmaması, pituiter bir tümörden ziyade, hipotalamik disfonksiyon diaagnozunu destekler. Bununla beraber, bu kriterlerin geçerliliği de tartışılabilir, çünkü klinik olarak hipotalamus orijinli görünen lezyonlar, gerçek bir pituiter adenomla da ilgili

olabilir.

Doğum kontrol haplarının, geniş çaplı kullanılmaya başlamasından sonra, pek çok kadında bu tip ilaçları aldıkları süre içinde ya da ilaç kullanımına bıraktıkları zaman, sekonder amenore ve galaktore sendromu görülmektedir. Aynı şekilde, uzun süreli trankilizan kullanımı, özellikle phenothiazine tipi ilaç kullanımı da siklik aktivitenin bozulmasına ve süt akımının başlamasına yol açabilir.

Süt akımı, lokal sarkoidosis gibi pituiter galaktotroplar üzerindeki normal hipotalamus kontrolünün bozulmasına yol açan süreçle ilgili olarak da oluşabilir. İlerlemiş meme kanserlerinde, hipofiz sapının cerrahi olarak kesilmesi de, hiperprolaktinemi ve galaktoreye yol açabilir. Polikistik over sendromu ve hirsutizm ile gebelik dışı süt sekresyonu arasındaki ilişkiler de gösterilmiştir (20).

Tedavi için başvuran pek çok kadında, normal menstruel siklusa karşı, değişik şiddet derecelerinde galaktore saptanmıştır. Bu tür hastalar üzerinde yapılan çeşitli laboratuvar çalışmaları, genellikle siklus boyunca oluşan hormonal değişikliklerin normal olduğunu göstermekte ve galaktore çok şiddetli olmadıkça özel bir tedavi gerekmemektedir. Bununla beraber, siklusları normal ve düzenli olan kadınlarda da hiperprolaktinemi ve galaktorenin, korpus luteumda progesterone sentezini bozarak, infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir (14). Bu tip biokimyasal sendrom, düzensiz sikluslar, menometroraji gibi değişik siklus bozuklukları ile de birlikte görülebilir. Ayrıca, yine siklusları normal olan kadınlarda memelerin sürekli uyarılması, galaktoreye neden olabilir. En son olarak, hiperprolaktineminin herhangi bir galaktore belirtisi olmadan da amenore ve anovulasyona yol açabileceğini belirtmek gerekir. Dolayısıyla sekonder amenore nedenlerinden biri olarak hiperprolaktinemi her zaman dikkate alınmalıdır (12).

Bir de normal serum prolaktin konsantrasyonlarına karşı, over yetmezliği ve galaktore görülen olgularda PRL'e bağlı patolojik bir durum söz konusudur ki, bu durum, "disprolaktinemi" olarak tanımlanabilir. Bu durum, bazı hallerde normoprolaktineminin başka bir tarifidir. Diğer bir deyimle normoprolaktinemi serum PRL düzeyiyle değil, aynı zamanda klinik semptomlarla da tarif edilmelidir. Bu tanımlamanın klinik açıdan doğruluğu, normal serum PRL düzeyli olgularda da bromocriptine tedavisi ile söz konusu over yetmezliği ve galaktorenin düzelmesidir.

Tablo 4: Galaktore Sendromları

Bozukluk	Mekanizma
1. Chiari-Frommel Sendromu	1. Doğum sonrası, hipotalamusun normal gebelik dışı sıklık aktivite göstermemesi
2. Argonz-Ahumada-del Castillo Sendromu	2. İdiopatik hipotalamus disfonksiyonu
3. Forbes-Albright Sendromu	3. Pituitar tümör (Prolaktinoma) a. otonom PRL sekresyonu? b. hipotalamus-hipofiz ilişkisinin kesilmesi? c. Hipotalamik disfonksiyon
4. İlaça bağlı: antidepresif ilaçlar, nöroleptikler oral kontraseptifler v.b.	4. Hipotalamusta düzenleyici kontrol mekanizmasının bozulması
5. Göğüs zedelenmelerine bağlı hiperprolaktinemi	5. Mekanizma bilinmemektedir. Nöral stimülasyon?
6. Düzensiz sikluslar veya kısa luteal fazla birlikte görülen hiperprolaktinemi	6. Muhtemelen progesterone sentezinin direkt olarak etkilenmesi
7. Diabetik retinopati ve metastaz yapan hastalıkların cerrahi tedavilerini takibeden hiperprolaktinemi	7. Hipotalamus-hipofiz ilişkisinin kesilmesi
8. Diğer endokrinopatilere bağlı hiperprolaktinemi: Hipotiroidizm, hipertirodizm, akromegali, Cushing sendromu veya Nelson Sendromu	8. Mekanizma bilinmemektedir. Hipotalamik disfonksiyon ve hipofiz bağlantılarının bozulması sonucu? Hipofiz-adrenal "feed back" mekanizmasının bozulması?
9. Enfeksiyöz hastalıklara bağlı hiperprolaktinemi	9. Herpes zoster, ansefalit, menenjit, sarkoidoz v.b. hastalıklarda fonksiyonel hipofiz bozuklukları
10. Ektopik PRL sekresyonu	10. Hipernefroma, akciğer kanseri
11. Polikistik over sendromunda hiperprolaktinemi	11. Hipofiz-over-adrenal kontrol mekanizmasının bozulması

- | | |
|---|--|
| 12. Galaktoresiz sekonder hipogonadizm ile birlikte görülen hiperprolaktinemi | 12. Meme dokusunun PRL'e karşı olan direncinin nedeni bilinmemektedir. |
| 13. İlerlemiş renal hastalığa bağlı hiperprolaktinemi | 13. Mekanizma bilinmemektedir. |

(12).

Polikistik Over Sendromu

Günümüzde POC başlığı altında, değişik klinik belirtiler ve tablolar tarif edilmektedir. Sklerokistik over ve Stein-Leventhal Sendromu da bu endokrinolojik düzen değişikliğinin, bir bölümü olarak öncelenmektedir. 1928 yılında Dr. Stein infertilite, oligo-amenore, bazen disfonksiyonel kanamalar, hirsutizm, obesite ve bazen de klitoris hipertrofisi görülen bir grup hastaya dikkati çekmiştir. Bu olgularda overlerin iki taraflı olarak, normalden büyük bulunması temel patolojik değişiklik olarak nitelendirilmiştir. Hastalığın başlangıcında overlerin normal büyüklükte olmaları ya da bir overin diğerine oranla daha büyük bulunması mümkündür. 1935 yılında Stein ve Leventhal her iki overin büyük olması şartıyla, oligo-menore, sterilite, obesite ve hirsutizm görülen hastaları kendi isimleri ile anılan bir sendrom olarak açıklamışlardır. Bu kriterlere tam olarak uyan olgular polikistik over sendromunun ancak küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.

SL sendromunda temel bozukluk overlerdedir. Fakat bunları, böbrek üstü bezi korteksi hiperaktivitesi olanlarda, ayırt etmek zordur. Ayrıca menstruel anomaliler, oligo-ovulasyon, korpus luteum yetersizliği, amenore gibi farklar gösterebilmektedir. Hirsutizm ise fark edilmeyecek kadar az ile, çok belirgin denebilecek kadar fazla olabilmektedir.

POC olgularının büyük bir bölümünde geçmişte düzenli menstruel siklus, hatta normal gebelik ve doğum söz konusu olabilir. Bir kısım olguda ise, primer amenore veya menarşi izleyen yıllarda düzensiz menstruel siklus hikayesi vardır. Sendrom genellikle 20-30 yaş grubuna giren hastalarda teşhis edilebilmektedir.

Etiyoloji

Polikistik over sendromunun etiyolojisi ile ilgili konular henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yen, olayın puberte öncesinde başladığı kanısındadır,

Olguların büyük çoğunluğu, menarş ile başlayan siklus düzensizlikleri ve hirsutismden şikayetçi olmaktadır. Bu açıdan puberte çağında hipotalamus-hipofiz ilişkilerinin gerçekleştiği bir dönemde biyogenik bir sapmanın varlığı söz konusu olabilir. Sıçanlarda yapılan deneylerde, dişi hipotalamusun neonatal dönemde androjenlerin etkisinde bırakılması sonucu, adenohipofizden erkek tipi (asiklik) gonadotropin salgılandığı ve ileri hayatta POC teşekkülü, anovulatuvar siklus, sterilite olduğu görülmüştür.

POC olgularında bazal plasma ve idrar LH düzeyleri yüksek bulunur. Buna karşı FSH normal veya normalden azdır. Dinamik testler ile feed back mekanizmalarının fonksiyonlarını sürdürdükleri anlaşılmıştır. LH, pulsatif tarzda salgılanmaya devam etmekle beraber, salgı frekansı ve düzeyi yükselmektedir. 17-B-Östradiol ya da klomifen uygulanması halinde LH-konsantrasyonunun devam etmesi olgu açısından bir delildir. Bu bulgular, hipotalamus-hipofiz ilişkisini açıklamaktadır. Klomifen tedavisinden bir süre sonra FSH ve LH değerlerinin, belirgin bir şekilde artması pozitif feed back mekanizmasının da devam ettiğine bir delildir. Bu bulgular, hipotalamus-hipofiz ilişkilerinin intakt olduğunu, gonadotropin salgılanma bozukluğunun, başka faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.

POC olgularında kanda androstenedione ve testosterone düzeyleri yüksektir. Overdeki kistlerden sağlanan sıvı içinde de, androjenlerin fazla olduğu görülmüştür. Vena ovaricadan alınan örneklerde de androjenlerin fazla bulunması, bunların over orijinli olduklarını göstermektedir. Diğer taraftan dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ve idrarda 17-oksisteroidlerin de yüksek buldukları görülmektedir. Bu bulgular, böbreküstü bezi korteksi orijinli androjenlerin de, arttığını göstermektedir. Kortisol ve C-21 adrenal steroidlerin kıymetleri değişmektedir (1). POC olgularında adrenal korteksinde enzimatik bir defekt bulunamamıştır. Artan androjenlerin, böbreküstü bezi korteksinde sekonder bir fonksiyonel değişikliğe neden olabilecekleri ileri sürülmüştür. Değişik deneylerin sonuçları, şu şekilde özetlenebilir. POC olgularında plasma androjen düzeyinin yükselmesi overlerin fonksiyonlarına bağlıdır, ayrıca surrenal korteksinde de değişik düzeylerde androjen salgılanması olmaktadır.

Overdeki androjen sentezi artışı, iki hücre teorisinin ışığında şu şekilde açıklanmıştır. Granulosa hücrelerinde aromataz enzimler grubunun aktivitesinin azlığı söz konusudur. Değişik araştırmacılar, 19-hidroksilasyon işleminin kısmen veya tamamen durduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak,

androjenlerin östradiole dönüşümü engellenecektir. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalarda POC'da sadece androjen sentezinde artış olmadığı, östradiol sentezinin de azaldığı saptanmıştır.

Androjenlerin yağ dokusunda östrojenlere aromatize edilebildikleri bilinmektedir. Androstenedione'un periferde östrone'a değişim hızının vücut ağırlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu yoldan üretilen östrojen sürekli olarak plasmada, hormon düzeyinin yüksek olmasına neden olacaktır. Adrenal androjenler direkt olarak veya östrojene dönüşerek santral sinir sisteminin programını değiştirebilirler. Androjenlerin östrojenlere dönüşümü santral sinir sistemi ve periferik dokularda mümkün olmaktadır. Vücut ağırlığındaki artış bu olayı hızlandırmaktadır. Bu bulgu, menarşın gerçekleşmesi için kritik bir vücut gelişmesinin zorunlu olduğu teorisini desteklemektedir. Erken ve geç pubertede söz konusu olan kız çocuklarda, menarş sırasındaki vücut ağırlığı, hemen hemen benzer düzeydedir (29).

Böylece adrenarş kritik vücut ağırlığına ulaşılması ve androjenlerin östrojene dönüşümünde belirli bir düzeye çıkılması, insanda puberteyi gerçekleştiren değişik faktörler arasında yer almaktadır. Bu dönemde androjen fazlalığı östrojen fazlalığına yol açabilir. Östrojen ise, santral sinir sistemi ve gonadotropinler üzerindeki feed back etkileri ile ovulasyon mekanizmasını saptırabilir. Erişkin hastalarda DHEA ve DHEAS düzeylerinin yüksek oluşu, POC'un patogenesisinde, adrenarşın aşırı boyutlarda oluşmasının rolü olabileceğini düşündürmektedir. Wedge rezeksiyon, medikal tedavi yöntemleriyle steroidogenezin düzenlenebilmesi ve bazen gonadotropin tedavisi ile ovulasyonun sağlanabilmesi, POC'a yol açan olayın yalnızca bir ovaryal enzim defekti olmadığını göstermektedir.

POC'da hipotalamus-hipofiz-over sistemine aşırı stimülasyon baskın olmaktadır. Overden salgılanan androjenler tunica albuginea'da kalınlaşmaya yol açarlar. Androjenlerin periferik dokularda östrojene dönüşmeleri sonucu dolaşımdaki östrojen değeri normal bulunur. Bu şekilde oluşan östrojenlerin indirekt pozitif feed back etki ile LH salgılanmasını arttırması söz konusudur.

POC'da, kistlerden alınan sıvının, androjenik maddeden zengin olduğu görülmüştür. Bu androjenlerin sürekli olarak dolaşıma geçip, hipotalamusu etkilediği düşünülmüştür. Wedge rezeksiyon ile androjen depolarının ortadan kalktığı ve hipotalamus üzerindeki baskının giderildiği ileri sürülmüştür. (32).

Klinik Özellikler

Goldzieher ve Axelrod'a göre POC'da üç ayrı semptom kompleksi söz konusudur;

1. Kronik anovulasyon, buna bağlı amenore, infertilite, disfonksiyonel kanamalar
2. Androjen fazlalığı sonucu hirsutizm ve virilizm
3. Anabolizmadaki artış sonucu obesite (30).

Olgularda overler genellikle, iki taraflı büyük bulunur. Sıklık sırasına göre, hastanın hekime baş vurmasına yol açan şikayetler, sterilite, hirsutizm ve obesitedir. Evli olmayanlarda hirsutizm, obesite, disfonksiyonel kanama, oligomenore hastanın hekime baş vurmasına neden olmaktadır. Evlilerde ise, sterilite, anovulatuvar siklus, korpus luteum yetmezliği gibi bulgular, POC kökenli olabilmektedir. Ovulatuvar düzenli siklusa rağmen, Polikistik overlerin bulunma olasılığı vardır. Olguların büyük çoğunluğunda menarş ile başlayan, adet düzensizliği yakınmaları olur. Bazı olgularda menstruel siklus düzeni, sonra da bozulabilmektedir. Nadir olarak kronik anovulasyon sonucu, primer amenoreye rastlanabilir. Periferik dokularda androjenlerin östrojene dönüşümü sonucu, dolaşımdaki östrojen değerleri yüksek olabilir. Bu olgularda endometrial hiperplazi ve disfonksiyonel kanama görülür. Ayrıca endometrial kanser, meme kanseri eğiliminde artış söz konusudur.

Vak'aların yarısında hirsutizm bulunur. Tüylenmenin ani başlaması ve hızla artması POC'u akla getirir. Hirsutizm ile periferik dolaşımdaki androjenler arasında bir paralellik saptanamamıştır.

Olguların % 10 kadarında klitoris hipertrofisine rastlanmaktadır. Fakat çoğu kez hipertrofi suçludur ve hastanın ya da hekimin dikkatini çekmez, virilizm nadir görülür (49).

Obesite hemen hemen 1/3 oranında görülmektedir. POC'a bağlı aşırı obesite eğilimi yoktur. Ekseri kilo fazlası vücudun deforme olmasına yol açmaz (32).

Patoloji

Overler bir ya da iki taraflı büyüktür. Yüzeyleri düzgün, kalın, parlak, gri ya da sedef rengindedir. Kapsül o denli fibrotiktir ki, kesit yapılırken, doku direncinin fazla olması dikkati çeker. Kapsülün

altında çapları 1-5 mm arasında değişen, muhtelif adette kistler bulunur. Korpus luteum görüntüsü yoktur. Mikroskopik incelemede kortikal tunika albugineada kollagen doku artımına bağlı fibrotik kalınlaşma ve hyalinizasyon görülür. Böylece aslında normal overde bulunmayan, adeta kalınlaşmış bir kapsül oluşmuştur. Bu tabakanın altında gelişme ve atrezinin değişik devrelerinde bulunan, kalınlaşmış kortekse penetre olamamış izlenimi veren, birçok follikül bulunur. Kistik folliküllerin çevresinde theka interna hücre tabakasında hiperplazi vardır. Luteinize theka hücrelerinin (hiperthekosis) androjen salgıladıkları ileri sürülmüştür (32).

Polikistik overde korpus luteum gözükmez. İstisnai olarak tek bir korpus luteum mevcudiyeti, POC teşhisini saptırmamalıdır.

Judd, POC ile hiperthekosis arasında kesin bir sınır bulunmadığını, bu iki ayrı görünümün aynı hastalığın ayrı devrelerini yansıttığını ileri sürmüştür. Overlerdeki yapısal değişikliğin otozomal bir kalıtsal özellik olduğu görüşü ileri sürülmüştür.

Overlerde görülen bu yapısal değişiklikler, belli bir fonksiyonel bozukluğa yol açmazlar. Kadında androjen salgılanmasını arttıran değişik hastalıklarda, diabetli annenin doğurduğu bebeklerde ve çeşitli beyin defektlerinde overlerde benzer yapısal değişiklikler oluşmaktadır.

POC'da, polikistik over yapısı daima bulunursa da, patognomonik bir bulgu değildir (32).

Bioşimik değişiklikler

POC'da, bioşimik değişiklikleri hazırlayan üç ayrı mekanizma vardır.

- a. Hipotalamus-hipofiz-over ilişkilerinin bozulması;
- b. Steroidogenesis anomalisi;
- c. Surrenal bezi ile over arasındaki ilişkinin bozulması.

Görülen belli başlı değişiklikler şöyle sıralanabilir:

1. Androjenler: POC olgularının büyük çoğunluğunda testosteron ve androstenedione düzeyleri normalden yüksektir. Kirshner, DHEA salgı ve plasma düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir. DHEA ve DHEAS ile ilgili sonuçlar henüz tartışma konusudur. Dolayışındaki androjenlerin büyük kısmının, ovaryal orijinli olduğu ve deksametazon ile baskı altına alınmadığı görülmektedir. Ovaryal kateterizasyon da bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca overe yapılan Wedge rezeksiyon, dolayışındaki androjenleri belirgin şekilde azaltmaktadır. DHEAS ise deksametazon ile baskı altına alınabildiğinden, surrenal orijinlidir.

Sonuç olarak, Δ -4,3 ketosteroidler, testosterone ve androstenedione over, Δ -5,3 hidroksisteroidler DHEA ve DHEAS surrenal orijinlidir, diyebiliriz (43, 39).

2. Östrojenler: Normal kadınlarda, dolaşımda bulunan tabii östrojenlerin büyük bir kısmı, 17-B-östradiol (E_2)'dür. Siklusun gününe göre değeri, 35-500 pg/ml arasında değişir. Ovulasyona yakın günlerde, en yüksek değerlere rastlanmaktadır. Siklusta östrone (E_1) değerleri de, E_2 'nin altında olmakla beraber, paralel bir salgı düzeyi gösterir. POC olgularında E_1 'in E_2 'den daha çok olduğu, E_2 'nin ise, normal kadında rastlanan düşük değerlerde kaldığı bildirilmiştir (18).

E_1 'in A'nın periferik dokularda, değişimi ile ortaya çıktığı kanısı vardır. A düzeyi ise yüksek olduğundan, E_1 'in düzeyi de yükselmektedir. Basal düzeyde, E_2 'nin orijini ise belli değildir. Overde salgılanması, E_1 'in, periferik dokularda E_2 'ye dönüşmesi ya da dolaşımdaki T'nin E_2 'ye dönüşmesi olasılıkları vardır.

3. Gonadotropinler: Değişik araştırmacılar, POC olgularında siklus gününe uymayan yüksek LH değerleri yanında, FSH'nin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişikliğin nedeni, hipotalamus-hipofiz ilişkisinde bir bozukluk olabileceği gibi, over ya da surrenal bezinin anormal steroidogenesisine bağlı olabilir. Steroid feed back mekanizmasında, bir bozukluğun söz konusu olduğu ileri sürülmüştür (50).

LH'nin daha sık ve daha çok olarak ve pulsasyon tarzında dolaşıma verildiği saptanmıştır. Fizyolojik oranlarda E_2 infüzyonu ile LH değerini düşürmek mümkün olmaktadır. Diğer taraftan, bu olgularda, klomifen verilmesi ile, hem FSH ve hem de LH düzeyi arttırılabilmektedir. Bu bulgu, E_2 'nin LH üzerindeki pozitif feed back etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

POC'da, LH değerindeki artışın adenohipofizin LH-RH'ya duyarlılığındaki çoğalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Fakat LH-RH salgılanmasının artmış olması olasılığı üzerinde durulmaktadır.

Östrojenlerin, normal kadınlarda, preovulatuvar peak yapmaları ve buna bağlı olarak, hipofizin LH-RH'ya duyarlılığının yükselmesi, POC olgularında östrojene bağlı hipofizer duyarlılık artışının söz konusu olabileceğini göstermektedir.

Rebar, endojen östrojenin FSH üzerinde etkin bir feed back baskı yaptığını ileri sürmüştür. Bu sebepten, eksojen östrojen uygulaması ile, POC'da, FSH'nin daha da azaltılması olasılığı bulunmamaktadır. Halbuki,

hipogonadizmde ve normal kadınlarda, tek ve yüksek doz östrojen uygulaması ile FSH baskı altına alınabilmektedir.

Ayrıca, FSH salgılanması LH'ya oranla, LH-RH etkisine daha az duyarlıdır. Örneğin, 10 mikrogram LH-RH uygulaması ile maksimal LH salgılanmasına karşın, FSH salgılanmaktadır. Bu mekanizma dışında, POC'da over orijinli ve inhibin olarak isimlendirilen bir maddenin, FSH salgılanmasını baskı altına alabileceği ya da hipotalamus veya hipofizde mevcut bir defekte bağlı olarak FSH salgılanmasını bozabileceği ileri sürülmüştür (32)

Kanda ve İdrarda Steroidlerin Değerleri

POC teşhisinde 24 saatlik idrarda 17-KS değerleri üzerinde çok durulmuştur. Over orijinli androjenlerin hirsutisme yol açabilmelerine karşın idrardaki total 17-KS'de görülen değişiklik sili kalmaktadır. Çoğu kez, normalin üst sınırına yakın sayılarla karşılaşılmaktadır. Bu bakımdan, belirgin hirsutismi olanlarda, eğer 17-KS değeri normal ya da hafif yüksek bulunursa, ovaryal orijinli bir endokrin değişiklik düşünülebilir. 17-KS çok yüksekse , surrenal orijinli hastalıklar düşünülmelidir.

İdrarda, testostosterone ve epitestosterone değerleri ne kadar yüksekse o kadar hirsutizm o kadar yaygındır.

POC'da, idrarda pregnanetriol düzeyi değişmez. Pregnanetriol düzeyi ACTH uygulananlarda arttığına göre, adrenal orijinli hirsutizm olgularında, idrarda pregnanetriol yüksek bulunabilir.

Olguların önemli bir bölümünde, serumda T, A ve DHEA değerleri yüksek bulunur. Over venasından alınan örneklerde, steroid hormon oranı, periferik kandakine oranla daha yüksektir. POC'da over venasındaki T, A ve DHEA'nın periferik kandakinden, on kat fazla olduğu saptanmıştır. Normal overden salgılanan, androjenler arasında başta gelen A, POC'da bu özelliğini korur. Plasma değerleri normal olsa dahi, T ve A'nın, polikistik over tarafından yüksek oranda salgılandıkları saptanmıştır. POC olgularında, primer olayın adrenallere mi yoksa overlere mi ait olduğunun, ayırımı güçtür. Klinik olarak, kortikosteroid tedavisine cevap veren olgularda hastalığın adrenalenden orijin aldığı kabul edilebilir. Şubilmelidir ki, adrenal orijinli olan olgularda, overlerin görünümü polikistik olmaktadır.

11-beta-hidroksilaza bağımlı bir adrenal metaboliti olan pregnanetriol'ün, POC'da arttığı saptanmıştır. 11-beta-hidroksilaz overde bulunmaz.

Over orijinli A tarafından, adrenalde bulunan enzimin bloke edilmesi mümkündür. Bu taktirde, kortikosteroid salgılanması duraklar ve ACTH yükselir ve adrenal kortikal fonksiyonu bozulur. Yukarda özetlenen teori Leventhal ve Scommegne'nindir. Finkelstein ise, overde konjenital olarak bulunan adrenal-benzeri hücrelerin, 11-beta-hidroksilaz oluşturdıkları ve pregnanetriol'ün overden orijin aldığı ileri sürmüştür. POC olgularında, bir ay süreyle dekzamethazone kullanıldığında, plasma T ve A değerleri de % 70 azalmaktadır. Tersine, ACTH ile stimülasyon yapıldığında, POC olgularında adrenallerin aşırı cevap verdikleri ve 17-hidroksi steroid salgılanmasının arttığı görülür. ACTH ve metapirone ile yapılan stimülasyon, ovaryal östrojen salgılanmasını arttırır.

Ayırıcı Tanı

POC; arrhenoblastoma, hilus hücreli tümör, adrenal artık tümör olgularıyla karışabilir. Bu olgularda, virilizm eğilimi belirgindir. Plasma T yüksek bulunur, A ve DHEA'da hafif bir artış vardır.

Surrenal korteksi hiperfonksiyonunda androjen değerlerinin artması, oligomenore, hipomenore ya da sekonder amenore nedeni olur. Anovulatuvar siklus ortaya çıkar. Eğer yalnızca glikokortikoidlerin salgılanması artmışsa, karbonhidrat metabolizması ve elektrolit dengesi bozulur.

Adrenal kanser ve adenomlarda, A ve DHEA salgılanmasındaki artış, 24 saatlik idrarda 17-KS'lerin belirgin artmasına kortikoidlerin artması ise, 17-hidroksisteroidlerin idrardaki değerlerinin yükselmesine yol açar. Tümör söz konusu ise, eksojen kortikoid verilmesi ile bu değerler baskı altına alınamaz.

Konjenital adrenal hiperplazi, genital anomalilerle birlikte olduğundan, POC ile karışmaz. Akkiz adrenal hiperplazi ise, başlangıçta POC'a benzer bir tablo verir. Her ikisinde de 17-KS değerleri hafif yüksek, 17-hidroksi steroidler normaldir. Kortikosteroidlerin uygulanması ile kısmen baskı altına alınabilir. Adrenal hiperplazi 21-hidroksilaz enziminin oransal ya da tamamen kaybolmasına bağlı ise, pregnanetriol değerleri yükselir. ACTH ile yapılacak stimülasyon testi de ayırıcı tanıda faydalı olmaz. Çünkü her iki durumda da 17-KS değerleri artar. POC'da artışın nedeni adrenal orijinli prekürsör maddelerle, ilgili olabilir.

POC tanısında adrenal supresyon ile birlikte ovaryal stimülasyon deneylerinin olumlu sonuç verdikleri görülmektedir. POC'da hipofizer FSH'

uygulamasını ile idrarda 17-KS değerleri artar. POC'da serum LH değerleri artarken, FSH'in normal kalması tipik bir bulgu olarak kabul edilir.

Küldoskopi ve laparoskopik incelemelerindeki ilerlemeler, günümüzde oligomenoreik ve hirsutisimli kadınlarda, bu muayene metodlarının yaygın uygulanmasına yol açmıştır.

Tipik POC olgularında laparoskopik incelemede overler büyük, soluk gri renkte, yüzeyi düzgün ve birçok subkortikal kisti kapsar görünümündedir. Diğer bir olguda, overler normal büyüklüktedir, kistler görülmez. Organın yüzeyi düzgün ve soluk renktedir. Kortekste ince bir damar ağı görülür. Adrenal hiperplazi olgularında da, overler polikistik görünümde olur. Kap-sül kalındır. Theka hücrelerinde hiperplazi vardır (32).

Prolaktin ve POC

Dopaminerjik Blokağa Karşı Cevap: POC'un klinik ve biyokimik tablosunu oluşturan primer mekanizma tamamen anlaşılacakla beraber; ovaryal ya da adrenal androjen üretiminin aşırı oranda olmasından kaynaklanan yüksek düzeydeki östrojen, bu sendromun temelini oluşturur. Değişik araştırmacılar (19, 21) tarafından yapılan daha önceki çalışmalar, POC'da muhtemelen östrojenlerin pituitar laktotroplar üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak, anormal derecede yükselmiş LH ve östrone ile androjenik prekürsörlerin plasma düzeylerinin yükselmesi temeline dayanılarak, seçilen 47 POC olgusundaki plasma ölçümleri, hiperprolaktinemi insidansının 27 olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fakat bu yükselme yalnızca orta derecededir ve muhtemelen sekssteroidlerinin hafif uyarıcı etkisini yansıtmak üzere değerlerin çoğu 15 ile 30 ng/ml arasında yer almıştır (normal 15 ng/ml). Post-konsepsiyonel dönemin erken devrelerinde plasma PRL düzeyleri buna benzer şekilde kaydedilmektedir. Bu dönemde plasental östrojenlerin etkisiyle ortaya çıkan laktotropik stimülasyon henüz başlamaktadır. Gebelik araştırmaları ve östrojen'in baskın bulunduğu durumların incelenmesi temeline dayanarak, patolojik düşük östrojenli hiperprolaktineminin tersine hiperöstrojenizm durumlarında TRH uyarısının ya da dopaminerjik blokajın kesinlikle pozitif bir PRL tepkisine yol açtığı gösterilmiştir. POC'da bir DA bloke edici ajan olan haloperidol'e karşı oluşan PRL tepkisi, normal kadın gönüllülerde ve galaktore-amenore sendromlu hastalarda kaydedilen reaksiyon trasesi ile kıyaslanmaktadır (22). Burada bu ajana karşı oluşan cevap eğrileri idiopatik GA hastalarda yatık bulunmuştur ve haloperidol

yalnızca hiperprolaktinematik POC hastalarında, aşırı bir prolaktin deşarjı yapmıştır. Östrojenlerin POC'taki esas etkisinin, oluşan tepki tipi ile olduğu sonucuna varılmıştır. Gerçekten, östrojen'in siklusları normal olan kadınlara verilmesi, DA blokajına karşı oluşan PRL cevabını kuvvetlendirmiştir. POC'da değişik olgulardaki klomifen tedavisini izleyen pozitif ovulatuvar cevap ile östrojen provokasyonuna karşı negatif ve pozitif feed back cevaplarının bozulmasıyla, yeterli hipotalamik östrojenizasyon tespit edilmektedir. Bu cevaplar hiperprolaktinematik amenorede genellikle azalmaktadır. Bu nedenle, burada görülen sonuçlar, POC'taki PRL hücrelerinin yeterli östrojenik etkisini ve muhtemelen PRL rezervinin artmasıyla aynı anlamda bulunmaktadır. (15).

İdiopatik Hiperprolaktinemiyle POC'un klinik ve biosimik Tablosu:

Önceden GASendromlu hastalarda sklerokistik over ve hirsutizm bulunduğu bildirilmişti. 1973 yılında Darragh ve del Pozo (yayınlanmamış ve rilerinde); derin galaktore, hiperprolaktinemi ve ovaryal Wedge rezeksiyona ovulatuvar periodların restorasyonu şeklinde cevap verememe kendini gösteren bir POC vak'ası bildirmişlerdir. PRL inhibitörü bromocriptine ile yapılan tedavi; laktasyonu baskılamış, düzenli adetler oluşturmuş ve sonuçta gebelik meydana gelmiştir. Yakın bir zamanda Pozzi ve ark. ve Carter ve ark., GA sendromunda başlıca DEAS olmak üzere androjenik prekürsörlerin dolaşımdaki oranlarının, arttığını tespit etmişlerdir. Giusti ve ark. tarafından bu gibi hastalarda dikkatle yapılan araştırmalar, adrenal androjenlerin ($\Delta 5$) yolu arttırdığını, fakat normal ovaryal androjenik metabolitlerin ($\Delta 4$) bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Tersine POC hastalarında, periferik dokular tarafından östrone'a metabolize olan başlıca androstenedione yapılması için, ($\Delta 4$) yolunun arttığı da gösterilmiştir. Ayrıca POC'taki seks steroidlerinin biolojik aktivitesi, dolaşımdaki bağlayıcı globulin (SHBG) 'in düşmesiyle artmaktadır. POC hiperprolaktinemisi aynı bir antite olarak da oluşabilmekle beraber, ayrı bir durumdur. Her iki sendrom arasında kesin bir ayırım yapılabilmesi, plasma steroid profili temelinde dayanarak mümkün olmaktadır.

POC'da hipotalamus ve pituiterin aşırı orandaki seks steroidlerine maruz kalması bu yapıları, östrojenik reseptör blokajına karşı çok duyarlı duruma getirir; halbuki bu uyarılara karşı gösterilen direnç GA hastalarının karakteristik bir özelliğidir. Bunun yanısıra, yukarıda da ifade edildiği gibi, POC'ta dopaminerjik blokaja karşı pituiter laktotrop reaksiyon

devam ettirilir. Halbuki GA hastalarında, künt bir cevap görülür. Oransal hiperöstrojeneminin bir sonucu olarak, POC'da plasma FSH azalır. Bu nedenle, östrojenik manipulasyona karşı duyarlı olan periodik bir merkezin bulunduğu durumlarda, adrenal ve ovaryal androjen sentezinin artması POC'un kesin özelliğidir (15).

Hiperprolaktinematik POC'da PRL İnhibisyonu Etkisi:

Kolpco ve ark. (1980), aşağıda belirtilen hususlara dayanarak, seçilmiş olan 10 hiperprolaktinematik POC hastasında DA reseptör stimülasyonunun etkisini araştırmışlardır. A) Laparotomi, laparoskopi ya da pelvigrafide tespit edilmiş büyümüş overler; B) Anovulasyon; C) Yüksek pulsatif plasma LH'sı; D) Normal ya da düşük östradiol ile birlikte yüksek düzeydeki PRL, T, A, DEAS ve östrone. Güçlü bir DA agonisti olan bromocriptine, iki haftalık bir süreyle 5-7.5 mg'lık günlük dozlarda verilmiştir. Tedaviden sonraki plasma prolaktin ve T kontrolü bu iki parametrede belirgin bir düşme olduğunu göstermiştir. Daha uzun süreli bir tedaviden alınan veriler hiperprolaktinematik POC'da, ovulatuvar mekanizmaların tekrar düzenlenmesinin mümkün olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu durumla beraber, plasma konsantrasyonunda düşme ve hormonun pulsatif profilinde azalma olmaktadır. Dopamin-
-erjik stimülasyonun bu pozitif etkisinden sorumlu olan mekanizmalar bilinmemektedir. Adrenal androjen sentezi üzerindeki PRL etkisine ve santral sinir sistemi düzeyinde, dopaminerjik mekanizmalar üzerindeki bromocriptine'in etkisine dayanan iki hipotez ileri sürülmektedir. Aşırı derecede oluşan hipotalamik stimülasyon dolaşımdaki LH yükselmesine ve daha sonra adrenal komponente ek olarak, ovaryal androjen sentezinin yükselmesine yol açar. Hedef dokular androjenleri değişime uğratar. Esas olarak, androstenedione östrone'a dönüşür. Aynı şekilde bu da hipotalamik ritmi bozabilir. Fakat androjenik steroidlerin hipotalamusu maskulinize etmek üzere, östrojen reseptör sentezini bozabileceği, geniş pulsatif epizodlar halinde fakat periodik aktiviteden yoksun bir şekilde LH salgılanan erkek tipi bir yapı oluşturabileceği ortaya çıkarılabilmektedir. Diğer taraftan, dolaşımdaki artmış östrojenlere maruz kalan pituiter, laktotrop hücrelerden aşırı oranda PRL salgılanmasına yol açabilmektedir. Bu laktojen daha sonra adrenaller vasıtasıyla DEAS'ı arttıracaktır. Bu etki, idiyopatik hiperprolaktinemide, açık bir şekilde gösterilmiştir. Ancak bu mekanizmanın geçerliliği, uygun olmayan PRL uygulanmasından husule gelen ya da POC'taki temel bioşi-

mik ve enzimatik anormalliklere bağlı olarak ortaya çıkan, anormal androjen sentezinin değerlendirilmesinin zorluğu konusunda tespit edilebilmektedir. Ayrıca bu özel durumda aşıırı pituiter strojenizasyon, yalnızca oransal bir değer taşıır. strone, POC'da çoğunlukla yükselmektedir. Fakat bu metabolitin östrojenik aktivitesi oldukça düşüktür. Bu nedenle, bu durumda, bazal prolaktin düzeyleriyle östrone konsantrasyonları arasında ilişki kurulamamıştır. Kandeel ve ark., bu steroidin normal adet gören kadınlara verilmesi sırasında hiçbir PRL stimulasyonu tespit etmemişlerdir. Halbuki striol, birden ortaya çıkan bir etki göstermektedir. Fakat SHBG azalmasına bağlı olarak, reseptörlere daha fazla oranda serbest steroid geldiğinden, POC'da oransal bir östradiol baskısı oluşmaktadır. Diğer taraftan, androjenlerin PRL sekresyonu üzerindeki etkisi açıkça tespit edilememiştir. Bu nedenle, normal gönüllülerde testosterone verilmesi, plasma LH'ındaki belirgin düşmeye rağmen, PRL düzeylerini değiştirmemiştir. Bu bulgular, daha yakın bir zamanda d'Agata ve ark. tarafından yayınlanan bildirilere uymaktadır. Fakat pituiter bezin eksojen T'a maruz kalmasıyla, tavşanlarda PRL sekresyonunun arttığı izlenmiştir. Bu nedenle, POC'da androjenlerle oluşan kronik stimulasyondan sonraki, PRL serbestleşmesinin artması bir olasılıktır. Dopaminerjik teori, bromocriptine uygulanmasından sonra, hipotalamik siklik aktivitenin normalleştirilmesi konusunda, ilęin bir alternatif teşkil etmektedir. Yakın zamanda, yapılan alışmalar, DA ve DA agonistlerinin insanlarda gonadotropin ve PRL serbestleşmesi üzerinde inhibitör bir etki oluşturduğunu ve bu etkilerinin endojen östrojen düzeyleriyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bromocriptine ile kronik dopaminerjik stimulasyon, LH'daki siklik yapıyı değiştirmemesine rağmen; POC'da hadisenin temeli farklı olabilmektedir. Burada, bromocriptine'in LH zerindeki ayarlayıcı etkisi, PRL sekresyonuna ait bilinen inhibisyon ile ilgili olmayan dopaminerjik bir mekanizmaya sahiptir. Normoprolaktinematik POC hastalarının, bromocriptine'e karşı plasma T'larındaki düşme tarzında cevap verişleri bu hipotezi desteklemektedir(15).

Polikistik Over Sendromunda Bromocriptine'in Rolü

Bir DA agonisti olan bromocriptine ve antagonisti olan haloperidol ile yapılan alışmalar; POC'da görülebileceği gibi, seks steroid sentezi yükselmesinin, endojen kontrol mekanizmalarına karşı ortaya çıkan pituiter

laktotrop cevabı etkilediğini düşündürmektedir. Zaman zaman plasma PRL yükselmesiyle birlikte bulunan POC ve hiperprolaktinemik GA sendromu arasındaki ayırım; dolaşımdaki seks steroidleri düzeyindeki farklılıklar ve laktotrop hücre stimülasyonuna karşı ortaya çıkan cevap yapısı temelinde yapılabilmektedir. Demek ki, GA sendromunda adrenal androjen sentezi kuvvetlenmekte, halbuki POC'da adrenal ve ovaryal, her iki yolda aşırı üyürlmektedir. Aynı zamanda GA'da sıklıkla TRH'ya karşı PRL cevabı azalır ya da dopaminerjik blokağ görülr. POC ve yüksek PRL düzeyi tespit edilen hastalarda bromocriptine uygulamasının ovulasyonu baştan düzenlediği gösterilmiştir (15).

Bromocriptine ve Etki Mekanizması

Bu ilaç, PRL salgılanmasını baskı altına almak amacıyla geliştirilmiştir. Uygulanmasından yıllar sonra, bir DA agonisti olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde, DA'in PRL inhibe edici faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu bakımdan, bromocriptine'in endojen DA gibi bir etkisinin varlığı söz konusudur. Kardiovasküler ve oksitosik etkileri, ergocriptine'den çok azdır. DA reseptörüne spesifik olması ve DA'e çevrilmeksizin etkisini göstermesi, başlıca avantajlarıdır. 2.5 mg'lık doz ile bir günlük PRL salgısını baskı altına almak mümkündür(23).

Bromocriptine'in Farmakolojisi

Shelesnyak, 1954 yılında ergot alkaloidlerinin, sıçanda ovumun implantasyonunu önlediğini bildirmiştir. Ergocornine'in bu etkiyi hipofiz düzeyinde gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkinin PRL inhibisyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu deneyleri bromocriptine'in laktasyon supresyonu için kullanımı izlemiştir (32).

Bu ilaçlar ergot bileşimleri olup ergoline olarak tanımlanan tetrasiklik bir halkaya sahiptirler. Üç ana gruba ayrılabilirler. a) Liserjik asit türevleri; b) Klavin türevleri; c) Aminoergoline olarak bilinen bileşimler. Bu bileşimlerin endokrin profilleri son yıllarda tekrar incelenmiştir. İşte bu bileşimler arasından, güçlü bir PRL inhibitör etkiye sahip liserjik asit derivativesi bromocriptine yan etkilerinin çok az oluşu ve tedavideki eşsiz yeri açısından seçilmiştir (23).

Bromocriptine'in Etki Mekanizması

Bromocriptine uygulananlarda ilk olarak hipofizer PRL değeri artar. Sıçan deneylerinde, uzun süreli uygulama sonucu hipofizer PRL azalmaktadır. Bu bulgu, devamlı ilaç verilmesi ile PRL hücrelerinin metabolizmasının değiştiğini göstermektedir. Östrojen verilen erkek sıçanlara, aynı zamanda bromocriptine verildiğinde, serum PRL azalmakta, PRL hücrelerinde DNA sentezi gerilemekte ve mitoz durmaktadır. Sıçanlarda bromocriptine ile PRL salgılanmasının baskı altına alınması olayı, doza bağımlı olarak, DA reseptör blokajı yapan klorpromazin ile önlenabilir. PRL hücrelerinden hormon salgılanması DA'in inhibitör etkisinde olduğuna göre, bromocriptine'in DA reseptörlerini uyararak, PRL salgılanmasını baskı altına alması beklenebilir. PRL hücrelerindeki DA reseptörlerinin uyarılması ile hormon salgılanmasının inhibisyonu arasındaki kesin ilişki mekanizması bilinmemektedir. İn vitro deneylerde PRL oluşumu, mevcut sıklık AMP'nin kullanılması ile gerçekleşir. Bromocriptine ve DA, bu etkiyi durdurur. Aynı zamanda DA ve bromocriptine'in sıçan ve insan hipofiz dokusunda basal adenil siklaz aktivitesini azalttıkları da saptanmıştır. Buna karşın tavşan ve maymun hipofizinde, bu tür bir etki görülmemiştir. Hücre içi (K^+) ve TRH'nın PRL salgılanması üzerindeki olumlu etkilerinin, yine hücre içindeki Ca^{++} ile gerçekleştiği sanılmaktadır. Bromocriptine'in intrasellüler serbest Ca^{++} miktarını azaltarak, ya da membran fonksiyonlarını değiştirerek etkili olması muhtemeldir.

Bromocriptine'in Gonadotropinlere Etkileri

1. Gonadotropin salgılanmasında, bromocriptine'in rolü ile ilgili olarak, zıt bulgular mevcuttur. Hayvan deneylerinde bromocriptine ile normal siklus seyrinde bir değişiklik olmamaktadır. Yalancı gebelik halindeki sıçanlarda ise, bromocriptine ile normal ovaryal siklus başlatılabilmektedir.

2. Bromocriptine'in somatotropin (GH) salgılanması üzerinde deneysel bir etkisi saptanamamıştır.

3. Bromocriptine'in ACTH üzerindeki etkileri yeterince bilinmemektedir.

4. Sıçanda bromocriptine -MSH salgılanmasını inhibe etmektedir.

5. TSH ile ilgili deneyler yenidir.

6. Bromocriptine'in vazopressin ile ilgili konuda su itrahi üzerine etkisi yoktur.

7. Oksitosin: sığıanlarda değişik ergot preparatlarının, emme refleksine bağlı oksitosin salgılanmasını azalttıkları görülmüştür. Bromocriptine ise, sütün atılmasını azaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadır.

Bromocriptine'in Periferik Endokrin Sistemlere Etkileri

1. Bromocriptine ile yapılan deneylerde bu ilacın PRL'yi azaltarak steroidogenesisi etkilediği ortaya konmuştur. PRL hem ovaryal hem de adrenal steroidogenesis'e etkili olmaktadır.

2. Diğer endokrin sistemler hakkında aydınlatıcı sonuçları kapsayan deneyler yenidir.

Bromocriptine'in Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

1. Otonomik fonksiyonlar: Bromocriptine ile köpeklerde şiddetli e-metik reaksiyon oluşmaktadır. Sığıanlarda vücut ısısının düşmesini sağlamaktadır. Bu etki, DA antagonistleri ile giderilebilir.

2. Lokomotor aktivite: Alt memelilere, bromocriptine uygulaması ile araştırmacı aktivite önce azalır, iki saat sonra kuvvetli bir lokomotor aktivite görülür. İnsanlarda böyle bir etki görülmemiştir. (32).

Bromocriptine'in Uygulanma Şekli

Hiperprolaktinematik kadınlarda bromocriptine tedavisine başlandıktan 2-3 hafta sonra galaktore azalır, ovulasyon ve normal menstruel siklus düzeni ortaya çıkar. Adenomu olanlarda tedavi sonuçları daha geç belirlenir. İnfertilite söz konusu olanlarda bromocriptine'in uzun süre uygulanması gerekebilir. Gebelik sırasında alınmasına bağlı konjenital anomalilere insanlarda rastlanmamışsa da, gebelik teşhis edilince, ilacın kesilmesi doğru olur. Prolaktinoması olan kadınlarda gebelik sırasında adenom büyüebilir. Bu olasılık, mikroadenomlar için % 5 , makroadenomlar için % 35 kadardır.

Bromocriptine uygulanması uzun süreli olacaksa, her 1-2 yılda bir bu ilacın 2 ay kadar kesilmesi uygun olmaktadır. Bromocriptine fizyolojik laktasyonun durdurulması amacıyla da uygulanabilir. Bu amaçla , doğumdan hemen sonra başlayıp, 14 gün süre ile, günde iki defa, 2.5 mg'lık bromo-

criptine verilmesi yeterli olmaktadır. Bazı araştırıcılar, 3 hafta günde 1 defa 2.5 mg bromocriptine verilmesini öngörmektedirler(5).

Galaktore Olgularında Sistemik Araştırma

Normal adet görmesine rağmen, PRL adenomu olanlar vardır. Bu bakımdan hiperprolaktinemisi olanlarda, yalnızca menstruel anamneze dayalı olarak, adenom teğhisi olanaksızdır. Aynı şekilde, galaktore ve hipofizer adenomu olanlarda serum PRL düzeyi normal olabilir(53).

Galaktoreesi olan hastalarda, şöylesine bir sistem izlemek suretiyle teğhis kolaylaşabilir. Galaktore etkeni, hipotiroidi olabileceği için, önce TSH oranı saptanmalıdır. TSH yüksekse, serbest thyroxin indeksi (FTI) tayin edilir. Primer hipotiroidizmde TSH yüksek, FTI ise düşüktür. Bu hastalarda tiroid hormon tedavisi uygulanır. Başlangıçta iki hafta için günde 0.05 mg hormon verilir, doz iki haftada bir 0.05 mg arttırılarak, günlük tedavi dozu 0.15-0.2 mg'a yükseltilir. Bu tedavi ile TSH ve PRL oranları azalır. Thyroxin tedavisinde bu düşüş, 6 aylık bir süreyi gerektirebilir. PRL tayini her yıl tekrar edilir, Eğer thyroxin ile PRL supresyonu olmuyorsa ya da tedavi sırasında PRL zaman zaman artıyorsa, CAT (Computer Axial Tomography) ile hipofiz incelemesi yapılmalıdır. Laktotrop ve thyreotroph hücrelerin hiperplazisi de adenohipofizin büyümesine yol açabilir. Görme alanı incelenmesi ya da bilgisayarlı beyin tomografisi ile lezyonun büyüklüğü ve sella dışına taşıp taşmadığı saptanmadan cerrahi tedavi öngörülmemelidir. Çünkü radyolojik incelemelerle saptanan anomalilerin bir bölümünün medikal tedavi ile gerilemesi mümkündür. . .

Galaktoreesi olan hastalarda PRL değeri 20 ng/ml'nin üzerinde ise, menstruel anamnez ne olursa olsun, sella tursicanın tomografik incelenmesi gereklidir. Tomografi sonuçları normal ve PRL düzeyi normal olan galaktoreli hastalar, her 6 ayda bir PRL tayini ile izlenmelidir.

Galaktore ile birlikte oligo veya amenore şikayeti olanlarda PRL tayini ile tümör teğhisi konamaz. Bu hastalarda sella tursicanın radyolojik incelenmesi zorunludur. Serum PRL tayini bu hastalarda tedavinin izlenmesi ya da tedavi edilmeyenlerde hastalığın seyrinin izlenmesi bakımından değer taşır (32).

Hiperprolaktineminin Tedavisi

Hiperprolaktinemi genellikle hipofizer adenomların doğurduğu bir sonuçtur. Bu adenomların çapı 10 mm'den küçükse mikroadenom, büyükse makroadenomdan söz edilir. Bir hiperprolaktinemi olgusunda mikroadenom ile hiperprolaktinemi ayırımı her zemen kolay değildir.

Makroadenomlu olgularda görme bozuklukları varsa, tedavi cerrahi yöntemlerle gerçekleşir. Geri kalan hastalarda cerrahi yöntemlerle alınan sonuçlar farklı olabildiği için ve tıbbi tedavi ile yükselmiş PRL düzeyinin normale döndürülmesi mümkün olduğundan, tedavi açısından görüşler farklı olmaktadır. Tedavide temel amaçlar tümörü kısmen ya da tamamen çıkartmak, büyüme potansiyelini kısıtlamak, adenohipofiz fonksiyonunu korumak ve PRL düzeyini düşürmektir (32).

Belli başlı tedavi yöntemlerini şöyle sıralayabiliriz (41).

1. Cerrahi tedavi: Son 15 yılda transsfenoidal girişim gittikçe artan oranda uygulama alanı bulmaktadır. Özellikle invaziv olmayan mikroadenomlarda morbidite düşük, tedavi oranı yüksektir. Tindall (47), mikroadenomlarda % 71, makroadenomlarda % 60 tedavi şansı olduğunu bildirmiştir. Hardy (34), invaziv adenomlarda bu tür cerrahi tedavi ile % 43 iyileşme olduğunu bildirmiştir.

Cerrahi girişimler sonucunda adenohipofizin fonksiyonel aktivitesindeki değişiklikleri yansıtan kesin bilgiler yoktur.

2. Radyasyon tedavisi: Özellikle ACTH ve GH salgılayan hipofiz tümörlerinde radyasyon tedavisi geniş ölçüde uygulanmıştır. Genellikle hipofizer radyasyon tümör gelişmesini durdurur ve dolağımda tümör orijinli maddelerin azalmasını sağlar. Radyasyonla alınacak kesin sonuçların ortaya çıkması 5 yıl sürebilir. Morbidite düşüktür. Prolaktinomalarda radyasyon tedavisi kısıtlı adette olguda uygulanmıştır. PRL değerinde gerileme ve normal menstruel siklusun başlaması mümkündür. Radyoaktif yttrium'un sella içine yapılan radyasyon tedavisinde, olguların % 40 kadarında PRL değerini azaltmak mümkün olmaktadır. Bu uygulamada yttrium, sella içine implante edilmektedir. Radyasyon tedavisi sonucunda adenohipofizin diğer fonksiyonlarında bozulma beklenebilir (32).

3. Medikal Tedavi : Hiperprolaktinemi olgularında primer olarak ya da diğer tedavi şekilleriyle birlikte tıbbi tedavi endikasyonu vardır. İşte bu amaçla ergot alkaloidlerinden olan bromocriptine, PRL salgılanmasını baskı altına almak amacıyla geliştirilmiştir. Uygulanmasın-

dan yıllar sonra bir DA agonisti olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde, DA'in PRL inhibe edici faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu bakımdan, bromocriptine'in endojen dopamin gibi bir etkisinin varlığı söz konusudur. Kardiyovasküler ve oksitosik etkileri ergocriptine'den çok azdır. Dopamin reseptörüne spesifik olması ve dopamin'e çevrilmeksizin etkisini göstermesi başlıca avantajlarıdır. 2.5 mg'lık tek bir doz ile günlük PRL salgılanmasını baskı altına almak mümkündür (12).

M A T E R Y A L V E M E T O D

1982-1983 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine, çocuk isteği, aşırı kılınma, adet düzensizliği nedeniyle başvuran 30 kadın hasta incelendi. Bunlarda, 24 galaktoreli anovulatuvar siklus ve 6 polikistik over sendromu tespit edildi. Kliniğimizde yapılan tüm infertilite tetkiklerine ek olarak, serum prolaktin tayini, spot sella grafisi, vaginal smear ve premenstruel probe küretaj ile ovulasyon araştırması ve galaktore tetkiki yapıldı. Hastaları seçerken, karaciğer ve böbrek rahatsızlıklarının olmamasına özen gösterildi. Dahiliye konsültasyonuna göre belirgin tiroid hastalığı gösteren hastalar, araştırma gruplarına alınmadı. Hastalar, PRL düzeyini yükseltecek ilaç kullanmıyorlardı. Her hastanın galaktore, infertilite yakınmalarına ağırlık vermek üzere, geniş anamnezleri alındı. Fizik ve pelvik muayeneleri yapılarak, bulgular kaydedildi. Bromocriptine, yarım tablettten başlayarak artan dozlarda denendi. Hastaların kontrollerinde, aynı işlemler tekrarlanarak, bromocriptine tedavisinin galaktore, anovulasyon ve diğer yakınmalar üzerindeki etkinliği araştırıldı. Bir kısım hastada, bromocriptine tedavisinin kesilmesini izleyerek, anovulasyon ve galaktorenin tekrarlama olasılığı araştırıldı. Halen bu hastaların çoğu, kontrolümüzde bulunmaktadır.

Meme ucundan gelen ve süte benzeyen her akıntı, galaktore olarak kabul edildi. Galaktore üç dereceye ayrılarak incelendi. Birinci derece galaktorede, galaktorenin ilk kez doktor tarafından görüldüğü hastalar anlaşılmaktadır. Hastanın daha önceden galaktoreden haberi yoktu. İkinci derece galaktorede, meme uçlarının sıkılması ile en az 1 ml akıntı olan

hastalar anlaşılmaktadır.

Hastalardan, daha sonra, vaginal smear ve premenstruel probe küretaj ile materyal alınarak, ovulasyon durumları araştırıldı. Kültürlü ve beden derecesine bakabilecek hastalardan, basal temperatür grafikleri istendi. Tüm hastaların serum PRL değerleri incelendi. Hastalardan sella tursica grafileri ve periferik görme alanı muayeneleri istenerek, bu tetkikler nöroşirurji konsültasyonu ile birlikte değerlendirildi. Hastalar, bu açıdan da üç gruba ayrılarak incelendi. Birinci gruptaki hastalarda, sella tursica grafileri normaldi. İkinci grupta, sella grafilerinde kesin hipofiz adenomunu düşündürecek bulgular saptanmamakla birlikte, sella büyüklüğü, lamina dura ve dorsum sella'da, normallerin dışında değişmelerin gözleendiği hastalar bulunmaktadır. Bu grup hastalar, şüpheli sella grafisi gösteren hastalar grubuna sokulmuştur. Bunlar daha sonra, BBT (bilgisayarlı beyin tomografisi)'ye gönderilmiştir. Üçüncü grupta, sella grafilerinde kesin hipofiz adenomu saptanan hastalar bulunmaktadır. Bu gruptaki hastalar da daha ileri incelemeler için, beyin cerrahisi bölümüne gönderilmişlerdir.

Hastalarda tedavi sonrası, ovulasyon gözleme kriteri olarak, gebeliğin gözlenmesi ya da premenstruel küretajda ovulasyonu gösteren bulguların elde edilmesi kabul edilmiştir. Bu amaçla, premenstruel probe küretaj hastanın tedavi sonrası gördüğü ilk adet kanamasını izleyen siklusun 26 ıncı gününde yapıldı. Histopatolojik olarak değerlendirildi. PRL değerleri, tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirildi.

B U L G U L A R

Araştırdığımız hastaların yaşları, 20 ile 29 arasında değişmektedir. Bu yaş değerleri aşağıdaki tablo 1'de görülmektedir.

Hasta sayısı	Yaş	%
10	20	% 33.33
8	24	% 26.66
6	26	% 20
4	27	% 13.33
2	29	% 6.66

Hastalardaki ortalama yaş değeri, 25.2'dir.

Hastalarımızın 12'si primer infertilite, 8'i sekonder infertilite vak'alarıdır. 10 hasta da çocuk isteği olmayan, adet düzensizliği nedeniyle polklinikimize gelen vak'alardır. Bu hastalarımızdan infertilite olgularında, kliniğimizde kullanılan tüm infertilite tetkikleri yapılmıştır. Kocaları fertil bulunmuştur. Kendilerinde yapılan araştırmalarda, galaktore ve anovulasyon tespit edilmiştir. Siklus bozukluğu bulunan hastalarımızda da, materyal ve metodlar bölümünde deendiğimiz araştırma teknikleri uygulanmıştır. Bu hastalarda da değişen derecelerde galaktore tespit edilmiştir. Bunlarda da ovulasyon özellikleri, siklus araştırması açısından değerlendirilmiştir.

Hastalarımızın geniş anamnezleri alınmıştır. Önemli yakınmaları tablo 2'de görüldüğü gibi yoğunlaşmaktadır.

Yakınmalar	Hasta sayısı	%
Cocuk isteği	20	66.66
Adet düzensizliği	25	83.33
Süt akıntısı	27	90
Halsizlik ve isteksizlik	17	56.66
Baş dönmesi	14	46.66
Ateş basması	19	63.33
Cinsel istek azalması	21	70
Kıllanma	8	26.66
Cinsel temasta ağrı	18	60

Tablo 2: Hiperprolaktinematik hastalarımızdaki yakınmaların dağılımı

Olgularımızın dahiliye konsültasyonlarında, rahatsızlıkları açısından, böze ışık tutabilecek önemli metabolik hastalık tespit edilmemiştir. Bu hastalarımızın jinekolojik vaginal muayenelerinde; 20 olguda uterus ve adneksler normal bulunmuştur. 6 olguda kistik overlerle beraber uterus hipoplazisi tespit edilmiştir. 4 olguda yalnızca genital (uterusa özge) hipoplazi bulunmuştur. Bu muayene bulgularının hasta sayısına göre yüzdeleri tablo 3'de görüldüğü gibidir.

Vaginal tuse bulgusu	Hasta sayısı	%
Normal	20	66.66
Kistik over ve uterus hipoplazisi	6	20
Uterus hipoplazisi	4	13.33

Tablo 3: Jinekolojik vaginal muayene bulgularına göre hasta dağılımı

Olgularımızın 26'sında, vaginal smear ve premenstruel probe küretajda elde edilen sonuçlara göre, anovulasyon; 4'ünde korpus luteum defektleri (kısa luteal faza ait endometrium) tespit edilmiştir.

Hiperprolaktinemi gösteren bu olgularımızda 28 galaktore tespit edilmiştir. Bu galaktore vak'alarımızdan 1'inde galaktore şüpheli bulunmakla beraber, bu da galaktore sınıfına dahil edilmiştir. Bunların 6'sı birinci derece, 14'ü ikinci derece, 8'i üçüncü derece galaktoredir. Bu değerler, tablo 4'de gösterilmiştir.

Galaktore derecesi	Hasta sayısı	%
Birinci derece	6	21.42
İkinci derece	14	50
Üçüncü derece	8	28.57
Toplam	28	99.99

Tablo 4 : Hiperprolaktinemi gösteren hastalarda galaktore dereceleri-ne göre hasta dağılımı

Galaktorenin, 30 olguluk gruba oranı, % 93.33'dür.

Bromocriptine (Parlodel) tedavisini takiben, tüm galaktore olgularında, 26'sında galaktore kesilmiş, 2 olguda azalarak devam etmiştir. Galaktorenin tedavi sonrası, aylara göre kaybolması da aşağıdaki tablo 5'de görüldüğü gibidir.

Galaktorenin kaybolması için geçen süre	Hasta sayısı	%
1 ay	12	42.85
2 ay	8	28.57
3 ay	6	21.42
Azalarak devam eden	2	7.14
Toplam	28	99.98

Tablo 5: Bromocriptine (Parlodel) tedavisi sonrası galaktorenin aylara göre kaybolmasının hastalara göre dağılımı

Araştırdığımız olguların tümünde, serum PRL tayini yapılmıştır. Bu PRL tayinleri bromocriptine (Parlodel) ile tedavinin üçüncü ayında da tekrarlanarak, tedavi açısından değerleri karşılaştırılmıştır. Bu serum PRL tayinleri, dışardaki laboratuvarlarda radioimmünassay metodları ile yapılmıştır. Normalin üst sınırı 20 ng/ml olarak kabul edilmiştir (51).

Tedavi öncesi serum PRL düzeyleri	Hasta sayısı	%
20-24 ng/ml	4	13.33
60-82 ng/ml	16	53.33
90-126 ng/ml	8	26.66
140-240 ng/ml	2	6.66
Toplam	30	99.98

Tablo 6: Hastalarımızın tedavi öncesi PRL düzeyleri ve hasta sayısına göre dağılımı

Tablo 6'da görüldüğü gibi, hastalarımızın çoğunluğunda, tedaviden önceki serum PRL düzeyleri 60-82 ng/ml arasında değişmektedir.

Serum PRL tayinleri yapılan bu hastalarımızın san spot sella tursi- ca grafileri de istenerek, bu bulgular beyin-sinir cerrahisinin işbirli- ğiyle değerlendirildi. Buna göre, serum PRL düzeyleri 82 ile 240 ng/ml arasında değişen hastalarda, 10 şüpheli hipofiz tümörü, 2 de sellda ge- nişleme ve deformasyon oluşturmuş hipofiz tümörü teşhisi kondu. Bu olgu- ların periferik görme alanı muayeneleri de yaptırılarak BBT olanakları bulunan bir merkeze sevk edildi. Orada, BBT'ye göre, 8 hipofiz mikroade- nomu, 2 de hipofiz makroadinomu teşhisi kondu. Bunlar, hipofiz tümörü nedeniyle tedavi sonrası tekrar kliniğimize başvurdular. Bu olgularımız- da da bize olan çocuk isteği, siklus bozukluğu yakınmaları nedeniyle bro- mocriptine tedavisi uygulandı.

Bulgularımıza göre, hiperprolaktinemi gösteren hastaların, sella grafilerindeki değişim dağılımı, tablo 7'de görülmektedir. Tabloda görül- düğü gibi, 18 olguda, sella grafisi normal bulundu. Bu oran, % 60'dır.

Sella tursica grafi bulgusu	Hasta sayısı	%
Normal	18	60
Süpheli	10	33.33
Hipofiz makroadenomu	2	6.66
Toplam	30	99.99

Tablo 7: Hiperprolaktinemi gösteren hastaların sella grafilerindeki değişimlere göre dağılımı

Parlodel, hasta gruplarında 5 - 7.5 mg dozlarında uygulandı. 26 hastada 5 mg dozlarda, 4 hastada da 7.5 mg dozlarında denendi. 4 hastada 7.5 mg dozlarında denenmesinin nedeni, 5 mg dozla PRL değerlerinde belirgin düşmenin olmayışı idi.

PRL değerleri 26 hastada 20 ng/ml 'nin altına tedavi sonrası üçüncü ayda inebildi. 2 hastada tedavi sonrası PRL değerleri 20-32 ng/ml arasında değişti. 2 hastada da hipofiz tümörü nedeniyle yapılan cerrahi girişim sonrası uygulanan bromocriptine tedavisi ile tedavi süresince PRL değerleri 20 ng/ml altında stabildi.

20 infertilite olgusunda, tedavi sonrası, ovulasyon durumları ve gebelikleri izlendi. 20 olgunun 16'sında gebelik meydana geldi. 4 infertilite olgusunda ovulasyon oluşmasına rağmen, gebelik görülmedi. 6 olguda siklus bozukluğu düzeldi. 4 olguda da daha önce deendiğimiz sinirli-lik, baş ağrısı, libido eksikliği yakınmalarında düzelmeye meydana geldi. Ovulasyon gözleme kriteri olarak, kültürlü, beden derecesine bakabilen 6 olgumuzda basal temperatür grafikleri kabul edildi. Diğer hastalarımızda gününe uygun vaginal smear ve premenstruel probe küretaj ile kontrol sonuçlarına gidildi.

Bromocriptine tedavisi sırasında ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar, hastalarımızda halsizlik, bulantı, sıcaklık hissi, ateş basması olarak görülmektedir. Bu yakınmalar, hastalarımızda % 50 oranında görülmektedir.

Galaktore, tedaviyi bırakan hastalarımızın 14'ünde tekrar görüldü. Diğer hastalarımızda, 3 ve 6 ay sonraki kontrol sırasında, tedaviyi bıraktıkları halde, galaktore tespit edemedik.

Tedavimiz sırasında, gebelikler tedavinin üçüncü, altıncı ayları arasında meydana geldi. Bu gebeler daha sonra, düzgün aylık kontrollerine geldiler. Bu hastalardan izleyebildiğimiz 8 olgu normal doğum yaptı.

2 olguda 7 aylık erken doğum meydana geldi. 2 olguda da 4 aylık abortion görüldü. Bu gebelerde gebelik sırasında bromocriptine uygulanmadı.

Polikistik over sendromu (POC) teşhis ettiğimiz 6 hastamızda, yaş değerleri 20 ile 29 arasında değişmektedir.

Hastalarımızın 4'ünde oligomenorrhea, 2'sinde de normal menstruel siklus bulunmakta idi. 4 olgumuz, 40 gün ile 2 ay arasında değişen zaman aralıklarında adet görmekte ve adetleri sancılı olmaktadır. 2 hastamız da, ayda bir adet gördüklerini ifade etmektedirler.

Yapılan jinekolojik vaginal tuşede; 4 hastamızda bilateral kabuklu badem büyüklüğünde kistik kitle palpe edildi. Bunların uterusları hipoplazik bulundu. 2 hastamız da biraz daha obes olduklarından ve muayeneye direnç gösterdiklerinden, jinekolojik vaginal muayene sırasında kistik kiteller palpe edilemedi. Hastalar daha sonra genel anestezi altında jinekolojik vaginal muayeneye çağrıldılar. Bu muayene sırasında da, bu iki hastamızda uterusun yan taraflarında kistik kiteller palpe edildi. Hastalarımızdan üçü primer infertilite vak'aları idi. İki adet düzensizliği nedeniyle polikliniğimize başvurmuşlardı. Bir vakamız da vaginal akıntı nedeniyle polikliniğimize başvurmuş ve muayene sırasında kistik kiteller palpe edilmiştir. İnfertilite olgularının kocalarının spermogramları yapılmış ve fertil oldukları görülmüştür. Bu hastalarımızın histerogramları normaldir. İki hastamızda obesite mevcut idi, 4 hastamızın kiloları, normal kabul edebileceğimiz sınırlardaydı.

Galaktore durumları incelendiğinde, 3 hastamızda sıkılaşma galaktore vardı. 2 hastamızda galaktore tespit edilmedi. 1 hasta da, ara ara göğsünden sızıntı şeklinde akıntı geldiğini ifade ettiği halde, muayene sırasında bunu tespit edemedik. Bu hastalarımızın hepsinde, dahiliye konsültasyonları sırasında hiçbir özellik bulunamamıştır.

Hastalarımızın hirsutismus durumları araştırılmış, 4 hastadan üçü, birbuçuk yıldan beri, diğeri de altı aydır başlayan ve çabuk gelişen aşırı kıllanmadan bahsetmişlerdir. Bunlarda el sırtı, göğüs arası, linea alba üzerinde ve çene yan taraflarında yaygın kıllanma tespit edilmiştir. Diğer hastalarda bu bulgular tespit edilememiştir.

Hastaların spot sella grafilerinde özellik bulunamamıştır. Prolactin tayinleri yapılmış ve serum prolactin değerlerinin, 18-39 ng/ml arasında olduğu görülmüştür.

Olgularımızın hepsinde, vaginal smear ve premenstruel probe ile ovulasyon durumu araştırılmıştır. 5 hastamızda, izlenen siklusta anovulasyon, 1 hastamızda izlenen siklusta yetersiz kolpus luteum oluşumuna bağ-

11 endometriüm durumu tespit edilmiştir.

Hastalarımızın 4'üne Wedge rezeksiyon uygulanmış, diğer ikisi ise kliniğe yatmayı kabul etmemişlerdir. Bu iki hastada yüksek PRL değerleri düşünülerek, 1/2 tablettten başlayarak artan dozlarda (günde 2 x 2.5 mg) bromocriptine 1-3 ay uygulanmıştır. Wedge rezeksiyon yapılan vak'alarda, operasyondan sonraki üçüncü, altıncı aylarda ovulasyon kontrolleri de yapılmış (vaginal smear ve premenstruel probe), anovulasyon durumunun devam ettiği görülmüştür. Yalnız bunlarda, hirsutizm'de, kendi ifadelerine göre, duraklama olmuştur. Bu, Wedge rezeksiyon yapılan olgularda, artan dozlarda 2 x 2.5 mg'a çıkılarak bromocriptine uygulanmış ve diğer bromocriptine uygulanan iki hastayla birlikte ovulasyon araştırılmıştır. 4 hastamızda, ovulasyon olduğu izlenmiştir. Olgularımızda iki de gebelik oluşmuştur. Siklus bozukluğu olan hastalarımızda, bu bozukluklar düzelmiş, galaktore tüm hastalarımızda kesilmiştir.

T A R T I Ő M A

Araştırdığımız 30 kadın hastanın, ortalama yaşları 25.2'dir. Benzer alışmalarda Gomez (31), ortalama yaş değerini 26, Kleinberg (44) 30.9 olarak tespit etmişlerdir.

Yüksek PRL değerleri nedeniyle hipotalamus ve overde oluşan bozukluklar sonucunda hipogonadizm ortaya çıkmakta ve sıklıkla infertilite oluşmaktadır (9, 28).

Hastalarımızda halsizlik ve isteksizlik % 56.66, libidoda azalma % 70, baş dönmesi % 46.66 , ateş basması % 63.33 oranında görülmüştür. Yakınmaların büyük kısmının, hastalarda oluşan estrogen dengesizliği ile ilgili olduğu düşünölmüştür (24, 37). % 26.66 oranında gözlenen kıl lanma, PRL'in androgen metabozilmasında oluşan değişim sonucu ortaya çıkan, dehydroepiandrosterone ve dehydroepiandrosterone sulfate düzeyindeki artışa bağlanabilir (4).

Seppälä ve ark., % 25 hastada hirsutismus olduğunu saptamışlardır (54). Cinsel temas sırasında ağrı % 60 oranında görülmüştür. Bu yakınma, sıklıkla PRL düzeyi yüksek bulunan hastalardaki estrogen dengesizliği sonucu ortaya çıkan vagina kuruluğuna bağlanmaktadır (24). Jacobs ve Franks, hastalarda bu oranı % 95 olarak bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada, bulgular bölümünde ifade ettiğimiz gibi, PRL düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Yüksek PRL düzeylerinin, hastalarda öncelikle follikül olgunlaşması ve korpus luteum fonksiyonlarını bozduğu, ovulasyon öncesi görölen estradiol yükselmesini engellediği, follikülde uzama yaparak oligomenorrhea ve anovulasyon yaptığı, hatta hipotalamusu asiklik hale getirerek amenorrhea'ye dahi neden olduğu düşünölmektedir (61).

Birçok araştırmacı, yaptıkları benzer çalışmalarda, tedavi öncesi PRL düzeylerini yüksek bulmuşlardır (57).

Araştırdığımız 30 hastalık grup içinde, galaktoreyi 28 hastada değişik derecelerde tespit ettik. Bu oran, % 93.33'dür. PRL değerleri yüksek olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalara ait değişik yayınlarda, % 97'ye kadar ulaşan galaktore gözleme sıklığı tespit edilmiştir (3). Geniş serilerde yaptıkları çalışmalarda, Berg (5) % 87; Thorner (57) % 68; Rjosk (3) % 89 oranında, galaktore gözleme sıklığı bulmuşlardır. Hastalarımızın % 50'sinde galaktore, ancak meme uçlarının sıkılmasıyla ortaya çıkmaktadır. % 28.57 oranında spontan galaktore bulunmuştur (T.4). Tolis (28), çalışmasında galaktorenin daha fazla provoke şeklinde ortaya çıktığını bildirmiştir. PRL'in meme dokusu üzerine yaptığı etki sonunda, galaktore yüksek PRL düzeyi gösteren kadınlarda oluşabilmektedir (57).

Bromocriptine tedavisinden sonra galaktore kaybolmaktadır. Thorner (58) çalışmalarında, 2 aylık bromocriptine tedavisinden sonra, hastaların % 86.4'ünde galaktorenin kaybolduğunu gözlemiştir. Bodano (2) % 86.6 ve Barecca (3) % 68.4 olarak bulmuşlardır. Cuellar (11), yaptığı çalışmada hastaların % 76'sında, galaktorede % 75 azalma gözlemiş, galaktorenin tam olarak kesilmesinin hastaların % 58'inde oluştuğunu bildirmiştir. Galaktorenin % 75 oranında azalmasının ortalama 7 haftada, tam kesilmesinin ortalama 12.5 haftada gözlemlendiğini bildirmiştir. Çalışmamızda tedavi süresinin ilk bir ayı içinde hastaların % 42.85'inde (12 hasta), 2 aylık süre sonunda hastaların % 71.42'sinde (20 hasta), 3 aylık süre sonunda hastaların % 92.85'inde (26 hasta) galaktore kesilmiştir. 2 hastada (%7.14) oranında galaktore azalarak devam etmiştir (Tablo 5).

Bromocriptine tedavisinin, tedavi öncesi PRL düzeylerine bağlı olmaksızın, galaktoreyi kestiği anlaşılmıştır (2).

Yüksek PRL değerleri gösteren hastalarda adet kanamalarının ve ovulasyonun bozulması, PRL'in hipotalamusta dopaminerjik sistem üzerinde gösterdiği etki sonucu LH-RH salınım düzeninde gösterdiği buzucu etkiyle FSH ve LH'nin normal salınım düzenini bozmasına ve FSH ile LH'nin over düzeyinde etkilerinin engellenmesine bağlanmaktadır (31, 42). PRL yükselmesi ya da dengesizliğinin, korpus yuteumla progesterone yapımını bozduğu da gösterilmiştir (46, 16, 55). Bu da hastalarda infertiliteye neden olabilmektedir. Araştırma grubumuzdaki hiperprolaktinemi ve korpus luteum kısıklığı tespit ettiğimiz 4 olguda infertilite nedeni bu olabilir.

Bir ergot alkaloidi olan bromocriptine'in, hipofizdeki dopamin reseptörleri üzerine yaptığı agonist etki ile, sebebine bağlı olmaksızın, serum PRL düzeylerini etkin biçimde azalttığı değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (27, 5). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi serum PRL düzeyleri, bulgular bölümündeki tablo 6'da görüldüğü gibi, ortalama olarak serum PRL düzeyi için normalin üst sınırı olan 20 ng/ml'nin üstünde bulunmuştur. Tedavi sonrası bu değerler anlamlı olarak, bulgular bölümünde ifade edildiği gibi, normal düzeylere inebilmiştir. En düşük düzeyler tedavinin üçüncü ayında elde edilebilmiştir. 26 hastamızda PRL değerleri 20 ng/ml'nin altına üçüncü ayda inebilmiştir. Bu hastalar dışındaki diğer hastalarımızda tedavi sonrası PRL düzeylerindeki daha yavaş seyreden düşmeler, hastaların bir kısmının ilacı düzenli kullanmamalarına ya da hastaların bazılarında görülen yan etkilere bağlı olarak (halsizlik, bulantı, sıcaklık hissi, ateş basması gibi) ilacı geçici olarak bırakmalarına bağlanabilir. Araştırmamıza göre bromocriptine 5-7.5 mg dozlarında uygulandıında, serum PRL düzeylerini normal sınırlara indirebilmektedir.

Hastalarımızın sellalarının radyolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda % 33.33'ünde hipofiz adenomunu düşündürecek şüpheli değişimler gözlemlendi (Tablo 7). Bu oran, kesin hipofiz makroadenomu saptanan 2 hastanın ilavesi ile % 40' yükseldi. Değişik araştırmalarda, yüksek serum PRL değerleri olan hastalarda % 10-80 arasındaki sıklıklarda hipofiz adenomu olduğu bildirilmiştir (42). Çeşitli yayınlarda normal sella grafisi olan hiperprolaktinematik hastaların, tomografik ve daha ilerisi radyolojik tetkiklerinde hipofiz adenomu tespit edileceği bildirilmiştir (31, 38). Araştırmamızda elde ettiğimiz düşük hipofiz tümörü oranı, tam metodlarının yetersizliğine bağlanabilir. Hipofiz tümöründen şüphelenilen vak'alarla, kesin hipofiz makroadenomu tespit edilen vak'alarımızda serum PRL düzeyleri, 82-240 ng/ml arasında (bulgular bölümünde belirtildiği gibi) bulunmuştur. Literatürde hipofiz tümörü gösteren hastaların yüksek serum PRL düzeylerinde değerler gösterdiği saptanmıştır (40 , 38). 100 ng/ml üzerinde olan serum PRL değerinde % 60; 300 ng/ml üzerindeki değerlerde % 100 olasılıkla hipofiz tümörü gözlemlendiği bulunmuştur (24).

Galaktore bromocriptine tedavisini bırakan 14 hastamızda tekrar görüldü. Diğer hastalarımızda tedaviyi bıraktıkları halde galaktore görmedik. Bu ifadeye göre olgularımızda bromocriptine tedavisi kesildik-

ten sonraki galaktore görülebilme oranı % 45.66'dır. Değişik araştırmacılar, galaktorenin tedavi kesildikten sonra, % 70-80 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Olgularımızdaki bu oranın düşüklüğü, hastalarımızın, uzun süreli kontrollere gelmemeleri ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kullandığımız, ovulasyon araştırma teknikleriyle, bromocriptine tedavi sürecinde ovulasyon araştırması yapılan hastalarımızın 24'ünde (% 80) ovulasyon oluştuğu gözlenmiştir. Değişik kaynaklar, hiperprolaktinemi gösteren kadınlarda, bromocriptine tedavisini takiben, ovulasyonun gözlenme oranını, % 80-100 arasında bulmuşlardır (42).

Bromocriptine tedavisi ile gebe kalmak isteyen hastalarımızdan 16'sında (%53.33) gebelik oluşturulabilmiştir. Bromocriptine tedavisini takiben gebe kalma olasılığını Frank ve ark., (24) % 82; Jacobs (37) % 61; Berg ve ark. (42), % 95; Polis ve Friesen (28) % 74 olarak bulmuşlardır.

Olgularımızda, gebelikler tedavi sonrası, üçüncü, altıncı aylar arasında görüldü. Bromocriptine tedavi sürecinde oluşan gebeliklerin sıklıkla tedavinin ikinci ayından sonra gözlendiği bildirilmiştir (48). İlk ay içinde estrogen yetmezliğinin ve korpusluteum fonksiyonlarının düzeltilmesi düşünülmektedir.

Bromocriptine uyguladığımız 6 polikistik over sendromlu hastamızdan 4'ünde ovulasyon oluşturuldu. 2 polikistik overli hastamızda gebelik oluşmuştur. Değişik araştırmacılar (52, 52) hiperprolaktinematik POC olgularında bromocriptine uygulamışlar ve hastalarda ovulasyon oluştuğunu izlemişlerdir. Burada bromocriptine'in ovulasyon oluşturuca özelliği şöyle değerlendirilebilmektedir: POC'da muhtemelen estrogenlerin pituitar laktotroplar üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak, anormal derecede yükselmiş LH ve estrone ile androgenik prekürsörlerin plasma düzeylerinin yükselmesi temeline dayanarak seçilen 47 polikistik over sendromlu hastadaki plasma ölçümleri, hiperprolaktinemi insidansının 27 olduğunu ortaya koymuştur. Fakat bu yükselme yalnızca orta derecededir ve muhtemelen seks steroidlerinin hafif uyarıcı etkisini yansıtmak üzere, çoğu 15-30 ng/ml PRL arasında yer almıştır. Burada, artan PRL düzeyi ile ilişkili olarak dopamine agonisti olan bromocriptine değişik bir dopaminerjik mekanizmayla PRL düzeyini düşürerek POC'da ovulasyonu oluşturmaktadır (19, 20).

Gebelik araştırmaları ve estrogenin baskın bulunduğu durumların incelenmesi temeline dayanarak patolojik düşük estrogenli hiperprolaktineminin tersine, hiperestrogenizm durumlarında, TRH uyarısının ya da dopaminerjik blokajın kesinlikle bir PRL tepkisine yol açtığı gösterilmiştir.

PRL yükselmesi nedeniyle uygulanacak olan bromocriptine POC'taki anovulasyonu düzeltir görünmektedir. (22).

Oransal hiperestrogeneminin bir sonucu olarak, POC'da plasma FSH azalır. Bu nedenle, estrogenik manipulasyona karşı duyarlı olan periodik bir merkezin bulunduğu durumlarda adrenal ve ovaryal androgen sentezinin artması, POC'luların özelliğidir (15). Bu hirsutismusu açıklar özelliktir. Dolayısıyla bromocriptine uygulanması hirsutismusu geriletecektir.

Rocco ve ark., güçlü bir dopamine agonisti olan bromocriptine'i , iki haftalık bir süreyle 5-7.5 mg dozlarında vermişler ve ovulatuvar mekanizmaların tekrar düzeldiğini gözlemişlerdir (52) . POC'da adrenal androgen sentezi üzerindeki PRL etkisine ve santral sinir sistemi düzeyinde dopaminerjik mekanizmalar üzerindeki bromocriptine etkisine dayanan iki hipotez ileri sürülmektedir. Aşırı derecede oluşan hipotalamik stimülasyon dolaşımdaki LH yükselmesine ve daha sonra da adrenal komponente ek olarak ovaryal androgen sentezinin yükselmesine yol açar. Hedef dokular androgenleri değişime uğratar. Esas olarak androstenedione, estrone'a dönüşür. Aynı şekilde bu da hipotalamik ritmi bozar. Fakat androjenik steroidlerin hipotalamusu maskulinize etmek üzere, estrogen reseptör sentezini bozabileceği, geçici pulsatif epizodlar halinde, periodik aktiviteden yoksun bir şekilde LH salgılanan erkek tipi bir yapı oluşturabileceği ortaya çıkarılabilmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki artmış olan estrogenlere maruz kalan pituitar laktotrop hücrelerden aşırı oranda, PRL salgılanmasına yol açabilmektedir. POC'da artan estrogen, estrone'dur. Bunun estrogenik etkisi çok zayıftır. PRL'i yükselteceği konusunda bir ilişki kurulamamıştır. POC'da SHBG (seks steroid building globulin) azalmasına bağlı olarak reseptöre fazla oranda steroid geldiğinden, POC'da oransal bir estradiol baskısı oluşmaktadır (15). İşte bu görüşler doğrultusunda bromocriptine etkisini şöyle açıklayabiliriz. Yakın zamanda yapılan çalışmalar DA ve DA agonistlerinin insanlarda gonadotrophin ve PRL serbestleşmesi üzerinde , inhibitör bir etki oluşturduğunu ve bu etkilerin endojen estrogen düzeyleriyle ilgili olabileceğini göstermiştir. Bromocriptine ile kronik dopaminerjik stimülasyon, LH'daki siklik yapıyı değiştirmemesine rağmen; POC'da hadisenin temeli farklı olabilmektedir. Burada bromocriptine'in LH üzerindeki ayarlayıcı etkisi PRL sekresyonuna ait bilinen inhibisyon ile ilgili olmayan dopaminerjik bir mekanizmaya sahiptir. Normoprolactinemik POC hastalarının, bromocriptine'e karşı plasma testosterone'larında düşme tarzında cevap verişleri bu hipotezi desteklemektedir (17).

POC hastalarında % 20 oranda hiperprolactinemi saptanabilmekte ve bromocriptine ile tedavi sağlanabilmektedir (6). Tedavi ile var olan menses bozukluğu ve anovulasyon düzelmesine rağmen, hipertrikozda düzelme çok az oranda olmaktadır.

Bromocriptine'in yan etkileri tedavinin başlangıcında meydana gelmekte, bu etkiler çoğu olgularda daha sonra kaybolmaktadır. Bu yan etkiler kişilere göre de farklılık göstermektedir.

S O N U Ç

Serum PRL düzeylerinin doğru olarak saptanmasını takiben yapılan çalışmalarda, yüksek serum PRL değerlerinin, üreme sistemini ilgilendiren çeşitli fonksiyon bozukluklarında rol oynayabileceği anlaşılmıştır. Adet düzensizlikleri, amenorrhoe, anovulasyon, luteal yetmezlik, galaktore ve infertilite nedeni olarak, yüksek serum PRL düzeylerinin, oldukça önemli oranda etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Yine son senelerde yapılan yayınlarda, hiperprolaktinemi görülen polikistik over sendromu olgularında da, PRL'in önemine değinilmektedir. Yukarıda sayılan bulgu ve yakınmaları gösteren hastalarda, PRL metabolizmasında bir bozukluğun olabileceği, klinik uygulamalarda daima akılda tutulmalıdır. Eğer olanak varsa, hastaların serum PRL düzeyleri saptanmalıdır. Bu testin sonucu, hastayı pahalı ve karmaşık araştırmaların yapılmasından kurtarabileceği gibi; bazen yaptığı inceleme ve tedavi sonucu, önemli bir ilerleme sağlayamamış hekiminde, yüzünü güldürebilir. Memleketimizde son yıllar içerisinde tedavi alanına sokulmuş bulunan bromocriptine, hiperprolaktinemi sonucu ortaya çıkan bozuklukları, etkin bir şekilde ortadan kaldırarak, gonadal fonksiyonları sağlamaktadır. Ancak ilaç tedavisinin kesilmesiyle, hastaların büyük bir kısmı, tedavi öncesi durumlarına dönmektedir.

Hiperprolaktinemi olgularının çoğunda, infertilite vak'alarında; bromocriptine ovulasyon uyarıcı etkisiyle, ovulasyon uyarıcı olarak kullanılan birçok ilaçtan, daha yüksek oranda gebelik meydana getirebilmektedir. Bizim olgularımızda, bromocriptine ile % 80 oranında ovulasyon, % 53.33 oranında gebelik oluşturulabilmektedir.

Sonuç olarak, bromocriptine tedavisi, aşağıda sayılan durumlarda, başarıyla kullanılabilir:

1. Her tip (galaktoreli veya galaktoresiz) hipotalamus ve hipofiz kökenli fonksiyonel over bozuklukları.
2. Hiperprolaktinematik polikistik over sendromu olguları.

ÖZET

Araştırmamızda, yüksek serum PRL düzeyi gösteren 30 kadın hasta incelenmiştir. Bu olgulardan 24'ü galaktoreşi olan anovulatuvar siklus, 6'sı da polikistik over sendromudur. Bu hastaların çoğu, çocuk isteğiyle primer ve sekonder infertilite vak'ası olarak polikliniğimize başvurmuşlardır. Bu vak'alarda, kliniğimizde kullanılan tüm infertilite tetkikleri yapılmıştır. Kocaları fertil bulunan bu olgularda, hiperprolaktinemi durumu, değişen oranlarda bulunmuştur. Bu hastaların spot sella tursica grafileri çektilerilerek, beyin-sinir cerrahisi konsültasyonu ile, hipofiz tümörü yönünden araştırmaları da yapılmıştır.

Hiperprolaktinemi, galaktore, anovulasyon tespit edilen vak'alarla, hiperprolaktinematik polikistik over sendromu gösteren olgularımızda, bir ergot alkaloidi olan bromocriptine kullanılmıştır. Bu tedavi ile, PRL düzeylerinde anlamlı düşmeler olduğu gözlenmiş ve ovulasyon kriterleri araştırılmıştır.

Hastaların galaktore düzeylerinde büyük azalmalar gözlenmiş, hastalar bu açıdan da değerlendirilmiştir. Olgularımızda % 80 oranında ovulasyon ve % 53.33 oranında gebelik gözlenmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak, bromocriptine'in, tedaviye büyük gelişmeler getirdiği anlaşılmaktadır.

K I S A L T M A L A R

A : Androstenedione

ACTH : Adreno kortiko tiroo tiropik hormon

AMP : Adenozin Mono Phosphate

BBT (CAT) : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (Computerized Axial Tomography)

DA : Dopamine

DHEA : Dehydroepiandrosterone

DHEAS : Dehydroepiandrosterone sulphate

E₁ : Estrone

E₂ : Estradiol

FSH : Follicul Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone (Somatotrophin, Büyüme Hormonu)

GA : Galaktore-Amenorrhoea Sendromu

MSH : Melanocyte Stimulating Hormone

PIF : Prolactin Salgısını İnhibe Eden Faktör

PRF : Prolactin Salgilayan Hormone

PRL : Prolactin

LH : Luteinize Hormon

FTI : Free Thyroid Index (Serbest Tiroid İndeksi)

LH-RH : Luteinizing Hormon-Releasing Hormon (LH-Serbestleştirici)

POC : Polikistik Over Sendromu

SL : Stein-Leventhal Sendromu

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TIDA : Tubero-infundibular dopaminerjik sistem

T : Testosterone

TSH : Tiroidi Stimule Edici Hormon

L I T E R A T Ü R

1. Anderson, D.C., Hopper, B.R. Lasley, Bl. Yen, SSC: A simple method for the assay of eight steroids STEROIDS 28:179,1976.
2. Aono, T., Miyatake, A., Shioji, T.: Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome. J.Clin.Endocrinol. Metab 42:696, 1976.
3. Barreca, P., Giannida, F. : Bromocriptine in the management of the amenorrhea-galactorrhea syndrome. Acta Eur. Fertil 9 (1): 21, 1978.
4. Bassi, F., Guisti, G. : Plasma androgens in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Clin. Endocrinol. 6:5, 1977.
5. Berg, T., Nillius, S.J.: Hyperprolactinemic amenorrhea-Results of treatment with bromocriptine. Acta Endocrinol. Suppl. 216, 88: 147, 1978.
6. Besser, G.M.: Uluslararası parlodol (Bromocriptine) Sempozyumu. 1 Haziran 1979. İstanbul, 1979.
7. Bigazzi, M, Rouga, R., Lancranjan, I., Ferraro, S., Branconi, F., Buzzoni, P., Martorana, G., Scarselli, G.F., Del Pozo, E.: A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal and amniotic compartments . J. Clin.Endocrinol. Metab. 48: 9-12, 1979.
8. Bohnet, H.G., Dahlen, H.G., Schneider H.P., G.: Hyperprolactinemia and pulsatile LH fluctuation. Acta Endocrinol. (Khh) 184 (Suppl). 109, 1974
9. Bohnet, H.G., Dahlen, H.G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:132, 1976.

10. Bryner, J.R., and Greenblatt, R.B. : Amenorrhea-galactorrhea syndromes. The pituitary, a current Review, Allen, Mohech (ed) Academic Press, London, 1977, S:121.
11. Cuellar, M.G.: Bromocriptine mesylate in the management of amenorrhea-galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet. Gynecol.* 55 (3):278, 1980.
12. del Pozo, E., and Brownel J. : Prolactin. Experimental Therapeutics Department, Clinical Research Division, Sandoz Ltd. Basel. *Hormone Res.* 10:143-172 (1979).
13. del Pozo, E., Hiba, J., Lancranjan, I., Onacker, M., Dusterley, E.: Materno-fetal correlations of Endocrinology, Hamburg, Abstract 614, 1979
14. del Pozo, E., Wyss, H., tolis, G., Alcaniz, J., Campana A., Naftolin F.: Prolactin and deficient luteal function *Obstet. Gynecol.* 53: 282-286 1979.
15. del Pozo E. Faluschi, P.: *Scott Med.J* 1980: 589-593.
16. del Pozo, E., Wyss, H.: Prolactin Induced luteal insufficiency and its treatment with bromocriptine In: *Ovulation in the Human* (ed) Crosignani, P.G., Loudow. Academic Press 1973.
17. del Pozo, E., and Falaschi, P. : Role of prolactin in the polycystic ovary syndrome.
18. Devane, G.W., Czelaka, NM., Judd, H.L. Yen SSC: Circulating gonadotrophins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *Am.J. Obs. Gyn.* 121:496 , 1975.
19. Duignan, N.M.: Polycystic ovarian disease. *Brit.J. Obstet. Gyn.* 83:593, 1976.
20. Falaschi, P., del Pozo, E. Rocco, A., Toscano, V., Petrangeli, E., Pompei, P., Projese, G.: Prolactin release in polycystic ovary. *Obs. and Gyn.*, 55:579-582, 1980.
21. Falaschi, P., Projese, G., Rocco, A., Toscano, V., Sciarra, D.: Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *J. Steroid Biochem:* 8: XIII.
22. Falaschi, P., del Pozo, E., Rocco, A., Toscano, V., Petrangeli, E., Pompei, P., Projese, G.: Control of Prolactin release in the polycystic ovary syndrome. *Obs. and Gyn.* (in press) 1980.
23. Flueckiger, E., del Pozo, E.: Influence on the endocrine system, ergot alkaloids and similar compounds. (Editors: Berde, B., Schild, H.O.). *Handbook of experimental pharmacology:* 615-674, Springer, Berlin, 1978.
24. Franks, SS., Hull, R., Jacobs, S.H.: Management of Hyperprolactinemi amenorrhea. *Br.J. Obs. Gyn.* 84: 241, 1977.

25. Franks, S.: Use of Bromocriptine in Hyperprolactinemic Anovulation and Related Disorders. *Drugs* 17, 337-348 (1979).
26. Frantz, A. G.: Prolactin and pituitary tumors. 32. Annual Postgraduate Assembly of the Endocrine Society. New York, Oct. 27-31, 1980.
27. Frantz, G.A.: Prolactin. *Physiology in Medicine*, 298 (4):201, 1978.
28. Friesen, G.H., Tolis, G.: The use of bromocriptine in galactorrhea-amenorrhea syndromes. The Canadian Cooperative Study. *Clin. Endocrinol. Suppl.* 6. 91.s.
29. Frisch, R.E., Develle, R.: Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 169: 397, 1970.
30. Goldzieher J.W. Avelrod L.R.: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 14: 691, 1963.
31. Gomez, F., Reyes, P., Pasmaw, C.: Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. *Am. J. Med.* 62:648, 1977.
32. Gürgüç, Ali.: *Jinekolojik Endokrinoloji* . 298. Kartal Matbaası. Ankara, 1982, Sayfa 298, 282.
33. Gürgüç, A., Cengiz, L., Yıldırım, M., Yürür, F., Erçakmak, S., : Klinik uygulamamızda Bromocriptine ile aldığımız sonuçlar. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 13, Özel Ek Sayı. Sayfa 58, Ocak, 1982.
34. Hardy, J.: Microsurgical exploration of a normal sella tursica for a microadenoma. In *Pituitary Adenomas*. Ed Derome, P.J., Jedynak, C.P., Peilow, F.: Asclepios Publishers, France, 198:, pp. 195-201.
35. Hatemi, H.H., Ozan, S.: *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* . Cilt 13. Özel Sayı. Sayfa 81. Ocak, 1982.
36. Hauth, J.C., Parker, C.R., Mac Donald, P.C., Porter, J.C., Johnston, J.M.: A role of fetal prolactin in lung maturation. *J. Obs. Gyn.* 51: 81-88, 1978.
37. Jacobs, H.S., Franks, S.: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. In: *Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine*. Proc. Symposium Royal Com. Physicians, London. Publ. Grange Press, Soutwide, Sussex, 1976.
38. Jewelewicz, R., Zimmerman, A.: Current management of the amenorrhea-galactorrhea syndrome, *Fertil. Steril.* 29(6): 597, 1978.
39. Judd, H.L.: Endocrinology of polycystic ovarian disease. *Clin. Obs Gyn.* 21:99, 1978.

40. Jones, S.G. : Hyperprolactinemia: An extension of the galactorrhea-amenorrhea syndrome. *Obs/Gyn. Digest* 21 (11/12): 21 , 1979.
41. Keye, W.R., Chang, R.J. and Jaffe, R.B.: Prolactin secreting pituitary adenomas in women with amenorrhea of galactorrhea. *Obs. and Gyn. Survey* 32/11, 727, 1977.
42. Kirby, W.R., Theodore, A., Kotchen, A.: Hyperprolactinemia- A review of recent clinical advances. *Arch. Intern. Med.* 139:1415, 1979.
43. Kirschner, M.A.: The production, origin and role of DHEA and androstenediol as androgen prehormones in hirsute women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 7:183, 1983.
44. Kleinberg, L.D., Gordow, L.N., Prantz, P.: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N.Eng. J. Med.* 296: 598, 1977.
45. MacLeod, R.M.: Influence of Dopamine, serotonin and their antagonist on prolactin secretion *Prog. reprod. Bio* (2;5468), 1977.
46. Mc Natty, K.P., McNeilly, A.S., Sawers, R.S.: Prolactin and progesterone secretion by human granulosa cells in vitro. In Crosignani, D.G., Robyan C. (ed): *Prolactin and Human Reproduction*. London, Academic Press, 1977.
47. Nillius, J.S., Berg, T., Wide, L.: Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrheic women with hyperprolactinemia and pituitary tumor. *Br. Med. J.* 875, 1978.
48. Pepperell, R.J., Mc Bain, J.C., Winston, S.M.: *Br. J. Obstet. Gyn.* 84: 456, 1977.
49. Prunty, FFG: Hirsutism, virilism and apparent virilism and their gonadal Relationships, *J. Endocrinol.* 38:203, 1969.
50. Rebar, R: Characterisation of the inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 57:1320, 1976.
51. Rjosk, H.K., Werder, R. Fahlbusch: Hyperprolactinämische Amenorrhoe, 575, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 36 (1976)
52. Rocco, A., Falaschi, F., Pompei, P., del Pozo, E., Frajese, G. (1980). Chronic anovulation in polycystic ovary syndrome: Role of hyperprolactinemia and its suppression with bromocriptine .In: IV. International Symposium on paediatric and adolescent gynaecology Academic Press. London (in press), 1980.
53. Seppälä, M., Lehtovirta, P., Ranta, T.: Discordant patterns of hyperprolactinemia and galactorrhea in secondary amenorrhea. *Acta. Endocrinol.* 86:457, 1977.

54. Seppälä, M., Hirvonen, E.: Br. Med. J. 1975.
55. Seppälä, A., Hirvonen, E.: Hyperprolactinemia and luteal insufficiency Lancet, 229, 1976.
56. Seppälä, M and Hirvonen, E.: Raised prolactin levels associated with hirsutism and amenorrhea. Br. Med. J. 4:144 . 1975.
57. Thorner, O.M., Besser, M.G.: Bromocriptine treatment of hyperprolactinemic hypogonadism. Acta Endocrinol. Suppl. 216, 88: 131, 1978.
58. Thorner, M.O., Besser, M.G., Hagen, G.: Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. Br. Med. J. 2:419, 1974.
59. Thorner, M.O and Besser M.G.: Hyperprolactinemia and gonadal function results of bromocriptine treatment: in Crosignani, 1975
60. Thorner, M.O., Mc Neilly, A.S., Hagan, C., Besser, M.G.: Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. Br. Med. J. 2:419, 1974.
61. Tolis, G.: Physiology and pathology of prolactin. Hospital Practice, Feb. 1980.
62. Vermeulen, A., Ando, S.: Prolactin and adrenal androgen secretion clin. Endocrinol. 8:295. 1978.