



Hiperprolaktinemi ve prolaktinoma'lar

Doç. Dr. Ali O. TAŞÇIOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana -- Bilim Dalı.

İnsan prolaktini amino asit sıralanması son zamanlarda bulunmuş olan bir polipeptid dir. İçinde 3 adet disulfid köprüsü bulunan 198 amino asitten oluşmuştur ve 23.000 dalton ağırlıktadır (1).

Prolaktin, meme dokusunun büyümesini ve gelişmiş meme dokusundan süt salgılanmasını uyarır. Ancak, estrogen ve progesteronun da etkisiyle tam olarak gelişmemiş bir meme dokusunda prolaktin tek başına süt salgılatamaz. Kadınlardaki fonksiyonu tama yakın bilinmesine karşın erkeklerdeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Her ne kadar normal sperm oluşması için prolaktin mevcudiyeti gerekliyse de prolaktin seviyesinin artması 5 - alfa redaktase enzimini inhibe ederek inaktif testosteronun aktif testesterona dönüşmesini etkilemekte ve sperm gelişmesine ters etki yaratmaktadır (2).

Tüm hipofiz hormonları gibi prolaktin salgılanması da hipotalamik kontrol altındadır. Farklı olarak hipotalamusta prolaktin salgılanmasına etki eden iki hormon bulunmaktadır. Bu hormonlar Prolaktin Releasing Hormon (PRH) ve Prolactin Release Inhibiting Hormone (PRIH) dur. Halen kabul edilen teoriye göre prolaktin salgılanmasında PRH etkisinin az olduğu ve salgılanmanın aktif olarak olduğu ancak PRIH etkisi ile aktif salgılanmanın durdurulduğu ileri sürülmektedir. PRIH hipotalamustan salgılanarak hipofiz sapından geçerek hipofiz bezini etkileyip prolaktin'in hipofizden salgılanmasına engel olmaktadır. Herhangi bir nedenle hipofiz bezinin sapına baskı olursa PRIH hipofize geçip hücreleri etkileyemeyecek ve sonuçta serum

Erken tanı konulan
prolaktinomalar
hayati tehlike
göstermiyen ve
endokrin bozukluk
yaratan tümörler
olarak iyi prognaz
gösterirler.

Costello⁶ ve Kernohan⁷ yaptıkları otopsi çalışmalarında endokrin bir bozukluğu olmaksızın ölen 1000 hastanın otopsisinde % 22.4 oranında hipofiz mikroadenomu tesbit etmişlerdir.

prolaktin miktarı artacaktır. PRH ve PRIH a ek olarak yine hipotalamustan salgılanan Thyroid Releasing Hormone (TRH) da prolaktin seviyesini arttırmaktadır (3). Kimyasal maddelerden 5 hidroksi triptofan prolaktin salgısını arttıran ergot alkaloidleri, özellikle bromokriptin (2 - Br - Alfa ergokriptin) prolaktin salgısını azaltmaktadır (4).

Prolaktin in kandaki seviyesi normal erkek ve hamile kalmamış kadınlarda 6 - 9 ng/ml veya 120 - 140 uIU/ml dir. 10 ng veya 400uIU üzerindeki değerler patolojik kabul edilirler.

HİPERPROLAKTİNEMİ:

Kan prolaktin seviyesinin normalin üzerindeki değerlere çıkması etiyolojik tanıya varma yönünden fazla bir anlam taşımaz. Hiperprolaktinemi ile seyreden 40 üstünde hastalık, ilaç etkisi ve diğer iatrojenik durumlar mevcuttur. Yalnız sella bölgesine ait 5 ana neden mevcuttur. 1. Hipofizer mikroadenomlar aktif olarak prolaktin salgılayarak; 2. Hipofizer mikst adenomlar ek olarak prolaktin salgılayarak; 3. hGH adenomlarının % 40 ı ek olarak prolaktin salgılayarak; 4. Makro ve dev adenomlar ve parasellar kitleler hipofiz sapına bası yapıp PRIH'ın hipofize geçmesini engelleyerek; 5. Boş sella ve intrasellar kistler, büyük tümörlere benzer mekanizma ile hiperprolaktinemi oluşturabilirler (4).

Hiperprolaktineminin kadınlardaki ilk bulgusu amenore dir. Ondan sonraki sıklıkta galaktore (memelerden süte ben-

zer sıvı gelmesi) görülür. Galaktore hiperprolaktinemili kadınların ancak % 30'unda gözlenmektedir. (5)

Amenore ve galaktore ile gelen hiperprolaktinemi' li kadınlarda oluşan klinik tablolar uzun zaman evvel tanımlanmış ve hipofizer nedenlerden oluşanları da kapsıyan Del Castillo, Chiari Frommel ve Forbes - Albright gibi sendromlar tarif edilmiştir.

Hiperprolaktinemi nin erkeklerde tanınması daha zor olmaktadır. Erkeklerdeki Kardinal bulgular jinekomasti, galaktore, ve empotanstır. Özellikle empotansın değerlendirilmesi ve organik patolojilerin psikolojik durumlardan ayrılması ancak son yıllarda uyku laboratuvarlarının gelişmesi ile gerçekleştirilebilmiştir. Uyku laboratuvarlarında uyku parametrelerinin ve uykuda gelişen NPT (Nocturnal Penile Tumescence) in normal ve anormal parametrelerinin değerlendirilmesi sonucu Hastanın empotansının organik veya psikolojik olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizde A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalı Uyku Araştırması laboratuvarlarında Uyku traşesi ve NPT değerlendirilmeleri yapılmaktadır. Ancak tetkik en az 3 gece devamlı olarak tüm uykunun ve NPT nin yazdırılmasını gerektirdiği için zaman alan zor bir yöntemdir.

PROLAKTİNOMALAR:

Hipofiz tümörleri tüm intrakranial tümörlerin % 10 - 16 sını oluştururlar. Son yıllarda mikroadenomların daha kolay tanımlanabilmesi bu oranı arttırmıştır. Costello (6) ve Kernohan (7) yaptıkları otopsi çalışmalarında endokrin

toplum ve hekim

Prolaktin, meme dokusunun büyümesini ve gelişmiş meme dokusundan süt salgılanmasını uyarır.

bir bozukluğu olmaksızın ölen 1000 hastanın otopsisinde % 22,4 oranında hipofiz mikroadenomu tesbit etmişlerdir. Kleinberg ve arkadaşları (8) galaktoreli ve amenoresi olan hastalarda % 34 oranında ve yalnız galaktoreli olan 235 vakada % 20 oranında hipofiz adenomuna ait radyolojik bulgu tesbit etmişlerdir.

Endokrin aktivite gösteren tümörler tüm hipofiz tümörlerinin % 67 sini oluştururken tek başlarına prolaktinoma'lar tüm hipofiz tümörlerinin % 35 ini ve endokrin aktivasyon gösteren adenomların % 70 ini oluştururlar (4, 5).

TANI:

Tanıya gidişte hormon tayini yapılması ilk aşamadır. Kan prolaktin düzeyi 1000 uÜ/ml altında veya civarında ise hipofiz sapı basısı dahil, birçok parasellar patoloji akla gelebilir. Ancak 1000 uÜ/ml üzerinde seyreden prolaktin seviyeleri aktif olarak hormon salgılayan adenom lehine yorumlanmalı ve tetkikler özellikle sella üzerinde yoğunlaştırılmalıdır. İdeal olan tüm hipofizer hormonların taranması ise de ülkemiz koşullarında bu tip tetkikler çok pahalı olmaktadır.

Amenore ve galaktore sendromu ile hiperprolaktinemi'nin tanısı erken olarak yapıldığı zaman hipofiz tümörü buna neden oluyorsa tümör genellikle mikroadenom (1 cm,den küçük çapta) veya sellar adenom (1 cm,den büyük ancak sella sınırları içerisinde) sınırlarındadır. Sella üstüne taşma ve görme bulgularının gelişmesi mikst tümörlerde ve geç kalmış vakalarda gözlenen bir bulgudur. Hastada primer optik atrofinin gelişmesi ve görme alanları defektlerinin oluşması (özellikle 1/4 üst temporal kvadrantopsi) sella üstüne taşma belirtileridir.

Hiperprolaktinemili hastalarda gerek tanı gerekse tedavinin planlanması yönünden çok değerli olan diğer bir tetkik yöntemi sellanın radyolojik olarak incelenmesidir. Basit sella spot filimler ve sellanın sagittal ve koronal tomografileri sella boyutları, taban erozyonu ve sfenoid sinüs invazyonu yönünden değerlidirler.

Hipofiz kitleleri gelişirken yumuşak bir kemik olan sella tabanını ve dorsum sella altını da değişikliğe uğratırlar. Bu değişimler sonucunda sella tabanı tümörün olduğu bölgede aşağı doğru sarkarak sella filimlerinde çift kontür görüntüsünü oluşturur. Vesina (9) sellada oluşan bu değişimleri IV GRADE olarak sınıflandırmıştır. Halen geçerliliğini korumakta olan bu sınıflandırma Tablo I de özetlenmiştir. GR I ve GR II sellalar enkapsüle adenomlar ve GR III ve GR IV adenomlar invaziv adenomlar lehine yorumlanır.

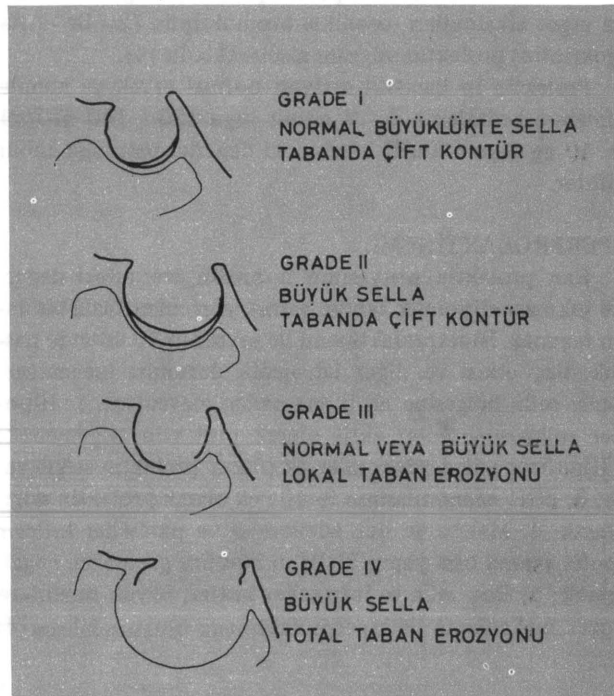
Vesina, ek olarak suprasellar uzantıları da sınıflandırmıştır. Ancak suprasellar uzantıların değerlendirilmesi için

hastaya Sisterno - pneumografi yapılması gerekir ve bu değerlendirme ancak cerrahi yaklaşım yönünden değerlidir.

Yakın zamanlarda kullanıma giren Bilgisayarlı Tomografi (BT) sella hizasından 2,5 mm lik kesitler alarak aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde sella içi hakkında çok değerli bilgiler vermektedir. Özellikle intrasellar olarak lokalize olan mikro ve sellar adenomlarda tümöral kitlenin tam olarak lokalize edilebilmesi cerrahi yönden büyük katkılar oluşturmuştur. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) bu bölgenin taranmasında geliştirilmiş en son yenilik olup halen ülkemizde kullanılmamaktadır. Bu radyolojik yöntemlerin geliştirilmesi önceleri çok kullanılan ve daha travmatik olan anjiyografi ve pneumografi gibi yöntemlerin az kullanılmasına neden olmuştur.

Tanı için, özellikle erken tanı için en geçerli olan hastayı ilk gören hekimin bu konudaki orientasyonunun iyi olmasıdır.

Adet görememe veya adet bozukluğu ile başvuran bir kadın hastada mutlaka galaktoreli olup olmadığına bakılması gerekir. Hastanın galaktore şikayeti olmasa bile meme muayenesi yapılmalıdır. Amenore ve galaktore ile birlikte Baş ağrısı ve görme şikayetleri olması sellar bir patoloji



TABLO I : VESINA'NIN SELLA SINIFLANDIRMASI

için uyarı kabul edilmelidir. Bu tip hastalarda mutlaka bir yan kafa filmi çekilip incelenmelidir. Sella kutur ve görünümünde patoloji tesbit edilen hastaların bir nöroşirurji merkezine gönderilmeleri gerekir.

TIBBİ TEDAVİ:

Son zamanlarda Prolaktinimli hastalarda bromokriptin preparatları kullanım alanına girmiştir. Ancak uzun süreli çalışmalar bu ilacın tümör hücrelerini öldürmeyip yalnızca büzüştürdüğünü ortaya koymuştur. Ek olarak bromokriptini bir süre kullandıktan sonra cerrahiye gelen hastalarda tümörün çevre dokuya çok yapıştığı ve eksizyonunda zorluk çıktığı gözlenmektedir. Yinede bromokriptin hastaların büyük çoğunluğunda prolaktin seviyesini düşürerek klinik iyileşme sağlamaktadır.

A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalı'nda bromokriptin preop ve postop olarak kullanılmaktadır. Sterilite ile gelen, amenore ve galaktoreisi olan kadınlarda kan prolaktin seviyesi 800 - 1000 uIU/ml, Sella normal hudutlarda veya GR I ise BT de mikroadenom şüphesi mevcut olsa da hastaya 7.5 - 30 mg arasında günlük dozlarda bromokriptin başlanır. Klinik ve BT ile takip edilen hasta bromokriptin altındayken hamile kalırsa hamileliği esnasında yakın takibe alınıp ilacı kesilir. Hamilelikten sonra sütleri kesilmeyen ve yüksek prolaktin tesbit edilen hastalar; hamile kalamayan hastalar; bromokriptin ile tümörleri küçülüp ilaç kesildikten sonra şikayetleri tekrar artan hastalar ameliyat edilirler.

Ameliyattan sonra kan prolaktin seviyeleri hemen normal seviyeye düşmeyen hastalarda ve radyolojik olarak kavernöz sinüs invazyonu gösteren invaziv adenomlarda postoperatif olarak bromokriptin kullanılmaktadır.

CERRAHİ TEDAVİ:

Prolaktinomaların çoğunluğu aktif sekresyon yapan mikro ve intrasellar adenomlardır. Mikrocerrahinin gelişmesi ve transsfenoidal yaklaşımın emniyetli hale gelmesi hipofiz cerrahisinde bir çığır açmıştır. Yapılan ameliyat hipofizektomi olmayıp hipofiz adenomektomisidir. Ameliyat esnasında yalnız patolojik doku çıkartılmakta ve normal hipofiz bezine dokunulmamaktadır. Ameliyat hemen hemen tüm serilerde ve kliniğimizde % 0 mortalite ile seyreden ve postoperatif hormon kullanılmasını gerektirmeyen bir ameliyattır. Postoperatif geçici diyabet ve rinore görülen komplikasyonlar olup çok nadirdirler.

Adenom büyüyüp suprasellar uzantı gösterdiği takdirde ameliyat tekniği değişmekte ve transkraniyel pterional yaklaşım gerekmektedir. Bu yaklaşım mortalite ve morbidite yönünden daha tehlikeli olup mortalite makro (Suprasellar 2 cm taşma gösteren) adenomlarda % 4 - 7 ve dev (Suprasellar 4 cm ve üstü taşma gösteren ve lobüle olan) adenomlarda taşmanın cinsi ve tümör büyüklüğüne göre % 14 - 25 arasındadır. Bu nokta hastanın erken tanısının ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

PROGNOZ:

Erken tanı konulan prolaktinomalar hayati tehlike göstermeyen ve endokrin bozukluk yaratan tümörler olarak iyi prognoz gösterirler. Tümör çıkartılması Hipotalamo - hipofizer aksı bozmak (10) ve tam iyileşmeyle sonuçlanabilir. Hardy(5) nin hormonal ve klinik kür oranı % 754 olup bu oran bizim serimizde % 84 e varmaktadır.

Tümörün boyutlarının hormonal ve klinik iyileşme oranlarını azaltmaktadır.

Hatırlanması gereken diğer önemli bir hususta hipofiz tümörü tesbit edilmiş bu hasta gurubunun postoperatif olarak bir ömür boyu takiplerinin gerektiğidir. Bu hastalar 1 er yıl arayla mutlaka takibe gelmeli ve kontrol altında tutulmalıdırlar. Horomonal, klinik ve BT takiplerinde rekürrens olması ikinci bir ameliyatı gerektirebilir.

KAYNAKLAR:

1. Shome B., Parlow AF: Human pituitary prolactin (HPRL): the entire linear Amino - acid sequence. *J. Clin. Endocr. Metab.* 45: 1112 - 1115, 1977.
2. Margini G., Ebner JR., Burchardt P., Felber JP.: Study of the relationship between plasma protein levels and androgen metabolism in man. *J. Clin. Endocr.* 43: 944 - 947, 1977.
3. Enjbert a., Robert M., Kurdon C.: Neuroendocrin control of prolactin secretion. IN: *Progress in Prolactin Physiology and Pathology.* C Robyn and M Harter edd. Elsevier / North - Holland Biomedical Press. pp: 83 - 94, 1978.
4. Mallarkey WB., Johnson JC.: Pituitary tumors and hyperprolactinemia. *Arch. Intern. Med.* 136: 40 - 44, 1976.
5. Hardy J., Beauregard H., Robert F.: Prolactin secreting Pituitary adenomas: Transsfenoidal microsurgical treatment. IN: *Progress in Prolactin Physiology and Pathology.* C Robyn and M Harter edd. Elsevier North - Holland Biomedical Press pp: 361 - 370, 1978
6. Costello RT.: Subclinical adenomas of the pituitary gland. *Amer. J. Path.* 12: 205 - 215, 1936.
7. Kernohan JW., Sayre GP.: Tumors of the pituitary gland and infundibulum. IN: *Atlas of Tumor Pathology, Section X Fascicle 36.* Washington Armed Forces Institute of Pathology. 1956.
8. Kleinberg LD., Noel GL., Frantz AG.: Galactorrhea: a study of 235 cases including 48 with pituitary tumors *New Eng. J. Med.* 296: 589 - 600, 1977
9. Vesina JL.: Prolactin - secreting pituitary adenomas, radiological diagnosis. IN: *Progress in Prolactin Physiology and Pathology.* C Robyn and M Harter edd. Elsevier / North - Holland Biomedical Press. pp. 351 - 360, 1978.
10. Tolis G., Goldstein M., Friesen HG.: Functional evaluation of prolactin secretion in patients with hypotalamicpituitary disorders. *J. Clin. Invest.* 52: 783 - 788, 1973.