

LATENT HİPERPROLAKTİNEMİ VE KORPUS LUTEUM YETMEZLİĞİNDE  
METOCLOPRAMİD STİMULASYON TESTİNİN ÖNEMİ

DEMİR, N., ÖNVURAL, A., DEMİRİZ, K., ERTEN, O.

**ÖZET:** Infertilite yakınması ile anabilim dalımıza başvuran hastalar arasında rastgele seçilen 29 hastada, bazal prolaktin değerleri ve metoclopramide ile stimülasyon sonrasındaki prolaktin değerleri saptandı. Hastalar uygulanan endometrial biyopsilerin histolojik sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı. Grup I: Korpus luteum yetmezliği saptananlar (n=12), Grup II: Anovulatuvar cyclus grubu (n=5), Grup III: Beklenen menstruasyona uygun gelişme gösteren endometrium grubu (n=9). Üç hastada yetersiz histolojik materyal elde edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasında bazal prolaktin düzeyleri ve metoclopramide ile uyandırılmış prolaktin düzeyleri yönünden farklılık saptanmadı.

**ABSTRACT:** Namık DEMİR, Ata ÖNVURAL, Kemal DEMİRİZ, Oktay ERTEN, Dokuz Eylül University Medical Faculty. The importance of metoclopramide stimulation test in latent hyperprolactinemia and luteal phase deficiency.

Basal prolactin levels and prolactin responsiveness to metoclopramide (MCP) were determined in 29 randomized selected patients with infertility. The patients were classified into 3 groups according to the histological diagnosis of the endometrial biopsy. **Group I:** Patients with corpus luteum deficiency (n=12), **Group II:** Patients with anovulatory cyclus (n=5), **Group III:** Patients with appropriate endometrium for expected menstruation (n=9). Three patients were discriminated because of the insufficient histologic material. No differences could be assessed for the basal and MCP stimulated prolactin levels between the groups.

**Anahtar sözcükler:** Luteal faz yetmezliği, Prolaktin, Metoclopramid  
**Key words:** Luteal deficiency, Prolactin, Metoclopramide

**GİRİŞ:** Prolaktin, bağış üreme, sıvı elektrolit metabolizması, osmoregülasyon, canlıların gelişmesi ve çeşitli hormonlar ile beraber sinerjik ve antagonist etki göstermek gibi bir çok önemli görevleri olan bir hormondur(1).

Yardımcı Doç. Dr. Namık DEMİR, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Dr. Cengiz ELBURUS,  
Prof. Dr. Oktay ERTEN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Hipofizden salgılanan hormonlar arasında yer alan prolaktin ve human growth hormone (hGH), diğerlerinden farklı olarak periferik hedef organlardan gelen sinyallerin direkt feed-back kontrolü olmaksızın salgılanırlar. Hem prolaktin ve hem de hGH'un salgılanmaları doğrudan hipotalamik kontrol altındadır(2). Prolaktin salgılanmasını düzenleyen inhibe edici ve uyarıcı sistemler neuroendocrine, autocrine ve paracrine mekanizmalar yolu ile hipotalamo-hipofizer sistemi kontrol ederler. Prolaktin salınımını inhibe eden ve uyarıcı faktörleri tablo 1'de görebiliriz.

Tablo 1. PRL salınımının multifaktöriyel neuroendokrin kontrolü.

PRL'ni İNHİBE EDEN	PRL'ni UYARAN
DA (Dopamin)	TRH (Thyroid Releasing Hormon)
GABA (Gamaamino Bütirik Asid)	VIP (Vasoactive intestinal peptit)
	Angiotensin II

  

<p><u>Paracrine</u> GnRH Angiotensin II</p>		<p><u>Neurotransmitterler</u> Serotonine Opioidler Histamine Neurotensine Substance P Oxytocin Arginin/Leucine</p>
---	--	--

Dopamin reseptörlerini bloke eden bir çok farmakolojik ajanlar (Phenothiazine, haloperidol, metoclopramide, dompridone, pimozide, sulpiride) dopamin etkisini inhibe ederek prolaktin düzeylerinde sürekli artışa neden olurlar(2).

Ovulasyondan sonra korpus luteumda progesteron sentezini yapılabilmesi için folliküller sıvıda bir miktar prolaktinin olması gerekir. Bu prolaktin, HDL reseptörlerinin sentezini uyararak kolesterolün, progesteronun ön maddesi olarak hücre içerisine girmesini uyarır. Fakat prolaktinin çok yüksek düzeyde olması bir yandan direkt olarak üzerine etki ederek progesteron yapımını inhibe ederken diğer yandan artmış dopaminerjik etki sonucunda hipotalamusta LHRH salınımını bozarak ovulasyonun bozulmasına yol açmaktadır(3,4,5).

Bu çalışmada, histopatolojik olarak korpus luteum yetmezliği menstruation gününe uygun gelişen endometrium ve anovulatuvar siklusu saptanan hasta gruplarında metoclopramide stimülasyon testi (MCPS

uygulanarak etiolojide prolaktin sekresyon bozukluğunun olup olmadığı araştırılmıştır.

**MATERYAL METOD:** Infertilite nedeni ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve tesadüfen seçilen 29 hastaya metoclopramide stimülasyon testi uygulandı. Hastalara rutin infertilite tetkiklerinin yanısıra 10mg metoclopramide IV olarak uygulanmış, injeksiyondan önce bazal prolaktin tayini için ve 30 dakika sonra da stimülasyon sonucu artan prolaktin düzeyini ölçmek için kan numunesi alınmıştır.

Daha sonra hastalar uygulanmış olan endometrial biyopsi sonuçlarına göre:

Grup I: Korpus luteum yetmezliği tespit edilenler (n=12),

Grup II: Anovulatuvar siklus tespit edilenler (n=5),

Grup III: Beklenen Menstruasyon gününe uygun gelişen endometrium (n=9) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Bu üç grup hastanın bazal prolaktin değerleri ve stimülasyona verdikleri cevaplar değerlendirilmiştir.

İstatistik analizler için Mann Whitney'in U Testi ve One-way Anova testleri uygulanmıştır.

**SONUÇLAR:** Infertilite tetkikleri için başvuran hastalar arasından rastgele seçilen toplam 29 hastaya MCP stimülasyon testi uygulanmıştır. Bu hastalar daha sonra endometrial biyopsi sonuçlarına göre gruplara ayrılmış ve korpus luteum yetmezliği septanan 12 hastadan, beklenen menstruasyon günü ile uyumlu sonuç gelen 9 hastadan ve anovulatuvar siklus septanan 5 hastadan oluşan 3 grup elde edilmiştir. Üç hastanın biyopsi sonucu yetersiz materyal elde edilmesi nedeni ile değerlendirilememiştir.

12 hastadan oluşan luteal faz yetmezliği septanan grupta ortalama yaş (+/-SS) 26.9 (+/4.18) idi. Bu hastalardaki siklus düzeni 26 ile 30 gün arasında değişiyordu ve ortalama 28.6 (+/- 1.49) gündü. Bu gruptaki iki hastaya folliküler fazda, diğer 10 hastaya ise luteal fazda test uygulandı.

Anovulatuvar siklus grubunda ortalama yaş 27 (+/-3.74) idi. Hastaların siklus düzeni 28 ile 60 gün arasında değişiyordu ve ortalama olarak 39.2 (+/-13.08) gündü. Bu hastalara stimülasyon testleri sikluslarının 24. gününden itibaren uygulandı.

Beklenen menstruasyon gününe uygun gelişme gösteren 9 hastadan oluşan grupta ise ortalama yaş 30.2 (+/- 4.49) dir. Bu gruptaki hastaların siklus uzunluğu 29 (+/- 3.31) gündü. Stimülasyon testi bu

hastaların tümüne luteal fazda uygulandı.

Basal prolaktin düzeyleri luteal faz yetmezliği grubunda 25.2 (+19.13) ng/ml, anovulatuvar siklus grubunda 20.1 (+/- 7.89)ng/ml beklenen menstruation gününe uygun gelişme gösteren endometrium grubun 20.9 (+/- 14.29)ng/ml dir. Korpus luteum yetmezliği saptanan olgular 4'ünde (%33.3), anovulatuvar sikluslu hastaların 4'ünde (%80) ve norm endometrium grubunun da 4 olgusunda (%44.4) prolaktin düzeyle 20ng/ml'nin üzerinde idi.

Metoclopramide stimulasyonundan sonra elde edilen stimu prolaktin düzeyleri luteal faz yetmezliği saptanan grupta 230.4(+64.39)ng/ml; anovulatuvar siklus grubunda 231.2 (+/- 115.07)ng/ml beklenen menstruation gününe uygun gelişme gösteren endometrium grubun ise 261.4(+/- 63.9)ng/ml bulunmuştur.

Luteal faz yetmezliği grubundaki ve anovulatuvar siklus grubunda ortalama basal prolaktin ve stimulasyon sonrası elde edilen prolaktin değerleri normal endometrium grubu ile kıyaslandığında; Mann-Whitney' U testi uygulanmış ve  $\alpha = 0.05$  hata payında her iki gruptaki basal prolaktin ve stimule prolaktin değerlerinin normal endometrium grubundaki farklı olmadıkları saptanmıştır. One-Way Anova testi uygulandığında gruplar arasında basal prolaktin ve stimule prolaktin sonuçları yönünde (F=0.26 ve F=0.49) bir fark saptanamamıştır.

**TARTIŞMA:** Korpus luteumun yeterince progesteron salgılayamaması sonucu oluşan luteal faz defektleri sadece 1 değil birden fazla nedene bağlı olarak meydana gelmektedir. Bunlar hypothalamus-hypophysis aksında primer santral defektler, primer ovarian defektler, primer metabo. defektler ve luteal hücrelerdeki steroidogenesisdeki spesifik defekt olabilirler(5). Follikuler fazda FSH'nin yetersiz salınması, ovulasyon döneminde FSH ve LH'nin yetersiz olması, ya da korpus luteumun yeterli tonik LH ile uyarılamaması sonucu gelişebilen luteal faz yetmezliğinin etiolojisinde son zamanlarda yüksek prolaktin düzeylerinin oynayabileceği ortaya atılmıştır(8).

Korpus luteum yetmezliği olgularında hiperprolaktineminin görülme oranı konusunda çok fazla bilgi bulunmamasına karşın Vanrell ve Bala bu oranı %11.5 olarak bildirmişler ve corpus luteum yetmezliğinin bir olguda euprolaktinemi ile birlikte görüldüğünü vurgulamışlardır(6). Bizim olgu sayımız kısıtlı olmakla birlikte korpus luteum yetmezlik olgularının %33.3'ünde basal prolaktin düzeyleri 20ng/ml'nin üzerinde idi.

Bazı hastalarda basal prolaktin düzeyleri normal olduğu halde kronik sürekli ataklar halinde prolaktin salgılanması ile birlikte görüldüğü

prolaktin sekresyon bozukluğu vardır. Buna LATENT veya INTERMITTENT HİPERPROLAKTİNEMİ denir (6,7). Latent veya intermittent hiperprolaktinemi'nin ortaya çıkarılması için Hipofiz Fonksiyon Testleri (stimulasyon testleri) önerilmiştir. Prolaktin stimulasyonunu sağlayan farmakolojik maddeler ise Thyroid Releasing hormon, metoclopramide, sulpiride, chlorpromazine L-Dopa vb. maddelerdir(1,2,7).

Bohnet ve ark.(10), normoprolaktinematik bireylerde follikuler fazda 10ng. metoclopramide ile uygulanan stimulasyon sonuçlarının 100ng/ml'nin üzerinde, luteal fazda ise 200ng/ml'nin üzerinde bulunması halinde LATENT HİPERPROLAKTİNEMİ tanısı konulması gerektiğini bildirmiştir. Bohnet, 30 olguluk serisinde 5 hastada (%26.7) manifest hiperprolaktinemi ve 22 hastada (%73.3) normoprolaktinemi tespit etmiş ve metoclopramide testinden sonra 22 hastanın 16'sında latent hiperprolaktinemi saptamıştır.

Suginemi ve ark.(11). bazı normoprolaktinematik anovulatuvar hastalarda nokturnal hiperprolaktinemi olduğunu ve metoclopramide stimulasyon testine aşırı prolaktin artışı ile cevap verildiğini ve bu hastaların bromocriptine tedavisine çok iyi cevap verdiğini bildirmişlerdir. Bu araştırıcılar 6 olgudan oluşan kontrol grubu ve 13 olgudan oluşan bromocriptin ile ovulatuvar olan hasta grubu, 7 olgudan oluşan bromocriptine + clomiphen citrate ile ovulatuvar siklus sağlanan grup ve 10 olgudan oluşan tedaviye cevap vermeyen grup üzerinde çalışmışlar ve MCP stimulasyonuna en yüksek cevabın bromocriptine ile ovulatuvar siklusun sağlandığı 13 kişilik grup olduğunu bildirerek MCP provokasyonunun bromocriptine tedavisinin etkinliğini belirlemede yardımcı olacağını bildirmişlerdir.

Kruse ve ark.(12), luteal yetmezliği veya açıklanamayan infertilitesi olan 90 hastaya diğer tetkikler ile beraber follikuler fazda Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) test ve luteal fazda MCP testi uygulamışlardır. Yaptıkları incelemede hastalar arasında basal, TRH ve MCPT ile stimule edilen prolaktin konsantrasyonları ile endometrial biyopsilerin histolojik gözlemleri arasında bir fark tespit edememişler ve bu grup hastalarda latent hiperprolaktinemisinin taranmasında stimulasyon testlerinin etkinliğini gösterememişlerdir.

Yapılan çalışmada da korpus luteum yetmezliği saptanan 12 hastadaki MCP stimulasyon sonuçları ile anovulatuvar siklus saptanan 5 hastadaki MCP stimulasyon sonuçları ve beklenen menstruasyon gününe uygun gelişme gösteren 9 hastadaki MCP stimulasyon sonuçları arasında bir fark saptanmadı. Bu grupların basal prolaktin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak kısıtlı olgu sayısı ile MCP stimulasyon testinin

normal bireylerde ve korpus luteum yetmezliği olan hastalarda aynı oranlarda prolaktin artışına sebep olduğu, ancak daha genis ölçü sayıları ile yapılacak çalışmaların sonucu etkileyebileceği kanaatine varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Atasü, T.: Prolaktin, patolojisi ve kliniği. Başkent yayınları, İstanbul. 1984.
2. Yen, S.S.C. Prolactin in human reproduction. In: Reproductive endocrinology Ed: Yen, SSC; Jaffe, RB. Sec. Edition WB Saunders Comp Philadelphia 1986; 237.
3. Soules, MR: Luteal phase deficiency. In: Infertile Women Ed: Kempers, RD. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1987; 14: 4, 865.
4. LEE, CS.: Luteal Phase Defects. Obstetrical and Gynecological Survey. 1987; 42: 5, 267.
5. Daly, DC. Maslar, IA. Rosenberg, SM. Tohan, N. Riddick, D.: Prolactin production by luteal phase defect endometrium. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 587.
6. Peillon, F. Vinceus, M. Cesselin, F. Doumith, R. Mowszawicz, I.: Exaggerated prolactin response to TRH in women with anovulatory cyclus. Possible role of endogenous estrogens and effect of bromocriptine. Fertil Steril 1982; 37: 530.
7. Bohnet, HG.: Prolactin und seine bedeutung für die frau. Grosse Verlag Berlin 1981; 85.
8. Del, Pozo, E. WYSS, H. Tolis, G. Alcaniz, J. Campana, A. Naftelin, F.: Prolactin and deficient luteal function. Obstet Gynecol 1979; 53: 282.
9. Vanrell, JA. Balasch, J.: Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility. Fertil Steril 1983; 39: 30.
10. Bohnet, HG.: Gelbkörper schwache als prolactine bedingte störung des menstruation zyklus Fortschritte der medizin 1980; 98: 1618.
11. Suginami, H. Hamada, K. Yano, K. Kuroda, G. Matsuura, S.: Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. J Clin Endocr 1986; 62: 899-903.
12. Kruse, W. Gerhard, I. Werdenkopf, K. Runnebaum, B.: Thyreotropin Releasing Hormone and metoclopramide testing in unexplained infertility Acta Endocr 1985; 109: 270-25.