

Dişi Sıçanlarda Transdermal Estradiol Uygulamasının Prolaktin Düzeyine Etkisi

Hakan Kaya¹ Fehmi Özgüner² Tanju Mandal³ Çağatay Göçen³ Namık Delibaş⁴

¹Yard. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hast.ve Doğum Ana Bilim Dalı , ISPARTA.

²Yard. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı , ISPARTA.

³Arş. Gör. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Ana Bilim Dalı, ISPARTA.

⁴Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, ISPARTA.

Özet

Transdermal östradiol (TDE) uygulamasının prolaktin seviyesi üzerine etkisini araştırmak için 24 yetişkin dişi sıçan üzerinde çalışıldı. Bunlardan 8'i kontrol, 8'i toplam 4 mg östradiol (E), 8'i ise toplam 8 mg E alan grubu oluşturdu. 2. ve 3. grublarda TDE uygulamasının 6. gününde PRL seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulundu. 3. gruba TDE uygulaması devam ederken, 2. grupta kesildi. 12. günde 2. grupta PRL seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen 6. gündeki seviyesine göre düşük bulundu. 3. grupta (toplam 8 mg östradiol alan) ise 12. günde PRL düzeyi en yüksek seviyesine ulaştı.

Sonuç olarak; hem oral kontraseptif kullanan hem de postmenapozal dönemde TDE kullanan kadınlarda PRL düzeyinin belirli aralıklarla takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Transdermal östradiol, PRL

Abstract:

The effect of applied transdermal estradiol on levels of the prolactin was studied on twenty-four, adult female rats. These rats are divided into the three groups. These groups were formed with eight rats. First group was taken as control group, second group was given 4mg estradiol and third group was given 8 mg estradiol.

The levels of the prolactin after applied transdermal estradiol were meaningfully increase on sixth day in second and third group. While applied transdermal estradiol were continued on third group was finished on second group. The levels of the prolactin in twelfth day on second group have been high according to the control group in spite of according to the sixth day levels have been low. Third group's prolactin levels were raised highest level on twelfth day.

As a result; we concluded that prolactin levels must follow in an interval period who are using oral contraceptive and using transdermal estradiol in postmenopausal period.

Key words: Transdermal estradiol, prolactin

Prolaktin (PRL) memelilerde büyüme hormonu ve plasental laktojen ile birlikte laktojenik hormonlar grubu içinde ve benzer moleküler yapıdadır. Polipeptit yapıda olup farklı molekül ağırlıklarında 4 tipi vardır. Hipofizdeki laktotrop hücrelerdeki PRL salgılanması bazal şartlarda hipotalamusun inhibisyonu etkisindedir (1-2).

PRL 'in hipofizer salgılanması dopaminin etkisiyle engellenir. Dopamin bilinen majör PRL inhibitör faktör olarak kabul edilirken, PRL releasing faktör olarak kabul edilen kesin bir madde yoktur. Tirotropin salgılatıcı hormon,

vasoaktif intestinal peptid, serotonin, opioidler, histamin, nörotensin ve östrojen PRL salınımını artırır (3,4).

Protein ve yağdan zengin beslenme, uyku, egzersiz, fiziksel ve ruhsal stres, koitus, PRL yapımını artıran fizyolojik faktörlerdir (5,6).

PRL 'in memelilerdeki etki spektrumu çok geniştir. Osmoregülasyon, büyüme, metabolizma üzerine etkileri bilinmesine rağmen en belirgin etkisi reproduktif sistem üzerinedir. Bunlardan memelerin büyümesi laktasyon ve korpus luteum

fonksiyonunun sürdürülmesi en belirgin etkileridir (3,4).

Östrojenin memelilerde PRL sekresyonundaki fizyolojik rolü bilinmektedir (2,7). Ratlarda dışardan östrojen verilmesinin , PRL salgılayan hipofiz tümörünü ortaya çıkardığı gösterilmiştir (6,8). Sıçanlarda dışarıdan östrojen verilerek oluşturulan prolaktinomaların östrojenin hipofizdeki arteriogenezi uyarmasıyla oluştuğu ileri sürülmüştür (8). İnsanda eksojen östrojen kullanımının hipofizer hiperplazi oluşturduğu görülmüştür (6).

Menstruel siklus bozukluklarında hiperprolaktinemi sık olarak görülmektedir. Bu endojen östrojenlerin de hiperprolaktinemide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9,10). Biz bu çalışmamızda hormon replasman tedavisi için kullanılan transdermal östrojenin (TDE) ratlarda PRL düzeyi üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Çukurova Üniv. Deney Hayvan Laboratuvarlarından (TIPDAM) aldığımız Wistar türü ortalama 180-200 gr ağırlığındaki 24 yetişkin dişi sıçanları kullandık. Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Bakım Ünitesinde sıçanlar çalışma boyunca 12 saat 'lik aydınlık ve

karanlık sikluslarda tutuldu. İstedikleri kadar normal sıçan yemi ve su ile beslendi.

Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Bunlardan 8 'i kontrol, 8 'i 3 gün arayla iki kez transdermal (Estraderm TTS 25) 2 mg östradiol ve 8 'i 3 gün arayla 4 kez 2 mg TDE uygulaması alanlardı Çalışmaya başlanılmadan önce ve 6. günü hem kontrol hemde çalışma gruplarında juguler venden 2 'şer ml kan 12 saatlik ışık periyodunun 2. ve 3. saatleri arasında alındı ve PRL çalışması için serumları ayrılıp -20 °C 'de saklandı.Çalışmamızın 12.gününde sıçanların tamamı dekapite edilip PRL çalışması için kanları toplandı. Serumları ayrılıp başlangıçta ve 6. günde alınan serumlarla beraber PRL düzeyleri çalışıldı. TDE uyluk üzeri traş edilip yapıştırılarak uygulandı. Üzerine tekrar flaster yapıştırılarak stabilize edildi.

Serum PRL düzeyleri radioimmunoassey (RIA) yöntemiyle çalışıldı. Rat PRL RP-3 kullanıldı (11). Sonuçlar nanogram / ml olarak okundu. Grupların sonuçları varyans analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

Kontrol grubu , TDE toplam 4 mg ve 8 mg alan üç grubun PRL düzeyleri ortalama \pm SD olarak Tablo I ' de gösterilmiştir.

Tablo I. Kontrol grubu,2. ve 3. grupların başlangıç, 6 ve 12. gündeki PRL düzeyleri (ortalama \pm SD ng / ml)

	Başlangıç	6. gün	12. gün
Kontrol n(8)	13.2 \pm 7.5	16.8 \pm 8.6	27.4 \pm 9.2 °
TDE 4 mg n(8)	15.0 \pm 7.2	56.1 \pm 17.4 °	32.5 \pm 13.2 *
TDE 8 mg n(8)	11.7 \pm 6.9	48.5 \pm 15.1 °	122.8 \pm 22.5 *

* p<0.05 , °p <0.01 , o p <0.001 , • p <0.0001

Kontrol grubunda çalışmaya başlamadan önce PRL düzeyi 13.2 \pm 7.5 ng / ml iken 6. günde 16.8 \pm 8.6 ng / ml ve 12. günde 27.4 \pm 9.2 ng / ml bulundu. 12. gündeki PRL seviyesi çalışmaya başlamadan önce alınan örneklerin ortalamasına göre p < 0.05 düzeyinde anlamlı artmıştır.

Toplam 4 mg TDE uygulanan grupta 6. günde PRL seviyesi başlangıç düzeyine göre p < 0.001 , 12 günde ise p < 0.005 düzeyinde anlamlı artma görüldü.

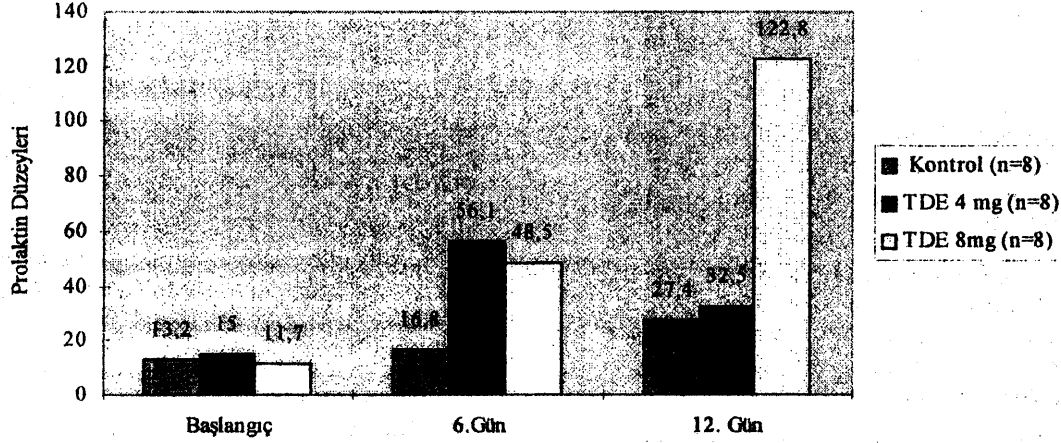
TDE toplam 8 mg uygulanan 3. grupta PRL seviyesi 6. günde 48.5 \pm 15.1 ng / ml, 12. günde 122.8 \pm 22.5 ng / ml olup başlangıçtaki 11.7 \pm 6.9 ng / ml 'lik düzeyine göre anlamlı ölçüde Grafik 1: Başlangıç, 6.gün ve 12 gündeki prolaktin düzeyleri.

artmıştır. 12. gündeki PRL seviyesindeki artış p < 0.0001 şeklinde gerçekleşmiştir.

Her üç grubun başlangıç, 6. gündeki, ve 12. gündeki prolaktin düzeyleri Grafik 1'de gösterilmiştir.

Kontrol, 2. ve 3. grupların başlangıç PRL düzeylerinde anlamlı farklılık yoktur. 6. günde 2. ve 3. gruptaki PRL düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı artmıştır (p < 0.01).

12. günde kontrol ve 6. günden itibaren TDE uygulaması almayan 2. grub takine göre 3. grupta PRL düzeyi anlamlı ölçüde artmıştır (p < 0.001).

Başlangıç, 6. Gün ve 12. Gündeki Prolaktin Düzeyleri**Tartışma**

PRL sekresyonunun kontrolünde endojen östrojenlerin rolü sıçanlarda ilk kez Neill ve ark 'nın çalışmasında gösterilmiştir (12). Buna göre puberteden önce ve siklusun pre-oestrus dönemine kadar PRL düzeyi düşük kalırken bu dönemde yaklaşık 10 kat artmıştır. Pre-oestrus PRL yükselmesinin östradiol antiserumunun uygulanmasıyla, önlendiği ayrı bir çalışmacının daha önceki çalışmasında gösterilmiştir (13).

Gebelikte PRL seviyesi gebe olmayan kadınlara göre 3-10 kat artmıştır (14, 15). Selby ve ark 'nın çalışmasında gebelikte plasental sülfataz eksikliğinde üçüncü trimesterde gebelikteki PRL artışı gözlenmemektedir. Bu aynı çalışmada plasental sülfataz eksikliğinde maternal östriol ve östradiol seviyesinin düşüklüğüne bağlanmıştır.

Eksojen östrojen tedavisi PRL sentez ve salgılanımını arttırmaktadır (16-19). Bu etki; östrojenin direkt olarak hipofize etkisinden, hipotalamusun hipofiz üzerindeki inhibitör yada uyarıcı etkisinin değiştirilmesinden veya PRL sekresyonunda hipofiz üzerindeki etkileri olan cevabın artırılmasından kaynaklanabilir (9).

Jiann ve ark 'nın çalışmasında tiroidektomi ve ooferektomi yapılan dişi sıçanlarda östrojen tedavisinin PRL seviyesini arttırdığı, östrojen tedavisi almayan grupta tiroidektomiye rağmen PRL seviyesinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (16).

Schussler ve ark 'nın çalışmasında ise dişi sıçanlarda östrojen tedavisinden sonra PRL düzeyi 32 kat artmış ve bu somatulin (somatostatin analogu) tedavisiyle düşürülmüştür. Aynı çalışmada hipofiz ön lob ağırlığı, immunoreaktif PRL hücrelerinin yoğunluğu 17β östradiol tedavisiyle artmıştır (17).

Oral kontraseptif (OK) kullanımının serum PRL düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20,21). Bu özellikle kontrasepsiyon için 30-50 mikrogram dozlarında etinilöstradiol yada mestranol kullanımıyla PRL seviyesinin normal sınırlarda kaldığı ve progesteronun östrojenin PRL artırıcı etkisini dengelediği ileri sürülmüştür (22-24).

Karaman ve ark 'ı OK kullanımını bırakan 37 amenoreli kadının 21 'inde (% 56,7) hiperprolaktinemi tespit etmişler ve bunlarda bromokriptinin etkili olduğunu göstermişlerdir (21).

Bizim çalışmamızda TDE toplam 8 mg kullanılan 3. grupta daha fazla olmak üzere PRL düzeyini arttırmıştır. TDE 'un toplam 4 mg kullanıldığı 2. grupta PRL düzeyi 12. günde 6. güne oranla anlamlı ölçüde azalmıştır ($p < 0,05$). Literatür taramasında TDE kullanımında PRL düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlamadık. Sonuçlarımız subkutan ve IM östrojen uygulanan çalışmalar ile uyumludur (16,17).

Çalışmamızda kontrol grubunda 12. gündeki PRL düzeyi başlangıçtakine oranla anlamlı ölçüde artmıştır ($p < 0,005$). Bu sıçanların alındığı yer ile çalışmanın yapıldığı yer arasındaki iklim farklılığı ve ortam değişikliğiyle birlikte başlangıçta ve 6. gündeki kan alımının verdiği stresten kaynaklanabilir.

Sonuç olarak OK kullanımında PRL takibinin yapılmasının yararlı olacağı, ayrıca postmenapozal TDE tedavisi alan kadınlarda PRL düzeyi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- 1-Whittaker PG , Wilcox T , Lind T : Maintained fertility in a patient with hyperprolaktinemia due to " big-big " prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:863.
- 2-Neill DJ, Frawley LS, Plotsky PM, Tindall GT : Dopamine in hypophysial stalk blood of the rhesus monkey and its role in regulating prolactin secretion. *Endocrinology* 1981;108:489-94.
- 3-Yen Ssc : Prolactin in human reproduction . In Yen Ssc , Jaffe RB (eds) : *Reproductive endocrinology : Physiology , Pathophysiology and clinical management* . WB Saunders Company , Philadelphia, 1986.
- 4-La Dafniet M , Brandi AMÖ , Bression D , Racadot T , Pellion F : Evidence of receptors for thyrotropin releasing hormone in human prolactin-secreting adenomas , *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:425.
- 5-Parker DC , Rossman LG , Vanderlaan EF: Relation of sleep-entrained human release to REM -non REM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:646.
- 6-Atasü T , Şanioğlu C , Sarıdoğan E : Prolaktin Fizyolojisi ve Patolojisindeki Yeni Gelişmeler In : Atasü T , Şahmay S : *Reproduktif endokrinoloji* , Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 1990;149-69.
- 8-Müller EE : Hyperprolactinemic states : Pathophysiological aspects. VIth International Congress on Prolactin. July 13-16 , 1988 , Kyoto , Japan.
- 9-Franks S : Regulation of prolactin secretion by oestrogens : physiological and pathological significance . *Clinical Science* 1983; 65:457-62.
- 10-Franks S, Murray MAF , Jequier AM , Steele SJ , Nabarro JDN , Jacobs HS: Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhoea. *Clinical Endocrinology* 1975;4:597-607.
- 11-Pan JT , Chen CW : Increased plasma prolactin levels in ovariectomized, thyroidectomized rats treated with estrogen. *Endocrinology* 1990;126:3146-52.
- 12-Neill JD (1974), Prolactin : its secretion and control. In: *Handbook of Physiology* , section 7: *Endocrinology*, vol. IV : *The Pituitary Gland and its Neuroendocrine Control* , part 2, pp. 468-88 .Ed . Knobil E, Sawyer WH . American Physiological Society , Washington DC.
- 13-Neill JD , Reichert LE : Control of the proestrus surge of prolactin and luteinizing hormone secretion by oestrogens in the rat. *Endocrinology* 1971;89:1448-53.
- 14-Tyson J., Kohjandi M , Huth J , Andreassen B : The influence of Prolactin secretion on human lactation . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 1975;40:764-73.
- 15-Biswas S , Rodeck CH : Plasma prolactin levels during pregnancy. *British Journal of Obstetrics and gynaecology* . 1976;83:683-87.
- 16-Selby C , Jeffcoate W , Franks S : Serum prolactin , oestrogen and progesterone levels in plasental sulphatase deficiency . *Acta Endocrinologica* . 1981; 97 (Suppl.243) , abstract no . 128.
- 17-Schussler N , Farnoud R , Rauch C , Roche M , Berthet M , Thomas F , Peillon F , Bayet MC : Effect of the Slow-release Formulation of Somatuliné (BIM 23014) on Estrogen - induced Hyperprolactinemia and Lactotroph Hyperplasia in the Female Rat . *Neuropeptides* 1994;26:399-404.
- 18-Thorner MO , MacLeod RM : The lacto-trope - regulation of its activity. *Progress in Reproductive Biology* 1980;6:1-23.
- 19-Toney TW , Pawsat DE , Fleckenstein AE , Lookingland KJ , Moore KE : Evidence that prolactin mediates the stimulatory effects of estrogen on tuberoinfundibular dopamine neurons in female rats . *Neuroendocrinology* 1992;55:282-89.
- 20-Deriks-Tan JSA , Taubert HD : Elevation of serum prolactin during application of oral contraceptives. *Contraception* 1976;14:1-8.
- 21-Karaman As , Uran B , Erler A : Serum prolactin levels in postpill amenorrhoeic patients. *Int J Gynecol Obstet* 1993;43:177-80.
- 22-Coulam CB , Annegers JF , Abboud CF , Lans ER , Kurland LT : Pituitary adenoma and oral

*contraceptivea : a case control study .
Fertility and sterility 1980;31:25-30.*

*23-Wingrave SJ, Kay CR , Vessey MP : Oral
contraceptives and pituitary adenomas .
British Medical Journal 1980;250:685-7.*

*24-Jacobs HS , Franks S , Murray MAF , Hull
MGR , Steele SJ , Nabarro JDN : Clinical
and endocrine features of
hyperprolactinaemic ameorrhoea . Clinical
Endocrinology 1976;5:439-54.*

Yazışma Adresi;

Yrd. Doç.Dr. Hakan Kaya

SDÜ Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum ABD.

ISPARTA.