

## KAYNAKLAR

1. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, et al. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil. Steril.* 1982; 38: 625-628.
2. Aron D, Howlett T. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2000; 29: 205-221.
3. Bonboff A, Vuille JC, Gellersen B, et al. Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinemia as a stable PRL IgG complex. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1995; 103: 252-255.
4. Cavaco B, Leite V, Santos MA, et al. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2342-2346.
5. Fabie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: Contribution to hyperprolactinemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann. Clin. Biochem.* 1997; 34: 252-258.
6. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and heterogeneity of its etiologies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 586-590.
7. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, et al. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 130: 438-445.
8. Hattori N, Inagaki C. Anti-Prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 924-929.
9. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am. J. Med.* 1985; 78: 346-350.
10. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, et al. Characterisation of big big prolactin in patients with hyperprolactinemia. *Clin. Endocrinol.* 1992; 37: 365-372.
11. Leslie H, Courtney C, Bell P, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 34: 252-258.
12. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterisation of the condition. *Clin. Endocrinol.* 1999; 51: 119-126.
13. Schneider W, Marcovitz S, Al-Shammari S, et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin. Biochem.* 2001; 34: 469-473.
14. Sluifmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 72-77.
15. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 542-550.
16. Smith TP, Suliman AM, Fabie-Wilson MN, et al. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 5410-5415.
17. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 581-588.

### MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,  
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3  
34387 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 217 41 41  
Faks : (0212) 217 41 10

### ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt.  
No: 3 D: 2  
34337 Etiler - İstanbul  
Tel. : (0212) 352 02 95  
Faks: (0212) 352 02 98

### KADIKÖY

Kalamış Fener Caddesi, Topel Cengiz Sok.  
Humaracı Apt. No:1/3 Kat:1  
34726 Kızıltoprak - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 414 63 55  
Faks : (0216) 337 55 71

### BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmaşı,  
Toprak Bloklar A Blok 1-2  
34147 Bakırköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 570 88 60  
Faks: (0212) 570 93 00

### NIŞANTAŞI

Valikonagi Caddesi,  
Çam Apt. No: 161 D: 10  
34363 Nişantaşı - İstanbul  
Tel. : (0212) 233 22 95  
Faks: (0212) 233 38 42

### ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydü Sok.  
Gündüş Apt. No: 2/B  
34340 Ulus - İstanbul  
Tel. : (0212) 287 43 00  
Faks : (0212) 287 33 83



# BİRÜNİ

## LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



## MAKROPROLAKTİNEMİ: Farkedilmeyen Önemli Bir Olgu

Prolaktin (PRL) ön hipofizdeki asidofilik özellikteki laktotrof hücreler tarafından salgılanan bir hormondur. 198 amino asit içeren, 23 kDa ağırlığında tek zincirli bir moleküldür. Moleküler yapısı bakımından Growth Hormon (GH) ve insan Plasental Laktojen (hPL) hormonu ile benzerlik gösterir.

PRL, laktasyonun başlamasından ve devamından sorumlu esas hormondur. PRL'nin meme dokusu üzerine etkisi östrojen, progesteron, kortikosteroidler, tiroid hormonu ve insulin ile bağlantılıdır. PRL memede duktal büyümeyi, lobular alveolar sistemin gelişmesini ve anne sütüne özgül proteinlerin (kazein,  $\gamma$ -laktalbumin) sentezini indükler. PRL immün sistemi de etkiler. Ciltaltı yağ dokusu metabolizması, karbohidrat metabolizması, kalsiyum ve vitamin D metabolizmasını da içeren çeşitli metabolik olaylar ile osmolalitenin kontrolünde önemli bir rol oynar. Fetus akciğer gelişimi ile steroidogenezi de görev alır.

Prolaktinin hipofizden salgılanması başlıca hipotalamusun kontrolindedir. Özellikle gebeliğin son iki trimesterinde ve emzirme döneminde ilk birkaç ay içerisinde artan östrojenin etkisiyle laktotrof hücrelerde oluşan hiperplazi sonucu PRL düzeylerinde fizyolojik artış görülür. Diğer adenohipofiz hormonlarından farklı olarak ön hipofizden PRL salınımı inhibitör etki altındadır.

Dopamin, hipotalamus kaynaklı en önemli prolaktin inhibe edici faktördür.  $\gamma$ -aminobutirik asid (GABA) de PRL üzerine inhibitör etkilidir.

Prolaktin salınımını düzenleyen major faktör PRL'nin kendisidir. Bu regülasyon hipofiz ve hipotalamus arası feedback etki ile sağlanır. Prolaktin salınımını stimüle eden diğer faktörler muhtemelen hipotalamusdan dopamin etkisini baskırlar. Bu faktörlerin başında stres gelir. Stres ile yükselen ACTH, plazma PRL seviyesinde artışa neden olabilir. PRL salınımına yol açan bir diğer faktör ise plazma hiperosmolalitesidir.

Prolaktin salınımı diğer adenohipofiz hormonlarında olduğu gibi diüral bir ritm gösterir. Gün içerisinde öğle vakti PRL düzeyi oldukça düşüktür. Derin uykuya daldıktan sonra PRL hızla artmaya başlar ve 4-5 saat içerisinde en yüksek düzeylere ulaşır.

Hiperprolaktinemi, sıklıkla fizyolojik veya patolojik nedenler sonucu laktotrof hücreler tarafından aşırı prolaktin salgılanması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Fizyolojik nedenler arasında gebelik ve emzirme sayılabilir. Patolojik hiperprolaktinemi ise, çoğunlukla laktotrof adenom veya daha az sıklıkla PRL sekresyonunun dopamin tarafından normal inhibisyonunu engelleyen bazı klinik durumlarda görülebilir (Tablo I).

**Tablo I. Hiperprolaktinemi Nedenleri**

Fizyolojik	Hipotalamus-Hipofiz sapı hasarı
Hamilelik	Tümörler
Emzirme	Boş sella sendromu
Göğüs duvarının uyarılması	Adenom (hipofiz sapı basısı)
Uyku	Granulomalar
Stres	Rathke kisti
Egzersiz	Radyasyon
	Travma
Hipofiz hipersekresyonu	Sistemik bozukluklar
Prolaktinoma	Kronik böbrek yetmezliği
Akromegali	Hipotiroidi
	Siroz
Farmakolojik	
Dopamin reseptör blokerleri	
Dopamin sentez inhibitörleri	
Reserpin	
Opiatlar	
H <sub>2</sub> antagonistleri	
Antidepresanlar	
Serotonin-reuptake inhibitörleri	
Kalsiyum kanal blokerleri	
Hormonlar	

**Tablo II. Hiperprolaktinemi Bulguları**

Kadın	Erkek
Amenore	Libido kaybı
Galaktore	Testosteron düzeyinde azalma
İnfertilite	İmpotans
Oligomenore	Oligospermi
Vajinal kuruluk, dispareni	Osteopeni
Libido kaybı	Kas kitlesinde azalma
Vertebral omurlarda kemik mineral dansite kaybı	Görme kaybı (optik sinir basısı)
Kilo alınıması	
Hirsutizm	

## MAKROPROLAKTİN

İnsan serumunda jel filtrasyon kromatografi tekniği ile üç farklı moleküler formda PRL saptanmıştır. Bu formlar monomerik PRL, (little PRL: 23 kDa), big PRL (50 kDa) ve big big PRL (makroprolaktin: 150-170 kDa) olarak tanımlanmıştır.

**Monomerik PRL (little PRL)**, biyolojik ve immünolojik olarak esas aktif formdur. Sağlıklı bireylerin serumunda %80 oranında monomerik PRL formu bulunur. Hiperprolaktinemi olgularının çoğunluğunda **monomerik PRL** formu hakimdir.

**Big PRL** biyolojik olarak inaktif olup, dimerik yapı içerir. Serumda %5-20 oranında big PRL formuna rastlanır.

**Makroprolaktin (big-big PRL)** ise tetramerik yapıdadır. Başlangıçta makroprolaktinin 'little PRL' molekülünün oligomerik formu olduğu öne sürülmüştü; ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar sonucunda makroprolaktinin dolaşımında bulunan IgG antikoru (antiprolaktin antikoru) ile kompleks oluşturabilen monomerik PRL moleküllerinden meydana geldiği gösterilmiştir.

Makroprolaktinin biyolojik olarak aktifliği hala tartışılmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar makroprolaktinin biyoaktivitesi olmasına rağmen hedef dokularda monomerik PRL kadar etkili olmadığını göstermiştir. Tetramerik yapıdaki **PRL-IgG** kompleksleri damar endotelini aşma kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle hedef dokulardaki reseptörlere bağlanamayabilir ve dolayısıyla etkili olamayabilirler. Nitekim makroprolaktinemi olgularında yüksek prolaktin düzeyine rastlanmasına rağmen prolaktin-immünglobulin kompleksinin düşük biyoaktivite göstermesi nedeniyle bu hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Buna rağmen bazı makroprolaktinemi vakalarında amenore, galaktore ve infertilite rapor edilmiştir. Muhtemelen bu olgularda PRL-immünglobulin kompleksinin çözünmesi sonucu monomerik PRL serbest kalmakta ve hiperprolaktinemi bulgularına yol açmaktadır.

Hipofiz adenomları hiperprolaktinemisinin önemli bir nedenini oluşturur. Bu adenomların %30'u prolaktin üretir. Prolaktin üretmeyen tümörler de serum PRL düzeyinde artışa yol açabilirler. Bu tümörler hipofiz sapında bası oluşturarak hipotalamik inhibitör faktörlerin hipofize transportunu engeller ve serum PRL düzeyini yükseltirler (Tablo I). Genellikle serum PRL düzeyindeki yükseklik büyük bir olasılıkla hipofiz adenomu varlığıyla korelasyon gösterir. Ancak bazı olgularda, yüksek PRL düzeyine rağmen, yapılan klinik çalışmalar sonucunda herhangi bir neden saptanamamıştır. Bu hastaların bir kısmında günümüzde kullanılan görüntüleme teknikleriyle tespit edilemeyen mikroprolaktinomalar bulunabilir veya Yazigi ve arkadaşları (1997) tarafından tarif edilen **makroprolaktinemi**, bu olgularda PRL yüksekliğine yol açabilir. Çoğunlukla makroadenomlar (>1 cm) prolaktin düzeyini 100 ng/mL (> 100 µg/L) üzerine çıkartır. Buna rağmen makroadenomlu olguların %15-20'sinde PRL düzeyi bu değer altında bulunabilmektedir.

Makroprolaktinemisinin görülme sıklığı ve klinik sonuçları hala kesin olarak açıklanamamaktadır. Bunun esas nedeni makroprolaktinemi olgularının tam olarak tespit edilememesidir. Yakın zamana kadar makroprolaktin tayininde kullanılan jel filtrasyon kromatografi tekniği pahalı ve rutin kullanımda pratik olmaması nedeniyle fazla tercih edilmemekteydi. Fakat son dönemlerde Polietilen Glikol (PEG) kullanılarak büyük molekül ağırlıklı proteinleri çöktürme yöntemiyle serumdaki

makroprolaktin varlığı kısa sürede saptanabilmektedir.

Günümüzde makroprolaktinemisinin görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Makroprolaktinemiye her iki cinsten, çocuklukta ve hatta gebelikte bile rastlanabilir. Olgular rasgele incelendiğinde makroprolaktinemi insidansı %10 civarındadır. Fakat klinikle uyumsuz yüksek PRL düzeyleri olan vakalar makroprolaktinemi yönünden araştırıldığında bu oran %18-42 arasında değişmektedir.

Makroprolaktin, serumda bulunduğu takdirde; supernatantta az miktarda kalacak şekilde PEG ile çöktürülür:

✓ Supernatantta PEG ile çöktürme sonrası PRL değerinin çöktürme öncesindeki değerine göre **%40 ve altında olması** anlamlı düzeyde makroprolaktin varlığını gösterir.

✓ **%40-60 arasında ise** makroprolaktinemi doğrulamak için jel filtrasyon kromatografisi uygulanabilir; ancak bunun klinikte uygulaması henüz yoktur.

✓ **%60'ın üzerinde ise** PRL molekülünün çoğunluğu **monomerik prolaktin**'dir.

Hipofizde mikroadenom tespit edilmiş olgulara makroprolaktinemi eşlik ettiği takdirde serumdaki PRL artışının nedenini saptamak zor olabilir. Çünkü hipofizdeki tümör PRL salgılayabilir veya makroprolaktinin varlığı PRL'nin yüksek bulunmasına yol açabilir. Bu özellikle radyolojik olarak hipofiz adenomu saptanan fakat klinik olarak herhangi bir hiperprolaktinemi bulgusu (Tablo II) bulunmayan olgularda önemlidir. Histolojik olarak hipofiz adenomu varlığı doğrulanan olgularda makroprolaktinemi tarif edilmiştir. Buna rağmen makroprolaktinemi vakalarının çoğunluğunda normal radyolojik bulgular vardır. Ayrıca başarılı bir hipofiz mikroadenom operasyonu rağmen hiperprolaktinemisinin devam ettiği olgular da görülmüştür.

**Klinikte makroprolaktinemi hiperprolaktinemisinin bir nedeni olarak karıştırmaya çıkabilir. Bu yüzden etyolojisi açıklanamayan veya gonadal disfonksiyonu bulunmayan hiperprolaktinemi olgularında ya da medikal veya cerrahi tedaviye rağmen hiperprolaktinemisinin devam ettiği durumlarda, makroprolaktinemisinin araştırılması ayrıntılı tanıda faydalı bir basamaktır.**