

Klinik Bulgularla Uyumsuz Prolaktin Düzeyleri ve Makroprolaktin

Prolactin Levels Discordant With Clinical Symptoms and Macroprolactin

ÖZ

Varlığı uzun zamandan beri bilinmesine rağmen makroprolaktin, tanı ve takip açısından, gerek endokrinologlar, gerekse laboratuvarcılar için hala baş ağrıtıcı bir konu olmakta ve araştırmacılar arasında anlaşmazlıklara neden olmaktadır. Makroprolaktin büyük molekül yapısına bağlı olarak klinik bulgu vermeyen bir hiperprolaktinemi durumu yaratmaktadır. Ayrıca molekülünün kompleks yapısı prolaktin ölçümünde kullanılan farklı rutin yöntemlerle farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmakta ve bu da kargaşayı artırmaktadır. Makroprolaktinin tanımlanmasından bu yana bir çok araştırmacı bu konuya eğilmiş, çeşitli tayin yöntemlerini karşılaştırmış, klinikle bağlantılarını incelemiş ve farklı sonuçlara varmıştır. Bir grup makroprolaktini ölçen yöntemlerin tercih edilmesi gerektiğini önerirken diğer bazıları klinik bir önemi olmaması nedeniyle, karışıklığı önlemesi açısından makroprolaktini ölçmeyen yöntemlerin kullanılması gerektiği görüşündedirler. Tüm bu gerçeklerin ışığında, laboratuvarlar prolaktin assaylerinin makroprolaktinlerle etkileşme derecelerini bilmek ve klinisyenlerini bundan haberdar etmek, klinisyen de laboratuvarda kullanılan yöntemin özelliklerini bilmek durumundadır. Makroprolaktin, hasta yararı açısından laboratuvar ve kliniğin ciddi işbirliğine ihtiyaç duyulan konulardan birini oluşturmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Prolaktin, Makroprolaktin, Polietilen glikol.

ABSTRACT

Although it is known for a long time, macroprolactin is still a trouble for endocrinologists and laboratory staff, in terms of diagnosis and follow-up of patients and it causes conflicts between investigators. Due to its big molecular structure, macroprolactin causes a hyperprolactinemia without clinical symptoms. Besides, this complex molecular structure results in different prolactin values with different routine prolactin measurement methods which further magnifies the confusion. Since macroprolactin is defined, many authors have been interested in this subject, have compared various measurement methods, have investigated its relations with clinical signs and have reached to different conclusions. While some investigators suggest to use the macroprolactin sensitive methods, some others think that because its is not clinically important and to prevent confusions, methods that do not measure macroprolactin should be preferred. In this sense, laboratories should know their methods' interaction with macroprolactin and to inform the clinicians, and clinicians should be aware of the method used in the laboratory. Macroprolactin is one of the subjects that necessitates a real cooperation between clinicians and laboratories in terms of the benefit of patient.

KEY WORDS: Prolactin, Macroprolactin, Polyethylene glycol.

Nihal YÜCEL¹
Nezaket EREN²
Erdine SERİN³

^{1,2} Şişli Etfal Hastanesi,
Biyokimya, İstanbul

³ İzzet Baysal Üniversitesi, Biyokimya,
Bolu

Geliş Tarihi: 07.02.2007

Kabul Tarihi: 06.03.2007

Yazışma adresi:

Nihal YÜCEL

E-posta: nihal.yucel@turk.net

GİRİŞ

Prolaktin ölçümü reproduktif sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık başvuru tetkiklerinden biridir. Hiperprolaktinemi menstrüel hastalık nedenlerinin 1/5 kadarını oluşturmaktadır. Klinik olarak, kadınlarda galaktore, oligomenore ve/veya infertilite ile, erkeklerde ise libido azalması, impotans ve/veya oligospermi bulguları ile ortaya çıkar. Fizyolojik olarak gebelik ve laktasyon, patolojik olarak ise başta prolaktin salgılayan hipofiz adenomları (prolaktinoma) olmak üzere hepatorenal hastalıklar, meme stimülasyonu ve göğüs duvarı travmaları, primer hipotiroidi, boş sella sendromu, hipofiz veya hipotalamusa baskı yapan intrakranyal tümörler, başta D2 dopamin reseptör antagonistleri olmak üzere ilaçlar, hipotalamik patolojiler gibi çok çeşitli klinik durumlarda ortaya çıkabilir (5).

Hiperprolaktinemi nedeninin tümoral mi non tümoral mi olduğunu ayırt edebilen güvenilir bir stimülasyon veya süpresyon testi olmadığı gibi, hiçbir laboratuvar verisi hipofiz veya hipofiz dışı nedenleri ayırt etmede yeterli değildir. Genellikle hamile olmayan kadınlarda 200 ng/ml'nin üzerindeki değerler prolaktin salgılayan hipofiz adenomları için patogonomik kabul edilirse de bu bir kural değildir. Yoğun klinik, hormonal ve nöroradyolojik araştırmalara rağmen serum prolaktin konsantrasyonu yıllarca yüksek kalan bazı hastalarda neden bulunamayabilmektedir. Bu hastalar idiyomatik hiperprolaktinemili olarak kabul edilirler ve literatürde tüm hiperprolaktinemilerin %8.5-40 kadarını oluştururlar (5). Varolan görüntüleme teknikleri ile tesbit edilemeyen mikroadenomlar da bu gruba dahil edilmektedir.

PROLAKTİN

İnsan prolaktini dolaşımda gel filtrasyon kromatografisi (GFC) ile tanımlanan, farklı büyüklükte moleküller şeklinde bulunur. Hipofizde önce 26,000 kDa molekül ağırlığında bir prehormon olarak sentezlenir. Preprolaktinin bölünmesiyle ortaya çıkan 198 aminoasitlik polipeptid, 23,000 kDa molekül ağırlığındadır ve bu monomerik form (veya küçük prolaktin, k-prolaktin) total serum prolaktininin hakim formunu (ortalama %85'ini) oluşturmaktadır. Serum aynı zamanda ortalama %10-15 oranında 50,000 kDa'lık büyük prolaktin (b-prolaktin) ve küçük bir miktarda da 150,000 kDa molekül ağırlığındaki büyük prolaktin (bb-prolaktin veya makroprolaktin) içermektedir.

Tarihçe

Tarihsel olarak b-prolaktin ve bb-prolaktin, Suh ve Frantz tarafından 30 yıl önce (1974) tanımlanmışlardır (30). Soong ve ark. 1982'de bb-prolaktin veya makroprolaktinin orta derecede yüksek serum prolaktin'nin yaygın bir nedeni olduğunu bildirmişlerdir (28). Farkouh ve ark. yüksek moleküler ağırlıklı prolaktin formlarının, monomerik veya küçük prolaktinden daha az bağlanma aktivitesi gösterdiğini (7) Jackson ve ark. bb-prolaktin'nin küçük'de gözlenenden daha az biyolojik aktiviteye sahip olduğunu öne sürmüşlerdir (14).

Prevalans

GFC kullanılarak ölçüm yapıldığında, makroprolaktinin total immünoaktif prolaktinin %50'sinden fazla olması 'anlamlı' makroprolaktinemi kabul edilir.

Makroprolaktinemi her iki sekste ve çocuklarda görülür. Genel popülasyonda makroprolaktine seyrek rastlanır; genellikle %1'in altındadır. Buna karşılık, referans laboratuvarlarına gelen hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi insidansı %18-42 oranlarında bulunmaktadır. Referans laboratuvarlarına gelen numuneler genellikle beklenmedik biçimde yüksek prolaktin olan numuneler olduğundan makroprolaktinemi insidansının bu laboratuvarlarda daha yüksek olması şaşırtıcı değildir.

Yapı

Makroprolaktinin doğası tam olarak bilinmemektedir. Yapısı ve oluşumu ile ilgili çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Muhtelif çalışmalarda, disülfid bağları ile bağlı prolaktin polimeri (5), nonkovalent olarak birleşmiş prolaktin agregatları (3) veya en yaygın olarak 23 kDa Prl'nin IgG ile oluşturduğu bir IgG-prolaktin kompleksi olduğuna dair veriler ortaya konmuştur. IgG içeren makroprolaktin prolaktin-otoantikor kompleksi özellikleri gösterebilmektedir (4, 11). Bunun yanında, antikorla bağlantısı olmayan ama yoğun olarak glikozillenmiş prolaktin de tanımlanmıştır (17, 18). Sonuç olarak makroprolaktinler değişken bir bileşime sahiptir ve bu değişken bileşim nedeniyle moleküler kitlesi ve immünoaktivitesi değişmektedir.

Sıçan lenfoması Nb2 deneyleri kullanılarak makroprolaktineminin in vitro biyoaktivitesi olduğu gösterilmiştir (33).

IgG'ye bağlı prolaktinin dolaşımdan uzaklaştırılması serbest prolaktine göre daha yavaştır. Muhtemelen moleküler büyüklüğü ve/veya net yükündeki değişiklikler nedeniyle makroprolaktin böbrek bariyerini geçememekte ve klirensi gecikmekte, aynı nedenle hipotalamusa geçemediğinden yüksek prolaktin düzeyleri ile tetiklenen hipotalamik negatif feed back mekanizması işlememekte ve sonuçta hiperprolaktinemi ortaya çıkmaktadır (12).

Aynı moleküler yapı hedef hücrelere geçişi engellemekte bu da yüksek prolaktin düzeylerine rağmen klinik semptom yokluğuna yol açmaktadır. Muhtelif araştırmacılar makroprolaktinin in vitro biyoaktivitesine rağmen in vivo biyoaktivite yokluğunun kompleksin hedef hücrelere varmak için kapiler endotelinden geçişini engelleyen büyük moleküler kütesinin sonucu olduğunu ve dolayısıyla her ne kadar makroprolaktin in vitro biyoaktif ise de, azalmış biyolojik elverişliliğin söz konusu olduğunu ortaya koymuşlardır (1, 15, 16).

Prolaktin tesbitinde kullanılan başlıca yöntemler

Bioassayler: Prolaktin için en sensitif ve spesifik olan bioassay sıçan lenfomasından elde edilen Nb2 hücre dizisinin cevabına dayanan tekniktir.

Reseptör deneyleri: Bu deneylerde laktojenik aktivite, örneklerin radyoiyotlu hormonun membran reseptörlerine bağlanmasını inhibe etme yetisine göre ölçülür.

Bu iki test türü rutin kullanım için sensitivite ve spesifiteleri düşük pratik olmayan tetkiklerdir. Daha çok, hormonun klinik etkileri ile uyumlu olmayan immünoassay sonuçları sözkonusu olduğunda, prolaktin biyoaktivitesini ölçmekte yararlıdır.

İmmünoassayler: Özellikle saflaştırılmış insan prolaktinin elde edilmesinin kolaylaşmasıyla birlikte bu hormonun tetkikinde immünoassayler rutin kullanımda ön plana çıkmışlardır. Günümüzde iki yönlü immünometrik veya 'sandviç' yöntemi en sık kullanılmaktadır. Bu yöntemde, solid faz sistemine (tüp duvarı, plastik bilye, mikropartikül, vs.) bağlı antikolar örnekteki prolaktin molekülünün hedef bölgesine bağlanır. Daha sonra eklenecek işaretlenmiş (radyoizotop, enzim, florofor veya kemilüminesan etiket) antikolar ortama eklendiğinde bu da prolaktin molekülünün başka bir bölgesine bağlanarak kompleks oluşturur. İşaretler ölçülerek miktar tayini yapılır.

Ancak immünoassaylerde, plazma, serum proteinleri (romatoid faktör, bağlayıcı proteinler

vs...), heterofil antikolar, ilaçlar ve ilaç metabolitleri, hemoliz ve çapraz reaksiyon yapan maddeler interferansa neden olabilirler.

Yöntemler arası farklar

Daha önce belirtildiği üzere makroprolaktinin yapısı değişkendir; unique bir makromolekül olmayıp daha çok, prolaktin tesbitinde kullanılan immünoassay tipine göre farklı etkileşim gösteren heterojen bir prolaktin-IgG kompleksi ailesidir. Dolayısıyla prolaktin assaylerinin makroprolaktin ile reaksiyonu da değişkendir. prolaktin ölçen tüm yöntemlerin makroprolaktin ile reaksiyonunun derecesi reaktifteki antikora bağlıdır.

Vakaların çoğunda makroprolaktinin bir otoantikör kompleksi olduğu düşünülürse immünglobulinin assaydeki tesbit antikoları tarafından tanınan epitoplara gizlediği ve bunun da assayler arasındaki çapraz reaksiyon farkını açıkladığı söylenebilir. Bir başka açıklama, otoantikörün bağlanmasının, antikör-prolaktin-antikör sandviçinin solid faza bağlanmasını interfere etmesi olabilir.

UK NEQAS (United Kingdom National Quality Assessment Scheme) tarafından prolaktin ölçen immünoassayler makroprolaktin ile etkileşimlerine bağlı olarak 3 alt gruba ayrılmıştır: 1) düşük, 2) orta ve 3) yüksek etkileşimli yöntemler. Roche Elecsys yüksek, Bayer ACS-180 düşük ve DPC Immulite I orta olarak sınıflandırılmışlardır.

Yine UK NEQAS tarafından yapılan bir çalışmada makroprolaktinemi bir hastadan elde edilen prolaktin sonuçları kullanılan immünoassayeye bağlı olarak 476 ile 3212 mU/L arasında değişiklik göstermiştir (26).

Bir çalışmada test edilen 9 sistem arasında prolaktin değerleri arasındaki farklar 2.3 ila 7.8 kat arasında bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde %91, İngiltere'de %85 oranında kullanılan sistemlerde yapılan bu çalışmada sıralama yüksekten düşüğe doğru Elecsys > DELFIA > İmmuno I > Axsym > Architect > Immulite 2000 > ACS-180 > Centaur > Access olarak bulunmuştur (27).

Bir başka çalışmada denenen 5 analizörde, makroprolaktin içermeyen numunelerde sonuçlar, ciddi ve tutarlı bir şekilde farklı bulunmuştur; sırasıyla Elecsys > Axsym-Centaur > Access > Immuno I. Makroprolaktin içeren numunelerde sonuçlar çarpıcı biçimde farklılık göstermiştir; sırasıyla Elecsys >> Immuno I-Axsym > Centaur > Access (25).

Ayrıca, düşük, orta, yüksek okuyan fark etmez, prolaktin assaylerindeki makroprolaktin etkileşiminin tüm makroprolaktin numunelerde birebir aynı değildir. Makroprolaktin etkileşiminin yalnızca yöntem-bağımlı olmakla kalmayıp makroprolaktin içeren numunelerden elde edilen sonuçların aynı zamanda numune-bağımlı olduğu da ortaya konmuştur (8). Dolayısıyla, bazı yazarların önerdiği gibi, sadece yüksek okuyan bir yöntem (Elecsys) ile düşük okuyan bir yöntemin (ACS-180) sonuçlarını karşılaştırarak makroprolaktin varlığını dışlamak mümkün değildir. Bu bulgu tüm yüksek prolaktin'li numunelerde sistematik bir makroprolaktin tarama stratejisinin gerekliliğine işaret etmektedir.

Makroprolaktinemi tanısında kullanılan referans yöntemi olan GFC, prolaktinin üç moleküler formunun (k-prolaktin, b-prolaktin ve bb-prolaktin) aynı anda miktar belirlenmesinde yegane yöntemdir. Ancak bu yöntem klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmak için çok pahalı ve zaman alıcıdır. Bu yüzden bb-prolaktinin miktar belirlenmesinde veya en azından makroprolaktin taramasında daha basit bir yöntem arayışı doğmuştur. Yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin PEG ile çöktürülmesi GFC ile karşılaştırıldığında gayet iyi bir ayırma gücü ile makroprolaktin taramasında kullanılmaktadır. Fahie-Wilson ve Soule tarafından önerilen (6) bu yöntemde polietilen glikolün 6000'in (PEG) makroprolaktinleri çöktürme özelliğinden yararlanır. 200µl serum 200µl %25'lik PEG (molekül ağırlığı 6000kDa) solüsyonuna eklenir, karıştırılır ve 30 dakika 1400g'de santrifüj edilir. Süpernatandaki prolaktin miktarı ölçülür. Kontrol örnekleri 200µl dilüente konulan 200µl serumla hazırlanır. PEG çöktürme sonrası prolaktin konsantrasyonunun (monomerik prolaktin) kontrol örneklerindeki prolaktin konsantrasyonuna (total prolaktin) oranı recovery oranı olarak ifade edilir. %40'ın altındaki recovery değerleri pozitif, %60'ın üzerindeki değerler negatif olarak değerlendirilir. %40 ile %60 arası recovery olan örnekler gri bölge olarak tanımlanır ve makroprolaktin ile birlikte oligomerik ve monomerik prolaktin içeriyor olabilirler. Bu durumda makroprolaktin varlığını teyit etmek için GFC yapmak gerekebilir. Delfia, Elecsys ve Abbott Architect assayleri için, PEG makroprolaktin varlığını gösteren onaylanmış bir tarama testi olarak kullanılmaktadır.

PEG ile çöktürme nisbeten kolay ve ucuz olmakla birlikte ne spesifik ne de kantitatifdir. Ayrıca 2 kez prolaktin ölçümü gerektiren emek yoğun bir prosedürdür. Referans yöntemi olan GFC ile karşılaştırıldığında monomerik prolaktini daha az göstermek eğilimindedir çünkü PEG ile muamele sırasında bir miktar monomerik prolaktin de çökmektedir. Bunun yanı sıra, yüksek oranda nonspesifik çökelmelere neden olabilir (~%14-16) ve sonuçları her vaka için kesin olmayabilir. Makroprolaktin tesbiti için yaygın olarak kullanımını sınırlayan bir başka neden piyasadaki bazı immünoassaylerle interferans (ACS-180'de negatif, Immulite I'de pozitif ve Axsym'de değişken) yapmasıdır.

Bu yüzden makroprolaktin tesbitinde kullanılacak başka hızlı ve basit teknikler araştırılmıştır. Prolaktin izoformlarını moleküler büyüklüklerine göre ayıran ve dolayısıyla muhtemelen tüm makroprolaktin formlarının tesbiti için sensitif bir teknik olan santrifugal ultrafiltrasyon yöntemi değerli olabilir. Her ne kadar 4 saatlik 4500 g'de sıcaklık kontrollü santrifüjün temini ve kullanımı bazı laboratuvarlar için zor olsa da, çok daha basit, hızlı ve ucuz olması bakımından ve bb-prolaktinin hakim form olması durumunda miktar tayinindeki doğruluğu açısından santrifugal ultrafiltrasyon yöntemi GFC ile mükemmelen karşılaştırılabilir. Burada tarif edilen ultrafiltrasyon yöntemi basitlik ve performans açısından PEG yöntemine önemli derecede benzemektedir. Ayrıca santrifugal ultrafiltrasyon prolaktin assay sistemleri ile interferans yapmamaktadır (22).

Bunların yanında, prolaktin izoformlarının ayrılmasında kullanılmak üzere oldukça basit ve hızlı bir teknik olan anti-human IgG (anti-hIgG)-agaroz ile immunopresipitasyon (24) ve PEG testine göre daha pahalı bir teknik olduğu için kullanımı sınırlı olan ve yüksek derecede insan IgG'si bağlama kapasitesi ile IgG-prolaktin kompleksini bağlayarak çöktürme esasına dayanan protein A çöktürme testi (23) gibi yeni teknikler de tarif edilmiştir.

Bu yeni tarif edilen yöntemler PEG yöntemi ile gri bölgede kalan hastaların aydınlatılması için GFC'ye alternatif olarak önerilmektedirler.

MAKROPROLAKTİNEMİ

Makroprolaktinin varlığı uzun zamandan beri bilinmesine rağmen tanı ve tedavideki önemi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Dolaşımda yüksek prolaktini olup gonadal bozukluk veya galaktore

gibi klinik bulguları çok az gösteren veya hiç göstermeyen birçok vakanın bildirilmesi makroprolaktineminin tedavi veya ileri tetkik gerektirmeyen selim bir durum olduğu kanısına yol açmıştır.

Makroprolaktin bir IgG ve prolaktin kompleksi olduğundan makroprolaktinin hipofiz neoplazmalarıyla birlikte olmayacağını destekleyen güçlü bir teorik zemin de mevcuttur. Bunun yanı sıra, makroprolaktinle ilgili ilk çalışmalar semptomu olmayanlarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda esas olarak, prolaktin fazlalığı bulguları olmaksızın açıklanamayan hiperprolaktinemi olduğunda makroprolaktiniden kuşulanılmıştır; bu da makroprolaktineminin esas olarak asemptomatik bir durum olduğu kavramını güçlendirmeye yaramıştır. Ancak daha yakın dönemde yapılan çalışmalar, bazı hastaların, hiperprolaktinemi semptomları ve adenom kanıtları gösterdiğine dikkat çekmişlerdir (2, 19, 9, 20). Dolayısıyla eldeki veriler bazı hastalarda prolaktin fazlalığına bağlı semptomlar görüldüğü halde diğer bazılarında görülmediği yönündedir.

Bu klinik karışıklık oldukça uzun zamandan beri bilindiği halde makroprolaktine bağlı hiperprolaktinemi testleri klinik laboratuvarlarda çok fazla yaygınlaşmamıştır. Bu belki biraz da, makroprolaktinin in vivo biyoaktivitesi ve klinik önemi ile ilgili süregiden tartışmalar nedeniyle klinik biyokimyacıların izlenecek en doğru yol konusunda ortak bir noktaya varamamış olmalarından kaynaklanmaktadır.

Bir grup araştırmacı bazı vakalarda in vivo olarak makroprolaktin kompleksinin ayrıştığını ve semptomlara neden olan biyoaktif monomerik prolaktinin ortaya çıktığını öne sürerken diğer bazıları makroprolaktinimli hastalarda hiperprolaktinemi düşündürülen semptomlar görülmesi veya hipofiz görüntülemelerinde anormal bulguların olmasının mutlaka nedensel bir ilişki olmasını gerektirmediği görüşündedirler.

İlk grupta yer alan araştırmacılardan Olukoga, in vivo biyoaktiviteye sahip olduğuna dair kanıtlardan hareketle makroprolaktinin potansiyel olarak biyoaktif prolaktinin dolaşımdaki deposu olarak kabul edilebileceğini; dolayısıyla, belki de makroprolaktinin bağlı olduğu IgG'den aralıklı olarak ayrılmasıyla monomerik prolaktinin biyolojik kullanımının arttığını ve/veya makroprolaktinin, prolaktin sekresyonunu etkilediğini ve böylece prolaktin semptomlarının gelişmesine katkıda

bulunuyor olabileceğini; makroprolaktinin neden olduğu hiperprolaktineminin tamamen zararsız olmadığını öne sürmektedir. Dolayısıyla makroprolaktinin, bazılarının yaptığı gibi, makroamilaz veya makro-CK tip I gibi makroanalitlerle analojisine bakarak analitik bir artefakt olarak kabul edilemeyeceğini tersine, makroprolaktinemi potansiyel morbidite nedeni olan makroanalit olgularından biri olarak görülmesi gerektiğini savunmaktadır. Bu nedenle de, bazı yazarların sadece monomerik prolaktin ile reaksiyona giren ve makroprolaktini tesbit etmeyen prolaktin assayleri geliştirilmesini istemelerine karşılık Olukoga, makroprolaktine duyarlı assaylerin makroprolaktin varlığının neden olduğu tanı karmaşasını büyük ölçüde önlemekle beraber bazı kişilerde görülen ve açıklanamayan semptomların nedenin makroprolaktine bağlı hiperprolaktinemi olduğunu belirlemeyi başaramayacağını dolayısıyla, makroprolaktineminin klinik semptomlara yol açabileceğinin kanıtlanmasının makroprolaktin ile reaksiyon veren prolaktin assaylerinin değerini artıracığını öne sürmüştür (21).

İkinci grup araştırmacılardan Suliman ve ark. oligomenore ve galaktorenin gerçek hiperprolaktinemili hastalarda daha sık olmakla birlikte (%57) makroprolaktinemililerde de (%29) görüldüğünü göstermişler, ancak istatistik olarak anlamlı olmakla birlikte bu farklılıkların iki grubun birbirinden ayrılması için yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla, bu ve diğer çalışmalarda görülen galaktore ve oligomenore gibi klinik semptomlar ile makroprolaktinemi biyokimyasal bulgusu arasındaki ilişkinin rastlantısal olma ihtimalinin yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (31).

Bununla uyumlu olarak Hauache ve ark. anormal hipofiz CT bulgularının makroprolaktinematik hastalarda %21 iken gerçek hiperprolaktinemililerde %75 olduğunu gözlemlemişlerdir. Dolayısıyla makroprolaktin varlığının hipofiz adenomu ihtimalini tümüyle dışlamadığı, bu anormalliklerin makroprolaktinemi bulgusu ile birlikte görülmesinin büyük bir ihtimalle tesadüfi olduğu ve nedensel bir ilişkileri olmadığı düşünülmüştür (13).

Bunun yanı sıra makroprolaktin konsantrasyonu ile hipofiz adenomu varlığı arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu durumda sağlıklı kişilerin %10'unun hipofiz adenomu radyolojik bulguları gösterdiği olgusu gözönünde bulundurulmalıdır (10).

Yine bu grup araştırmacılar Vallette-Kasic geniş serili araştırmaları sonucunda; makroprolaktineminin, hiperprolaktineminin major ama sıklıkla gözden kaçırılan bir nedeni olduğunu, hiperprolaktinematik hastalarda klinik tablo ve biyolojik takip açısından uyumsuz bulgular gözlemlendiği zaman araştırılması gerektiğini, sorunsuz gebelikte birlikte giden fertilitenin devamına rağmen olağan hiperprolaktinemi semptomlarının mevcut olabildiğini, prolaktin düzeylerinin çoğunlukla zaman içinde sabit kaldığını, dopaminerjik tedavinin bazen yararlı olabildiğini ancak prolaktin konsantrasyonlarının düşmesini her zaman sağlamadığını, prolaktinoma gibi hipofiz lezyonlarının bazen birlikte görülebildiğini ve radyolojik görüntüleme ile bertaraf edilmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır. Yine de makroprolaktinemi tanısının, hormonal ve radyolojik tetkiklerin tekrarlanması ve gereksiz tedaviyi önlediğinden hareketle bu biyolojik bozukluk için rutin bir tanı yönteminin tüm özel araştırma merkezlerinde bulunmasını tavsiye etmişlerdir (32).

Bir başka çalışma sonucunda, makroprolaktinimli hastalar hiperprolaktinemiye düşündürülen semptomlar gösterebilir veya hipofiz görüntülemelerinde anormal bulguları olsa da bunun bir nedensel ilişki olduğu kesin olmadığı, eğer monomerik prolaktin konsantrasyonu anlamlı derecede yüksek değilse görüntüleme tetkiklerinin klinisyene ve hastaya bir yarar sağlayıp sağlamadığının tartışmalı olduğu ve eğer dopamin agonist tedavi düşünülüyorsa çok sıkı takip edilip ve semptomlarda bir düzelmeye olmazsa kesilmesi gerektiği öne sürülmüştür (29).

SONUÇ

Makroprolaktinin önemi, klinik kargaşaya ve uygunsuz tedaviye yol açan hiperprolaktinemiye neden olmasından kaynaklanmaktadır ve dolayısıyla bu tür vakaların tanımlanması önemlidir. Makroprolaktinemi varlığının farkında olunması idiopatik prolaktinimli hastalarda etiyojinin belirlenmesine yardımcı olabilir ve bazı vakalarda yoğun tanı testlerine ve hipofiz görüntülemelerine ihtiyacı ortadan kaldırabilir. Tahlilleri yapan ve sonuçları verenlerle, bunları yorumlayan ve hastayı değerlendirenlerin prolaktin ölçümü ile ilgili bilgi alışverişinde olmaları gereklidir.

Laboratuvarların hedefi makroprolaktinlerin var olup olmadıklarının tesbiti, bunların hiperprolak-

tinemi nedeni olup olmadıklarının belirlenmesidir. Laboratuvarlar prolaktin assaylerinin makroprolaktinlerle etkileşme derecelerini bilmek ve klinisyenlerini bundan haberdar etmek zorundadırlar; klinisyen laboratuvarında kullanılan yöntemin özelliklerini bilmek durumundadır. Her laboratuvarın makroprolaktin tayini için bir stratejisi olması gerekir. İdeal olarak tüm hiperprolaktinimli hastalarda makroprolaktin varlığı kontrol edilmeli ve eğer mümkünse monomerik prolaktin konsantrasyonu konusunda bir kaniye varılmalıdır. Eğer PEG yöntemi ile çalışılıyorsa, monomerik prolaktin miktarı için çöktürme sonrası elde edilen sonuçlar, sağlıklı kişilerin serumlarının aynı yöntemle muamele edilmesiyle elde edilen referans aralıkları ile karşılaştırılmalıdır. Bu arada b-prolaktinin hakim form olabildiği durumların varlığı da göz önünde tutulmalıdır.

Prolaktin kiti üreten firmalar ise ürün literatürlerinde makroprolaktin ile assaylerinin ne kadar reaksiyona girdiğini belirtmeli ve makroprolaktin varlığını teyid edecek bir onaylanmış yöntemle sahip olmalıdırlar. PEG ile çöktürme basit ve yaygın olarak kullanılabilir olmakla birlikte otomatik assaylerin tamamı bu yöntemle uyumlu değildir.

Diğer yönlerden sağlıklı kişilerde gereksiz ileri tetkikleri önlemek için, üreticilerin makroprolaktin ile az reaktivitesi olan veya hiç olmayan assay yöntemlerinin seçilmesi önerilebilir. Ancak bu durumda makroprolaktinimli bazı hastaların yüksek prolaktin semptomları ve prolaktinoma kanıtları gösterdiği gözden kaçırılmış olacaktır. Bunun yanı sıra, PEG ile çalışıldığında, monomerik prolaktin de bir miktar çöktüğünden PEG çöktürme sonrası monomerik prolaktin konsantrasyonunda dolaşımdaki gerçek prolaktin konsantrasyonundan düşük bulunabilir. Bu nedenle, hipofiz görüntülemesi yapıp yapılmayacağına karar verilirken, klinisyen hangi prolaktin assay sistemi kullanıldığını ve PEG çöktürme sonrası monomerik prolaktin konsantrasyonlarının ne derecede doğru olduğunu bilmek zorundadır.

KAYNAKLAR

1. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG: Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 38(5): 625-8, 1982
2. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T, Torjesen P: Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD prolaktin). *Scand J Clin Lab Invest* 55(2): 139-47, 1995

3. Carlson HE, Markoff E, Lee DW: On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 58: 78-87, 1989
4. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG: Some forms of big big prolactin behave as a complex form of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 80(8): 2342-2346, 1995
5. Demers DM, Vance ML: Pituitary function. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2006
6. Fahie Wilson MN, Soule SG: Macroprolactinemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 34: 252-258, 1997
7. Farkouh NH, Packer MG, Frantz AG: Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: High proportion in basal state and reduction after thyrotropin releasing hormone. *J. Clin Endocrinol Metab* 48:1026, 1979
8. Gilson G, Schmidt P, Thix J, Hoffman JP, Humbel RL: Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin Chem* 47(2): 331-3, 2001
9. Gunn IR: Screening for macroprolactinaemia. *Ann Clin Biochem* 34:701, 1997
10. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH: Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 15;120(10): 817-820, 1994
11. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahashi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol Metab* 75(5): 1226-1229, 1992
12. Hattori N, Inagaki C: Anti-prolactin (prolaktin) antibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of prolaktin-Immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol-Metab* 82(9): 3107-3110, 1997
13. Hauache OM, Rocha AJ, Maia ACM, Maclel JMB, Vieira JGH: Screening for macroprolactinemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol* 57: 327-331, 2002
14. Jackson RD, Wortzman J, Mallarkey WB: Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinoma and normal menses. *Clin Endocrinol Metab* 61(2): 258-264, 1985
15. Larrea F, Villanueva C, Carmen Cravioto M, Escorza A, del Real O: Further evidence that big big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril* 44(1): 25-30, 1985
16. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnosa MA, Santos MA, Freisen HG: Characterization of big big prolactin in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37(+): 365-72, 1992
17. Markoff E, Lee DW: Glycosylated prolactin is a major circulating variant in human serum. *J Clin Endocrinol-Metab* 65: 1102-1106, 1987
18. Markoff E, Sigel MB, Lacour N: Glycosylation selectively alters the biological activity of prolactin. *Endocrinology* 123: 1303-1306, 1988
19. Olukoga AO, Kane J: Screening for macroprolactinemia. *Ann Clin Biochem* 34(Pr6): 701-703, 1997
20. Olukoga AO, Kane JW: Macroprolactinemia: validation and application polyethylene glycol test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 51: 119-126, 1999
21. Olukoga AO: Macroprolactinemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10): 4833-4834, 2002
22. Prazeres S, Santos MA, Ferreira HG, Sobrinho LG: A practical method for the detection of macroprolactinemia by ultrafiltration. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 58(6): 686-690, 2003
23. Sapin R, Kertesz G: Macroprolactin detection by precipitation with protein A-sepharose: a rapid screening method compared with polyethylene glycol precipitation. *Clin Chem* 49(3): 502-505, 2003
24. Schiettecatte J, De Schepper J, Velkeniers B, Smits J, Van Steirtegh: Rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin complexes by immunoprecipitation with human IgG-agarose. *Clin Chem Lab Med* 39(12): 1244-1248, 2001
25. Schneider W, Marcowitz S, Al-Shammari S, Yago S, Chevalier S: Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 34(6): 469-473, 2001
26. Seth J, Sturgeon CM, Ellis AR, Al-Sadie R, Logan M: UK NEQAS for peptide hormones and related substances. *Annu Rev A1-A4*, 1998
27. Smith TP, Suliman AM, Farie-Wilson MN, McKenna TJ: Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 7(12): 5410-5415, 2002
28. Soong YK, Ferguson KM, McGarrick G, Jeffcoate SL: Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in hyperprolactinaemic serum. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16(3):259-265, 1982
29. Stachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M: Clinical and radiological features of patients with macroprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 59(3): 339-346, 2003
30. Suh HK, Frantz AG: Size Heterogeneity of human prolaktin in Plasma and Pituitary Extracts. *J. Clin Endocrinol-Metabol* 39:928-935, 1974
31. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ: Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemia patients before the introduction of macroprolactin screening application of a new strict laboratory definition macroprolactinemia. *Clin Chem* 49(9): 1504-1509, 2003
32. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T: Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 581-588, 2002
33. Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Heser DW: Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol-Metab* 58(5):826-830, 1984