

Makroprolaktin

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi prolaktinin aşırı sekresyonu sonucu ortaya çıkan hipotalamo-pituiter aksın en yaygın endokrin hastalığıdır. Gebelik, aşırı fiziksel aktivite, stres ve ağırlı durumlar hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleridir. Hiperprolaktineminin en yaygın patolojik nedeni ise prolaktin salgılayan pituiter adenom, prolaktinomadır. Hipotalamo- pituiter bölgedeki tümörler, bazı ilaçlar, hipotiroidizm, renal yetmezlik, boş sella sendromu da hiperprolaktinemi nedenlerindedir.

Bazı vakalarda laboratuvar testlerinde prolaktin yüksekliği saptanmakta fakat hiperprolaktinemi durumlarında görülen semptomlar görülmemekte veya belli belirsiz görülmektedir. Radyolojik olarak yapılan tetkiklerde ise herhangi bir adenom bulgusuna rastlanmamaktadır. Son yıllarda bu duruma prolaktinin farklı bir formu olan makroprolaktinin neden olduğu ortaya konmuştur. Makroprolaktin, prolaktin ölçümü için kullanılan immunoassay yöntemleri ile hatalı yüksek prolaktin sonuçları verebilir ve hiperprolaktinemi gibi görülebilir. Fakat gerçek bir prolaktin yüksekliği söz konusu değildir.

Prolaktin

- 198 aminoasit içeren polipeptit yapıda bir hormondur
- Ön pituiter bezdeki laktotrop hücrelerde sentezlenir
- Hedef doku memedir

Etkileri

- Meme dokusunun gelişimi
- Süt sekresyonunun başlatılması

Hiperprolaktinemi semptomları

Kadın

- İnfertilite veya anovulasyon
- Menstrual siklusa bozukluk
- Galaktore
- Amonore

Erkek

- Oligospermi
- İmpotans

Hiperprolaktinemi nedenleri

Fizyolojik

- Gebelik
- Stres
- Uyku
- Ekzersiz

Farmakolojik

- Dopamin reseptör antagonistleri
- Antiemetikler
- Dopamini bloke eden ajanlar
- Antidepressanlar
- Hormonlar
- Opiatlar

Patolojik

- Pituiter hastalıklar
- Prolaktinomalar**
- Sella içi tümörler
- Sella içi kistler
- Kranial radyasyon
- Boş sella sendromu

Diğerleri

- Primer hipotiroidizm
- Kronik renal yetmezlik
- Siroz
- Emzirme
- Göğüs duvarı travmaları
- Polikistik over sendromu
- Ektopik sekresyon
- İdiopatik**
- Makroprolaktin

Prolaktinin Yapısı

Prolaktin insan serumunda üç farklı moleküler formda bulunmaktadır. Bu formlar "little prolaktin" (L-PRL: 23 kDa), "big-prolaktin" (B-PRL:50 kDa) ve "big, big-prolaktin"=makroprolaktindir (BB-PRL:150-170 kDa).

Genel popülasyonda baskın olarak bulunan prolaktin formu 23 kDa ağırlıklı monomerik L-PRL'dir. Makroprolaktin sıklığı henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte hiperprolaktinemi kişiler incelendiğinde bunların %15-26'sının makroprolaktinemi olduğu görülmüştür. Prolaktinin bu makromoleküler formunun aminoasit zincirinin dimerizasyonu, polimerizasyonu veya prolaktinin IgG antikorları ile kompleks oluşturması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda makroprolaktinli bazı hastaların serumlarında anti-prolaktin antikorlar tespit edilmiş ve bu IgG antikorların düşük reseptör afinitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Makroprolaktin; makroamilaz, makro kreatin kinaz tip-1, makro alkali fosfataz gibi

analit-antikor kompleksinden oluşan makromoleküllerin bir analogudur. Bu formun biyolojik aktivitesi düşüktür. Bunun sebebi ise molekülün büyüklüğü nedeni ile bu kompleksin kapiller membrandan geçip prolaktin reseptörlerine ulaşmasının güç olmasıdır. Böylece hiperprolaktinemi klinik semptomlarını göstermez.

Makroprolaktin monomerik prolaktine göre çok daha yavaş kan dolaşımından temizlenir ve prolaktin ölçümü için kullanılan immunoassay yöntemi ile hatalı yüksek sonuçlar verebilir. Prolaktin ölçümünde kullanılan yöntemler normal monomerik prolaktin ölçümü için uygun yöntemlerdir. Makroprolaktin varlığında cross reaksiyon nedeni ile farklı yöntemlerde, farklı derecelerde hatalı yükseklikler ortaya çıkar. Örneğin %93 makroprolaktin içeren bir serum örneğinde 5 farklı yöntem ile 26 - 143 ug/L arasında değişen prolaktin sonuçları elde edilmiştir.

Makroprolaktin

- Prolaktinin en büyük formudur.
- Renal klirensi düşüktür.
- Hiperprolaktinemi vakalarının %15-26'sının makroprolaktin olduğu gösterilmiştir.
- Benign bir durum olduğu düşünülmektedir.

Makroprolaktin şüphesi

- Asemptomatik veya minimal semptomatik prolaktin artışları
- Radyolojik olarak adenom bulguları olmayan prolaktin artışları

Makroprolaktinin Önemi

Makroprolaktinin klinik olarak bir önemi yoktur ve benign bir durum olduğu düşünülmektedir. İdiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılan grupta büyük bir yer kaplamaktadır. Fakat hastalarda bulunan yüksek prolaktinin nedeninin makroprolaktin olup olmadığının araştırılması çok önemlidir. Çünkü prolaktin yüksekliği hekime hipofiz adenomunu düşündürüp, gereksiz pahalı araştırmalara, tedavilere, takiplere yöneltecektir. Hatta

makroprolaktin olduğu düşünülmeyip gereksiz cerrahi operasyonlar ile sonuçlanan vakalar dahi bildirilmiştir.

Günümüzde PEG çöktürme yöntemi ile makroprolaktin tayin edilebilmektedir. Bu test çok uygun bir makroprolaktin tarama yöntemidir. Prolaktin yüksekliği saptanan hastalarda diğer araştırmalara girmeden yapılacak ilk işlem makroprolaktin tayinidir.

Makroprolaktin Saptama Yöntemleri

- **Jel filtrasyon kromatografi:**

Pahalı, uzun süren, zahmetli bir yöntemdir

- **PEG (polietilen glikol) ile çöktürme:**

Çabuk sonuç veren bir yöntemdir.

Hiperprolaktinemilerde makroprolaktin taramasında kullanılabilir.

Değerlendirme:

PEG ile çöktürme sonrası "recovery":

% 60 üzerinde ise normal monomerik prolaktin,
% 40 altında ise makroprolaktindir.

%30-40 arası ise hangi formun baskın olduğu jel filtrasyon kromatografi ile tayin edilmelidir.

Referans Kaynaklar

1. Gilson G., Schmit P., et al. Prolactin results for samples containing macroprolactin are metod and sample dependent. Clin. Chem. 2001;47:331
2. Vieira j.G.H., Obara T., et al. Extesive Experience and validation of polyetilene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. Clin. Chem. 1998;44:1758-1759
3. Hekim C., Alfthan H., et al. Effect of incubation time on recognition of various forms of prolactin in serum by the DELFIA assay. Clin. Chem. 2002; 48:2253-2256
4. Mah P.M., Webster J., et al. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management. Semin Reprod Med. 2002; 20(4):365-374
5. Hattori N. and Inagaki C. Anti-Prolactin(PRL) Autoantibodies Cause Asymtomatic Hyperprolactinemia: Bioassay and Clearance Studies of PRL-Immunoglobulin G Complex. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001;86(2):924-929
6. Schneider W., Marcovitz S., et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. Clin. Biochem. 2001; 34: 469-473
7. Diver M. J., Ewins D. L., et al. An unusual form of big, big(macro) prolactin in a pregnant patient. Clin. Chem. 2001; 47:346-348
8. Cattaneo F., Kappeler D., et al. Macroprolactinemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia. Swiss med wkly. 2001; 131:122-126
9. Freeman M. E., Kanyıcska B., et al. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. Physiological reviews. 2000; 80(4): 1523-1530
10. Lelte V., Cosby H., et al. Characterization of big, big prolactin in patients with hiperprolactinaemia. Clin. Endocrinol. 1992; 37:365-372
11. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin a new cause of hyperprolactinemia. Eur. J. Endocrinol. 1994:130;429-432
12. Cavaco B., Leite V., 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(8): 2342-2346
13. Anderson A. N., Pedersen 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(5):625-628

14. Hattori N., Ikekubo K., 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
15. Fahie-Wilson M., Brunsden P., et al. Macroprolactin and the Roche elecsys prolactin assay: Characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. Clin. Chem. 2000; 46(12):1993-1995
16. Fahie-Wilson M. and Soule S. G. Macroprolactinemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. Ann Clin. Biochem. 1997; 34:252-258

