



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HİPERPROLAKTİNEMİDE REFLEKS TEST OLARAK
MAKROPROLAKTİN ÖLÇÜMÜNÜN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Aylin BEYAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HİPERPROLAKTİNEMİDE REFLEKS TEST OLARAK
MAKROPROLAKTİN ÖLÇÜMÜNÜN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Aylin BEYAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emre SARANDÖL

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
GİRİŞ	1
1. Prolaktin	1
1.1. Prolaktinin Yapısı ve İşlevi	1
1.2. Dolaşımdaki Prolaktinin Yapısı	4
2. Makroprolaktin	5
2.1. Makroprolaktinin Tanımı ve Tarihçesi	5
2.2. Makroprolaktin Oluşum Mekanizması ve Etiyopatogenez	5
2.3. Makroprolaktinemi Prevalansı	7
2.4. Makroprolaktineminin Klinik Önemi	8
2.5. Makroprolaktinemi Tanısı	10
2.6. Makroprolaktineminin Değerlendirilmesi ve Raporlanması	14
2.7. Refleks Test ve Makroprolaktinin Refleks Test Olarak Çalışılması	14
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR	23
TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKLAR	65
TEŞEKKÜR	74
ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAP: Amerikan Patologlar Birliği
CMIA: Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay
CV: Varyasyon Katsayısı
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı
GFC: Jel Filtrasyon Kromatografisi
GHP: Gerçek Hiperprolaktinemi
GH: Büyüme Hormonu
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HiperPRL: Hiperprolaktinemi
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IgA: İmmünglobulin A
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
MakroPRL: Makroprolaktin
MonoPRL: Monomerik PRL
MP: Makroprolaktinemi
MR: Manyetik Rezonans
MS: Multipl Skleroz
MTS: Mezial Temporal Skleroz
PEG: Polietilen Glikol
PIH: Prolaktin İnhibe Edici Hormon
Post-PEG PRL: PEG Sonrası Monomerik PRL
PRH: Prolaktin Salgılatıcı Hormon
PRL: Prolaktin
R: Recovery
RLU: Rölatif Işık Birimi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
TIA: Geçici İskemik Atak
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
UK NEQAS: Birleşik Krallık Ulusal Dış Kalite Değerlendirme Programı
VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil-1:** Dolaşımda bulunan prolaktin formları
- Şekil-2:** Hiperprolaktinemide tanısal yaklaşım
- Şekil-3:** İmmünoassay yöntemde prolaktin ölçümünün prensibi
- Şekil-4:** Makroprolaktinemi olan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil-5:** Farklı yaş gruplarında makroprolaktinemi görülme sıklığı
- Şekil-6:** 2017 yılında farklı total prolaktin değer aralıklarında makroprolaktinemi sıklığının dağılımı
- Şekil-7:** 2017 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik numunelerde total ve monomerik prolaktin düzeylerinin dağılımı
- Şekil-8:** 2019 yılında recovery oranı (R) ve monomerik prolaktin düzeylerine göre erişkin kişi sayılarının dağılımı
- Şekil-9:** 2019 yılında farklı total prolaktin değer aralıklarında makroprolaktinemi sıklığının dağılımı
- Şekil-10:** 2019 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik numunelerde total ve monomerik prolaktin düzeylerinin dağılımı
- Şekil-11:** Hem 2017 hem de 2019 yılında makroprolaktin testi çalışılan bireylerin dağılımı
- Şekil-12:** 2017 ve 2019 yıllarındaki makroprolaktinemi durumları farklı olan bireylerin (n=13) monomerik prolaktin düzeylerinin değişimi
- Şekil-13:** 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial MR tetkiki bulunan hastalarda makroprolaktinemi ve hipofiz bulgularının dağılımı
- Şekil-14:** 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial MR tetkiki bulunan hastalarda makroprolaktinemi ve hipofiz bulgularının dağılımı

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1:** Hiperprolaktinemi nedenleri
- Tablo-2:** İki yöntem baz alındığında hiperprolaktinemi sınıflandırması
- Tablo-3:** Yıllara göre prolaktin düzeyi ölçülen bireylerin özellikleri
- Tablo-4:** 2017 yılında çalışılan prolaktin testlerinin birimlere göre dağılımı
- Tablo-5:** 2019 yılında çalışılan prolaktin testlerinin birimlere göre dağılımı
- Tablo-6:** Yıllara göre hiperprolaktinemi verileri
- Tablo-7:** Çalışılan makroprolaktin test sayılarının yıllara göre karşılaştırılması
- Tablo-8:** Yıllara göre makroprolaktinemi verileri
- Tablo-9:** 2017 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik bireylerin yaş ve total prolaktin düzeyi açısından karşılaştırılması
- Tablo-10:** 2017 yılında çoklu makroprolaktin testi çalışılan bireylerin sonuçlarının dağılımı
- Tablo-11:** 2019 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik bireylerin yaş ve total prolaktin düzeyi açısından karşılaştırılması
- Tablo-12:** Polietilen glikol ile presipitasyon uygulanan numunelerin yıllara göre karşılaştırılması
- Tablo-13:** Makroprolaktinematik numunelerin yıllara göre karşılaştırılması
- Tablo-14:** 2019 yılında çoklu makroprolaktin testi çalışılan bireylerin sonuçlarının dağılımı
- Tablo-15:** 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları
- Tablo-16:** 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

ÖZET

Makroprolaktin (makroPRL), genellikle immünglobulinlerle kompleks yapmış prolaktin (PRL) şeklinde tanımlanır ve biyoaktivitesi düşüktür. MakroPRL baskınlığını ifade eden makroprolaktinemi genellikle asemptomatik ve benign seyreden stabil bir durumdur. Ancak PRL analizinde makroPRL de ölçüldüğünden, hatalı hiperprolaktinematik sonuçlar gözlenebilmekte ve ileri incelemeler nedeniyle iş gücü, zaman ve ekonomik kayıplar oluşabilmektedir. Makroprolaktineminin saptanması, gereksiz tanı ve tedavi süreçlerinin önlenmesi açısından önemlidir. Laboratuvarımızda 2009 yılında çalışılmaya başlanan makroPRL testi, klinisyenlerin istemiyle yapılmakta iken, uygun hastaları tanımlayabilmek ve gereksiz tekrarlardan kaçınabilmek amacıyla 2018 yılında Sağlık Bakanlığının “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” doğrultusunda, refleks test olarak uygulamaya girmiştir.

Çalışmamızda 2017 ve 2019'daki makroPRL ve kranial manyetik rezonans (MR) sonuçlarından yararlanarak makroPRL'nin refleks test olarak kullanımını retrospektif olarak değerlendirmeyi hedefledik. İki dönemde çalışılan numune sayıları, makroprolaktinemi oranları ve uygunsuz tekrarları inceledik.

Çalışmamıza göre, hiperprolaktinematik numunelerde çalışılan makroPRL test oranının, 2019 yılında 2017'ye göre %20 arttığı ve daha fazla makroprolaktinematik vakanın saptanabildiği belirlendi. Çoklu makroPRL testi uygulanan birey sayısının, refleks test uygulamasıyla anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0,001$). Uygulama ile hiperprolaktinematik bireylerin kranial MR sıklığında gözlenen düşüş, anlamlı bulunmadı ($p=0,477$). Hiperprolaktinematik bireylerde makroprolaktinemi prevalansı, 2017 ve 2019'da literatüre benzerdi (sırasıyla %28,9 ve %16,3).

Makroprolaktineminin azımsanmayacak sıklıkta gözlemlendiği çocukları içeren nadir çalışmalardan biri olması nedeniyle, bu tezin literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Sonuçta, refleks test kullanımından sonra, uygunsuz makroPRL test istemlerinin önüne geçildiği ve gerekli durumlarda

testin çalışıldığı görüldü. Refleks test uygulamasıyla makroprolaktineminin erken farkedileceği ve uygunsuz tanı ve tedavi süreçlerinin engellenebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prolaktin, hiperprolaktinemi, makroprolaktin, refleks test

SUMMARY

Retrospective Analysis of Macroprolactin Measurement as a Reflex Test in Hyperprolactinemia

Macroprolactin (macroPRL) is generally defined as prolactin (PRL) complexed with immunoglobulins and has low bioactivity. Macroprolactinemia, which refers to the predominance of macroPRL, is a stable condition with a generally asymptomatic and benign course. However, since macroPRL is also measured in PRL analysis, erroneous hyperprolactinemic results may be observed and labor, time and economic losses may occur due to further examinations. Detection of macroprolactinemia is important in terms of preventing unnecessary diagnosis and treatment processes. The macroPRL test, which was started to be studied in our laboratory in 2009, was applied at the request of the clinicians. In order to identify suitable patients and avoid unnecessary repetitions, macroPRL was put into practice as a reflex test in line with the "Rational Laboratory Use Project" of the Ministry of Health in 2018.

In the present study, we aimed to retrospectively evaluate the use of macroPRL as a reflex test by using the macroPRL and cranial magnetic resonance (MR) results in 2017 and 2019. We examined sample numbers, macroprolactinemia rates, and inappropriate repeats over the two periods.

In our study, it was observed that the rate of macroPRL tests studied in hyperprolactinemic samples increased by 20% in 2019 compared to 2017, and more macroprolactinemic cases were detected. It was observed that the number of individuals who underwent multiple macroPRL tests decreased significantly with reflex test application ($p < 0.001$). The decrease observed in the frequency of cranial MR in hyperprolactinemic individuals with administration was not significant ($p = 0.477$). The prevalence of macroprolactinemia we found in hyperprolactinemic individuals in 2017 and 2019 was similar to the literature (28.9% ve 16.3%, respectively).

We think that this thesis will make a significant contribution to the literature, as it is one of the rare studies involving children in whom macroprolactinemia is observed with a substantial frequency. In conclusion, after the use of reflex test, it was seen that inappropriate macroPRL test requests were prevented and the test was studied when necessary. It was concluded that macroprolactinemia could be detected early and inappropriate diagnosis and treatment processes could be prevented by reflex testing.

Keywords: Prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactin, reflex testing

GİRİŞ

1. Prolaktin

1.1. Prolaktinin Yapısı ve İşlevi

Lüteotropik hormon veya lüteotropin olarak da bilinen prolaktin (PRL), esas olarak adenohipofizdeki laktotroplar olmak üzere, plasenta ve desidualize endometrium hücreleri tarafından salgılanan globüler polipeptid yapıda bir hormondur (1,2). Meme bezleri östrojen, progesteron, büyüme hormonu (GH), kortikosteroidler ve insülin gibi hormonlar tarafından hazırlandıktan sonra, PRL doğum sonrası memelilerde emzirmeyi uyarır ve devamlılığını sağlar (3). Over folikülleri ve ön hipofiz gonadotropinleri üzerindeki inhibisyonu ile kadınlarda menstrual siklusu bozar (4). PRL salınımı göğüs duvarı hastalıkları ve stres varlığında da uyarılmaktadır. Salınımı pulsatil olup, konsantrasyonları gün ortasında en düşük, gece ise en yüksek düzeyde seyretmektedir. PRL reseptörleri hipofiz, meme ve overlerde lokalizedir. İnsan PRL geni 6. kromozomun p kolunda yer almaktadır (1). PRL, preprolaktin olarak 227 amino asit içerecek şekilde sentezlenir ve lider dizinin ayrılması ile 199 amino asitten oluşan hormon dolaşıma salınır (3). Bu monomerik PRL'nin dolaşımdaki yarı ömrü 26-47 dakikadır (2). PRL, yapı ve fonksiyon olarak büyüme hormonu (GH) ve plasental laktojene (HPL) benzemektedir (5). Salgısının hipotalamik kontrolünde iki hormon görevlidir: prolaktin inhibe edici hormon (PIH) olarak görev alan dopamin ve prolaktin salgılatıcı hormon (PRH). Egzersiz, hipoglisemi, adrenokortikotropik hormon (ACTH), uyku ve hiperozmolalite gibi etkenler PRL salınımını uyarmaktadır. Benzer şekilde, bazı antidepresanlar ve antihipertansifler ile metildopa, fenotiyazin gibi ilaçlar da PRL konsantrasyonunu arttırmaktadır (4). Vazoaktif intestinal peptid (VIP), epidermal büyüme faktörü (EGF), tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) da PRL salgısını tetiklemektedir (6). Primer hipotiroidi TRH salınımını uyararak, kronik böbrek yetmezliği renal klirensi azaltarak, adrenal

yetmezlik ise PRL sekresyonunu inhibe eden glukokortikoidlerin azalması ile hiperprolaktinemiye sebep olabilmektedir (7).

Menopoz öncesi kadınlarda artmış monomerik PRL, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üzerinde inhibisyona neden olarak oligomenore veya amenoreye, meme bezlerinde proliferasyon ve farklılaşmayı uyararak galaktoreye neden olabilmektedir (6). GnRH üzerindeki etkisi, kisspeptin adlı nöropeptidin üretiminin baskılanması ile olmaktadır (8). Hiperprolaktineminin baskın sonucu hipogonadotropik hipogonadizm durumudur. Gerçek hiperprolaktinemisi olan kadınlar ayrıca kısa lüteal faz, menstrual düzensizlik, cinsel disfonksiyon, anovülasyon, infertilite, osteopeni, azalmış kemik kütlesi ya da adrenallerden artan dehidroepiandrosteron sülfat sekresyonuna bağlı kronik hiperandrojenizm gibi tablolarla da karşımıza çıkabilmektedir (9). Hafif hiperprolaktinemi (20-50 ng/mL) kısa luteal faz ve zayıf preovulatuvar foliküler gelişime yol açabilirken, orta derecede hiperprolaktinemi (50-100 ng/mL) genellikle oligomenore veya amenoreye, daha yüksek PRL seviyeleri (>100 ng/mL) ise sıklıkla derin hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (6).

Tablo-1'de listelenen hiperprolaktinemi nedenleri (10) içinde sık gözlenen üç neden, prolaktinoma, antipsikotik veya nöroleptik ilaç kullanımı ve makroprolaktinemi şeklinde sıralanabilir. Prolaktinomalar genellikle belirgin derecede yüksek serum PRL düzeyleri (>250 ng/mL) ile ilişkilendirilirken, makroprolaktinemi daha çok ılımlı hiperprolaktinemi (25-150 ng/mL) durumlarında gözlenmektedir (11,12). Hafif düzeyde artmış PRL'si olan bazı vakalarda, immünglobulin A (IgA) veya immünglobulin M (IgM) bağlı PRL kompleksinin, yüksek oranda glikozillenmiş monomerik PRL'nin ve kovalent ya da kovalent bağlı olmayan PRL agregatlarının varlığı gösterilmiştir (13).

Hiperprolaktinemi vakalarında hipofiz patolojilerinin araştırılması amacıyla uygulanan kranial görüntüleme yöntemleri içinde en yaygın kullanılanlardan biri kranial manyetik rezonans (MR) tetkikidir (14). Tanısal doğruluğunun kranial bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksek olması ve daha düşük radyasyon maruziyeti nedeniyle rutin pratikte BT'den daha sık

tercih edilmektedir. Klinik Biyokimya Derneği (ACB), hiperprolaktinemi vakalarının araştırılmasında hipofiz görüntüleme yöntemlerine başvurulabilecek PRL sınırını 38 ng/mL (800 mU/L) olarak kabul etmektedir. Galaktore ve amenore gibi semptomları bulunan kadınlarda ise, 29 ng/mL'nin (600 mU/L) üzerindeki PRL değerlerinde radyolojik tetkiklerin uygulanabileceği düşünülmektedir. Karar eşiği olarak 48 ng/mL'yi (1000 mU/L) tercih eden klinisyenler de bulunmaktadır (15).

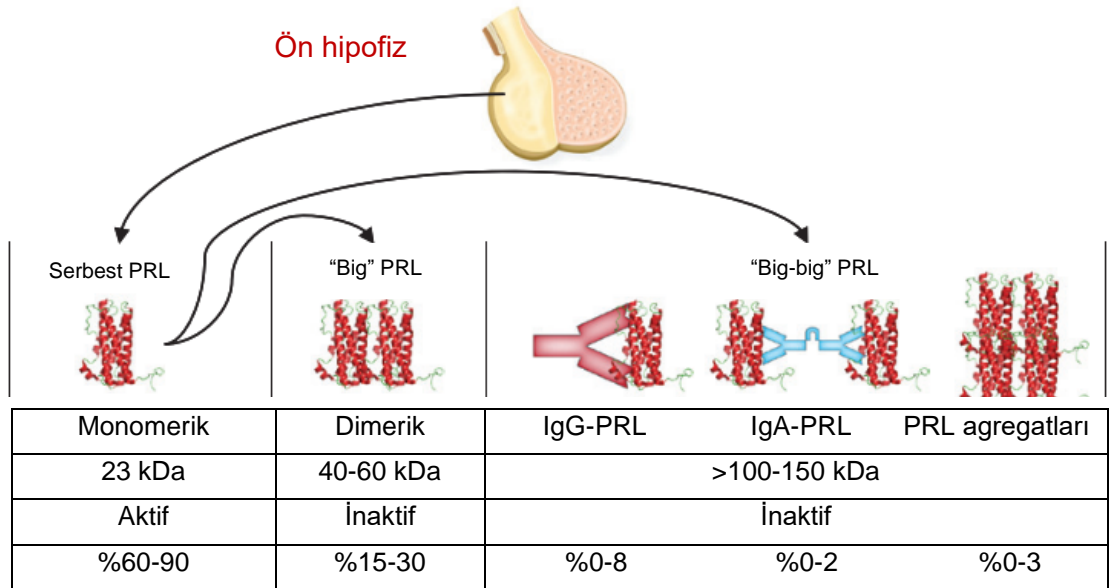
Tablo-1: Hiperprolaktinemi nedenleri (10)

Analitik	Makroprolaktin
Fizyolojik	Gebelik Meme uyarımı/emzirme Stres
İlaçlar	Antipsikotikler Antiemetikler Antihipertansifler Dopamin antagonistleri Östrojenler
Sekonder	Böbrek veya karaciğer yetmezliği Primer hipotiroidizm Polikistik over sendromu
Hipofiz bezi	Prolaktinoma Fonksiyonel olmayan adenom Hipofizit Hipofiz sapı transeksiyonu
Hipotalamus	Tümörler İnfiltratif hastalık

1.2. Dolaşımdaki Prolaktinin Yapısı

Jel filtrasyon kromatografisi (GFC) ile yapılan çalışmalar (16–18) sonucunda, plazmada PRL'nin farklı boyutlardaki üç formda bulunduğu bilinmektedir. Buna göre, dolaşımdaki PRL'nin yaklaşık olarak %60-90'ı monomerik veya serbest PRL, %15-30'u dimerik "big" PRL ve %10'undan azı "big-big" makroprolaktin (makroPRL) şeklindedir (Şekil-1) (1,19). Monomerik PRL 23 kDa, "big" PRL 48-56 kDa moleküler ağırlığa sahipken, makroPRL'nin ağırlığı 100-150 kDa'dan daha fazladır (3). PRL dimerleri ya da makroPRL parçalanma ürünleri "big" PRL'yi oluştururken, PRL-antikor birleşimi veya glikozile PRL agregatları "big-big" PRL yapısının oluşumundan sorumludur (20). MakroPRL dolaşımdaki en büyük PRL formu olmayıp, bazı prolaktinoma vakalarında gözlenen glikozile PRL agregatları gibi yığılımlar makroPRL'den birkaç kat daha büyük ve yaklaşık 500-600 kDa ağırlığında olabilmektedir (21–23). PRL, normoprolaktinemi ya da gerçek hiperprolaktinemi durumunda baskın formdur ve PRL'nin biyolojik ve immünolojik aktivitesini belirler (24).

Gebelik gibi bazı fizyolojik durumlarda, monomerik PRL ile birlikte "big" ve "big-big" PRL'lerin düzeylerinde de artış olduğu gözlenmiştir (25).



Şekil-1: Dolaşımda bulunan prolaktin formları (1)

2. Makroprolaktin

2.1. Makroprolaktinin Tanımı ve Tarihçesi

Prolaktin hormonu, ilk kez 1930'ların ortasında Bates ve Riddle tarafından keşfedilmiştir (1). PRL'nin farklı moleküler formlarının varlığı ilk defa 1974 yılında GFC ile yapılan analizlerde ortaya konuldu (16,26). 1982 yılında Andersen ve ark. (27) "big-big" PRL molekülünün sadece in vitro koşullarda aktif olduğunu gösterdi. Çalışmada, bu PRL'nin vücuttaki inaktivitesinin geniş moleküler yapısından kaynaklandığı ve bu nedenle kapiller duvardan geçemeyerek hedef reseptörlere ulaşamadığı sonucuna varıldı. MakroPRL ve makroprolaktinemi kavramları ise, ilk kez 1985 yılında Jackson ve ark. (28,29) tarafından kullanıldı. Makroprolaktinemi, makroPRL düzeyinin total serum PRL'sinin %60'ından fazlasını oluşturduğu durumların ifadesinde kullanıldı (2) ve yüksek PRL seviyelerine atfedilebilecek hiçbir semptomun olmadığı durumlarla ilişkilendirildi (30). 1992 yılında Hattori ve ark. (31) bu molekülün bir IgG-PRL kompleksi olduğunu öne sürdü. Lindstedt (32) 1994 yılında bu immün birleşmenin etiyopatogenezini, PRL'nin hücrel ve humoral immünitedeki modülatör rolü ile ilişkilendirdi. Sonraki çalışmalar (25,33) bu oluşuma kovalent ya da nonkovalent bağlı agregatların da neden olduğunu göstermesine rağmen, makroPRL'nin yapısının büyük oranda antikor kompleksi olduğu bilinmektedir (34,35). GFC makroprolaktineminin tespitinde altın standart yöntem olmasına rağmen, pahalı ve zaman alıcı olduğu için farklı ölçüm yolları geliştirilmiştir (10,36). 1994 ve 1997 yıllarında yapılan çalışmalar sonucunda, makroPRL'nin tespitinde ilk kez polietilen glikol (PEG) kullanılmaya başlanmıştır (32,37). Daha sonra Hattori ve ark. (38) PEG tarafından immün komplekslerin çökeltilmesi ilkesine dayanarak, PRL otoantikörlerini saptamak için bir radyoimmünoassay yöntemi geliştirmiştir.

2.2. Makroprolaktin Oluşum Mekanizması ve Etiyopatogenez

Monomerik PRL'nin yaklaşık 6-7 katı büyüklükte olan makroPRL, genellikle immünglobulinler (özellikle IgG) ile kompleks yapmış PRL şeklinde

ifade edilmekle birlikte (39), glikozile PRL agregatları veya IgA-PRL birleşimi sonucunda da oluşabilmektedir (40). IgG bağlı PRL'nin, makroPRL formlarının %67'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (41,42). Vallette-Kasic ve ark. (43) makroprolaktinemi olan iki hastadan operasyonla çıkarılan hipofiz adenomunun PRL dağılımını incelemişler ve ikisinde de baskın formun monomerik PRL olduğunu gözlemlemişlerdir. Nakano ve ark. (44) PRL ve IgG-κ (kappa) birleşimi ile makroprolaktinemi olan 8 yaşında bir çocuğun serumunu, TRH uyarısından önce ve sonra kromatografik yöntemle analiz ederek PRL antikoru oluşum zamanını belirlemişlerdir. Bu iki çalışma, makroPRL formunun laktotrof hücrelerden salgılanmadığını ve vasküler kompartmanda oluşturulduğunu ortaya koymuştur. Serbest PRL dolaşıma salgılandıktan sonra, genetik altyapı ve posttranslasyonel modifikasyonların (glikozilasyon, fosforilasyon, deaminasyon) etkisiyle, otoantikörlerin oluşumunu tetikleyebilecek yeni epitop bölgeleri oluşmaktadır (1). Bu durum "hipofiz dışı post-sekretuar fenomen" olarak bilinmektedir (45). Hattori ve ark. (46) otoantikörler tarafından tanınan bu epitopların, PRL'nin N ve C-terminal rezidülerinde lokalize olduğunu göstermişlerdir. PRL otoantikörlerinin baskın alt tipinin IgG4 formunda olduğunu gösteren bir çalışma, kronik antijen uyarımı ile antikörlerin üretilme olasılığını desteklemektedir (34). Ancak başka bir çalışma, makroprolaktinemi vakaların çoğunda baskın IgG alt tipinin, organ-spesifik olmayan otoimmün bozukluklarda (romatoid artrit gibi) gözlenen IgG1 ve IgG3 olduğunu göstermiştir (13). Dolayısıyla PRL otoantikörlerinin oluşum mekanizması hala tartışmalı bir konudur. Sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi bazı otoimmün bozukluklara makroprolaktinemi ve monomerik hiperprolaktineminin eşlik ettiği gözlenmesine rağmen (47), başka çalışmalarda aradaki ilişkiyi gösteren bir kanıt rastlanmamıştır (43,48,49). Ayrıca, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık da anti-PRL otoantikörlerinin oluşumunda etkili olabilir ve bu da diğer otoimmün bozukluklarda olduğu gibi konakçının bağışıklık tepkisini değiştirebilir (50,51). Hipofizer PRL'nin moleküler yapısındaki bazı değişikliklerin antijeniteyi arttırdığının gösterilmesi, anti-PRL antikörlerin oluşumunu ve otoimmün yanıtı açıklayabilen bir mekanizmadır (34).

Makroprolaktinematik bireylerin üçte biri idiyopatik makroprolaktinemi olarak sınıflandırılırken, kalan kısım gebelik, aşırı fiziksel egzersiz, göğüs duvarı travması, hepatorenal hastalık, primer hipotiroidizm, intrakraniyal tümörler, boş sella sendromu, trisiklik antidepressanlar ve otoimmün bozukluklar gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (1). PRL salgılanmasında uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren durumların, makroPRL oluşumu üzerinde de benzer etkilere neden olduğu tespit edilmiştir (52). Makroprolaktinemi vakalarında, dopamin antagonistleri, tiroid uyarıcı hormon (TSH), emzirme gibi uyarıların önce monomerik PRL'de olmak üzere, daha yavaş bir şekilde makroPRL düzeylerinde de artışa neden olduğu görülmüştür. Bromokriptin gibi dopamin agonistlerinde ise bunun tam tersi etkiye rastlanmıştır. Monomerik PRL üretimini baskılayan bu ilaçların, daha yavaş bir biçimde makroPRL seviyelerini de düşürdüğü belirlenmiştir.

Prolaktine bağlı antikörlerin varlığında, renal klirens daha yavaştır, bu durum bağlı PRL'nin glomerüllerden süzülmesini engeller ve daha uzun bir yarı ömür sağlar (53,54). Bu nedenle makroprolaktinemiden kaynaklanan hiperprolaktineminin, artan üretimden ziyade PRL'nin gecikmiş klirensinden kaynaklandığı düşünülmektedir (6). "Analitik hiperprolaktinemi" olarak da bilinen bu durum, PRL ölçümlerinde hatalı sonuçlara neden olabilmektedir (5). Boyutundan dolayı hipotalamusa geçemeyen antikör bağlı PRL'nin, hipotalamik feedback mekanizmasının devreye girmesini engellemesi de hiperprolaktinematik durumu pekiştirmektedir. MakroPRL'nin düşük biyolojik aktivitesinin bir nedeni, anti-PRL otoantikörlerinin bağlandığı epitopun, PRL reseptörleri tarafından tanınan bölgeye yakınlığı ve yarışmalı bağlanma durumu olabilir (52).

2.3. Makroprolaktinemi Prevalansı

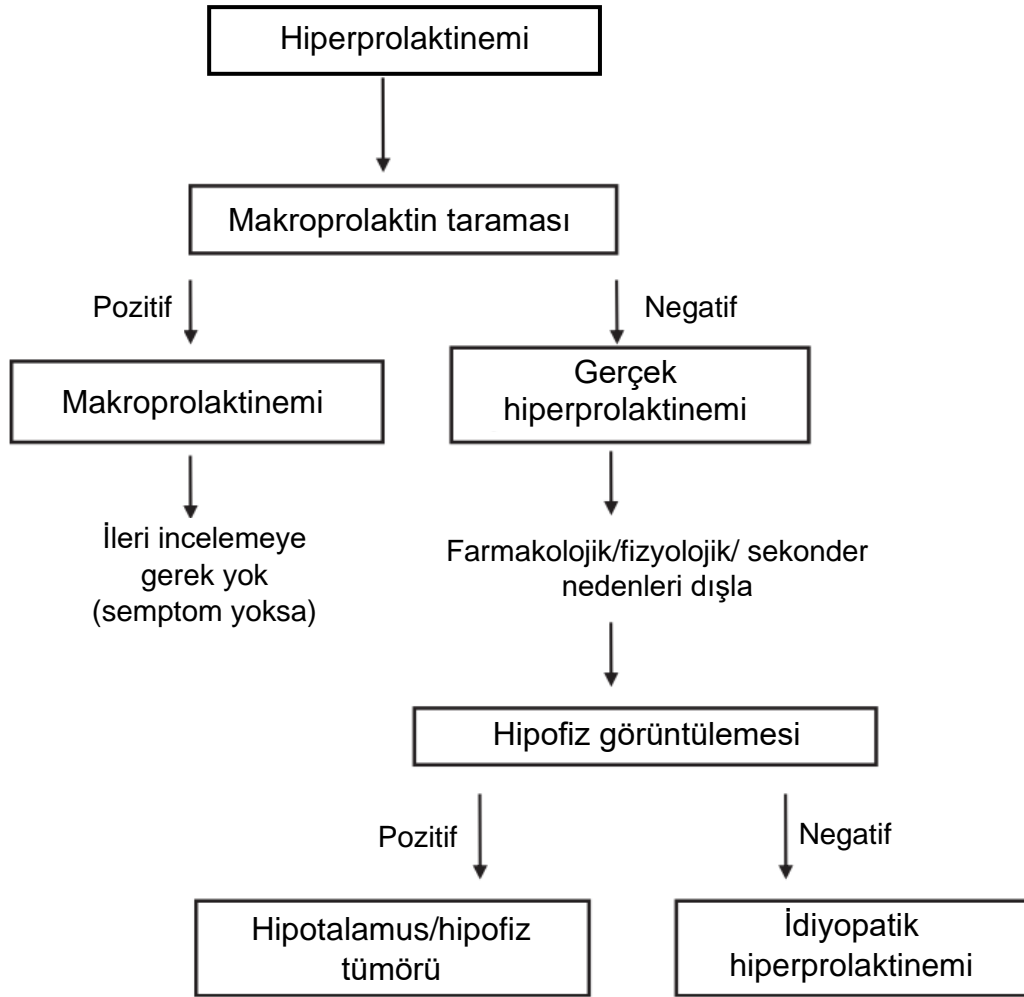
Makroprolaktineminin genel popülasyondaki prevalansı %3-4 olarak belirlenmiştir (10,55). Hiperprolaktinematik bireylerdeki makroprolaktinemi prevalansı ise, yapılan çalışmalarda %4-46 aralığında değişmektedir (14,56,57). Sıklığın böyle geniş bir aralıkla ifade edilmesinin kullanılan PRL kitinden, çalışmaya dahil edilen popülasyonun özelliklerinden,

makroprolaktinemi yorumunda seçilen recovery karar sınırı veya monomerik PRL referans aralığının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (10). Bazı özel klinik durumlarda makroprolaktinemi görülme sıklığı, sağlıklı popülasyondaki sıklık ile benzer bulunmuştur. Buna göre, gebelikle ilişkili hiperprolaktinemilerin %2,9'unda, ilaca bağlı hiperprolaktinemilerin %4,8'inde, prolaktinomaların %3,5'inde, SLE'li bireylerin %5,5'inde serum PRL konsantrasyonunun ana bileşeninin makroPRL olduğu gösterilmiştir (25,58,59).

2.4. Makroprolaktineminin Klinik Önemi

Makroprolaktinemi öncü çalışmalarda asemptomatik ve benign bir durum olarak nitelendirilmiştir (37,60). Bu durum, büyük yapısı nedeniyle vasküler alanda kalıp hedef reseptörlere ulaşamayan makroPRL molekülünün düşük biyoaktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (61). Fakat bazı çalışmalar makroprolaktinemisi olan bireylerin bir kısmının hiperprolaktinemiye ait klinik semptomlara sahip olduğunu hatta adenom varlığını göstermiştir (62–66). Buradan yola çıkılarak, makroPRL'nin dolaşımında biyoaktif monomerik formlara ayrışabileceği fikri öne sürülmüştür (20). Yine de, makroprolaktinematik bireylerdeki hiperprolaktinemiyle ilişkili semptom ve radyolojik bulgu insidansının, gerçek hiperprolaktinematik hastalara göre daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Semptomatik makroprolaktinemi vakalarında, belirtilere neden olabilecek hiperprolaktinemi dışı patolojilerin araştırılması ve klinik tabloya bağlı olarak bazı durumlarda takip edilmeleri önerilmektedir (62,67). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliğinin güncel yaklaşımında, hiperprolaktinemi semptomlarının gözlenmediği hastalar başta olmak üzere, tüm hiperprolaktinematik numunelerin makroprolaktinemi açısından taranması tavsiye edilmektedir (68). Hastalık tablosu, görüntüleme bulguları veya tedaviye yanıtta tutarsızlık olan her durumda makroPRL'nin etkili olabileceğinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Monomerik hiperprolaktineminin eşlik etmediği, baskın formun makroPRL olduğu gösterilen asemptomatik bireylerde ise, kranial MR veya hipofiz (sella) MR'ı gibi ileri görüntüleme tetkiklerinden ya da dopamin agonisti gibi hiperprolaktinemiye yönelik

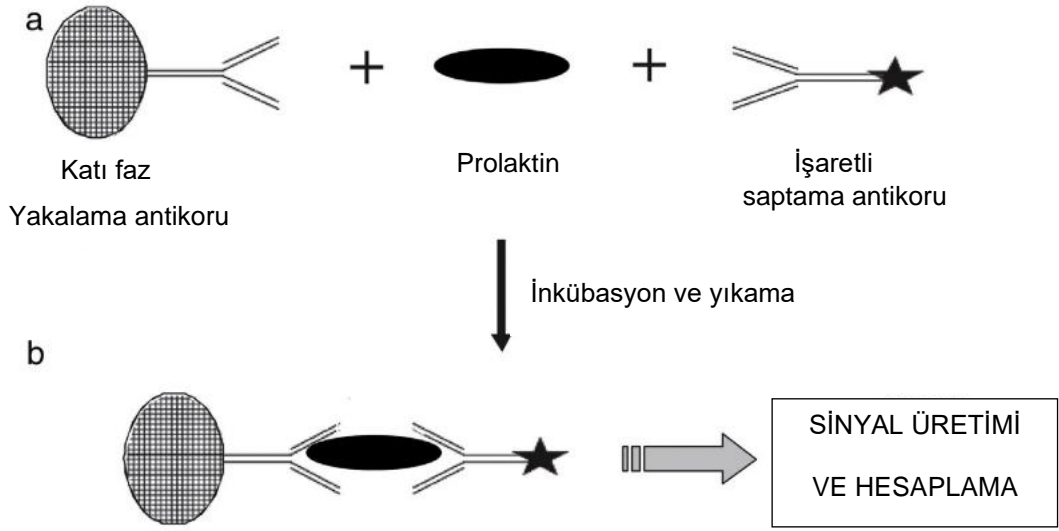
tedavilerden kaçınılması gerektiği düşünülmektedir (69). Aksi takdirde monomerik PRL düzeylerinde bir düşüş yaşanıp, gonadal ve lüteal disfonksiyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (41). Şizofreni hastalığı gibi PRL düzeylerine göre tedavisinde düzenleme yapılan psikiyatrik bozukluklarda, makroprolaktineminin sebep olduğu yalancı hiperprolaktinemi tespit edilemezse, uzayan tedavi süreçleri ve sık ilaç değişikliği nedeniyle şizofreni tablosunun ağırlaşabileceği öne sürülmektedir (41,70). Hiperprolaktinemiye genel yaklaşım ve makroprolaktinemi taramasının bu alitmadaki yeri Şekil-2’de görülmektedir (52).



Şekil-2: Hiperprolaktinemide tanısal yaklaşım (52)

2.5. Makroprolaktinemi Tanısı

Prolaktin konsantrasyonunun ölçümünde birçok farklı yöntem bulunmasına rağmen, genellikle otomatize immünolojik yöntemler tercih edilmektedir. Bu yöntem temelde, katı faza bağlı bir yakalama antikoru ve işaretli bir saptama antikoru ile PRL molekülü arasındaki etkileşime dayanmaktadır. İmmün kompleks oluşturmeyen işaretli antikoların elimine edilmesinden sonra üretilen sinyal, numunede bulunan PRL konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Şekil-3) (52). Geniş konsantrasyon aralığında hızlı ve doğru sonuç sağlayan bu metot, yeterli düzeyde tekrarlanabilirliğe sahiptir.



Şekil-3: İmmünoassay yöntemde prolaktin ölçümünün prensibi (52)

Her analitik yöntem gibi, immünolojik testler de serum bileşenleri, çapraz reaktanlar, makromoleküller ve endojen antikor varlığından etkilenebilmektedir (71). MakroPRL'nin her immünoassay PRL ölçümünü az veya çok interfere ettiği bilinmektedir (52,72). Birleşik Krallık Ulusal Dış Kalite Değerlendirme Programı (UK NEQAS) tarafından 70 ayrı laboratuvara gönderilen makroprolaktinematik bir numune 21 farklı test reaktifi ile analiz edildiğinde, PRL sonuçlarının 556 ila 2055 mU/L (26 ila 98 ng/mL) arasında değiştiği görülmüştür (73). Bu durum, reaktivitenin yöntem ve kullanılan kite göre büyük oranda değişebileceğini göstermektedir. Kit içeriğindeki antikoların yapısal özellikleri, makroPRL'nin tespitinde önemli bir yere

sahiptir. Örnek olarak, anti-PRL otoantikörleri tarafından işgal edilen PRL bölgelerine bağlanan reaktif antikörlere sahip immünoassay sistemleri makroPRL'yi tanıyamamaktadır (42). Bu yaklaşım ile, metodoloji ve sinyal oluşturma sistemi sabit tutularak sadece yakalama ve saptama antikörünün değiştirilmesiyle elde edilen bir PRL kitinin, makroPRL ile daha düşük reaksiyon gösterdiği saptanmıştır (74). PRL testlerindeki farklı inkübasyon sürelerinin de makroPRL reaktivitesini etkilediği bilinmektedir (75). Uzun inkübasyon sürelerinin makroPRL etkileşimini artırması, büyük moleküllerin görece yavaş reaksiyon kinetikleri ve kademeli olarak ayrılan komplekslerdeki gizlenmiş epitoplara açığa çıkması ile açıklanmaktadır. Ancak yine de hangi yöntemin hangi makroPRL yapısını tanıyamadığı veya çapraz reaksiyona girdiği hala net değildir. PRL tayini için kullanılan immünoolojik testler, makroPRL ile etkileşimine göre UK NEQAS tarafından düşük, orta ve yüksek düzeyde etkileşimli olarak üç gruba ayrılmıştır (71). Buna göre, Roche Elecsys yüksek seviyede, DPC Immulite 2000 orta seviyede ve Bayer ACS-180 düşük seviyede etkileşim grubunda yer almaktadır (76). Aynı verilerden yola çıkılarak, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda da kullanılan Abbott Architect immünoassay PRL kitinin, makroPRL interferansına birçok teste göre daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir (77).

Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında makroprolaktinemi, bazı semptomlar ve tıbbi durumlar ile ilişkilendirilmesine (78–80) rağmen, henüz gerçek hiperprolaktinemiden net bir şekilde ayrımını sağlayabilecek bir klinik özellik belirlenememiştir (81,82). Yeterli tanı yöntemlerinin olmaması ve konu ile ilgili farkındalık eksikliği nedeniyle makroprolaktinematik bireyler, gereksiz tanı, tedavi ve takip süreçlerine maruz kalabilmektedirler (83). De Soárez ve ark. (84) MR ve BT gibi pahalı radyolojik işlemlerin sıklığının, gerçek hiperprolaktinematik ve makroprolaktinematik bireyler arasında anlamlı bir fark göstermediğini ve bu durumun üç yıl boyunca aynı seyrettiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, klinisyenlerin makroprolaktinemi yaklaşımında yıllara göre belirgin bir değişiklik olmadığı düşüncesini doğrulamıştır. Heald ve ark. (85) ise, makroprolaktinemi pozitifliğinin ne anlama geldiğini bilmeyen bir

pratisyen hekim tarafından, endokrinoloji kliniğine sevk edilen ve ileri değerlendirmeye alınan bir vaka tanımlayarak, bu konudaki bilgi eksikliği nedeniyle yaşanan zaman kaybına vurgu yapmışlardır. Sonuçta, birey ve kurum bazında yorucu süreçlere neden olan pahalı radyolojik yöntemler ya da dopamin agonisti gibi tedavi yollarına başvurulmadan önce, makroPRL testi ile makroprolaktinemi varlığının tanımlanması son derece önemlidir.

Makroprolaktinin immünoadsorbsiyon yoluyla ayrılmasının kabul edilebilir bir presizyonu olsa da, serumların monomerik PRL konsantrasyonlarının olduğundan yüksek saptanmasına yol açabilmektedir (86). Ultrafiltrasyon yöntemi makroPRL tespitinde iyi bir alternatif olarak öne sürülmesine (87) rağmen, ultrafiltrasyon sonrası PRL seviyeleri GFC ile karşılaştırıldığında bazı numunelerde belirgin düzeyde fark gösterebilmektedir (88,89). Özellikle prolaktinoma gibi çok yüksek düzeyde PRL içeren durumlarda, membran porlarının yığılmış hormon molekülleri tarafından tıkanabilmesi, bu numunelerin yanlış değerlendirilmesine ve makroprolaktinematik olarak sınıflandırılmasına neden olabilmektedir (21). MakroPRL'nin heterojen yapısı da, ultrafiltrasyon veya immünpresipitasyon gibi yöntemlerde hatalı sonuçlara neden olabilmektedir (90).

Polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemi, serumdaki makroPRL içeriğini tahmin etmek için PRL recovery (geri kazanım) oranını kullanan, klinik biyokimya laboratuvarlarında makroprolaktinemi taraması için en yaygın kullanılan yöntemdir (91). Çöktürme metodu GFC'ye göre daha basit, daha hızlı ve daha az maliyetli olmasının yanı sıra (92), GFC ile en yüksek oranda korelasyon gösteren yöntemdir (86). Bu yöntem, proteinlerin moleküler ağırlıklarına ve çözünürlüklerine göre değişen oranda çökelti oluşturmaları prensibine dayanır (93). PEG burada, proteinleri absorbe ve dehidrate ederek çözünürlüklerini azaltan "moleküler sünger" görevi görür (94). Özellikle immünglobulinlere görece yüksek spesifite göstermesi, en sık makroPRL formu olan IgG bağlı kompleksler üzerindeki etkinliğini arttırmaktadır. PEG ile "big" PRL'nin de çöktürülebilmesi, yöntemin avantajlarından biridir (52). Birçok farklı uygulama yolu olmasına rağmen genellikle, PEG ile karıştırılan numunenin inkübasyonu ve makromoleküllerin

presipitasyonu amacıyla santrifüjlenmesi aşamalarını içermektedir (39). İşlem öncesi serumun, santrifüjleme sonrasında ise süpernatanın PRL ölçümleri yapılarak recovery oranı (%R) hesaplanır. 1997 yılında Fahie-Wilson ve ark. (37) PEG yöntemi ile makroprolaktinemi taraması yaparak, PRL recovery oranı %40'ın altında olduğunda, makroPRL'nin kandaki PRL formlarının çoğunluğunu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Birçok laboratuvarında makroprolaktinemi karar sınırı olarak %40 recovery oranı kullanılmasına rağmen, bu sınırı %30 veya %50 olarak belirleyen yerler de bulunmaktadır (22,91,95). Bu konuda net bir görüş bulunmamakla birlikte, metoda spesifik karar sınırlarının kullanımı önerilmektedir (56,73). Recovery oranı %40-50 veya %40-60 aralığında olan numunelerin makroprolaktinemi durumu belirsizdir ve bu aralık genellikle "ara bölge" ya da "gri bölge" olarak isimlendirilir (96). Bu durumda makroprolaktinemi şüphesinin GFC ile doğrulanması önerilmektedir (97). Daha yüksek (>%60) recovery yüzdeleri ise gerçek hiperprolaktinemiye yansıtılmaktadır.

Polietilen glikol ilave edilmiş numunenin inkübasyonu gerekli değildir ancak PEG'in soğuk kullanımı ve vorteksleme oldukça önemlidir (6). PEG monomerik PRL'nin bir kısmının (%20-25) çökmesini de indükleyebilmektedir (56). Serum globulinleri artmış hastalarda (monoklonal gamopati, poliklonal hipergamaglobulinemi vb.) daha da belirginleşen bu durum, monomerik PRL konsantrasyonlarının olduğundan düşük ölçülmesine ve yanlış pozitif makroprolaktinemi sonuçlarına neden olabilir (98,99). Gerçek hiperprolaktinemi ile birlikte makroprolaktinemi olan bireylerde sadece recovery oranına göre yapılan değerlendirmelerde, %R düşük olsa dahi monomerik PRL değerleri suprafizyolojik düzeylerde seyredebilir ve böyle durumlarda yüzdeye göre yorumlamanın düşük özgüllükte ve yanıltıcı olabileceği akılda bulundurulmalıdır (77). Bu nedenle, sağlıklı popülasyon ve kullanılan analitik yöntem baz alınarak PEG sonrası hem recovery oranları hem de monomerik PRL düzeyleri için referans aralıkların belirlenmesi gerektiği öne sürülmektedir (56,100).

Günlük uygulamada kullanılan ve farklı çapraz reaktiviteye sahip iki PRL testinden elde edilen sonuçların karşılaştırmalı analizi, bazı

araştırmacılar tarafından bir makroprolaktinemi değerlendirme tekniği olarak önerilmektedir (101–103). MakroPRL'ye özgü antikorların kullanıldığı ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile doğrudan serum makroPRL düzeylerinin saptanabilmesi mümkündür (41,70). Fakat bu yöntem de GFC gibi pahalı ve zaman alıcıdır. Bell ve ark. (104) GFC'ye göre daha hızlı bir yöntem olan HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile PRL izoformlarının ayırımını sağlamış ve uygun bir presizyon elde etmişlerdir. Bu yöntemde enjeksiyon ile son fraksiyonun toplanması arasında geçen süre 16 dk olarak ölçülmüştür. 2020 yılında manyetik nanopartiküller kullanılarak PEG ile çöktürme yönteminde santrifüjleme aşaması elimine edilmiş ve makroPRL ölçümünün otomasyonu amacıyla kullanılabilcek yeni bir teknik geliştirilmiştir (105).

Yakın gelecekte, makroPRL interferansını elimine edebilmek için insan PRL reseptörleri vasıtasıyla PRL aktivitesini (biyolojik yanıtı) ölçen biyoanalizörlerin geliştirilebileceği düşünölmektedir (1).

2.6. Makroprolaktineminin Değerlendirilmesi ve Raporlanması

Polietilen glikol ile çöktürme sonrası recovery oranının, makroprolaktinemi tespiti açısından %100'e yakın bir duyarlılık göstermesine rağmen yeterli özgüllükte olmadığı bildirilmektedir (1,98). Bu nedenle, makroprolaktinemi taraması yapan tüm laboratuvarların kullandıkları teste özel kendi monomerik PRL referans aralıklarını belirlemesi ve PEG sonrası sonuçların yorumlanmasında bu değerlerin de dikkate alınması son yıllarda önerilen yaklaşımdır (1,106).

2.7. Refleks Test ve Makroprolaktinin Refleks Test Olarak alışılması

Tıbbi laboratuvarların etkin ve rasyonel kullanımının sağlanması amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi" geliştirilmiştir. Bu proje kapsamında laboratuvarlarda çalışılan testlerin istemleri ile ilgili bazı düzenlemeler yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın "Akılcı Laboratuvar Kullanımı: Refleks Test ve Reflektif Test Uygulamaları" konulu resmi yazısında, hastadan yeniden numune alınmadan yapılacak ek test

istemi refleks test ve reflektif test uygulamaları olarak iki şekilde tanımlanmaktadır (107).

Refleks test: Hasta numunesinin ilk sonucuna göre, belirli algoritmalar dahilinde yeni test(ler)in otomatik eklenmesi işlemidir. Refleks test uygulaması, ilgili kurum/kuruluş yönetiminin bilgisi ile gerçekleştirilir.

Reflektif Test: Hasta numunesinin sonucuna göre, hastanın diğer laboratuvar ve klinik bilgileri incelenerek, klinisyenin bilgisi ile aynı numunede yeni testlerin çalışılmasıdır.

Makroprolaktinin önemi ve ölçümünün gerekliliği üzerine yapılan yayınlar doğrultusunda, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda 2009 yılı itibariyle makroPRL testi uygulanmaya başlanmış ve klinik bölümlerin bu testi isteyebilmesine olanak sağlanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi"nin gündeme getirilmesiyle birlikte, uygulamamızda bazı değişiklikler gerçekleştirilmiş ve 2018 yılının Ekim ayında makroPRL testinin refleks test olarak çalışılmasına karar verilmiştir. Bu karar ile ayaktan ve yatan hasta birimlerinde çalışan hekimlerin makroPRL test istem yetkisi sınırlandırılmış ve sadece uygun şartların sağlanması durumunda laboratuvar kararıyla makroPRL testi çalışılmaya başlanmıştır. Yine bu tarih itibari ile makroPRL ölçüm sonuçları, hem recovery oranı hem de PEG sonrası monomerik PRL konsantrasyonu şeklinde raporlanmaktadır.

Merkez laboratuvarımız makroPRL testinin aktif bir şekilde çalışıldığı nadir laboratuvarlardan biri olmakla beraber, "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi"nin yayımlanmasından kısa süre sonra bu testi refleks test olarak uygulamaya geçiren ilk merkezlerden biridir. PEG yönteminin uygulanacağı numuneler için belirli kuralların tanımlanması, ileri radyolojik tetkik veya tedavi süreçlerine başvurulmadan önce makroprolaktinmik bireylerin tespit edilmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda, bu uygulama ile uygunsuz test istemlerinin ve kranial MR gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin ne kadar önüne geçilebildiğini araştırmayı hedefledik. Bu doğrultuda,

laboratuvarımızda refleks test uygulamasından önceki ve sonraki dönemlerin PRL, makroPRL ve kranial MR verileri karşılaştırılarak akılcı laboratuvar yaklaşımının etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Verilerin Toplanması

Bu çalışmada kullanılmak üzere, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda 01.01.2017 - 31.12.2017 ve 01.01.2019 - 31.12.2019 tarihleri arasında çalışılmış PRL ve makroPRL testlerine ait sonuçlar laboratuvar bilgi yönetim sistemi (LBYS) aracılığıyla toplanmıştır. Değerlendirmeye alınan veriler, her bir numune için, kayıt tarihi, ad-soyad, cinsiyet, yaş veya doğum tarihi, dosya numarası, örnek numarası, ölçümün yapıldığı analizör, test sonucu, ölçüm birimi, sonuç tarihi, yatan/ayaktan hasta, yaşa ve/veya cinsiyete göre referans aralık ve test istemini yapan doktor ve bağlı olduğu hastane birimi bilgilerini içermekte idi. Benzer şekilde 01.01.2017 - 31.12.2017 ve 01.01.2019 - 31.12.2019 tarih aralıklarında gerçekleştirilen kranial MR tetkiklerinin raporları, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden elde edilmiştir. Hem laboratuvar sonuçlarından hem de radyolojik değerlendirmelerden elde edilen veriler, 2017 ve 2019 yılları olmak üzere 2 ayrı grupta analiz edildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15-04-2022 tarih 2022-8/27 no'lu karar ile onay alınmıştır.

1.1. Verilerin Değerlendirilmesi

Prolaktin ve makroPRL testleri için bir yılda çalışılan test sayıları ve numunesi alınan hasta sayıları ayrı ayrı değerlendirildi. Erişkin ve çocuk ayrımı yapılacak şekilde, her iki cinsiyette sıklık analizleri gerçekleştirildi. İlave olarak en çok istem yapan veya refleks test uygulamasıyla test çalışılan bölümler belirlendi. Hiperprolaktinematik ve/veya makroprolaktinematik numunesi olan bireylerin genel popülasyondaki oranlarına göre 2017 ve 2019 yıllarına ait prevalans değerleri saptandı. Makroprolaktinemi sıklık analizinde 2017 yılında sadece recovery oranları değerlendirilirken, 2019 yılında hem

recovery oranı hem de PEG sonrası monomerik PRL değerleri baz alındı. Bir yıl içerisinde birden fazla defa makroPRL testi çalışılmış olan hastaların tekrarlı sonuçları ve yeniden ölçülme zamanları incelenerek kendi içinde tutarlılık kontrolü yapıldı. Sıklık analizleri ve tekrarlı test verilerinin ayıklanması, Microsoft Excel programı aracılığı ile gerçekleştirildi.

Kranial MR sonuçları değerlendirmeye alınan hastalar, hiperprolaktinemisi tespit edilen ve PRL sonucundan sonraki 6 ay içinde kranial MR tetkiki gerçekleştirilmiş bireyler olarak belirlendi. Erişkin veya çocuk ruh sağlığı bölümlerinde takip edilen hastalar bu grubun dışında tutuldu. Herhangi bir kişinin yıl içinde birden fazla PRL sonucu varsa, kranial MR görüntülemesinden önce ve MR çekim tarihine en yakın olan PRL sonucu baz alındı. Kranial MR raporları analiz edilirken, patolojik hipofiz bulgusu olup olmama durumu değerlendirildi. Bu bireylerin, eğer varsa makroPRL test sonuçları ve testin çalışılma zamanları da analize dahil edildi.

2. Prolaktin Düzeylerinin Ölçülmesi ve Referans Aralıklar

Serum örneklerinde total PRL düzeyi ve PEG presipitasyonu sonrası monomerik PRL değerlerinin ölçülmesinde, 2017 ve 2019 yıllarında Abbott Architect i2000 otoanalizörü ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) metodu kullanılmıştır. Architect PRL kiti (Abbott Lab., Şikago, ABD) insan serum veya plazmasında kantitatif PRL tayini yapabilen iki basamaklı immünolojik temelli bir tetkiktir. İlk önce, monoklonal anti-PRL antikoları içeren paramanyetik mikropartiküller ile serumdaki PRL moleküllerinin birleşmesi gerçekleşir. Partiküllere tutunamayan moleküller yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Daha sonra anti-PRL akridinyum işaretli konjugat ilave edilir ve bir reaksiyon karışımı elde edilir. İkinci bir yıkama basamağından sonra Trigger ve Pre-trigger çözeltileri eklenir. Oluşan kemilüminesans reaksiyon, rölatif ışık birimi (RLU) cinsinden ölçülür. Serum PRL miktarı ile analizörün optik sistemi tarafından saptanan RLU değerleri arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. Testin analitik sensitivitesi 0,6 ng/mL, üst okuma sınırı (linearite sınırı) ise 200 ng/mL'dir. Otoanalizörde PRL testinin çalışılma süresi

30 dakikadır. Rutinde kullanılan PRL ölçüm birimi ng/mL olup, sonuçların mU/L cinsinden ifadesinde dönüşüm faktörü olan 21 değeri ile çarpılması gerekmektedir. Total PRL konsantrasyonları için Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda kullanılan referans aralıkları, PRL kitinde belirtilen değerlere benzer şekilde kadınlarda 4,5 – 26,0 ng/mL iken, erkeklerde 3,0 – 19,0 ng/mL'dir.

3. Makroprolaktin Testinin Çalışılması ve Raporlanması

Makroprolaktin varlığının değerlendirilmesi için PEG ile çöktürme metodundan yararlanılmaktadır (37). 2017 ve 2019 yıllarının her ikisinde de bu yöntem aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çöktürme işleminde kullanılan %25'lik PEG solüsyonu, Sigma-Aldrich PEG 6000 katı formu ve distile su kullanılarak oluşturulur. Buna göre, 25 g PEG 6000 tartılarak distile su içinde 18-25 °C'de manyetik karıştırıcı ile 15 dk boyunca karıştırılır ve son hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlanır. Hazırlanan her PEG solüsyonu kullanılmadığı sürece 2-8 °C'de karanlık ortamda muhafaza edilir ve en fazla bir aylık süre içerisinde kullanılır.

Polietilen glikol prosedürü: 300 µL serum ile 300 µL PEG solüsyonu karıştırılır. Karışım 30 sn vortekslenerek oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilir. Daha sonra 3750 rpm'de 30 dk santrifüj gerçekleştirilir. Santrifüj sonrası süpernatanın PRL konsantrasyonu ölçülür ve bu değer dilüsyon faktörü olan 2 ile çarpılarak düzeltilir (10,56). Süpernatanın PRL düzeyi monomerik PRL değeri olarak raporlanır. Monomerik PRL ile total PRL sonuçları kullanılarak recovery oranı (%R) aşağıda belirtilen şekilde hesaplanır. Recovery oranı için çalışma içi (intra-assay) varyasyon katsayısı (CV) %1,3 (n=10) iken, günler arası (inter-assay) CV %3,5'ten düşüktür (n=5).

$$\text{Recovery oranı (\%)} = \frac{(\text{PEG sonrası süpernatın PRL düzeyi}) \times 2}{\text{Serum total PRL düzeyi}} \times 100$$

PEG yöntemi sonrası elde edilen sonuçlar şu şekilde değerlendirilir (37):

Recovery oranı; > %60: monomerik (gerçek) hiperprolaktinemi
% 40-60: makroprolaktinemi şüphesi (gri bölge)
< %40: makroprolaktinemi

2018 yılının ekim ayından itibaren makroPRL sonuçlarının raporlanması değiştirilerek PEG sonrası monomerik PRL değerleri ile referans aralıkları rapor formatına eklendi. Çalışmaya dahil edilen 2019 yılına ait monomerik PRL referans aralıkları kadında 0 – 20,5 ng/mL iken, erkeklerde 0 – 14,5 ng/mL idi (36,77). Bu referans aralıkları ve recovery oranının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, 2019 yılına ait numuneler makroprolaktinemi varlığı açısından gerçek hiperprolaktinemi, makroprolaktinemi ve mikst tip hiperprolaktinemi olarak 3 ana gruba ayrılmış ve bu sınıflandırma Tablo-2’de özetlenmiştir. Örnek olarak, PEG yöntemi sonrası recovery oranı %40’ın altında ve monomerik PRL düzeyi referans aralığının içinde olan bir numune makroprolaktinemi olarak yorumlanırken, %40’ın altında recovery yüzdesi ve artmış monomerik PRL düzeyi bulunan bir numune mikst tip olarak kabul edilmiştir. Recovery oranı %60’ın üstünde olup monomerik PRL düzeyi referans aralıkta bulunan çok az sayıdaki numune, ölçüm sonuçlarının sınır değerlere çok yakın olması nedeniyle belirli bir gruba dahil edilmemiştir. Fizyolojik düzeylerde makroPRL varlığı ve PEG yönteminde monomerik PRL’nin bir kısmının da çökmesi, bu tür numunelerde süpernatanda ölçülen PRL düzeylerinin referans aralıkta yer almasına sebep olabilmektedir (97).

Tablo-2: İki yöntem baz alındığında hiperprolaktinemi sınıflandırması (2019)

	MonoPRL referans aralıkta	MonoPRL artmış
R < %40	Makroprolaktinemi	Mikst tip hiperprolaktinemi
%40 < R < %60	Makroprolaktinemi	Gerçek hiperprolaktinemi
R > %60	-	Gerçek hiperprolaktinemi

R: Recovery oranı, **MonoPRL:** PEG sonrası monomerik PRL, **Mikst tip:** Eş zamanlı makroPRL ve monomerik PRL artışı

4. Makroprolaktin Testinin Çalışılması için Belirlenen Kriterler

Sağlık Bakanlığı Akılcı Laboratuvar Uygulamaları kapsamında, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda 2018 yılı Ekim ayı itibari ile makroPRL testi refleks test olarak çalışılmaya başlandı. Buna göre, total PRL düzeyi erkekte 20 ng/mL, kadında 30 ng/mL'nin üzerinde olan numunelerden belirli kuralları karşılayanlarda makroPRL analizi yapılmaktadır. Bu kurallar şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Hastanın daha önce makroPRL sonucu yoksa test çalışılabilir.
- Eğer daha önce makroPRL testi çalışılmış ve recovery oranı %60'tan büyük tespit edilmişse, bir sonraki makroPRL analizi için en az 12 ay geçmelidir.
- Erişkin ve çocuk ruh sağlığı birimlerinden gelen numunelerde makroPRL analizi yapılmamalıdır.
- Kadın hastalıkları ve doğum birimlerinde kayıtlı ve gebelik tanısı olan bireylerin numunelerinde makroPRL testi çalışılmamalıdır.

5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Refleks test uygulamasından önceki ve sonraki yıllara ait PRL ve makroPRL test sonuçları, çoklu makroPRL ölçümleri ve hiperprolaktinemik bireylerin kranial MR raporları incelendi. Hiperprolaktinemi ile makroprolaktinemi sıklık değerlendirmesi, erişkin ve çocuklarda, cinsiyet ve bireyin kayıtlı olduğu hastane birimine göre ayrı ayrı gerçekleştirildi.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde nicel veriler ortalama ve standart sapma veya medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık) şeklinde, nitel veriler yüzde ve frekans olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizi için Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testlerinden yararlanılmıştır. Anlamlılık

bulunması halinde, çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

1. Genel Bulgular

Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda 2017 yılında çalışılan toplam PRL test sayısı 8319 iken, 2019 yılında bu sayı 9618 idi. Buna göre, çalışılan PRL test sayısının 2019 yılında 2017 yılına göre %15,4 arttığı saptandı. 2017 yılındaki numunelerin %74,5'i, 2019 yılındaki numunelerin ise %70,1'i kadınlara aitti. PRL ölçümü yapılan kişi sayısı 2017 yılında 6549 iken, 2019 yılında 7503 idi. 2017 yılında 5586 erişkin bireye, 2019 yılında ise 6700 erişkin bireye ait numunelerde PRL ölçümü gerçekleştirildi. 2017'de PRL düzeyine bakılan erişkinlerde kadınların oranı %80 (n=4448) olarak saptanırken, 2019 yılında bu oran %71,9 (n=4815) olarak bulundu.

Çocuk yaş grubu için 18 yaşın altı baz alınarak, 2017 yılında 963 çocuktan alınan 1170 numunede PRL testi çalışılmıştır. Bu çocukların içinde kızların oranı %55,5 idi. 2019 yılında %68,6'sı kız olmak üzere 803 çocuğa ait toplam 992 numunede PRL ölçümü yapılmıştır.

Prolaktin analizi yapılan bireylerin iki farklı yıla göre dağılımı aşağıda özetlenmiştir (Tablo-3).

Tablo-3: Yıllara göre prolaktin düzeyi ölçülen bireylerin özellikleri

	TOTAL		Kadın		Erkek		Çocuk	
	2017	2019	2017	2019	2017	2019	2017	2019
n	6549	7503	4448	4815	1138	1885	963	803
Yaş ^a	33 (0-90)	35 (0-89)	35 (18-90)	37 (18-84)	41 (18-88)	42 (18-89)	13 (0-17)	13 (0-17)
Toplam nüfusa oranı			%67,9	%64,2	%17,4	%25,1	%14,7	%10,7
PRL ^b (ng/mL)	12,6 (8,3-20,9)	11,4 (7,5-19,0)	13,5 (9,0-21,9)	12,6 (8,3-20,2)	10,1 (6,6-17,3)	9,1 (6,2-14,8)	11,3 (7,5-19,0)	12,1 (7,5-20,8)

PRL: Prolaktin, n: PRL ölçümü yapılan birey sayısı, a: Ortalama (minimum-maksimum), b: Medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık)

2017 yılındaki PRL test istemlerinin en büyük payı, 2386 test sayısı ve %28,7 oran ile erişkin endokrinoloji polikliniklerine aitti. 2019 yılında da benzer şekilde, çalışılan PRL testlerinin 3050'sinin (%31,7) erişkin endokrinoloji polikliniklerine ait olduğu saptandı. Her iki yılda da PRL test istemlerinin ikinci en sıklıkta yapıldığı yer, kadın hastalıkları poliklinikleri olarak belirlendi.

2017 ve 2019 yıllarına ait PRL numune sayılarının, test istemini gerçekleştiren hastane birimine göre dağılımı Tablo-4 ve Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-4: 2017 yılında çalışılan prolaktin testlerinin birimlere göre dağılımı

Birim adı	PRL testi	Tüm PRL testlerindeki yüzdesi	HiperPRL numune	HiperPRL oranı (%)
Endokrinoloji polikliniği	2386	28,7	688	28,8
Kadın hastalıkları polikliniği	1712	20,6	152	8,9
Tüp bebek polikliniği	816	9,8	66	8,1
Çocuk psikiyatri polikliniği	629	7,6	115	18,3
Meme cerrahisi polikliniği	453	5,4	31	6,8
Üroloji polikliniği	439	5,3	18	4,1
Çocuk endokrin polikliniği	330	4,0	46	13,9
Dermatoloji polikliniği	229	2,8	21	9,2
Nöroşirürji kliniği	172	2,1	43	25,0
Çocuk psikiyatri kliniği	146	1,8	79	54,1
Psikiyatri kliniği	137	1,6	97	70,8
İç hastalıkları polikliniği	128	1,5	30	23,4
Nöroloji kliniği	111	1,3	30	27,0
Endokrinoloji kliniği	46	0,6	10	21,7

PRL: Prolaktin, HiperPRL: Hiperprolaktinemik

Tablo-5: 2019 yılında çalışılan prolaktin testlerinin birimlere göre dağılımı

Birim adı	PRL testi	Tüm PRL testlerindeki yüzdesi	HiperPRL numune	HiperPRL oranı (%)
Endokrinoloji polikliniği	3053	31,7	696	22,8
Kadın hastalıkları polikliniği	2338	24,3	197	8,4
Tüp bebek polikliniği	204	2,1	13	6,4
Üroloji polikliniği	934	9,7	55	5,9
Dermatoloji polikliniği	486	5,1	23	4,7

Tablo-5 (devamı): 2019 yılında çalışılan prolaktin testlerinin birimlere göre dağılımı

Çocuk endokrin polikliniği	403	4,2	56	13,9
Psikiyatri kliniği	290	3,0	163	56,2
Meme cerrahisi polikliniği	246	2,6	14	5,7
Çocuk psikiyatri polikliniği	206	2,1	47	22,8
İç hastalıkları polikliniği	183	1,9	33	18,0
Çocuk psikiyatri kliniği	175	1,8	105	60,0
Nöroşirürji kliniği	125	1,3	27	21,6
Nöroloji kliniği	122	1,3	41	33,6
Psikiyatri polikliniği	86	0,9	41	47,7
Endokrinoloji kliniği	71	0,7	16	22,5

PRL: Prolaktin, HiperPRL: Hiperprolaktinematik

2. Hiperprolaktinemi Verileri

2017 yılında PRL testi çalışılan numunelerden 1540'ında (1058 birey) hiperprolaktinemi tespit edildi. Bu sayının 1314'ünü (883 birey) erişkin numuneleri oluşturmaktaydı. Buna göre, PRL ölçümü yapılan erişkinlere ait numunelerdeki hiperprolaktinemi oranı %18,4 iken, hiperprolaktinematik bireylerin prevalansı %15,8 idi. Hiperprolaktinematik erişkin popülasyonda 653 kadın (%74) ve 230 erkek (%26) bulunmaktaydı. PRL testi çalışılan kadınların %14,7'sinde, erkeklerin ise %20,2'sinde hiperprolaktinemi gözlemlendi. Hiperprolaktinemiyin erkeklerde daha sık gözlenmesi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).

2019 yılında 1647 numunede (1182 birey) hiperprolaktinemi olduğu görüldü. Bu numunelerin 1433'ü (1020 birey) erişkinlere aitti. PRL düzeyi çalışılan erişkinlerde hiperprolaktinemi prevalansı %15,2 olarak değerlendirilirken, numunelerdeki hiperprolaktinemi oranı %16,6 olarak tespit edildi. Hiperprolaktinematik grubun %70,4'ünü ($n=718$) kadın hastalar oluşturmaktaydı. PRL düzeyi ölçülen erişkin kadınlarda hiperprolaktinemi prevalansı %14,9 iken, erkeklerde bu oran %16 idi. İki cinsiyetin karşılaştırılması sonucunda anlamlılık elde edilmedi ($p=0,256$).

Çocuklara ait veriler incelendiğinde, 2017 yılında PRL testi çalışılan 963 çocuğa ait 1170 numunenin 226'sı (%19,3) hiperprolaktinematik olarak

değerlendirildi. 175 çocukta hiperprolaktinemi gözlenmesi nedeniyle, çocuklarda birey bazında hiperprolaktinemi prevalansı %18,2 olarak belirlendi. PRL düzeyi incelenen kızlarda hiperprolaktinemi prevalansı %16,3 iken, erkeklerde prevalans %20,5 idi. Kız ve erkek çocukları arasında hiperprolaktinemi sıklığı açısından farklılık saptanmadı (p=0,091). 2019 yılında ise, PRL düzeyi çalışılan 803 çocuğa ait 992 numunenin 214'ünde (%21,8) hiperprolaktinemi tespit edildi. 162 çocukta hiperprolaktinemi gözlenmesi sonucunda, çocuklarda hiperprolaktinemi prevalansı %20,2 olarak belirlendi. Kız çocuklarında hiperprolaktinemi prevalansı %16,9 iken, erkek çocuklarında prevalans %27,4 idi. Cinsiyetler arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen erişkin bireyler ve çocukların, iki farklı yıla ait hiperprolaktinemi değerlendirmesi aşağıda özetlenmiştir (Tablo-6).

Tablo-6: Yıllara göre hiperprolaktinemi verileri

	Total		Kadın		Erkek		Çocuk	
	2017	2019	2017	2019	2017	2019	2017	2019
PRL çalışılan kişi sayısı	6549	7503	4448	4815	1138	1885	963	803
HiperPRL (n)	1058	1182	653	718	230	302	175	162
HiperPRL prevalansı (%)	16,2	15,8	14,7	14,9	20,2	16,0	18,2	20,2
p değeri	0,517		0,754		0,003		0,286	

n: Birey sayısı, **PRL:** Prolaktin, **HiperPRL:** Hiperprolaktinemi

Prolaktin test istemi açısından 2017 yılında en büyük paya sahip endokrinoloji polikliniklerinde gözlenen hiperprolaktinematik numune oranı %28,8'di. İkinci ve üçüncü sıklıkta PRL çalışılan kadın hastalıkları ve çocuk ruh sağlığı polikliniklerinde ise bu oran, sırasıyla %8,6 ve %18,3 olarak belirlendi. Çalışılan test sayısına göre hiperprolaktinemi oranının en yüksek

saptandığı bölümler %70,8 ile erişkin psikiyatri kliniği ve %54,1 ile çocuk psikiyatri kliniği olarak sıralandı (Tablo-4).

Prolaktin test istemi açısından 2019 yılında en yüksek orana sahip endokrinoloji polikliniklerindeki hiperprolaktinematik numune oranı %22,8 olarak saptandı. PRL testi çalışılan bölümler içinde ikinci sırada yer alan kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinde bu oran %8,3 iken, üçüncü sıradaki üroloji polikliniklerinde %5,9 olarak belirlendi. PRL test sayılarına göre en yüksek oranda hiperprolaktinemi tespit edilen bölümlerin, erişkin psikiyatri servisi (%56,2) ile çocuk psikiyatri servisi (%60) olduğu gözlemlendi (Tablo-5).

3. Makroprolaktinemi Değerlendirme Sonuçları

Klinisyenler tarafından 2017 yılı boyunca total 894 adet makroPRL test isteminin yapıldığı görüldü. Bunların 881'i erişkin bireylere, 13'ü çocuklara aitti. Bu istemlerin içinde PRL düzeyi düşük veya referans aralıkta olduğu için makroPRL analizi gerçekleştirilmeyen 447 numune saptandı. Bazı numuneler ise teslim edilmemesi (n=3) veya yetersiz (n=4) olması nedeniyle çalışılmamıştır. Sonuçta, 2017 yılında erişkinlere ait 430 ve çocuklara ait 10 numunenin PEG ile çöktürme yöntemine göre makroPRL düzeylerine bakılmıştır. Bu numunelerin %73,6'sının kadınlara ait olduğu görüldü. MakroPRL analizi yapılan total numune sayısı, PRL düzeyine bakılan 8319 numune içinde %5,3 lük paya sahipken, hiperprolaktinematik 1540 numunede %28,6'lık bir paya sahipti (Tablo-7). MakroPRL analizinin refleks test olarak uygulanmadığı bu dönemde, makroPRL test istemlerinin içinde testin çalışıldığı numune oranı %49,2 olarak belirlendi. Yalnızca recovery oranına göre makroPRL değerlendirmesi yapılan bu yılda, 92 erişkine ait 119 numune ve 2 çocuğa ait 2 numune makroprolaktinematik (%R<40) olarak raporlanmıştır. MakroPRL analizi yapılan erişkin popülasyonda (n=315) makroprolaktinemi prevalansı %29,2 olarak tespit edilirken, çocuklarda (n=10) bu oran %20 olarak belirlendi (Tablo-8). Erişkin kadın ve erkekler arasında makroprolaktinemi sıklığı açısından istatistiksel olarak bir farklılık

saptanmadı (p=0,132). Çocuklarda vaka sayısının az (n=2) olması nedeniyle cinsiyetler arası farklılık değerlendirilmedi. Şekil-4 ve Şekil-5'te sırasıyla makroprolaktinematik bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı ve farklı yaş gruplarında makroprolaktinemi görülme sıklığı yer almaktadır. 2017 yılında makroprolaktinemi saptanan bireylerin %79'u erişkin endokrinoloji polikliniklerine başvuran kişilerdi. MakroPRL testinin çalışılma oranlarına göre %88 ile en büyük paya sahip bu polikliniklerde, numunelerin %25,3'ü makroprolaktinematik olarak raporlandı. Farklı total PRL değer aralıklarında, 2017 yılına ait numunelerin makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi oranlarındaki değişim Şekil-6'da gösterilmiştir.

Tablo-7: Çalışılan makroprolaktin test sayılarının yıllara göre karşılaştırılması

	2017	2019	p değeri
MakroPRL test sayısının hiperprolaktinematik numunelerdeki oranı (%)	28,6	47,4	<0,001
MakroPRL test sayısının PRL testlerindeki oranı (%)	5,3	8,1	<0,001

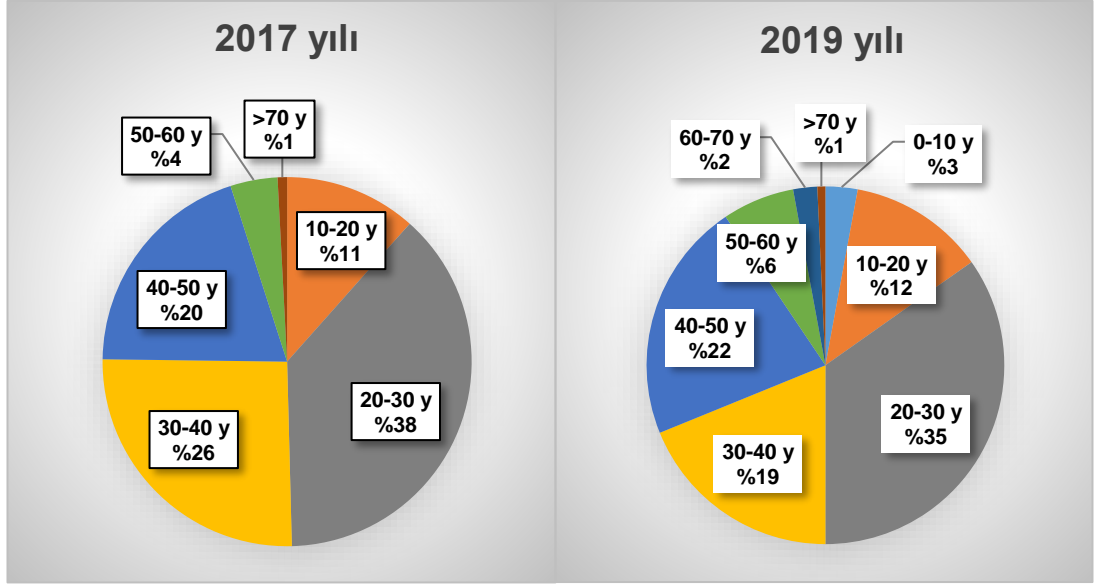
MakroPRL: Makroprolaktin

Tablo-8: Yıllara göre makroprolaktinemi verileri

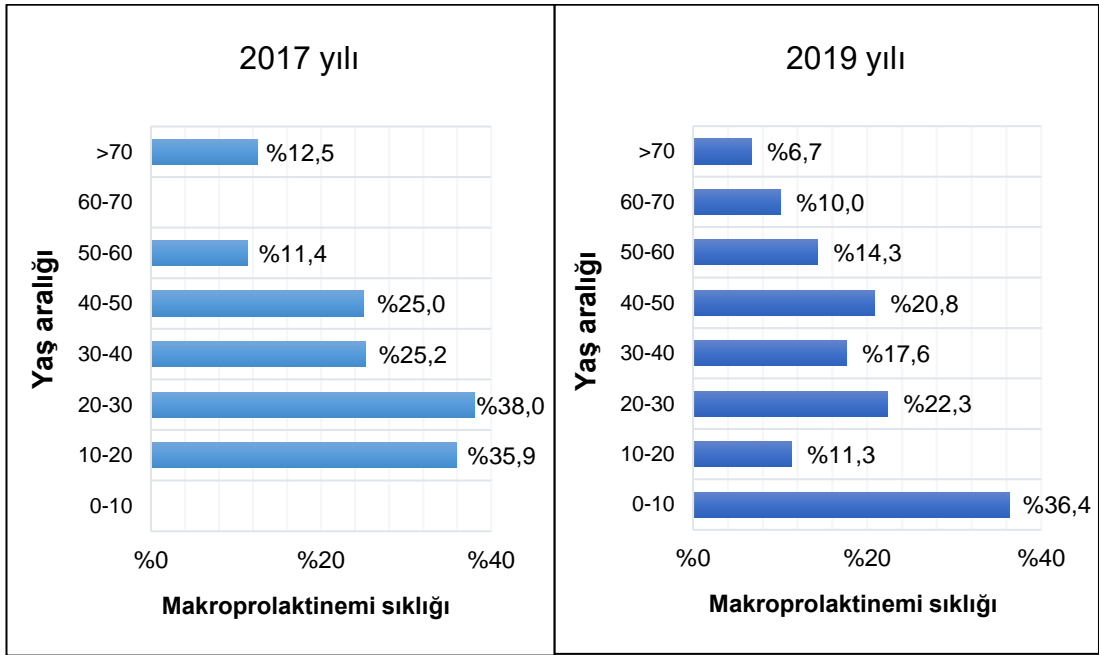
	PEG presipitasyonu (n)		Makroprolaktinemi prevalansı (%)		p değeri
	2017	2019	2017*	2019*	
TOTAL	325	736	28,9	16,3	<0,001
Kadın	239	438	31,4	18,0	<0,001
Erkek	76	186	22,4	14,5	0,123
Çocuk	10	112	20,0	12,5	0,619

PEG presipitasyonu (n): Makroprolaktin testi çalışılan birey sayısı.

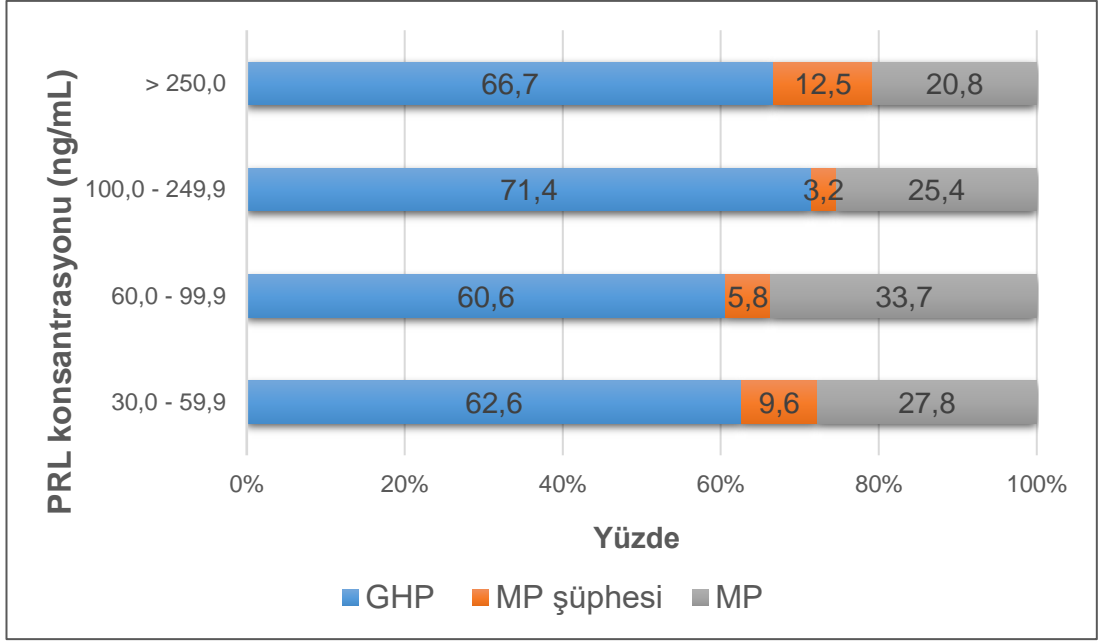
*: Makroprolaktinemi yorumunda 2017'de sadece recovery oranı kullanılırken, 2019'da recovery oranı ve PEG sonrası PRL düzeyi "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtildiği gibi birlikte değerlendirilmiştir.



Şekil-4: Makroprolaktinemi olan bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil-5: Farklı yaş gruplarında makroprolaktinemi görülme sıklığı



Şekil-6: 2017 yılında farklı total prolaktin değer aralıklarında makroprolaktinemi sıklığının dağılımı. **GHP:** Gerçek hiperprolaktinemi, **MP:** Makroprolaktinemi, **MP şüphesi:** Recovery oranı %40-60 aralığında.

Gerçek hiperprolaktinematik ve makroprolaktinematik bireylerin yaşa ve total PRL düzeylerine göre karşılaştırılması (Tablo-9) ve PEG presipitasyon sonuçlarının iki gruptaki dağılımı (Şekil-7) aşağıda görülmektedir.

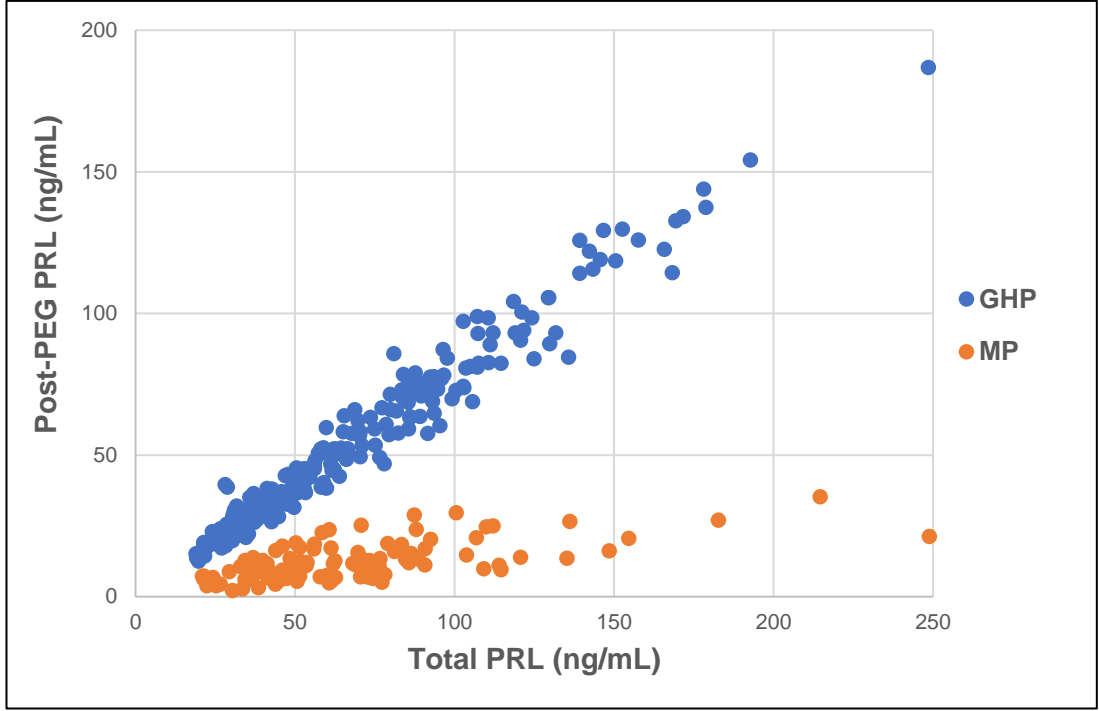
Tablo-9: 2017 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik bireylerin yaş ve total prolaktin düzeyi açısından karşılaştırılması

		Yaş	p	PRL (ng/mL)	p
TOTAL	MP (n=94)	33 ± 12 (15-88)	<0,001	57,9 (39,8-85,6)	0,391
	GHP (n=209)	38 ± 13 (8-81)		53,1 (35,8-93,1)	
Kadın	MP (n=75)	31 ± 9 (19-54)	<0,001	61,0 (43,9-88,2)	0,585
	GHP (n=147)	37 ± 10 (18-72)		58,5 (39,2-96,2)	
Erkek	MP (n=17)	43 ± 15 (27-88)	0,589	39,3 (24,8-53,7)	0,449
	GHP (n=55)	44 ± 16 (18-81)		39,5 (28,6-80,9)	

Yaş verileri ortalama ± SS (minimum-maksimum), PRL düzeyleri medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Veri sayısının yeterli olmaması nedeniyle çocuklar analiz dışı bırakılmıştır.

MP: Makroprolaktinematik, **GHP:** Gerçek hiperprolaktinematik, **SS:** Standart sapma.



Şekil-7: 2017 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik numunelerde total ve monomerik prolaktin düzeylerinin dağılımı. **Post-PEG PRL:** PEG sonrası monomerik PRL düzeyi, **GHP:** Gerçek hiperprolaktinemi, **MP:** Makroprolaktinemi.

2017 yılında tamamı erişkin olan 84 bireyde, bir yıl içinde birden fazla kez makroPRL testinin çalışıldığı görüldü. Bu bireylerden 77'sinin (%92) tekrarlı bütün ölçümlerinin, makroprolaktinemi varlığı açısından tutarlı biçimde raporlandığı belirlendi. Recovery oranına göre, bu bireylerden 50'sinin tüm sonuçları gerçek hiperprolaktinematik, 21'inin tüm sonuçları makroprolaktinematik iken, 6'sının tüm sonuçları makroprolaktinemi şüphesini ifade eden ara bölgede yer almakta idi. Kalan 7 kişinin ise, tekrar eden sonuçları arasında makroprolaktinemi yorumu açısından farklılık olduğu gözlemlendi. Tüm bireylerin makroprolaktinemi durumlarının ve farklılık gözlenen 7 kişinin recovery yüzdelerinin zaman sıralı dağılımı Tablo-10'da gösterilmiştir. Bu listedeki 5 kişide, yıl içinde dörder defa olmak üzere en yüksek sıklıkta makroPRL testinin çalışıldığı belirlendi. Bunlardan dördünün tekrar eden hiçbir ölçümünde makroprolaktinemiye rastlanmadı. Diğer hastanın ise tekrarlı bütün numuneleri makroprolaktinematik olarak tespit edildi.

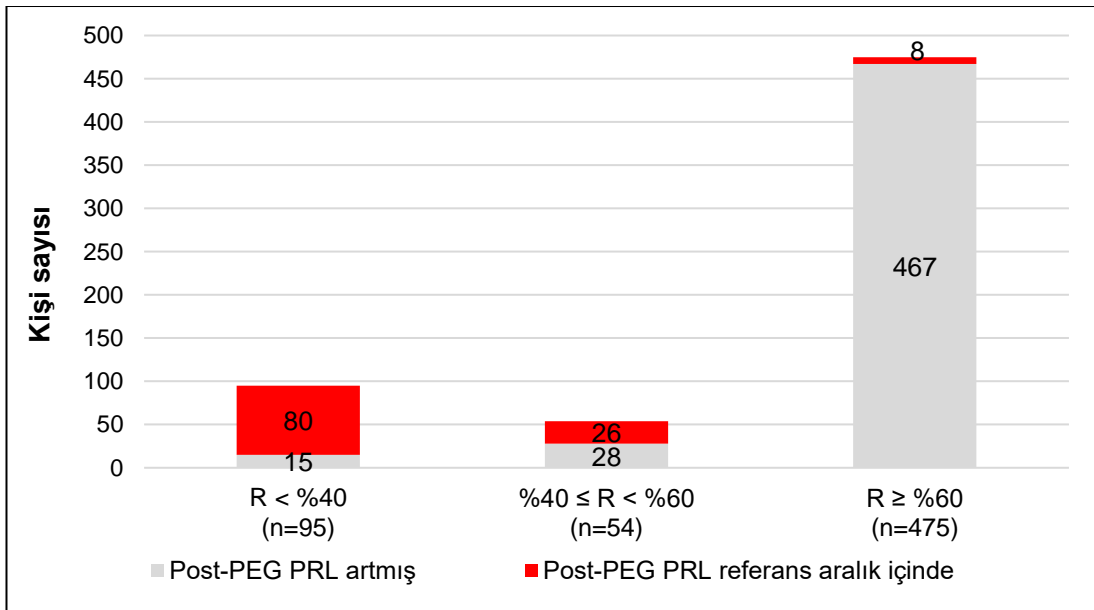
Tablo-10: 2017 yılında çoklu makroprolaktin testi çalışılan bireylerin sonuçlarının dağılımı

Hasta no	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	4. ölçüm
1-32				
33-46				
47-50				
51-66				
67-70				
71				
72-76				
77				
78*	39,0	40,3		
79*	39,0	42,3		
80*	59,3	82,3		
81*	50,6	33,0		
82*	16,3	95,0		
83*	53,5	65,2	63,3	
84*	23,8	44,8	54,4	

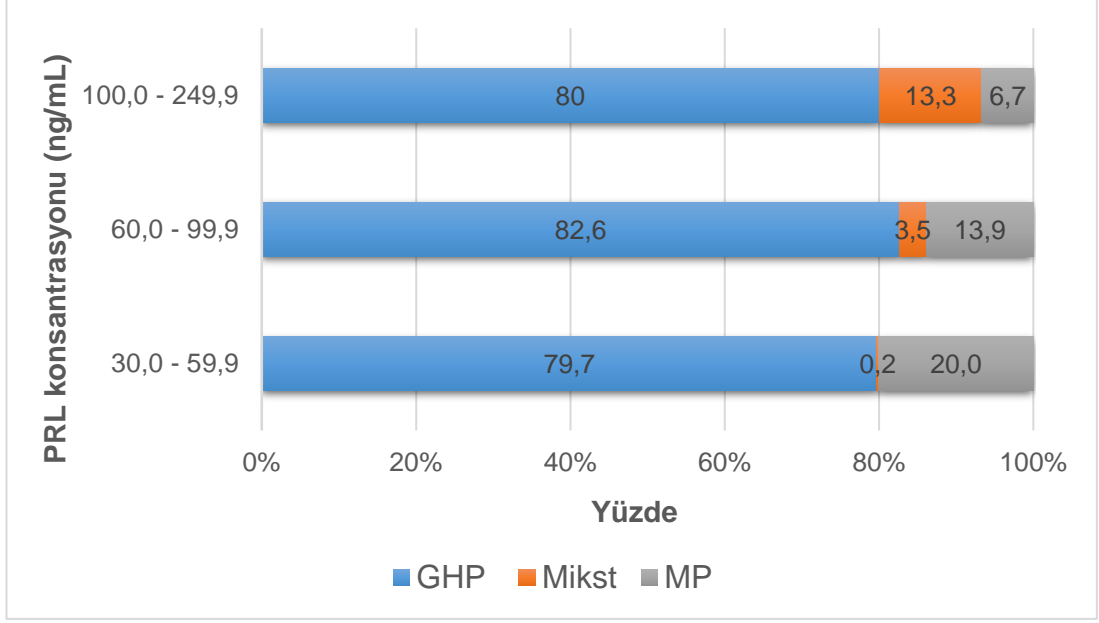
Koyu gri hücre: Gerçek hiperprolaktinemi, **Açık gri hücre:** Makroprolaktinemi, **Gri hücre:** Makroprolaktinemi şüphesi, *: Tekrarlı ölçümleri arasında fark gözlenenler (recovery oranı ile birlikte)

Refleks test uygulaması ile 2019 yılında 780 numunede (n=736) PEG yöntemi ile makroPRL testi çalışılmıştır. Erişkin bireylerde makroPRL testinin uygulandığı 662 numunenin %70,8'i kadınlara ait iken, çocuklarda testin uygulandığı 118 numunenin %53,4'ü kız çocuklarına aitti. MakroPRL testi çalışılan toplam numune sayısı, PRL düzeyine bakılan 9618 numunenin %8,1'ini, hiperprolaktinematik 1647 numunenin ise %47,4'ünü oluşturmaktaydı (Tablo-7). 2019'a ait numunelerde makroprolaktinemi durumu 2017 yılından farklı olarak, "Gereç ve Yöntem" kısmında daha detaylı açıklanan (Tablo-2) şekilde yorumlanmış ve bunun için PEG sonrası monomerik PRL düzeyi ile recovery oranı birlikte değerlendirilmiştir. Buna göre erişkinlerin 122

numunesi, çocukların ise 16 numunesi makroprolaktinematik kabul edildi. Dolayısıyla, makroPRL analizi gerçekleştirilen erişkin popülasyonda (n=624) makroprolaktinemi prevalansı %17 iken, çocuklarda (n=112) %12,5 olarak belirlendi (Tablo-8). Kız ve erkek çocuklarında bu oran sırasıyla %10 ve %15,4 şeklinde dağılım gösterdi. İki cinsiyet arasında makroprolaktinemi sıklığı açısından ne erişkinlerde, ne de çocuklarda istatistiksel bir farklılık görülmedi (p=0,284, p=0,39) Makroprolaktinematik bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı Şekil-4'te, farklı yaş aralıklarındaki makroprolaktinemi sıklığı ise Şekil-5'te gösterilmektedir. Makroprolaktinemi saptanan erişkin bireylerin %45,3'ü endokrinoloji polikliniklerine başvuran kişilerdi. Erişkinlerde makroPRL testinin çalışılma oranlarına göre %34,6 ile en büyük paya sahip bu polikliniklerde, numunelerin %21,5'i makroprolaktinematik olarak raporlandı. Erişkin ruh sağlığı servisinde, test sayısı olarak üçüncü sıklıkta (85 numune) makroPRL çalışılmasına rağmen, hiçbir numunede makroprolaktinemi saptanmadı. Erişkin kişi sayılarının, PEG sonrası monomerik PRL düzeyi ve recovery oranına göre dağılımına Şekil-8'de yer verilmiştir. Şekil-9'da ise, 2019 yılında farklı total PRL değer aralıklarına göre makroprolaktinemi sıklığının dağılımı görülmektedir.



Şekil-8: 2019 yılında recovery oranı (R) ve monomerik prolaktin düzeylerine göre erişkin kişi sayılarının dağılımı (n=624). **Post-PEG PRL:** PEG sonrası monomerik PRL düzeyi.



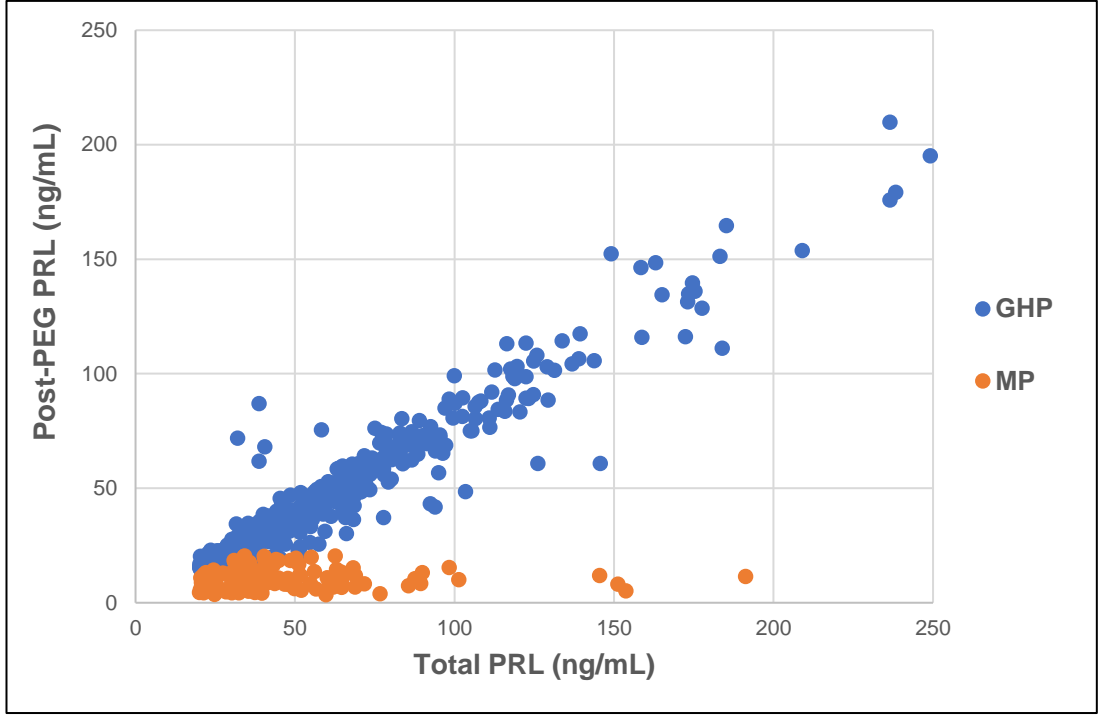
Şekil-9: 2019 yılında farklı total prolaktin değer aralıklarında makroprolaktinemi sıklığının dağılımı. **GHP:** Gerçek hiperprolaktinemi, **MP:** Makroprolaktinemi, **Mikst:** Eş zamanlı monomerik PRL ve makroPRL artışı.

Makroprolaktinemisi ve gerçek hiperprolaktinemisi olan bireylerin yaş ve total PRL düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo-11) ve iki grupta PEG yöntemiyle elde edilen sonuçların dağılımı (Şekil-10) aşağıda yer almaktadır.

Tablo-11: 2019 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik bireylerin yaş ve total prolaktin düzeyi açısından karşılaştırılması

		Yaş	p	PRL (ng/mL)	p
TOTAL	MP (n=120)	33 ± 14 (7-73)	0,216	36,2 (30,6-50,2)	0,003
	GHP (n=603)	34 ± 16 (0-81)		42,4 (33,0-65,5)	
Kadın	MP (n=79)	33 ± 10 (18-56)	0,079	40,5 (33,5-55,1)	<0,001
	GHP (n=349)	36 ± 13 (18-75)		47,7 (36,2-71,9)	
Erkek	MP (n=27)	44 ± 15 (19-73)	0,263	24,7 (22,3-31,5)	0,031
	GHP (n=157)	42 ± 16 (18-81)		31,1 (23,9-44,9)	
Çocuk	MP (n=14)	13 ± 3 (7-17)	0,047	31,5 (25,1-37,7)	0,005
	GHP (n=97)	14 ± 4 (0-17)		44,3 (34,6-65,3)	

MP: Makroprolaktinematik, **GHP:** Gerçek hiperprolaktinematik. Yaş verisi ortalama ± SS (minimum-maksimum), PRL düzeyi medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.



Şekil-10: 2019 yılında makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik numunelerde total ve monomerik prolaktin düzeylerinin dağılımı. **Post-PEG PRL:** PEG sonrası monomerik PRL düzeyi, **GHP:** Gerçek hiperprolaktinemi, **MP:** Makroprolaktinemi.

Polietilen glikol ile presipitasyon yöntemi uygulanan tüm numunelerin ve makroprolaktinemisi tespit edilen numunelerin 2017 ve 2019 yıllarına ait sonuçları değerlendirildi. Buna göre, makroPRL testi uygulanan bireyler arasında, 2017 yılında erkeklerin recovery değerleri kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$), 2019 yılında kadınların PEG sonrası monomerik PRL değerlerinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Makroprolaktinematik kadın ve erkekler arasında, sadece PEG sonrası monomerik PRL düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olduğu ve her iki yılda da kadın değerlerinin erkeklerden daha yüksek seyrettiği görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,006$). Erişkin ve çocuklarda, 2017 ve 2019 yıllarına ait recovery oranı ve monomerik PRL konsantrasyonlarının dağılımı ve sonuçların yıllara göre karşılaştırılması Tablo-12 ve Tablo-13'te gösterilmektedir.

Tablo-12: Polietilen glikol ile presipitasyon uygulanan numunelerin yıllara göre karşılaştırılması

		2017		2019		p
Post-PEG PRL (ng/mL)	TOTAL	n=440	30,6 (17,2-59,4)	n=780	28,1 (19,0-43,9)	0,064
	Kadın	n=317	30,7 (17,1-59,3)	n=469	31,2 (22,6-47,5)	0,984
	Erkek	n=113	30,5 (17,8-56,8)	n=193	21,1 (16,2-30,8)	<0,001
	Çocuk	n=10	41,6 (13,7-78,0)	n=118	30,3 (20,5-45,5)	0,497
Recovery (%)	TOTAL	n=440	72,5 (34,3-81,4)	n=780	74,2 (61,7-81,2)	0,019
	Kadın	n=317	71,0 (30,1-80,5)	n=469	74,6 (52,5-81,5)	0,001
	Erkek	n=113	77,4 (55,8-85,4)	n=193	75,0 (63,8-82,6)	0,317
	Çocuk	n=10	69,9 (53,3-75,0)	n=118	72,4 (68,0-76,6)	0,211

Veriler medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Post-PEG PRL: PEG sonrası monomerik PRL düzeyi.

Tablo-13: Makroprolaktinematik numunelerin yıllara göre karşılaştırılması

		2017		2019		p
Post-PEG PRL (ng/mL)	TOTAL	n=121	11,2 (7,4-16,2)	n=138	10,2 (7,1-13,1)	0,044
	Kadın	n=100	12,3 (8,5-17,0)	n=94	10,7 (8,0-14,4)	0,040
	Erkek	n=19	6,9 (5,9-9,3)	n=28	8,6 (5,7-11,0)	0,429
Recovery (%)	TOTAL	n=121	18,7 (12,7-28,4)	n=138	24,7 (17,3-38,4)	<0,001
	Kadın	n=100	18,7 (12,6-29,2)	n=94	23,3 (16,8-37,7)	0,002
	Erkek	n=19	17,0 (12,2-27,4)	n=28	28,0 (17,4-44,5)	0,022

Veriler medyan (%25-75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Veri sayısının yeterli olmaması (n=2) nedeni ile çocuklar analiz dışı bırakılmıştır.

Post-PEG PRL: PEG sonrası monomerik PRL düzeyi.

2019 yılında 33 erişkin ve 5 çocukta farklı zaman aralıklarında birden fazla kez makroPRL testinin çalışıldığı ve bu sayının 2017 yılından anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0,001). Bu bireylerden 26'sının (%68) makroprolaktinemi durumu tekrarlı ölçümlerde aynı şekilde raporlanmasına rağmen, biri çocuk olmak üzere 12 kişinin sonuçları arasında değişiklik saptandı. Tekrar eden sonuçları birbiriyle uyumlu olan 26 kişiden 10'unun tüm numuneleri gerçek hiperprolaktinematik, 15'inin tüm numuneleri makroprolaktinematik iken, kalan tek kişinin tüm numuneleri monomerik PRL ve makroPRL artışının eş zamanlı görüldüğü "mikst" tipte idi. Yıl içinde birden çok PEG presipitasyonu uygulanan bütün bireylerin makroprolaktinemi durumlarının ve sonuçları arasında değişim gözlenen 12 kişinin numunelerine ait sayısal verilerin zaman sıralı dağılımı Tablo-14'te gösterilmiştir. Buna göre, 2019 yılında iki kişide dörder defa makroPRL testinin çalışıldığı belirlendi. Bu kişilerden birinin tekrar eden tüm sonuçları makroprolaktinematik iken, diğer kişinin bir numunesi mikst tipte ve kalan numuneleri gerçek hiperprolaktinematik idi.

Tablo-14: 2019 yılında çoklu makroprolaktin testi çalışılan bireylerin sonuçlarının dağılımı

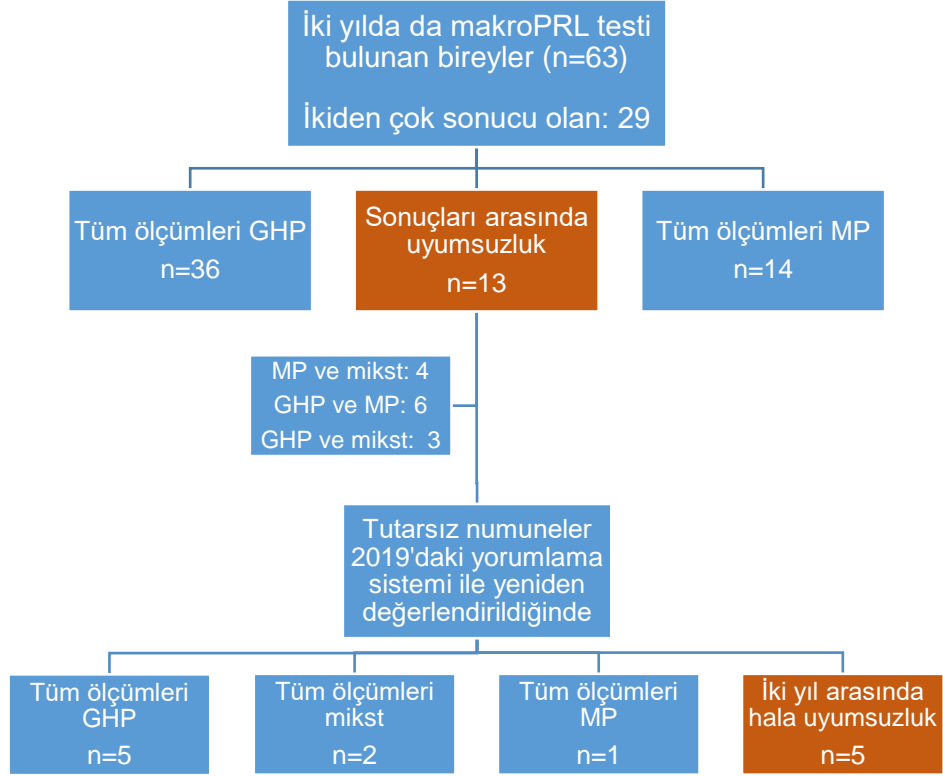
Hasta no	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	4. ölçüm
1-10				
11-24				
25				
26				
27*	25,5 / %44,4	21,4 / %39		
28*	17,8 / %57,2	13,1 / %59,5		
29*	16,6 / %52,5	26,7 / %63,7		
30*	36,3 / %53,2	19,2 / %47,3		
31*	39,3 / %37,4	62,4 / %77,6		
32*	43,2 / %46,8	41,8 / %44,5	60,8 / %41,7	47 / %35,6

Tablo-14 (devamı): 2019 yılında çoklu makroprolaktin testi çalışılan bireylerin sonuçlarının dağılımı

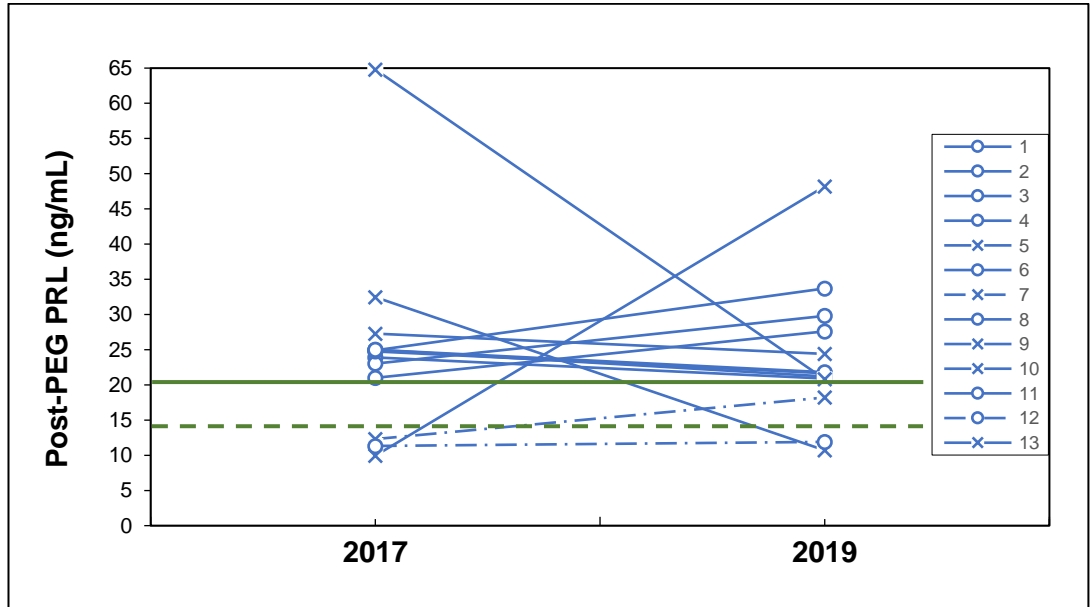
33*	11,8 / %22,7	24,5 / %39,6	20,4 / %32,7	
34*	27,3 / %33,3	8,4 / %19,3		
35*	10,4 / %34	15,7 / %77,6		
36*	46,1 / %33,5	18,4 / %38		
37*	17,7 / %56,9	20,2 / %62,7		
38*	8,3 / %38,3	17,4 / %72,3	26,1 %80,4	

Koyu gri hücre: Gerçek hiperprolaktinemi, **Açık gri hücre:** Makroprolaktinemi, **Gri hücre:** Mikst tip (eş zamanlı makroPRL ve monomerik PRL artışı), *: Tekrarlı ölçümleri arasında fark gözlenen hastalar (sırasıyla PEG sonrası monomerik PRL ve recovery oranları ile birlikte)

Hem 2017 hem de 2019 yılında makroPRL testi çalışılmış olan 63 kişi tespit edildi. Bunlardan 29'unun toplam ölçüm sayısının ikiden fazla olduğu görüldü. 2017 yılında iki defa PEG presipitasyonu uygulanan birey sayısı 26 iken, 2019 yılında bu sayı 11 idi. Yıl içinde ikiden fazla makroPRL sonucu bulunan birey sayısı ise 2017 ve 2019 yıllarında sırasıyla 8 ve 1 olarak belirlendi. Her iki yılda da sonucu bulunan 63 kişiden 13'ünün (%21) iki yıla ait sonuçları arasında tutarsızlık saptandı. Makroprolaktinemi kararı için sadece recovery oranının dikkate alındığı 2017 yılının makroPRL test sonuçları, 2019'da uygulanan ve "Gereç ve Yöntem" başlığında açıklanan yeni değerlendirme şekliyle tekrar yorumlandığında, iki yıl arasında farklılık gösteren birey sayısının 5'e (%8) düştüğü gözlemlendi. Şekil-11'de her iki yılda da makroPRL testi uygulanan bireylerin dağılımı, Şekil-12'de ise sonuçları arasında tutarsızlık olan bireylerin PEG sonrası monomerik PRL düzeylerinin yıllara göre değişimi yer almaktadır.



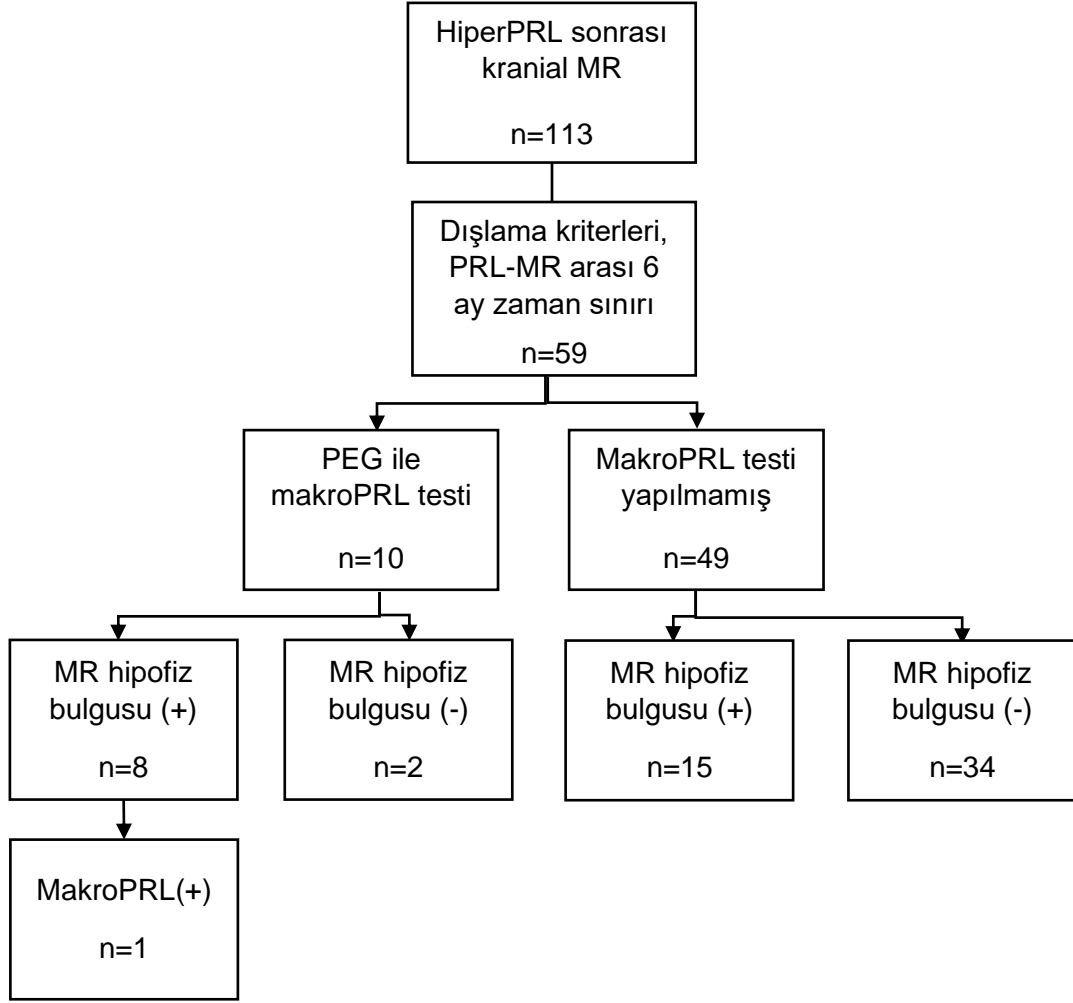
Şekil-11: Hem 2017 hem de 2019 yılında makroprolaktin testi çalışılan bireylerin dağılımı. **GHP:** Gerçek hiperprolaktinemi, **MP:** Makroprolaktinemi, **Mikst:** Monomerik PRL ve makroPRL artışının eş zamanlı görüldüğü mikst tip hiperprolaktinemi



Şekil-12: 2017 ve 2019 yıllarındaki makroprolaktinemi durumu farklı olan bireylerin (n=13) monomerik prolaktin düzeylerinin değişimi. **Post-PEG PRL:** PEG sonrası monomerik PRL. Düz çizgiler kadınları, kesik çizgiler erkekleri temsil etmektedir. 20,5 ng/mL ve 14,5 ng/mL, sırasıyla kadın ve erkekte monomerik PRL referans aralık üst limitini göstermektedir. "x" işaretleyici ile belirtilenler, 2017 yılı makroPRL testi 2019'a göre değerlendirildiğinde sonuçları hala tutarsız olan bireylerdir (n=5).

4. Hiperprolaktinemi Sonrası Kranial MR Bulguları

2017 yılında 1058 hiperprolaktinematik bireyin 113'üne, PRL ölçümü sonrasında kranial MR görüntüleme yöntemi ile inceleme yapılmıştır. Bu hastalardan erişkin ve çocuk ruh sağlığı bölümlerinde takipli 34 birey, hiperprolaktinemiden ziyade psikiyatrik tablolarda organisitenin araştırılması amacıyla radyolojik incelemeye alındığı için analizin dışında tutuldu. Kalan kişilerin hiperprolaktinemi tespiti ile kranial MR çekim tarihi arasındaki süre en fazla 6 ay olacak şekilde sınırlandırıldığında, değerlendirmeye dahil edilen birey sayısı 59 olarak yeniden belirlendi. Bu sayı hiperprolaktinemili bireylerin %5,6'sını ifade etmektedir. Bu 59 kişi incelendiğinde, 23 bireyin MR raporunda patolojik hipofiz bulgusunun yer aldığı ve 10 bireyde PEG presipitasyonunun uygulandığı görüldü. MakroPRL analizi yapılan bu 10 bireyden 8'inin kranial MR incelemesinde hipofiz bulgusu pozitif. Recovery oranına göre makroprolaktinemi gözlenen tek kişide parsiyel empty sella saptandı (Şekil-13). Çalışmamıza dahil edilen 59 bireyin klinik özellikleri ile PRL, makroPRL ve kranial MR tetkik sonuçlarının ayrıntılı gösterimi Tablo-15'te listelenmektedir.



Şekil-13: 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial MR tetkiki bulunan hastalarda makroprolaktinemi ve hipofiz bulgularının dağılımı. **HiperPRL:** Hiperprolaktinemi, **MakroPRL:** Makroprolaktinemi, **(+):** Var, **(-):** Yok

Tablo-15: 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

Hasta no	Yaş, cinsiyet	Tanı/ön tanı	Kranial/ Sella MR rapor tarihi	MR türü	MR hipofiz bulgusu	PRL/ MakroPRL çalışma tarihi	PRL (ng/mL)	Recovery (%)
1	67, E	Baş ağrısı	29.03.2017	S	Yok	6.03.2017	79,96	82,49
2	37, K	Parapleji	19.01.2018	K	Yok	6.09.2017	29,12	
3	81, E	2015'ten beri mikroadenom	29.12.2017	S	Hipofizde 3x2 mm adenom	8.06.2017	19,74	63,32
4	50, K	Opere meme ca, hiperPRL. Kranial metastaz şüphesi	15.09.2017	K	Yok	13.09.2017	191,6	
5	47, E	Epilepsi	16.02.2017	K	Yok	1.02.2017	29,88	
6	43, K	Epilepsi	3.01.2017	K	Yok	2.01.2017	151,2	
7	34, K	Psödotümör serebri, SLE, baş ağrısı	31.07.2017	K	Parsiyel empty sella	7.07.2017	34,7	

Tablo-15 (devamı): 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

8	52, E	Epilepsi, sol MTS	15.11.2017	K	Yok	14.11.2017	54,8	
9	45, E	Lenfoma ve MS	23.05.2017	K	Yok	11.05.2017	25,33	
10	37, K	2006'da infertilite ile prolaktinoma tanılı, hiperPRL	21.09.2017	S	Hipofizde 3,5 mm çaplı adenom	12.09.2017	33,57	
11	38, E	Epilepsi	11.09.2017	K	Yok	5.09.2017	54,54	
12	40, K	Serebral arterde dev anevrizma, epilepsi	12.09.2017	K	Hipofizde atrofi	22.08.2017	27,53	
13	31, K	Baş ağrısı	18.01.2017	K	Yok	11.01.2017	30,66	
14	59, E	2007'de 3x3 cm kitle ile transsfenoidal hipofizektomi, takip	7.06.2017	S	Sellada post-op değişiklik, sekonder granülasyon dokusu	27.03.2017	146,7	88,13
15	29, E	2013'te sol MTS nedeniyle opere	11.10.2017	K	Yok	22.09.2017	40,35	
16	68, E	Hepatik ensefalopati, siroz	2.01.2018	K	Parsiyel empty sella	13.11.2017	20,9	
17	54, K	Venöz sinüs trombozu	8.09.2017	K	Yok	16.08.2017	56,75	
18	34, E	Epilepsi	2.01.2018	K	Yok	29.12.2017	29,5	
19	45, E	Hipofiz adenomu ile üç kez opere, nüks şüphesi	11.11.2017	S	Mart 2017'de çıkarılan kitleden rezidü adenom	19.10.2017 10.11.2017	25,8 28,6	
20	30, E	Akciğer ca, panhipopituitarizm, metastaz şüphesi	18.04.2017	K	Yok	11.04.2017	27,12	
21	48, K	Glioblastom	19.07.2017	K	Yok	17.07.2017	65,77	
22	47, E	Intrakranial kitle	30.05.2017	K	Yok	10.02.2017	18,13	
23	26, E	Epilepsi	9.05.2017	K	Yok	18.04.2017 19.04.2017	18,32 23,63	
24	55, E	Yürüme güçlüğü, konuşma bozukluğu. Dev prolaktinoma ile 2010'da opere.	17.11.2017	K	Empty sella	25.09.2017 17.10.2017	50,39 33,9	74,3
25	36, K	2000'den beri prolaktinoma ile takipli	12.04.2017	K	Parsiyel empty sella	1.02.2017	40,66	74,67
26	28, K	Epilepsi	9.05.2017	K	Yok	28.04.2017	36,77	
27	36, K	Skleroderma	13.10.2017	K	Parsiyel empty sella	29.09.2017	28,18	86,02
28	28, K	Meme ca. Kranial metastaz şüphesi	7.02.2017	K	Yok	16.01.2017	50,77	
29	43, K	Meme ca. Kranial metastaz şüphesi	17.05.2017	K	Yok	15.03.2017	48,15	
30	22, E	Epilepsi	3.07.2017	K	Yok	24.05.2017	85,58	
31	62, E	Post-op pineal tümör	11.05.2017	K	Yok	10.05.2017	57,89	
32	22, K	Epilepsi, mental retardasyon	23.08.2017	K	Yok	14.08.2017 14.08.2017	32,45 40,71	
33	43, E	2016'da frontal kitleden opere	8.06.2017	K	Yok	24.02.2017	24,6	
34	56, K	Klivusta plazmositom nedeniyle takipli	29.06.2017	K	Klivusta yayılım gösteren 58x45 mm lezyon, parsiyel empty sella	20.06.2017	42,89	
35	44, K	Hipofiz tümörü ile takipli, baş ağrısı	22.05.2017	S	Hipofizde solda 5,5 mm, sağda 2,5 mm adenom	9.05.2017	106,8	

Tablo-15 (devamı): 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

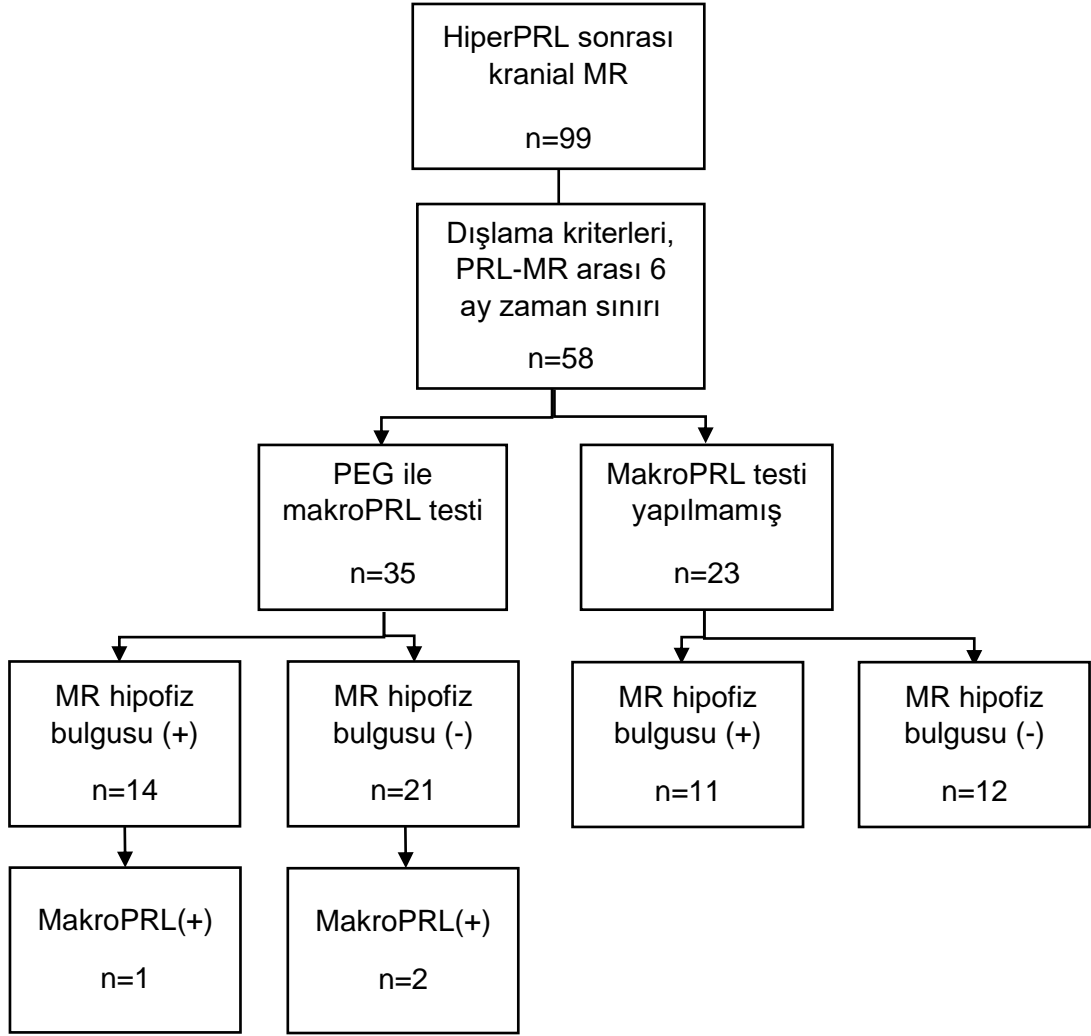
36	46, K	2015'te opere hipofiz adenomu, hemanjiyoperisitom	24.01.2017	K	Kavernöz sinüsler ve sella düzeyinde 39x19 mm nüks lezyon	12.01.2017	57,92	
37	23, K	Epilepsi	7.04.2017	K	Yok	6.04.2017	39,19	
38	9, K	Kraniofarenjiom, post-op hidrosefali	20.03.2017	K	Sol sellar ve suprasellar 40x22x41 mm kist	6.02.2017	114	
39	41, K	2016'da 4 mm çaplı hipofiz mikroadenomu ile takipli	24.03.2017	K + S	Hipofizde kalınlaşma, parsiyel empty sella	22.03.2017	114,5	8,29
40	42, E	Nüks lenfoma ile takipli, baş ağrısı	23.08.2017	K	Yok	2.02.2017	19,06	
41	48, K	Opere meme ca	17.07.2017	K	Yok	20.04.2017	48,95	
42	20, K	Epilepsi	1.02.2017	K	Yok	31.01.2017 1.02.2017 1.02.2017	78,38 37,45 54,19	
43	26, K	Opere hidrosefali	4.12.2017	K	Yok	21.09.2017	34,6	
44	22, E	Epilepsi	2.03.2017	K	Yok	27.02.2017 02.03.2017	42,27 86,03	
45	62, E	Suprasellar kitle, intrakranial kordoma ve renal kitle	23.03.2018	K	Sellar ve suprasellar yerleşimli 5x4,5 cm kitle	1.11.2017	22,6	
46	18, K	Prolaktinoma ile dış merkezde takipli, nöbet ve baş ağrısı	28.06.2017	K	Yok	21.03.2017	61,58	72,23
47	26, K	Kraniofarenjiyom ile opere	9.05.2017	K	Post-op operasyon lojunda heterojen görünüm, rezidü doku	5.04.2017	39	
48	18, K	Hipofiz adenomu ile takipli gebede baş ağrısı	16.08.2017	K	Hipofizde boyut artışı ve hemoraji	23.05.2017 20.07.2017	77,11 105,65	53,51 65,16
49	0, E	Prematürite ve konvülsiyon	2.10.2017	K	Yok	10.08.2017	87,1	
50	1, E	Febril konvülsiyon	6.07.2017	K	Yok	28.06.2017	22,54	
51	19, K	Baş ağrısı, görmede bulanıklık	14.08.2017	K	Yok	8.08.2017	26,39	
52	45, K	Epilepsi, TIA	11.10.2017	K	Yok	14.08.2017	35,56	
53	19, K	2016'da tanılı hipofiz adenomu	23.09.2017	S	Hipofizde büyüme, hipofiz sapı yukarı deplase ve sağda 6 mm nodül	11.09.2017	74,59	
54	21, E	Baş ağrısı, suprasellar nörositom ile Ekim 2017'de opere	10.11.2017	K	Erken post-op değişiklikler ve bası bulgusu	2.11.2017	21	
55	44, K	2016'da kraniofarenjiom tanılı. Hipofiz adenomu şüphesi	4.01.2018	K + S	Sellar orijinli, yayılım gösteren 5,5x4,5 cm lezyon	7.11.2017	40,8	
56	13, E	MC Cune Albright sendromu	17.11.2017	K	Yok	8.11.2017	33	
57	72, E	2017'de mide ca ile total gastrektomi, baş ağrısı	11.05.2018	K	Hipofiz yüksekliği artmış ve stalk sağa deviye. Hipofiz makroadenomu ile uyumlu	20.11.2017	21,9	81,3

Tablo-15 (devamı): 2017 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

58	55, E	Suprasellar dev prolaktinoma ile takipli, 28.12.2017'de hidrosefali için şant operasyonu	5.01.2018	K	Sellar orijinli, çevre dokulara yayılan 5,5x5,5 cm makroadenom	22.12.2017 28.12.2017	27846 15676	
59	18, E	Epilepsi	25.12.2017	K	Yok	18.12.2017	42,4	

(MR türü) K: Kranial MR, **S:** Sella (hipofiz) MR; **(Yaş, cinsiyet) K:** Kadın, **E:** Erkek; **Ca:** Kanser, **HiperRPL:** Hiperprolaktinemi, **SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus, **MTS:** Mezial temporal skleroz, **MS:** Multipl Skleroz, **Post-op:** Operasyon sonrası, **TIA:** Geçici iskemik atak.

Veriler 2019 yılında 1182 hiperprolaktinematik birey için aynı kriterlere göre ayıklandığında, erişkin ve çocuk ruh sağlığı bölümlerinde takipli 35 hasta çıkarılarak, PRL ölçümünden sonra kranial MR tetkiki bulunan toplam 99 hastanın 64'ü incelemeye alındı. Hiperprolaktinemi saptanması ile kranial MR çekim süresi arasındaki zaman farkı 6 aya sınırlandırıldığında, kişi sayısı 58 olarak yeniden belirlendi. Dolayısıyla hiperprolaktinemisi saptanan bireylerin %4,9'u bu analize dahil edildi. 2017 yılına göre daha düşük olan bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,477$). Bu 58 hastadan 25'inin kranial MR'ında hipofiz ile ilgili bulgu görülürken, 35'inde PEG presipitasyonunun uygulanmış olduğu tespit edildi. MakroPRL analizi yapılan bu bireylerin 14'ünün kranial MR görüntülemesinde patolojik hipofiz bulgusu yer almaktaydı. Makroprolaktinemisi saptanan üç hastadan birinde hipofiz mikroadenomu bulunmaktaydı. Kalan iki hastanın kranial MR raporlarında hipofiz ile ilişkili bulguya rastlanmadı (Şekil-14). Değerlendirmeye alınan 58 bireyin klinik özellikleri ile PRL, makroPRL ve kranial MR tetkik sonuçları Tablo-16'da detaylı olarak listelenmektedir.



Şekil-14: 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial MR tetkiki bulunan hastalarda makroprolaktinemi ve hipofiz bulgularının dağılımı. **HiperPRL:** Hiperprolaktinemi, **MakroPRL:** Makroprolaktinemi, **(+):** Var, **(-):** Yok

Tablo-16: 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

Hasta no	Yaş, cinsiyet	Tanı/ön tanı	Kranial/ Sella MR çekim tarhi	MR türü	MR hipofiz bulgusu	PRL/ MakroPRL çalışma tarhi	PRL (ng/mL)	Recovery (%)	Post-PEG PRL (nd/mL)
1	22, K	Tuberoskleroz ve epilepsi	17.11.2019	K	Yok	27.06.2019	79,3	66,5	52,7
2	56, E	Opere oligodendrogliom, konuşma bozukluğu	9.06.2019	K	Yok	7.01.2019 17.04.2019	32,8 24,2		
3	34, K	MS atak	16.11.2019	K	Yok	09.05.2019	107,6	81,3	87,5
4	53, K	Hipofiz adenomu ve renal transplant hastasında çift görme	21.07.2019	K	Yok	10.07.2019	26,4		

Tablo-16 (devamı): 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

5	55, E	Epilepsi	13.03.2020	K	Yok	24.10.2019 25.10.2019	62,6 52,3	70,4	44,1
6	45, E	2000'de hipofiz tümöründen opere, baş ağrısı	3.11.2019	S	Sellayı ekspansiyon edip suprasellara uzanan, stalkı deviyeye eden, yayılım gösteren 35x32x29 mm kitle	18.10.2019 25.10.2019	2908,3 22,3	89,1	19,9
7	54, K	Ani başlangıçlı nistagmus	15.09.2019	K	Yok	19.03.2019 26.08.2019	62,9 55,5		
8	34, E	Glioblastom kontrol	18.03.2019	K + S	Yok	14.01.2019	20,4	76,8	15,7
9	49, K	Post-op menenjiyom	7.12.2019	K	Yok	03.12.2019	46,4	76,3	35,4
10	51, K	Epistaksis, bulanık görme, erken menapoz ve galaktore	25.12.2019	K	Hipofiz solundan kavernöz sinüse uzanan, klivusu invazyon eden 25x15 mm lezyon	12.12.2019 26.12.2019	34,5 36,6	73,1	25,2
11	27, E	Epilepsi	25.10.2019	K	Yok	24.10.2019	31,3	60,9	19,1
12	37, E	Epilepsi	25.03.2019	K	Yok	26.03.2019	24,2	69,2	16,7
13	34, K	Dirençli epilepsi	11.09.2019	K	Yok	11.09.2019	236,5	74,3	175,8
14	20, K	T hücreli lenfoma. Baş ağrısı, ense sertliği	25.11.2019	K	Yok	25.10.2019	29,7		
15	53, E	Opere mesane ca, metastaz şüphesi	26.08.2019	K	Parsiyel empty sella	18.06.2019	31,1	57,2	17,8
16	40, E	1 Haziran'da dış merkezde astrositom ile opere	23.09.2019	K	Parsiyel empty sella, optik sinir çevresinde genişleme	27.06.2019	19,5		
17	62, E	Multipl myelom klivus kökenli plazmositom	6.05.2019	K + S	Hipofiz sol lateralde kavernöz sinüse ve klivus önüne uzanan lezyon	4.03.2019 25.04.2019	68,5 175,2	67,8	46,4
18	48, K	Meme ca, metastaz şüphesi	23.07.2019	K	Yok	26.04.2019 22.05.2019	44,6 51,7	47,2	24,4
19	59, E	2016'da menenjiyom ile opere. Epilepsi	27.09.2019	K	Yok	07.09.2019	101,3	10,3	10,1
20	38, K	Baş ağrısı, hiperprolaktinemi	20.04.2019	K + S	Hipofiz sağ infero-lateralde 7 mm lezyon. Sella tursika tabanında deformasyon	10.04.2019	69,7	86,9	60,6
21	26, K	Epilepsi	3.05.2019	S	Yok	02.01.2019	26,4		
22	65, K	Post-op klivus menenjiyoma	8.02.2019	K	Klivustan kavernöz sinüs, optik kanal ve duralara uzanan rezidü kitle	06.02.2019	36,3	79,5	28,9
23	46, E	Kraniofarenjiom nedeniyle opere	8.08.2019	K	Suprakiazmatik alan sağında 20x11 mm lezyon	25.02.2019 28.05.2019	36,8 23,2		

Tablo-16 (devamı): 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

24	39, K	Romatoid artrit ve prolaktinoma ile takipli	16.08.2019	S	Yok	4.04.2019 16.08.2019	29 34,6	81,8	28,3
25	23, K	FMF, pyoderma gangrenozum, baş ağrısı	18.07.2019	K	Yok	10.05.2019	51	45,3	23,1
26	16, E	Görmede azalma, hipofiz makroadenomu (3x2 cm) ile 03.09.2019'da opere	3.09.2019	K + S	Sella sağında 8 mm, önde 11 mm rezidü hipofiz dokusu, stalk deviye ve optik kiazma atrofik	16.07.2019 3.09.2019	457,6 556,9		
27	34, E	Nöbet geçirme	19.03.2019	K	Yok	14.02.2019	34,4		
28	33, K	Sarkoidoz, sağ santral fasiyal paralizi. Nörosarkoidoz ön tanısı	29.12.2019	K	Rezidü kronik granülatöz hastalık, parsiyel empty sella	12.12.2019	37,2		
29	23, K	Ani görme kaybı. Multipl skleroz şüphesi	23.01.2019	K	Yok	22.01.2019	72	80,6	58
30	48, K	Transsfenoidal ve 7.11.2015'te transkranial cerrahi	24.06.2019	K	Sellar bölgeden kavernoza ve sfenoid sinüse uzanan, kistik alanlı rezidü/nüks	12.02.2019	36,9		
31	13, E	Post-op kitle, epilepsi	22.01.2019	K	Parsiyel empty sella	22.01.2019	19,4		
32	21, E	Enfarkt şüphesi	7.03.2019	K	Yok	06.03.2019	20		
33	19, K	Post-op 3. ventrikül içi kitle	17.12.2019	K	Yok	14.11.2019 6.12.2019	86,5 119,2	80	69,2
34	57, E	Pre-op dev hipofiz ve menenjiom	27.09.2019	K + S	Suprasellar hipotalamo-hipofizer aksı dolduran 5 cm lezyon. Optik kiazmada elevasyon	19.08.2019 6.09.2019	22,5 23,4	78,1 84,4	17,6 19,7
35	28, K	2017'de kraniyofarenjiom ile opere, kontrol	8.04.2019	K	Sellar ve suprasellar düzeyde kistik nüks kitle	22.01.2019 29.03.2019	57,8 63,8		
36	27, E	Kafa travması	14.05.2019	K	Yok	10.05.2019	29,1	72,6	21,1
37	73, E	Akciğer ca. Sol insüler metastaz ile opere	8.10.2019	K	Yok	03.10.2019	19,6		
38	75, K	Hiperprolaktinemi ve hiponatremi ile adenom şüphesi	21.02.2019	K + S	Empty sella	19.02.2019	41,7	90,9	37,9
39	70, E	Kraniyofarenjiyom ile 2018'de opere	4.02.2019	K	Yok	21.01.2019	19,3		
40	36, E	Akut lösemi ile takipli, sağ kolda uyuşma	29.03.2019	K	Yok	24.01.2019	32,9	96	31,6
41	39, E	Lenfoma, kavernoza sinüs tutulumu şüphesi	10.03.2019	K	Yok	31.01.2019	59,7		
42	51, K	Mart 2019'da opere astrositom	29.07.2019	K	Yok	17.04.2019	28,5		
43	46, K	Epilepsi	9.10.2019	K	Yok	07.10.2019	40,5	45,4	18,4

Tablo-16 (devamı): 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

44	69, E	Renal karsinom metastazı ile 2018'de opere	14.06.2019	K	Yok	25.02.2019	20,9	74,3	15,5
45	43, K	Pre-op hipofiz adenomu	03.04.2019	S	Sellar bölgede 24x20x21,5 mm makroadenom. Optik kiazma süperiora deviye.	12.03.2019	31,5	79	24,9
46	58, K	Epilepsi	12.02.2019	K	Yok	12.02.2019	73,5	76,2	56
47	15, E	Görme kaybı, senkop, panhipopituarizm, sık su içme ve idrara çıkma	22.02.2019	K + S	Adenohipofiz yüksekliği artmış, optik kiazma ve infundibulumda kalınlaşma, suprasellar germinom	21.02.2019	51,7	91,5	47,3
48	46, E	Cinsel isteksizlik, göz hareketinde zorluk. Dış merkez hipofiz adenomu tanılı	26.03.2019	S	Hipofiz solunda 12x8 mm suprasellar sisternaya uzanan makroadenom	6.03.2019 26.03.2019	106,4 103,2	80,5	85,6
49	27, K	Baş ağrısı, galaktore, adet düzensizliği ile dış merkez adenom tanısı. Mayıs 2019'da opere	28.03.2019	S	Hipofiz sağ lateralde 26x21 mm kistik lezyon (hemorajik makroadenom şüphesi) Suprasellar sisterna oblitere	25.03.2019	692,6		
50	44, E	Hiperprolaktinemi ile prolaktinoma şüphesi	5.12.2019	K + S	Hipofiz sağ pars intermediada 3x1,5 mm mikroadenom	26.06.2019 20.09.2019	28,4 58,8	16,6	4,7
51	28, K	Sağ kolda güçsüzlük	11.11.2019	K	Sellar bölgede 24x17 mm kistik/ hemorajik alan	29.05.2019	92,7	77,2	71,5
52	25, K	Hiperprolaktinemi ile hipofiz adenomu şüphesi	11.06.2019	S	Yok	29.05.2019	58,7	81	47,6
53	30, K	Baş ağrısı, hipofiz adenomu şüphesi	7.08.2019	S	Hipofiz santralde başlayıp hipotalamo-hipofizer aksı dolduran 25 mm kistik ağırlıklı kitle	22.07.2019	141,5		
54	21, E	Elde güçsüzlük, miyotoni	23.08.2019	K	Yok	23.08.2019	26	86,8	22,6
55	72, K	Hiponatremi, hiperprolaktinemi	07.09.2019	S	Hipofiz solunda 2 mm fokal lezyon, parsiyel empty sella. Hipofiz kalınlığı 5 mm	03.09.2019	175,4	77,5	136
56	28, K	Hiperprolaktinemi ile hipofiz adenomu şüphesi	15.11.2019	K	Yok	27.09.2019	277		
57	41, K	Galaktore, antipsikotik ilaç kullanımı, hipofiz adenomu şüphesi	20.11.2019	S	Hipofiz kalınlığı artmış	14.10.2019	28,8		

Tablo-16 (devamı): 2019 yılında hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial manyetik rezonans tetkiki bulunan hastaların sonuçları

58	24, E	Görmede azalma, sağ gözde dışa kayma, insidental suprasellar kitle	8.01.2020	K + S	Sellar düzeyden çevre yapılara uzanan aksiyal 64x60 mm, koronal 70x50 mm gros kitle	26.12.2019	17446		
----	-------	--	-----------	-------------	---	------------	-------	--	--

(MR türü) K: Kranial MR, **S:** Sella (hipofiz) MR, **K+S:** Eşzamanlı kranial ve sella MR çekimi, **(Yaş, cinsiyet) K:** Kadın, **E:** Erkek; **Pre-op:** Operasyon öncesi, **Post-op:** Operasyon sonrası, **Ca:** Kanser, **FMF:** Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Refleks test uygulaması, Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında hayata geçirilen “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi”nde yer almış ve hastanın ilk laboratuvar sonucuna göre, belli algoritmalar dahilinde yeni testlerin eklenmesi olarak tanımlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı’nda 2009 yılından beri çalışılmakta olan makroPRL testi, 2018 yılı Ekim ayından itibaren refleks test olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada PRL ve makroPRL test sayıları, tespit edilen makroprolaktinemi vakaları ve kranial MR tetkik sıklığındaki değişim retrospektif olarak incelenerek, refleks test uygulamasının etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız yıllara göre iki ayrı dönemde incelendiğinde, 2019 yılında çalışılan PRL numune sayısının 2017’ye göre %15,4 arttığı tespit edilmiştir. Bu durum, hastaneye başvuru sayısı ve test istem sıklığındaki artışla ilişkilendirilmiştir. PRL testi çalışılan bireylerin yaş ortalamaları ve total PRL düzeyleri açısından, belirtilen iki yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki yılda da PRL testinin kadınlarda, erkek ve çocuklara göre daha sık çalışıldığı belirlenmiştir. Hiperprolaktinemi sıklığı açısından 2017 ve 2019 arasında genel anlamda bir farklılık gözlenmemesine rağmen, erişkin erkeklerde 2019 yılında anlamlı düzeyde bir azalma olmuştur ($p=0,003$). Cinsiyetler arasındaki farklılığa bakıldığında, 2017 yılında erişkin erkeklerde kadınlara göre, 2019 yılında ise erkek çocuklarında kız çocuklarına göre daha yüksek oranda hiperprolaktinemi saptanmıştır ($p<0,001$). Tüm PRL testlerinde ve hiperprolaktinematik numunelerde çalışılan makroPRL testi oranının, 2019 yılında 2017 yılına göre anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo-7). 2017 yılında makroPRL test istemi bulunan numunelerden normoprolaktinematik olan %49’unun reddedilmesi ve yalnızca yarısının çalışılması, refleks test uygulaması gibi bir kararın doğruluğunu ve verimliliğini ortaya koymuştur. Bu şekilde belirlenen şartları sağlayan her numunede, test istemine gerek

duymaksızın makroPRL testinin çalıřılması ve dolayısıyla tanı algoritmalarında makroprolaktineminin daha erken ařamada farkedilmesinin sađlandıđı dūřunūlmektedir. MakroPRL testinin refleks test olarak çalıřılabilmesi için, kimlerin makroprolaktinemi konusunda taranması gerektiđi bilinmelidir. Literatūrde bu konuda farklı yaklařımlar bulunmaktadır. Uluslararası endokrinoloji derneklerinin hipofiz kılavuzlarında önerilen, asemptomatik tūm hiperprolaktinematik bireylerin makroprolaktinemi açısından deđerlendirilmesidir (11,12). Būyle bir durumda, semptom gūsteren bazı makroprolaktinematik kiřilerin uygunsuz tetkik ve tedavi sūrelerine maruz bırakılabileceđi akılda bulundurulmalıdır. Tarama konusunda bir diđer yaklařım, semptom olsun veya olmasın, tūm hiperprolaktinematik bireylerin makroPRL açısından taranmasıdır (108,109). MakroPRL ile ilgili en maliyetli yaklařım bu olmasına rađmen, ileri gūruntūleme ve tedavi yūntemlerinden kaçınılarak elde edilecek tasarrufun, artan laboratuvar harcamalarını fazlasıyla karřılayabileceđi ōngorūlmektedir (23). Bařka bir gūrūř ise, sadece belirli bir serum PRL konsantrasyonunun ūzerindeki numunelere makroPRL testinin uygulanmasıdır. İř yūkū ve maliyeti azaltması beklenen bu yaklařımda, total PRL dūzeyi için belirlenen net bir karar sınırı bulunmamaktadır (100). Uygun sınırın seçilmemesi, birçok vakanın gūzden kaçırılmasına neden olacaktır. Çok yūksek PRL seviyelerinin (>250 ng/mL) genellikle prolaktinoma gibi tablolarla iliřkilendirilmesi nedeniyle, makroprolaktinemi taramasında PRL ūst limitlerinin belirlenmesi ōnem kazanmaktadır (12). Hastanemizin Biyokimya Merkez laboratuvarında 2018 yılı itibariyle, makroPRL testinin uygulanacađı popūlasyonun belirlenmesi için laboratuvar uzmanı tarafından belirli kurallar geliřtirilmiřtir. Klinik kılavuzlardan ve literatūrdeki benzer yaklařımlardan (100) yola çıkılarak belirli PRL dūzeyi (kadınlarda 30-250 ng/mL, erkeklerde 20-250 ng/mL), PRL testi istenen birim ve uygun zaman aralıđı (yūksek recovery oranı saptananlarda en az bir yıl arayla) řartlarının sađlandıđı her hiperprolaktinematik numunede makroPRL testinin uygulanmasına karar verilmiřtir. Bu řartlar dahilinde 2019 yılında daha fazla kiřide makroPRL testi çalıřılarak, makroprolaktinemi nedeniyle hiperprolaktinemisi saptanan birçok

bireyde uygunsuz tanı ve tedavi yöntemlerine başvurunun engellendiği düşünülmektedir.

Hiperprolaktinematik bireylerdeki makroprolaktinemi sıklığı, kullanılan test kiti ve yöntem gibi birçok faktöre bağlı farklılık göstermesine rağmen, çoğu çalışmada %15-35 aralığında tespit edilmiştir (23). 27 ülkede hiperprolaktinematik bireylerle yapılan 67 çalışmanın (n=16951) incelendiği bir meta-analiz sonucunda, küresel makroprolaktinemi prevalansı %18,9 olarak belirlenmiştir (110). 2020 yılına kadar olan makroPRL çalışmalarının dahil edildiği bu analizde, makroprolaktinemi prevalansının sadece kadınların yer aldığı araştırmalarda her iki cinsiyeti içerenlere göre ve daha eski tarihli çalışmalarda güncel olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların yaş grubunun, örneklem büyüklüğünün veya kullanılan PEG türünün (PEG6000 veya PEG8000) ise prevalanslarda değişkenliğe sebep olmadığı ortaya konulmuştur. Amerikan Patologlar Birliği (CAP) ve UK NEQAS'tan elde edilen dış kalite kontrol verilerine göre, Birleşik Krallık ve ABD'deki laboratuvarların yaklaşık %20-40'ı makroPRL'ye yüksek etkileşimli, %10-20'si orta etkileşimli, %30-40'ı ise düşük etkileşimli PRL testlerini kullanmaktadır. Sadece bu bilgiden yola çıkılarak, Birleşik Krallık ve ABD'deki tüm hiperprolaktinematik vakaların yaklaşık %5-15'inin makroPRL varlığıyla açıklanabileceği düşünülmektedir (108). 2022 yılında yapılan bir çalışmada, PEG yöntemi ile değerlendirme şekli aynı olmasına rağmen, aynı hiperprolaktinematik gruptaki makroprolaktinemi sıklığı makroPRL'ye yüksek reaktif test kitiyle yapılan ölçümlerde %24,6 iken, düşük reaktif kit ile yapılan ölçümlerde %6,2 olarak belirlenmiştir (111). Bu farklılık, çalışılan PRL testinin makroprolaktinemi prevalansı üzerindeki etkisini göstermektedir. Sostarić ve ark. (100) makroPRL testinin yorumlanmasında kullanılan kriterlere göre makroprolaktinemi sıklığındaki değişimi hesaplamışlardır. Buna göre recovery oranının %40'ın altında, %60'ın altında ya da PEG sonrası PRL düzeylerinin referans aralığının içinde olmasına göre, tüm numunelerdeki makroprolaktinemi sıklığı sırasıyla %3,3, %8,8 ve %7,8 bulunmuştur. Sadece baz alınan değerlendirme yöntemi bile makroprolaktinemi prevalansında iki kattan daha büyük değişime sebep olmuştur. Literatürde makroprolaktinemi

sıklığının %4 oranında gözlemlendiği bir çalışma (57) olduğu gibi, %46 olarak saptanan bir çalışma da (14) bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar %46 gibi yüksek orandaki sıklığın, çalışmanın yapıldığı merkezdeki seçim yanlılığından kaynaklandığını ve gerçek insidansı yansıtmadığını öne sürmektedir (23,110). Bu merkezin başka laboratuvarların makroprolaktinemi şüphesi ile gönderdiği numuneleri analiz eden referans bir laboratuvar olması, bu ihtimali güçlendirmektedir. Nadir bir örnek olmakla birlikte, Sherazi ve ark. (112) hiperprolaktinematik 239 bireyde makroprolaktinemi sıklığını %60,7 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada total PRL düzeyi 200 ng/mL'nin altında olan numunelere makroPRL testi uygulanmış ve sonuçların değerlendirilmesi PEG sonrası monomerik PRL referans aralığına göre yapılmıştır. Türkiye'de 2008-2019 yılları arasında makroPRL ile ilgili yapılan çalışmalarda, kullanılan immünoassay, demografik grup ve değerlendirme yöntemine göre değişmekle birlikte, hiperprolaktinematik bireylerdeki makroprolaktinemi sıklığının %8 ile %41,2 arasında olduğu görülmüştür (36,62,63,113–117). Bizim çalışmamıza göre, hiperprolaktinemisi olanlarda makroprolaktinemi sıklığı 2017 ve 2019 yıllarında sırasıyla %28,9 ve %16,3 tespit edilmiştir. Her iki yılda da literatürde belirtilen aralıkta yer alan prevalansın 2019 yılında anlamlı derecede azalmasında, makroprolaktinemi değerlendirmesi için recovery oranına ilave olarak PEG sonrası monomerik PRL düzeylerinin kullanımının etkili olduğu düşünülmüştür.

Antipsikotik kullanımının makroPRL oluşumuna etkisi konusunda yapılan iki çalışmada, psikoz ve hiperprolaktinemisi olan hasta grubunda makroprolaktinemi sıklığı %43 ve %54 oranlarında bulunmuştur (41,70). Her iki çalışmada da makroPRL düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiş ve total PRL'nin %30'undan fazla olması makroprolaktinemi olarak adlandırılmıştır. Makroprolaktinemi için belirlenen düşük karar sınırının yanı sıra, ELISA metodunun validasyonunun gerçekleştirilmediği bildirilmiştir. Antipsikotik kullanan 98 kadının dahil edildiği başka bir çalışmada, recovery oranı (<%60) kullanılarak yalnızca iki (%2) bireyde makroprolaktinemi saptanmıştır (118). Bizim analizimizde ise, refleks test uygulamasının ilk zamanlarını temsil eden 2019 yılının başlarında, oldukça sık PEG presipitasyonu uygulanan erişkin ve

çocuk ruh sağlığı servislerinde neredeyse hiç makroprolaktinemi vakasına rastlanmamıştır. Psikiyatrik hastalarda sık kullanılan bazı ilaçların hiperprolaktinemiye neden olması, bu bireylerde direkt makroPRL testinin çalışmasına neden olmuştur. Bu durum farkedilince, refleks test çerçevesinde belirlenen kurallara, ruh sağlığı birimlerine bağlı hastalarda makroPRL testinin çalışılmaması sınırı getirilmiştir. Kurala rağmen bazı bireylerde makroPRL testinin çalışıldığına gözlenmesi, algoritmaların otomasyon sistemlerine tanımlanmaması ve kullanıcı bağımlı olması ile ilişkilendirilmiştir.

Makroprolaktinemi üzerine yapılan çalışmaların çoğu, hiperprolaktinematik sendrom semptomlarının daha fazla gözlenmesi ve PRL ölçümünün daha sık yapılması nedeniyle kadınlarda gerçekleştirilmiştir (19). Sadece kadınların dahil edildiği üç ayrı çalışmada, hiperprolaktinemide makroprolaktinemi sıklığının %36,9, %37,3 ve %41,2 olduğu saptanmıştır (63,114,116). Hiperprolaktinematik erkek bireylerle yapılan çalışmalarda ise, makroprolaktinemi prevalansı genellikle %10 gibi düşük düzeylerde seyrederken (113,119), %50 oranının bildirildiği bir araştırma da mevcuttur (120). Hiperprolaktinemisi olan 1752 kadın ve 337 erkeğin dahil edildiği bir analizde kadınlarda makroprolaktinemi görülme sıklığının, erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla %24 ve %12) (23). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerdeki oran sırasıyla %27,3 ve %13,8 şeklinde dağılım göstermiştir (62). Makroprolaktinemi genel olarak kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, cinsiyetler arasında sıklık açısından anlamlı bir farkın saptanmadığı araştırmalar da bulunmaktadır (121). Hattori ve ark. (55) sağlıklı kadın ve erkek popülasyonda makroprolaktinemi prevalansını sırasıyla %3,86 ve %3,13 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hiperprolaktinematik kadınlarda makroprolaktinemi sıklığı 2017 yılında %31,4 iken, 2019 yılında %18 bulunmuştur. Hiperprolaktinemisi olan erkeklerde ise, 2017 ve 2019 yıllarında sırasıyla %22,4 ve %14,5 olarak belirlenmiştir. Literatürdeki çoğu çalışmaya benzer şekilde, kadınlarda makroprolaktinemi prevalansının erkeklerden daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı

saptanmıştır. Her iki cinsiyetin de 2019 yılındaki makroprolaktinemi sıklığı 2017'ye göre düşük olmasına rağmen, yıllara göre azalma yalnızca kadınlarda anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İki ayrı yılda iki farklı makroprolaktinemi değerlendirme yönteminin kullanılmasının bu düşüşte etkili olabileceği düşünülmektedir.

Belirli yaş gruplarında makroprolaktinemiye daha sık rastlandığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Toldy ve ark. (122) hiperprolaktinematik 254 kadını yaş gruplarına göre 30 yaş altı, 30-45 arası ve 45 yaş üstü olarak üç ana gruba ayırmış ve her gruptaki makroprolaktinemi sıklığını sırasıyla %16, %28 ve %42 olarak tespit etmişlerdir. Hattori ve ark. (55) makroPRL testi uyguladıkları 1330 kişiyi yaşa göre 18-39, 40-59 ve 60-73 şeklinde gruplandırmış ve makroprolaktineminin en yüksek sıklıkta görüldüğü yaş aralığının 40-59 olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumun, yaşlanmayla birlikte immün toleransın azalması, PRL'nin antijenik yapısının değişebilmesi ve dolayısıyla antikör oluşumunun kolaylaşmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda, 2017 ve 2019 yıllarının ikisinde de makroprolaktinematik bireylerin yaş ortalaması 33 iken, vakaların en büyük kısmının 20-30 yaş aralığında yer aldığı görülmüştür. Endokrinoloji polikliniklerine hiperprolaktinemi şüphesi ile daha çok genç nüfusun başvurması ve bu bireylerde PRL ve makroPRL testinin daha sık çalışılması, bu yaş dağılımını açıklamaktadır. Her iki yılda da makroprolaktinematik kadınların yaş ortalaması, erkeklerin yaş ortalamasından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışılan makroPRL test sayısı her yaş grubunda orantılı olmadığı için, yaş aralıklarına göre makroprolaktinemi sıklığı ayrıca değerlendirilmiştir. Buna göre, 2017 ve 2019 yıllarında makroprolaktineminin en yüksek oranda görüldüğü yaşlar, sırasıyla 20-30 ve 0-10 yaş aralıkları olarak belirlenmiştir. Gerçek hiperprolaktinematik bireylerle yaş açısından karşılaştırma yapıldığında, 2017 yılında makroprolaktinematik bireylerin yaş ortalamalarının anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, 2017 yılında kadınlarda ve 2019 yılında çocuklarda makroprolaktinematik bireylerin yaş ortalamalarının gerçek

hiperprolaktinematiklerden daha düşük olması, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Literatürde çocuklarda makroprolaktinemi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Vanbesien ve ark. (123) idiyopatik hiperprolaktinemisi olan, yaşları 13 ila 15 arasında değişen ikisi kız dört adolesanda makroprolaktinemi varlığını araştırmışlardır. PEG yöntemi ile düşük recovery oranları (%R<50) saptanan çocukların tamamında, immünpresipitasyon ile IgG-PRL formunda makroprolaktinemi tanısı konulmuştur. Fabre-Brue ve ark. (124) hiperprolaktinemi nedeniyle iki yıl boyunca araştırılan, klinik ve nöroradyolojik bulgusu olmayan 12 yaşından küçük dört çocukta, GFC ile makroPRL baskınlığını göstermişlerdir. Fideleff ve ark. (125) 11-18 yaş aralığında asemptomatik hiperprolaktinemisi olan beş adolesanın hepsinde makroprolaktinemi varlığını GFC ile ortaya koymuşlardır. Bu çocuklar üç aylık periyotlarla 8 yıl boyunca takip edildiğinde, hiperprolaktineminin bromokriptin tedavisine yanıt vermediği, fakat herhangi bir fonksiyonel bozukluğun da tabloya eklenmediği gözlenmiştir. Çocukların dahil edildiği diğer çalışmalarda, erken puberte, menstrual anormallik veya boy kısalığı gibi endokrinopatilerin eşlik ettiği makroprolaktinemi vakaları gözlenmiştir (43,44,126,127). Sınırlı sayıda çocuğun dahil edildiği bu çalışmaların hiçbirinde, çocuk yaş grubunda makroprolaktinemi görülme sıklığına değinilmemiştir. Yaptığımız retrospektif analiz sonucunda, 2017 yılında 18 yaş altı hiperprolaktinematik bireylerde (n=10) makroprolaktinemi prevalansı %20 iken, 2019 yılında (n=112) bu oran %12,5 olarak tespit edilmiştir. Makroprolaktineminin saptandığı en küçük yaş 2017 yılında 15, 2019 yılında 7 olarak belirlenmiştir. 2017 yılında kız çocuklarında, 2019 yılında ise erkek çocuklarında daha yüksek sıklıkta makroprolaktinemi gözlenmesine rağmen, her iki yılda da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2017 yılında çocuklarda makroprolaktinematik vaka sayısının düşük olması (n=2) göz önünde bulundurulmalıdır.

Makroprolaktinemi durumu, genellikle daha ılımlı PRL yüksekliklerinde gözlenmektedir. Çok yüksek PRL seviyeleri (>250 ng/mL gibi) genellikle prolaktinomalar ile ilişkilendirilmiştir (7,128). Smith ve ark. (76)

PRL düzeyi 700 mU/L'nin (33 ng/mL) üstünde olan 300 numuneyi PEG sonrası PRL referans aralıklarına göre değerlendirdiğinde, makroprolaktinemi sıklığını %24 olarak bulmuştur. 1000 mU/L'nin (48 ng/mL) üstünde PRL değerlerine sahip numunelerde bu oran %19 iken, PRL düzeyi 2000 mU/L'yi (95 ng/mL) aşan numunelerde bu oran %8 olarak belirlenmiştir. 2089 hiperprolaktinematik numune ile yapılan bir çalışmada, total PRL değeri 700 mU/L'nin (33 ng/mL) altında seyreden hiperprolaktinematik bireylerde makroprolaktinemi sıklığı %27 olarak saptanmışken, 700-1000, 1000-2000, 2000-3000 ve >3000 mU/L (33-48, 48-95, 95-143 ve >143 ng/mL) şeklinde gruplanan diğer hiperprolaktinematik bireylerdeki makroprolaktinemi sıklığı anlamlı bir fark göstermeyerek %18-20 aralığında değişmiştir (23). Vallette-Kasic ve ark. (43) makroprolaktinemili 106 bireyden %91'inin serum PRL düzeyinin 100 ng/mL'den daha düşük olduğunu, çoğu hastada 20-60 ng/mL aralığında seyrettiğini gözlemlemişlerdir. 2022 yılında yapılan bir çalışmada, serum PRL konsantrasyonu belirli seviyelerin üstünde olan numunelerde makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi sıklığı karşılaştırılmıştır (97). Bunun için 40 ng/mL'den başlanarak total PRL için belirlenen sınır 10'ar arttırılmış ve en son 120 ng/mL'den daha yüksek PRL düzeyine sahip numuneler değerlendirilmiştir. Sonuçta sınır değer arttıkça, gerçek hiperprolaktinemi sıklığı giderek artarken, makroprolaktinemi sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. Işık ve ark. (62) makroprolaktinemisi olan 88 hastayı total PRL düzeylerine göre 30-59, 60-99, 100-199 ve >200 ng/mL olacak şekilde dört gruba ayırdıklarında, hastaların %36,4 (n=32) ile en yüksek payının 60-99 ng/mL aralığında olduğunu, sadece %12,5'lik (n=11) kesimin PRL düzeylerinin 200 ng/mL'yi aştığını saptamışlardır. Bu çalışmadaki aralıklara benzer biçimde, çalışmamızdaki hiperprolaktinematik numuneler PRL konsantrasyonuna göre 30-59, 60-99, 100-249 ve >250 ng/mL şeklinde gruplandırılarak makroprolaktinemi sıklıkları incelenmiştir. Refleks testin uygulanmadığı dönemde makroPRL testinin çalışılabileceği bir PRL üst sınırı bulunmadığı için, PRL konsantrasyonu 250 ng/mL'nin üstündeki numunelerde makroprolaktinemi sıklığı sadece 2017 yılında incelenmiştir. Buna göre 2017 yılında total PRL düzeyine göre, makroprolaktineminin en

yüksek sıklıkta saptandığı grup 60-99 ng/mL aralığı iken, 2019 yılında 30-59 ng/mL aralığı olarak belirlenmiştir. Her iki aralık da literatürdeki örneklere benzer şekilde, ılımlı hiperprolaktinemiye temsil eden bölgede yer almaktadır. Makroprolaktineminin en düşük sıklıkta gözlemlendiği serum PRL aralıkları ise, 2017 ve 2019'da sırasıyla >250 ng/mL ve 100-250 ng/mL olarak saptanmıştır. Bu durum, belirgin PRL yüksekliklerinde organik patolojilerin daha sık gözlenmesi ile tutarlı bulunmuştur. 2019 yılında cinsiyet ve yaş farketmeksizin, gerçek hiperprolaktinemisi olanların makroprolaktinematik bireylere göre daha yüksek PRL düzeylerine sahip olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken, 2017 yılında iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. 2019 yılında refleks test uygulaması ile uygun popülasyonda makroPRL testinin çalışılması, monomerik PRL konsantrasyonlarının değerlendirme kriterlerine dahil edilmesi ve böylece makroprolaktineminin daha doğru şekilde tespit edilmesi, makroprolaktinematik ve gerçek hiperprolaktinematik grupların PRL konsantrasyonları açısından literatüre paralel şekilde ayrılmasına katkıda bulunmuştur. Serum total ve PEG sonrası monomerik PRL sonuçlarının bireysel dağılımı ise, genel olarak iki yılda da benzerlik göstermiştir. Buna göre, gerçek hiperprolaktinemisi olanların total PRL düzeyleri 250 ng/mL'ye kadar dengeli bir şekilde dağılırken, makroprolaktinematik bireylerin PRL düzeylerinin daha hafif hiperprolaktinemiye temsil eden bölgede yığıldığı gözlenmiştir.

Uzun süre takip edilen makroprolaktinematik bireyler üzerinde yapılan araştırmalar, makroPRL baskınlığının değişken bir durum olmadığını ve yıllar boyunca benzer düzeylerde seyredebildiğini ortaya koymuştur (129). Makroprolaktinematik bireylerin 10 yıl boyunca izlendiği iki ayrı çalışmada, bu kişilerin klinik tabloları veya makroprolaktinemi durumlarında bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (130,131). Barth ve ark. (132) 2004-2017 yıllarını kapsayan retrospektif analizde, 52 bireyin birden fazla makroPRL test sonucu bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bu süreçte en az 6 en çok 10 defa PEG presipitasyonu bulunan toplam 14 kişi saptanmıştır. Farklı zamanlardaki makroPRL testleri 10 yıla kadar yayılan bu kişilerin çoğunda makroprolaktinemi durumu stabil seyrederken, bir kısmında değişiklik

izlenmiştir. Makroprolaktinemi yorumunda sadece recovery oranı ve tek bir karar sınırının kullanılmasının yanı sıra bu durum, diğer tıbbi durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle IgG yapıdaki PRL otoantikörlerinin, diğer endokrin bozukluklardaki antikörlerle etkileşime girmesinin makroprolaktinemi durumunu değiştirebileceği ifade edilmiştir. Japonya'da 654 hastane çalışanına uygulanan makroPRL testi sonucunda, 27 kişide makroprolaktinemi tespit edilmiş ve bu bireylerin 4 yıllık izlemlerinde makroPRL düzeylerinin stabil seyrettiği belirlenmiştir (133). Kalan 627 kişinin hiçbirinde, takip süresi boyunca makroprolaktinemi gelişmediği ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar ışığında, hiperprolaktinemi ile ilişkili semptomlar veya PRL konsantrasyonlarında önceki değerlere göre artış belirmediği sürece, makroPRL düzeylerinin yeniden değerlendirme yoluyla takip gerektirmediği düşünülmektedir (10,95). Çalışmamıza dahil edilen bireyler, 2017 yılında ve 2019 yılında birden fazla kez makroPRL testi çalışılmış olanlar ve hem 2017 hem de 2019 yılında makroPRL test sonucu bulunanlar olarak 3 grupta incelenmiştir. Bir yıl içinde birden fazla PEG presipitasyonu uygulanan kişi sayısının, 2019 yılında 2017 yılına göre %54 azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalmada, refleks test uygulaması ile iki makroPRL testi arasında belirlenen zaman sınırının (%R değerine göre 6 ay veya 1 yıl) etkili olduğu düşünülmektedir. Kullanıcı bağımlı olan refleks test algoritmasının otomasyon sistemine tanımlanması gerçekleştirildiğinde, tekrarlı makroPRL test sayılarının çok daha düşük olacağı tahmin edilmektedir. 2017 yılında birden çok sayıda makroPRL testi çalışılan bireylerin %92'sinin, 2019 yılındaki bireylerin ise %68'inin bütün ölçümlerinde makroprolaktinemi durumunun aynı olduğu belirlenmiştir. Sonuçların tutarlılık oranı oldukça yüksek olmasına rağmen, özellikle 2019 yılında literatürde belirtilen düzeylerden daha düşüktür. 2017 yılında sadece recovery oranına göre değerlendirme yapılırken, 2019 yılında monomerik PRL konsantrasyonunun da dahil edildiği daha detaylı bir yorumlama sistemine geçilmesi, bazı sonuçların daha ince bir ayırım ile farklı gruplandırılmasına sebep olmuştur. Bu nedenle sonuçlar arası uyumluluğun daha düşük saptandığı düşünülmektedir. Tüm sonuçları tutarlı ve gerçek hiperprolaktinemi lehine

olan bireylerin oranı, 2017 yılında %60 (n=50) iken, 2019 yılında %26 (n=10) olarak saptanmıştır. Bu da refleks test uygulamasından sonra, gerçek hiperprolaktinemisi tespit edilen bireylerde gereksiz PEG presipitasyonlarının büyük oranda önüne geçildiğini göstermektedir. İki ayrı yıl içinde en fazla sayıda olmak üzere dörder makroPRL testi bulunan bireylerden (n=7) biri hariç hepsinin bütün sonuçlarının, literatüre paralel şekilde makroprolaktinemi açısından birbiriyle tutarlı olduğu gözlenmiştir. Ölçümleri arasında tutarsızlık olan bireyin tek bir sonucunun recovery oranındaki %6'lık düşüş nedeniyle mikst tipte yer alması, aslında belirgin bir değişiklik olmadığını düşündürmektedir. Dört yıllık süreçte birden fazla makroPRL ölçüm sonucu bulunan 790 kişinin incelendiği 2020 yılına ait bir çalışmada, bireylerin yalnızca %3,8'inde (n=30) ölçümler arasında tutarsızlık olduğu saptanmıştır (95). %50 olarak tek bir karar sınırının kullanıldığı recovery oranları, %40 ve %60'a göre 3 ana grupta tekrar yorumlandığında, sonuçları arasında uyumsuzluk olan bireylerin oranı %0,38'e (n=3) düşmüştür. Bizim çalışmamızda, hem 2017 hem de 2019 yılında PEG presipitasyonu bulunan bireyler (n=63) incelenerek, %21'inin makroprolaktinemi durumunun iki yıllık zaman diliminde değiştiği belirlenmiştir. 2017 yılındaki makroPRL test sonuçları, 2019 yılındaki değerlendirme sistemine göre tekrar yorumlandığında, bu tutarsızlık oranı %8'e düşmüştür. Sonuçta literatürdeki çalışmalara benzer biçimde bizim analizimizde de, makroprolaktinemi durumunun genellikle stabil seyreden uzun süreli bir durum olduğu gözlenmiştir.

Genellikle asemptomatik ve benign seyirli olması nedeniyle, çoğu araştırmacı makroprolaktineminin kranial MR gibi ileri incelemeler veya dopamin agonisti gibi tedavi yöntemleri gerektirmediği kanısındadır (130). Olukoga ve Kane (134) retrospektif analizlerinde, MR veya BT ile kranial görüntülemesi gerçekleştirilen ve makroprolaktinemisi sonradan teşhis edilen bireylerin çoğunda radyolojik bulgu olmadığını gözlemlemiş ve makroprolaktinemi vakalarının yaklaşık %80'inin uygunsuz ileri araştırmalara maruz bırakıldıklarını savunmuşlardır. Literatürde makroprolaktinemisi farkedilmeyerek uygunsuz transsfenoidal hipofiz cerrahisi gerçekleştirilen

bazı vakalar da bildirilmiştir (135,136). Heald ve ark. (85) ise, hiperprolaktinemi nedeniyle endokrinoloji kliniklerine sevk edilerek, kranial MR görüntülemesi veya dopamin agonisti ile tedavisi gerçekleştirilen beş makroprolaktinematik vakanın, makroPRL testi yapılmadığı için uzayan tıbbi süreçlere maruz bırakıldıklarını göstermişlerdir. Bu bireylerden hipofiz mikroadenomu tespit edilen tek vaka, makroprolaktinemi tanısından sonra fonksiyone olmayan adenom şeklinde yeniden sınıflandırılarak ilaç kullanımı sonlandırılmıştır. Bu hastanın tedavisiz üç yıllık izlemi boyunca adenom boyutunda hiçbir ilerleme saptanmamıştır. Daha nadir görülmekle birlikte, makroprolaktinematik bireylerde de anormal kranial görüntüleme bulgularına rastlanabilmektedir. Gibney ve ark. (23) kranial görüntüleme yöntemlerinin uygulandığı makroprolaktinematik bireylerin %18'inin, gerçek hiperprolaktinemisi olan bireylerin ise %41'inin anormal hipofiz bulgusuna sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Makroprolaktinematik bireylerde hipofiz bulgularının görülme oranını Türkiye'deki bir çalışmada Tamer ve ark. (63) %26,7 olarak belirlemişken, aynı oranı Hauache ve ark. (14) %21,1, Valette-Kasic ve ark. (43) %17 olarak tespit etmişlerdir. Bazı makroprolaktinemi vakalarında hipofiz görüntülemesiyle saptanan anormallikler rastlantısal olup klinik önemi olmayabilir veya PRL ile bir bağlantısı olmayabilir. Bu durum monomerik PRL artışı olmamasına rağmen, hiperprolaktinemi ayrımı yapılmadığı için tanısal karışıklığa ve PEG presipitasyonu gibi basit bir testten önce, kranial MR gibi maliyetli tetkiklerin uygulanmasına neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda, hiperprolaktinemi tespitinden sonra kranial MR görüntülemesi bulunan bireyler incelenerek, makroPRL'nin refleks test olarak çalışılmasından sonra tanı süreçlerindeki değişim incelenmiştir. Buna göre, hiperprolaktinemi tespitinden sonra bir yıl içinde kranial MR incelemesi bulunanların hiperprolaktinematik bireylere oranı 2017 yılında %10,7 iken, 2019 yılında bu oranın %8,4'e düştüğü gözlenmiştir. Dışlama kriterleri çıkartılarak vaka sayısı sınırlandırıldığında bu oranların 2017 ve 2019 yıllarında sırasıyla %5,6 ve %4,9 olduğu saptanmıştır. Refleks test uygulamasından sonra hiperprolaktinematik bireylerde kranial MR çekim sıklığında azalma olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı

bulunmamıştır (p=0,477). Hiperprolaktinematik bireylerde kranial MR tetkikinden önce makroPRL testi çalışılan bireylerin oranı 2017 yılında %17 iken, 2019 yılında anlamlı derecede artarak %60'a yükselmiştir. Bu da refleks test uygulaması ile birlikte makroPRL testinin, klinik kılavuzlarda vurgulanan şekilde, ileri incelemeler yapılmadan önce uygulandığını göstermektedir. Bu şekilde makroprolaktinematik bireyler daha erken aşamada farkedilerek uygunsuz tetkik ve tedavi yöntemlerine başvurunun önemli ölçüde azaldığı tahmin edilmektedir. 2017 yılında makroPRL testi çalışılmadan kranial MR tetkiki yapılan hiperprolaktinematik bireylerin %69'unda, 2019 yılındaki bireylerin ise %52'sinde hipofizde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Analizimiz retrospektif olduğu için bu kişilerin makroprolaktinemi durumu bilinmemektedir. 2017 ve 2019 yıllarında kranial MR incelemesinden önce PEG presipitasyonu uygulanan bireylerde makroprolaktinemisi tespit edilenlerin oranı sırasıyla %10 ve ve %8,6 olarak belirlenmiştir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, anormal hipofiz bulgusuna sahip bireylerdeki makroprolaktinemi oranına bakıldığında, 2017 ve 2019 yıllarında sırasıyla %12,5 ve %7,1 olduğu görülmüştür. Ancak makroprolaktinematik birey sayısının yetersiz olması nedeniyle iki durumda da istatistiksel anlamlılığına bakılamamıştır.

Hiperprolaktinematik bireylerde makroprolaktinemi taramasının maliyet etkinliği üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır. Gibney ve ark. (23) hiperprolaktinematik bireylere uygulanan rutin makroPRL taramasının, PRL ile ilişkili harcamalarda %30'luk artışa neden olduğunu belirlemiştir. Makroprolaktinematik bireylerin yaklaşık %70'inde gerçekleştirilen uygunsuz radyolojik yöntemlerden kaçınılarak MR/BT'ye ilişkin masraflarda %15'lik, hiperprolaktinemiye yönelik tedavilerden kaçınılarak dopamin agonisti reçetelerinden kaynaklanan harcamalarda %17'lik bir düşüşün sağlanabileceği öne sürülmüştür. Buna göre, rutin makroprolaktinemi taramasının ileri tetkik ve tedavi yöntemleri açısından sağladığı tasarrufun, PEG yönteminden kaynaklı maliyet artışından çok daha fazla olduğu belirlenmiştir. Radyolojik yöntemlere başvuru hastaların görüntüleme maliyetlerinin incelendiği bir çalışmada, makroprolaktinematik bireylerin mali

giderlerinin, gerçek hiperprolaktinemisi olanlardan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (112). Bu durum, PEG yöntemi ile makroprolaktinemi tanısı konulan bireylerin, daha fazla ileri incelemeye maruz bırakılmaması ile ilişkilendirilmiştir. De Soarez ve ark. (84) gerçek hiperprolaktinematik (n=1139) ve makroprolaktinematik (n=654) bireylerin hiperprolaktinemi tanısını takip eden 6 ay içindeki hormon testleri, ileri radyolojik tetkikler ve dopamin agonisti tedavi maliyetlerini inceleyerek, iki grup arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Buna göre, tüm tetkik ve tedavi masraflarının birey sayısına oranlanması ile belirlenen kişi başı ortalama maliyet, 2007 yılının ekonomik şartlarına göre yapılan değerlendirme ile gerçek hiperprolaktinemide 425 \$, makroprolaktinemi varlığında 340 \$ olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, makroprolaktinemi tanısı konulduktan sonra bile hipofiz patolojisi için aktif bir klinik araştırmanın devam ettiği, bunun da altı aylık sürede 1646 uygunsuz tetkik ve 17 hastaya dopamin agonisti reçetelenmesi ile sonuçlandığı ve toplamda 222,538 \$ değerinde kaynak israfına yol açtığı gözlemlenmiştir. Testler için hastaneye gelen bireylerin ulaşım masrafları ve kaybettikleri zaman nedeniyle etkilenen üretkenlik maliyeti de hesaba katılınca, bu değer çok daha yüksek olacağı düşünülmüştür. Ülkemizde, 16 Mart 2023 tarihli ve 32134 sayılı Mükerrer Resmî Gazete’de yayımlanarak güncellenen Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT), PRL testi için hizmet başı işlem puanı 29,43 iken, kranial MR görüntülemesi için 273,42 olarak belirlenmiştir (137). Hastanemizde çalışılan PRL test sayısının geniş hacmi ve makroprolaktinemi nedeniyle yanıltıcı tanı yüzdesi göz önünde bulundurulduğunda, PRL testinin yaklaşık on katı maliyetteki kranial MR tetkikin uygunsuz kullanımı finansal açıdan ayrı bir önem kazanmaktadır. Gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması doğrultusunda, makroprolaktinemi ile ilgili tıp eğitiminin ve refleks test gibi uygun yaklaşımların yaygınlaşmasının kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir.

Sonuçta, bu çalışmada makroPRL testinin refleks test olarak kullanımından sonra uygun popülasyonda ve daha fazla kişide makroprolaktinemi analizinin yapıldığı saptanmıştır. 2017 ve 2019 yıllarında hiperprolaktinematik bireylerdeki makroprolaktinemi prevalansı, literatürde

tanımlanan oranlara benzer düzeyde tespit edilmiştir. Önceki çalışmalara paralel biçimde, ılımlı PRL artışlarında makroprolaktineminin daha sıklıkla gözleendiği belirlenmiştir. Çocuklarda makroprolaktinemiye dair verilerin azlığı göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada çocukların da değerlendirilmesinin literatüre anlamlı katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çocuklarda makroprolaktineminin azımsanmayacak sıklıkta gözlenmesi, bu konuda daha geniş çaplı araştırmaların gerekliliğini ortaya koymuştur. Ayrıca, makroprolaktinemi durumunun genellikle stabil seyretmesi nedeniyle, refleks test uygulamasından sonra çoklu makroPRL testlerinin büyük oranda önüne geçilebildiği gözlenmiştir. PEG presipitasyonu gibi basit, hızlı ve ucuz bir teknik ile hiperprolaktinemisi olan bireylerde makroprolaktineminin erken aşamada farkedileceği ve uygunsuz tanı ile tedavi süreçlerinin engellenebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hiperprolaktinematik bireylere uygulanan kranial MR görüntülemelerinde refleks test uygulamasından sonra bir azalma olduğunun saptanması, bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Refleks test uygulamasının otomasyon sistemine tanımlanması ile kuralların eksiksiz uygulanabileceği, doğru bireylerde makroPRL analizinin yapılacağı ve şimdilik laboratuvarımızda kullanıcı bağımlı olan bu sistemde vakaların atlanma ihtimalinin engellenebileceği öngörülmektedir. Makroprolaktineminin hiperprolaktinematik bireylerde oldukça sık gözlenmesi ve gerçek hiperprolaktinemiden ayrımının tanı süreçlerinde ayrı bir öneme sahip olması nedeniyle, bu konuda daha geniş ve prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Lippi G, Plebani M. Macroprolactin: Searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(4):519–22.
2. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, et al. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:28–32.
3. Rifai N, Chiu RWK, Burnham CAD, Young I, Wittwer CT. Pituitary Function and Pathophysiology. In: Holmes DT, Bertholf RL, Winter WE, editors. *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 7th ed. Missouri: Elsevier Health Sciences; 2022. 784–7.
4. Gürdöl F. Protein Yapılı ve Amino Asit Türevi Hormonlar. In: Ömer B, editor. *Tıbbi Biyokimya*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 411–2.
5. Lau C, Aw T. A Current Approach to Hyperprolactinemia. *Int Arch Endocrinol Clin Res*. 2019;5(1):1–8.
6. Kasum M, Orešković S, Čehić E, et al. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(6):719–24.
7. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1562–7.
8. Chang S, Copperman AB. New insights into human prolactin pathophysiology: Genomics and beyond. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(4):207–11.
9. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6(3):168–75.
10. Biagetti B, Ferrer-Costa R, Alfayate-Guerra R, et al. Macroprolactin: From laboratory to clinical practice. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2022;69(1):63–9.
11. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65(2):265–73.
12. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88.
13. Yu C, Fan F, Hu S, et al. Evaluation of autoantibodies and immunoglobulin G subclasses in women with suspected macroprolactinemia. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(11):1–7.
14. Hauache OM, Rocha AJ, Maia ACM, Maciel RMB, Vieira JGH. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol*. 2002;57(3):327–31.
15. Byrne B, O’Shea P, Barrett P, Tormey W. The Beckman Dxl 800 prolactin assay demonstrates superior specificity for monomeric prolactin. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):205–8.
16. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma

- and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(5):928–35.
17. Kiefer KA, Malarkey WB. Size heterogeneity of human prolactin in CSF and serum: experimental conditions that alter gel filtration patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46(1):119–24.
 18. Werder KV, Clemm C. Evidence for “big” and “little” components of circulating immunoreactive prolactin in humans. *FEBS Lett.* 1974;47(1):181–4.
 19. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(3):175–92.
 20. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12):1–24.
 21. Beda-Maluga K, Pisarek H, Romanowska I, et al. Ultrafiltration - an alternative method to polyethylene glycol precipitation for macroprolactin detection. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):1001–7.
 22. Beda-Maluga K, Pisarek H, Komorowski J, et al. Evaluation of hyperprolactinaemia with the use of the intervals for prolactin after macroforms separation. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(3):359–64.
 23. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3927–32.
 24. Aisaka K, Tsuchiya F, Sueta M, et al. Impact of macroprolactin on galactorrhea and the rate of patients possibly affected by macroprolactin. *Endocr J.* 2018;65(2):203–11.
 25. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):586–90.
 26. Rogol AD, Rosen SW. Prolactin of apparent large molecular size: the major immunoactive prolactin component in plasma of a patient with a pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(4):714–7.
 27. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril.* 1982;38(5):625–8.
 28. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(2):258–64.
 29. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med.* 1985;78(2):346–50.
 30. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril.* 1985;44(1):25–30.
 31. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, et al. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1226–9.
 32. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin—a “new” cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(5):429–32.
 33. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernández I, et al.

- Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):924–9.
34. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C. Immunoglobulin G subclasses and prolactin (PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3036–44.
 35. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol.* 2009;70(4):599–605.
 36. Dirican M, Açıkgoz HE, Sarandöl E. Evaluation of percentage recovery together with modified reference range in hyperprolactinemia. *Turkish J Biochem.* 2020;45(1):37–43.
 37. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: 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(3):252–8.
 38. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(5):438–45.
 39. Aw T, Lau C. The importance of macroprolactin in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Ser Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;3(3):75–9.
 40. Quynh NK, Langevin RH, McPhaul MJ, Hashim IA. Circulating macroprolactin exhibits molecular heterogeneity and is not exclusively an antibody complex. *Clin Chim Acta.* 2021;514:90–5.
 41. Zhenhua W, Haizhi C, Jing L, et al. Occurrence of macroprolactinemia in schizophrenia patients treated with risperidone or amisulpride. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2022;14(1).
 42. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(4):603–8.
 43. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):581–8.
 44. Nakano K, Moriyama T, Yasuda K, et al. Identification of IgG- κ type macroprolactin found in the serum of an 8-year-old girl. *Clin Chim Acta.* 2014;433:206–8.
 45. Hu Y, Ni J, Zhang B, et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(197):1–7.
 46. Hattori N, Nakayama Y, Kitagawa K, et al. Anti-prolactin (PRL) autoantibody-binding sites (epitopes) on PRL molecule in macroprolactinemia. *J Endocrinol.* 2006;190(2):287–93.
 47. Ribeiro CT, Louzada-Junior P, Silva-de-Sa MF. Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Activity and Plasma Levels of Monomeric Prolactin and Macroprolactin. *Endocrine, Metab Immune*

- Disord Targets. 2015;16(1):21–7.
48. Blanco-Favela F, Chavez-Rueda K, Leaños-Miranda A. Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;10(10):757–61.
 49. Blanco-Favela F, Quintal MG, Chavez-Rueda AK, et al. Anti-prolactin autoantibodies in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2001;10(11):803–8.
 50. Rufo E, Martinez-Couselo S, Jimenez-Anon L, et al. Marked geographical variation in the prevalence of macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(3):71–4.
 51. Larrea F, Escorza A, Granados J, et al. Familial occurrence of big-big prolactin as the predominant immunoreactive human prolactin species in blood. *Fertil Steril*. 1987;47(6):956–63.
 52. Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):725–42.
 53. Gautam K, Cherian K, Jose A, et al. Persistent idiopathic prolactin elevation merits macroprolactin estimation: A case report and review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(2):206–10.
 54. Hattori N. Macroprolactinemia: A new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003;92(3):171–7.
 55. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: Prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol*. 2009;71(5):702–8.
 56. Overgaard M, Pedersen SM. Serum prolactin revisited: Parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(11):1744–53.
 57. Jassam NF, Paterson A, Lippiatt C, Barth JH. Macroprolactin on the Advia Centaur: Experience with 409 patients over a three-year period. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(6):501–4.
 58. Leaños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1546–53.
 59. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, et al. Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: Prevalence and clinical significance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(4):201–5.
 60. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(4):863–6.
 61. Hattori N, Nakayama Y, Kitagawa K, et al. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies suppress PRL bioactivity in patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol*. 2008;68(1):72–6.
 62. Isik S, Berker D, Tutuncu YA, et al. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine*. 2012;41(2):327–33.
 63. Tamer G, Telci A, Mert M, et al. Prevalence of pituitary adenomas in

- macroprolactinemic patients may be higher than it is presumed. *Endocrine*. 2012;41(1):138–43.
64. Elenkova A, Abadzhieva Z, Genov N, et al. Macroprolactinemia in a Patient with Invasive Macroprolactinoma: A Case Report and Minireview. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:1–5.
 65. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S, et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine*. 2013;44(3):750–5.
 66. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2743–6.
 67. Lewandowski KC, Gasior-Perczak D, Kowalska A, Lewinski A. Coexistence of macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia in women with oligo-/amenorrhoea is associated with high risk of pituitary adenomas. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(5):385–7.
 68. Samson SL, Hamrahian AH, Ezzat S. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology disease state clinical review: Clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1427–35.
 69. Ertürk E. Makroprolaktinemi. In: *Hasta ve Hekimlerin Prolaktinoma Sorularına Yanıtlar*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 39.
 70. Park YM, Lee SH, Lee BH, et al. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2016;239:184–9.
 71. Akbulut ED, Ercan M, Erdoğan S, et al. Assessment of macroprolactinemia rate in a training and research hospital from Turkey. *Turkish J Biochem*. 2017;42(1):87–91.
 72. Schneider W, Marcovitz S, Al-Shammari S, Yago S, Chevalier S. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem*. 2001;34(6):469–73.
 73. Chen YJ, Song GZ, Wang ZN. A new criteria for screening macroprolactinemia using polyethylene glycol treatment combined with different assays for prolactin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(9):1788–94.
 74. Fahie-Wilson M, Bieglmayer C, Kratzsch J, et al. Roche Elecsys Prolactin II assay: Reactivity with macroprolactin compared with eight commercial assays for prolactin and determination of monomeric prolactin by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Lab*. 2007;53(7–8):485–92.
 75. Hekim C, Alfthan H, Leinonen JT, Stenman UH. Effect of incubation time on recognition of various forms of prolactin in serum by the DELFIA assay. *Clin Chem*. 2002;48(12):2253–6.
 76. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5410–5.
 77. Whitehead SJ, Cornes MP, Ford C, Gama R. Reference ranges for

- serum total and monomeric prolactin for the current generation Abbott Architect assay. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(1):61–6.
78. Krysiak R, Kowalska B, Szkróbka W, Okopień B. The Association between Macroprolactin Levels and Vitamin D Status in Premenopausal Women with Macroprolactinemia: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(8):446–50.
 79. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: a pilot study. *Endocrine.* 2016;53(1):291–8.
 80. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):336–41.
 81. McCudden CR, Sharpless JL, Grenache DG. Comparison of multiple methods for identification of hyperprolactinemia in the presence of macroprolactin. *Clin Chim Acta.* 2010;411(3–4):155–60.
 82. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: Application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem.* 2003;49(9):1504–9.
 83. Yang W, Guo Z, Zhou Y, et al. Optimization of a Screening Method for Macroprolactinemia. *J Chromatogr B.* 2021;1175:1–7.
 84. De Soárez PC, Souza SC, Vieira JGH, Ferraz MB. The effect of identifying macroprolactinemia on health-care utilization and costs in patients with elevated serum prolactin levels. *Value Heal.* 2009;12(6):930–4.
 85. Heald AH, Blantern E, Anderson SG, et al. Quantitative adjustment for macroprolactin is an integral part of laboratory assessment of hyperprolactinaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(6):376–80.
 86. Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN, Gibney J, Smith TP. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem.* 2006;52(7):1366–72.
 87. Landberg E, Wahlberg J, Rydén I, Arvidsson BM, Ekman B. Detection of molecular variants of prolactin in human serum, evaluation of a method based on ultrafiltration. *Clin Chim Acta.* 2007;376(1–2):220–5.
 88. Beda-Maluga K, Pisarek H, Komorowski J, et al. The detection of macroprolactin by precipitation and ultrafiltration methods. *Endokrynol Pol.* 2011;62(6):529–36.
 89. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol.* 2005;62(6):633–43.
 90. Ellis MJ, Livesey JH, Soule SG. Macroprolactin, big-prolactin and potential effects on the misdiagnosis of hyperprolactinemia using the Beckman Coulter Access Prolactin assay. *Clin Biochem.* 2006;39(10):1028–34.
 91. Chen Y, Wang H, Yang W, et al. A New Method of Using Polyethylene Glycol (PEG) Precipitation of Macroprolactin to Detect Genuine Hyperprolactinemia. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1169–74.
 92. Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP.

- Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: Evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem.* 2008;54(10):1673–81.
93. Germano L, Mormile A, Filtri L, et al. Evaluation of polyethylene glycol precipitation as screening test for macroprolactinemia using Architect i2000 immunoanalyser. *Immuno-Analyse Biol Spec.* 2005;20(6):402–7.
 94. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM, et al. Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine.* 2021;72(3):928–31.
 95. Jimenez-Anon L, Barallat J, Regidor D, et al. Assessment of intraindividual agreement in prolactin results after post-polyethylene glycol precipitation test for the estimation of macroprolactin. Should the precipitation procedure be repeated in the same patient? *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(1):E27–9.
 96. Yarman ES, Saygılı F, Çorapçioğlu D, et al. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020; 3.
 97. Lim MH, Ho CKM. Macroprolactin screening in 464 patients with hyperprolactinaemia. *Malays J Pathol.* 2022;44(2):261–7.
 98. Ram S, Harris B, Fernando JJR, Gama R, Fahie-Wilson M. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(3):256–9.
 99. Ram S, Fernando JJR, Acharya S, Gama R. Serum prolactin in human immunodeficiency virus infection. *Clin Lab.* 2004;50(9–10):617–20.
 100. Šostarić M, Bokulić A, Marijančević D, Zec I. Optimizing laboratory defined macroprolactin algorithm. *Biochem Medica.* 2019;29(2):346–51.
 101. Parlant-Pinet L, Harthé C, Roucher F, et al. Macroprolactinaemia: A biological diagnostic strategy from the study of 222 patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):687–95.
 102. Sapin R, Gasser F, Fischbach E, Grucker D. Détection de la macroprolactine : une nouvelle approche. *Ann Biol Clin.* 2000;58(6):729–34.
 103. Rojat P, Bernard M, Coussieu C. Une alternative à la chromatographie pour la détection de la macroprolactine : calcul du rapport de deux immunodosages de la prolactine : Immulite 2000 et Kryptor. *Immuno-analyse Biol Spécialisée.* 2007;22(2):115–9.
 104. Bell DA, Hoad K, Leong L, et al. A high pressure liquid chromatography method for separation of prolactin forms. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(3):285–8.
 105. Smith T, Stern E, Tan E, Vacic A, Fahie-Wilson M. Macroprolactinemia Detection by Magnetically Assisted Polyethylene Glycol Precipitation: Potential for Automation. *J Appl Lab Med.* 2020;5(3):494–505.
 106. Smith TP, Fahie-Wilson MN. Reporting of post-PEG prolactin concentrations: Time to change. *Clin Chem.* 2010;56(3):484–5.
 107. Sağlık Bakanlığı 05/03/2018 tarihli ve 95966346 sayılı resmi yazısı.
 108. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol.* 2009;71(4):466–9.

109. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1–7.
110. Che-Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1–16.
111. Smith TP, Kelly S, Fahie-Wilson MN. Cross-reactivity in assays for prolactin and optimum screening policy for macroprolactinaemia. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(9):1365–72.
112. Sherazi NA, Baig MZ, Khan AH. Frequency of Macroprolactin in hyperprolactinemia. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2018;28(2):93–7.
113. Bağdatoğlu C, Bağdatoğlu ÖT, Muslu N, et al. The importance of macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. *Turk Neurosurg.* 2008;18(3):223–7.
114. Anaforoglu I, Ertorer ME, Kozanoglu I, et al. Macroprolactinemia, like hyperprolactinemia, may promote platelet activation. *Endocrine.* 2010;37(2):294–300.
115. Ayan NN, Temeloğlu EK. An Approach for the screening of macroprolactinemia in all hyperprolactinemic sera. *Int J Med Biochem.* 2018;2(1):19–23.
116. Can M, Guven B, Atmaca H, Ackgoz S, Mungan G. Clinical characterization of patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(5):173–6.
117. Sari F, Sari R, Ozdem S, Sarikaya M, Cetinkaya R. Serum prolactin and macroprolactin levels in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012;78(1):33–9.
118. Ruljancic N, Bakliza A, Pisk SV, et al. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia and screening for macroprolactin. *Biochem Medica.* 2021;31(1):1–8.
119. Vassilatou E, Schinochoritis P, Marioli S, Tzavara I. Macroprolactinemia in a young man and review of the literature. *Hormones.* 2003;2(2):130–4.
120. Alfonso A, Rieniets KI, Vigersky RA. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2006;12(3):275–80.
121. Muhtaroglu S, Ketci DB, Hacioglu A. Macroprolactin: An overlooked reason of hyperprolactinemia. *J Lab Med.* 2019;43(3):163–8.
122. Toldy E, Lócsei Z, Szabolcs I, et al. Macroprolactinemia: The Consequences of a Laboratory Pitfall. *Endocrine.* 2003;22(3):267–73.
123. Vanbesien J, Schiettecatte J, Anckaert E, et al. Circulating anti-prolactin auto-antibodies must be considered in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia in adolescents. *Eur J Pediatr.* 2002;161(7):373–6.
124. Fabre-Brue C, Roth E, Simonin G, et al. Macroprolactinemia: A cause of hyperprolactinemia in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10(4):411–7.
125. Fideleff HL, Ruibal G, Boquete H, et al. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: A cause of asymptomatic

- hyperprolactinemia. *Horm Res.* 2000;53(1):16–9.
126. Tütüncüler F, Darendeliler F, Aygün M, Hekim N. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: A cause of hyperprolactinemia. *Turk J Pediatr.* 2006;48(2):143–7.
 127. Kubo T, Furujo M, Mori S, et al. An infant case of macroprolactinemia with transient idiopathic central precocious puberty. *Endocr J.* 2007;54(5):825–8.
 128. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3–16.
 129. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, Shimatsu A. Macroprolactinaemia in patients with hyperprolactinaemia: Composition of macroprolactin and stability during long-term follow-up. *Clin Endocrinol.* 2010;73(6):792–7.
 130. Wallace IR, Satti N, Courtney CH, et al. Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3268–71.
 131. Radavelli-Bagatini S, Lhullier FLR, Mallmann ES, Spritzer PM. Macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia: A 10-year follow-up. *Neuroendocrinol Lett.* 2013;34(3):207–11.
 132. Barth JH, Lippiatt CM, Gibbons SG, Desborough RA. Observational studies on macroprolactin in a routine clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(8):1259–62.
 133. Hattori N, Adachi T, Ishihara T, Shimatsu A. The natural history of macroprolactinaemia. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):625–9.
 134. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: Validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol.* 1999;51(1):119–26.
 135. Cattaneo FA, Fahie-Wilson MN. Concomitant occurrence of macroprolactin, exercise-induced amenorrhea, and a pituitary lesion: a diagnostic pitfall. Case report. *J Neurosurg.* 2001;95(2):334–7.
 136. Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. *J R Soc Med.* 1999;92(7):342–4.
 137. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ (Ek-2/B). Resmi Gazete 32134 (Erişim tarihi: 16 Mart 2023). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2023/03/20230316M1-2.pdf>.

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum tez çalışmasında ve uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e katkılarından dolayı teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlık dönemimde kendisinden sayısız şey öğrendiğim, bize ve mesleğe yaklaşımıyla örnek aldığım ve tez sürecimde de bilgisine danışabildiğim değerli hocam Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR, Prof. Dr. Zehra SERDAR, Prof. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL ve Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA'ya eğitim sürecimdeki katkılarından ve emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasında bilgi ve tecrübesini paylaşan Prof. Dr. Güven ÖZKAYA'ya şükranlarımı sunarım.

Asistanlık yolculuğumda zor zamanların yoldaşı Dr. Hilal YURTCAN AKARSLAN'a, aradaki yıl açığını kapatıp aileye dönüştüğümüz Dr. Efe ÖZOĞLU ve Dr. Beliz AKÇAKOCA'ya, nadir rastlanabilecek naifliği ile Dr. Aygül KOÇYİĞİT'e, beraber çok çalışmasak da tanımaktan mutluluk duyduğum Dr. Onur ALPER ve Dr. Ayşenur YENTUR'a, Bursa maceramda yerleri ayrı olan Eda ŞAHİN, Hilal ÜLKÜ ve Özge YARLUĞ'a, keşke gitmeseydi dediğim Dr. Ayşe İrem BOZKURT'a, eğitimimin ilk yılındaki katkılarından dolayı Dr. Özge CİNDEMİR ve Dr. Cengiz BOZYİĞİT'e, tanıdığım ve birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Biyokimya Merkez ve Acil Laboratuvarı ailesine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Güzel enerjisi ile Dr. Şeyda DEMİR ÖZOĞLU'na, liseden asistanlığa arkadaşım Dr. Hakan MAT ve biricik eşi Dr. Gökçe MAT'a, geç de olsa iyi ki tanıdığım Dr. Şebnem HACIMUSTAFAOĞLU'na ve birlikte çalışma fırsatına sahip olup ismini sayamadığım diğer tüm değerli insanlara teşekkür ederim.

Her şeyden önce iyi bir insan olmam vurgusuyla beni yetiştirip sayısız kararında yanımda olan anne ve babama, özellikle son

zamanlarımda en büyük desteğim ablam Başak'a, değerlimiz canım kardeşim Gazi'ye sevgi ve güvenlerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Son olarak 6 Şubat'ta büyük yaralar alan, memleketim Adıyaman'a bana kattıklarından dolayı teşekkür ederim. Orada ve diğer güzel şehirlerimizde kaybettiğimiz tüm insanları saygıyla anıyor, böyle bir acının bir daha yaşanmamasını temenni ediyorum.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Adıyaman'ın Merkez ilçesinde doğdum. İlköğretimi Adıyaman Yavuz Selim İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2010 yılında Ankara Fen Lisesi'nden mezun oldum. 2016 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2016-2017 yıllarında Adıyaman Merkez Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 3 Ocak 2019 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.