

HİPERPROLAKTİNEMİ

Engin YURTÇU¹İzzet KAHRAMAN²**Prolaktin Biyosentezi ve Yapısı:**

Prolaktin (PRL), evrimsel olarak büyüme hormonu (GH) ile ilişkili ve yapısal olarak benzer bir peptid hormonudur. PRL molekülü üç disülfür bağı içeren 199 amino asitli bir polipeptittir. Üç boyutlu yapısı diğer birçok sitokine benzer şekilde anti-paralel dört ana alfa heliksten oluşmaktadır. Kanda monomerik PRL (“küçük prolaktin”; 23 kDa), dimerik PRL (“büyük prolaktin”; 48-56 kDa) ve polimerik (“büyük-büyük prolaktin” immüno globulinlere bağlı proloaktini içerir; >100 kDa) olarak çeşitli boyutlarda dolaşmaktadır. Makroprolaktinemi, büyük prolaktin veya büyük-büyük prolaktin olarak da bilinen bu büyük formlar nedeniyle artmış prolaktin seviyelerini ifade etmek için kullanılır. Prolaktinin en biyoaktif formu monomerik formudur. Tiroid salınan hormona (TRH) yanıt olarak monomerik formun oranında artış olur (1,2).

İnsanda prolaktin tek bir gen tarafından kodlanmaktadır. Bu gen; beş kodlama eksonu ve dört intron içermekte olup 10 kb boyutundadır ve 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Prolaktin geni iki ayrı alternatif promotör bölgesinden transkripsiyona uğrar, proksimaldeki

bölge hipofize özgü ekspresyonları yönlendirirken daha distalde yer alan bölge ekstrapituitar ekspresyonları yönlendirmektedir. Östrojen, dopamin ve tiroid salınan hormonun (TRH) dahil olduğu çeşitli faktörler PRL gen ekspresyonunu etkiler. Hipofizde prolaktin gen transkripsiyonu; büyüme hormonu (GH), tiroidi uyaran hormon (TSH) ve büyüme hormonu salınan hormonun (GHRH) gen aktivasyonu içinde gerekli olan bir transkripsiyon faktörü, Pit-1 (hipofize özgü transkripsiyon faktörü) tarafından düzenlenmektedir. Pit-1 geni hipofizer hormonların ekspresyonu için gerekli olduğu kadar ön hipofiz hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmasında da rol alır, bu nedenle mutasyonunda kombine pituitar hormon yetmezliği gelişebilmektedir. Bazı çalışmalar, PRL hormonunun hipofiz dışı başka doku ve organlarda da sentez ve sekresyonunun yapıldığını göstermiştir. Extrapituitar PRL'nin (ePRL) transkripsiyonu distal bölgeden olmaktadır ve regülasyon mekanizması hipofizdeki PRL sentezinin regülasyonundan farklıdır. ePRL sentez ve sekresyonunun olduğu ana bölgeler desidua, meme, over, prostat, testis, lenfositler, endotel hücreler ve beyindir, diğer tanımlanmış kaynaklar deri, saç kökleri, yağ dokusu ve koh-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Engin YURTÇU, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü drenginyurtcu1@hotmail.com

² Op. Dr. İzzet KAHRAMAN, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü drizzetkahraman@yahoo.com



6. Serum prolaktinin normal değerleri kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ve genellikle 25 ng/mL (25 mcg/L)'nin altındadır.
7. Genel olarak, hiperprolaktineminin derecesi prolaktinoma boyutu ile ilişkilidir. Bu nedenle 200 ng/mL'den yüksek bir PRL seviyesi PRL sekrete eden hipofiz tümörünün güçlü bir göstergesi iken 500 ng/mL'den yüksek seviyeler özellikle makroprolaktinomali hastalarda gözlenir.
8. Hiperprolaktineminde tanısasal yaklaşım, yüksek prolaktinin diğer yaygın nedenleri (fizyolojik, primer hipotiroidizm, ilaca bağlı) ekarte edildikten sonra gerçekleştirilen sellar alanın görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Gadolinyumla güçlendirilmiş hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) altın standart yaklaşımdır.
9. DA arasında en etkili ve pahalı ajan kabergolindir. Bromokriptine rezistan hastalarda etkindir.
10. Mikroadenomlu hastalarda, DA tedavisi serum PRL konsantrasyonunu düşürmede başarısız olduğunda ve hiperprolaktinemiye bağlı semptomlar veya belirtiler tedaviden birkaç ay sonra bile devam ediyorsa transsfenoidal cerrahi düşünülmelidir. Makroadenomlu hasta ilacı tolere edemiyorsa veya adenom DA'ne yanıt vermiyorsa, transsfenoidal cerrahi yapılmalıdır ve ameliyattan sonra önemli miktarda adenom dokusu kalırsa radyoterapi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Apr;22(2):341-53.
2. Kaiser U, Ho K: Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In: Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus RJ, Goldfine A. Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020: 184-235.
3. Cohen LE, Wondisford FE, Radovick S. Role of Pit-1 in the gene expression of growth hormone, prolactin, and thyrotropin. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996 Sep;25(3):523-40.
4. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. Science. 1992 Aug 21;257(5073):1115-8.
5. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. Nat Rev Endocrinol. 2015 May;11(5):265-75.
6. Nicholas A. Tritos, Anne Klibanski: Prolactin and Its Role in Human Reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL, Gargiulo AR, Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management, 8th Edition, Philadelphia, Elsevier, 2019: 58-74
7. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest. 2003 112:1603-1618
8. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019 Dec 13;8(12):2203.
9. Carrillo AJ, Pool TB, Sharp ZD. Vasoactive intestinal peptide increases prolactin messenger ribonucleic acid content in GH3 cells. Endocrinology. 1985 Jan;116(1):202-6.
10. Yiangou Y, Gill JS, Chrysanthou BJ, Burrin J, Bloom SR. Infusion of prepro-VIP derived peptides in man: effect on secretion of prolactin. Neuroendocrinology. 1988 Dec;48(6):615-8.
11. Sasaki A, Sato S, Go MG, Shimizu Y, et al. Distribution, plasma concentration, and in vivo prolactin-releasing activity of peptide histidine methionine in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Oct;65(4):683-8.
12. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecol Endocrinol. 2015 Jul;31(7):506-10.
13. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair b-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. Diabetes Metab Res Rev 2011;27: 564-74.
14. Glasow A, Breidert M, Haidan A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3103-11.
15. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999;44(Suppl 12):107584.
16. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:14- 20.
17. Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2018 Apr 25;56(5):803-807.
18. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural



- history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:412-8.
19. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:855.
 20. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1992 Jul;58(1):72-7.
 21. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:436-444.
 22. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol*. 2006;65:524-529.
 23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88.
 24. March CM, Kletzky OA, Davajan V, et al. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Apr 1;139(7):835-44.
 25. Weiss MH, Teal J, Gott P, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery*. 1983 Feb;12(2):180-3.
 26. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril*. 1987 Jul;48(1):67-71.
 27. Fountas A, Chai S.T, Kourkouti C, Karavitaki N. Mechanisms of endocrinology: Endocrinology of opioids. *Eur. J. Endocrinol*. 2018, 179, R183-R196.
 28. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Schiffel K, Klomp M, Gründer G. Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):214-20.
 29. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:807.
 30. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 325-331
 31. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):265-73
 32. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9.
 33. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2338-43.
 34. Kleinberg DL, Boyd AE 3rd, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med*. 1983 Sep 22;309(12):704-9.
 35. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:53.
 36. van der Lely AJ, Brownell J, Lamberts SW. The efficacy and tolerability of CV 205-502 (an ergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1136.
 37. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982;247:1589.
 38. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10:333.
 39. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002; 16:791.
 40. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985; 313: 656-9.
 41. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349:2023-33.
 42. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:480.
 43. van 't Verlaat JW, Crougths RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:175.
 44. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3578-82
 45. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Jun;62(6):1296-301.
 46. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res*. 1985;22(3):196-203.