

# Makroprolaktinemili Kadın Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

## *Evaluation of Clinical Features of Female Patients with Macroprolactinemia*

Alev Eroğlu Altınova, Müjde Aktürk, Göksun Ayvaz\*, Sevim Güllü\*\*, Metin Arslan\*, Leyla Mollamahmutoğlu\*\*\*

Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Makroprolaktin prolaktinin büyük moleküler ağırlıklı bir formudur ve biyolojik olarak düşük veya kısıtlı bir aktivitesi ile klinik olarak bir önemi olmadığı öne sürülmektedir. Özellikle idiyopatik hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi aranması önerilmekle birlikte son çalışmalarda makroprolaktinemili hastaların bir kısmının bazı hiperprolaktinemi semptomlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi ve bu grup hastaların nasıl takip ve tedavi edileceği şu an için net değildir. Çalışmamızda makroprolaktinemili ve hiperprolaktinemili hastaların klinik özelliklerini ve gonadal hormon düzeylerini geriye dönük olarak inceleyip karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'ne başvuran 40 makroprolaktinemili ve 15 hiperprolaktinemili hastanın kayıtları incelendi.

**Bulgular:** Makroprolaktinemili hastaların hiperprolaktinemili olgularla benzer menstürel bozukluklara (oligomenore/amenore) sahip olduğu görüldü. İki grup arasında FSH, LH ve estradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Galaktore ( $p=0.002$ ), baş ağrısı ( $p=0.04$ ) ve radyolojik bulgu pozitifliği ( $p=0.001$ ) sıklıkları ise hiperprolaktinemili hastalarda daha fazla saptandı. İnfertilite oranının makroprolaktinemili kadınlarda daha fazla olduğu tespit edildi ( $p=0.02$ ).

**Sonuç:** Makroprolaktinemili hastalar hiperprolaktinemi kliniği ile çok benzer semptomlara sahip olabilmektedir. Bu nedenle prolaktin yüksekliği olan hastalarda hiperprolaktinemi semptomlarından bağımsız olarak makroprolaktin düzeyinin ölçülmesi gereklidir. *Türk Jem 2011; 15: 62-5*

**Anahtar Kelimeler:** Hiperprolaktinemi, makroprolaktinemi, menstürel bozukluk, infertilite

### Abstract

**Aim:** Macroprolactin is a high-molecular-weight form of prolactin. It has been suggested that macroprolactin has no clinical importance because of its decreased or limited bioactivity. Although screening for macroprolactinemia is recommended especially in patients with idiopathic hyperprolactinemia; recent studies reported that patients with macroprolactinemia may have some hyperprolactinemia symptoms. Currently, the causes of the symptoms as well as the treatment and follow-up of this group of patients are not clear. In our study, we aimed to retrospectively evaluate and compare the clinical characteristics and gonadal hormone levels of patients with macroprolactinemia and hyperprolactinemia.

**Materials and Methods:** Forty patients with macroprolactinemia and 15 patients with hyperprolactinemia who referred to Obstetrics and Gynecology Hospital were examined.

**Results:** We observed that the patients with macroprolactinemia had similar menstrual disturbances (oligomenorrhea/amenorrhea) to the patients with hyperprolactinemia. There was no statistically significant difference between the two groups with respect to FSH, LH and estradiol levels. The frequencies of galactorrhea ( $p=0.002$ ), headache ( $p=0.04$ ) and positive radiological finding ( $p=0.001$ ) were higher in patients with hyperprolactinemia. Infertility rate was found to be increased in women with macroprolactinemia ( $p=0.02$ ).

**Conclusion:** Patients with macroprolactinemia may have very similar clinic symptoms to those with hyperprolactinemia. Therefore, macroprolactin levels should be measured regardless of the symptoms of hyperprolactinemia in patients with elevated prolactin levels. *Türk Jem 2011; 15: 62-5*

**Key words:** Hyperprolactinemia, macroprolactinemia, menstrual disorder, infertility

## Giriş

Hiperprolaktinemi, kadınlarda gonadal disfonksiyona sebep olması nedeniyle önemli bir endokrinolojik bozukluktur. Prolaktin 198 aminoasit içeren polipeptid bir hormondur (1). Jel filtrasyon kromatografisi yöntemi ile prolaktinin üç ana formu gösterilmiştir. Bu formlar monomerik prolaktin (23 kDa), 'big-prolaktin' (45-60 kDa) ve 'big big-prolaktin'dir (> 100 kDa) (2). 'Big big-prolaktin' makroprolaktin olarak isimlendirilir. Dolaşımdaki hakim form %85-95 monomerik prolaktinken, makroprolaktin %1'in altında bulunur. Makroprolaktin genellikle monomerik prolaktin ve IgG tipi antikorların birleşmesiyle veya monomerik prolaktinin birbiriyle polimer oluşmasıyla meydana gelir (3,4). Serumda makroprolaktin ölçümünde en iyi yöntem jel filtrasyon kromatografisidir. Fakat polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemi ile bu ölçüm daha basite indirgenmiştir (5). Genellikle PEG ile çöktürme sonrası bulunan 'recovery' %40'ın altında ise makroprolaktinemi olarak kabul edilmektedir (5).

Hiperprolaktinimli vakalarda makroprolaktinemi insidansı çeşitli çalışmalarda %10-46 arasında bildirilmiştir (6,7). Makroprolaktinin biyolojik aktivitesi yüksek molekül ağırlığından dolayı in vitro şartlarda değişkendir. İn vivo şartlarda ise biyoaktivitesinin düşük veya sınırlı olduğu kabul edilmektedir (5). Bu nedenle genel olarak hiperprolaktinemi olan fakat hiperprolaktinemi kliniği (amenore, galaktore, infertilite gibi) bulunmayan hastalarda araştırılması önerilmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda makroprolaktinimli hastalarda değişen oranlarda hiperprolaktinemi semptomlarının veya hipofizer lezyonların bulunabildiği de bildirilmiştir (6,8,9). Biyoaktif olduğu düşünülen bir peptidin monomerik prolaktin yüksekliği gibi semptom oluşturabilmesinin sebebi henüz bilinmemektedir. Bu çalışmamızdaki amacımız hiperprolaktinemi nedeniyle incelenirken makroprolaktinemi saptanmış kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını makroprolaktinemi olmayan hastalarinkiele karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 40 makroprolaktinimli ve 15 hiperprolaktinimli kadın

hastanın dosya kayıtları incelendi. Makroprolaktinemi tanısı için serumlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Laboratuvarı'nda PEG ile çöktürme yöntemi kullanılarak çalışılmıştı. PEG uygulanmadan önce (Prolaktin-Havuz) ve PEG uygulandıktan sonra (Prolaktin-PEG) prolaktin düzeyleri bakılmıştı. Prolaktin-PEG düzeyleri 30 ng/ml'nin altında olan hastalar makroprolaktinimli, bu değer üstünde kalanlar hiperprolaktinimli hastalar olarak tanımlanmıştı. İlaça veya diğer nedenlere bağlı hiperprolaktinemiler ve postmenopozal kadınlar çalışmaya alınmadı. Hastaların sistemik bir hastalığı yoktu ve renal fonksiyonları normaldi.

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı.

Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ)'leri ve başvuru şikayetleri karşılaştırıldı. Prolaktin-Havuz, prolaktin-PEG, FSH, LH, estradiol ve TSH düzeyleri kemilüminesan yöntem (Roche Elecsys) ile ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

SPSS 13.0 for Windows kullanıldı. Veriler dağılımlarına göre aritmetik ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yüzde değerlerin karşılaştırılması için  $\chi^2$  testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Tablo 1.'de görüldüğü gibi makroprolaktinimli kadınların yaş ve VKİ'leri hiperprolaktinimli kadınlardan farklı değildi. Makroprolaktinimli hastaların prolaktin-Havuz düzeyleri hiperprolaktinimli hastalarla benzerken prolaktin-PEG düzeyleri anlamlı şekilde düşüktü (p<0.001). İki grup arasında FSH, LH, estradiol ve TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Klinik semptomlar yönünden; makroprolaktinimli hastalarda oligomenore/amenore sıklığı hiperprolaktinimli hastalarla benzerdi (%42 ve %53, p=0.45). İnfertilite sıklığı makroprolaktinimli hastalarda daha yüksek bulundu (%54 ve %20, p=0.02). Galaktore (%73 ve %25, p=0.002), başağrısı (%85 ve %54, p=0.04) ve hipofiz MR'da adenom pozitifliği (%78 ve %25, p=0.001) hiperprolaktinimli hastalarda anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Makroprolaktinimli hastalar (n = 40)	Hiperprolaktinimli hastalar (n = 15)	P değeri
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±5.5	27.2±5.9	0.90
Yaş (yıl)	31.2±9.1	34.4±9.0	0.25
Prolaktin-Havuz (ng/ml)	79.0 (43.6-309.9)	85.3 (40.3-231.0)	0.63
Prolaktin-PEG (ng/ml)	13.7 (3.9-43.1)	75.8 (34.5-203.8)	< 0.001
FSH (mIU/ml)	7.0 (3.6-181.2)	6.8 (1.6-12.9)	0.58
LH (mIU/ml)	6.0 (1.2-53.1)	5.6 (0.1-15.2)	0.23
Estradiol (pg/ml)	53.8 (21.5-219.0)	39.8 (9.1-95.8)	0.22
TSH (µIU/ml)	2.1±1.3	2.1±0.9	0.92

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklindedir

Tablo 2. Makroprolaktinemili ve hiperprolaktinemili hastaların semptomlar ve radyolojik bulgu açısından karşılaştırılması

	Makroprolaktinemili hastalar	Hiperprolaktinemili hastalar	P değeri
Oligomenore/amenore (%)	42	53	0.45
Galaktore (%)	25	73	0.002
İnfertilite (%)	54	20	0.02
Başağrısı (%)	54	85	0.04
Radyolojik bulgu (%)	25	78	0.001

## Tartışma

Makroprolaktinemi son zamanlarda üzerinde sıkça durulan bir konudur. 2005 yılında yapılan bir çalışmada makroprolaktinemili hastalarda oligomenore/amenore semptomunun hiperprolaktinemili hastalardan istatistiksel olarak az oranda görüldüğü bildirilmiştir (10). Ancak yapılan çok yeni bir çalışmada makroprolaktinemili hastalarda oligomenore/amenore, galaktore ve anormal hipofiz MR prevalansının hiperprolaktinemili hastalarla benzer olduğu rapor edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda makroprolaktinemili kadınların hiperprolaktinemili kadınlarla benzer oranda menstürel bozukluklara sahip olduğu görülmüştür. Yani bizim olgularımızda makroprolaktineminin semptom yaratabildiği gözlemlenmiştir. Bunun sebebi halen bilinmemektedir. Monomerik prolaktinin antiikora bağlantısının kuvveti veya sürekliliği ile ilişkili olabilir. Bu konunun aydınlanması için moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hiperprolaktinemili hastaların geriye dönük incelemelerinde idiyopatik hiperprolaktinemi olduğu düşünülen olguların bir kısmının aslında makroprolaktinemili olgular olduğu bildirilmiştir (6). Bu nedenle sadece asemptomatik olgularda değil tüm prolaktin yüksekliği olan olgularda makroprolaktineminin araştırılmasının faydalı olabileceği söylenmektedir (5). 2009 yılında yayınlanan bir derlemede, makroprolaktin tanısının hızlı olduğu ve pahalı olmadığı, tanı atlanmasının sonuçlarının önemli olabileceği vurgulanmıştır ve makroprolaktinemi taramasının gerekliliği üzerinde durulmuştur (12). Buna rağmen klinikte prolaktin yüksekliği olan her hastada makroprolaktin taramasının mutlak gerekli olup olmadığı halen tartışmalıdır. Ayrıca makroprolaktin ölçümünde en etkin metodun ne olduğu da halen net değildir ve bununla ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır (13).

İlginç bir veri olarak makroprolaktinemili hastalarımızda infertilite oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi araştırmanın yapıldığı kliniğe bağlı olabilir. Daha önce yapılan çalışmalar daha çok endokrin kliniklerinden bildirilmiştir. Bu çalışmada ise infertilite açısından pek çok hastanın başvurduğu bir hastanede çalışma gerçekleştirilmiştir ve bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca hiperprolaktinemili hasta sayımızın makroprolaktinemili hasta sayısına göre az olması da bu farkı yaratmış olabilir diye düşünmekteyiz. Literatürde, makroprolaktinemili hastalardaki fertilitte oranının hiperprolaktinemili hastalarla benzer olduğu bildiren çalışmalar vardır (6). Bunun yanında, geçtiğimiz yıllarda infertilite ve hiperprolaktinemi nedeniyle tedavi edilen ve sonradan makroprolaktinemi tespit edilen bir vaka yayınlanmıştır (14). Türkiye'den bir çalışmada ise, bir kadın doğum kliniğinde infertilitesi olan hiperprolaktinemili olgular içinde makroprolaktinemili hasta insidansını %50.8 gibi yüksek bir değer bildirmişlerdir (15).

Makroprolaktinemili hastalarda saptanan infertilitenin nedeni henüz bilinmemektedir. Bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antiprolaktin antikollarının makroprolaktinemiye neden olduğu düşünülmektedir. Bu konuda, insanda prolaktinin serin fosforile ve kısmen defosforile olduğu ve prolaktinin bu asidik izoformlarının antiprolaktin antikoru olan hastalarda kronik antiijen stimülasyonu yaratabileceği söylenmektedir (16). Başta SLE'li hastalar olmak üzere, gebe kadınlarda ve otoimmün hastalıklarda, daha çok prolaktin-IgG yapısında prolaktin antikör kompleksleri gösterilmiştir (17-19). Bununla birlikte son yıllarda yapılan bir çalışmada makroprolaktin molekülünün daha çok prolaktin ile kompleks yapmış IgG veya IgG fragmanı olduğu ve otoimmünite belirteçleriyle (antiitiroid ve antiinükleer antikolar) bağlantılı olmadığı saptanmıştır (20). Yani makroprolaktinemi gelişiminin nedeni halen incelenmektedir. Ayrıca yıllar içinde makroprolaktineminin devamlılığı üzerine de çalışmalar yapılmıştır ve bu hastaların takibinde prolaktin düzeylerinin ve prolaktin antikör komplekslerinin zaman içinde aynı düzeyde sebat ettiği bildirilmiştir (6,21).

Sonuç olarak, makroprolaktin varlığı hiperprolaktinemi semptomlarına yol açabilir. Bu nedenle prolaktin yüksekliği saptanan kadın hastalarda hiperprolaktinemi kliniğinden bağımsız olarak makroprolaktin araştırmanın gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Sadideen H, Swaminathan R. Macroprolactin: what is it and what is its importance? Int J Clin Pract 2006;60:457-61.
2. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. Ann Clin Biochem 1990;276:542-50.
3. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3107-10.
4. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. Endocr Rev 1995;16:354-69.
5. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:633-43.
6. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:581-8.
7. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:327-31.
8. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59:339-46.
9. 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;86:2743-6.

10. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-32.
11. McCudden CR, Sharpless JL, Grenache DG. Comparison of multiple methods for identification of hyperprolactinemia in the presence of macroprolactin. *Clin Chim Acta* 2010;411:155-60.
12. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:466-9.
13. 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;48:205-8.
14. Khandwala HM. Macroprolactinemia in a patient with infertility and hyperprolactinemia. *South Med J* 2006;99:1282-4.
15. Gündüz T, Şimşek M, Akar M, Taşkın Ö. Hiperprolaktinemi infertil hastalarda makroprolaktinemi prevalansı. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17:159-62.
16. 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;90:3036-44.
17. Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Detection of macroprolactinemia with the polyethylene glycol precipitation test in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. *Lupus* 2001;10:340-5.
18. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernandez I, et al. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:924-9.
19. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res* 2005;36:54-8.
20. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:599-605.
21. 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 (Oxf)* 2010;73:792-7.