

Hiperprolaktinematik İnfertil Hastalarda Makroprolaktinemi Prevalansı

THE PREVALANCE OF ELEVATED MACROPROLACTIN LEVELS IN INFERTIL PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA

Dr. Tonguç GÜNDÜZ,^a Dr. Mehmet ŞİMŞEK,^a Dr. Münire AKAR,^a Dr. Ömür TAŞKIN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Amaç: Bu çalışmada hiperprolaktinemi bulunan infertil olgularda Polietilen glikol (PEG) presipitasyon tekniği kullanılarak makroprolaktin prevalansını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında kliniğimize infertilite nedeni ile başvuran 450 hastanın rutin olarak standart immünoassay yöntemi ile prolaktin seviyesi ölçüldü ve hiperprolaktinemi (>28 µg/L) saptanan 61 olgu çalışmaya dahil edildi. Prolaktin seviyesi yüksek bulunan olgularda Polietilen glikol (PEG) presipitasyon tekniği kullanılarak serumlarından makroprolaktin ayrıldı ve tekrar ölçüm yapıldı. Ölçümde makroprolaktin serumdan çıkarıldığı halde prolaktin seviyesi halen yüksek bulunan hastalar gerçek hiperprolaktinemi olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı 19-41 yaş arasındaydı. Yaş ortalaması 29.3 ± 4.9 (ortalama ± SD, yıl) olarak saptandı. İnfertilite kliniğimize 1 yıl içinde başvuran 450 hastada hiperprolaktinemi prevalansı %13.5 (61 olgu), makroprolaktinemi prevalansı ise %6.8 (31 olgu) olarak hesaplanmıştır. Hiperprolaktinemi olguları içinde makroprolaktinemi insidansı ise %50.8 (31 olgu) olarak bulunmuştur ve bu hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı herhangi bir semptom saptanmamıştır. Gerçek hiperprolaktinematik hastaların ise sadece %34'ünde hiperprolaktinemiye bağlı semptom bulunmuştur.

Sonuç: Hiperprolaktinemi saptanan tüm infertilite vakalarında mutlaka makroprolaktinemi varlığı araştırılmalıdır. Bu araştırma yanlış teşhis, gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılmasını sağlar.

Anahtar sözcükler: İnfertilite; hiperprolaktinemi; makroprolaktin

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:159-162

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of macroprolactinemia in infertile patients with hyperprolactinemia, using polyethylene glycols (PEG) precipitation.

Material and Methods: We have routinely screened 450 patients had been referred for evaluation of infertility between May 2004 and May 2005. Prolactin level was measured at using the same immunoassay kit before and after precipitation of macroprolactin by polyethylene glycol in 61 hyperprolactinemic (>28 µg/L) patients. Sixty one patients identified as having hyperprolactinemia had a full clinical assessment that included drug history, menstrual and fertility history, and assessment of free T₄ and TSH levels.

Results: Of the 450 patients (aged 19-41 years, median age 29.3 ± 4.9 years) in which prolactin level was determined, 61 (13.5%) had an elevated prolactin level. In 31 (50.8%) of them the presence of macroprolactin (bb PRL) was found. This represented 6.8% (31 of 450) of the total population investigated. Patients with macroprolactinaemia had no any symptoms of hyperprolactinemia, whereas only 33.3% of the patients with elevation in monomeric prolactin were symptomatic.

Conclusion: Macroprolactinemia should be ruled out in women presenting with increased serum PRL concentrations to avoid misdiagnosis, unnecessary diagnostic tests, and inappropriate use of treatment.

Key Words: Infertility; hyperprolactinemia; prolactin, polymeric

Hiperprolaktinemi prevalansı seçilen hasta grubuna göre değişir. Seçilmemiş sağlıklı erişkin popülasyonda %0.4, reproduktif

sorunları olan kadınlarda ise bu oran %17 olarak bildirilmiştir.^{1,2} Çeşitli nedenlerle hiperprolaktinemi oluşabilir. Hiperprolaktinematik olguların %25-30'unda sebebin prolaktinoma olduğu bildirilmiştir.³ Diğer endokrin ve iatrojenik sebepler dışlandığında olguların %30-40'unda hiperprolaktinemiye açıklayacak neden bulunamamıştır. Son yıllarda özellikle asemptomatik olup, biyokimyasal olarak hiperprolaktinemi saptanan olgularda

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mehmet ŞİMŞEK
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANTALYA
drmsimsek@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

makroprolaktineminin önemli bir neden olduğu söylenebilir.⁴

Molekül ağırlıklarına göre monomerik (23 kDa), dimerik (45-60 kDa), multimerik (100 kDa) olmak üzere 3 farklı prolaktin (PRL) bulunmaktadır.⁵ Normal prolaktinin %80-85'den fazlasını monomerik, %10-15'ini dimerik prolaktin, çok az bir kısmını da makroprolaktin oluşturur.⁶ Dolaşımdaki prolaktinin %50'den fazlasını multimerik prolaktin oluşturmuşsa makroprolaktinemi denir.⁷ Makroprolaktin reseptör düzeyinde etki gösteremez ve hastada semptom yapmaz. Bu benin durum tetkik ve tedavi gerektirmediğinden hiperprolaktinemi olgularında makroprolaktineminin ayırt edilmesi çok önemlidir.³

Bu çalışmanın amacı infertilite şikayeti olan olgularda makroprolaktinemi prevalansını saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimize primer ve sekonder infertilite nedeni ile başvuran 450 hastanın rutin olarak prolaktin düzeylerine bakıldı ve hiperprolaktinemi (28 µg/L) saptanan 61 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgulardan hiç birinde infertilitenin primer nedeni hiperprolaktinemi değildi. Bu çalışmada, tiroid bozukluğu, serum prolaktin seviyelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı, hipofiz adenom ve polikistik over sendromu tanısı almış olan olgular serum prolaktin ölçümü sonuçlarını etkileyebileceğinden çalışmaya alınmadı.

Bu prospektif çalışmada hiperprolaktinemi tespit edilen ve uygun ölçütleri taşıdığı saptanan olguların demografik özellikleri belirlendikten

sonra hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek semptomlar sorgulanarak veriler kaydedildi. Standart immünoassay yöntemi ile prolaktin seviyesi ölçüldü ve prolaktin seviyesi 28 µg/L den yüksek bulunan olgulara Polietilen glikol (PEG) presipitasyon tekniği kullanılarak serumlarından makroprolaktin ayrıldı ve tekrar ölçüm yapıldı. Ölçümde makroprolaktin serumdan çıkarıldığı halde prolaktin seviyesi halen yüksek bulunan hastalar hiperprolaktinemi için uygun tetkik ve tedavi protokollerine alındı. Bu teknik kullanılarak ölçülen serum prolaktin seviyesi normal olan vakalar ise makroprolaktinemi olarak değerlendirildi ve bu olgulara ek herhangi tetkik ve tedavi uygulanmadı.

Bulgular

Hastaların yaş dağılımı 19-41 yıl arasındaydı. Yaş ortalaması 29.3 ± 4.9 (ortalama ± SD yıl) olarak saptandı. Hastaların hiperprolaktinemiye bağlı olabilecek şikâyetlerinin prolaktin düzeylerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü üzere hastaların %69'da hafif düzeyde hiperprolaktinemi mevcut iken sadece %8.1'inde belirgin prolaktin yüksekliği saptanmıştır. Hastaların, PEG presipitasyon yöntemi ile serum prolaktin düzeyleri yeniden ölçüldükten sonra gerçek hiperprolaktinemi saptanan olgu sayısı sadece 30 olarak bulundu. İnfertilite kliniğimize 1 yıl içinde başvuran 450 hastada hiperprolaktinemi prevalansı %13.5 (61 olgu), makroprolaktinemi prevalansı ise %6.8 (31 olgu) olarak hesaplanmıştır. Hiperprolaktinemi olguları içinde makroprolaktinemi insidansı ise %50.8 (31 olgu) olarak bulunmuştur ve bu hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı herhangi bir semp-

Tablo 1. PEG presipitasyon yöntemi ile makroprolaktin ayrılmadan önce ve sonraki prolaktin yüksekliğine göre hastaların sınıflandırılması ve hasta şikâyetlerinin dağılımı.

	Hiperprolaktinemi		Gerçek hiperprolaktinemi		
	%	n	%	n	
PRL düzeyi	Yakınma var	16.3	10	33.3	10
	Yakınma yok	83.7	51	66.7	20
	>100 µg/L	8.1	5/61	3.3	1/30
	51-75 µg/L	22.9	14/61	20	6/30
	31-50 µg/L	69	42/61	76.7	23/30
Toplam	100	61/61	100	30/30	

tom saptanmamıştır. Öteki taraftan gerçek hiperprolaktinemi vakalarının %33'da hiperprolaktinemiye bağlı semptomların (oligomenore %20, galaktore %10, amonere %3) varlığı gözlenmiştir.

Tartışma

1974'te ilk kez Rogol ve Rosen¹ büyük formdaki prolaktini tanımlamıştır. Whittaker ve ark. hiperprolaktinemi bulunan fakat klinik şikayeti olmayan bir hastada jel kromatografi yöntemi ile büyük-büyük prolaktinin serumdaki esas prolaktin formu olduğunu göstermişlerdir.⁸ Makroprolaktinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanma kapasitesi olduğunu bildiren yazarlar bulunsada^{9,10} Andrea ve ark. yaptıkları çalışmada in vivo etkisinin olmadığını göstermişlerdir.¹¹ Önceleri prolaktinin oligomerleri olduğuna inanılan makroprolaktinin patogenezi halen tartışmalıdır. Makroprolaktin olgularının %78'inde IgG yapısında anti-PRL antikoları saptanmıştır. Bu immünglobulin kompleksleri kovalent ya da non-kovalent bağlar ile monomerik prolaktine bağlanıp makroprolaktini oluştururlar ve hem atılımını hem de biyoaktivitesini etkilerler.⁹ Fakat otoantikör olmadan da makroprolaktinin farklı heterojen yapılarda olabileceği bildirilmiştir.¹² Hiperprolaktinemi vakalarının yaklaşık %8.5-40 (%26)'ında açıklayabilecek bir neden bulunmamaktadır.^{13,14} Makroprolaktinemi de bu idiopatik hiperprolaktinematik grup içinde değerlendirilmektedir. Makroprolaktinemi saptamada genel tercih edilen altın standart yöntem jel kromatografi tekniğidir, fakat hızlı, ucuz ve her hastaya uygulanabilen bir teknik olan PEG presipitasyon yönteminin hiperprolaktinematik hastalarda tarama testi olarak kullanılması önerilmiştir.¹⁵⁻¹⁸ Tekniğin dezavantajı büyük prolaktini makroprolaktinden ayıramaz fakat monomerik prolaktinden ayırabilir. Makroprolaktineminin sıklığı seçilmemiş popülasyonlarda %0.15 olarak bulunmuştur.¹⁴ Çalışılan grubun özelliğine göre değişse de hiperprolaktinemili olguların %15-46'sında makroprolaktinemi olduğu bildirilmiştir.^{19,20} Bizim çalıştığımız hasta popülasyonunun infertil hastalar olması nedeni ile hiperprolaktinemi (%13.5) ve makroprolaktinemi (%50.8) insidansı literatürden daha yüksek bir

oranda bulunmuştur. Hipofiz adenomlarında prolaktinin çoğunlukla monomerik olması nedeni ile bu grubun çalışma dışında tutulması makroprolaktinemi prevalansını yükseltmiştir. Semptomu olan hiperprolaktinemide makroprolaktin bakılması zaman, efor ve para harcamaktır. Tesadüfen bulunan hipofizer adenom vakaları dışında semptomsuz hastalarda makroprolaktin bakılmasının ise gereksiz iş olduğunu belirten yazarlar vardır.²¹ Hipofizer adenom ile birlikte makroprolaktinemi olursa adenomun fonksiyonel olup olmadığını belirlemede güçlük vardır.²² Hipofiz cerrahi sonrası devam eden hiperprolaktinemilerde makroprolaktin özellikle bakılmalıdır. Hiperprolaktinemi'yi semptomatik ve asemptomatik olarak ayırarak sadece asemptomatik hiperprolaktinemilere makroprolaktin bakılmasını önermek tartışmayı sonlandırmıyor, çünkü bu olgular daha sonra semptomatik hale gelirse ya da teşhis edilmeden önce semptomatik fakat şimdi değilse ne gibi bir yol izlenmesi gerektiği bilinmiyor.¹⁰

Hiperprolaktinemiye bağlı semptomu olan vakalar dışındaki makroprolaktinemi olgularına ek tetkik ve tedavi önerilmemektedir. Bizim çalışma grubumuzda makroprolaktinemili olguların belirlenmesi sonucu, infertilite nedeni ile maliyeti yüksek tedavi uygulanan hiperprolaktinemili hastaların %50.8'sinde gereksiz zaman kaybı, tetkik ve tedavi yapılması önlenmiştir.

Sonuç olarak, hiperprolaktineminin klasik semptom ve bulguları gözlenmeyen olgular arasında, ucuz ve pratik bir yöntem olan polietilen glikol (PEG) presipitasyon tekniği kullanılarak makroprolaktin vakalarının belirlenmesi, gereksiz hipofiz tetkikleri ve tedavi yapılmasını önleyerek zaman ve maliyet kaybını engeller.

KAYNAKLAR

1. Rogol AD, Rosen SW. Prolactin of apparent large molecular size: the major immunoreactive prolactin component in plasma of a patient with a pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:714-7.
2. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075-84.

3. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management, *Seminars Reprod Med* 2002;20:365-74.
4. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:152-64.
5. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995;16:354-69.
6. 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;49:1504-9.
7. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey W. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:258-64.
8. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:863-6.
9. 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.
10. Olukoga AO. Macroprolactinemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4833-4.
11. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, et al. Brons. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1048-55.
12. De Schepper J, Schiettecatte J, Velkeniers B, et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. *Eur J Endocrinol* 2003;149:201-7.
13. Vance ML, Thorner MO. Prolactin, hyperprolactinemic syndroms and management In: De Groot J, Leslie J, eds. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company; 1995.
14. Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72-7.
15. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:139-47.
16. Gezer A, Atasu T, Hekim C, Stenman UH, Hekim N. Hyperprolactinaemia does not always mean 'hyperprolactinaemia'. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:206-8.
17. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *The J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-32.
18. Lucille K, Joseph MT, Michael N, Fahie W, James G, Thomas P. Smith. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem* 2006;52:1366-72.
19. 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;49:1504-9.
20. 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.
21. Hauache OM, Rocha AJ, Maia ACM Jr, et al. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:327-31.
22. 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.