

Hiperprolaktinemili Olgularda Makroprolaktin Seviyesinin Hormonlarla ve Klinik Belirtilerle İlişkisi

Relationship of Macroprolactin Levels with Hormones and Clinical Symptoms in Hyperprolactinemic Patients

Dr. Zehra ÖZTÜRK,^a
Dr. Taner USTA,^b
Dr. Uğur ATEŞ,^b
Dr. Özgür DOĞAN,^b
Dr. Bilhan SİDAL^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Bigadiç Devlet Hastanesi, Balıkesir
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Bezm-i Alem Valide Sultan
Vakıf Gureba Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 28.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zehra ÖZTÜRK
Bigadiç Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Balıkesir,
TÜRKİYE/TURKEY
zehraozturk78@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, hiperprolaktinemi tanısı almış olgulardaki makroprolaktin seviyelerinin anamnez bulguları, klinik belirtiler ve hormonal değerlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, İstanbul Vakıf Gureba Olgunesi, Kadın Olgulukları ve Doğum Kliniğinde, Eylül 2005-Ağustos 2006 tarihleri arasında yapıldı. Hiperprolaktinemi tanısı alan 50 olgu çalışma grubunu, başka şikâyetlerle kliniğe başvuran 50 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Olgular klinik olarak (ayrıntılı anamnez ve fizik muayene) ve laboratuvar tetkikleri (E2, FSH, LH, prolaktin) ile incelendi. Hiperprolaktinemi tanısı konulan olgularda makroprolaktin düzeyleri taraması polietilenglikol (PEG) presipitasyon tekniğine göre yapıldı. Makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi olan olguların klinik belirtileri ve hormon düzeylerinin ilişkileri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz, tanımlayıcı yöntemlerle beraber bağımsız t-testi, ki-kare testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Toplam 50 hiperprolaktinematik olgunun 17'sinde (%34) artmış makroprolaktin seviyesi tespit edildi. Her ne kadar tüm belirtiler gerçek hiperprolaktinemi olan olgularda daha sık görülmüş olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum FSH ve LH düzeyleri ise makroprolaktin grubunda daha yüksek olmakla birlikte sadece LH anlamlı olarak yüksekti. **Sonuç:** Makroprolaktinematik olgular hiperprolaktinemi tanısı almış olguların önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve bu durum hatalı tanımlara, gereksiz girişimlere ve tedaviye neden olabilmektedir. Aldığımız sonuçlar makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktineminin ayırımı için klinik ve hormonal özelliklerin yetersiz kaldığına ve bu nedenle makroprolaktin düzeylerinin hiperprolaktinemi saptanan bütün olgularda ileri tetkik ve tedaviye başlanmadan önce ölçülmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Makroprolaktin; hiperprolaktinemi; tanı

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between macroprolactinemia levels and patient history, clinical symptoms, hormone levels among hyperprolactinemic patients. **Material and Methods:** This study took place in Vakıf Gureba Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between September 2005 and August 2006. Fifty patients with the diagnosis of hyperprolactinemia constituted the study group and fifty patients who admitted to hospital with unrelated complaints constituted control group. Patients were evaluated clinically (detailed history and physical examination) and laboratory investigation (E2, FSH, LH, prolactin). In patients with the diagnosis of hyperprolactinemia, macroprolactin levels were measured with polyethylene precipitation technique. Patients with macroprolactinemia and real hyperprolactinemia were compared according to clinical symptoms and hormone levels. The relationship between hormone levels and symptoms were evaluated. Statistical analysis was performed by using descriptive methods and independent t-test, Chi-square tests and $p < 0.05$ was considered to be significant. **Results:** Elevated levels of macroprolactin were detected in 17 of 50 hyperprolactinemic patients (34%). Although all clinical symptoms were found to be more frequent in real hyperprolactinemic patients, the difference was not statistically significant. Serum FSH and LH levels were higher in macroprolactinemia group but only LH was significantly high. **Conclusion:** Macroprolactinemic patients constitute an important part of the patients with the diagnosis of hyperprolactinemia and this situation may lead to misdiagnosis, unnecessary investigation and treatment. Our results indicate that clinical and hormonal features are inadequate in differentiating macroprolactinemia and real hyperprolactinemia, therefore measurement of macroprolactinemia levels should be performed in all patients with the diagnosis of hyperprolactinemia before initiation further investigation and treatment.

Key Words: Prolactin, polymeric; hyperprolactinemia; diagnosis

Hiperprolaktinemi, kadınlarda oligo-amenore, infertilite ve galaktorenin önde gelen nedenlerinden biridir.¹ Prolaktin, biyokimyasal olarak monomerik (25 kDa), büyük prolaktin (50 kDa) ve makroprolaktin (100 kDa) olmak üzere üç formda bulunur.² Bunlardan monomerik form biyolojik olarak aktif, diğer iki form ise inaktif kabul edilmektedir.^{3,4} Ancak her üç form da standart prolaktin ölçümlerinde reaksiyon vermekte ve ölçülen yüksek makroprolaktin düzeyleri biyolojik inaktivitesine karşın hiperprolaktinemi tanısının konulmasına neden olmaktadır.^{4,5} Makroprolaktin polietilenglikol (PEG) çökme testi veya kromatografi gibi birçok yöntemle tespit edilebilmektedir.⁶ Hiperprolaktinematik olguların içerisindeki makroprolaktinematik olguların oranları, uygulanan yöntem ve olgu seçim kriterlerine bağlı olarak farklı oranlarda bildirilmektedir.^{6,7} Makroprolaktin molekülünün düşük biyolojik aktivitesi, belirsiz olgulardaki “idiyopatik hiperprolaktinemi” durumunu açıklamak için kullanılmıştır.⁸⁻¹¹ Ancak oligomenore, amenore, galaktore, infertilite ve baş ağrısı gibi geleneksel olarak sorulanan klinik özellikler ve hormonal değişiklikler konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür.^{6,12-14}

Makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi ayırımının yapılması klinik olarak önemlidir. Hatalı tanının altta yatabilecek potansiyel bir hastalığı gizleyebileceği veya adenom ön tanısının gereksiz görüntüleme yöntemleri ile tedavi uygulamalarına yol açabileceği bildirilmiştir.⁹ Bu çalışmanın amacı, hiperprolaktinemi tanısı konulan olgularda makroprolaktinemi varlığının hormonal değişikliklerle ve klinik belirtilerle ilişkisini araştırmak ve ayırıcı tanıya yönlendirici olabilecek faktörleri tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Eylül 2005-Ağustos 2006 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Hastane Etik Komitesi onayı ile gerçekleştirildi. Belirlenen sürede polikliniğe galaktore, amenore, menstrüasyon bozukluğu veya infertilite şikâyeti ile başvuran ve hiperprolaktinemi (> 25 ng/mL) saptanan reproduktif çağdaki 50 olgu çalışma grubunu, vajinit, idrar yo-

lu enfeksiyonu gibi başka şikâyetlerle kliniğimize başvuran 50 olgu da kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Olgular klinik olarak (ayrıntılı anamnez ve fizik muayene) ve laboratuvar tetkikleri [estradiol 2 (E2) follicule stimulating hormone (FSH), luteinizing edici hormon (LH) prolaktin] ile incelendi. Prolaktin seviyelerinin etkilenme ihtimali nedeniyle, ilaçla tedavi gerektiren kronik hastalığı olan veya herhangi bir nedenle ilaç alımı (oral kontraseptif ilaçlar, hormon preparatları) olanlar çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgulara jinekolojik ve meme muayenesi yapıldı. Reproduktif sistem ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan olgularda hormon seviyelerinin menstrüel siklus düzeninden etkilenmemesi amacıyla, hormonal incelemeler menstrüel siklusun 5-10. günlerinde yapıldı. Testin yanlış pozitif olma ihtimali düşünülerek test her olguda iki kez çalışıldı. Kan alınırken oluşan stresten kaynaklanan serum prolaktin seviyelerindeki artışlardan sakınmak için 12 saatlik bir gece açlığından sonra hafif bir kahvaltı sonrası sabah saat 8-9 arası ön kola kateter yerleştirilmesinden 15-30 dakika sonra serum örnekleri alındı. Serumda makroprolaktin, FSH, LH ve E2 düzeylerinin ölçümü yapıldı. Hiperprolaktinematik olguların prolaktin seviyeleri uygun şartlarda tekrar değerlendirilerek 25 ng/mL üzerinde olan değerler çalışmaya dâhil edildi. 1.9 ile 25 ng/mL arasındaki değerler normoprolaktinemi olarak değerlendirildi. Tedavi sadece gerçek hiperprolaktinemi tespit edilen olgularda uygulandı.

Serum prolaktin düzeyleri, otomatik bir immünokimyasal luminisens analiz ile (Immulite 2000, diagnostic product corporation, LA, CA) %8.5 analizler arası ve analiz içi varyasyon katsayısı üzerinden yapıldı ve standardizasyon sağlandı. Ticari olarak elde edilebilir florooimmünanalizler ile (immulite 2000) serum prolaktini ölçüldü. Mevcut makroprolaktin konsantrasyonlarını belirlemek için, örnekler PEG 8000 (sigma P-2139) uygulaması sonrası prolaktin için analiz edildi. Kısaca pH 7.4'te fosfat tamponlu tuzlu solüsyonda (137 mmol/L NaCl, 10 mmol/L sodyum fosfat) %25 8000

kDa'lık bir PEG'in 200 μ L'sine 200 μ L serum karıştırıldı. Örnekler bir voteks karıştırıcısında bir dakikalığına karıştırıldı ve oda ısısında 10 dakikalığına inkübe edildi ve hemen sonra 1800xg hızında 30 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ayrıldı ve tarif edildiği üzere PRL analizi yapıldı. Sonuçlar, ilk adım boyunca yapılan 1:1 oranındaki dilüsyondan etkilenmemesi için 2 ile çarpıldı. Uygulama yapılmamış her bir serum aliquotu aynı analiz ile tetkik edildi. PEG presipitasyonu sonrası serum prolaktininde > %40 üzeri azalma makroprolaktinemi olarak kabul edildi. Makroprolaktin taraması PEG presipitasyon tekniğine göre yapıldı.^{6,9,15}

İstatistiksel analiz GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlarda p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen olguların ortalama yaşları 17 ile 44 yıl arasında (ort: 31.7 ± 7.2 yıl) değişmekte idi. Olguların ortalama prolaktin değerleri 62.4 ± 38.41 idi. %33'ünde gerçek hiperprolaktinemi olduğu ve 17 olguda makroprolaktinemi olduğu tespit edildi.

Olguların reproduktif öz geçmişlerinde ortalama gravidanın 2, paritenin 1.5, yaşayan çocuk sayısının 1.4 ve abortusunun 0.45 olduğu saptandı. Kontrol grubunun, makroprolaktinematik olguların ve gerçek hiperprolaktinematik olguların anamnez bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubu ile hiperprolaktinemi saptanan olgular arasında yaş,

gravidaya, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Yine hiperprolaktin grubu içinde değerlendirme yapıldığında, makroprolaktinemi grubu ve gerçek hiperprolaktinemi grubu arasında yaş ve anamnez bulgularında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Olguların belirtileri incelendiğinde oligomenore ve amenorenin hiperprolaktinematik olguların %62'sinde, galaktorenin %46'sında, infertilitenin %10'unda meme hassasiyeti %30'unda ve baş ağrısının %8'inde mevcut olduğu görüldü. Her iki grup olgular arasındaki belirtilerin ilişkisi Tablo 2'de görülmektedir. Kontrol grubu ile hiperprolaktinematik olgular toplamda karşılaştırıldığında; oligo/amenore (p=0.0001), galaktore (p=0.0001), infertilite (p=0.02), meme hassasiyeti (p=0.048) ve baş ağrısı (p=0.041) belirtileri hiperprolaktinematik grupta anlamlı şekilde yüksekti. Belirtiler makroprolaktin ve gerçek hiperprolaktinemi alt gruplarında karşılaştırıldığında tüm belirtiler gerçek hiperprolaktinematik grupta daha fazla görülmekle birlikte aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Hormonal değerler göz önüne alındığında ise FSH ve LH düzeylerinin makroprolaktinemi grubunda daha yüksek, estradiol seviyelerinin ise daha düşük olduğu bulundu. Olguların hormonal ölçüm değerleri Tablo 3'te görülmektedir. İstatistiksel olarak FSH, LH ve E2 düzeyleri arasında kontrol grubu ve hiperprolaktinemi arasında gözlenen farkın anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0.05). Benzer şekilde, makroprolaktin ve gerçek hiperprolaktin alt grupları arasında FSH ve E2 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05). Sadece LH düzeylerinin makroprolaktinemi grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0.037).

TABLO 1: Kontrol grubu, makroprolaktinemili olgular ve gerçek hiperprolaktinemili olguların anamnez bulguları.

	Kontrol grubu (n= 50)	Makroprolaktinemi PEG < % 40 (n:= 17)	Gerçek hiperprolaktinemi PEG > %40 (n= 33)
Yaş	29.06 \pm 6.89	33 \pm 7.09	31.15 \pm 7.32
Gravida	1.56 \pm 1.42	2.31 \pm 1.35	1.87 \pm 1.93
Parite	1.12 \pm 1.17	1.75 \pm 1.29	1.38 \pm 1.45
Abortus	0.38 \pm 0.6	0.56 \pm 0.73	0.39 \pm 0.72
Yaşayan	1.12 \pm 1.14	1.69 \pm 1.25	1.31 \pm 1.38

PEG: Polietilenglikol.

TABLO 2: Kontrol grubu, gerçek hiperprolaktinemili olgularla, makroprolaktinemili olgular arasında belirtilerin ilişkisi.

		Kontrol grubu (n= 50)		Makroprolaktinemi PEG < %40 (n= 17)		Gerçek Hiperprolaktinemi PEG > %40 (n= 33)		Makro & Gerçek PRL
		n	%	n	%	n	%	
Oligomenor+ amenore	Yok	44	88.0	4	23.5	15	45.5	$\chi^2= 2.28$
	Var	6	12.0	13	76.5	18	54.5	p= 0.130
Galaktore	Yok	45	90.0	7	41.2	20	60.6	$\chi^2= 1.70$
	Var	5	10.0	10	58.8	13	39.4	p= 0.192
İnfertilite	Yok	50	100.0	15	88.2	30	90.9	$\chi^2= 0.08$
	Var	0	0.0	2	11.8	3	9.1	p= 0.765
Meme hassasiyeti	Yok	23	88.5	11	64.7	21	70.0	$\chi^2= 0.14$
	Var	3	11.5	6	35.3	9	30.0	p= 0.708
Baş ağrısı	Yok	50	100.0	15	88.2	31	93.9	$\chi^2= 0.49$
	Var	0	0.0	2	11.8	2	6.1	p= 0.481

PEG: Polietilen glikol, PRL: Prolaktin.

TABLO 3: Kontrol grubu, gerçek hiperprolaktinemili olgular ve makroprolaktinemili olgular arasında hormon düzeylerinin ilişkisi.

	Kontrol grubu (n= 50)	Makroprolaktinemi PEG < %40 (n= 17)	Gerçek hiperprolaktinemi PEG > %40 (n= 33)	t	Makro & Gerçek PRL p
PRL	13.94 ± 5.16	70.44 ± 38.41	58.26 ± 38.33	1.064	0.293
LH	3.51 ± 2.72	5.23 ± 2.71	3.76 ± 2.05	2.14	0.037
FSH	4.87 ± 2.48	5.24 ± 2.37	5.03 ± 1.18	0.23	0.814
E2	73.45 ± 26.3	56.76 ± 17.12	69.46 ± 25.25	-1.86	0.069

PRL: Prolaktin, LH: Luteinize edici hormon, FSH: "Folikül stimulating hormone", EZ: Estradiol.

TARTIŞMA

Prolaktin hormonunun farklı aminoasit içeriğine ve molekül ağırlığına sahip üç farklı formu tespit edilmiştir.^{15,16} En büyük molekül ağırlığına sahip olan makroprolaktin, kendi içerisinde heterojenlik göstermektedir ve en sık rastlanan formunun prolaktin ile Ig G kompleksi olduğu düşünülmektedir.^{17,18} Makroprolaktin büyük molekül ağırlığı nedeni ile membranlardan geçememekte ve bu nedenle daha çok biyolojik olarak inaktif kabul edilmektedir.¹⁵ Makroprolaktinler azalmış klerensten dolayı serumda birikime uğramakta ve yapılan ölçümlerde hiperprolaktinemi tespitine neden olabilmektedir.⁸ Serumda hiperprolaktineminin tespiti ise üç önemli sonuç doğurmaktadır: Birincisi poliklinikte sık olarak karşılaşılan oligomenore/amenore, galaktore, meme hassasiyeti ve infertilite gibi şikâyetleri açıklamak için hiperprolaktinemi yeterli görülmekte ve altta yatması muhtemel polikistik over sendromu gibi hastalıklar atlanabilmektedir. Suli-

man ve ark. hiperprolaktinemiye bağlı infertilite tanısı ile tedavi edilen olgularda yaptıkları makroprolaktin ölçümü sonucu, bazı olgularda yüksek makroprolaktin düzeyi tespit etmişlerdir. Bu olguların 1'inde infertilitenin polikistik over sendromuna sekonder olduğu, bir diğerinde ise tubal hasara bağlı infertilite olduğunu ortaya çıkarmış, olguları klomifen ve tubal cerrahi ile tedavi etmişlerdir.⁹ İkinci olarak hiperprolaktinemi kaynağının bir hipofiz adenomu olması şüphesi ile gereksiz kranial görüntüleme yöntemlerine başvurulabilmektedir.¹² Son olarak, yetersiz değerlendirme, olgularda gerekli olmayan hiperprolaktinemi tedavisi uygulamasına neden olabilmektedir.

Makroprolaktineminin genel popülasyondaki prevalansının %0.2-0.4 arasında olduğu bildirilmektedir.¹² Hiperprolaktinematik olgularda tespit edilen makroprolaktinemi oranları prolaktin ölçümü için kullanılan analize ve başvuran olgu grubuna bağlı olarak %10-46 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir.¹⁹⁻²¹ Vallette-Kasic ve

ark. klinik olarak tanımlanan hiperprolaktinemi nedeni ile düşük bir insidans bildirirken, Hauache ve ark. makroprolaktinemiden şüphe edilen örneklerin referans merkezi olarak analiz edildiği bir laboratuvarın yüksek insidansını bildirmişlerdir.^{19,20} Bizim çalışmamızda makroprolaktinemi, hiperprolaktinemi olgularında literatürle uyumlu olarak %34 oranında gözlenmiştir.^{6,19} Her iki olgu grubunun benzer yaş ortalamaları ve reproduktif durumlarını gösteren gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları arasında anlamlı fark bulunmaması ve kliniğe başvuran ardışık olguların çalışmaya dahil edilmesinden dolayı sonuçları ciddi oranda etkileyebilecek faktörlerden mümkün olduğunca kaçınıldı.

Makroprolaktinematik olgularda, monomerik prolaktin yüksekliğinde olduğu gibi rutin olarak ilişkili belirtiler gözlenmemektedir.¹² Prolaktinomalı olgulardaki gibi yüksek kan monomerik prolaktin düzeyleri mevcudiyetinde biyolojik olarak aktif olan hormon nedeni ile oligo-amenore ve galaktore gibi tutarlı klinik bulgular gözlenmektedir. Oysa makroprolaktinemisi bulunan olgularda klinik şikâyetler farklı çalışmalarda çok büyük değişkenlik göstermektedir. Fahie-Wilson 16 makroprolaktinematik kadını içeren çalışmalarında 2 menstrüel düzensizlik tespit etmişlerdir.¹⁵ Leslie ve ark. ise çok az sayıda olguda hiperprolaktinemi belirtileri gözlemişlerdir.⁶ Bu durum prolaktin ölçümü için yorgunluk, menopozal belirtiler ve menoraji gibi daha farklı ve sık belirtilerin düşük bir eşliğinin kullanılması ve tüm çalışmada sadece %20 olguda klasik oligomenore ve de galaktorenin ölçüm nedeni olması ile açıklanabilir.⁶ Birçok çalışma, biyokimyasal hiperprolaktinemisinin olduğu, fakat klinik hiperprolaktinemi görüntüsünün olmadığı olgularda makroprolaktinemi bildirmiştir.^{22,23} Çalışmamızda menstrüasyon bozuklukları, baş ağrısı gibi daha genel şikâyetlerin yanı sıra galaktore, meme hassasiyeti ve infertilite gibi görece hiperprolaktin düzeyleri ile daha ilintili görülen belirtilerin de her iki grupta anlamlı şekilde farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ancak ilginç olarak makroprolaktinemi 17 olgunun 13 (%76.5)'ünde, oligomenore-amenore belirtisi bulunmuştur. Yine benzer olarak 10 (%58.8) olguda

galaktore tespit edilmiştir. Bu durum, makroprolaktin yüksekliğinin spesifik belirtilerle anlamlı ilişkisi olmadığını ve hiperprolaktinemi belirtilerinin sıklıkla olgularda mevcut olduğunu bildiren literatürle uyumludur. Ancak aksi yönde makroprolaktinematik olgularda hiperprolaktinematik belirtileri gözlemleyen çalışmalar da rapor edilmiştir.²⁴ Biyolojik olarak inaktif olmasına karşın makroprolaktin düzeylerinin daha çok hiperprolaktinemi belirtisinin olduğu olgularda ölçülmesi sonucu bu bulguların yüksek oranda makroprolaktinemi ile birlikte bulunması şaşırtıcı değildir. Sonuç olarak, makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi ayırımında klinik bulgular ayırt edici olarak güvenilir değildir.

Whittaker ve ark. ağırlıklı olarak makroprolaktinlerden kaynaklı hiperprolaktinemili kadınlarda fertilitenin devam ettiğini gözlemişlerdir.¹³ Andino ve ark., düzenli ovülasyona sahip 6 kadın olgunun tamamında serumda makroprolaktinlerin esas temel form olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Hattori ile Gibney ve ark.'nın çalışmalarında da olduğu gibi, bizim çalışmamızda makroprolaktinemi olgularda LH ortalamaları gerçek hiperprolaktinemili gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.037$).^{12,21} Ancak literatürden farklı olarak FSH ve E2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Rutin hormonal testler her ne kadar makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi açısından yönlendirici olsa da karar vermek için yeterli hassasiyete sahip olmadığı söylenebilir.

Suliman ve ark. retrospektif çalışmalarında, galaktorenin, makroprolaktinematik olgularda dopamin antagonisti tedavisi sonucu düzelme gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak bu olgular için özel bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.⁹ Yine de galaktore tedavisinde dopamin antagonisti uygulamasının normoprolaktinematik olgularda da benzer şekilde şikâyetleri azaltıcı etkisinin olduğu bilinmektedir.^{12,25,26} Çalışmamızda sadece gerçek hiperprolaktinemi tespit edilen olgulara tedavi verilerek makroprolaktinematik olgularda gereksiz antidopaminerjik tedavi verilmesinin önüne geçilmiştir.

Sonuç olarak, oligomenore/amenore ve galaktore gerçek hiperprolaktinemisi olan olgularda daha fazla gözlenmekle beraber makroprolaktinematik olgularda da sıklıkla tespit edilmektedir. Benzer şekilde serum FSH, E2 ve LH seviyeleri de makroprolaktin olgularında yüksek olmakla birlikte, çalışmamızda sadece LH seviyesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara dayanılarak

makroprolaktinemi ve gerçek hiperprolaktinemi ayrımının klinik belirtiler ve hormonal ölçümler temel alınarak yapılması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle gereksiz ileri tetkik modalitelerinin kullanımı veya tedavi uygulamalarının önlenmesi için hiperprolaktinematik olgularda ileri radyolojik inceleme öncesi makroprolaktin seviyesi taraması yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(12 Suppl):1085-90.
- Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(1):205-21.
- Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1226-9.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. 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.
- Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):586-90.
- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, Mccance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinaemia identified by a simple PEG precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6): 2743-6.
- 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.
- Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, Herington AC, McCarron G, Caterson I, et al. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(3):585-92.
- 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.
- Vance ML, Thomer MO. Prolactin: Hyperprolactinemic syndromes and management. In: De Groot LJ, ed. *Textbook of Endocrinology*. 2nded. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p.394-405.
- Gezer A, Atasü T, Hekim C, Stenman UH, Hekim N. Hyperprolactinaemia does not always mean 'hyperprolactinaemia'! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(2):206-8.
- 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.
- Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 198;53(4):863-6.
- Andino NA, Bidot C, Valdés M, Machado AJ. Chromatographic pattern of circulating prolactin in ovulatory hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1985;44(5):600-5.
- Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin Chem* 2003;49(9):1434-6.
- Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27 (Pt 6):542-50.
- Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin--a "new" cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994;130(5):429-32.
- Kline JB, Clevenger CV. Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem* 2001;276(27):24760-6.
- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinaemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2): 581-8.
- Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, V,eira JG. Screening for macroprolactinemia and pituitary imaging studies *Clin Endocrinol* 2002;57(3):327-31.
- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92(3):171-7.
- Heaney AP, Laing I, Walton L, Seif MW, Beardwell CG, Davis JR. Misleading hyperprolactinaemia in pregnancy. *Lancet* 1999;353(9154):720.
- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(4):365-72.
- Gündüz T, Şimşek M, Akar M, Taşkın Ö. 3The prevalence of elevated macroprolactin levels in infertile patients with hyperprolactinemia. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17(3):159-62.
- Somunkıran A, İş M, Yücel O. 3Hyperprolactinemia; current options in diagnosis and treatment. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006;16(4):137-46.
- Yönem A, Kutlu M. 3Hyperprolactinemia: diagnosis and treatment. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(1):63-72.