

بررسی فراوانی ماکروپرولاکتینمی و مقایسه علائم بالینی و رادیولوژیک آن با هیپروپرولاکتینمی واقعی در خانم‌های نابارور

مرتضی تقوی (M.D.)^۱، حسین آیت‌اللهی (M.D.)^۲، محمد خواجه دلویی (Ph.D.)^۳

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۳- گروه آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: پرولاکتین در سه وزن مولکولی متفاوت کوچک، بزرگ و خیلی بزرگ یا ماکروپرولاکتین در سرم وجود دارد. وجود ماکروپرولاکتین که معمولاً کمپلکس پرولاکتین و IgG است ممکن است عامل هیپروپرولاکتینمی در تعداد زیادی از بیماران باشد. اگرچه فعالیت بیولوژیک ماکروپرولاکتین کم است؛ ولی در روش‌های مرسوم ایمونواسی به‌همراه پرولاکتین آزاد باعث نشان دادن سطح بالای پرولاکتین شده و می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی گران و غیر مؤثر گردد. روش کلاسیک تشخیص ماکروپرولاکتینمی، کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی است که به‌صورت معمول در تمام آزمایشگاهها قابل انجام نیست. به تازگی از روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن‌گلیکول برای تشخیص سریع، دقیق و ارزان ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ماکروپرولاکتینمی در بیماران نابارور دچار هیپروپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول و مقایسه علائم کلینیکی و رادیولوژیک آنها با بیماران مبتلا به هیپروپرولاکتینمی واقعی بود.

روش بررسی: در این مطالعه ۱۷ بیمار نابارور دارای هیپروپرولاکتینمی (پرولاکتین بیشتر از $35 \mu\text{g/L}$) از نظر وجود ماکروپرولاکتین با روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول تحت بررسی قرار گرفتند. پرولاکتین قبل و بعد از رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول اندازه‌گیری شد و در صورت رسوب بیشتر از ۶۰٪ پرولاکتین سرم در مجاورت با پلی‌اتیلن‌گلیکول، بیمار مبتلا به ماکروپرولاکتینمی در نظر گرفته شد. نتایج در دو گروه با آزمون فیشر و با استفاده از نرم افزار SPSS بررسی و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: در این بررسی در ۶ بیمار (۳۵٪) وجود ماکروپرولاکتین با روش فوق اثبات گردید. از مجموع بیماران مبتلا به هیپروپرولاکتینمی واقعی (۱۱ بیمار) در ۸/۸۱٪ گالاکتوره و در ۹/۹۰٪ اولیگومنوره وجود داشت؛ در صورتی که در بیماران دچار ماکروپرولاکتینمی در ۳/۳۳٪ گالاکتوره و در ۶/۱۶٪ اولیگومنوره وجود داشت. همچنین در بررسی‌های رادیولوژی در ۱۰۰٪ بیماران ماکروپرولاکتینمی هیپوفیز طبیعی ملاحظه گردید. در صورتی که در ۵/۴۵٪ بیماران مبتلا به هیپروپرولاکتینمی واقعی در تصویر، هیپوفیز طبیعی بود.

نتیجه‌گیری: در بیماران ناباروری که در بررسی‌های هورمونی هیپروپرولاکتینمی دارند قبل از بررسی‌های تشخیصی و درمانی بیشتر بررسی از نظر ماکروپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول توصیه می‌شود.

کلید واژگان: پرولاکتین، ماکروپرولاکتین، هیپروپرولاکتینمی، ماکروپرولاکتینمی، پلی‌اتیلن‌گلیکول، ناباروری، گالاکتوره، اولیگومنوره.

مسئول مکاتبه: دکتر مرتضی تقوی، گروه غدد و متابولیسم، بیمارستان قائم، خیابان احمد آباد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: mortezataghavi2003@yahoo.com

زمینه و هدف

هیپرپرولاکتینمی یکی از علل شایع گالاکتوره (خروج شیر از پستانها)، آمنوره و ناباروری در زنان محسوب می‌شود (۱). با استفاده از کروماتوگرافی ژل فیلتراسیونی (GFC)^۱، پرولاکتین در سه اندازه مولکولی جدا شده است. پرولاکتین کوچک^۲ دارای وزن مولکولی ۲۳kD است و در افراد طبیعی حدود ۹۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد (۱). پرولاکتین بزرگ^۳ دارای وزن مولکولی ۶۵-۴۵kD بوده و کمتر از ۱۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد و فرم پرولاکتین خیلی بزرگ^۴ دارای وزن مولکولی ۱۷۰-۱۵۰kD بوده و درصد کوچک ولی متغیری از پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد (۲،۳).

ماکروپرولاکتین در اکثر مطالعات، کمپلکس پرولاکتین و IgG معرفی شده است (۴،۵) ولی در بعضی از مطالعات افزایش میزان اتصال پرولاکتین به گلوکز^۵ یا تجمع و اتصال چند پرولاکتین^۱ نیز به عنوان علت آن ذکر شده است (۷-۴). ماکروپرولاکتین کلیرانس کمتری نسبت به پرولاکتین منومر دارد (۸-۱۰، ۶) و از آنجا که به علت وزن مولکولی بالا محدود به داخل عروق می‌باشد، احتمالاً قادر به اتصال با گیرنده‌های پرولاکتین نبوده و بیواکتیویته آن نیز کمتر است (۱۲، ۱۱، ۴، ۲).

در بعضی از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، ماکروپرولاکتین فرم غالب پرولاکتین سرم (بیش از ۸۵٪ کل پرولاکتین سرم) را تشکیل می‌دهد (۱). در این بیماران سطح گونادوتروپینها و هورمون‌های جنسی طبیعی گزارش شده است (۱۴، ۱۳) ولی ممکن است علائم بالینی اندکی به صورت اختلال عملکرد جنسی، گالاکتوره و استئوپروز رخ دهد (۱، ۲).

در کل مطالعات انجام شده شیوع ماکروپرولاکتینمی (هیپرپرولاکتینمی کاذب) در هیپرپرولاکتینمی حدود ۲۵-۵٪ بوده است (۲، ۱۵). شیوع ماکروپرولاکتینمی در زنان باردار ۲/۷٪ (۱۶)، هیپرپرولاکتینمی دارویی ۲/۷٪ (۹)، نوع ایدیوپاتیک ۱۶٪ (۱۷، ۹)، در پرولاکتینما ۲/۷٪ (۹) و در جمعیت طبیعی ۱/۳٪ گزارش شده است.

برای تشخیص جزء ماکروپرولاکتین از روش کلاسیک یا GFC استفاده می‌شود که روش ایده‌آلی برای استفاده معمول آزمایشگاهی نیست و وقت و هزینه زیادی را می‌طلبد (۱۸).

اخیراً از یک روش جایگزین به صورت وسیع برای تشخیص ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. این روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی اتیلن گلیکول (PEG)^۷ است (۱۹). در این روش پلی اتیلن گلیکول به عنوان یک حلال قوی با اشباع محلول سبب بیرون راندن ماکرو-پرولاکتین از محلول می‌شود و آن را رسوب می‌دهد (۲۰). در اکثر مطالعات نتایج حاصله از این روش قابل مقایسه با روش GFC بوده است (۲، ۱۲).

اندازه‌گیری پرولاکتین سرم یکی از آزمایشات اصلی است که در بررسی‌های آزمایشگاهی ناباروری اولیه درخواست می‌شود. در روش‌های مرسوم ایمونواسی برای اندازه‌گیری پرولاکتین، ماکروپرولاکتین نیز محاسبه می‌گردد؛ لذا در تشخیص افتراقی هیپرپرولاکتینمی در بیماران نابارور باید احتمال ماکروپرولاکتینمی را نیز مدنظر داشت. عدم توجه به ماکروپرولاکتینمی در ناباروری توأم با هیپرپرولاکتینمی می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی غیرضروری مانند مصرف طولانی مدت آگونیست‌های دوپامین گردد و بررسی و درمان علت اصلی ناباروری را به تعویق اندازد.

در مورد ماکروپرولاکتینمی در ناباروری، مطالعات بسیار محدود و در حد گزارشات موردی است.

- 1- Gel Filtration Chematography
- 2- Little prolactin
- 3- Big prolactin
- 4- Macroprolactin
- 5- Glycosylation
- 6- Prolactin aggregate

7- Polyethylene Glycol

هدف از این مطالعه تعیین میزان تداخل اثر ماکروپروولاکتینمی در بیماران نابارور در زمینه هیپرپرولاکتینمی با روش رسوب پلی اتیلن گلیکول در بیماران بود.

روش بررسی

در این مطالعه ۱۷ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی و ناباروری اولیه که در طول ۱۸ ماه (دی ماه ۸۴ تا خرداد ۸۵) ارجاعی به علت سطح بالای پرولاکتین در بررسی‌های اولیه، از مراکز درمان ناباروری و مطب پزشکان متخصص زنان به کلینیک غدد بیمارستان قائم مشهد انتخاب شدند. از آنجا که در مطالعات متعدد نشان داده شده است که ماکروپروولاکتین در پرولاکتین سرمی کمتر از $35 \mu\text{g/L}$ (700 mU/L) جزء قابل ملاحظه‌ای از پرولاکتین سرم را تشکیل نمی‌دهد فقط بیمارانی انتخاب شدند که سطح سرمی پرولاکتین در آزمایشات اولیه ناباروری آنها بیش از این مقدار بوده است (۲۲) و مقادیر کمتر وارد مطالعه نشدند.

در تمام بیماران پس از گرفتن شرح حال (گالاکتوره و وضعیت قاعدگی) و معاینه فیزیکی، پرولاکتین سرم به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) با کیت شرکت کاوشیار تحت شرایط استاندارد مجدداً در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد و سپس $200 \mu\text{l}$ از سرم با حجم مشابهی از پلی اتیلن گلیکول 6000 (Merck, Germany) در $\text{pH}=7/4$ مجاور گردید و به مدت ۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه و سپس به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (1800 g) انجام و پس از رسوب، مجدداً پرولاکتین در مایع روی مخلوط اندازه‌گیری شد و تفاوت این دو به صورت درصد حاصله (Recovery % Rate) بیان گردید.

پلی اتیلن گلیکول به علت خاصیت انحلال زیاد سبب اشباع شدید محلول می‌گردد و مواد با حلالیت کمتر

مانند ماکروپروولاکتین را بیرون رانده و رسوب می‌دهد. در صورتی که درصد پرولاکتین اندازه‌گیری شده بعد از رسوب کمتر یا مساوی 40% پرولاکتین کل بود (یعنی میزان رسوب پرولاکتین پس از مجاورت با پلی اتیلن گلیکول بیشتر از 60% بود) وجود ماکروپروولاکتینمی اثبات می‌شد (۲۲) و در غیر این صورت بیمار به عنوان هیپرپرولاکتینمی واقعی در نظر گرفته می‌شد.

پس از انجام آزمایشات، تمام بیماران تحت MRI از ناحیه زین ترکی و هیپوتالاموس قرار گرفتند و سپس یافته‌های کلینیکی و رادیولوژی در دو گروه ماکروپروولاکتینمی و هیپرپرولاکتینمی واقعی با یکدیگر مقایسه شدند.

متغیرهای بالینی گالاکتوره، اولیگومنوره (مدت سیکل ماهانه بیش از ۳۵ روز) تعریف شده‌اند.

روشهای آماری: ویژگی‌های مورد نظر بیماران براساس شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی بیان گردیده است. برای بیان متغیرهای گالاکتوره، اختلال قاعدگی و یافته‌های غیرطبیعی در رادیولوژی در دو گروه، از آزمون دقیق فیشر استفاده شده است. در تمامی محاسبات $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

نتایج

در ۱۷ بیمار تحت بررسی سن بیماران ۲۰-۴۰ سال و متوسط سن بیماران ۲۶ سال بود. میزان پرولاکتین سرم در تمام بیماران قبل از رسوب $420 - 35 \mu\text{g/L}$ و پس از رسوب $360 - 6 \mu\text{g/L}$ بود. در تمامی بیماران پس از رسوب مقدار پرولاکتین کمتر از زمان قبل از رسوب گزارش گردید.

در ۶ بیمار میزان پرولاکتین پس از رسوب با پلی اتیلن گلیکول بیش از 60% کاهش یافت و وجود ماکروپروولاکتین اثبات گردید. در این بیماران پرولاکتین سرم پس از رسوب از ۶۸ به ۲۰، از ۳۵ به ۱۵، از ۲۴۰

بحث

هیپرپرولاکتینمی واقعی با وجود پرولاکتین منومر زیاد در سرم مشخص می‌شود (۱،۳). ماکروپرولاکتین نوعی پرولاکتین با وزن مولکولی زیاد و فعالیت بیولوژیکی کم است که در روش‌های مرسوم ایمنونواسی به همراه پرولاکتین منومر در آزمایش شرکت می‌کند. غلظت ماکروپرولاکتین معمولاً با روش کروماتوگرافی ژل فیلتراسیون (GFC) تعیین می‌شود و می‌تواند ۹۹-۰٪ کل پرولاکتین سرم را تشکیل دهد (۹).

نتایج مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی را نمی‌توان فقط با توجه به علایم بالینی از هیپرپرولاکتینمی واقعی افتراق داد؛ چون تعدادی از این بیماران دارای علایم خفیف اولیگومنوره و گالاکتوره نیز می‌باشند (۲،۲۳،۲۴) و حتی در بعضی از مطالعات شیوع اولیگومنوره و گالاکتوره بیشتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است (۲۵). در این مطالعه علایم بالینی بیماران ماکروپرولاکتینمی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است.

چون ۲۰-۱۰٪ افراد طبیعی در اتوپسی هیپوفیز دارای میکروآدنوم نیز می‌باشند؛ لذا در بیماران هیپرپرولاکتینمی نیز ممکن است وجود همزمان انسیدانتالومای هیپوفیز، تشخیص را دشوارتر کند به طوری که در یک مطالعه در ۲۰٪ بیماران ماکروپرولاکتینمی یافته‌های غیرطبیعی در سی‌تی‌اسکن بیماران وجود داشته است. در این مطالعه اختلالات رادیولوژیک در بیماران ماکروپرولاکتینمی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است (۲۵).

همچنین در این بیماران ممکن است کاهش پرولاکتین سرم و بهبود گالاکتوره با درمان با آگونیست‌های دوپامین رخ دهد. لذا ماکروپرولاکتینمی می‌تواند منجر به اختلال در امر تشخیص و درمان گردیده (۳) و منجر

جدول ۱- پرولاکتین بیماران ماکروپرولاکتینمی قبل و بعد از رسوب با پلی اتیلن گلیکول

پرولاکتین قبل از رسوب	۶۸	۲۰۰	۱۰۹	۲۴۰	۳۵
پرولاکتین بعد از رسوب	۲۰	۳۵	۱۶	۴۸	۶

به از ۲۰۰ به از ۱۰۹ و از ۳۵ به $6 \mu\text{g/L}$ سقوط کرد. در ۴ بیمار پرولاکتین بعد از رسوب به محدوده طبیعی رسید (جدول ۱).

سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه $114 \mu\text{g/L}$ بود و پس از رسوب به $23 \mu\text{g/L}$ کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۸۰٪ رسوب در روش PEG رخ داد.

در تمام بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی MRI طبیعی گزارش گردید. فقط دو نفر از بیماران دچار ماکروپرولاکتینمی دارای گالاکتوره (۳/۳۳٪) و ۱ بیمار دارای اولیگومنوره بود (۶/۱۶٪).

۱۱ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بودند. سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه $140 \mu\text{g/L}$ بود و پس از رسوب به $102 \mu\text{g/L}$ کاهش یافت. یعنی به طور متوسط ۲۹٪ رسوب با PEG رخ داد. ۸/۸٪ این افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی دارای گالاکتوره و ۹/۹۰٪ آنها دارای اولیگومنوره بودند. در ۶ نفر (۵/۵۴٪) از این بیماران در MRI وجود آدنومای هیپوفیز اثبات گردید.

شیوع گالاکتوره در بیماران ماکروپرولاکتینمی کمتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بود ولی این تفاوت، از نظر آماری معنی دار نبود که علت آن می‌تواند تعداد کم نمونه باشد. شیوع اولیگومنوره در بیماران ماکروپرولاکتینمی به طور معنی داری کمتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بود ($p < 0.01$).

یافتن هیپوفیز نرمال در رادیولوژی در بیماران ماکروپرولاکتینمی به طور معنی داری بیشتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بود ($p < 0.05$).

به صورت قابل ملاحظه‌ای در گروه ماکروپرولاکتینمی کمتر از گروه هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است. تفاوت یافته‌های رادیولوژیک در دو گروه نیز قابل ملاحظه بوده است. علی‌رغم این، در مورد ماکروپرولاکتینمی در ناباروری مطالعات اندک است.

در بیماران ماکروپرولاکتینمی باروری معمولاً حفظ می‌شود؛ به گونه‌ای که در یک مطالعه در فرانسه در ۶۸٪ بیماران ماکروپرولاکتینمی قدرت باروری وجود داشته است (۳۴). در یک گزارش موردی بیماری با هیپرپرولاکتینمی و ناباروری توصیف شده است که با درمان یک ساله با آگونست‌های دوپامینرژیک علی‌رغم کاهش پرولاکتین سرم باروری رخ نداده است و بررسی‌های بعدی نشانگر ماکروپرولاکتینمی بوده است (۳۵).

نتیجه‌گیری

در این مطالعه با روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن‌گلیکول فراوانی ماکروپرولاکتینمی در بیماران هیپرپرولاکتینمی ۳۵٪ بوده است و شیوع علایم بالینی و رادیولوژیک به صورت قابل ملاحظه‌ای در بیماران ماکروپرولاکتینمی کمتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است. لذا غربالگری برای ماکروپرولاکتین در تمام بیماران نابارور در زمینه هیپرپرولاکتینمی به‌ویژه در مواردی که بیماران علایم بالینی و رادیولوژیک معمول را ندارند، روش ارزان و آسان رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول توصیه می‌شود تا از اقدامات تشخیصی و درمانی غیرضروری و عدم بررسی و درمان علت اصلی ناباروری جلوگیری گردد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم مشهد.

به صرف وقت و هزینه زیاد و انجام درمان‌های غیرصحیح و حتی بندرت جراحی‌های غیرضروری گردد (۲۸-۲۶).

در افراد نابارور ممکن است حین بررسی‌های معمول برای ناباروری، هیپرپرولاکتینمی تشخیص داده شود. در چنین مواردی بیمار معمولاً پس از عکسبرداری‌های تشخیصی با تشخیص هیپرپرولاکتینمی تحت درمان قرار می‌گیرد و اقدامات تشخیصی و درمانی ناباروری دیگری انجام نمی‌شود؛ در صورتی که علت هیپرپرولاکتینمی می‌تواند ماکروپرولاکتینمی باشد.

روش استاندارد تشخیص میزان ماکروپرولاکتین در سرم GFC است؛ ولی این روش وقت و هزینه زیادی را طلب می‌کند و در هر آزمایشگاهی قابل انجام نیست (۱۸). اخیراً از روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول برای تعیین مقدار ماکروپرولاکتین سرم استفاده می‌شود که روشی ارزان و نسبتاً دقیق محسوب می‌شود و نتایج حاصله از آن در اکثر موارد قابل مقایسه با روش GFC بوده است (۲۱، ۲).

در این مطالعه در ۱۷ بیمار مبتلا به ناباروری و هیپرپرولاکتینمی از این روش برای تعیین میزان ماکروپرولاکتین استفاده شد. با این روش در ۳۵٪ بیماران وجود ماکروپرولاکتینمی اثبات گردید و علایم رادیولوژیک و بالینی این بیماران نیز کمتر از بیماران دیگر بود.

مطالعات زیادی در مورد ماکروپرولاکتینمی و هیپرپرولاکتینمی در بیماران مختلف انجام شده است. ماکروپرولاکتینمی در مطالعه‌ای در مجارستان در ۲۳٪ (۲۹)، در اسپانیا در ۲۰٪ (۳۰)، در انگلستان در ۲۱٪ (۳۱)، در ایرلند در ۲۴٪ (۳۲) و در برزیل در ۴۶٪ (۳۳) بیماران هیپرپرولاکتینمی شیوع داشته است.

در مقایسه علایم بالینی دو گروه مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی و ماکروپرولاکتینمی علایم بالینی

References

- 1- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44:1085-90.
- 2- Suliman AM, Smith TP, Gibney Y, Mc Kenna 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.
- 3- Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(pt 3):175-92.
- 4- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Amparo Santos M, Friesen HG. Characterisation of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 1992;37:365-72.
- 5- Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinaemia as a stable PRL-IgG complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995;103:252-5.
- 6- Carlson HC, Markoff E, Lee W. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinaemia. Similar results in fresh serum (chromatography within 2 hours of phlebotomy) and after storage at -20°C for 12 months. *Fertil Steril.* 1992;58:78-87.
- 7- Cavaco B, Leite V, Amparo Santos M, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinaemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2342-6.
- 8- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinaemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol.* 1992;126:497-500.
- 9- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin auto antibody. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:438-45.
- 10- Heaney AP, Laing I, Walton L, Self MW, Beardwell CG, Davis JRE. Misleading hyperprolactinaemia in pregnancy. *Lancet.* 1999;353:720.
- 11- Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinaemia and spontaneous conception. *Fertil Steril.* 1982;38:625-8.
- 12- Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinaemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3107-10.
- 13- Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, Herington AC, Mc Carron G, Caterson I, et al. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:585-92.
- 14- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol.* 1992;126:497-500.
- 15- Ismail AAA, Walker PL, Fahie-wilson MN, Jassam N, Barth JH. Prolactin and macroprolactin: a case report of hyperprolactinaemia highlighting the interpretation of discrepant results. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(pt 3):298-300.
- 16- Hattori N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:586-90.
- 17- Hattori N, Ikekubo T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1226-9.
- 18- Freeman ME, Kanyicska B, Levant A, Nabgy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80:1523-631.
- 19- Bjoro T, Johansen E, Frey HH, Turtur A, Torjesen PA. Different responses in little and bigbig prolactin to metoclopramide in subjects with hyperprolactinemia due to 150-170 kD (bigbig) prolactin. *Endocrinol (copenh).* 1993;128:308-12.
- 20- Atha DH, Ingham KC. Mechanism of precipitation of proteins by polyethylene glycols. *J Biol Chem.* 1981;256:12108-7.
- 21- 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;34:252-8.
- 22- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Kneffel P, Goth M, Szoke D, et al. Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia. *Orv Hetil.* 2003;144(43):2121-7.
- 23- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district gene-

- ral hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem.* 1997;34: 252-8.
- 24- Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Hesser DW. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;58:826-30.
- 25- Hauche OM, Rocha AJ, Maia ACM, Maciel RMB, Vieira GH. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol.* 2002;57: 327-31.
- 26- Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol.* 1999;51:119-26.
- 27- Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. *J R Soc Med.* 1999;92:342-4.
- 28- Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2512-4.
- 29- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine.* 2003;22(3):267-73.
- 30- Garcia Menendez L, Diez Hernandez A, Ciriza de los Rios C, Delgado Gomez M, Orejas Garcia A, Fernandez Erales AL, et al. Macroprolactin as etiology of hyperprolactinemia. Method for detection and clinical characterization of the entity in 39 patients. *Rev Clin Esp.* 2003;203(10):459-64.
- 31- Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 2003;59(3):339-46.
- 32- 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.
- 33- Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol.* 2002;57(3): 327-31.
- 34- Sophie Vallette-Kasic, Isabelle Morange-Ramos, Adel Selim, Ginette Gunz, Sophie Morange, et al. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):581-8.
- 35- Khandwala HM. Macroprolactinemia in a patient with infertility and hyperprolactinemia. *South Med J.* 2006; 99(11):1282-4.