

تعیین فراوانی ماکروپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول و ارزیابی یافته‌های کلینیکی و رادیولوژیک این بیماران

مجله‌ی
پژوهش

دکتر مرتضی تقی، دکتر کامران غفارزادگان، دکتر امین مؤمنی

چکیده

مقدمه: پرولاکتین درسه وزن مولکولی کوچک، بزرگ و خیلی بزرگ یا ماکروپرولاکتین در سرم وجود دارد. وجود ماکروپرولاکتین که معمولاً کمپلکس پرولاکتین و IgG است، ممکن است عامل هیپرپرولاکتینمی در تعداد زیادی از بیماران باشد. اگرچه فعالیت بیولوژیک ماکروپرولاکتین کم است، در روش‌های مرسوم ایمونواسی به همراه پرولاکتین شرکت می‌کند و می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی گران و غیرمؤثر گردد. روش کلاسیک تشخیصی ماکروپرولاکتینی کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی می‌باشد که به صورت معمول در تمام آزمایشگاه‌ها قابل انجام نیست. اخیراً از روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول برای تشخیص سریع، دقیق و ارزان ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی پلی‌اتیلن گلیکول برای تشخیص سریع، دقیق و ارزان ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی کلینیکی ماکروپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن - گلیکول و مقایسه‌ی عالیم کلینیکی (گالاکتوره و آمنوره) و رادیولوژیک (ارزیابی هیپوفیز با MRI) در این بیماران با بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی از نظر ماکروپرولاکتین با روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول بررسی شدند. در صورت اندازه‌گیری مجدد بیش از ۴۰٪ اولیه در مجاورت با پلی‌اتیلن گلیکول، بیمار مورد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی در نظر گرفته شد. یافته‌ها: با این روش در ۱۴ بیمار وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. در بیماران گروه هیپرپرولاکتینمی واقعی، گالاکتوره در ۴/۵۹٪ و اولیگومنوره در ۶۵/۶٪ بیماران مشاهده شد، در صورتی که در بیماران ماکروپرولاکتینمی در ۸/۳٪ گالاکتوره و در ۲/۲۵٪ موارد اولیگومنوره وجود داشت. همچنین در بررسی‌های رادیولوژیک در ۷/۸۵٪ بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی، هیپوفیز طبیعی بود در صورتی که در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی در ۴۱/۲٪ بیماران تصویر هیپوفیز طبیعی گزارش شد.

نتیجه‌گیری: شیوع ماکروپرولاکتینمی در هیپرپرولاکتینمی ۲۸٪ و تفاوت یافته‌های بالینی و رادیولوژیک در این دو گروه قابل ملاحظه است.

واژگان کلیدی: هیپرپرولاکتینمی، افزایش پرولاکتین سرم، ماکروپرولاکتینمی، هیپرپرولاکتینمی ناشی از افزایش پرولاکتین خیلی بزرگ
دریافت مقاله: ۸۵/۵/۲۲ - پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۶/۲۱

مقدمه

هیپرپرولاکتینمی یک علت شایع گالاکتوره، آمنوره و نازایی در زنان محسوب می‌گردد.^۱ پرولاکتین در سه اندازه‌ی مولکولی در کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی (GFC) جدا شده است. فرم پرولاکتین کوچک که وزن مولکولی ۲۳ کیلو دالتون دارد و در افراد طبیعی حدود ۹۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد.^۱ فرم پرولاکتین بزرگ که وزن مولکولی ۴۵

ماکروپرولاکتین با پلیاتیلن گلیکول (PEG) است.^{۱۹} در این روش پلیاتیلن گلیکول به عنوان یک حلال قوی با اشباع محلول سبب بیرون راندن ماکروپرولاکتین از محلول می‌شود و آن را رسوب می‌دهد.^{۲۰}

در اکثر مطالعه‌ها نتایج حاصل از این روش قابل مقایسه با روش GFC بوده است.^{۲۱,۲} هدف از این مطالعه تعیین میزان شرکت ماکروپرولاکتین در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی با روش رسوب در بیماران بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینی که در طول ۱۸ ماه (دی ۸۴ تا خرداد ۸۵) به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مشهد مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. شرط انتخاب بیماران صرف وجود هیپرپرولاکتینی بدون سابقه‌ی مصرف داروهای افزایش دهنده پرولاکتین بود. از آنجا که در مطالعه‌های متعدد نشان داده است که ماکروپرولاکتین در پرولاکتین سرمی کمتر از ۲۵ µg/L (۷۰۰ mu/L) جزء قابل ملاحظه‌ای ازپرولاکتین سرم را تشکیل نمی‌دهد، فقط بیمارانی انتخاب شدند که سطح سرمی پرولاکتین آن‌ها بیش از این مقدار بود.^{۲۲} در تمام بیماران پس از گرفتن شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی و ثبت آن در فرم‌های مربوط، پرولاکتین سرم به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) با کیت شرکت کاوشاپیار و در شرایط استاندارد مجدداً در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد و سپس ۲۰۰ میکرولیتر از سرم با حجم مشابهی از پلیاتیلن گلیکول در pH=۷/۴ مجاور و به ۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه شد. سپس به مدت ۱۵ دقیقه سانتتریفوژ (۱۸۰۰ گرم) انجام و پس از رسوب مجدداً پرولاکتین در مایع روی مخلوط اندازه‌گیری و تفاوت این دو به صورت درصد حاصل^{iv} بیان گردید. در صورتی که درصد پرولاکتین اندازه‌گیری شده بعد از رسوب کمتر یا مساوی ۴٪ پرولاکتین کل بود (یعنی میزان رسوب پرولاکتین پس از مجاورت با پلیاتیلن گلیکول بیشتر از ۶۰٪ بود) وجود ماکروپرولاکتینی اثبات شده در نظر گرفته می‌شد.^{۲۳} پس از انجام آزمایش‌ها، از تمام بیماران MRI از ناحیه‌ی سلاتورسیکا و هیپوتالاموس به عمل آمد و سپس عالیم بالینی و رادیولوژیک در دو گروه ماکروپرولاکتینی و

تا ۶۵ کیلو دالتون دارد و کمتر از ۱۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد و فرم پرولاکتین خیلی بزرگⁱ که وزن مولکولی ۱۵۰-۱۷۰ کیلو دالتون دارد و درصد کوچک ولی متغیری از پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد.^{۲۴} ماکروپرولاکتین در اکثر مطالعه‌ها، به صورت کمپلکس پرولاکتین و IgG معرفی شده است^{۲۵} ولی در بعضی از مطالعه‌ها افزایش میزان اتصال پرولاکتین به کلوزⁱⁱ و یا تجمع و اتصال چند پرولاکتینⁱⁱⁱ نیز به عنوان علت آن ذکر شده است.^{۴-۷} ماکروپرولاکتین کلرانس کمتری از پرولاکتین منومر دارد^{۸,۹} و احتمالاً به علت وزن مولکولی بالا محدود به داخل عروق می‌شود، به همین دلیل قادر نیست به رسپتورهای پرولاکتین برسد و بیواکتیویته آن نیز کمتر است.^{۲۰,۲۱,۲۲} در بعضی از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی، ماکروپرولاکتین فرم غالب پرولاکتین سرم (بیش از ۸۵٪ کل پرولاکتین سرم) را تشکیل می‌دهد.^۱ در این بیماران سطح گونادوتropین‌ها و هورمون‌های جنسی، طبیعی گزارش شده است^{۱۳,۱۴} ولی ممکن است عالیم بالینی اندکی به صورت اختلال عملکرد جنسی، گالاكتوره و استئوپرور رخ دهد.^{۱۲} شیوع ماکروپرولاکتینی (هیپرپرولاکتینی کاذب) در هیپرپرولاکتینی در کل مطالعه‌ها حدود ۵-۲۵٪ بود.^{۲,۱۵} شیوع ماکروپرولاکتینی در زنان حامله ۱۶٪/۲٪ در هیپرپرولاکتینی دارویی ۲/۷٪^v در نوع ایدیوپاتیک ۱۶٪/۲٪ در پرولاکتینما و در جمعیت عادی ۱/۳٪ گزارش شده است. اندازه‌گیری پرولاکتین سرم یک روش کلیدی برای شناسایی بیمارانی است که نیاز به بررسی بیشتر و درمان با آگونیست‌های دوپامین دارند.^۱ در روش‌های مرسوم ایمونوواسی که برای اندازه‌گیری پرولاکتین استفاده می‌شود ماکروپرولاکتین نیز محاسبه می‌گردد لذا در تشخیص افتراقی هیپرپرولاکتینی باید ماکروپرولاکتینی را مد نظر داشت و عدم توجه به آن می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی غیر ضروری گردد. برای تشخیص جزء ماکروپرولاکتین از روش کلاسیک GFC استفاده می‌شود ولی این روش وقت و هزینه‌ی زیادی می‌طلبد و روش ایده‌الی برای استفاده معمول آزمایشگاهی نیست.^{۱۸} اخیراً از یک روش آلترناتیو به صورت وسیع برای تشخیص ماکروپرولاکتینی استفاده می‌شود. این روش رسوب

i- Macroprolactin

ii- Glycosylation

iii- Prolactin aggregate

جدول ۱- پرولاکتین بیماران ماکروپرولاکتینی قبل و بعد از رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول

پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب	پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب	پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب	پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب	پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب	پرولاکتین قبل از رسوب	پرولاکتین بعد از رسوب
۲۵	۲۵	۲۶۸	۴۵	۱۹۰	۴۹۴	۴۸	۱۰۰	۶۲	۴۳	۲۰۰	۲۵۰
۱۰	۱۱	۵۴	۹	۱۲	۹۹	۳	۲۲	۲۰	۱۰	۲۰	۳۵

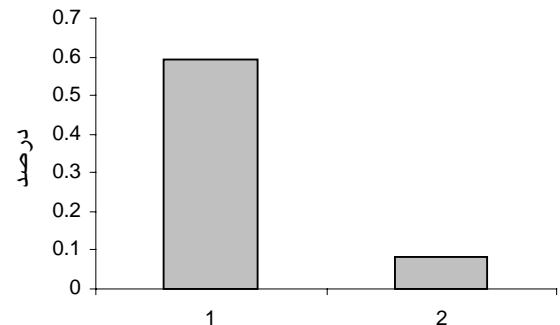
هیپرپرولاکتینی واقعی با یکدیگر مقایسه شدند. در این مطالعه متغیرهای بالینی گالاکتوره (خروج شیر از پستانها) و اولیگوموره (مدت سیکل ماهانه بیش از ۳۵ روز) تعریف در نظر گرفته شده‌اند.

ویژگی‌های مورد نظر بیماران بر اساس شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی بیان شده است. برای بیان متغیرهای گالاکتوره، اختلال پریود و یافته‌های غیر طبیعی در رادیولوژی در دو گروه از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. در همهٔ محاسبه‌ها $p < 0.01$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

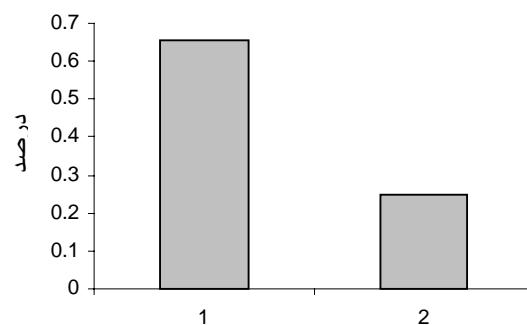
یافته‌ها

از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۶ بیمار مرد و ۴۴ بیمار زن بود. سن بیماران بین ۱۸ تا ۶۰ سال و متوسط سن بیماران ۲۹ سال بوده است. میزان پرولاکتین سرم در تمام بیماران قبل از رسوب بین ۳۵ تا ۴۲۰ و پس از رسوب بین ۳ تا ۳۶۰ بود. در همهٔ بیماران پس از رسوب، مقدار پرولاکتین کمتر از قبل از رسوب گزارش شد. در ۱۴ بیمار پس از رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول، میزان پرولاکتین بیش از ۶۰٪ کاهش یافت و وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. ۱۲ نفر از این بیماران زن و ۲ بیمار مرد بودند. در این بیماران پرولاکتین سرم پس از رسوب از ۸۶ به ۲۰، از ۳۶ به ۱۴، از ۲۵ به ۳۵ از ۲۰ به ۳۰، از ۴۳ به ۱۰، از ۶۲ به ۲۰، از ۱۰۰ به ۲۲، از ۴۸ به ۳، از ۴۹۴ به ۹۹، از ۱۲ به ۱۹۰، از ۴۵ به ۹، از ۲۶۸ به ۵۴ از ۳۵ به ۱۰ سقوط کرد. در ۱۰ بیمار پرولاکتین $11\mu\text{g/L}$ و از ۲۵ به ۱۰ بعد از رسوب به محدودهٔ طبیعی رسید (جدول ۱).

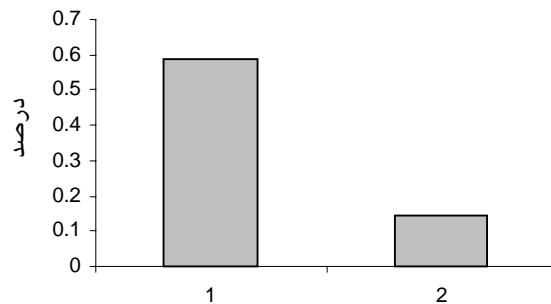
سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه ۱۳۳ بود و پس از رسوب به ۲۵ کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۱/۸۳٪ رسوب با PEG رخ داد. در ۱۲ نفر از بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینی MRI طبیعی گزارش گردید ولی در یک بیمار میکروآدنوم و در دیگری سندروم سلای خالی گزارش شد. فقط یک نفر از بیماران زن مبتلا به



نمودار ۱- شیوع گالاکتوره در هیپرپرولاکتینی (۱) و ماکروپرولاکتینی (۲)



نمودار ۲- شیوع اولیگوموره در هیپرپرولاکتینی (۱) و ماکروپرولاکتینی (۲)



نمودار ۳- شیوع MRI غیر طبیعی در هیپرپرولاکتینی (۱) و ماکروپرولاکتینی (۲)

را دشوارتر کند؛ به طوری که در یک مطالعه^{۳۴} در ۲۰٪ بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینی یافته‌های غیر طبیعی در سی‌تی اسکن وجود داشت. در این مطالعه اختلال رادیولوژیک در بیماران ماکروپرولاکتینی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی بود. همچنین کاهش پرولاکتین سرم و بهبود گالاکتوره با درمان با آگونیست‌های دوپامین نیز ممکن است در این بیماران رخ دهد، لذا ماکروپرولاکتینی می‌تواند منجر به اختلال در امر تشخیص و درمان^{۳۵} و منجر به صرف وقت و هزینه‌ی زیاد و انجام درمان‌های غیر صحیح و حتی به ندرت جراحی‌های غیر ضروری گردد.^{۲۵-۲۷}

روش استاندارد تشخیص میزان ماکروپرولاکتین در سرم GFC است ولی این روش وقت و هزینه‌ی زیادی را طلب می‌کند و در هر آزمایشگاهی قابل انجام نیست.^{۱۶} اخیراً از روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول برای تعیین مقدار ماکروپرولاکتین سرم استفاده می‌شود که روشهای ارزان و نسبتاً دقیق محسوب می‌شود و نتایج حاصل از آن در اکثر موارد قابل مقایسه با روش GFC می‌باشد.^{۲۸-۳۱} در این مطالعه در ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینی از این روش برای تعیین میزان ماکروپرولاکتین استفاده شد. با این روش در ۲۸٪ بیماران وجود ماکروپرولاکتینی اثبات شد. در مطالعه‌های مشابهی که در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی انجام شده است نتایج متفاوت است. ماکروپرولاکتینی در مطالعه‌ای در مجارستان^{۳۲}، در اسپانیا^{۳۳}، در انگلستان^{۳۰٪۲۱}، در ایرلند^{۳۱٪۲۴} و در برزیل^{۳۲٪۴۶} در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی شیوع می‌باشد. در مقایسه‌ی عالیم بالینی دو گروه مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی و ماکروپرولاکتینی، عالیم بالینی به صورت قابل ملاحظه‌ای در گروه ماکروپرولاکتینی کمتر از گروه هیپرپرولاکتینی واقعی بوده است. تفاوت یافته‌های رادیولوژیک در دو گروه نیز قابل ملاحظه بوده است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه با روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن گلیکول، فراوانی ماکروپرولاکتینی در بیماران هیپرپرولاکتینی ۲۸٪ و شیوع عالیم بالینی و رادیولوژیک به صورت قابل ملاحظه‌ای در بیماران ماکروپرولاکتینی کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی بود.

ماکروپرولاکتینی مبتلا گالاکتوره (۸/۸٪) و ۳ بیمار دچار اولیگومنوره بودند (۲۵٪) و ۲ بیمار مرد فاقد اختلال جنسی بودند. ۳۶ بیمار (۳۲ زن و ۲ مرد) مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی بودند. سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه ۱۲۰ بود و پس از رسوب به ۹۰ کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۲۲٪ رسوب با PEG رخ داد. ۴٪ رسوب با بیماران زن مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی دارای گالاکتوره و ۶/۵٪ آنها دارای اولیگومنوره بودند و تمام مردان مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی ناتوانی جنسی داشتند. در ۱۹ نفر (۵/۲٪) از این بیماران در MRI وجود آدنومای هیپوفیز اثبات شد. تفاوت شیوع گالاکتوره در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = ۹/۱۷$ و $p = ۰/۰۲$ قابل ملاحظه بود (نمودار ۱). تفاوت شیوع اولیگومنوره در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = ۵/۹۰۸$ و $p = ۰/۰۱۹$ قابل ملاحظه بود (نمودار ۲). تفاوت یافته‌های رادیولوژیک در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = ۶/۱۳۱$ و $p = ۰/۰۱۳$ به دست آمد (نمودار ۳).

بحث

هیپرپرولاکتینی واقعی با وجود پرولاکتین منومر زیاد در سرم مشخص می‌شود.^{۳۰} ماکروپرولاکتین نوعی پرولاکتین با وزن مولکولی زیاد و بیواکتیویته‌ی کم است که در روش‌های مرسوم ایمونوآسی به همراه پرولاکتین منومر در آزمایش شرکت می‌کند. غلظت ماکروپرولاکتین معمولاً با روش کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی (GFC) تعیین می‌شود و می‌تواند ۵ تا ۹۹٪ کل پرولاکتین سرم را تشکیل دهد.^۹ نتایج مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینی را نمی‌توان فقط با توجه به عالیم بالینی از هیپرپرولاکتینی واقعی افتراق داد چون تعدادی از این بیماران دارای عالیم خفیف اولیگومنوره و گالاکتوره نیز می‌باشند^{۳۲-۳۱} و حتی در بعضی از مطالعه‌ها شیوع اولیگومنوره و گالاکتوره در این بیماران بیشتر از بیماران هیپرپرولاکتینی واقعی بوده است.^{۳۴} در این مطالعه عالیم بالینی بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی واقعی بود. به دلیل اینکه ۱۰ تا ۲۰٪ افراد طبیعی در اتوپسی دارای میکروآدنوم نیز می‌باشند، در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینی نیز ممکن است وجود هم‌مان انسیدانتالومای هیپوفیز تشخیص

حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای
انجام این مطالعه صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماید.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم
پزشکی مشهد با کد ۸۴۱۸۴ انجام شده است. نگارندگان از

References

1. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*. 1999; 44 (12): S1085-90.
2. 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.
3. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 175-92.
4. 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: 365-72.
5. Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinemia as a stable PRL-IgG complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 252-5.
6. Carlson HE, Markoff E, Lee DW. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril*. 1992; 58: 78-87.
7. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia 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 hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 497-500.
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: 438-45.
10. Heaney AP, Laing I, Walton L, Seif MW, Beardwell CG, Davis JR. 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 hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982; 38: 625-8.
12. 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.
13. 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: 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 (Copenh)* 1992; 126: 497-500.
15. Ismail AA, 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: 298-300.
16. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-90.
17. 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: 1226-9.
18. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
19. Bjoro T, Johansen E, Frey HH, Turter A, Torjesen PA. Different responses in little and bigbig prolactin to metoclopramide in subjects with hyperprolactinemia due to 150-170 kD (bigbig) prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 308-12.
20. Atha DH, Ingham KC. Mechanism of precipitation of proteins by polyethylene glycols. Analysis in terms of excluded volume. *J Biol Chem* 1981; 256: 12108-17.
21. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinemia: 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: 2121-7.
23. Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Heser DW. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 826-30.
24. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 327-31.
25. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 119-26.

26. Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. *J R Soc Med* 1999; 92: 342-4.
27. 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.
28. Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003; 22: 267-73.
29. 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: 459-64.
30. 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.
31. 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: 5410-5.
32. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 327-31.