

## پرولاکتین

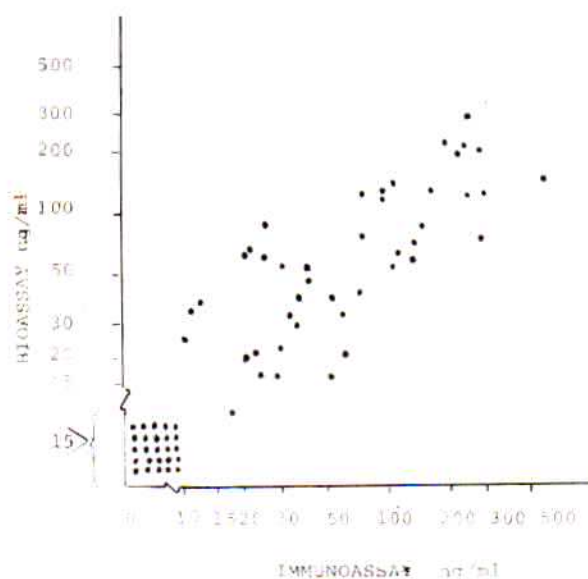
دکتر غلامعلی مظفریان\*

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۴، صفحه ۳۴۷، ۱۳۵۴

### روشهای اندازه گیری

روشهای بیواسی از قبیل استفاده از Crop-Sac در کبوتر و پستان موش و خرگوش در سه سال اخیر بتدریج جای خود را به رادیو-ایمونواسی حساس و اختصاصی داده است و نتایج حاصله از این دو روش بخوبی بایکدیگر تطبیق میکند (نمودار ۱).



نمودار ۱- نتایج اندازه گیری پرولاکتین پلاسمادر انسان بر روش رادیوایمونواسی (محور افقی) و بیواسی (محور عمودی). هر نقطه نماینده یک نمونه پلاسماست و نتایج حاصله از دو روش بخوبی بایکدیگر تطبیق میکند.

وجود پرولاکتین در انسان بعنوان یک هورمون مستقل بکمک روشهای جدید اندازه گیری این هورمون (بیواسی و ایمونواسی) کاملاً ثابت شده است. تأخیر طولانی در شناختن پرولاکتین انسانی بسبب آن بوده که اولاً هورمون رشد در انسان، بخلاف بسیاری از حیوانات دیگر، قویاً دارای خواص بیولوژیک مشابه پرولاکتین میباشد (۱) و ثانیاً غلظت این هورمون در هیپوفیز انسان در حدود یکصد غلظت هورمون رشد است. بعلاوه این دو هورمون در بسیاری از خواص فیزیولوژیک و کرماتوگرافیک که اساس جدا کردن پروتئینها است بایکدیگر مشابهند (۲).

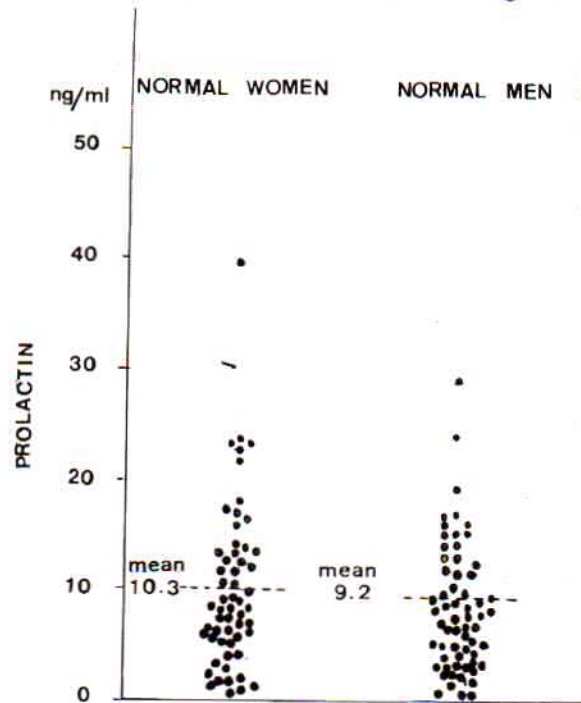
معدک شواهد غیر مستقیم مؤید آن بود که در انسان نیز باید پرولاکتین مستقل از هورمون رشد وجود داشته باشد. از جمله در سندرم فوربس آلبرایت که بیماران به گالاکتوره، آمنوره و تومور هیپوفیز مبتلا هستند عبار هورمون رشد طبیعی است و علامت آکرومگالی وجود ندارد (۳). بعلاوه در زنان شیرده غلظت هورمون رشد طبیعی است (۴) و در زنان مبتلا به کمبود منفرد هورمون رشد، حاملگی و شیر دادن طبیعی گزارش داده شده است (۵).

دلیل قطعی بوجود پرولاکتین هنگامی بدست آمد که عیار بالای پرولاکتین بر روش بیواسی در مادران شیرده و در افرادیکه داروهای آرام بخش فنوتیازینی مصرف میکردند و نیز در گالاکتوره مرضی نشان داده شد (۶). در سرم افراد مذکور هورمون رشد طبیعی و پاپائین بود و افزودن آنتی کور علیه هورمون رشد که این هورمون را خنثی میسازد نمیتوانست عیار پرولاکتین را پائین بیاورد.

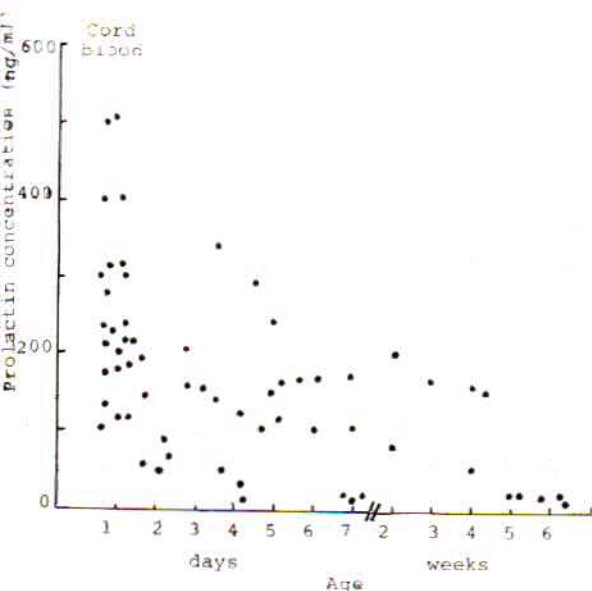
\* بیمارستان دکتر اقبال - دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

فیزیولوژی پرولاکتین

جنس و سن: عیار متوسط پرولاکتین در زنان اندکی بالاتر از مردان است ولی این اختلاف از نظر آماری مهم نیست (۷) (نمودار ۲). در دوران ماهانه زنان، پرولاکتین نوسانات کوچکی نشان میدهد ولی غلظت آن بالنسبه ثابت است (۸).



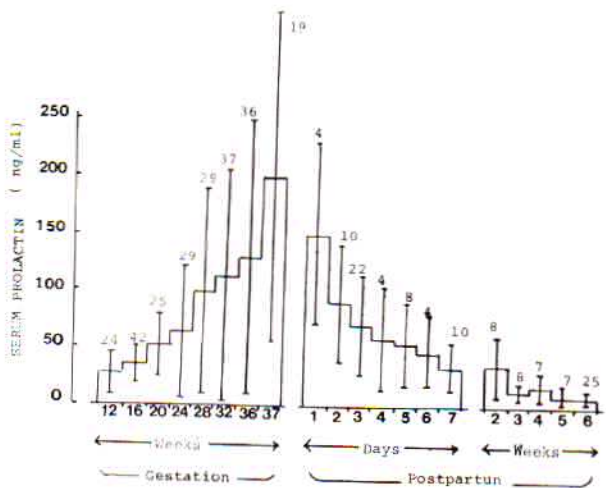
نمودار ۲- غلظت پرولاکتین پلاسما در مردان و زنان سالم طبیعی بروز رادیوایمونواسی - مقدار متوسط پرولاکتین پلاسما در زنان اندکی بیشتر از مردان است ولی این اختلاف از نظر آماری مهم نیست.



نمودار ۳- پرولاکتین پلاسما در روزها و هفته‌های اول زندگی.

پرولاکتین نوزاد بالا و مشابه پرولاکتین مادر هنگام زایمان است. در روزهای اول زندگی پرولاکتین بتدریج پائین آمده و در ۶ هفتهگی مشابه پرولاکتین افراد بالغ میگردد (۸) (نمودار ۳). عیار پرولاکتین افراد ۱۷ تا ۲۲ ساله مشابه پرولاکتین افراد بالغ است.

**خواب و بیداری:** نوسانات پرولاکتین و هورمون رشد در خواب و بیداری به این ترتیب می‌باشد: یکساعت تا یکساعت و نیم بعد از بخاب رفتن پرولاکتین شروع با افزایش می‌کند و بطور متوسط پس از نیمساعت بعد اکثر میرسد. در ساعات بعدی خواب پرولاکتین مجدداً نوساناتی میکند و ۱ یا ۲ افزایش قله مانند دیگر نشان میدهد. ما کریم عیار پرولاکتین بین ساعات ۵ تا ۷ صبح و تقریباً در مراحل انتهایی خواب است. در یکساعت اول بیداری عیار پرولاکتین سرعت کاهش مییابد و در حدود ده صبح حداقل خود میرسد. با توجه سرعت تنزل پرولاکتین نیمه عمر این هورمون در سرم بایستی در حدود ۱۵ تا ۲۵ دقیقه باشد (۹). حاملگی: پرولاکتین از آغاز تا انتهای حاملگی بتدریج افزایش می‌یابد (از ۳۰ به ۲۰۰ نانوگرم در سی‌سی). پس از زایمان



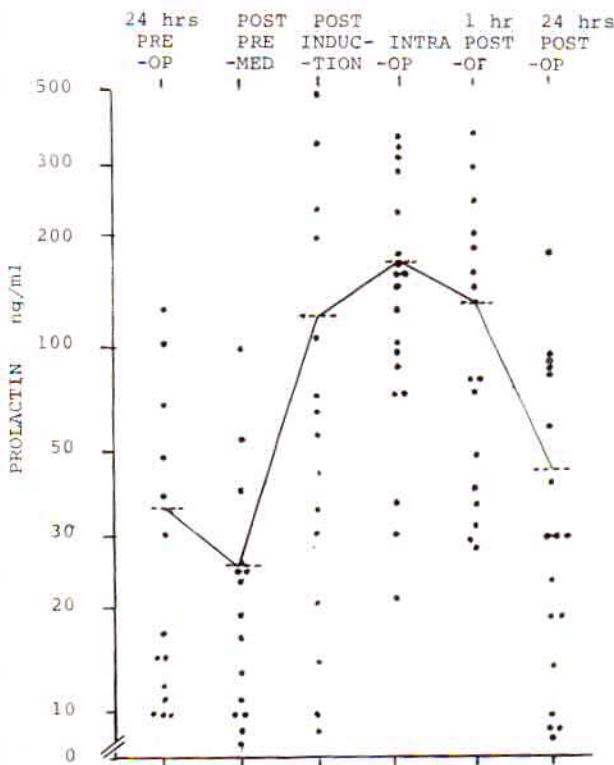
نمودار ۴- پرولاکتین پلاسما در حاملگی و بعد از زایمان. خطوط عمودی انحراف استاندارد را از مقدار متوسط نشان میدهند و اعداد بالای خطوط نماینده تعداد زنانی است که پلاسمای آنها امتحان شده است.

پرولاکتین سرعت پائین آمده و در زمانی که شیر نمیدهند پس از یک هفته مجدداً محدود ۳۰ میرسد (نمودار ۴) (۸). افزایش استروژن در حاملگی ممکن است موجب افزایش پرولاکتین باشد زیرا تجویز استروژن سبب افزایش پرولاکتین می‌گردد.



در ۶ زوج مزبور عیار هورمونهای LH و FSH و عبارهورمون رشد و در مردان تستوسترون و در زنان پروژسترون تغییراتی نشان نداده است. این مشاهدات مؤید آنست که رفلکسهای نوروآندو-کربنی که منشاء آنها تحریکات نوک پستان است سبب افزایش پرولاکتین میشوند و عوامل روانی تأثیری ندارند.

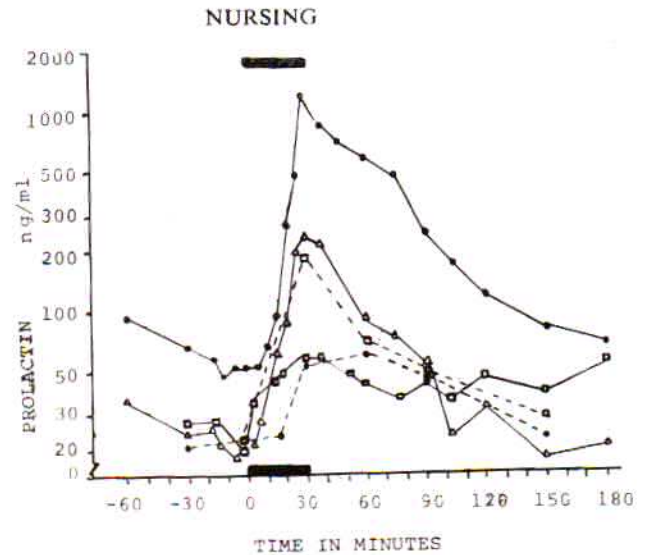
استرس و جراحی: پرولاکتین بواسطه انواع استرس افزایش می یابد (۷ و ۱۱). بنظر میرسد که جراحی یکی از مهمترین محرکها باشد (نمودار ۶) (۷). در جراحی های عمومی بزرگ، در گاستروسکپی که در آن فقط از Diazepam (والیوم) استفاده میشود و در پروکتوسکپی بدون بیهوشی یا بیحسی پرولاکتین افزایش پیدا میکنند. گاه بلافاصله قبل از عمل جراحی نیز پرولاکتین بالا است که نشانه اثر استرس روانی در ترشح این هورمون است. در مقایسه با پرولاکتین افزایش عیار هورمون رشد طی جراحی اولاً از نظر زمانی اختلاف فاز دارد و ثانیاً از نظر مقدار مطلق و نسبت درصد کوچکتر است (۷).



نمودار ۶- پرولاکتین پلازما قبل، در ضمن و بعد از جراحی. خطوط افقی نماینده مقدار متوسط پرولاکتین در مراحل مختلف میباشد.

ورزش: افزایش پرولاکتین طی ورزش بخلاف جراحی نسبتاً ناچیز است و بالعکس افزایش هورمون رشد در ورزش کاملاً قابل ملاحظه است (۷).

مکیدن پستان: یکی از قویترین و در عین حال اختصاصیترین محرکهای ترشح پرولاکتین در زن مکیدن پستان است. در ۵ مادر ۲۳ تا ۱۵۰ روز بعد از زایمان عیار پرولاکتین از یکساعت قبل از شیر دادن، طی شیر دادن بمدت نیمساعت و تا ۲ ساعت بعد از آغاز شیر دادن، اندازه گیری شده است (نمودار ۵) (۸). در آغاز شیر دادن پرولاکتین سرعت بالا میرود.



نمودار ۵- پرولاکتین پلازما ۵ مادر شیرده در روزهای ۲۳ تا ۱۵۰ بعد از زایمان، قبل، در ضمن و بعد از نیمساعت شیر دادن. در هیچیک از مادران عیار پرولاکتین قبل از آغاز مکیدن پستان بوسیله نوزاد بالا نرفت علیرغم آنکه در بعضی از آنان شیر از پستان جاری شده بود.

در انتهای شیر دادن به حداکثر میرسد و سپس بتدریج پائین می آید. حضور بچه در کنار مادر و جاری شدن شیر که در دوتن از مادران قبل از مکیدن اتفاق افتاده بود هیچکدام سبب تغییر عیار پرولاکتین نمی گردد. بکار بردن پمپ مکنده شیر بدون وجود نوزاد در کنار مادر بهمان اندازه مکیدن، در افزایش پرولاکتین مؤثر است. نه مکیدن و نه پمپ سبب تغییر مهمی در عیار هورمون رشد نمیشوند. تحریک نوک پستان بوسیله پمپ مکنده شیر در عده ای از زنان غیر شیرده و در مردان سبب ۲ تا ۳ برابر شدن پرولاکتین میشود.

ولی در اکثر این افراد تغییرات پرولاکتین ناچیز است. نوازش نوک پستان زن یا مرد بوسیله همسر وی سبب افزایش عیار پرولاکتین میگردد در حالیکه نوازش جدار قفسه سینه به تنهایی در افزایش پرولاکتین مؤثر نیست. در ۶ زوج که عیار پرولاکتین قبل، هنگام مقاربت و تا ۴ ساعت بعد از آن اندازه گیری گردیده عیار پرولاکتین فقط در دوتن از زنان افزایش قابل ملاحظه نشان داده در حالی که در چهار زن دیگر و در مردان پرولاکتین تغییر نمایانی نکرده است. یکی از دوزن مزبور اظهار داشت که ضمن مقاربت پستان وی کاملاً تحریک شده است (۱۰).

افزایش ترشح هورمون مهار کننده پرولاکتین Prolactin inhibiting factor از هیپوتالاموس میشود.

#### پرولاکتین در بیماریها

سندرم فوربس آلبرایت: این سندرم با تومور هیپوفیز، گالاکتوره، آنوره و کمی عیار گونادوتروپین هیپوفیزی مشخص میگردد. پرولاکتین این بیماران بالا است و پس از هیپوفیز کتومی باشه یا با جراحی پرولاکتین پائین آمده و گالاکتوره از میان میرود (۱۶).

گالاکتوره ایدیوپاتیک بدون اختلال قاعدگی: اکثر این بیماران مادرائی هستند که گالاکتوره آنها مدتها پس از زایمان علیرغم قاعدگی طبیعی ادامه پیدا میکند (سندرم کیاری - فورمل). در این بیماران گالاکتوره با اختلال قاعدگی، تومور هیپوفیز، استعمال دارو و سایر علل شناخته شده گالاکتوره همراه نیست. از ۲۱ بیمار مبتلا، میزان پرولاکتین در ۱۸ تن طبیعی و در ۳ تن بالا بوده است. گونادوتروپین این بیماران طبیعی است.

ژنیکوماستی پرولاکتین در اکثر مردان مبتلا به ژنیکوماستی که استروژن یا داروهای آرام بخش مصرف نکرده اند و ظاهراً بیماری هیپوفیز ندارند طبیعی است. در یک مرد مبتلا به ژنیکوماستی و آدنوم کرموفوب هیپوفیز پرولاکتین سرم ۷۵۰ نانو گرم درسی سی بود (طبیعی کمتر از ۲۰) و تومور هیپوفیز این بیمار در محیط کشت مقادیر هنگفتی پرولاکتین سنتز کرد (۱۷).

سرطان پستان: مطالعه در سرطان پستان موش صحرایی نشان میدهد که پرولاکتین احتمالاً نقش مهمی در ادامه زندگی ساولهای سرطانی دارد (۱۹). در زنان مبتلا به سرطان پستان متوسط پرولاکتین سرم بالاتر از زنان سالم است (۱۴) ولی اینکه آیا این افزایش ناشی از استرس حاصله از بیماری است یا علت دیگری دارد روشن نیست.

#### خلاصه

در چهار سال گذشته مطالعه پرولاکتین در انسان پیشرفت بسیار کرده است. وجود هورمون در انسان ثابت شده، بیواسی و رادیو-ایمونواسی حساس و اختصاصی برای اندازه گیری هورمون در پلاسما بکار گرفته شده، هورمون بطور خالص جدا گردیده و کار شناختن آن از نظر شیمیائی، آنتی ژنی و خواص بیولوژیک بتدریج پیشرفت کرده و عواملیکه در حالات طبیعی و مرضی ترشح این هورمون را کنترل میکنند مطالعه گردیده اند و بالاخره داروهاییکه این هورمون را بالا یا پائین می برند شناخته شده که ممکن است استعمال درمانی پیدا کنند.

#### عوامل فارماکولوژیک مؤثر در ترشح پرولاکتین

هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی: هیپوگلیسمی در تحریک ترشح هورمون رشد مؤثرتر از ترشح پرولاکتین است، ولی چنانچه هیپوگلیسمی ناشی از انسولین بقدر کافی شدید باشد پرولاکتین افزایش می یابد (۷). افزایش قند خون طی تست تحمل قند استاندارد سبب تغییر پرولاکتین نمیشود.

فنتیازین ها و داروهای آرام بخش دیگر: از مدتها پیش میدانسته که استعمال طولانی فنتیازین ها و بهی از داروهای آرام بخش دیگر بهماً سبب ژنیکوماستی و گالاکتوره میشود. تزریق عضلانی ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم کلروپرومازین (لارگاکتیل) در مردان و زنان سالم سبب افزایش سریع پرولاکتین میگردد که پس از یکساعت به حداکثر میرسد و پس از ۴ تا ۶ ساعت بمقادیر اولیه بر میگردد (۷ و ۱۲). مکانیسم اثر این داروها ظاهراً تحریک هیپوتالاموس در ترشح هورمون مهار کننده پرولاکتین است. از این داروها امروزه در بعضی از آزمایشگاهها بعنوان یک تست فونکسیون هیپوفیز استفاده میشود.

هورمون آزاد کننده تیروتروپین: این هورمون هیپوتالامیک خود از سه اسید آمینه تشکیل شده و از راه خوراکی یا تزریقی سبب رها شدن تیروتروپین و پرولاکتین از هیپوفیز میشود (۱۳). افزایش پرولاکتین که ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بعد از تزریق این تری پتید اتفاق می افتد در زنان بیشتر از مردان است. هورمون آزاد کننده تیروتروپین، بخلاف فنتیازین ها، مستقیماً روی هیپوفیز اثر میکند.

استروژن و پروژسترون: استروژن در زنان، عیار پرولاکتین را بالا میبرد و مقادیر زیاد آن در مردان، پرولاکتین را تا ۲ برابر افزایش میدهد (۱) استعمال پروژسترون بمدت چندین روز پرولاکتین را تغییر نمی دهد ولی پس از قطع پروژسترون پرولاکتین بطور محسوسی افزایش پیدا میکند و یک تا دوازده بالا باقی میماند (۱۳).

Ldopa: پس از تجویز ۵۰۰ میلی گرم Ldopa پرولاکتین بسرعت ولی موقتاً پائین می آید (۱۳). این کاهش در تمامی افراد سالم و در اکثر بیماران مبتلا به تومور هیپوفیز و هیپر پرولاکتینمی مشاهده می گردد. در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرولاکتین ۵۰ درصد تنزل میکند (۱۴). حداکثر تنزل معمولاً بین ۱ تا ۳ ساعت است و ۳ تا ۶ ساعت پس از تجویز دارو پرولاکتین طبیعی میشود.

مطالعه در زمینه اثر این دارو در گالاکتوره مرضی متأسفانه محدود است ولی هم مؤثر بودن هم بی اثر بودن دارو گزارش داده شده است. گاهی گالاکتوره حتی با ادامه درمان عود می کند. Ldopa میتواند اثر کلروپرومازین را در افزایش پرولاکتین بلوکه کند (۱۵ و ۱۸). این مشاهدات حاکی از آنستکه Ldopa سبب



اختلاف دارد از جمله در ترشح آن هیپوتالاموس نقش مهارکننده را بازی میکند.

بالاخره اثر داروهائی چون دوپامین روی هیپوتالاموس محتملاً در آینده مارا به شناختن عوامل کنترل کننده ترشح این هورمون هدایت خواهد کرد.

این هورمون از نظر ترشح شباهتهای جالبی به هورمونهای دیگر هیپوفیز دارد. نوسان شبانه روزی آن و افزایش در خواب شباهت آنرا به آدرنوکورتیکوتروپین و افزایش آن طی استرس شباهت آنرا به هورمون رشد و افزایش آن پس از تجویز هورمون آزاد کننده تیروتروپین شباهت آنرا به تیروتروپین بیاد می آورد. از بسیاری از جهات دیگر پرولاکتین با هورمونهای دیگر هیپوفیز

## REFERENCES :

- 1- Chadwick, A. S. J. Folley, and C. A. Gemzell (1961) Lactogenic activity of human pituitary growth hormone. *Lancet* ii, 241-243.
- 2- Friesen, H. G. Belanger, H. Gyda, and P. Hwang (1972a). The synthesis and secretion of placental lactogen and pituitary prolactin. In *Ciba Foundation Symposium on Lactogenic Hormones* (G. E. Wolstenholm and J. Knight eds., PP. 83-103. Churchill Livingstone, Edinburgh and London.
- 3- Friesen, H. H. Guyda, P. Hwang, J. E. Tyson, and A. Barbeau (1972c). Functional evaluation of prolactin secretion: A Guide to therapy *J. Clin. Invest.* 51, 706-709.
- 4- Roth, J., P. Gorden, and R. W. Bates (1968). Studies of growth hormone and prolactin in acromegaly. *Proc. Int. Symp. Growth Hormone*, September 11-13, 1967, Milan, Italy, pp. 124-128. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- 5- Rimoin, D.L., G. B. Holzman, T. J. Merimee, D. Rabinowitz, A. C. Barnes, J. E. A. Tyson, and V. A. McKusick (1968). Lactation in the absence of human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 28, 1183-1188.
- 6- Noal, G. L., H. K. Suh, and A. G. Frantz (1972c) Modification by L-dopa of TRH and chlorpromazine stimulation of Prolactin release. Submitted for Publication.
- 7- Frantz, A. G., D. L. Kleinberg, and G. L. Koal (1972b). Studies on prolactin in man. *Recent Progr. Horm. Res.* 28, 527-573.
- 8- Hwang, P., H. Guyda, and H. Friesen (1971). A radioimmunoassay for human prolactin *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68, 1902-1906.
- 9- Sassin, J. F., A. G. Frantz, S. Kapen, and E. D. Weitzman (1972). Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science.* 177: 1205-1207.
- 10- Stearns, E. L., J. S. D. Winter and C. Faïman (1973). Effect of Coitus on Gonadotropin, Prolactin and Sex Steroid in Man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 37, 687-691.
- 11- Friesen, H. B. R. Webster, P. Hwang, H. Guyda, R. E. Munro, and L. Read (1972b). Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 192-199.
- 12- Kleinberg, D. L., and A. G. Frantz (1971) Human Prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. *J. Clin. Invest.* 50, 1557-1568.
- 13- Kleinberg, D. L., G. L. Noel, and A. G. Frantz (1972 a). The effect of progestational agents on human prolactin secretion. Submitted for publication.
- 14- Murray, R. M. L., G. Mozaffarian and D. H. Pearson (1972) Prolactin Levels with LDOPA treatment in Metastatic Breast carcinoma In proceedings of the Fourth Tenovus Workshop, «Prolactin and Carcinogenesis» Ed A. R. Boyns and K. Griffiths. Alpha Omega Alpha Publishing. Cardiff, Wales.
- 15- Kleinberg, D.L., G.L. Noel, and A.G. Frantz (1971). Chlorpromazine stimulation and L-dopa suppression of Plasma prolactin in man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 33, 873-876.
- 16- Nasr H., G. Mozaffarian, J. Pensky and D. H. Pearson (1972). Prolactin Secreting Pituitary Tumors in Women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 35, 505-512.
- 17- Mozaffarian, G., R. Murray, J. Pensky and O. H. Pearson (1972). Prolactin Producing Pituitary tumors in a man. In *Excerpta Medica International Series No. 256 Abst. No. 260*, Washington D. C., 18-24 June.
- 18- Noal, G.L., H. K. and A. G. Frantz (1972c). Modification by L-dopa of TRH and Chlorpromazine stimulation of Prolactin release. Submitted for Publication.
- 19- Pearson, O. H., O. Llerena, L. Llerena, A. Molina, and T. Butler (1969). Prolactin-dependent rat mammary cancer: A Model for man? *Trans. Assoc. Am. Physicians* 82, 225-237.