

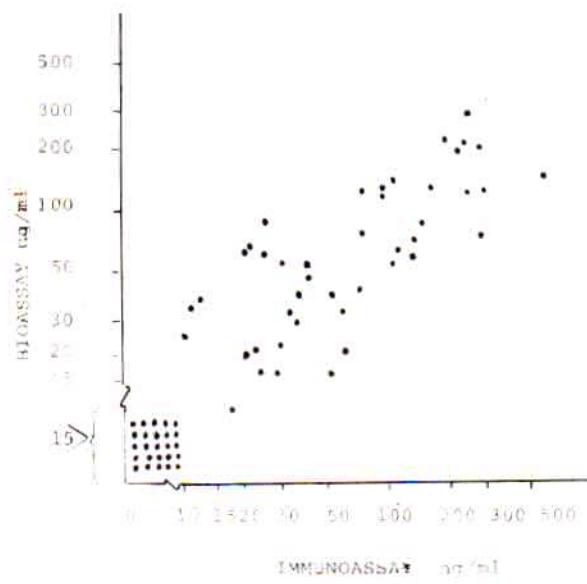
پرولاکتین

مجله نظام پزشکی
سال چهارم، شماره ۴، صفحه ۳۴۷-۳۵۴، ۱۳۵۴

دکتر غلامعلی مظفریان*

روشهای اندازه‌گیری

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



نمودار ۱- نتایج اندازه‌گیری پرولاکتین بالاستادرا انسان بر روی رادیوایمو نواسی (محور افقی) و بیواسی (محور عمودی). هر نقطه نماینده یک نمونه پلاسماست و نتایج حاصله از دو روش بخوبی با یکدیگر تطبیق می‌کنند.

وجود پرولاکتین در انسان بعنوان یک هورمون مستقل بکمک روشهای جدید اندازه‌گیری 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 جهات دیگر، قویاً دارای خواص بیولوژیک مشابه پرولاکتین می‌باشد(۱) و ثانیاً غلطات این هورمون در هیپوفیز انسان در حدود یکصدم غلطات هورمون رشد است. بعلاوه این دو هورمون در بسیاری از خواص فیزیکو-کتریک و کرماتوگرافیک که اساس جدایی پرولاکتین‌ها است با یکدیگر مشابهند(۲).

مذکور شواهد غیر متفقیم مؤید آن بود که در انسان نیز باید پرولاکتین مستقل از هورمون رشد وجود داشته باشد. از جمله در سندرم فوربس آلبایت که بیماران به گلاکتووره، آمنوره و تومور هیپوفیز مبتلا هستند عیار هورمون رشد طبیعی است و علاوه آنکه مگالی وجود ندارد(۳). بعلاوه در زنان شیرده غلطات هورمون رشد طبیعی است(۴) و در زنان مبتلا به کمبود منفرد هورمون رشد، حاملگی و شیردادن طبیعی گزارش داده شده است(۵).

دلیل قطعی بر وجود پرولاکتین هنگامی بدست آمد که عیار بازی پرولاکتین بر روی بیواسی در مادران شیرده و در افرادی که داروهای آرام پخش فتویازینی مصرف می‌کردند و نیز در گلاکتووره مرضی نشان داده شد(۶). در سرم افراد مذکور هورمون رشد طبیعی و یا پائین بود و افزودن آنتی کورتیزول هورمون رشد که این هورمون را خنثی می‌سازد نمیتوانست عیار پرولاکتین را پائین بیاورد.

* بیمارستان دکتر اقبال - دانشکده پزشکی بهلوی - دانشگاه تهران.

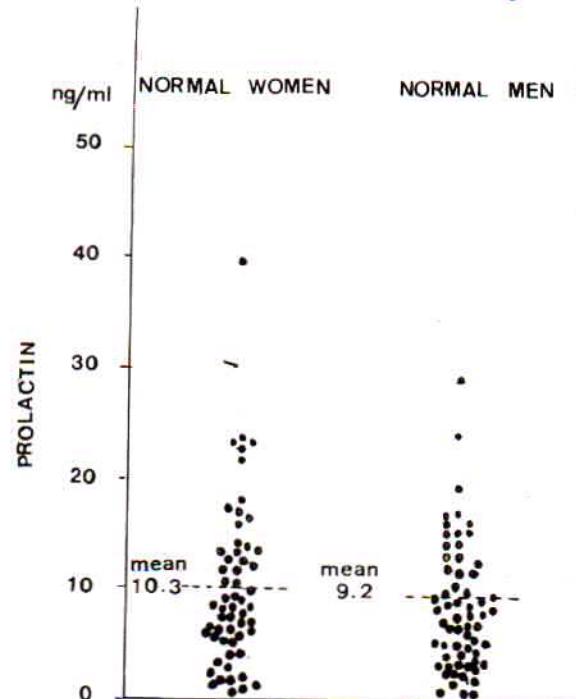
پرولاکتین نوزاد بالا و مشابه پرولاکتین مادر به نگام زایمان است. در روزهای اول زندگی پرولاکتین بتدريج پائين آمده و در ۶ هفته‌گی مشابه پرولاکتین افراد بالغ ميگردد (۸) (نمودار ۳). عيار پرولاکتین افراد ۲ تا ۱۷ ساله مشابه پرولاکتین افراد بالغ است.

خواب و بيداري: نوسافات پرولاکتین و هورمون رشد در خواب و بيداري به اين ترتيب مي‌باشد: يك ساعت تا يك ساعت و نيم بعد از بخواب رفتن پرولاکتین شروع با فرايش می‌کند و بطور متوسط پس از نيم ساعت بعد اكثرب ميرسد. در ساعات بعدی خواب پرولاکتین مجدداً نوسافاتي مي‌گردد و ۱ یا ۲ افرايش قبل مانند ديجرنشان مي‌بدهد. ماکریم عيار پرولاکتین بين ساعت ۵ تا ۷ صبح و تقریباً در مراحل انتهائی خواب است. در يك ساعت اول بيداري عيار پرولاکتین بسرعت کاهش مي‌باید و در حدود ده صبح بحداقل خود ميرسد. با توجه بسرعت تنزل پرولاکتین نيمه عمر اين هورمون در سرم باستي در حدود ۱۵ تا ۲۵ دققه باشد (۹).

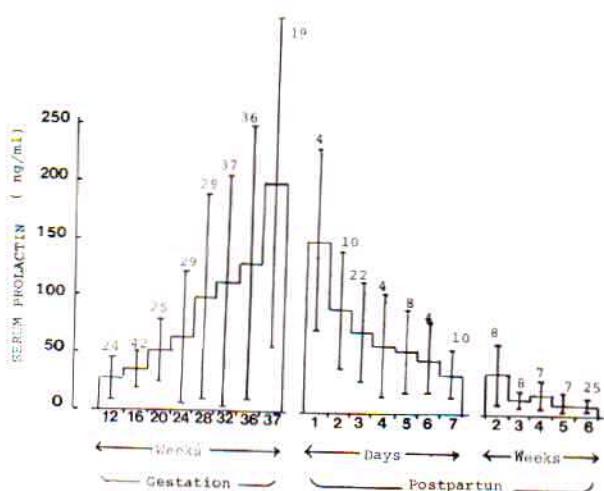
حاملگي: پرولاکتین از آغاز تا انتهاي حاملگي بتدريج افزایش مي‌باید (از ۳۰ به ۲۰۰ نانوگرم در سی سی). پس از زایمان

فيزيولوژي پرولاکتین

جنس و سن: عيار متوسط پرولاکتین در زنان اندکي بالاتر از مردان است ولی اين اختلاف از نظر آماري مهم نیست (۷) (نمودار ۲). در دوران ماههانه زنان، پرولاکتین نوسافات کوچکي فشار مي‌دهد ولی غلظت آن بالتبه ثابت است (۸).

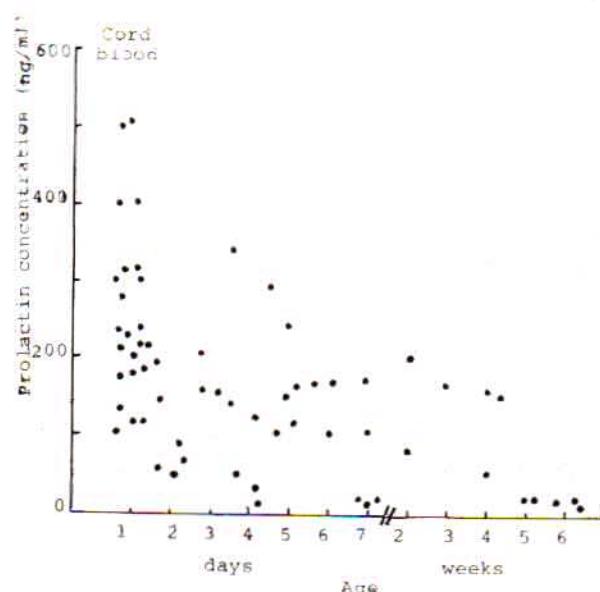


نمودار ۲- غلظت پرولاکتین پلاسمای در مردان و زنان سالم طبیعی برداشت رادیوایمونواسی - مقدار متوسط پرولاکتین پلاسمای در زنان اندکی بیشتر از مردان است ولی این اختلاف از نظر آماری مهم نیست.



نمودار ۳- پرولاکتین پلاسمای در حاملگی و بعد از زایمان. خطوط عمودی انحراف استاندارد را از مقدار متوسط شان نمیدهند و اعداد بالای خطوط نماینده تعداد زنافی است که پلاسمای آنها امتحان شده است.

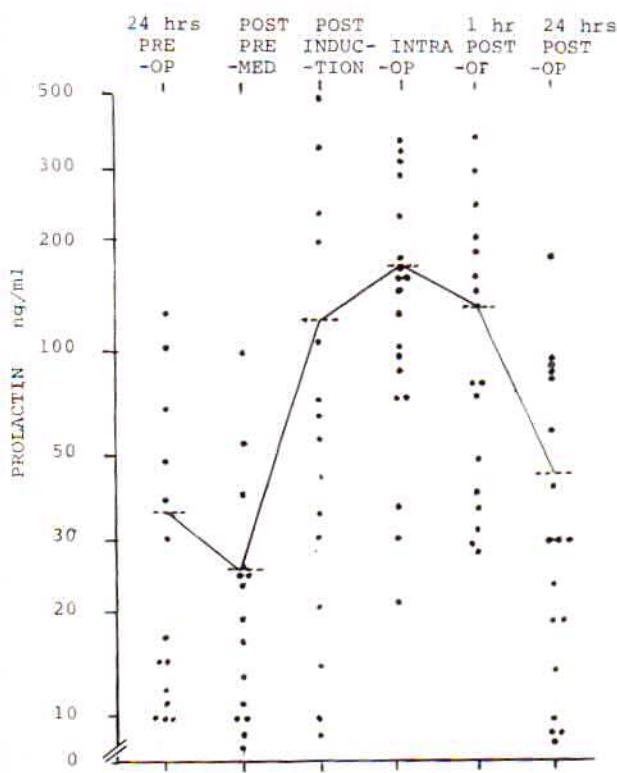
پرولاکتین بسرعت پائين آمده و در زنانی که شیر نمیدهند پس از يك هفته مجدداً بحدود ۳ ميرسد (نمودار ۴) (۸). افزایش استروژن در حاملگی ممکن است موجب افزایش پرولاکتین باشد زیرا تجویز استروژن سبب افزایش پرولاکتین می‌گردد.



نمودار ۴- پرولاکتین پلاسمای در روزها و هفته‌های اول زندگی.

در ۶ زوج مزبور عبارت هورمونهای LH و FSH و عبارت هورمون رشد و در مردان تستوسترون و در زنان پروتسترون تغییراتی نشان نداده است. این مشاهدات مؤید آنست که رفلکسهای نوروآندود کریبی که منشاء آنها تحریکات نوک پستان است سبب افزایش پرولاکتین میشوند و عوامل روانی تأثیری ندارند.

استرس و جراحی: پرولاکتین بواسطه انواع استرس افزایش می‌یابد (۱۱ و ۷). بنظر مبررسد که جراحی یکی از مهمترین محركهای باشد (نمودار ۶). در جراحی‌های عمومی بزرگ، در گاستروسکوپی که در آن فقط از Diazepam (والبوم) استفاده میشود و در پرتوکوسکوپی بدون بیهوشی یا بی‌حسی پرولاکتین افزایش پیدا میکند. گاه بلا فاصله قبل از عمل جراحی نیز پرولاکتین بالا است که فشاره اثر استرس روانی در ترشح این هورمون است. در مقایسه با پرولاکتین افزایش عبارت هورمون رشد طی جراحی اول از نظر زمانی اختلاف فاز دارد و ثانیاً از نظر مقدار مطلق و نسبت درصد کوچکتر است (۷).



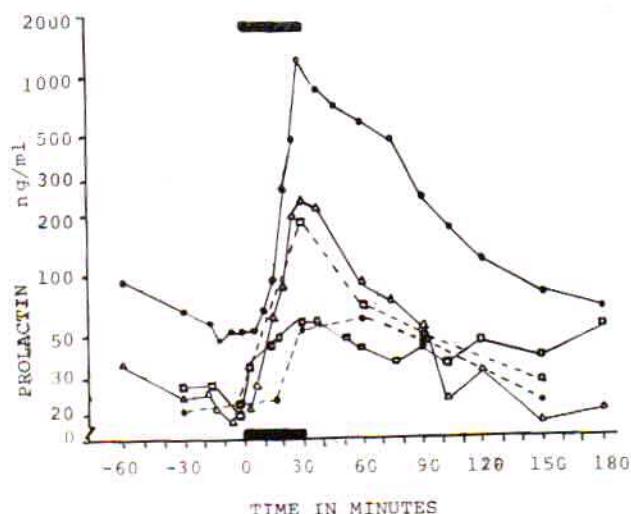
نمودار ۶- پرولاکتین پلاسمای ۶ مادر شیرده در روزهای ۲۳ تا ۱۵۰ بعد از زایمان ، قبل ، در ضمن و بعد از نیمساعت شیردادن . در هیجده از مادران عبارت پرولاکتین قبل از آغاز مکیدن پستان بوسیله نوزاد بالا نرفت علیرغم آنکه در بعضی از آن شیر از پستان جاری شده بود .

ورژش: 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 اختصاصی ترین محركهای ترشح پرولاکتین در زن مکیدن پستان است. در ۵ مادر از ۲۳ تا ۱۵۰ روز بعد از زایمان عبارت پرولاکتین از بساعت قبل از شیردادن ، طی شیردادن بمدت نیمساعت و تا ۲ ساعت بعد از آغاز شیردادن ، اندازه گیری شده است (نمودار ۵) (۸).

در آغاز شیر دادن پرولاکتین بسرعت بالا می‌ورد.

NURSING



نمودار ۵- پرولاکتین پلاسمای ۵ مادر شیرده در روزهای ۲۳ تا ۱۵۰ بعد از زایمان ، قبل ، در ضمن و بعد از نیمساعت شیردادن . در هیجده از مادران عبارت پرولاکتین قبل از آغاز مکیدن پستان بوسیله نوزاد بالا نرفت علیرغم آنکه در بعضی از آن شیر از پستان جاری شده بود .

در اتفاقهای شیردادن به حدا کثر مبررسد و سپس پندریج پائین می‌آید. حضور بچه در کنار مادر و جاری شدن شیر که در دو تن از مادران قبل از مکیدن اتفاق افتاده بود هیچگدام سبب تغییر عبارت پرولاکتین نمی‌گردد. 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 همه‌ی در عبارت هورمون رشد نمیشوند. تحریک نوک پستان بوسیله پمپ مکنده شیر در عده‌ای 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 همسروی سبب افزایش عبارت پرولاکتین میگردد در حالیکه نوازش جدار قفسه سینه به تنهایی در افزایش پرولاکتین مؤثر نیست. در ۶ زوج که عبارت پرولاکتین قبل، هنگام مقابله و تا ۸ ساعت بعد از آن اندازه گیری گردیده عبارت پرولاکتین فقط در دو تن 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 مقابله پستان وی کاملاً تحریک شده است (۱۰).

افزايش ترشح هورمون مهار کننده پرولاکتین Prolactin inhibiting factor از هیپو تalamوس میشود.

پرولاکتین در بیماریها

سندرم فوربس آلبرايت: این سندرم با توهو و رهیوفیز، گالاکتوره، آئنوره و کمی عبار گونادوتروپین هیپوفیزی مشخص میگردد. پرولاکتین این بیماران بالا است و پس از هیپوفیز کتموی با شعه یا با جراحی پرولاکتین پائین آمده و گالاکتوره از میان میرود (۱۶).

گالاکتوره ایدیوپاتیک بدون اختلال قاعدگی: اکثر این بیماران مادرانی هستند که گالاکتوره آنها مدتی پس از زایمان علی رغم قاعدگی طبیعی ادامه پیدامیکند (سندرم کیباری - 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 یاداروهای آرام بخش عصر نکرده اند و ظاهرآ 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 صحرائی نشان میدهد که پرولاکتین در اکثر 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 پلاسمای بکار گرفته شده، هورمون بطور خالص جدا گردیده و کار شناختن آن از نظر شیمیائی، آنتی رنی 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 بردند شناخته شده که ممکن است استعمال درمانی پیدا کنند.

عوامل فارماکولوژیک مؤثر در ترشح پرولاکتین هیپو گلیسمی و هیپر گلیسمی: هیپو گلیسمی در تحریک ترشح هورمون رشد مؤثر تر از ترشح پرولاکتین است، ولی چنانچه هیپو گلیسمی ناشی از انواع بقدرهای شدید باشد پرولاکتین افزایش می باید (۷) افزایش قند خون طی تسبیح قند استاندارد سبب تغییر پرولاکتین نمیشود.

فنتیازین ها و داروهای آرام بخش دیگر: از مدتها پیش میدانستند که استعمال طولانی فنتیازین ها و بهضی از داروهای آرام بخش دیگر بعضاً سبب ژنیکوماستی و گالاکتوره میشود. تزریق عضلانی ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم کلرو پرمازین (لار گاکنبل) در مردان و زنان سالم سبب افزایش سریع پرولاکتین میگردد که پس از بکساعت به حد اکثر میرسد و پس از ۴ تا ۶ ساعت بمقادیر اولیه بر میگردد (۱۲ و ۷). مکانیسم اثر این داروها ظاهرآ تحریک هیپو تalamوس در ترشح هورمون مهار کننده پرولاکتین است. از این داروها امر و زده در بعضی از آزمایشگاه ها بعنوان یک تست فونکسیون هیپوفیز استفاده میشود.

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

استروژن و پروژسترون: استروژن در زنان، عبار 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 پیدامیکند و یک تا دو روز 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 پرولاکتینی مشاهده می گردد. در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرولاکتین ۵۰ درصد تنزل میکند (۱۴). حد اکثر 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 و هم بی اثر بودن دارو گزارش داده شده است. گاهی گالاکتوره حتی با داده اند درمان عود می کند. Ldopa مبتوanon اثر کلرو پرمازین را در افزایش پرولاکتین بلوک کند (۱۵ و ۱۸). این مشاهدات حاکی از آنستکه Ldopa سبب

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

بالاخره اثر داروهای چون دوپامین روی هیپوتالاموس محنناً 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 شباهنگی آن و افزایش در خواب شباهت آنرا به آدنوکورتیکوتروپین و افزایش آن طی استرس شباهت آنرا به هورمون رشد و افزایش آن پس از تجویز هورمون آزاد کننده تیر و تروپین شباهت آنرا به تیر و تروپین 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. W. Wolstenholme 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. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 1902-1906.
- 9- Sassin, J. F., A. G. Frantz, S. Kapan, 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. Faiman (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 L-DOPA 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. Noesl, 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.