پـرولاکـتیـن

دکتر غلامعلی مظفریان*

مجله نظام پزشکی
سال چهارم ، شماره ۴، صفحه۳۴۷، ۱۳۵۴

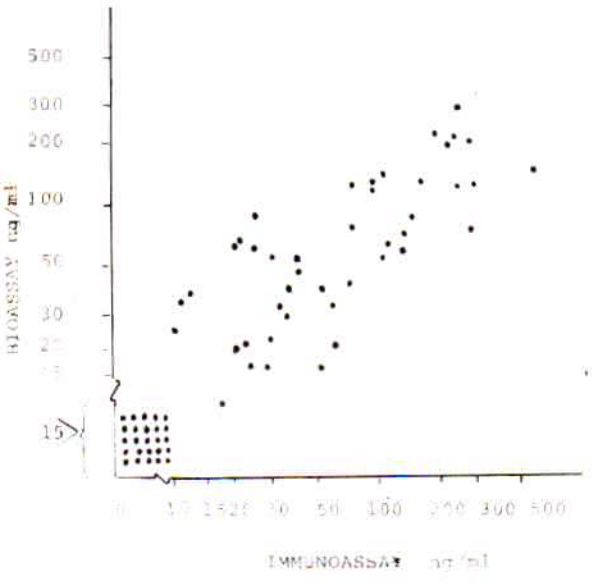
وجودپرولاکتین درانسان‌بعنوان یك‌هورمون‌مستقل بکمك‌روشهای جدیـد انـدازه‌گیری این هورمون (بیواسی و ایمونواسی) کاملاً ثابت شده است . تأخیـر طولانی درشنـاختن پرولاکتین انسانی بسبب آن بوده کـه اولاً هورمون رشد در انسان ، بخلاف بسیاری از حیوانات دیگر، قویاً دارای خواص بیولوژیك مشابه پرولاکتین میباشد(۱) وثانیاً غلظت این‌هورمون درهیپوفیز انسان درحدود یکصدم غلظت هورمون رشد است. بعلاوه این دوهورمون دربسیاری ازخواص فیزیکوالکتریك وکرماتوگرافیك‌که اساس جداکردن پروتئین‌ها است با یکدیگر مشابهند (۲).

معذلك شواهد غیرمستقیم مؤیـد آن بود که در انسان نیز باید پرولاکتین مستقل ازهورمون رشد وجود داشته باشد. ازجمله در سندرم فوربس‌آلبرایت‌که بیماران به‌گالاکتوره، آمنوره وتومور هیپوفیز مبتلا هستند عیارهورمون رشد طبیعی است وعلائم‌آکرو. مگالی وجودندارد(۳). بعلاوه درزنان شیرده غلظت هورمون‌رشد طبیعی است (۴) ودر زنان مبتلا به‌کمبود منفرد هـورمون رشد، حاملگی و شیردادن طبیعی گزارش داده شده است(۵) .

دلیل قطعی بروجود پرولاکتین هنگامی بدست آمدکه عیار بالای پرولاکتین بروش‌بیواسی درمادران شیرده ودرافرادیکه داروهای آرام‌بخش فنوتیازینی مصرف میکردندونیز درگالاکتوره مرضی نشان داده شد (۶). درسرم افراد مذکور هورمون رشد طبیعی و یاپائین بود وافزودن آنتی‌کورعلیه هورمون رشدکه این‌هورمون را خنثی میسازد نمیتوانست عیار پرولاکتین را پائین بیاورد.

روشهای اندازه‌گیری

روشهای بیواسی ازقبیل استفاده از Crop_Sac درکبوتر وپستان موش و خرگوش درسه سال اخیر بتدریج جای خودرا به رادیو-ایمونواسی حساس واختصاصی داده است ونتایج حاصله ازاین دو روش بخوبی بایکدیگر تطبیق میکند (نمودار۱).

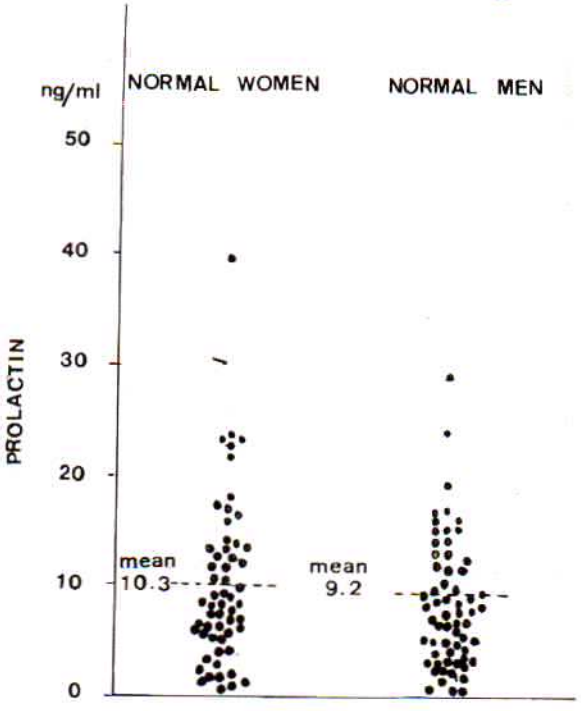


نمودار۱- نتایج اندازه‌گیری پرولاکتین پلاسمادرانسان بروش‌رادیوایمونواسی (محورافقی) وبیواسی (محور عمودی). هرنقطه نماینده یك نمونه پلاسما است ونتایج حاصله از دو روش بخوبی بایکدیگر تطبیق میکند.

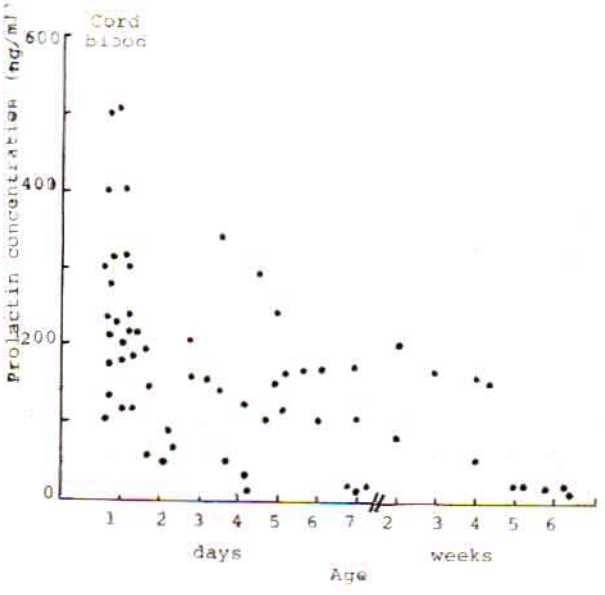
* بیمارستان دکتر اقبال ـ دانشکده پزشکی پهلوی ـ دانشگاه تهران.

فیزیولوژی پرولاکتین

جنس و سن : عیار متوسط پرولاکتین در زنان اندکی بالاتر از مردان است ولی این اختلاف ازنظر 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 بروش رادیوایمونواسی - مقدار متوسط پرولاکتین پلاسما در زنان اندکی بیشتر از مردان است ولی این اختلاف ازنظر آماری مهم نیست.

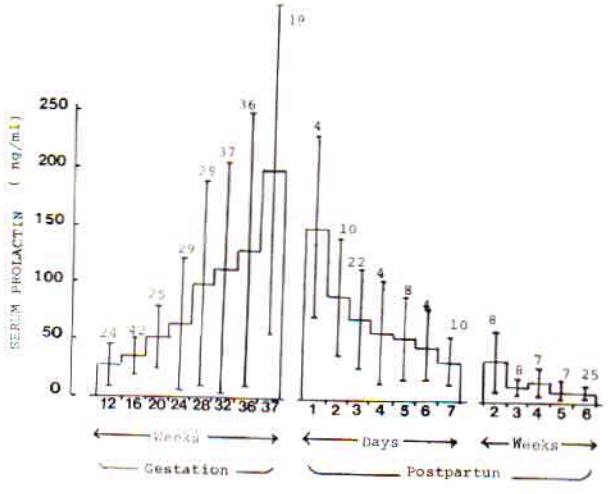


نمودار ۳- پرولاکتین پلاسما در روزها وهفته‌های اول زندگی.

پرولاکتین نوزاد بالا ومشابه پرولاکتین مادر بهنگام زایمان است. در روزهای اول زندگی پرولاکتین بتدریج پائین آمده و در ۶ هفتگی مشابه پرولاکتین افراد بالغ میگردد (۸) (نمودار ۳) . عیار پرولاکتین افراد ۲ تا ۱۷ ساله مشابه پرولاکتین افراد بالغ است .

خواب و بیداری: نوسانات پرولاکتین وهورمون رشد درخواب و بیداری بهاین ترتیب می‌باشد : یکساعت تا یکساعت ونیم بعد از بخواب رفتن پرولاکتین شروع بافزایش می‌کند و بطور متوسط پس از نیمساعت بحد اکثر میرسد . در ساعات بعدی خواب پرولاکتین مجدداً نوساناتی میکند و ۱ یا ۲ افزایش قله مانند دیگر نشان میدهد ماکزیمم عیار پرولاکتین بین ساعات ۵ تا ۷ صبح و تقریباً در مراحل انتهائی خواب است . در یکساعت اول بیداری عیار پرولاکتین بسرعت کاهش مییابد ودر حدود ده صبح بحداقل خود میرسد. با توجه بسرعت تنزل پرولاکتین نیمه عمر این‌هورمون درسرم بایستی درحدود ۱۵ تا ۲۵ دقیقه باشد (۹).

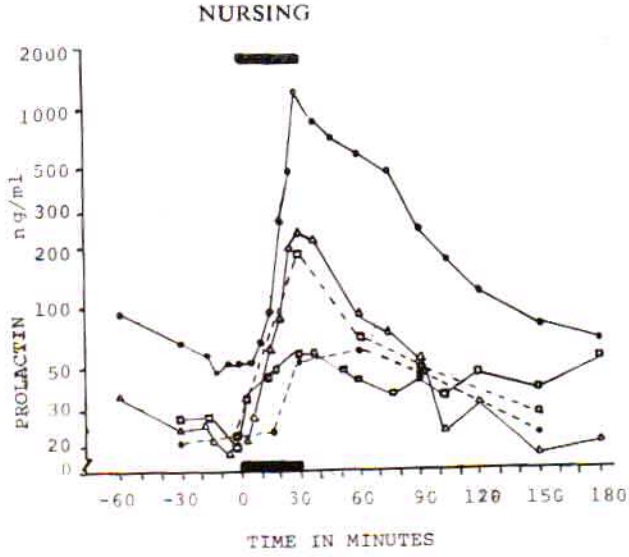
حاملگی: پرولاکتین از آغاز تا انتهای حاملگی بتدریج افزایش می‌یابد (از ۳۰ به ۲۰۰ نانوگرم در سی‌سی) . پس از زایمان



نمودار ۴- پرولاکتین پلاسما در حاملگی و بعداز زایمان . خطوط عمودی انحراف استاندارد را از مقدار متوسط نشان میدهند واعداد بالای‌خطوط نماینده تعداد زنانی است‌که پلاسمای آنها امتحان شده‌است.

پرولاکتین بسرعت پائین آمده و درزنانی‌که شیر نمیدهند پس‌از یکهفته مجدداً بحدود ۳۰میرسد(نمودار۴)(۸). افزایش‌استروژن درحاملگی‌ممکن‌است موجب‌افزایش پرولاکتین‌باشد زیرا تجویز استروژن سبب افزایش پرولاکتین می گردد .

مکیدن پستان : یکی از قویترین و در عین حال اختصاصی‌ترین محرک‌هـای ترشح پرولاکتین در زن مکیدن پستان است. در ۵ مادر ۲۳ تا ۱۵۰ روز بعداز زایمان عیار پرولاکتین ازیکساعت قبل‌از شیردادن ، طی شیردادن بمدت نیمساعت و تا ۲ ساعت بعد ازآغاز شیردادن، اندازه گیری‌شده‌است (نمودار۵) (۸).
درآغاز شیر دادن پرولاکتین بسرعت بالا میرود .

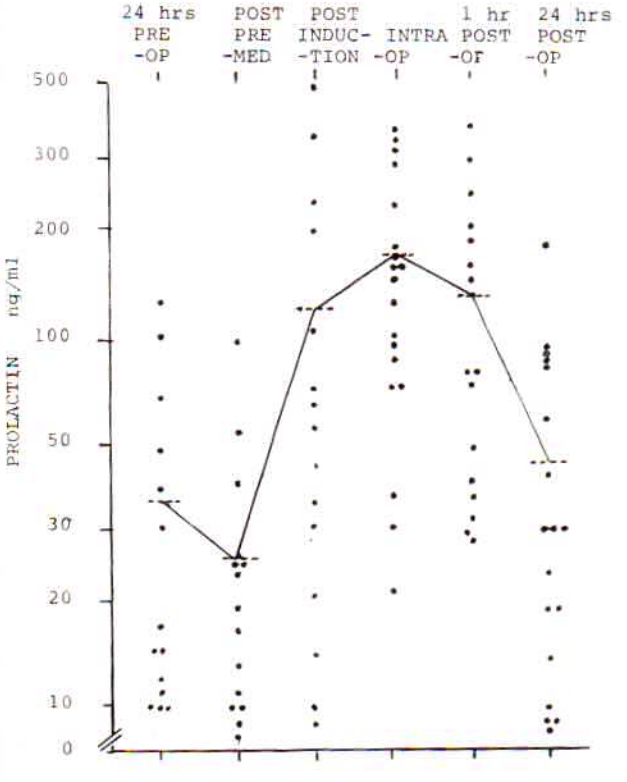


نمودار ۵- پرولاکتین‌پلاسمای ۵ مادرشیرده در روزهای ۲۳ تا ۱۵۰ بعداز زایمان ، قبل، درضمن و بعداز نیمساعت شیردادن . در هیچیك از مادران عیارپرولاکتین قبل از آغاز مکیدن پستان بوسیله نوزاد بالا نرفت علیرغم آنکه دربعضی ازآنان شیر از پستان جاری شده بود .

درانتهای‌شیردادن به‌حداکثر میرسد وسپس بتدریج پائین می‌آید. حضور بچه درکنار مادر وجاری شدن شیر که در دوتن از مادران قبل‌ازمکیدن اتفاق افتاده بود هیچکدام سبب‌تغییرعیار پرولاکتین نمی‌گردد. بکاربردن پمپ مکنده شیر بدون وجود نوزاد درکنار مادر بهمان اندازه مکیدن، در افزایش پرولاکتین مؤثراست. نه مکیدن و نه‌پمپ سبب تغییرمهمی در عیار هورمون رشد نمیشوند. تحریك‌نوك‌پستان بوسیله پمپ مکندهٔ شیر در عده‌ای از زنان غیر شیرده ودر مردان سبب ۲ تا ۳ برابرشدن پرولاکتین میشود.
ولی در اکثر این افراد تغییرات پرولاکتین ناچیزاست. نوازش نوك‌پستان زن‌یامرد بوسیله همسروی سبب‌افزایش عیارپرولاکتین میگردد در حالیکه نوازش جدار قفسه سینه به تنهائی در افزایش پرولاکتین مؤثرنیست. در ۶ زوج که عیار پرولاکتین‌قبل، هنگام مقاربت وتا۴۸ساعت بعداز آن‌اندازه گیری گردیده عیارپرولاکتین فقط در دوتن اززنان افزایش قابل ملاحظه نشان داده درحالی‌که در چهار زن دیگر و در مردان پرولاکتین تغییر نمایانی نکرده است . یکی از دوزن مزبور اظهار داشت‌که ضمن مقاربت پستان وی‌کاملاً تحریك شده است (۱۰).

در ۶ زوج مزبور عیار هورمونهای LH و FSH و عیارهورمون رشد ودرمردان تستوسترون و درزنان پروژسترون تغییراتی‌نشان نداده است. این مشاهدات مؤید آنست‌که رفلکسهای نوروآندوکرینی که منشاءآنهـا تحریکات نوك پستان است سبب افزایش پرولاکتین میشوند وعوامل روانی تأثیری ندارند.

استرس وجراحی: پرولاکتین بواسطـه انواع استرس افزایش می‌یابد (۷ و ۱۱). بنظر میرسد کـه جراحی یکی از مهمترین محرکها باشد (نمودار۶) (۷). در جراحی‌های عمومی بزرگ، درگاستروسکپی که درآن فقط از Diazepam (والیوم) استفاده میشود و در پروکتوسکپی بـدون بیهوشی یا بی‌حسی پرولاکتین افزایش پیدا میکند. گاه بلافاصله قبل‌از عمل جراحی نیز پرولاکتین‌بالا است‌که نشانهٔ اثراسترس‌روانی درترشح این هورمون است . در مقایسه با پرولاکتین افزایش عیار هورمون رشد طـی جراحی اولاً ازنظر زمانی اختلاف فاز دارد و ثانیاً ازنظرمقدار مطلق ونسبت درصدکوچکتر است (۷).



نمودار ۶- پرولاکتین پلاسما قبل ، درضمن و بعداز جراحی . خطوط افقی نماینده مقدار متوسط پرولاکتین درمراحل مختلف میباشند.

ورزش: افزایش‌پرولاکتین‌طی ورزش‌بخلاف‌جراحی نسبتاً ناچیز است وبالعکس افزایش هورمون رشد درورزش کاملاً قابل ملاحظه است (۷).

عوامل فارماکولوژیك مؤثر در ترشح پرولاکتین

هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی : هیپوگلیسمی در تحریك ترشح هورمون رشد مؤثرتر از ترشح پرولاکتین است ، ولی چنانچه هیپوگلیسمی ناشی از انسولین بقدرکافی شدید باشد پرولاکتین افزایش‌می‌یابد(۷) افزایش‌قند خون طی‌تست تحمل قنداستاندارد سبب تغییر پرولاکتین نمیشود .

فنوتیازین‌ها وداروهای‌آرام‌بخش‌دیگر: ازمدتهاپیش‌میدانستند که استعمال طولانی فنوتیازین‌ها و بعضی از داروهای آرام‌بخش دیگر بعضاً سبب ژنیکوماستی و گالاکتوره میشود. تزریق عضلانی ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم کلروپرومازین (لارگاکتیل) در مردان و زنان سالم سبب‌افزایش‌سریع پرولاکتین‌میگرددکه پس‌ازیکساعت به حداکثر میرسد و پس‌از ۴ تا ۶ ساعت بمقادیر اولیه برمیگردد (۷ و۱۲). مکانیسم اثر این داروها ظاهراً تحریك هیپوتالاموس در ترشح هورمون مهارکننده پرولاکتین است . از این داروها امروزه دربعضی‌ازآزمایشگاه‌هابعنوان یك‌تست فونکسیون‌هیپوفیز استفاده میشود.

هورمون آزادکننده تیروتروپین : این‌هورمون‌هیپوتالامیك‌خود از سه اسید آمینه تشکیل شده و از راه خوراکی یا تزریقی سبب رها شدن تیروتروپین و پرولاکتین از هیپوفیز میشود (۱۳) . افزایش پرولاکتین‌که ۱۵تا۲۰ دقیقه بعدازتزریق این تری‌پپتید اتفاق می‌افتد درزنان بیشتر از مردان است. هورمون آزادکنندهٔ تیروتروپین ، بخلاف فنوتیازین‌ها ، مستقیماً روی هیپوفیز اثر میکند.

استروژن وپروژسترون: استروژن در زنان، عیار پرولاکتین را بالا میبرد و مقادیر زیادآن درمردان ، پرولاکتین را تا ۲ برابر افزایش‌میدهد(۱)استعمال‌پروژسترون‌بمدت چندین‌روزپرولاکتین را تغییر نمی‌دهدولی‌پس‌ازقطع‌پروژسترون‌پرولاکتین‌بطورمحسوسی افزایش پیدامیکند ویك تا دوروز بالا باقی میماند(۱۳).

Ldopa: پس‌ازتجویز ۵۰۰میلی‌گرم Ldopa پرولاکتین‌بسرعت ولی موقتاً پائین می‌آید (۱۳). این‌کاهش درتمامی افراد سالم و دراکثر بیماران مبتلا به‌تومور هیپوفیز وهیپرپرولاکتینمی‌مشاهده می‌گردد. دربیماران مبتلا به‌سرطان پستان پرولاکتین ۵۰ درصد تنزل میکند(۱۴). حداکثر تنزل معمولاً بین ۱ تا ۳ ساعت است و ۳ تا ۶ ساعت پس‌از تجویز دارو پرولاکتین طبیعی میشود.

مطالعه درزمینهٔ اثر این‌دارو درگالاکتورهٔ مرضی‌متأسفانه محدود است ولی هم مؤثر بودن وهم بی‌اثر بودن داروگزارش داده شده است. گاهی‌گالاکتوره حتی باادامهٔ درمان عود می‌کند. Ldopa میتواند اثرکلروپرومازین را در افزایش پرولاکتین بلوکه‌کند (۱۵ و ۱۸) . این مشاهدات حاکی از آنستکه Ldopa سبب افزایش ترشح هورمون مهار کننده پرولاکتین Prolactin inhibiting factor از هیپوتالاموس میشود.

پرولاکتین در بیماریها

سندرم فوربس‌آلبرایت: این‌سندرم‌باتومورهیپوفیز، گالاکتوره، آمنوره و کمی عیار گونادوتروپین هیپوفیزی مشخص میگردد . پرولاکتین این بیماران بالا است و پس‌از هیپوفیزکتومی بااشعه یا با جراحی پرولاکتین پائین آمده و گالاکتوره ازمیان میرود (۱۶).

گالاکتوره ایدیوپاتیك بدون‌اختلال‌قاعدگی: اکثراین‌بیماران مادرانی هستندکه گالاکنورهٔ آنها مدتها پس از زایمان علیرغم قاعدگی‌طبیعی ادامه پیدامیکند (سندرم‌کیاری ـ فورمل). دراین بیماران‌گالاکتوره با اختلال قاعدگی، تومور هیپوفیز، استعمال دارو و سایر علل شناخته شده گالاکتوره همراه نیست . از ۲۱ بیمارمبتلا، میزان پرولاکتین در۱۸تن طبیعی ودر ۳تن بالا بوده است. گونادوتروپین این بیماران طبیعی است.

ژنیکوماستی پرولاکتین دراکثر مردان مبتلا به‌ژنیکوماستی‌که استروژن یاداروهای آرام‌بخش مصرف نکرده‌اند وظاهراً بیماری هیپوفیز ندارند طبیعی است. در یك مرد مبتلا به ژنیکوماستی و آدنوم‌کرموفوب‌هیپوفیزپرولاکتین سرم۷۵۰ نانوگرم درسی‌سی بود (طبیعی‌کمتراز ۲۰) وتومور هیپوفیز این‌بیمار درمحیط‌کشت مقادیر هنگفتی پرولاکتین سنتزکرد (۱۷).

سرطان پستان: مطالعه در سرطان پستان موش صحرائی نشان میدهدکه پرولاکتین‌احتمالاً نقش مهمی درادامه زندگی‌سلولهای سرطانی دارد (۱۹) . در زنان مبتلا به سرطان پستان متوسط پرولاکتین سرم بالاتر از زنان سالم است (۱۴) ولی اینکه آیا این افزایش‌ناشی ازاسترس حاصله ازبیماری است یا علت‌دیگری دارد روشن نیست.

خلاصه

در چهار سال گذشته مطالعه پرولاکتین در انسان پیشرفت بسیار کرده‌است. وجود هورمون در انسان ثابت شده، بیواسی ورادیو-ایمونواسی حساس و اختصاصی برای اندازه‌گیری هورمون در پلاسما بکارگرفته شده ، هورمون بطور خالص جداگردیده وکار شناختن‌آن ازنظر شیمیائی، آنتی‌ژنی وخواص بیولوژیك بتدریج پیشرفت کرده و عواملیکه در حالات طبیعی و مرضی ترشح این هورمون‌راکنترل میکنند مطالعه‌گردیده‌اند وبالاخره داروهائیکه این هورمون را بالا یا پائین می‌برند شناخته شده‌که ممکن است استعمال درمانی پیداکنند.

این هورمون ازنظر ترشح شباهتهای جالبی به هورمونهای دیگر هیپوفیز دارد. نوسان شبانه‌روزی آن وافزایش درخواب شباهت آنرا به آدرنوکورتیکوتروپین و افزایش آن طی استرس‌شباهت آنرا به آدرنوکورتیکوتروپین و افزایش آن پس‌از تجویزهورمون آزاد کننده تیروتروپین شباهت‌آنرا به تیروتروپین بیاد می‌آورد. ازبسیاری ازجهات دیگر پرولاکتین باهورمونهای دیگرهیپوفیز اختلاف دارد از جمله درترشح آن هیپوتالاموس نقش مهارکننده را بازی میکند.

بالاخره اثر داروهائی چون دوپامین روی هیپوتالاموس محتملا در آینده مارا به شناختن عوامل کنترل کننده ترشح این هورمن هدایت خواهدکرد.

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 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. 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 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. 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.