

بررسی میزان پرولاکتین سرم در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر علی کجویی^۱، دکتر عظیمه جهانی پور^۲، دکتر عطاءالله قهیری^۳

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome یا PCO) شایع‌ترین اختلال اندوکراین در زنان سنین باروری می‌باشد و شیوع آن حدود ۱۰ درصد گزارش شده است. علت این بیماری به طور کامل شناخته نشده است، ولی سطح سرمی برخی از هورمون‌ها غیر طبیعی می‌باشد. یکی از هورمون‌هایی که دخالت آن در ایجاد تخمدان پلی کیستیک هنوز مورد بحث می‌باشد، هورمون پرولاکتین است. این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به PCO انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه‌ی توصیفی تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۰ در شهرستان اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به PCO مراجعه کننده به کلینیک غدد و زنان این شهرستان بود. سطح سرمی پرولاکتین در افراد مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. اطلاعات جمع‌آوری شده به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران تحت مطالعه $11/53 \pm 18/56$ نانوگرم بر میلی‌لیتر با دامنه‌ی ۶۹/۸۱-۱۸/۵۶ بود. انجام آزمون One sample t بر روی داده‌های مذکور نشان داد که سطح پرولاکتین در بیماران مورد مطالعه با حد طبیعی آن (۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به موارد ذکر شده در بالا، دست‌یابی به یک نتیجه‌گیری قطعی که بتواند ارتباط بین PCO و سطح پرولاکتین سرم را به اثبات رساند و یا این هورمون را به عنوان بیومارکری در تشخیص PCO معرفی نماید، هنوز راه طولانی در پیش دارد و نیاز به مطالعات متعدد دیگر در این زمینه می‌باشد.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، پرولاکتین، بیماری

مقدمه

مانند هیرسوتیسم و آکنه، ریزش مو و نازایی در این زنان به وفور دیده می‌شود. بیماران در معرض عوارض جدی مانند افزایش خطر سرطان آندومتر و پستان، دیس لیپیدمی، هیپرتانسیون، بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت می‌باشند. ۴۰ درصد زنان مبتلا، دچار چاقی مفرط هستند (۵). تشخیص زودهنگام و شروع درمان می‌تواند به پیش‌گیری عوارض طولانی مدت آن مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی و انفارکتوس میوکارد کمک کند (۶).

علت این بیماری به طور کامل شناخته نشده است

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCO) یا Polycystic ovary syndrome) شایع‌ترین اختلال دستگاه غدد درون ریز در زنان سنین باروری می‌باشد (۳-۱) و شیوع آن حدود ۱۰ درصد گزارش شده است (۴). سندرم مذکور یک اختلال پیچیده و هتروژنوس است و مشکلات باروری، متابولیک و زیبایی را به همراه دارد. اختلالات قاعدگی یکی از بارزترین تظاهرات این بیماری است که حاکی از اختلال عملکرد تخمدان‌ها می‌باشد. الیگومنوره، علایم هیپراندرژیسم

^۱ دانشیار، گروه غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

(۶)، ولی سطح سرمی برخی از هورمون‌ها در این بیماری غیر طبیعی است. از این میان می‌توان به افزایش نسبت LH (Luteinizing hormone) به FSH (Follicular stimulating hormone)، افزایش تستوسترون آزاد و توتال تستوسترون اشاره کرد (۷). یکی دیگر از هورمون‌هایی که دخالت آن در ایجاد PCO هنوز مورد بحث می‌باشد، هورمون پرولاکتین است. این هورمون از سلول‌های لاکتوتورف غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود و میزان ترشح آن تحت کنترل دوپامین است. سطح سرمی این هورمون در زنان غیر حامله پایین و نزدیک به ۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر است. در زمان حاملگی این هورمون حدود ۱۰ برابر افزایش پیدا می‌کند. وجود این هورمون برای تولید شیر و شیردهی ضروری است (۷). سطح بالاتر پرولاکتین ممکن است نیاز به انجام تست‌های بعدی (از جمله MRI یا Magnetic resonance imaging) جهت بررسی تومور هیپوفیز داشته باشد؛ چرا که در غیاب پرولاکتینوما، افزایش پرولاکتین سرم می‌تواند توسط سایر تومورهای هیپوفیز - هیپوتالاموس از طریق مهار دوپامین بر روی ساقه‌ی هیپوفیز ایجاد گردد (۷). هیپرپرولاکتینمی می‌تواند نازایی، آمنوره و گالاکتوره را به دنبال داشته باشد (۷). به عبارت دیگر، در یک سوم بیماران نازایی که فاقد قاعدگی هستند، هیپرپرولاکتینمی دیده شده است (۸). از علل هیپرپرولاکتینمی می‌توان به حاملگی، تحریک نوک سینه، استرس، کاهش دوپامین، بیماری‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز، برخی داروها، افزایش استروژن، هیپوتیروئیدی، نارسایی مزمن کلیه و ایدئوپاتیک اشاره نمود (۹). همچنین شیوع هیپرپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به PCO ۱۷ درصد

گزارش شده است (۸).

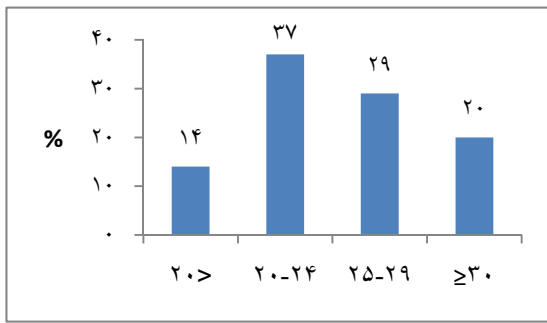
فرضیه‌ی مطرح شده در این زمینه این است که PCO بر روی فعالیت دوپامین در هیپوتالاموس اثر می‌گذارد و هیپرپرولاکتینمی که به صورت واضح در PCO مشاهده می‌شود، ممکن است یک نقص در دوپامین هیپوتالاموس ایجاد کند (۹-۱۰). از طرفی نتایج مطالعات قبلی در مواردی متناقض بود؛ بنابراین بر آن شدیم با به دست آوردن عدد تقریبی این هورمون در سندرم مذکور گامی در جهت تشخیص صحیح پرولاکتین در PCO برداریم و از تحمیل هزینه‌ی اضافه مانند انجام MRI به بیمار جلوگیری کنیم.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی توصیفی تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۰ در شهرستان اصفهان به انجام رسید. تعداد ۱۰۰ نفر از زنان مبتلا به PCO که به کلینیک غدد و زنان اصفهان مراجعه کرده بودند، به صورت سرشماری انتخاب شدند.

بیماران با دامنه‌ی سنی ۴۰-۱۸ سال که بر حسب کرایتریهای Rotterdam و علائم بالینی نظیر اختلال قاعدگی، هیرسوتیسم، آکنه، چاقی و شواهد مبتنی بر PCO در سونوگرافی و همچنین تأیید پزشکان متخصص زنان و غدد که به عنوان مورد قطعی PCO شناخته شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که خصوصیات تشخیصی PCO اولیه را نداشتند و یا شواهدی از بیماری‌های تیروئید و کوشینگ یا CAH (Congenital adrenal hyperplasia) را داشتند که می‌توانند منجر به اختلال قاعدگی شوند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه در حالت ناشتا و



شکل ۱. درصد فراوانی گروه‌های سنی در بیماران تحت مطالعه



شکل ۲. درصد فراوانی بیماران مورد مطالعه بر اساس شاخص توده‌ی بدنی

مطالعه $11/53 \pm 18/56$ نانوگرم بر میلی لیتر با دامنه‌ی $18/56-69/81$ بود. انجام آزمون One sample t بر روی داده‌های مذکور نیز نشان داد سطح پرولاکتین در بیماران مورد مطالعه با حد طبیعی آن (۲۵ نانوگرم در میلی لیتر) اختلاف معنی داری داشت ($P < 0/001$). میانگین سطح سرمی پرولاکتین بر حسب گروه‌های سنی در جدول ۱ نشان داده شده است که طبق آن، بالاترین سطح پرولاکتین مربوط به بیماران زیر ۲۰ سال و پایین‌ترین سطح آن، مربوط به بیماران بالاتر از ۳۰ سال بود؛ اما تفاوت پرولاکتین بر حسب گروه‌های سنی معنی دار نبود ($P = 0/76$).

همچنین بین سن و سطح پرولاکتین سرم ارتباط معنی داری وجود نداشت ($P = 0/88$) (شکل ۳).

از نظر شاخص BMI نیز پایین‌ترین سطح

در ۳ نوبت با فاصله‌ی ۲۰ دقیقه گرفته شد و سطح سرمی پرولاکتین به روش Radioimmunity با کیت گاما و بر حسب نانوگرم در میلی لیتر سرم اندازه‌گیری شد. همچنین با اندازه‌گیری قد و وزن بیماران، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) آن‌ها تعیین گردید و ارتباط آن با سطح پرولاکتین سرم مورد بررسی قرار گرفت. BMI بین $18/5$ تا $24/99$ طبیعی، 25 تا $29/99$ اضافه وزن و بیشتر از 30 کیلوگرم بر مترمربع چاق در نظر گرفته شد. همچنین افرادی که دارای BMI کمتر از $18/5$ کیلوگرم بر مترمربع بودند، به عنوان وزن کمتر از طبیعی در نظر گرفته شدند.

اطلاعات به وسیله‌ی نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و استفاده از آزمون‌های آماری Student-t، χ^2 و One way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار P کمتر از $0/05$ به عنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ مورد بیمار شناخته شده‌ی مبتلا به PCO مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این بیماران $24/9 \pm 5/1$ سال با دامنه‌ی ۱۸-۴۰ سال بود. درصد فراوانی سنین مختلف در شکل ۱ نشان داده شده است.

میانگین BMI در این بیماران $25 \pm 5/1$ کیلوگرم بر مترمربع با دامنه‌ی $14/67-36/47$ بود. درصد فراوانی افراد مورد مطالعه بر اساس گروه‌های مختلف BMI در شکل ۲ نشان داده شده است.

میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مورد

بحث

هدف کلی از انجام مطالعه، تعیین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به PCO بود. همان طور که پیش از این نیز اشاره گردید، یکی از مباحث مطرح در زمینه ی بیماری PCO سطح سرمی مختل پرولاکتین در این بیماران می باشد. در این ارتباط فرضیه‌ای مطرح است مبنی بر این که PCO بر روی فعالیت دوپامین در هیپوتالاموس اثر می گذارد و هیپرپرولاکتینمی که به صورت واضح در PCO مشاهده می شود، ممکن است در دوپامین هیپوتالاموس نقص ایجاد کند (۹-۱۰). سؤال مطرح در این زمینه نیز این است که آیا می توان از پرولاکتین به عنوان یک بیومارکر در تشخیص بیماری PCO استفاده نمود؟

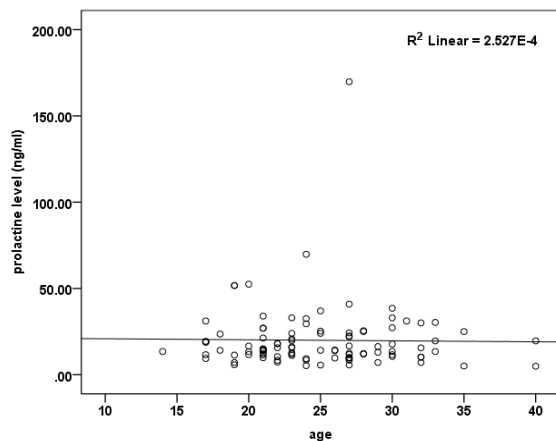
طبق نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی ما که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به PCO انجام گرفت، در ۲۲ درصد از بیماران، سطح پرولاکتین به طور معنی داری بالاتر از سطح طبیعی آن بود. در مطالعه‌ی Carmina و همکاران هیپرپرولاکتینمی با افزایش سطح سرمی استروژن، DHEA و 17-OHP همراه بوده است (۱۱). در دو مطالعه‌ی دیگر نتایجی مشابه مطالعه‌ی ما به دست آمد. در این دو مطالعه، سطح پرولاکتین بیماران PCO که مبتلا به آمنوره و گالاکتوره بودند، بالاتر از سطح طبیعی بود (۱۲-۱۳). مطالعه‌ی Milewicz که بر روی دو گروه از افراد مبتلا و غیر مبتلا به PCO انجام گرفت، سطح پرولاکتین سرم در بیماران مبتلا به PCO به طور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود (۱۴). در یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی با تزریق TRH و هالوپریدول به بیماران PCO و مقایسه‌ی آن با نمونه‌ی شاهد به این نتیجه رسیدند که استروژن و سیستم دوپامینرژیک باعث افزایش سطح پرولاکتین در بیماران

پرولاکتین مربوط به بیماران چاق و بالاترین آن مربوط به بیماران با وزن طبیعی بود.

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار سطح پرولاکتین سرم در گروه‌های سنی و نیز گروه‌های BMI

متغیر	میانگین سطح پرولاکتین	انحراف معیار \pm میانگین	P
سن	زیر ۲۰ سال	20.58 ± 14.8	۰/۷۶
	۲۰-۲۴ سال	19.09 ± 12.75	
	۲۵-۲۹ سال	18.71 ± 10.17	
	۳۰ سال و بالاتر	16.81 ± 9.15	
BMI	وزن کمتر از طبیعی	20.07 ± 14.2	۰/۳۴
	وزن طبیعی	20.43 ± 13.57	
	اضافه وزن	17.73 ± 8.84	
چاق	14.74 ± 7.42		

BMI: Body mass index



شکل ۳. همبستگی بین سن و سطح پرولاکتین سرم

میانگین سطح پرولاکتین سرم بر حسب BMI نیز اختلاف معنی داری نداشت (P = ۰/۳۴). نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است. در عین حال انجام آزمون همبستگی Pearson بر روی داده‌های مذکور نشان داد بین سطح پرولاکتین و BMI همبستگی معکوس به میزان ۰/۲ وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۴۶) (شکل ۴).

اختلافی با سطح آن در افراد طبیعی نداشت (۱۷). با توجه به موارد ذکر شده در بالا، دست یابی به یک نتیجه گیری قطعی که بتواند ارتباط بین PCO و سطح پرولاکتین سرم را به اثبات رساند و یا این هورمون را به عنوان بیومارکری در تشخیص PCO معرفی نماید، هنوز راه طولانی در پیش دارد و نیاز به مطالعات متعدد دیگر در این زمینه می باشد.

PCO می شود. در عین حال مطالعه ی دیگری که توسط Minakami و همکاران بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به ایگومنوره و آمنوره انجام گرفت، ارتباط معنی داری را بین سطح پرولاکتین و ابتلا به PCO نشان نداد. به عبارت دیگر، در این مطالعه میزان پرولاکتین در زنان مبتلا به PCO با جامعه ی عادی اختلاف معنی داری نداشت (۱۶). مطالعه ی دیگری نشان داد که سطح پرولاکتین در افراد مبتلا به PCO در حد طبیعی بود و

References

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.
2. (Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3): 677-705, x.
3. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 453-62.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.
5. (Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
6. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377.
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
8. Boss A. High prolactin levels in PCOS women [Online]. 2000. [cited 2000 Jul 17]; Available from: URL: <http://www.cushings-help.com/pcos-prolactin.htm>.
9. Synder JP. Causes of hyperprolactinemia. UpToDate. [Online] 2009. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-hyperprolactinemia?source=search_result&search=9.%09Sybder+P.+causes+of+hyperprolactinemia%2Ctopicalast&selectedTitle=1~83.
10. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41(5): 719-25.
11. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105(1): 99-104.
12. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38(5): 549-52.
13. Hamori M, Szendei G, Kovacs I, Somos P. Relation between hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Zentralbl Gynakol* 1987; 109(8): 481-6.
14. Milewicz A. Prolactin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1984; 29(3): 193-6.
15. Falaschi P, del Pozo E, Rocco A, Toscano V, Petrangeli E, Pompei P. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol* 1980; 55(5): 579-82.
16. Minakami H, Abe N, Oka N, Kimura K, Tamura T, Tamada T. Prolactin release in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Jpn* 1988; 35(2): 303-10.
17. Sterling E. Hormone level and PCOS [Online]. [cited 2011 Nov 7]; Available from: URL: <http://hcp.obgyn.net/polycystic-ovary-syndrome/content/article/1760982/1985987>.

Evaluation of Serum Prolactin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Ali Kachoie MD1, Azimeh Jahanipoor MD2, Ataollah Ghahiri MD3

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS), with a prevalence of 10%, is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Although the main cause of PCOS has not been identified yet, abnormal serum levels of some hormones such as increased luteinizing hormone (LH) to follicle-stimulating hormone (FSH) ratio, and free and total testosterone are suggested. Prolactin is one of the PCOS interventional hormones. The aim of this study was to measure prolactin serum levels in patients with PCOS.

Methods: This descriptive analytical study was performed on PCOS patients who referred to Obstetrics and Gynecology Clinic (Isfahan, Iran) during 2011. Prolactin serum levels were measured in these patients and the data was analyzed by SPSS.

Findings: The mean prolactin serum level was 18.56 ± 11.53 ng/l (range: 18.56-69.81 ng/l). It was significantly different from the normal level. One sample t-test showed a statistically significant difference ($P < 0.01$) between prolactin levels of the patients and the normal value (25 ng/ml).

Conclusion: Despite our results, the relation between PCOS and serum prolactin level would still need to be further investigated.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Prolactin level, Disease

¹ Associate Professor, Department of Endocrinology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Azimeh Jahanipoor MD, Email: azn_jahanipoor@yahoo.com