

افزایش پرولاکتین خون و ارتباط آن با سلامت زنان

آرزو چراغی

گروه مامایی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد مسجدسلیمان - مسجدسلیمان - ایران

چکیده :

مقدمه: افزایش پرولاکتین ممکن است به دلایل مختلف رخ دهد. هایپرپرولاکتینمی ممکن است علت بروز برخی بیماری های زنان و یا معلول آن باشد و شناسایی این رابطه، نقش مهمی در سلامت زنان دارد.

روش کار: این مطالعه به صورت مروری و با بررسی 9 مقاله مرتبط در پایگاه های مرتبط Pubmed-PMC-Sid در ارتباط با پرولاکتین و بیماری های زنان انجام شد.

یافته ها: افزایش پرولاکتین خون ممکن است در برخی بیماری های زنان مانند بیماری های خوش خیم یا سرطان پستان، سرطان رحم یا بیماری های خوش خیم رحم و بیماری های خوشخیم یا بدخیم تخمدانی، سرطان دهانه رحم و اندومتریوز، دیده شود.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به افزایش هورمون پرولاکتین در همراهی با تعدادی از بیماری های زنان، در صورت مشاهده سطوح افزایش یافته پرولاکتین، می بایست علت بروز آن مشخص شود و درمان مناسب جهت پیشگیری از عواقب آن نیز انجام شود زیرا به نظر می رسد هایپرپرولاکتینمی در برخی بیماری های زنان، نقش علت و در برخی دیگر، نقش معلول دارد.

کلمات کلیدی: پرولاکتین، هایپرپرولاکتینمی، بدخیمی

مقدمه

پرولاکتین یکی از مهم ترین هورمون های مترشح از بخش قدامی هیپوفیز است که تاثیرات مختلفی بر عملکرد اعضای مختلف بدن دارد. هیپرپرولاکتینمی به صورت میزان سرمی پرولاکتین بالاتر از محدوده گزارش شده آزمایشگاه تعریف می شود و یک مشکل درون ریز شایع در سرتاسر جهان می باشد. این مشکل دو تا چهار برابر در زنان شایع تر از مردان است و شیوع آن در دو دهه اخیر، افزایش یافته است. بارداری و شیردهی دو علت فیزیولوژیک و مصرف داروها، اختلالات تیروئید و بیماری مزمن کلیوی و سندرم تخمدان پلی کیستیک از علل پاتولوژیک بروز این اختلال می باشند. از جمله عوارض ازدیاد این هورمون در خون می توان به ژنیکوماستی، ناباروری، کاهش میل جنسی، اختلالات قاعدگی اشاره نمود. (1). از آنجایی که وجود هایپرپرولاکتینمی منجر به عوارض مختلف در انسان و از جمله زنان می شود و شناسایی به موقع آن تا حدود زیادی از بروز اختلالات ناشی از آن پیشگیری می نماید و همچنین ممکن است هایپرپرولاکتینمی بازتابی از وجود یک بیماری در قسمت هایی از بدن باشد لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط افزایش پرولاکتین خون و سلامت زنان انجام شد.

روش کار

این مطالعه به صورت مروری و با بررسی متن کامل 9 مقاله مرتبط با استفاده از کلید واژه های Hyperprolactinemia- Prolactin – هایپرپرولاکتینمی در پایگاه های معتبر – SID- Pbmed-PMC در سال 1403 انجام شد. متن کامل مقالات مرتبط انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته ها

یکی از مباحث بحث برانگیز پزشکی، ارتباط بین هایپرپرولاکتینمی و بیماری های پستان در زنان می باشد. افزایش پرولاکتین می تواند منجر به بروز سرطان پستان دارای گیرنده استروژن در موش ها شود و تبدیل سلول های اپی تلیال مجرای را آغاز نماید. همچنین ممکن است در زنان مسن تر زمینه ساز بروز فیبروآدنوم های پستانی باشد. از طرفی این اختلال ممکن است بر بروز اکتازی مجاری پستان موثر باشد و به عنوان یک خطر مستقل برای عود ماستیت لوبولار گرانولوماتوز پس از جراحی آن می باشد (2). طبق گزارش مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در اسفند ماه 1392، 60 هزار نفر مبتلا به سرطان پستان در ایران می باشند که سالانه 10 هزار مورد جدید سرطان پستان در ایران نیز اضافه می گردد. به همین دلیل کارشناسان اظهار می کنند که ایران، بالاترین آمار بروز سرطان پستان در جهان را دارد. همچنین این سرطان 5 تا 10 سال زودتر از میانگین سن جهانی در زنان ایرانی بروز می کند. به علاوه عقیده بر این است که فاکتورهای هورمونی نقش آغازگر یا مشارکتی در این سرطان دارند و این در حالی است که نقش هورمون پرولاکتین در بروز برخی تومورها شناسایی شده است. افزایش پرولاکتین در خون سبب بروز سیگنال هایی می شود که آغاز گر مسیر و رشد و بقای سلول های سرطانی می باشند. پرولاکتین منجر به بروز پروتئین هایی می گردد که در نهایت سبب فعال شدن آبشار هایی می گردد که منجر به فعال شدن مسیر فسفوئینوزید 3 – کیناز می گردد که منجر به فعال سازی پروتئین AKT می گردد و در نهایت این فاکتور، منجر به بقای سلول های سرطانی پستانی می شود (3). گاهی ترشح پرولاکتین اضافه به صورت نادر تر از بافت هایی که پرولاکتین را بیان نمی کنند مانند تومورهای دستگاه تناسلی زنان نشات می گیرد. Dimitriadis و همکاران در مطالعه خود یک مورد هایپرپرولاکتینمی ناشی از تولید نابجا پرولاکتین توسط تومور بدخیم رحم را گزارش نمودند. آنان این مورد را در یک زن 46 ساله قفقازی دارای دو فرزند و شاکی از 12 ماه آمنوره شناسایی نمودند که محدوده پرولاکتین وی بسیار بالاتر از محدوده تعیین شده آزمایشگاهی (حداکثر 23 میکروگرم در لیتر) و با میزان 223 میکروگرم در لیتر گزارش نمودند که علی رغم درمان

دارویی به مدت چند ماه، افزایش مقادیر پرولاکتین را نشان داد. علی رغم میزان بالای هورمون، اسکن غده هیپوفیز، طبیعی نشان داده شد. ارزیابی لگن رشد یک توده گسترش یافته از لگن به سمت ناف را نشان داد که ابتدا به عنوان یک میوم بزرگ شناخته شد اما با بررسی های بیشتر، وجود یک بدخیمی رحمی، ثابت شد که مجدداً دو سال بعد متعاقب عود تومور، هایپرپرولاکتینمی مجدد دیده شد. همچنین کالنبرگ و همکاران و گوراج و همکاران نیز هایپرپرولاکتینمی را ناشی از ترانوم تخمدان، گزارش نمودند. تومورهای درمئوئید نیز توانایی تبدیل به دیگر سلول ها و کسب توانایی ترشح پرولاکتین را دارند. به علاوه مطالعات قبلی، وجود هایپرپرولاکتینمی ناشی از تومورهای رحم میوم های رحمی که علاوه بر توده های رحمی، بیماران مبتلا، به علل دیگر افزایش پرولاکتین مانند آدنوم های هیپوفیز نیز مبتلا و به درمان هایپرپرولاکتینمی مقاوم بودند و بیماران مقاوم به درمانی که تنها پس از هیستریکتومی با کاهش پرولاکتین مواجهه شده بودند را گزارش نمودند (4). Park و همکاران نیز در مطالعه خود یک دختر 12 ساله مبتلا به آموریه ثانویه و درد شکمی متناوب را گزارش نمودند که علاوه بر مشکلات ذکر شده مبتلا به هایپرپرولاکتینمی نیز بود. میزان پرولاکتین در وی 70 نانوگرم با محدوده آزمایشگاهی حداکثر 23 نانوگرم بود. به علاوه در بررسی های تصویربرداری نیز یک توده تخمدانی 18 سانتی متری در تخمدان وی گزارش شده بود که نتیجه پاتولوژی وی یک تومور ژرم سل تخمدانی را تایید نمود. قابل ذکر است که تومورهای سلول های زایا زنان جوان تر را گرفتار می کنند و با بی نظمی هورمون های خونی در ارتباط می باشد (5). افزایش پرولاکتین خون ممکن است در سرطان های تخمدان نیز دیده شود. زیرا تخمدان نیز یکی از بافت هایی است که هورمون پرولاکتین را سنتز می کند. از طرفی در 80 درصد سرطان های تخمدان، هورمون پرولاکتین را بیان می کنند و در واقع ممکن است افزایش پرولاکتین خون در بروز بدخیمی های تخمدانی به خصوص در زنان چاق، نمایان تر باشد. این افزایش خطر ممکن است به دنبال افزایش آپوپتوز، افزایش تکثیر سلولی، افزایش مرگ و میر سلولی و کاهش قدرت ایمنی بدن افزایش یابد. از طرفی حذف هورمون پرولاکتین از تومورهای تخمدان، منجر به کاهش قابل توجه تکثیر سلولی شد. به علاوه در کنار افزایش هورمون پرولاکتین، افزایش سیتوکین های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور α و اینترلوکین $\beta-1$ سرطان زایی در تخمدان را افزایش می دهد (6). Auremma و همکاران در مطالعه خود بیان کردند که علاوه بر بخش قدامی هیپوفیز، اندومتر و میومتر نیز پرولاکتین را سنتز می کنند و ترشح استروژن و پروژسترون در انسان در مقادیر پاتولوژیک پرولاکتین خون، کاهش می یابد. همین کاهش پروژسترون، منجر به افزایش ضخامت اندومتر و شکست در لانه گزینی جنین و افزایش خطر ناباروری می شود. آنان بیان نمودند که افزایش پرولاکتین خون در بروز سرطان پستان، تخمدان، اندومتر و سرویکس، نقش سببی دارد و این هورمون قادر است رشد سلول های اندومتر را تا پنج رده سلولی تحریک کند. همچنین از آغاز دهه 1980 میلادی، بروز نسبتاً بالا و غیر طبیعی پرولاکتین در سرطان دهانه رحم، دیده شده است. نه تنها بیماری های بدخیمی، بلکه بیماری های خوش خیم تناسلی زنان مانند آدنومیوز، اندومتریوز و لیومیوم رحمی، نیز در ارتباط با افزایش پرولاکتین خون، گزارش شده است. نتیجه مطالعه بر روی موش های مبتلا به هایپرپرولاکتینمی نشان داده است که تجویز بروموکریپتین در موش ها منجر به بهبود آدنومیوز رحم می شود (7). یکی دیگر از نگرانی های افزایش پرولاکتین خون، تاثیر آن بر سلامت اندومتر می باشد. بطوریکه در میان تمام بدخیمی ها، افزایش این هورمون در سرطان اندومتر، بیشتر به چشم می خورد. این هورمون، مسیر سیگنال دهی را از طریق فسفوریلاسیون JAK 2 فعال می کند. بطوریکه این فاکتور در سلول های سرطانی اندومتر بیمارانی که همزمان هایپرپرولاکتینمی نیز داشته اند به وفور مشاهده شده است (8). چندین فرضیه وجود دارد که هورمون پرولاکتین پیش التهابی ممکن است در پاتوژنز اندومتریوز نقش داشته باشد. از طرفی تغییر پیک های شبانه پرولاکتین در بیماران مبتلا به اندومتریوز دیده شده است. اخیراً نشان داده شده است که داروهای کاهش دهنده پرولاکتین، به طور موثری، بار بیماری را در زنان اندومتریوتیک دارای سطوح افزایش یافته پرولاکتین کاهش می دهد (9).

بحث و نتیجه گیری :

با مطالعه مقالات مرتبط با موضوع هایپرپرولاکتینمی و بیماری های زنان مشخص شد که افزایش پرولاکتین خون در ارتباط با سرطان پستان و بیماری های خوش خیم پستان، سرطان رحم و دهانه رحم، بیماری های خوش خیم رحم و بیماری های تخمدانی مشاهده می شود. Samperi و همکاران در مطالعه خود ضایعات پستانی را به عنوان یک علل بروز هایپرپرولاکتینمی گزارش نمودند. همچنین وجود گیرنده پرولاکتین بر غدد ادرنال، ممکن است یکی از اتیولوژی های اختلالات تخمدانی مانند افزایش پرولاکتین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (10) که از این رو، همسو با نتایج مطالعه فوق می باشد. Rahman و همکاران در مطالعه خود بیان نمودند که افزایش پرولاکتین خون در بروز سرطان پستان، سهمیم است. از طرفی مصرف داروهای ضد سایکوتیک افزایش دهنده پرولاکتین خون، نیز در بروز سرطان پستان، ممکن است نقش سببی داشته باشد. بطوریکه در یک مطالعه که در دانمارک انجام شد نشان داد که مصرف طولانی مدت داروهای ضد سایکوز با بروز سرطان پستان، مرتبط است (11) که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر، همسو می باشد. Arellano و همکاران نیز بیان می کنند که نقش پرولاکتین در ارتقاء ویژگی های بدخیم سرطان های زنان، شناخته شده است. از نظر آنان پرولاکتین با فعال کردن سیستم JAK- STAT منجر به پیشرفت سرطان های زنان مانند اندومتر، پستان، تخمدان و دهانه رحم می شود. یکی دیگر از مکانیسم های آن در ایجاد یا پیشرفت سرطان، مهار آپوپتوز سلول های سرطانی است. از طرفی مشاهده شده است که تزریق پرولاکتین با اعمال یک اثر محافظتی منجر به مهار آپوپتوز سلول های سرطانی دهانه رحم می شود. استریر و همکاران نشان دادند که میزان پرولاکتین در زنان مبتلا به کارسینوم دهانه رحم بالاتر از زنان دارای یافته های هیستولوژیک طبیعی می باشد. همچنین آنان بیان کردند که زنان مبتلا به کارسینوم های تخمدان، میزان بالاتری از پرولاکتین را نشان می دهند. بطوریکه در یک مطالعه عنوان شده است که سلول های تخمدانی پس از اینکه در معرض، پرولاکتین قرار گرفتند ویژگی های بدخیمی بیشتری را نشان دادند. همچنین پرولاکتین می تواند با فعال کردن مسیرهای مختلف، تکثیر سلول های سرطانی را تسریع کند (12) که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر، همخوانی دارد. با توجه به اینکه پرولاکتین می تواند منجر به بروز بیماری های زنان مانند بیماری های خوش خیم رحم، بدخیمی های رحم و تخمدان، بیماری های پستان و سرطان دهانه رحم با مکانیسم های مختلف گردد و از طرفی با توجه به اینکه افزایش پرولاکتین ممکن است علت یا معلول بیماری های مختلف زنان باشد توصیه می شود در زمان مواجهه با بیماران دارای سطوح افزایش یافته پرولاکتین، درمان مناسب صورت پذیرد. همچنین لازم است تا در صورت تشخیص هایپرپرولاکتینمی، علت وجود آن مانند بیماری های رحم- تخمدان، سرویکس، تیروئید، هیپوفیز و پستان نیز به دقت بررسی گردد.

1-Aetiologies of Hyperprolactinaemia. Malik A, Aziz F, Beshyan S, Aldahmani KH. SQUMJ. 2019: 19 (2) : 129-134.

2-Hyperprolactinaemia is common in Chinese premenopausal women with breast diseases.Zhu J, Tang Y, Lv C, Cong H, Liu J, Zhao J, et al. Frontiers in genetics. 2023;14:1018668.

3-Investigating the relationship between breast cancer and increased prolactin hormone and TSH levels in menopausal and premenopausal women: a case control study. Kalani N, Alborzi M, Rasekhjahromi A, Sharifi N, Haghbini M, Kazeminejad M. IJOGI. 2020;23(1):88-96.

4- Ectopic hyperprolactinaemia due to a malignant uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors (UTROCST).Dimitriadis G, Wajman D, Bidmead J, Diazcano S, Arshad S, Bakhit M et al. Springer. 2020: 23 (6) : 641-647.

5-A 12-Year-Old Girl with Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary, Presenting with Adolescent Hyperprolactinemia, Galactorrhea, and Amenorrhea. Park H, Goodman C, Raymond S, Sundin A, Khan F, Radulscu A. American journal of case reports. 2023: 24: 9382491-5.

6-Prolactin and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. Hathaway C, Rice M, Townsend M, Hankinson S, Arslan A, Buring J et al. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.](#)2021 : 30 (9) : 1652-1659.

7-The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. Auriemma A, Vecchio G, Sciarati R, Pirchio R, Luccardi A, Verde N et al. Frontiers in endocrinology. 2020: 11: 594370.

8-Prolactin Enhances the Proliferation of Proliferative Endometrial Glandular Cells and Endometrial Cancer Cells. Yamaguchi M, Erdenebaatar CH, Saito F, Honda R, Ohba T, Kyo S et al. JES. 2020: 4 (2) .

9- The effects of prolactin receptor blockade in a murine endometriosis interna model . Otto CH, Ulbrich H, Freiberg CH. PRP: 2022: 10 (1) .

10- Hyperprolactinaemia. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Journal of clinical medicine. 2019; 8(12):2203.

11- Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs: An observational study of U.S. women (ages 18–64). Rahman T, Sahrman J, Olsen M. Nickel K, Miller J, Ma C, et al. [J Clin Psychopharmacol](#) 2022; 42 (1) : 7-16.

12-The Relevant Participation of Prolactin in the Genesis and Progression of Gynecological Cancers. Arellano A, Pineda J, Silva CH, Suarez A. Frontiers in endocrinology. 2021: 12:747810.

Increase in blood prolactin and its relationship with women's health

Arezou Cheraghi

Department of Midwifery - Islamic Azad University, Masjed Soleyman branch - Masjed Soleyman - Iran

Abstract

Introduction: Prolactin increase may occur for various reasons. Hyperprolactinemia may be the cause of some women's diseases or its result, and identifying this relationship plays an important role in women's health.

Methodes: This study was conducted as a review and by reviewing 9 related articles in Pubmed-PMC-Sid related databases related to prolactin and women's diseases

. Findings: An increase in blood prolactin may be seen in some women's diseases such as benign diseases or breast cancer, uterine cancer or benign uterine diseases, benign or malignant ovarian diseases, cervical cancer and endometriosis.

Discussion and conclusion: Considering the increase of prolactin hormone in association with a number of women's diseases, in case of observing increased levels of prolactin, the cause of its occurrence should be determined and appropriate treatment should be done to prevent its consequences because it seems Hyperprolactinemia is a cause in some women's diseases and a consequence in others

. Key words: prolactin, hyperprolactinemia, malignancy