

آیا هیپرپرولاکتینمی یک عامل اصلی ایجاد کننده نازایی است؟

دکتر اشرف آل یاسین، متخصص زنان و زایمان و نازایی، بخش زنان و زایمان بیمارستان شریعی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر مرضیه آقاسینی، متخصص زنان و زایمان و نازایی، بخش نازایی بیمارستان شریعی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر افسانه خادمی، متخصص زنان و زایمان و نازایی، فلوشیپ بخش زنان و زایمان بیمارستان شریعی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر حجت‌الله سعیدی سعیدآبادی، PhD، یوشیمی بالینی، مسؤول آزمایشگاه IVF بیمارستان شریعی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Is Hyperprolactinemia the Main Cause of Infertility?

ABSTRACT

Hyperprolactinemia probably is one of infertility causes. Its incidence is 20% in infertile patients. In this study importance of hyperprolactinoma was studied. Importance of hyperprolactinemia as a primary factor of infertility, is uncertain.

We studied 500 infertile women in infertility center of Shariati hospital. Prevalence of hyperprolactinemia was 19%. Hyperprolactinemia as a sole cause of infertility was found in only 0.8%. There was a good correlation between galactorrhea and hyperprolactinemia ($P=0.00007$). Galactorrhea is not a screening test for hyperprolactinemia (sensitivity = 25%), but its specificity is high (91%). If we omit prolactin assay for patients without galactorrhea, we will miss primary cause of infertility in probably 0.1% of patients, so we find that performing prolactin assay for patients without galactorrhea is under question.

Subpopulation of infertile patients with hyperprolactinemia are not different with infertile population in mean age ($P=0.09$), mean duration of infertility ($P=0.28$) and type of infertility. We suggest that hyperprolactinemia is not a primary or sole factor of infertility.

Key Words: Hyperprolactinemia; Infertility; Screening; Prevalence

چکیده

هیپرپرولاکتینمی می‌تواند بعنوان یکی از علل نازایی مطرح باشد. شیوع آن در جمعیت نازا ۲۰٪ است. ارزش هیپرپرولاکتینمی بعنوان یکی از فاکتورهای قطعی نازایی نامعلوم است. در این مطالعه با بررسی میزان پرولاکتین سرم، وجود گالاکتوره و بررسی علل ایجاد کننده نازایی در زوجین نازا، ارزش هیپرپرولاکتینمی بعنوان عامل اصلی ایجاد کننده نازایی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مطالعه حاضر روی ۵۰۰ زوج مراجعه کننده به بخش نازایی بیمارستان شریعی در ۶ ماهه اول سال ۱۳۷۵ انجام شده است. شیوع هیپرپرولاکتینمی در این جمعیت ۱۹٪ است. هیپرپرولاکتینمی بعنوان تنها علت نازایی تنها در ۰/۸٪ از بیماران یافت شده است. همراهی گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی در این بیماران مشهود است ($P=0/00007$). گالاکتوره بعنوان یافته غربال کننده برای هیپرپرولاکتینمی ارزش ندارد (حساسیت: ۲۵٪)، ولی یافته بسیار اختصاصی است (۹۱٪). با توجه به اینکه با حذف آزمایش پرولاکتین در بیماران بدون گالاکتوره، تشخیص قطعی در ۰/۱٪ از جمعیت مورد مطالعه از دست می‌رود، اهمیت انجام تست پرولاکتین از نظر این مطالعه زیر سؤال می‌رود که اثبات آن نیاز به

بررسی بیشتر دارد.

از نظر خصوصیات کلی مثل سن ($P=0/19$)، مدت نازایی ($P=0/28$) و نوع نازایی، زیرگروه بیماران دارای هیپرپرولاکتینمی با جمعیت اصلی تفاوت معنی داری نداشتند. بنظر می‌رسد هیپرپرولاکتینمی نمی‌تواند بعنوان یک فاکتور اصلی علت نازایی مطرح باشد، یا زیرگروهی از جمعیت نازا را از بقیه متمایز کند.

واژه‌های کلیدی: هیپرپرولاکتینمی؛ نازایی؛ غربالگری؛ شیوع

مقدمه

پرولاکتین یکی از هورمون‌هایی است که از غده هیپوفیز ترشح می‌شود. این هورمون به میزان کم ($5-27 \text{ ng/ml}$) در خون خانم‌های غیرحامله وجود دارد، ولی هورمون اولیه و اصلی جهت تولید شیر می‌باشد (۱). در زمان حاملگی این هورمون تا ده برابر افزایش می‌یابد (۲). هیپرپرولاکتینمی به افزایش سطح پرولاکتین در خانم غیرحامله اطلاق می‌شود. این وضعیت در بعضی شرایط فیزیولوژیک مثل خواب، خوردن غذا و استرس دیده می‌شود (۳).

در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی انجام شد. برای هر بیماری که در آزمایش اول پرولاکتین بالا کشف شده باشد، آزمایش مجدداً تکرار شده است، یعنی در همه موارد افزایش پرولاکتین ذکر شده، پرولاکتین دوبار چک شده است.

روش آماری

مطالعه ارائه شده در اینجا همانطور که ذکر شد توصیفی، است. جهت بررسی آماری از برنامه SPSS (آزمون T با تست comparing means و تست pearson) و آزمون اختلاف نسبت در دو گروه (آزمون Z) استفاده شد.

یافته‌ها

با بررسی جمعیت مورد مطالعه نتایج بدست آمده که در اینجا ذکر می‌شود. جمعیت مورد بررسی در این مطالعه، ۵۰۰ خانم مراجعه کننده به علت نازایی بودند. میانگین سنی بیماران ۲۸/۹ سال (SD = ۵/۳) است. حداقل سن ۱۷ سال و حداکثر سن مراجعه کنندگان ۴۳ سال و بیشترین گروه سنی، ۳۵-۳۱ سال است (جدول ۱).

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی بیماران از نظر سن

سن	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی (%)
۱۵-۲۰	۱۶	۳/۴
۲۱-۲۵	۱۲۹	۲۷/۱
۲۶-۳۰	۱۵۲	۳۲
۳۱-۳۵	۱۲۰	۲۵/۲
۳۶-۴۰	۴۸	۱۰/۱
۴۱-۴۵	۱۰	۲/۱
جمع	۴۷۵	٪۱۰۰

Missing Value: عدد ۲۵ *

از نظر نوع نازایی، جدول ۲ شیوع انواع نازایی در گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

جدول ۲- فراوانی مطلق و نسبی بیماران از نظر نوع نازایی

نوع نازایی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی (%)
اولیه	۳۹۳	۸۳
ثانویه	۸۱	۱۷
جمع	۴۷۴	٪۱۰۰

Missing Value: عدد ۲۶ *

از نظر مدت نازایی، کوتاهترین مدت نازایی ۱ سال و بیشترین مدت ۲۶ سال است. میانگین مدت نازایی ۸/۴ سال (SD = ۵/۱)

سایر موارد فیزیولوژیک که با افزایش پرولاکتین همراه هستند، شامل ورزش، تحریک پستان و خوردن بعضی غذاها و می‌باشند. داروها مثل بعضی از داروهای کنترل کننده فشار خون، مسکن‌ها، هالوپریدول، داروهای ضد تهوع و قرصهای ضدبارداری نیز می‌توانند باعث افزایش پرولاکتین شوند (۴). پرولاکتین بالا در هیپوتیروئیدی، نازایی با علت نامعلوم، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، ضایعات سیستم عصبی مرکزی و نارسایی کلیه دیده می‌شود (۸-۴).

در ۳۰٪ موارد علت هیپرپرولاکتینمی معلوم نیست.

شیوع هیپرپرولاکتینمی در جمعیت نازا در حدود ۲۰٪ می‌باشد (۴). هیپرپرولاکتینمی اغلب با اختلال قاعدگی و تخمک‌گذاری همراه است. در بیماران مبتلا به آموره و گالاکتوره هیپرپرولاکتینمی در ۸۰-۶۶٪ موارد یافت می‌شود (۱۰، ۴)، اما تنها در ۵۰٪ افرادی که مبتلا به گالاکتوره بدون اختلال قاعدگی هستند، پرولاکتین خون بالاست (۹). همچنین در ۶۶٪ از بیماران دارای پرولاکتین بالا، گالاکتوره وجود ندارد (۱۰). در ۱۰-۳٪ موارد PCO، پرولاکتین بالا کشف می‌شود (۱۱).

گزارش شده است که هیپرپرولاکتینمی در مردان باعث اولیگواسپرمی می‌شود، البته ارزش تشخیص پرولاکتین بالا در رابطه با اختلال semen کم است، مگر این اختلال همراه با کاهش لیبیدو، ناتوانی جنسی و علائم هیپوگنادیسم باشد.

روش و مواد

مطالعه ارائه شده در اینجا یک مطالعه توصیفی، کیفی و گذشته‌نگر است.

بیماران

مطالعه روی ۵۰۰ زوج نازا مراجعه کننده به درمانگاه بخش نازایی بیمارستان شریعتی (۶ ماهه اول سال ۱۳۷۵) انجام گرفته است. بررسیهای اولیه برای تمام این زوجین انجام شد، شامل اخذ شرح حال کامل زن و شوهر (شامل وجود گالاکتوره)، آنالیز اسپرم (حداقل دو نوبت)، بررسی وضعیت تخمک‌گذاری بر اساس شرح حال و در صورت لزوم بررسی هورمونی، بررسی وضعیت تیروئیدی، پرولاکتین سرم، هورمونهای استروئیدی تخمدانی، گونادوتروپینها و هورمونهای مردانه و هیستروسالینوگرافی. در طی بررسی، تستهای اختصاصی تر برای هر زوجی که اندیکاسیون آن وجود داشته، انجام شد. شامل لاپاراسکپی، هیستروسکپی، بررسی آنتی فسفولیپید آنتی بادی، بررسی آنتی اسپرم آنتی بادی. در نهایت تشخیص علت نازایی برای هر زوج گذاشته شد.

بررسی هورمونی

اندازه‌گیری پرولاکتین با روش رادیوایمونواسی در شرایط ناشتا

بوده است و بیشترین تعداد بیماران دارای مدت نازایی ۵-۱ سال بوده اند.

جدول ۳- فراوانی مطلق و نسبی بیماران از نظر مدت نازایی

مدت نازایی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی
۱-۵	۱۷۶	۳۸
۶-۱۰	۱۶۰	۳۴/۱
۱۱-۱۵	۷۷	۱۶/۴
۱۶-۲۰	۴۳	۹/۲
۲۱-۲۵	۱۱	۲/۳
جمع	۴۶۷	٪۱۰۰

* مورد ۲۳: Missing Value

شیوع پرولاکتین بالا در جمعیت نازای مورد مطالعه ۱۹٪ و شیوع گالاکتوره ۱۱/۶٪ است. جدول ۴ رابطه این دو فاکتور را نشان می دهد.

جدول ۴- رابطه پرولاکتین بالا و گالاکتوره

گالاکتوره پرولاکتین	منفی	مثبت	جمع
پرولاکتین نرمال	۳۴۵ (٪۷۲/۶)	۳۵ (٪۷/۴)	۳۸۰ (٪۸۰)
پرولاکتین بالا	۷۲ (٪۱۵/۲)	۲۳ (٪۴/۸)	۹۵ (٪۲۰)
جمع	۴۱۷ (٪۸۷/۹)	۵۸ (٪۱۲/۲)	۴۷۵ (٪۱۰۰)

با استفاده از آزمون Cross Tab دو یافته گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی با هم هماهنگی دارند ($P = ۰/۰۰۰۰۷$). در ۴۰٪ بیماران دارای گالاکتوره، پرولاکتین بالا کشف شد. در ۷۶٪ بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی گالاکتوره وجود نداشت، یعنی تنها در ۲۴٪ در موارد هیپرپرولاکتینمی، گالاکتوره وجود دارد. گروهی که در آنها پرولاکتین بالا کشف شد، از نظر سن، مدت نازایی و نوع نازایی با گروهی که پرولاکتین سرم نرمال داشتند مقایسه شدند.

جدول ۵- مقایسه گروهی بیماران از نظر سن، مدت و نوع نازایی با توجه به پرولاکتین سرم

پرولاکتین	میانگین سنی (سال)	میانگین مدت نازایی (سال)	شیوع نازایی اولیه	شیوع نازایی ثانویه
نرمال	۲۹/۱	۸/۳	٪۸۱/۷	٪۱۸/۲
افزایش یافته	۲۸/۱	۸/۹	٪۸۷/۴	٪۱۲/۶

جدول ۶- مقایسه گروهی بیماران از نظر سن، نوع و مدت نازایی با توجه به وجود گالاکتوره

گالاکتوره	میانگین سنی (سال)	میانگین مدت نازایی (سال)	شیوع نازایی اولیه	شیوع نازایی ثانویه
گالاکتوره مثبت	۲۹/۳	۹/۳	٪۷۷/۶	٪۲۲/۴
گالاکتوره منفی	۲۸/۹	۸/۳	٪۸۳/۷	٪۱۶/۳

می دهد.

جدول ۷- تشخیص علت نازایی

علت	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی
فاکتور مردانه	۸۰	٪۱۶
فاکتور لوله ای	۱۹	٪۳/۸
تخمدان پلی کیستیک	۳۲	٪۶/۴
پرولاکتین بالا (به تنهایی)	۴	٪۰/۸
نامعلوم یا به تشخیص نرسیده	۴۷	٪۹/۴
فاکتور سرویکال	۰	-
فاکتور رحمی	۱	٪۰/۲
دو فاکتور با پرولاکتین طبیعی	۱۸۰	٪۳۶
دو فاکتور با پرولاکتین بالا	۳۸	٪۷/۶
چند فاکتور با پرولاکتین طبیعی	۵۳	٪۱۰/۶
چند فاکتور با پرولاکتین بالا	۴۶	٪۹/۲
جمع	۵۰۰	٪۱۰۰

از نظر آماری بین میانگین سنی دو گروه با پرولاکتین طبیعی و افزایش یافته اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P = ۰/۰۹$). میانگین مدت نازایی دو گروه نیز با هم اختلاف معنی داری نداشت ($P = ۰/۲۸$). شیوع نوع نازایی اولیه و ثانویه نیز در دو گروه با هم اختلاف معنی دار نداشتند ($P = ۰/۲۸$ و $Z = ۱/۲۹$). مقایسه بیماران با توجه به وجود گالاکتوره از نظر فاکتورهای ذکر شده در بالا نیز انجام شد که در جدول ۶ آورده شده است. مقایسه میانگین سنی و میانگین مدت نازایی انجام شد. هیچکدام از این دو فاکتور در دو گروه گالاکتوره مثبت و منفی با هم اختلاف معنی داری نداشتند ($P = ۰/۱۷$ و $P = ۰/۵۷$). همچنین شیوع نازایی اولیه و ثانویه بین دو گروه مقایسه شد که اختلاف معنی داری یافت نشد ($P = ۰/۲۵$ و $Z = ۱/۱۵$). جدول ۷ تشخیص علت نازایی در ۵۰۰ بیمار مورد مطالعه را نشان

کننده می‌شود، در حالی که این مطلب در مورد پرولاکتین بالا صادق نیست و بنظر می‌رسد این بیماران زودتر درمان می‌شوند و کمتر به مرکز referral مراجعه می‌کنند.

یافته‌های ذکر شده در بالا در مورد زیرگروه بیماران دارای گالاکتوره به تنهایی نیز صادق است، یعنی این یافته تأثیر اصلی در تغییر وضعیت نازایی نداشته است.

با توجه به آنچه گفته شد به نظر می‌رسد که بیماران نازایی که مبتلا به هیپرپرولاکتینمی هستند یا بیماران نازایی که دارای گالاکتوره می‌باشند، بعنوان یک گروه اختصاصی در طیف بیماران نازا محسوب نمی‌شود و پرولاکتین بالا، مثل بسته بودن لوله‌ها، یک علت اصلی ایجاد کننده نازایی نمی‌باشد. در مورد این موضوع در متون مختلف مطالعه خاصی وجود ندارد. تاکنون تنها به بدست آوردن شیوع هیپرپرولاکتینمی در نازایی اکتفا شده است (۹، ۸، ۵، ۲). یافته گالاکتوره و پرولاکتین بالا در بیماران مورد مطالعه ما با هم همخوانی داشتند ($P = 0/0007$)، یعنی می‌توانیم انتظار داشته باشیم وجود یا نبود گالاکتوره با بودن یا نبودن پرولاکتین بالا، به ترتیب همراه باشد، اما در واقع گالاکتوره یک یافته غربال‌گر برای هیپرپرولاکتینمی نیست، زیرا حساسیت آن برای کشف پرولاکتین بالا بسیار کم است (۲/۲۴٪). البته گالاکتوره برای هیپرپرولاکتینمی حالت اختصاصی دارد (۸/۹۰٪). PPV (positive predictive value) گالاکتوره جهت کشف هیپرپرولاکتینمی برابر ۷/۳۹٪ و NPV (negative predictive value) آن برابر ۷/۸۲٪ است (جدول ۴). با توجه به این اعداد می‌بینیم که اگر فرض کنیم هر بیماری که گالاکتوره ندارد به هیپرپرولاکتینمی مبتلا نیست و تست پرولاکتین بالا کشف نمی‌شوند. گفته شد که هیپرپرولاکتینمی در ۸/۰٪ بیماران، علت اصلی و در ۸/۱۶٪ علت همراه نازایی است. کشف نشدن هیپرپرولاکتینمی در این حالت باعث یافت نشدن علت اصلی تنها در ۱/۰٪ (یک نفر از ۱۰۰۰ بیمار) و یافت نشدن علت همراه تنها در ۲/۹٪ از بیماران می‌شود. پس آیا می‌توان این جمعیت کوچک را در نظر گرفت و با توجه به ارزش تست بررسی پرولاکتین، نیاز به تکرار آن در صورت مثبت بودن و هزینه ایجاد شده، در بیماران بدون گالاکتوره تست پرولاکتین را حذف نمود با توجه به اینکه مطالعه حاضر یک pilot study است، این موضوع نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

می‌بینیم که شیوع پرولاکتین افزایش یافته بعنوان تنها علت نازایی، تنها ۸/۰٪ می‌باشد و بعد از فاکتور سرویکال و رحمی، ناشایع‌ترین علت نازایی به تنهایی می‌باشد. از بیمارانی که در آنها چند فاکتور مسؤول ایجاد نازایی بوده است (۳۱۷ نفر)، نیز تنها در ۱۲٪ موارد، پرولاکتین بالا کشف شده است.

بحث

همانطور که گفته شد پرولاکتین یکی از هورمونهای مترشحه از هیپوفیز است که بطور طبیعی به مقدار کم در بدن وجود دارد. به نظر عده‌ای افزایش آن جزو علل نازایی بحساب می‌آید (۴). ارزش هیپرپرولاکتینمی بعنوان یک فاکتور اصلی نازایی در ۵۰۰ بیمار مراجعه کننده به بخش نازایی بیمارستان شریعتی در ۶ ماهه اول سال ۱۳۷۵ بررسی شد. شیوع هیپرپرولاکتینمی در این جمعیت ۱۹٪ بوده است. در مطالعات دیگر (۴) نیز شیوع هیپرپرولاکتینمی در بیماران نازا، ۲۰٪ ذکر شده است که با آمار این مطالعه هم‌خوانی دارد. اما آیا این تعداد بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعاً تنها به علت پاتولوژی مربوط به پرولاکتین بالا دچار نازایی شده‌اند؟ با بررسی تشخیص علت نازایی در این جمعیت ۵۰۰ نفری، می‌بینیم که تنها در ۴ نفر یا ۸/۰٪ موارد پرولاکتین افزایش یافته تنها علت نازایی بوده است. در بقیه مواردی که پرولاکتین بالا وجود داشته، فاکتور نازایی دیگری مثل فاکتور مردانه، لوله‌ای و غیره همراه با آن وجود داشته است.

علاوه بر این می‌بینیم که جمعیت نازایی که پرولاکتین بالا دارند از نظر خصوصیات کلی مثل سن، مدت نازایی و نوع آن با بیماران نازا بدون پرولاکتین بالا تفاوت عمده‌ای ندارند، در حالیکه بعنوان مثال در بیماران نازا که فاکتور لوله‌ای به تنهایی یا با علل دیگر مسؤول نازایی آنها است. میانگین سنی (۵/۳۰ سال) با میانگین سنی بیمارانی که فاکتور لوله‌ای نداشتند (۸/۲۷ سال)، اختلاف معنی‌دار دارد ($P = 0/0001$). همینطور میانگین مدت نازایی در بیماران دارای فاکتور لوله‌ای (۹/۸ سال) با بیماران بدون این فاکتور (۶/۷ سال) اختلاف معنی‌دار دارد ($P = 0/0001$). عبارتی فاکتور لوله‌ای یک فاکتور اصلی ایجاد کننده نازایی است که باعث طولانی‌تر شدن مدت نازایی و بیشتر بودن سن بیماران مراجعه

منابع

- 1- Kaupilla A, Chalelain P, Kirkinen P, et al. Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 309-10.
- 2- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1989.
- 3- Ehara Y, Siler T, Vandenberg G, et al. Circulating prolactin levels

during the menstrual cycle: episodic release and diurnal variation. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 117: 962-70.

- 4- Behrman SJ, Patton GW, Holtz G. *Progress in infertility.* 4th ed. Boston: Little, Brown and Co. 1986.
- 5- Ben-David M, Chrambach A. A Method for isolation by gel electrofocusing of isohormones B and C of human prolactin from amniotic fluid. *J Endocrinol.* 1980; 84: 125-26.

- 6- Yuen B, Mocomb P, Sy L, et al. Plasma prolactin, human chronic gonadotropin, estradiol testosterone and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133: 316-17.
- 7- Molitch ME. Pathologic hyperprolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North AM.* 1992; 21: 877-901.
- 8- Kleinberg DL, Noel GL, Franta AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977; 296: 589-600.
- 9- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's Gynecology.* 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1996.
- 10- Mina Kami H, Abe N, Oka N, et al. Prolactin release in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol J.* 1988; 35: 303-10.
- 11- Carter JN, Tyson JE, Tolins G, et al. Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978; 874-52.