



## مقایسه سطح سرمی هورمون پرولاکتین در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با گروه کنترل

سید پیمان مقدسی<sup>۱</sup>، غلامحسن واعظی<sup>۱\*</sup>، سید مهدی کلانتر<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

۲- واحد ژنتیک، مرکز تحقیقات و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* مسئول مکاتبات: Gh.vaezi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۶

تاریخ دریافت: ۹۳/۱/۲۳

### چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال اندوکراین در زنان در سنین باروری با شیوع ۵ تا ۱۰ درصد است. علت این بیماری به طور کامل شناخته شده نیست، اما سطح سرمی برخی هورمون‌ها در این بیماری غیر طبیعی است. مطالعه‌ی حاضر به منظور مقایسه سطح پرولاکتین در بیماران مبتلا به PCOS و گروه کنترل انجام گرفته است. این مطالعه از اردیبهشت ۱۳۹۱ تا پایان مهر ۱۳۹۲ در مراکز هشت استان انجام گرفت. جامعه آماری ۴۰۰ بیمار و گروه شاهد ۵۰۰ نفر در نظر گرفته شدند. اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین خون انجام گرفت و اطلاعات جمع‌آوری شده با انجام آزمون من‌ویتنی، محاسبه ضریب همبستگی اسپیرمن، و رسم منحنی ROC به کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶، تجزیه و تحلیل شد. میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران تحت مطالعه  $7/08 \pm 20/08$  نانوگرم بر میلی‌لیتر با دامنه ۰/۲۶-۱۰/۱، و در گروه شاهد  $2/77 \pm 17/08$  نانوگرم بر میلی‌لیتر با دامنه ۰-۲۳ محاسبه شد. محاسبات نشان داد که بین سطح سرمی پرولاکتین افراد بیمار و گروه شاهد با حد طبیعی ۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ). با استناد به نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر، نمی‌توان به طور قاطع ارتباط میان سطح بالای پرولاکتین و بیماری PCO را به عنوان یک نشانه تشخیصی در نظر گرفت. با این حال، انجام مطالعات بیشتر روی جمعیت بزرگتر ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: تخمدان پلی کیستیک، سطح سرمی پرولاکتین، هیپراندروژنیسم، هیپرپرولاکتینمی.

### مقدمه

قلبی - عروقی و دیابت می‌باشند [۴، ۵ و ۷]. علل بیماری PCOS هنوز مبهم است [۱۱]، اما به خوبی مشخص شده است که ترشح نامناسب گنادوتروپین‌ها، به ویژه ترشح LH منجر به بروز شکل معمولی PCOS می‌شود [۱۰]. همچنین، افزایش برخی هورمون‌ها از جمله نسبت LH به FSH، افزایش تستوسترون آزاد و تستوسترون تام را می‌توان از علل این بیماری دانست [۱۴، ۱۷]. از هورمون‌هایی که نقش آن در ایجاد PCO هنوز مورد بحث است هورمون پرولاکتین است [۱۷، ۲۲]. این هورمون از سلول‌های لاکتوتروف غده‌ی هیپوفیز جلویی ترشح می‌شود. سطح سرمی این هورمون در زنان پایین و نزدیک به ۲۵

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) مهم‌ترین ناهنجاری رایج اندوکراین در میان زنان در سن باروری است و شیوع آن بین ۵ تا ۱۰ درصد متغیر است [۲ و ۳]. تظاهرات بالینی بیماری شامل اختلالات قاعدگی و علائم هیپراندروژنیک است که ممکن است با اختلالات متابولیک همراه باشد. اختلالات قاعدگی از بارزترین نشانه‌های این بیماری است که حاکی از اختلال عملکرد تخمدان‌ها می‌باشد [۱]. علائم هیپراندروژنیسم مانند هیرسوتیسم، آکنه، ریزش مو و نازایی، در میان زنان PCOS به فراوانی قابل مشاهده است. این بیماران در معرض عوارض جدی مانند افزایش خطر سرطان آندومتر و پستان، دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون، بیماری‌های



شواهدی مبنی بر سندرم تخمدان پلی کیستیک در آن‌ها ارزیابی نگردید، وارد مطالعه شدند.

افراد مورد بررسی ۲۰ تا ۴۰ ساله بودند. نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه در حالت ناشتا مورد ارزیابی قرار گرفت و سطح سرمی پرولاکتین به روش رادیوایمونواسی بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر سرم اندازه‌گیری شد. همچنین با اندازه‌گیری قد و وزن بیماران، شاخص توده بدنی (Body Mass Index یا BMI) تعیین گردید و ارتباط آن با سطح سرم پرولاکتین مورد بررسی قرار گرفت.

اطلاعات به‌دست آمده به‌وسیله نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p < 0/001$  معنی‌دار تلقی گردید.

### نتایج

در این مطالعه میانگین سنی بیماران PCO،  $29/62 \pm 5/04$  سال با دامنه ۲۰-۴۰ سال بود. میانگین BMI در این بیماران  $26/79 \pm 2/95$  کیلوگرم بر مترمربع با دامنه ۲۰-۳۲ بود. میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مورد مطالعه  $20/08 \pm 7/08$  نانوگرم بر میلی‌لیتر با دامنه ۱۰/۱-۵۰/۲۶ بود (جدول ۱ و نمودار ۱). محاسبه ضریب همبستگی اسپیرمن بین نمایه توده بدنی و هورمون پرولاکتین ( $r=0/108$  و  $P=0/031$ ) نشان داد که رابطه مثبت معنی‌داری بین نمایه توده بدنی و هورمون پرولاکتین در افراد مبتلا به PCOs وجود دارد. رابطه معنی‌داری بین سن و سطح پرولاکتین سرم نیز وجود نداشت ( $r=0/013$  و  $p=0/802$ ). با توجه به یافته‌های این تحقیق، همبستگی‌های مشاهده شده در حد ضعیف اما معنی‌دار هستند.

به منظور تعیین حساسیت و ویژگی سطح هورمون در تشخیص افراد PCOs از نمودار ROC (Receiver Operating Characteristic) استفاده شد. بر این اساس، بهترین نقطه برش و نیز حساسیت و ویژگی برای هورمون مورد مطالعه محاسبه شد (نمودار ۲). بهترین نقطه

نانوگرم بر میلی‌متر است، اما می‌تواند در زمان حاملگی تا ۱۰ برابر افزایش پیدا کند. این هورمون برای تولید شیر و شیردهی لازم است [۹، ۱۶]. هیپرپرولاکتینمی ارتباط زیادی با اختلال عملکرد قاعدگی دارد و یکی از شایع‌ترین علل آمنوره‌ی ثانویه است. از علل هیپرپرولاکتینمی می‌توان به حاملگی، بیماری هیپوتالاموس - هیپوفیز، هیپرتیروئیدی، استرس و تحریک نوک پستان اشاره نمود [۱۹، ۲۰]. شیوع هیپرپرولاکتینمی در بیماران PCOS حدود ۱۷ درصد گزارش شده است [۱۶]. با توجه به مطالعات انجام شده، شیوع بالای هیپرپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به PCOs گزارش شده است، ولی برخی پژوهشگران نیز افزایشی در میزان پرولاکتین زنان بیمار مشاهده نکرده‌اند [۱۳، ۱۴]. با توجه به همراهی هیپرپرولاکتینمی با هیپراندرژیسم و اختلالات قاعدگی [۱۲] و هم‌پوشانی علائم این دو و عدم تخمک‌گذاری در زنان هیپرپرولاکتینمی، آزمون اختصاصی جهت رد این بیماری در تمام زنان فاقد تخمک‌گذاری توجیه می‌شود، اما با توجه به پژوهش‌های فوق‌الذکر، انجام این آزمون در زنان PCOs لازم نیست [۵، ۶، ۱۸].

هدف از این مطالعه، مقایسه سطح سرمی پرولاکتین در زنان PCOs و مقایسه آن با گروه کنترل، برای تعیین میزان اثر پرولاکتین در بروز PCOs است.

### مواد و روش کار

مطالعه حاضر مطالعه‌ای توصیفی - تحلیلی است که از اردیبهشت ماه ۱۳۹۱ تا پایان مهر ماه ۱۳۹۲ در مراکز هشت استان تهران، بوشهر، خوزستان، سیستان و بلوچستان، کرمان، هرمزگان، همدان و فارس انجام گرفت. مطالعه‌ی حاضر با انتخاب ۴۰۰ بیمار از میان ۵۳۲ نفری که توسط پزشک متخصص مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند و افرادی با تخمدان پلی کیستیک تشخیص داده شدند، صورت گرفت. همچنین افراد گروه شاهد با انتخاب ۵۰۰ نفر از میان ۵۴۵ نفری که به دلایل دیگر به بیمارستان مراجعه کرده بودند و



۲۰-۳۰ بود (جدول ۳). میانگین سطح سرمی پرولاکتین در افراد گروه شاهد  $17/08 \pm 2/77$  نانوگرم بر میلی‌لیتر با دامنه ۱۲-۲۳ بود. محاسبه ضریب همبستگی اسپیرمن بین نمایه توده بدنی و هورمون پرولاکتین ( $r=0/153$ ,  $P=0/001$ ) نشان‌دهنده رابطه معکوس معنی‌دار بود. رابطه معنی‌داری بین سن و سطح پرولاکتین سرم نیز وجود نداشت. ( $P=0/78$  و  $r=-0/13$ )

برش عددی است که دارای بالاترین دقت در تفکیک بیماران PCOs از افراد سالم است. این نقطه برش برای هورمون مورد بررسی همراه با حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در جدول ۲ آورده شده است. در این مطالعه میانگین سنی افراد گروه شاهد  $4/26 \pm$  سال با دامنه ۲۰-۴۰ سال و میانگین BMI در افراد گروه شاهد  $25/68 \pm 2/31$  کیلوگرم بر مترمربع با دامنه

جدول ۱- مقایسه هورمون پرولاکتین زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و زنان سالم (کنترل)

p-value <sup>†</sup>	گروه		هورمون
	کنترل (n= 500)	PCOS (n= 400)	
<0/001	17/08±2/77	20/08±7/08	پرولاکتین (ng/ml)

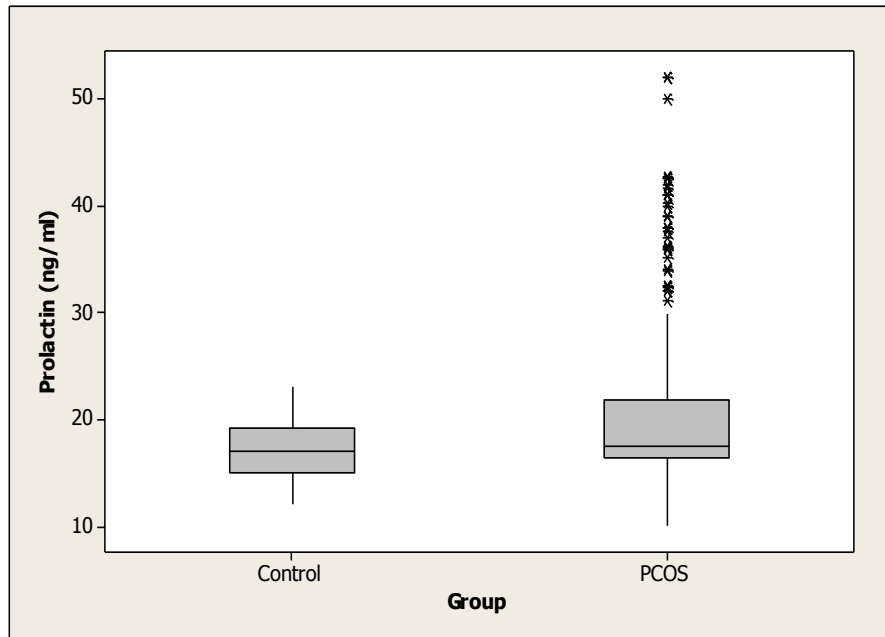
جدول ۲- نقطه برش برای هورمون پرولاکتین همراه با حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی

هورمون پرولاکتین	نقطه برش	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	سطح زیر منحنی
	21/05	26/0%	98/4%	92/8%	62/4%	0/587

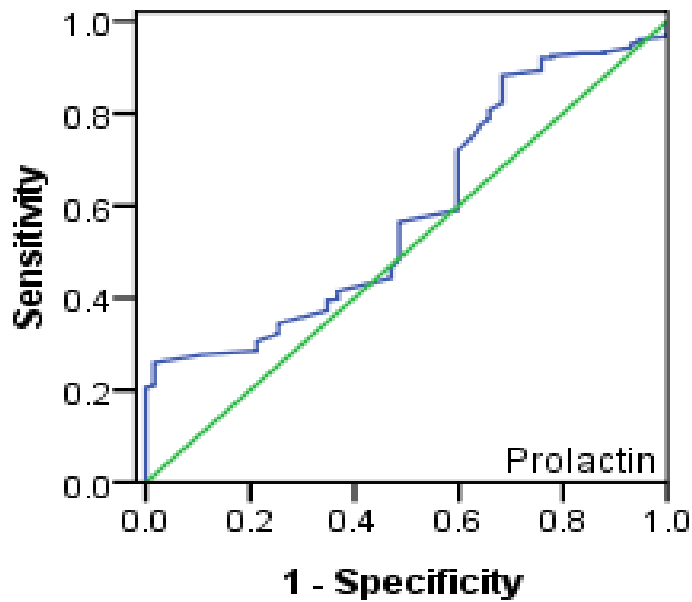
جدول ۳- مقایسه‌ی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و زنان سالم (کنترل)

p-value	گروه		ویژگی‌های جمعیت‌شناختی
	کنترل (n= 500)	PCOS (n= 400)	
0/117 <sup>†</sup>	29/96±4/26	29/62±5/04	سن (سال)
<0/001 <sup>†</sup>	70/55±8/21	72/85±9/03	وزن (kg)
0/450 <sup>†</sup>	165/27±5/24	164/87±5/77	قد (cm)
<0/001 <sup>†</sup>	25/68±2/31	26/79±2/95	نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m <sup>2</sup> )

مقادیر متغیرهای کمی و کیفی به ترتیب به صورت میانگین±انحراف معیار و (درصد) فراوانی نشان داده شده است. <sup>†</sup>آزمون من-ویتنی.



نمودار ۱- مقایسه‌ی هورمون پرولاکتین زنان گروه PCOs و کنترل با استفاده از نمودار جعبه‌ای



نمودار ۲- منحنی مشخصه‌ی عملکرد (ROC) در نقاط برش مختلف هورمون پرولاکتین در دو گروه زنان مبتلا و غیرمبتلا به PCOs (محور افقی معرف ویژگی و محور عمودی معرف حساسیت می‌باشد)



## بحث

داشت، از این رو می‌توان گفت که در بیماران PCOs با افزایش توده بدنی میزان پرولاکتین خون افزایش پیدا می‌کند، که این نتایج تأیید کننده مطالعاتی مانند کارمینا و تقوی می‌باشد [۵، ۲۴].

### نتیجه‌گیری

با استناد به مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر که برخی از آن‌ها مؤید افزایش تولید پرولاکتین و برخی ناقض آن هستند، نمی‌توان در مورد این که پرولاکتین به عنوان یک نشانه زیستی در PCOs محسوب می‌شود، به نتیجه قطعی رسید. بدیهی است، با توجه به برهم کنش هورمونی و تأثیر بر محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، مطالعات بیشتر می‌تواند ابهامات موجود در این زمینه را برطرف سازد. همچنین معیارهای تشخیص بیماری نیاز به بازنگری دارد تا بتوان با قطعیت ارتباط میان پرولاکتین و PCO را اثبات کرده و یا از آن در تشخیص بیماری بهره برد.

### منابع

- 1- Agbaht K, Yerlikaya H, Demir O, Gullu S. (2009), Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts* 20: 653.
- 2- Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W., Janssen O.E., Legro R.S., Norman R.J., Taylor A.E., Witchel S.F. (2009), The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2): 456-488.
- 3- Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. (2004), The prevalence and features of the

هدف از انجام این مطالعه، تعیین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به PCO و ارزش تشخیصی این هورمون به عنوان یک نشانه زیستی در تشخیص PCO می‌باشد. طبق نتایج کارمینا و همکاران، هیپرپرولاکتینمی با افزایش سطح سرمی استروژن، DHEA و 17-OHP همراه بوده است [۵]. مطالعات نشان داده که سطح پرولاکتین بیماران PCO مبتلا به گالاکتوره و آمنوره بالاتر از سطح طبیعی بوده است [۹، ۱۶]. در مطالعات انجام شده بر روی دو گروه، مبتلا و غیرمبتلا به PCO، سطح پرولاکتین سرم در بیماران مبتلا به PCO به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود [۲۰]. در مطالعه‌ای دیگر که بر روی ۱۰۰ بیمار PCOs انجام گرفت، مشخص شد که سطح پرولاکتین به طور معنی‌داری بالاتر از سطح طبیعی بود [۲۱]. این یافته‌ها با نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر مغایرت دارد. هرچند تحقیق حاضر نشان می‌دهد زنان با توده بدنی بالا و مبتلا به PCO دارای سطح سرمی پرولاکتین بالایی نیز می‌باشند. با این وجود، در تحقیق دیگری که پرولاکتین در ۸۲ بیمار مبتلا به PCOs را با پرولاکتین ۶۹ زن سالم به عنوان گروه کنترل مورد مقایسه قرار دادند، تنها ۱۶ درصد بیماران پرولاکتین بالایی داشتند [۱۴]. در تحقیق حاضر نیز درصد بیماران دارای پرولاکتین بالا ۱۵ درصد بود.

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر نشان داد که ارتباطی میان هیپرپرولاکتینمی و PCOs وجود ندارد. در بررسی ۷۲ بیمار، قبل از الیگومنوره و آمنوره، ارتباط معنی‌داری بین سطح پرولاکتین و ابتلا به PCO مشاهده نشد [۱۵]. مطالعات آگباخت و همچنین استرلینگ نشان داد که سطح پرولاکتین در افراد طبیعی و افراد مبتلا به PCO در حد طبیعی بوده و اختلافی با هم ندارند [۱، ۲۳]. در مطالعه‌ی حاضر ارتباط مثبت معنی‌داری بین نمایه توده بدنی و هورمون پرولاکتین در زنان ایرانی مبتلا به PCOs وجود



low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 13(3): 567-570.

11- Ehrmann D.A. (2005), Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 352(12): 1223-1236.

12- El-Mazny A., Abou-Salem N., El-Sherbiny W. (2010), Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 109(3): 239-241.

13- Escobar-Morreale H.F. (2004), Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 82(6):1697-1699.

14- Filho R.B., Naves L., Ferraz E., Alves A., Casulari L.A. (2007), Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecological Endocrinology*, 23(5): 267-72.

15- Finken M.J., Boersma B., Rotteveel J. (2013), Hyperprolactinemia and hyperandrogenism in an adolescent girl presenting with primary amenorrhea. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 166(2): 230-231.

16- Hanori M., Szendei G., Kovacs I., Somos P. (1987), Relation between hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Zentralblatt fur Gynakologie*, 109(8): 481-486.

17- Kok P., Roelfsema F., Frolich M., Meinders A.E., Pijl H. (2004), Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(9): 4445-4449.

polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6): 2745-2749.

4- Boss A. (2000), High prolactin levels in PCOS women. Available from: <http://www.cushings-help.com/pcosprolactin.htm>.

5- Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A. (2006), Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(1): 2-6.

6- Chen M.J., Chen C.D., Yang J.H. et al. (2011), High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 26(1): 227-234.

7- Christakou C.D., Diamanti-Kandarakis E. (2008), Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Women's Health (London, England)*, 4(6): 583-594.

8- Clayton R.N., Ogden V., Hodgkinson J., Worswick L., Rodin D.A., Dyer S., Meade T.W. (1992), How common see polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?" *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 37(2): 127-134.

9- Corenblum B., Taylor P.J. (1982), The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertility and Sterility*, 38(5): 549-552.

10- Dale P.O., Tanbo T., Haug E., Abyholm T. (1998), The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with



*Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17(4):139-142.

22- Pepperell R.J. (1981), Prolactin and reproduction. *Fertility and Sterility*, 35(3): 267-274.

23- Sterling E. (2011), Hormone level and PCOS. Available from: <http://hcp.obgyn.net/polycystic-ovary-syndrome/content/article/1760982/1985987>.

24- Taghavi M., Fatemi S. (2009), Association of macroprolactinemia in patients presenting with hyperandrogenic symptoms. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(3): 273-276.

18- Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. (2013), Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12): 4565-4592.

19- Mehrabian F., Khani B., Kelishadi R., Ghanbari E. (2011), The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Polish Journal of Endocrinology*, 62(3): 238-242.

20- Milewicz A. (1984), Prolactin levels in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproductive Medicine*, 29(3): 193-196.

21- Noczyńska A., Wasikowa R. (2004), Hyperprolactinemia in children during the peripubertal period-personal observations.

Archive of SID