بررسی ارتباط سطح سرمی پرولاکتین با بیماری مولتیپل اسکلروز

ابراهیم کوچکی [۱*]، سیدعلی مسعود [۲]، سیدغلامعباس موسوی [۳]

خلاصه

سابقه و هدف: مولتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری مزمن با علت ناشناخته می‌باشد که با التهاب و تخریب نسبی بافت سفید مغز و جایگزینی بافت گلیوز مشخص می‌گردد. این بیماری چندعاملی بوده و اساس اتوایمیون در ایجاد آن مورد نظر است. پرولاکتین یک پپتید نوروآندوکرین می‌باشد که خصوصیات تنظیم ایمنی را دارد. هیپر پرولاکتینمی چندین اختلال اتوایمیون را تشدید می‌کند و ممکن است نقشی در ایجاد بیماری مولتیپل اسکلروز داشته باشد. با توجه به تناقضاتی که در زمینه ارتباط بین سطح سرمی پرولاکتین و بیماری مولتیپل اسکلروز وجود دارد این مطالعه به منظور تعیین چنین رابطه‌ای، در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز نورولوژی کاشان در سال‌های ۸۴-۱۳۸۳ صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تحلیلی (مورد ــ شاهدی) و با بررسی و مطالعه بر روی ۷۰ نفر شامل ۳۵ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروز و ۳۵ نفر شاهد صورت پذیرفت. از کلیه افراد ۲ سی‌سی خون وریدی در حالت ناشتا گرفته شد و سطح سرمی پرولاکتین توسط کیت الیزا و با روش RIA اندازه‌گیری شد و از آزمون t test برای قضاوت بالینی استفاده گردید.

نتایج: در این تحقیق سن افراد مورد مطالعه ۶/۴±۳۲/۳ سال بود و ۲۸ نفر (۸۰٪) از بیماران در گروه سنی ۴۰-۲۰ سالگی قرار داشتند و ضعف عضلانی، اختلال بینایی و پارستزی به ترتیب با شیوع ۸۰٪ ، ۵۷/۱٪ و ۳۴/۲٪ شایع‌ترین علایم بالینی بودند و میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا ۱۱۴/۸±۳۵۰/۵ و در گروه شاهد ۵۷/۶±۱۶۰/۷ بود ($p<0/0001$). با ارزیابی الگوی بالینی بیماری مولتیپل اسکلروز، الگوی MS عودکننده ـ بهبودپذیر با شیوع ۵۴/۲٪ شایع‌ترین الگوی بالینی بود.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی پرولاکتین در مبتلایان به مولتیپل اسکلروز به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است و این یافته احتمالاً استفاده از آنتاگونیست‌های پرولاکتین را جهت کاهش علایم و عوارض بیماری در آینده مطرح خواهد کرد. تحقیق تجربی در خصوص اثربخشی این آنتاگونیست‌ها توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: پرولاکتین، مولتیپل اسکلروز، بافت گلیوز

۱- استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- مربی گروه بهداشت عمومی و آمار دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۳

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۵/۳/۲۸

* نویسنده مسوول: ابراهیم کوچکی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی، گروه داخلی

پست الکترونیک: Koochaki@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۹۴۳ ۳۶۱ ۰۹۱۳

فاکس: ۵۵۵۸۹۰۰ ۰۳۶۱

مقدمه

مولتیپل اسکلروز (MS) جزء شایع‌ترین بیماریهای بافت میلین است که به واسطه از دست رفتن میلین طی یک روند التهابی در سیستم اعصاب مرکزی به وجود می‌آید و از علل مهم ناتوانی در بزرگسالان جوان می‌باشد. در ایالات متحده برای هر بیمار در طول زندگی حدود ۲/۵ میلیون دلار صرف هزینه‌هایی چون خدمات به این بیماران، ایجاد تغییرات در محیط خانواده و جا به جایی، درمان دارویی و تهیه تجهیزات مناسب و ترک تحصیل می‌شود [۱] پیک سنی شروع بیماری بین ۳۰ – ۲۰ سالگی است و به ندرت قبل از ۱۰ سالگی و بعد از ۶۰ سالگی دیده می‌شود و فراوانی آن در زنان ۱/۴ تا ۳/۱ برابر مردان می‌باشد. متوسط سن وقوع MS در زنان نسبت به مردان اندکی پایین‌تر است [۲]. علت قطعی بیماری MS کماکان ناشناخته است، لیکن عوامل گوناگونی از جمله وجود زمینه ژنتیکی در بیماران، مکانیسم‌های اتوایمیون،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

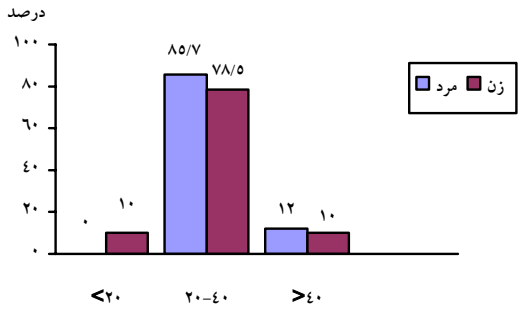
عوامل محیطی و به خصوص ویروس‌ها را در بروز بیماری مؤثر می‌دانند [۲]. شواهد متعددی مبنی بر تأثیر متقابل سیستم اندوکرین و سیستم ایمنی وجود دارد [۳]. در حقیقت بعضی از هورمون‌ها اثر تعدیل‌کننده ایمنی دارند. پرولاکتین یک هورمون هیپوفیزی است که همچنین توسط لنفوسیت‌های فعال شده ترشح می‌شود [٤]. ژن‌های پرولاکتین و رسپتور پرولاکتین در نواحی ژنی قرار دارند که با اتوایمونیتی ارتباط نشان می‌دهند [٥]. مطالعات متعددی جهت توضیح ارتباط پرولاکتین با بیماری MS انجام شده است. در مطالعات انسفالومیلیت آلرژیک تجربی (در نمونه حیوانی MS) سطح پرولاکتین قبل از شروع و در طول بیماری افزایش نشان داد و بروموکریپتین (آنتاگونیست پرولاکتین) باعث تخفیف حملات یا مهار بیماری شد [٦، ۷، ۸]. در مطالعه دیگر هیپرپرولاکتینمی یافته شناخته شده نوع آسیایی MS می‌باشد که درگیری عصب بینایی را به طور برجسته تری نشان می‌دهد [۹] Kira و همکاران هیپرپرولاکتینمی خفیف تا متوسط را در حدود ۳۰٪ بیماران با MS گزارش کرد [۱۰]. Lightman [۱۱] نشان داد که پرولاکتین و عملکرد محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ ادرنال در بیماران MS طبیعی است. در مطالعه Harirchian M و همکاران [۱۲] هیچ اختلاف معنی‌داری در سطح سرمی پرولاکتین بین بیماران MS و افراد سالم یافت نشد. همان طورکه در بالا نشان داده شد نتایج مطالعات قبلی در رابطه با نقش پرولاکتین در بیماران MS متناقض بوده است. با توجه به اهمیت بیماری مولتیپل اسکلروز و عوارض ناشی از آن، این مطالعه به منظور تعیین رابطه سطح سرمی پرولاکتین و بیماری مولتیپل اسکلروز صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه از نوع مورد ـ شاهد (Case control) می‌باشد. گروه مورد ۳۵ بیمار با تشخیص قطعی مولتیپل اسکلروز (بر اساس الگوی بالینی و MRI) انتخاب شدند [۱]. گروه شاهد ۳۵ نفر فرد سالم (بدون اختلال نورولوژیک شناخته شده و یا بیماری مرتبط با مولتیپل اسکلروز) بودند که از لحاظ سن و جنس با گروه شاهد برابر بودند. افرادی که از مطالعه کنار گذاشته شدند عبارت بودند از: خانم‌های باردار و زنان در زمان شیردهی، مصرف داروهای تغییردهنده سطح سرمی پرولاکتین (فنوتیازین‌ها ـ OCP از نوع HD ، مورفین ، متیل دوپا ـ هالوپریدول ـ متوکلوپرامید)، اختلالاتی چون نارسایی کلیه، سابقه مصرف الکل، سابقه بیماریهای تیروئید و پاراتیروئید، سیروز، آدنوم هیپوفیز، سابقه ورزش‌های سنگین. از تمام افراد گروه مورد و گروه شاهد، به میزان ۲ سی‌سی خون وریدی در حالت ناشتا از اندام فوقانی گرفته شد و توسط کیت ELISA و با حساسیت 11u/ml و با روش RIA سطح سرمی پرولاکتین اندازه‌گیری شد و نتایج در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. داده‌های فرم اطلاعاتی استخراج و طبقه‌بندی شده و برای قضاوت آماری در دو گروه مورد مطالعه از آزمون t test استفاده گردید.

نتایج

این مطالعه که بر روی ۳۵ بیمار (۲۸ زن و ۷ مرد) مبتلا به مولتیپل اسکلروز و ۳۵ نفر سالم (۲۸ زن و ۷ مرد) که از لحاظ سنی کاملاً برابر بودند، انجام شد. کمترین سن در زنان در هر دو گروه ۱۷ سال و بیشترین سن ٤۱ سال و در مردان کمترین سن ۲۸ سال و بیشترین سن ٤۲ سال بود. میانگین سن زنان در هر دو گروه ۳۱/٦±٦/٦ سال و برای مردان ۳۵/۱±٤/٥ سال و در کل افراد دو گروه این میانگین ۳۲/۳±٦/٤ سال بود و تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین زنان و مردان در رابطه با سن مشاهده شد و زنان زودتر از مردان به MS مبتلا می‌شوند (p<۰/۰۱). شایع‌ترین گروه سنی در هر دو جنس ٤۰-۲۰ سالگی بود (۲۲ نفر (۷۸/٥٪) در زنان و ٦ نفر (۸٥/۷٪) در مردان). (نمودار شماره ۱). از لحاظ شیوع علایم بالینی ضعف عضلانی (۸۰٪) شایع‌ترین علامت بالینی بود. پارستزی (۳٤/۲٪)، ترمور (۲۲/۸٪)، نقص بینایی (٥۷/۱٪)، اختلال ادراری (٥۱/٤٪)، افسردگی (۳۱/٤٪) جزء سایر علایم نسبتاً شایع بودند. علایمی چون دیزارتری (٥/۷٪)، لرمیت (۸/٥٪) ونیستاگموس (۱٤/۲٪) از پایین‌ترین شیوع برخوردار بودند.



نمودار ۱- توزیع ۳٥ بیمار مولتیپل اسکلروز مراجعه‌کننده به مراکز نورولوژی کاشان در سال ۱۳۸٤-۱۳۸۳ به تفکیک سن و جنس

در این مطالعه، شایع‌ترین الگوی بالینی در بیماران الگوی MS عودکننده ـ بهبودیابنده (٥٤/۳٪) بود و بعد از آن MS پیش‌رونده ثانویه (۲۸/٦٪)، MS پیش‌رونده اولیه (۱۱/٤٪) و MS پیش‌رونده عودکننده (٥/۷٪) بودند. در این مطالعه میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

۳۵۰/۵±۱۱٤/۸ و در گروه شاهد ۱٦۰/۷±۵۷/٦ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد (p<۰/۰۰۰۱) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- شاخص آماری تغییرات سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز مراجعه‌کننده به مراکز نورولوژی کاشان (۱۳۸٤ – ۱۳۸۳)

گروه‌ها	شاخص آماری		
	تعداد	میانگین پرولاکتین	Pvalue
سالم	۳۵	۱٦۰/۷±۵۷/٦*	P<۰/۰۰۰۱
مبتلا به MS	۳۵	۳۵۰/۵±۱۱٤/۸	

* میانگین و انحراف معیار است.

در مطالعه انجام شده میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران زن ۳۷۳/۵±۱۱۱/٦ و در بیماران مرد ۲۵۸/۵±۷٤/۳ و در گروه شاهد به ترتیب ۱۵۵/۳±۵۷ در زنان و در مردان ۱۸۲/۹٤±۵٤/۹ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در زنان (p<۰/۰۰۰۱) و مردان (p<۰/۰٤۹۹) بیمار نسبت به گروه شاهد مشاهده شد.

جدول ۲- شاخص آماری تغییرات سطح سرمی پرولاکتین به تفکیک جنس در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز مراجعه‌کننده به مراکز نورولوژی کاشان (۱۳۸٤ – ۱۳۸۳)

جنس گروه‌ها		شاخص آماری		
		تعداد	میانگین پرولاکتین	Pvalue
زن:	سالم	۲۸	۱۵۵/۳±۵۷*	P<۰/۰۰۰۱
	مبتلا به MS	۲۸	۳۷۳/۵±۱۱۱/٦	
مرد:	سالم	۷	۱۸۲/٤±۵٤/۹	P<۰/٤۹۹
	مبتلا به MS	۷	۲۵۸/۵±۷٤/۳	

* میانگین و انحراف معیار است.

بحث

در این مطالعه سطح پرولاکتین در ۳۵ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروز (MS) با گروه سالم مقایسه شد. در مطالعه ما میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران زن ۳۷۳/۵±۱۱۱/٦ و در بیماران مرد ۲۵۸/۵±۷٤/۳ و در گروه شاهد به ترتیب ۱۵۵/۳±۵۷ و ۱۸۲/٤±۵٤/۹ بود و در کل میانگین سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به MS برابر با ۳۵۰/۵±۱۱٤/۸ و در گروه شاهد برابر با ۱٦۰/۷±۵۷/٦ بود که این اختلاف بین دو گروه مورد و شاهد معنی‌دار بود. در مطالعه Kira j و همکارانش در سال ۱۹۹۱ در ژاپن سطح سرمی پرولاکتین در ۲۷ بیمار مبتلا به MS و ۲۲ مورد سالم اندازه‌گیری شد، که به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران MS نسبت به گروه کنترل در هر دو جنس افزایش یافته بود که با یافته‌های ما مطابقت داشت و در تمام بیماران با سابقه عود بیماری، افزایش سطح پرولاکتین در مرحله عود و کاهش سطح پرولاکتین در مرحله بهبودی وجود داشت [۱۰] در مطالعه Hessen و همکارانش همچنین CD. Dijkstra و همکارانش، پرولاکتین به عنوان تنظیم‌کننده ایمنی شناخته است و افزایش سطح پرولاکتین در مدل‌های تجربی MS شرح داده شده است، به طوری که بروموکریپتین به عنوان آنتاگونیست پرولاکتین، توانایی سرکوب بیماری را داشته است [۱۳، ۱۵] Kira و همکاران [۱۰] نشان داد که ۹ نفر از ۲۷ بیمار MS پرولاکتین خفیف تا متوسط دارند و نیمی از بیماران در طی عود بیماری افزایش پرولاکتین داشتند همچنین بیماران با هیپرپرولاکتینمی، ناتوانی بیشتری داشتند. Harirchian M. etal [۱۲] هیچ گونه اختلاف معنی‌داری در سطح سرمی پرولاکتین بین بیماران MS و گروه کنترل را گزارش نکرد. همچنین در مطالعه Lightman [۱۱] میزان پرولاکتین و عملکرد محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ ادرنال در بیماران MS طبیعی است. پرولاکتین در خیلی از پدیده‌های اماسی بالا می‌رود [۱٤]. به علاوه مشخص نمی‌باشد که آیا پرولاکتین به طور اولیه در پاتوژنز MS دخالت دارد یا این که به عنوان یک پدیده ثانویه بر اساس موقعیت پلاک‌های MS از جمله ضایعات هیپوتالاموس افزایش می‌یابد [۱۰]. به هرحال مطالعات بیشتری در گروه‌های همگون بیماران MS مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

با توجه به این مطالعه و مطالعات قبلی مشخص می‌شود که افزایش سطح سرمی پرولاکتین در بیماران MS می‌تواند شاخص مهمی باشد و احتمالاً در آینده استفاده از آگونیست‌های دوپامین مانند بروموکریپتین (به عنوان پایین آورنده سطح پرولاکتین) در بهبود علایم بالینی MS به طور جدی مطرح خواهد شد.

تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات جناب آقای دکتر محمد یاشار منهوبی که در جمع‌آوری اطلاعات مربوط به بیماران ما را یاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می نمایم.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

References:

1- Walter G. Bradley Robert B. Dayoff Gerald M. Fenichel. Joseph Jonkovic. Neurology in clinical practice. 4 th ed, united states of America, Butter worth-Heinemann. 2004: 1631–1664.
2- Lewis P. Rowland. Merritt'd Neurology. 11th ed. New York: lippincott-Williams & wilkins: 2005: 941-962.
3- Besedovsky HO. del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. ***Endocr Rev*** 1996; 17: 64-102.
4- McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. ***Int Immunopharmacol*** 2001; 1: 995-1008.
5- Mellai M. Giordano M. D'Alfonso S. Marchini M. Scorza R. Gioranna Danieli M. ea al. Prolactin and prolactin receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. ***Hum Immunol*** 2003; 64: 274-284.
6- Nose worthy JH. Raderrot MK. Wony CJ. Interrater Variability with the EDDS & Essina Multiple sclerosis trial. ***Neurology*** 1990; 409-415.
7- Keegen MB. Nose worthy JH. Johasen RI. Griffin JuB. Macarthus JC. Current therapy in Neurology Disease. London. ***Mosby*** 2002: 181–187.
8- Riskind PN. Massacesi L. Doolittle TH. Hauser SL. The role of prolactin in autoimmune demyelination: suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. ***Ann Neurol*** 1991; 29: 542-547.
9- Yamasaki K. Horiochi I. Minohara M. Osoegawa M. Kawano Y. Ohyagi Y. et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. ***Intern Med*** 2000; 39: 296-299.
10- Kira J. Harada M. Yamaguchi Y. Shida N. Goto I. Hyperprolactinemia in multiple sclerosis. ***J Neurol Sci*** 1991; 102: 61-66
11- Wei T. Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. ***Brain*** 1997; 120: 1067-1076.
12- Harirchian MH. Sahraian MA. Shirani A. Serum prolactin level in patients with multiple sclerosis: a case control study. ***Med Sci Monit*** 2006; 12: 177-180.
13- Hessen C. Gold SM. Prolactin stimulation in multiple sclerosis. ***Endocr Res*** 2002; 28: 9-18.
14- Van de kar LD. Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormones secretion. ***Front Neuroendocrinol*** 1999; 20: 1-48.
15- Dijkstra CD. van der Voort ER. De Groot CJ. Huitinga I. Uitdehaag BM. Polman CH. et al. Therapeutic effect of the D2-dopamine agonist bromocriptine on acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis. ***Psyconeuroendocrinology*** 1994; 19: 135-142.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]