

ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈА У ЖЕНА ГЕНЕРАТИВНОГ ДОБА СА ПОРЕМЕЋЕНИМ МЕНСТРУАЦИОНИМ ЦИКЛУСОМ

Ускоковић Т.¹, Љушић Д.², Николов А.³

¹3333 "Железнице Србије" Одељење Гинекологије и Акушерства, Београд

²Клиничко Болнички Центар, Грачаница

³Клиничко Болнички Центар, Крагујевац

HYPERPROLACTINEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH DISORDERS OF MENSTRUAL CYCLE

Ускоковић Т.¹, Љушић Д.², Николов А.³

¹Railway Health Institute, Department of Gynecology and Obstetrics, Belgrade

²Clinical/Hospital Centre, Gračanica

³Clinical/Hospital Centre, Kragujevac

SUMMARY

Hyperprolactinemia is the most common hypothalamic-pituitary axial disorder which is found in clinical practice. Increased level of prolactin, regardless of the cause, results in disorder of gonadal function and infertility, while normalization of the level of prolactin is associated with establishment of normal gonadal function and fertility. Establishment of the correct diagnosis is a great significance, because it is possible to normalize the level of prolactin and establish normal function of ovaries in more than 90% cases with specific therapy. The objective of the work is to study concentration of prolactin in each phase of menstrual cycle, its impact (influence) on FSH, LH and E2, as well as the influence of hyperprolactinemia on the rhythm of menstrual cycle. The study has encompassed 150 of women in reproductive period, from 18-40 years of age. The control group includes 50 of women, and there are 100 of women with menstrual cycle disorders (oligomenorrhea, polymenorrhea and secondary amenorrhea) which causes hyperprolactinemia. The turnout of hyperprolactinemia in causes the disorders of menstrual cycle (oligomenorrhea, polymenorrhea, amenorrhea) is 83%, on the basis of the results, which demonstrates a serious problem and justifies a scientific study.

Key words: hyperprolactinemia; menstrual cycle

САЖЕТАК

Хиперпролактинемија је најчешћи хипоталамусно-хипофизни поремећај који се среће у клиничкој пракси. Повишен ниво пролактина, без обзира на узрок, има за последицу поремећај функције гонада и инфертилитет, док је нормализовање нивоа пролактина удружено са успостављањем нормалне функције гонада и фертилношћу. Од кључног значаја је поставити коректну дијагнозу, зато што је, специфичном терапијом могуће нормализовати ниво пролактина и успоставити нормалну функцију оваријума у преко 90% случајева. Циљ рада је испитивање концентрације пролактина по фазама менструационог циклуса, његов утицај на FSH; LH и E2, као и утицај хиперпролактинемије на ритам менструационог циклуса. Испитивање је обухватило 150 жена у генеративном добу од 18 до 40 година. Контролна група обухвата 50 испитаница, а 100 испитаница је са поремећеним менструационим циклусом (олигоменореја, полименореја и секундарна аменореја) где је узрок хиперпролактинемија. Учешће хиперпролактинемије у поремећају менструационог циклуса је 83%, на основу добијених резултата, што указује на озбиљан проблем и оправдава научно испитивање.

Кључне речи: хиперпролактинемија; менструациони циклус

УВОД

Пролактин је хормон аденохипофизе и спада у групу гонадотропних хормона (1). Име пролактин (PRL) за овај хормон предвг режња хипофизе увели су Riddle и сар. (2).

Код човека, физиолошки главно место дејства пролактина је дојка, где се стимулише лактација (3,4). За време трудноће пролактин заједно са сексуал-стероидима, кортизолом и инсулином води ка развоју и дифе-

рентовању жлезде која постпартално омогућава стварање млека (5).

Рецептори за PRL налазе се на мембранама ћелија (6). Нађени су и у многим ткивима, укључујући јетру, бубреге, надбубрежне жлезде, тестисе, дојку и мозак (7,8).

Током менструационог циклуса јављају се краткотрајне флукуације пролактина у циркулацији. Само

код неких жена пролактин расте у средини циклуса и током лутеалне фазе (9). Пролактин се еноормно повећава у крви током порођаја (на 500 нг/мл) у серуму. Током лактације, сисање повећава ниво пролактина у крви за 6 до 9 пута (10). Ово епизодно повећање секреције пролактина битно је за одржавање млечне жлезде у стању активне лактације (11).

Хиперпролактинемија је најчешћи хипоталамусно-хипофизни поремећај који се среће у клиничкој пракси. Повишен ниво PRL-а без обзира на узрок има за поремећај функције гонада и инфертилитет, док је нормализовање нивоа PRL-а удружено са успостављањем нормалне функције гонада и фертилношћу (12).

Радиоимунолошка мерења серума PRL изражавају се у мили Интернационалним јединицама на литар (mU/L), или у нанограмима на милилитар (ng/ml) (13). Нормалан ниво PRL-а у серуму базира се на дневном серум нивоу и оне се крећу од 5 до 30 ng/ml или 29,53-513,04 mU/L (14).

Узроци хиперпролактинемije могу бити: физиолошка и фармаколошка хиперпролактинемija; поремећаји хипоталамуса, поремећаји хипофизе, синдром полицистичних оваријума и идиопатска хиперпролактинемija (15).

Код дијагностиковања хиперпролактинемije неопходна је клиничка евалуација пацијенткиње, која обухвата: анамнезу, клинички преглед, лабораторијске анализе, радиолошка дијагностика, компјутеризована томографија, нуклеарна Магнетна Резонанца (16).

Код пролактинемije од преко 150 mU/L, може се претпоставити да се ради о пролактиному (17).

Терапија бромокриптином постала је стандардни начин лечења код повишених вредности пролактина. Узимање бромокриптина почиње са малом дозом, од 1,25мг (пола таблете) два пута дневно у току једне седмице. После недељу дана доза се повећава на 2,5мг и задржава се на том нивоу. Пошто једном дође до овулације током третмана бромокриптином, редовне овулације се обично настављају док год се даје овај лек или док не дође до зачећа (18).

ЦИЉ РАДА

Приступајући раду на овој проблематици представљени су следећи циљеви:

Испитивање нивоа пролактина, гонадотропина и естрадиола у крви током појединих фаза менструационог циклуса, да би се утврдило да ли долази до промене нивоа пролактина у односу на фоликуларну, овулаторну и лутеалну фазу код жена са нормалним и поремећеним менструационим циклусом.

Испитивање учешћа хиперпролактинемije у поремећајима менструационог циклуса и приказивање вредности нивоа пролактина, гонадотропина и естрадиола уз компарацију нивоа истих у нормалном менструационом циклусу, тј. контролном групом.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило 150 жена у генеративном добу од 18 до 40 година живота. Извршена је анализа резултата радиоимунолошког испитивања вредно-

сти фоликул-стимулирајућег хормона (FSH), лутеинизирајућег хормона (LH), пролактина (PRL) и естрадиола (E2). Ниво хормона праћен је по фазама менструационог циклуса, обухватајући фоликуларну, овулаторну и лутеинску. Крв је узимана 6 пута у току циклуса : 6-7; 13-14 и 22-23 дан циклуса. По овој методи нормалне вредности за PRL су до 800 mU/L.

Испитанице су подељене у две групе:

1. Контролну групу чини 50 жена у генеративном добу од 18 до 40 година, са нормалним менструационим циклусом у трајању од 28±4 дана

2. Другу групу чини 100 жена од 18 до 40 год., са поремећајем менструационог циклуса због хиперпролактинемije, тј. ниво пролактина у серуму виши од 800 mU/L. Резултати истраживања обрађени су одговарајућом статистичком методологијом и предсављени графички и табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

1. Нормалан менструациони циклус - контролна група

Највиши ниво FSH је 14-ог дана циклуса. У фоликуларној и лутеалној фази знатно нижи ниво FSH од овулаторне фазе циклуса. Уочава се преовулаторни скок LH 13-ог дана циклуса и незнатна разлика у концентрацији LH између фоликуларне и лутеалне фазе циклуса.

Код жена са нормалним менструационим циклусом концентрација PRL-а не зависи ни од декаде циклуса, нити од дана унутар декада. Концентрација PRL-а је прилично уједначена током свих фаза циклуса. Приметан је скок вредности E2 13-ог дана и одржавање тог нивоа до краја циклуса.

2. Поремећаји ритма менструационог циклуса

Као поремећаји ритма менструалног циклуса обухваћени су: олигоменореја, полименореја и секундарна аменореја.

ОЛИГОМЕНОРЕЈА

Варијансни количници показују да се 6-ог и 7-ог дана концентрација FSH не мења без обзира на пролактинемiju и галактореју. 13. и 14. дан циклуса према анализи варијансних количника организовани фактори не делују статистички значајно. Ни пролактинемija, ни галактореја 21-ог и 22-ог дана циклуса не утичу на концентрацију FSH.

На концентрацију LH 6-ог и 7. од дана циклуса не утичу ни пролактинемija, ни галактореја. Утицај пролактинемije и галактореје на LH 13.-ог и 14.-ог дана менструационог циклуса је без значаја. Вероватноћа нулте хипотезе за све организоване факторе је занемарљива.

ПОЛИМЕНОРЕЈА

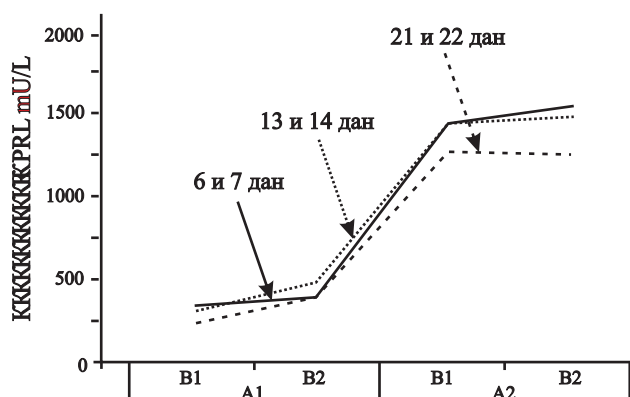
Из вредности FSH у фоликуларној фази циклуса, може се закључити да FSH највиши ниво достиже 7-ог дана циклуса. Концентрација FSH највиша је 14-ог дана циклуса код хиперпролактинемije са галакторејом. Резултат анализе варијансног количника показује да на концентрацију FSH 21. и 22. дан циклуса утичу и пролактинемija и галактореја.

На концентрацију LH 6. и 7. дан циклуса делује хиперпролактинемиа, али она не зависи од галактореје. 13. и 14. дан циклуса, делује само хиперпролактинемиа. На концентрацију LH 21.-ог и 22.-ог дана циклуса не делују ни пролактинемиа ни галактореја

Делује само фактор А, тј. пролактинемиа и то деловање је 88% од осталих дејстава. Нема интеракције а дејство галактореје је занемарљиво.

Делује само фактор А тј. пролактинемиа и то 87%. Нема интеракције, дејство галактореје је као и у фоликуларној фази, занемарљиво.

21.-ог и 22.-ог дана менструационог циклуса, односно у лутеалној фази, јасно се уочава утицај хиперпролактинемиа (фактор А), који је у овој фази циклуса најизраженији и износи 94% од осталих утицаја. Такође је уочљиво занемарљиво дејство галактореје.



Графикон 1. - Концентрација PRL (mU/L) 6. и 7. дан, 13. и 14., 21 и 22 дан циклуса

СЕКУНДАРНА АМЕНОРЕЈА

У овом поремећају на концентрацију FSH утиче само пролактинемиа, док галактореја не утиче. Концентрација FSH- 21 и 22 дан циклуса за разлику од фоликуларне и овулаторне фазе менструационог циклуса где је запажен утицај хиперпролактинемиа, у лутеалној фази циклуса, односно 21-ог и 22-ог дана циклуса, тај утицај нестаје. Концентрација LH - ни пролактинемиа ни галактореја не утичу на концентрацију LH.

Концентрација пролактина код секундарне аменореје је прилично уједначена по фазама циклуса. Учешће пролактинемиа је 38%, нема интеракције, дејство галактореје је занемарљиво.

Запажен је пораст концентрације E2 код хиперпролактинемиа, са и без галактореје, у овулаторној фази циклуса.

ДИСКУСИЈА

За нормално одвијање менструационог циклуса, неопходно је синергистично деловање низа хормона међу којима велики значај припада и пролактину (19).

Резултати испитивања контролне групе показују да највише вредности PRL има у периовулаторном периоду циклуса и да је та разлика статистички значајна. Пролактински пик је у средини циклуса.

Kostal и сар. у свом истраживању приказују највишу концентрацију PRL-а у периовулаторној фази, као и више вредности у лутеалној него у фоликуларној фази. Истовремено су пратили и пулзативну вредност FSH, LH и E2 и дошли до закључака који су слични нашем истраживању(20).

Корелације хормона код поремећеног менструационог циклуса урадили су и Limas и сар. (21).

У овој студији обрађено је 100 пацијенткиња са поремећеним менструационим циклусом, од тога 83 пацијенткиње (83%) имале су повишен ниво PRL-а.

Просечне вредности PRL-а код испитаница кретале су се од 1281 - 1862 mU/L, из чега се може закључити да се ради о умереној хиперпролактинемиа. Присутност неколико екстремних случајева где су вредности PRL-а биле преко 3000 mU/L можемо објаснити присуством радиолошких промена на турском седлу. Сумња на присуство тумора хипофизе била је регистрована код 3 пацијенткиње.

Полименореја је била заступљена код 17 жена, и све су имале поремећен менструациони циклус. Полименореја са хиперпролактинемиа нађена је код 7 испитаница. У овом истраживању било је 58 испитаница са секундарном аменорејом.

ЗАКЉУЧАК

- Хиперпролактинемиа настаје као последица поремећаја на нивоу хипоталамо хипофизно - оваријалне осовине.

- Ниво пролактина током нормалног менструалног циклуса мења се у зависности од фазе циклуса достижући највишу вредност у преовулаторној фази.

- Ниво гонадотропина (FSH, LH) и Естрогена (E2) током нормалног менструалног циклуса достижу највећу вредност у преовулаторном периоду.

Учешће хиперпролактинемиа је у поремећајима менструалног циклуса: олигоменореје полименореје и аменореје износи 83 % од укупног броја испитаница.

Концентрације гонадотропина (FSH, LH) смањене су код свих испитиваних узорака у групи испитаница са хиперпролактинемиа у односу на контролну групу. Значајно је истаћи недостатак LH пика који се виђа код нормалних овулаторних циклуса.

Концентрације естрогена (E2) такође су смањене код свих испитиваних узорака у групи испитаница са хиперпролактинемиа у односу на контролну групу.

- Хиперпролактинемиа са галакторејом заступљена је у 69,7 % од укупног броја испитаница код свих врста поремећаја менструалног циклуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arie MH, Fonseca AM, Arie WM, Carvalho FM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Endometrial prolactin in hyperprolactinemic women. Sao Paulo University Medical Center, Sao Paulo, Brazil; 2000 Maj; 69(2):119-26.
2. Arejuwon CA, Pesianmi AO, Ode EO. Hyperprolactinaemia as a cause of male infertility in Ibadan. West Afr J Med 1999 Jan-Mar; 18 (1) : 17-9.
3. Abram F, Linke F, Kajfon A, Tchovelidze C, Chelbi N, Arvis G. Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia. Prog Urol 1998 Sep; 8 (4) : 537-41.

4. Kleinberg DL, Franc AG Human prolactin. *J Clin Invest* 1991; 50:1557-1568.
5. Bismar K, Efendic S. Pituitary function the empty sella syndrome. *Neuroendocrinology* 1991; 32:70-77.
6. De Lean, Ferland L, Dronin, Kelly P. A, Labrie F. Modulation of Pituitary Thyrotropin releasing hormone receptor levels by estrogen and thyroid hormones. *Endocrinology* 1997; 100, 1496-1504.
7. Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, Henen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 725- 731.
8. Blanc MS, Dufau ML. Bioactivity of asymptomatic hyperprolactinemic and normoprolactinemic women. Basic and clinical correlates. *Liviana, Padova*, pp 773-778, 1995.
9. Laczi F, Szasz A, Vecsernyes M, Julesz J. Neurohypophysial hormone secretion in hyperprolactinaemic women. *Neuropeptides* 1998 Oct; 32 (5) : 435-7.
10. Tanaka T, Shiu RPC, Beer CT, Friesen HG. A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormones : Measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J Clin Endocrinol Med.* 51 : 1058 - 1063, (1990)
11. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J, Zacur H. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999 Dec; 44 (12 Suppl) : 1075-84.
12. Choudhury SD, Goswami A. Hyperprolactinemia and reproductive disorders-a profile from north east. *J Asos Physicians India*; 1995 Sep; 43 (9) : 617-8.
13. Đurić S. *Osnovi Neuroendokrinologije*, Beograd 1985.
14. Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematoses. *J Reumatol* 1998 Dec; 25 (12) : 2357- 63.
15. Nowakowski G, Widala E, Koshanska Dziurawicz AA.: Hyperprolactinemia: I. Etiopatogenesis, clinical features. *Przegl -Lek.* 1998; 55 (7-8) : 393-6.
16. Brouwers JRB, Addies J, Wiersinga WM et al. Plasma prolactin levels after acute and subchronic oral administration of domperidone and of metoclopramide: A cross-over study in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1990; 12:435.
17. Fonseca AL, Chimelli L, Santos MJ, Santos AA, Violante AH. Influence of hyperprolactinemia and tumoral size in the postoperative pituitary function in clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Sep; 60 (30-A) : 590-602.
18. Giusti M, Fazzoli L, Cavallero D, Valenti S. Circulating nitric oxide change throughout the menstrual cycle in healthy women and women affected by pathological hyperprolactinemia on dopamin agonist therapy. *Gynecol Endocrinol* 2002 Oct; 16 (5) : 407-12.
19. Canonico PL, Judd AM, Koike K, Valdenegro CA, Macleod RM *Endocrinology* 116 : 218, 1985.
20. Kostal M, Tosner J. The influence of latent hyperprolactinemia on the levels of LH,FSH, E2 and T in the midfollicular phase of the cycle. *Arch- Gynecol-Obstet*, 1997; 259(2) : 65-8.
21. Limas CJ, Kroupis C, Hairoglou A. Hyperprolactinemia in patients with heart failure clinical and immunogenetic correlations. *Eur J Clin Invest* 2002 Feb; 32(2) : 74.