دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان:	فرط بروﻻكتين الدم
المؤلف الرئيسي:	الرقيق، لطفية
مؤلفين آخرين:	ياسمينة، محمد نذير(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2002
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 69
رقم MD:	574821
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الامراض النسائية، امراض الدم
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/574821

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة. يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

الدكتورة
لطفية الرقيق

فرط بروﻻكتين الدم

HYPER PROLACTINEMIA

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

برئاسة الأستاذ الدكتور
محمـــد الطبـــاع

بإشراف الأستاذ الدكتور
محمد نذير ياسمينة

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
٢٠٠٢

كلمة شكر

كل الشكر والامتنان إلى كل من سعى بإخلاص لتعليمنا وتدريبنا من أساتذتنا الكرام. وأخص بالشكر **الأستاذ الدكتور محمد نذير ياسمينة** لتفضله بالإشراف على الرسالة،**والأستاذ الدكتور خالد مرعشلي، والأستاذ الدكتور يونس قبلان** لتفضلهما بمناقشة الرسالة.

وأتقدم بجزيل شكري إلى كل الأطباء الأخصائيين في المشفى ولكل من ساهم في هذا العمل من طلاب الدراسات العليا والموظفات وخصوصاً موظفات عيادة العقم وموظفات المخبر

وأرجو أن تكون هذه الأطروحة خطوة على طريق العلم والخير

والله من وراء القصد.

د. لطفية

مخطط البحث

مخطط البحث

آ – الدراسة النظرية:

1 – لمحة تشريحية نسجية عن النخامى.

2 – البرولاكتين:

- مورثة البرولاكتين.
- التأثيرات الفيزيولوجية للبرولاكتين
- التأثيرات الفيزيولوجية لفرط البرولاكتين

3 – أسباب فرط البرولاكتين:

1 – فيزيولوجية: الحمل، تحريض الحلمة، الشدة

2 – دوائية

3 – أساسي

4 – مرضية

آ – النخامية:

- أورام:
  - برولاكتينية
  - أورام أخرى
- فرط تصنع الخلايا المولدة للبن
- ارتشاحات واندخلات
- آفات أخرى – السرح التركي الفارغ، قطع السويقة

ب – الوطاء:

– أورام سليمة (قحفي بلعومي – سحائي – وعائي)

- أورام خبيثة
- اندخلات
- آفات أخرى – إشعاعات قحفية، آفات وعائية

ج – آفات أخرى:

- قصور درق
- قصور كلوي
- آفات جدار الصدر
- تشمع الكبد
- إفراز هاجر للبرولاكتين
- قصور الكظرين البدئي.

4 – المظاهر السريرية لفرط البرولاكتين:

- ثر الحليب
- اضطرابات الطمث
- العقم
- أعراض نقص الاستروجين
- أعراض زيادة الأندروجين
- أعراض الورم النخامي المتعلقة بالحجم.

5 – التقييم.

6 – التدبير.

ب – الدراسة العملية:

1 – الهدف من الدراسة:

- تحديد نسبة ثر الحليب في مريضات فرط بروﻻكتين الدم.
- تحديد نسبة فرط البرولاكتين عند مريضات ثر الحليب.
- تقييم مريضات فرط البرولاكتين.
- تحريض الإباضة عند مريضات ثر الحليب وفرط البرولاكتين.

2 – طريقة البحث:

1 – ملء الاستمارة الخاصة بكل مريضة وفي حال ارتفاع البرولاكتين.

2 – ننفي الأسباب الفيزيولوجية والدوائية.

3 – السؤال عن الصداع – الاضطرابات البصرية.

4 – عيار البرولاكتين < 100 نانوغرام / مل دون صداع أو أعراض بصرية يكفي إجـــراء صورة بسيطة للسرج التركي.

5- عيار البرولاكتين > 100 نانوغرام / مل أو صداع أو اضطرابات بصرية أو صورة شاذة نجري تصوير بالرنين المغناطيسي.

6 – عيار TsH.

7 – المعالجة:

- الجراحة
- قصور الدرق
- مريضات فرط البرولاكتين
- مريضات ثر الحليب

8 – التوصيات والمقترحات و النتائج .

تعريف فرط بروﻻكتين الدم:

هو زيادة بروﻻكتين المصل أكثر من 20 نانوغرام/مل عند المرأة بغياب الحمل والارضاع.

النخامى:

– لمحة تشريحية عن النخامى:

النخامى عضو صغير يزن أقل من غرام (0.6 غ) تقيس 6 × 10 × 13 مم. تقع في قاعدة الدماغ تحت الوطاء ضمن تجويف عظمي يدعى السرج التركي. ولهذه الغدة منشآن جنينيان:

الأول: يتطور في أرضية الدماغ البيني بشكل النخماص ينمو نحو الأسفل محافظاً على ارتباطه بالدماغ عبر السويقة ليتصل بتشكل جيبي ناشئ من الأديم الظاهر لسقف فم الجنين هو جيب راتكة وهذا هو القسم الثاني.

القسم الأول يشكل النخامى العصبية التي تضم الفص الخلفي للنخامة والسويقة والقمع.

القسم الثاني المتطور عن الأديم الظاهر يدعى النخامى الغدية والتي تشكل $\frac{3}{4}$ وزن النخامى والتي يتميز فيها ثلاثة أجزاء: الفص الأمامي – الجزء الحدبي المحيط بالسويقة، والجزء المتوسط الذي يمثل بقايا الفص المتوسط والذي يتمايز عند الإنسان أثناء الحياة الجنينية وعند الحوامل فقط.

– البنية النسجية للنخامى:

1 – النخامى العصبية أو الفص الخلفي:

تحوي أكثر من 100 ألف محور عصبي مجرد من النخاعين لعصبونات إفرازية آتية من الوطاء مع خلايا نسيجية ضامة، خلايا دبقية عصبية نوعية هي الخلايا النخامية.

2 – الفص الأمامي للنخامى:

يتألف من خلايا مفرزة للهرمونات وخلايا غير مفرزة تلعب أحياناً دوراً داعماً.

وتصنف الخلايا وفقاً لنوع الهرمون الذي تفرزه إلى:

1 – الخلايا الحاثة للنمو: وتشكل 50 % من خلايا الفص الأمامي وتنتج GH

2 – الخلايا الحاثة للحليب: وتشكل 15 % من خلايا الفص الأمامي وقد تصل نسبتها إلى 30 % عند المرأة الولود. تفرز البرولاكتين وتتوضع في الأقسام الخلفية الأنسية للغدة.

3 ـ الخلايا الحائة للقشر: تمثل % (20 - 15) من الخلايا وتقوم بإنتاج جزيئة POMC ومشتقاتها المختلفة Pro opio melano cortin ومشتقاتها MsH – ACTH.

4 ـ الخلية الجريبية: خلايا تشتق من الخلايا الإفرازية وتشكل جريبات حول الخلايا المهدمة. يكثر وجودها حيث يزداد تخريب النخامى كما هو الحال حول الأورام النخامية التي تعزلها بتوضعها حولها بالإضافة لتوضعها ضمن أورام النخامى ذاتها.

5 ـ الخلية الحائة للحليب والنمو: وهي تفرز GH، والبرولاكتين معاً وتتواجد بشكل عشوائي في الفص الأمامي. ٧٧٥٨٥ د

6 ـ الخلايا الموجهة للقند: وهي تشكل % 10 من الخلايا تفرز LH، FSH.

7 ـ الخلايا الحائة للدرق: وهي تشكل % 5 من الخلايا تفرز TSH.

8 ـ الخلايا الجريبية النجمية: خلايا ذات دور داعم، تنتج IL_6 وعوامل نمو مختلفة تكثر حول الغدومات والخراجات والآفات الارتشاحية النخامية.

9 ـ الخلايا العديمة: خلايا نخامية ذات تمايز ناقص قد تشكل أورام غير مفرزة إلا أن عدداً قليلاً منها يحتوي هرمونات نخامية مثل تحت الوحدة B للـ LH، FSH، TSH.

10 ـ الخلايا الورمية: وهي تزداد بتقدم السن، تكثر في الغدومات عديمة الإفراز وتوجد بنسبة ضئيلة في الغدومات الإفرازية، قد تشكل أورام غير وظيفية خاصة عند المسنين تدعى أونكوسيتوما.

11 ـ خلايا أخرى: الخلية الجذعية المحبة للحمض المتواجد في الغدومات النخامية المنتجة GH أو البرولاكتين والخلايا متعددة الهرمونات غير المصنفة.

التروية الدموية

تتم تروية النخامى عبر مجموعتين شريانيتين تتفرعان عن السباتي الباطن هما الشريانان النخاميان العلويان والشريانان النخاميان السفليان. وتتداخل فروعهما بشكل شبكة شعيرات تفضي إلى وريدان تشكل الجهاز البابي. العود الوريدي إلى الجيب الكهفي.

الدوران البابي ما تحت المهادي النخامي:

تشكل الشرايين النخامية العلوية شبكة كثيفة من الأوعية الشعرية ضمن البارزة الأنسية تصب بعدها ضمن الأوعية البابية وتنزل على طول السويقة النخامية.

اتجاه تدفق الدم من الدماغ إلى النخامى، وهذا يجعل النخامى الأمامية تحت تأثير ما تحت المهاد بواسطة نواقل عصبية تتحرر بالدوران البابي.

ويمكن لهرمونات النخامى أن تصل لما تحت المهاد لوجود دوران راجع وهذا يسمح بالتلقيم الراجع للنخامى على ما تحت المهاد.

البرولاكتين:

البرولاكتين هو هرمون ببتيدي يتألف من 199 حمض أميني وزنه الجزيئي 23 كيلو دالتون يفرز من الخلايا المولدة للحليب في النخامى ومن البطانة الساقطية ويفرز أيضاً في العضلة الرحمية.

يطلق البرولاكتين بثلاثة أشكال:

1 ـ أحادي الصيغة أو الصغير.

2 ـ ثنائي الصيغة أو الكبير.

3 ـ متعدد الجزئيات أو الكبير الكبير.

- يمكن للجزئيين الكبيرين أن يتدركا إلى الشكل أحادي الجزيء بإنقاص الأربطة ثنائية الكبريت.
- يمكن أن تتواجد تعديلات تركيبية نتيجة إضافة غلوكوز ـ فوسفور ...
- يشكل البرولاكتين الصغير **% (85 – 80)** من كل البرولاكتين المنتج.
- الشكل المسيطر بالإفراز هو البرولاكتين غير المرتبط بالغلوكوز.
- تتأثر الفعالية الحيوية والارتكاس المناعي للبرولاكتين الصغير بعملية انضمامه إلى السكر **glycosylation**.
- أكثر أشكال البرولاكتين فعالية هو البرولاكتين الصغير فله فعالية حيوية أكبر بالمقارنة مع الأشكال الأكبر حجماً.
- إنّ عدم التجانس في أشكال البرولاكتين يفسر عدم التجانس الحيوي لهذا الهرمون وهذا الاختلاف في البرولاكتين هو نتيجة للاختلاف في مستويات عديدة كالاستنساخ والترجمة والاستقلاب المحيطي.

يرمز للبرولاكتين من مورثة واحدة تنتج جزيء تتم المحافظة على شكله العام ثلاثي العرى بواسطة أربطة كبريتية مضاعفة وقد وجدت أشكال أكبر وأصغر.

مورثة البرولاكتين:

تقع مورثة البرولاكتين على الصبغي **6** وتتألف من قسمين:

1 ـ منطقة النسخ: وظيفتها تشفير الأجزاء المختلفة للـ RNA_m المتعلقة بالبرولاكتين.

2 ـ المنطقة المطوقة أو المرقية: مسؤولة عن تنشيط نسخ الهرمون في بعض الأنسجة.

وتتألف من:

أ ـ **TA TA BOX** وظيفته ربط الـ**DNA** بوليميراز المساعد في عملية نسخ**RNAm**.

ب ـ **Pit_1** مواقع لربط البرولاكتين المنشط للنسخ النسيجي للنخامى.

ج ـ عناصر داعمة تنظم عمل **Pit_1** أهمها:

1 ـ عنصر الاستجابة للاستروجين **ERE**

2 ـ عنصر الاستجابة للـ **TRE TRH**

3 ـ عنصر الاستجابة للقشريات السكرية **CRE**

وهذا يتعلق بـ **GRE – GAMP** وعنصر الاستجابة للبروتين كيناز والكالسيوم.

ملاحظة: **Pit** يقوم بتنشيط كل من هرمون **TSH_B – GH – PRL** ويتداخل في عملية عود تمايز خلايا النخامى الأمامية.

آلية عمل المورثة:

تتأثر مورثة البرولاكتين المسيطر على اصطناع وتحرير الهرمون في الخلية المولدة للحليب بعدة عوامل:

إما بشكل مباشر: مثل الأستروجين ـ القشريات السكرية ـ الهرمونات الدرقية.

أو بشكل غير مباشر: عبر ارتباط تلك العوامل بمستقبلات نوعية على غشاء الخلية لتقوم بتفعيل أجهزة داخل الخلية تقوم بترجمة تلك الإشارات.

مثال: الاستروجين يثير نمو الخلية المولدة للحليب.

و يزيد اصطناع البرولاكتين لدى ارتباط المورثة بمستقبلاته الواقعة في نواة الخلية في موقع العنصر الداعم **ERE** وهذا يحرض عملية نسخ المورثة.

أما الارتباط في مواقع **TRE – CRE** ← تثبيط نسخ المورثة وهذا يفسر أثر الهرمونات الدرقية والقشريات السكرية بتثبيط إفراز البرولاكتين.

يمكن لمواد أخرى مثل الدوبامين **Vip – TRH** أن تؤثر على مورثة البرولاكتين من خلال ارتباطها بمستقبلات غشائية نوعية تقوم بتفعيل أو تثبيط أنزيمات غشائية مثل أدنيل سكلاز أو فوسفوليباز **C** عبر البروتين **G** الملاصق لهذه المستقبلات مما يؤدي إلى التأثير على أنزيمات بعد غشائية مثل البروتين كيناز أو **AMP_c** تؤثر على بروتينات أخرى ترتبط بالمورثة في مواقع محددة على المنطقة المرقية فالدوبامين مثلاً يرتبط إلى مستقبل مما يؤدي إلى تثبيط الأدنيل سيكلاز.

يقع الإفراز النخامي للبرولاكتين بشكل أساسي تحت السيطرة المثبطة للدوبامين تحت المهادي المفرز الدوران البابي، حيث ينظم استنساخ مورثة البرولاكتين ويتم ذلك بتواسط مناطق ارتباط **Pit_1** فهي تتواسط كلا نوعي الإشارات الهرمونية المنبه والمثبط لاستنساخ مورثة البرولاكتين.

بالإضافة لتأثير الدوبامين في إفراز البرولاكتين حيث يتم تثبيطه وتنبيهه بارتباط وفك الدوبامين فهناك عوامل أخرى تتواسط تنظيم إفراز البرولاكتين منها: **GnRH – vip – TRH** وغيرها.

التأثيرات الفيزيولوجية للبرولاكتين:

ما هي الوظائف التي يتدخل بها البرولاكتين:

البرولاكتين هو الهرمون الرئيسي ذو العلاقة بتركيب الحليب وبدونه لا يتم تركيب البروتين البدئي وهو الـ**Casein**.

لذلك خلال الحمل ترتفع مستويات البرولاكتين إلى تراكيز عالية، يبدأ الارتفاع بالأسبوع الثامن ويصل لذروته في تمام الحمل (200 – 400) نانوغرام/مل. مع وجود اختلاف ملحوظ بمستويات البرولاكتين أثناء الحمل.

الزيادة بالبرولاكتين توازي الزيادة بالأستروجين والتي تبدأ في الأسبوع (4 – 7) وآلية زيادة البرولاكتين هي تثبيط الاستروجين للدوبامين المثبط للبرولاكتين.

وتنبيه الاستروجين لاستنساخ مورثة البرولاكتين في النخامة.

وظائف برولاكتين السائل الأمنيوسي:

يكون تركيز برولاكتين السائل الأمينوسي موازياً لتركيزه بالمصل الوالدي ثم يرتفع بشكل ملحوظ حتى الأسبوع 20 ثم ينقص.

مصدر برولاكتين السائل الأمنيوسي هو الغشاء الساقط ويتم تنظيم تركيبه وتحرره بعدة عوامل ساقطية منها الريلاكسين – الأنسولين – عامل النمو المشابه للأنسولين **I**.

وظيفة البرولاكتين الساقطي هي السيطرة على انتقال الماء والملح عبر الأمنيون حيث ينقص نفوذية الأمنيون الإنساني بالاتجاه الجنيني الوالدي بفعل متواسط بالمستقبلات على البشرة المغطية لسطح الجنين.

يتأثر تركيب السورفاكتانت في رئة الجنين بالبرولاكتين.

يعدل البرولاكتين الساقطي تقلصات العضلة الرحمية المتواسطة بالبروستاغلاندينات.

يمنع الرفض المناعي للحمل بتثبيط الاستجابة المناعية الوالدية.

البرولاكتين والإرضاع

المحرض الهرموني المطلق لبدء إنتاج الحليب ضمن الخلية السنخية وإفرازه للمعة الغدية هو الاختفاء السريع للاستروجين والبروجسترون من الدوران بعد الولادة. أما البرولاكتين فتصفيته بطيئة جداً ويحتاج إلى 7 أيام للوصول لمستويات غير الحامل عند امرأة غير موضع.

هذا الاختفاء السريع يؤدي لإزالة تثبيط الاستروجين والبروجسترون لفعل البرولاكتين على الثدي وإفراز الحليب بعد 3 - 4 أيام من الولادة.

- عند المرأة المرضع: تنخفض مستويات البرولاكتين عند المرأة المرضع بمعدل 50% في الأسبوع الأول.

يؤدي منعكس مص الحلمة لزيادة عيار البرولاكتين والذي هو ضروري للبدء بإنتاج الحليب.

حتى 2 - 3 أشهر بعد الولادة تكون المستويات القاعدية 40 - 50 نانوغرام / مل مع زيادة كبيرة (10 - 20 مرة) بعد مص الحلمة.

تبقى مستويات البرولاكتين القاعدية مرتفعة ويؤدي الإرضاع إلى زيادة بمقدار الضعفين وهذا ضروري لاستمرار إنتاج الحليب.

مص الحلمة يؤدي إلى تحرر البرولاكتين - الأوكسيتوسين بالإضافة إلى **TSH**.

البرولاكتين: يحرض إفراز الكازئين - الحموض الدسمة - اللاكتوز ويزيد حجم الإفراز.

الأوكسيتوسين: يقلص الخلايا العضلية البشروية ويفرغ لمعة الأسناخ مما يزيد إفراز الحليب ويعاد امتلاء الأسناخ.

الإفراغ المتكرر ضروري للحفاظ على مستوى كاف من الإفراز.

بعد الشهر الرابع مص الحلمة هو المنبه الوحيد المطلوب لاستمرار إفراز الحليب حيث تفعل الاحساسات اللمسية التي تتركز باللعوة عبر الجذور الحسية الصدرية (4 - 5 - 6) تأثير وارد حسي

عصبي ينبه النويات جانب البطينية وفوق البصرية في ما تحت المهاد لتصنيع ونقل الاوكسيتوسين للنخامة الخلفية، يصل الاوكسيتوسين للجهاز السنخي القنوي ويقلص الخلايا العضلية البشروية ويفرغ لمعة الأسناخ، ويترافق هذا مع زيادة عابرة بالبرولاكتين تترافق مع المص الذي يثبط تشكل العامل المثبط للبرولاكتين بتواسط الدوبامين أو أنّ مص الحلمة يسبب تثبيط تشكل الدوبامين والدوبامين هو العامل المثبط للبرولاكتين وهو الأرجح.

التأثيرات الفيزيولوجية لفرط البرولاكتين

إن زيادة البرولاكتين تؤدي إلى:

- تثبيط إفراز **GnRh** مما يؤدي إلى نقص إفراز **FsH** و **LH** وبالتالي نقص الاستروجين الذي يؤدي إلى نقص التلقيم الراجع الإيجابي للاستروجين على إفراز **FSH**، **LH** وبالتالي غياب الإباضة وقصور الطور اللوتئيني واضطراب اصطناع البروجسترون المعتمد على **LH**.
- نقص الاستروجين يحدث بسبب نقص **FSH** مما يؤدي إلى تثبيط أنظيم الأروماتاز في الخلية الحبيبية وبالتالي نقص الاستروجين كذلك نقص **LH** يؤدي إلى نقص الاندروجينات وهي الهرمونات الطليعية للاستروجين، يؤدي نقص الاستروجين إلى نقص الكثافة العظمية، وحدوث ترقق العظام.
- يؤدي نقص الاستروجين إلى فشل تطور الصفات الجنسية الثانوية مع انقطاع طمث بدئي إذا حدث قبل سن البلوغ.
- تحدث زيادة في التسترسترون الحرفي 40% من الحالات من خلال زيادة اصطناع الأندروجينات الكظرية **DHEAs** ونقص نسبة **SH BG**.
- تحدث زيادة في مقاومة الأنسولين الذي ينقص عدد مستقبلاته.

أسباب فرط بروﻻكتين الدم

أهم أسباب فرط بروﻻكتين الدم:

1 ـ فيزيولوجية: حمل ـ تحريض الحلمة ـ الشدة.

2 ـ دوائية.

3 ـ أساسي.

4 ـ المرضية.

1 ـ النخامية:

ـ أورام: ـ بروﻻكتينية

ـ أورام أخرى

ـ فرط تصنع الخلايا المولدة للبن

ـ ارتشاحات أو اندخالات

ـ آفات أخرى (سرج فارغ ـ قطع السويقة)

2 ـ الوطاء:

ـ أورام الوطاء: ـ السليمة : قحفي بلعومي ـ سحائي ـ وعائي

ـ الخبيثة ـ نقائل

ـ الاندخالات

ـ آفات أخرى: إشعاعات قحفية آفات وعائية

3 ـ آفات أخرى:

ـ قصور الدرق ـ تشمع الكبد ـ القصور الكلوي

ـ إفراز هاجر للبروﻻكتين ـ آفات جدار الصدر ـ البروﻻكتين الضخم

ـ قصور الكظر البدئي.

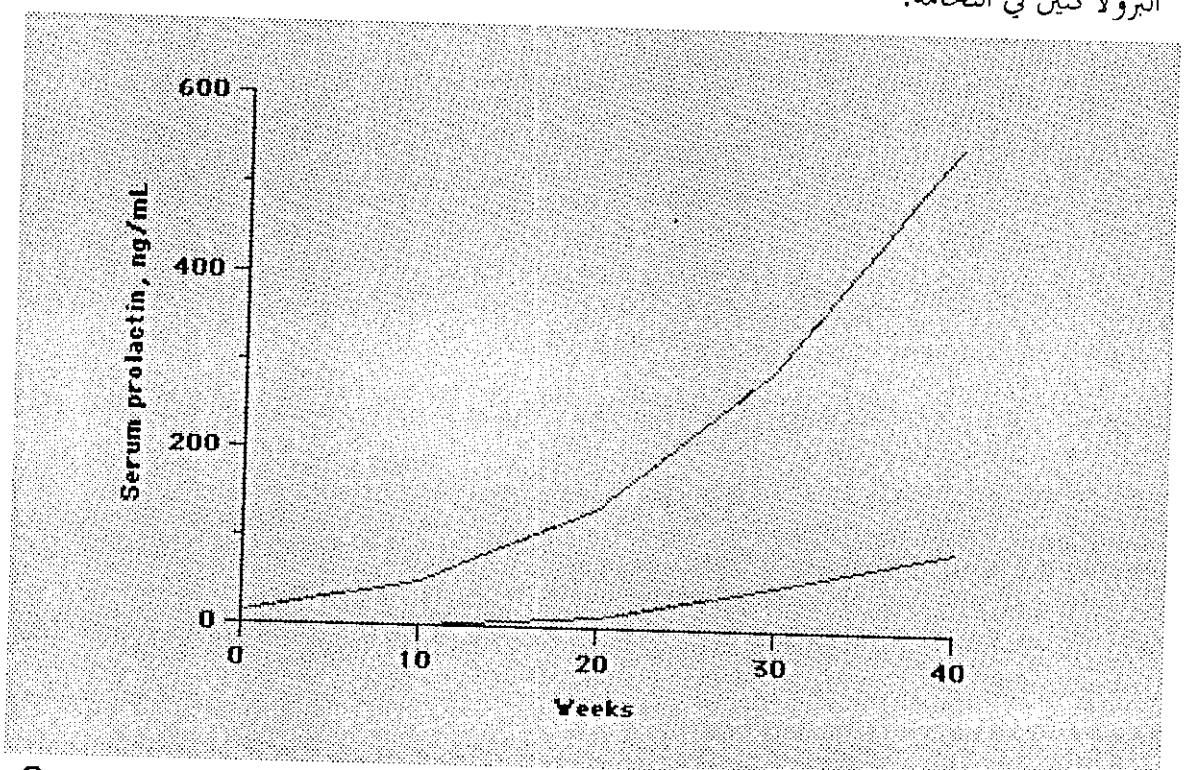
1 – أسباب فيزيولوجية:

يزداد عيار بروﻻكتين المصل بشكل طبيعي في بعض الحالات الفيزيولوجية مثل الحمل، تحريض الحلمة، الشدة .

آ– الحمل:

يزداد عيار بروﻻكتين المصل خلال الحمل ويصل إلى القمة عند الولادة. مدى الارتفاع في البروﻻكتين متغير لكن القيمة الوسطية هي (207) نانوغرام / مل ويتراوح العيار أثناء الحمل بين 35 - 600 نانوغرام / مل.

يبدأ الارتفاع خلال الأسبوع (8) يصل للذروة بتمام الحمل والزيادة في البروﻻكتين توازي الزيادة بالاستروجين والسبب المحتمل للزيادة هو زيادة الاستراديول خلال الحمل مما يؤدي لتثبيط العامل ما تحت المهادي المثبط للبروﻻكتين وهو الدوبامين مع تنبيه مباشر لاستنساخ مورثة البروﻻكتين في النخامة.



Serum prolactin concentrations increase during pregnancy
Serum prolactin concentrations as a function of time of gestation, showing the increase in prolactin as pregnancy progresses. The zone lines represent the range of values that can be seen. (Data from Tyson, JE, Ito, P, Guyda, H, et al, Am J Obstet Gynecol 1972; 113:14.)

رسم بياني يوضح زيادة عيار البروﻻكتين أثناء الحمل

2 – أسباب دوائية:

تؤدي الكثير من الأدوية إلى ارتفاع عيار برولاكتين المصل نذكر منها:

الفينوثيازينات تحصر مستقبلات الدوبامين.

مشابهات الفينوتيازين – الرزربين: تؤدي إلى نضوب الدوبامين من مخازنه.

الفيرابامیل: يؤدي أيضاً إلى نضوب الدوبامين من مخازنه ورفع مستوى البرولاكتين، لكن حاصرات الكلس الأخرى لا تسبب ذلك.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة: تمنع عود التقاط الكاتيكولامين.

مثيل دوبا: يثبط تركيب الدوبامين بتثبيط تحول التيروزين إلى **DOPA** وبالتالي الدوبامين.

السولبيريد: يحاصر مستقبلات الدوبامين.

مع أدوية أخرى مثل المخدرات الديازبام – الأمفيتامين – الأفيونات الدوبيريدون – البوتيرفينون.

هذه الأدوية في تركيبها الكيمياوي حلقة عطرية مع قطب بديل كما بالاستروجين ويكون الترتيب الفراغي مشابه للاستروجين فتفعل بأسلوب مشابه للاستروجين بإنقاص الدوبامين أو بتأثير مباشر على النخامى ومما يدعم هذا الاستنتاج أن الاستروجين ومشتقات الفينوتيازين تتنافس على المستقبلات في البارزة المقوسة الأنسية.

يزداد تركيز البرولاكتين خلال ساعات بعد الارتفاع الحاد لهذه الأدوية ويعود للطبيعي خلال 5 – 4 أيام بعد إيقاف المعالجة المزمنة بها.

عند استخدام الفينوتيازينات يرتفع البرولاكتين لكن لا يزيد عن 100 نانوغرام ويظهر عند 50 – 30 % ثر الحليب الذي لا يستمر أكثر من (3 – 6) أشهر بعد وقف الدواء.

3 – فرط البرولاكتين الأساسي:

هو حدوث ارتفاع معتدل في نسبة عيار البرولاكتين 20 – 100 نانوغرام / مل دون وجود سبب واضح ويعتقد أنّ معظم هؤلاء المريضات قد يكون لديهن ورم نخامي مجهري وخلال المتابعة لبضع سنوات لم يتغير تركيز البرولاكتين أو تغير بشكل طفيف عند معظم المريضات وعاد طبيعياً في 20% من الحالات.

يتطور غدوم نخامي كبير في 60/1 من الحالات.

ويتطور غدوم صغير في 20% من الحالات.

4 الحالات المرضية:

أي مـــرض قرب أو في الوطاء أو النخامة يؤثر على إفراز الدوبامين أو تصفيته يمكن أن يسبب فرط بروﻻكتين الدم.

آ الآفات النخامية:

1 الأورام:

- الأورام البروﻻكتينية: - الدقيقة **microadenoma** < 10 مم.
- الكبيرة **macroadenoma** > 10 مم.
- الأورام الأخرى:

1 الأورام الغديـــة المفرزة للبروﻻكتين و**GH**: يترافق إفراز **GH** مع **Prol** وضخامة النهاية مع ثر حليب.

2 الأورام الغدية المفرزة لـــ**ACTH** والبروﻻكتين.

3 أورام كارهة للون غير وظيفية تترافق مع انضغاط السويقة النخامية.

4 الأورام السحائية.

5 الانتقالات.

2 **فرط تصنع الخلايا المولدة للبن.**

3 **الارتشاحات: الساركوئيد.**

4 **آفات أخرى:** السرج الفارغ - قطع السويقة النخامية - إشعاعات قحفية.

الأورام النخامية المفرزة للبروﻻكتين

نسبة الحدوث الدقيقة للأورام النخامية غير معروفة، وبدراسة بفتح الجثث تراوحت النسبة بين (9 – 27%).

تحدث نتيجة توسع نسيلة خلية حدثت منها طفرة.

معظـــم الغدومات التي تفرز البروﻻكتين وتسبب فرط بروﻻكتين الدم هي أورام الخلية المولدة للبن، 10% منه فقط هي أورام الخلية المولدة للبن والسوماتوتروف.

أما خلايا السوماتوماموتروف فتفرز هرمون النمو بالإضافة إلى البروﻻكتين.

تشكل هذه الغدومات 40% - 30 من كل الغدومات النخامية ذات التظاهرات السريرية وخصوصاً بسن 20 - 10 سنة وتكشف بشكل أبكر عند النساء لأن فرط البرولاكتين يؤدي إلى تبدلات في الطمث وكشف مبكر بينما يكون التشخيص متأخر أكثر عند الرجال.

الغدومات النخامية في معظم الحالات هي أورام مفردة لكن يمكن أن تحدث بشكل نادر كجزء من التنشوءات الغدية الصماوية المتعددة نموذج I وهي سليمة في معظم الحالات ونادراً ما تكون خبيثة.

هذه الأورام تفرز البرولاكتين وحتى الأورام الدقيقة منها تفرز برولاكتين كافي يسبب فرط برولاكتين ويتناسب عيار البرولاكتين المفرز من الخلايا المولدة للبن مع حجم الغدوم ويتراوح من ارتفاع طفيف إلى 50 ألف نانوغرام / مل ونتيجة لهذا التناسب يمكن توقع حجم الغدوم من عيار البرولاكتين فحجم الغدوم أقل من 1 سم يترافق بشكل نموذجي مع برولاكتين مصل < 200 نانوغرام /مل.

وحجم الغدوم بين 1 - 2 سم يترافق مع برولاكتين 200 - 1000 نانوغرام / مل.

وحجم الغدوم أكبر من 2 سم يترافق مع برولاكتين > 1000 نانوغرام / مل.

لكن قد نصادف غدومات كبيرة الحجم وارتفاع معتدل بالبرولاكتين، مثل هذه الحالة تشاهد في الغدومات قليلة التمايز أو أن السبب هو المعايرة المناعية الشعاعية للبرولاكتين تقيس البرولاكتين الفعال مناعياً فقط وبالتالي لا تقيس البرولاكتين الفعّال حيوياً وغير الفعّال مناعياً.

فرط تصنع الخلايا المولدة للبن:

يؤدي التحريض المستمر أو نقص التثبيط المستمر للخلايا الصانعة للبن إلى فرط تصنعها وفرط إفراز البرولاكتين وفرط برولاكتين الدم.

الآلية المعروفة لذلك هي نقص تثبيط الدوبامين لإفراز البرولاكتين.

يحدث نقص تثبيط الدوبامين نتيجة لتخرب العصبونات الدوبامينية في الوطاء أو قطع السويقة النخامية أو الأدوية التي تحصر مستقبلات الدوبامين على الخلايا المولدة للبن.

نادراً ما يكون عيار البرولاكتين في فرط التصنع أكبر من /200/ نانوغرام /مل.

السرج الفارغ:

هـــي انفـــتاق الغشاء تحت العنكبوتي عبر حجاب سرجي قاصر أو مصاب بخلل وينشأ فراغ السرج من:

1 تغير الآليات الدورانية للسائل الدماغي الشوكي.

2 مشاركاً للإصابة بالغدومات النخامية المفرزة للبرولاكتين، هرمون النمو، للـــACTH.

3 ثانوي للعلاج الشعاعي أو التداخل الجراحي على منطقة السرج.

ويؤدي هذا إلى انضغاط النخامى.

شعاعياً: يشاهد توسع متناظر بالسرج مع أو دون تأكل عظمي.

المرنان: يعطي التشخيص المؤكد.

قد لا يحدث عند المصاب أي شذوذ غدي صماوي على حين قد يشاهد عند البعض خلل في وظيفة النخامى إلى درجة القصور النخامي الشامل.

ب آفات الوطاء:

1 أورام الوطاء:

- السليمة:

1 -- الورم القحفي البلعومي.

2 - أورام أخرى: الأورام السحائية الأورام الوعائية وغيرها:

- الخبيثة: نقائل من سرطان.

2 الآفات الاندخالية - الساركوئيد.

3 آفات أخرى : اشعاعات قحفية ، إصابات وعائية.

الورم القحفي البلعومي:

الـــورم القحفي البلعومي ورم صلب أو مختلط كيسي صلب سليم، ينشأ من بقايا راتكة على طول الخط من البلعوم الأنفي إلى الدماغ السريري **diencephalon** يكون الورم داخل السرج أو فوق الســـرج، غالباً يحدث في الطفولة والمراهقة ولكن تشخص في 50% من الحالات بعد سن العشرين وبعضـــها يتأخر تشخيصه حتى سن السبعين يشكل الورم القحفي البلعومي (1– 3%) من الأورام

التشخيص:

بالمـــرنان أو الطـــبقي المحـــوري لتمييزه عن الأورام الأخرى في المسافة السرجية مثل الأورام السحائية، أورام السبيل البصري ، الأورام الدبقية، المحايثية.

وعن الأدواء الاندخالية مثل الساركوئيد.

شعاعياً تشاهد التكلسات في المنطقة فوق السرج في 80% من المرضى.

ويشاهد المظهر الكيسي في 75% من المرضى لذلك الكيسة المتكلسة حول السرج هي غالباً ورم قحفي بلعومي.

عادة: يكفي المرنان لوضع التشخيص قبل العمل الجراحي لكن قبل الجراحة يجب إجراء التقييم الغدي الصماوي، خصوصاً الوظيفة الدرقية والكظرية.

كذلـــك يفضـــل إجـــراء فحص للساحة البصرية قبل الجراحة للتنبؤ بإمكانية وجود انضغاط بالسبيل البصري . المعالجة: جراحة جذرية أو تشعيع أو جراحة مع تشعيع حسب الحالة.

ج أسباب أخرى لفرط بروﻻكتين الدم:

1 قصور الدرق:

تكون المقادير القاعدية للبروﻻكتين طبيعية في معظم مريضات قصور الدرق ويزداد البروﻻكتين كنتيجة لتحريض الـــTRH المرتفع.

في بعض مريضات قصور الدرق يرتفع البروﻻكتين القاعدي ويعود إلى الطبيعي عندما يصحح قصور الدرق.

مـــن المهم وضع تشخيص قصور الدرق كسبب لتوسع الغدة النخامية وفرط بروﻻكتين الدم والتفريق بينها وبين الأدينوما النخامية.

آلـــية ارتفـــاع البروﻻكتين غير معروفة، لكن ربما هي بسبب زيادة تصنيع الـــTRH من قبل الوطاء وزيادة استجابة النخامة لـــTRH.(6)

2 القصور الكلوي:

يـــترافق القصـــور الكلوي مع ارتفاع البروﻻكتين في 70ـــ 90% من الحالات ويساهم في قصـــور الأقـــناد. السبب هو نقص تصفية البروﻻكتين وزيادة إفرازه. يعود البروﻻكتين للطبيعي بعد زرع الكلية. (12)

3 **آفات جدار الصدر:**

الحلأ المنطقي آفات النخاع الرقبي جراحة على الصدر.

تحرض إفراز البرولاكتين بتفعيل قوس عصبي حسي. (١٦)

4 **تشمع الكبد.**

5 **إفرازها جر للبرولاكتين (أورام المبيض ، الكلية).**

6 **فـــرط الـــبرولاكتين الضخم:** ارتفاع شديد بأرقام البرولاكتين يسبب ارتفاع كمية جزئيات متفاعلة مناعياً لا بيولوجياً. ويكون وزنها الجزيئي مرتفع مثل هؤلاء المرضى لا يحتاجون لأي تداخل نوعي. (١)

7 **قصور الكظر البدئي.**

3 العقم:

يشاهد فرط بروﻻكتين الدم في 20% من النساء المصابات بالعقم ويمكن للأشكال الخفيفة أن تسبب العقم حتى ولو كان الطمث منتظماً.

4 الأعراض:

- أعراض تتعلق بنقص الاستروجين: الآلام العظمية، جفاف المهبل، عسرة الجماع.

أعراض تتعلق بزيادة اصطناع الاندروجين: الشعرانية، العد، البدانة.

أعـــراض الـــورم النخامي المتعلقة بالحجم: ففي حال ارتفاع البرولاكتين بسبب ورمي قد يحدث: صداع غثيان نقص الساحة البصرية يتظاهر بعمى شقي صدغي مزدوج.

قـــد تنضـــغط الأعصاب القحفية القريبة من النخامى مما يؤدي إلى شلل بحركات العين أو حول ورمي المنشأ.

هذه هي أهم المظاهر السريرية المشاهدة عند النساء في سن النشاط التناسلي.

أما قبل البلوغ فقد يتظاهر بتأخر بلوغ.

بعد سن اليأس: أعراض الانضغاط في حال وجود ورم بحجم كبير.

أما ثر الحليب فهو نادر بسبب نقص الاستروجين.

أما عند الرجال فأهم الأعراض هي: نقص الشهوة، العنانة، العقم، ثر الحليب، التثدي، نقص الكتلة العضلية.ومخبرياً: نقص التستوسترون نقص **LH**.

التقييم:

كـــل مريضة لديها: ثر الحليب أو انقطاع طمث أو قلة دم طمث أو تأخر بلوغ، يجب إجراء عيار بروﻻكتين المصل فإن كانت القيمة مرتفعة يجب أن نحدد السبب من خلال:

1 نفي الحمل والإرضاع.

2 نفي الأسباب الدوائية.

3 السؤال عن الصداع، الاضطرابات البصرية، الأعراض الأخرى.

4 الفحص السريري :

ونركـــز على: الساحة البصرية ، علامات قصور الأقناد - أذيات جدار الصدر - علامات قصور الدرق.

5 – ننظر إلى عيار البرولاكتين:

قد كان عيار البرولاكتين مرتفعاً بشكل طفيف (21 – 40) نانوغرام / مل يجب إعادة التقييم قبل أن نعتبر المريضة مصابة بفرط برولاكتين الدم لأن عيار البرولاكتين يرتفع بشكل طفيف أثناء النوم والتمارين – الانفعالات العاطفية – الشدة الفيزيائية – تحريض الثدي والحمية عالية البروتين. كذلك فإن عيار البرولاكتين له اختلافات يومية حيث يبلغ أخفض مستوى له في الصباح بعد الاستيقاظ و يرتفع بعد ساعة من بدء النوم ويستمر بالارتفاع ليصل ذروته بين الساعة (5 – 7) صباحاً.

يزداد اتساع نبضة البرولاكتين من بداية إلى نهاية الطورين الجريبي واللوتئيني.

*إذا كان عيار البرولاكتين أكثر من 300 نانوغرام /مل فهو مشخص للورم النخامي.

أما إذا كان عيار البرولاكتين أكثر من 150 نانوغرام/مل فهو يترافق عادة مع الورم النخامي.

6 – عيار TSH لنفي قصور الدرق المرافق.

7 – تصوير النخامى والوطاء بالمرنان الذي حل محل الطبقي المحوري.

8 – نفي وجود أورام أو كيسات بوساطة الأمواج فائقة الصدى في الكليتين والمبيضين.

9 – الاختبارات الديناميكية:

آ – اختبار TRH:

حقن 200 ميكروغرام **TRH** وريدي يؤدي إلى رفع البرولاكتين القاعدي بعد 20 دقيقة أكثر من 3 أضعاف في الحالات الطبيعية. ولا يلاحظ في الغدومات الصغيرة المفرزة للبرولاكتين يجرى فقط عندما يكون البرولاكتين 40 – 60 نانوغرام / مل.

ب – اختبار سولبيريد:

حقن 100 مغ عضلي سولبيريد يؤدي لرفع البرولاكتين القاعدي بعد 30 دقيقة إلى أكثر من 4 أضعاف في الحالات الطبيعية وأقل من 3 أضعاف في الأسباب الوطائية:

وينعدم هذا الارتفاع في حال الغدومات الصغيرة المفرزة للبرولاكتين وفي فرط البرولاكتين الأساسي.

10 – إن وجدنا آفة شاغلة لحيز في منطقة السرج التركي :

فإن إفراز الهرمونات الأخرى قد تتأثر فيجب إجراء تقييم غـــدي صـــماوي مناســـب. لأن الأدينوما النخامية قد تسبب زيادة بإفراز الهرمونات وكذلك أي آفة شاغلة لحيز قد تؤثر في واحد أو أكثر من الهرمونات النخامية.

٥٧٧٥٨٥

إذا كان المرنان طبيعي ولا يوجد سبب واضح لفرط بروﻻكتين الدم يكون التشخيص فـــرط بروﻻكتين دم أساسي ويكون ناتج عن غدوم مجهري التي تكون أصغر من أن تكشف بالمرنان.

تم اختيار مستوى البروﻻكتين (100) نانوغرام / مل تجريبياً لتحديد المقاربة المناسبة.

الأورام الكبيرة كانت تترافق مع بروﻻكتين > 100 نانوغرام / مل.

الكتل الكبيرة المترافقة مع مستوى بروﻻكتين أقل من 100 نانوغرام / مل تكون أوراماً أكثر من أن تكون أورام غدية مفرزة وتؤدي للضغط على السويقة والتداخل على التنظـــيم الـــدوباميني الطبيعي لإفراز البروﻻكتين وتترافق مع تغيرات غير طبيعية على الصورة المخروطية للسرج التركي.

الأسباب	قيم بروﻻكتين الدم القاعدي نانوغرام / مل			
	معتدل 20–50	متوسط 50–150	شديد 150–500	فرط الشدة>500
الأسباب الوطائية وأورام النخامى غير الوظيفية والسرج الفارغ	+			
الأدوية	+	+		
تشمع الكبد والقصـــور الكلـــوي المزمن	+	+		
قصور الدرق البدئي	+			
فرط البروﻻكتين الأساسي	+	+ +		
الغدومات الصغيرة		+	+ +	
الغدومات الكبيرة			+	+ +

جدول رقم (1) أسباب فرط بروﻻكتين الدم وقيم البروﻻكتين الموافقة وفق تصنيف HARDY

التدبير

تهدف المعالجة إلى إيقاف ثر اللبن ومعالجة الغدومات النخامية وتعزيز الإفـــراز الاســـتروجيني الطبيعي وتحريض الإباضة.

والتدبير قد يكون دوائي أو جراحي أو شعاعي أو مشاركة بين المعالجة الدوائية والجراحيـــة بالإضافة إلى مراقبة المريضات اللواتي يحتجن للمعالجة واللواتي لا يحتجنها.