การหาความชุกของแมคโครโปรแลคตินนีเมียในผู้ป่วยไทยที่มีฮอร์โมนโปรแลคตินสูง

นางสาว กาญจนา เย็นภิญโญสุข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547
ISBN: 974-17-6850-8
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF MACROPROLACTINEMIA IN HYPERPROLACTINEMIC THAI PATIENTS

Miss Kanjana Yenpinyosuk

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2004

ISBN: 974-17-6850-8

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การหาความชุกของแมคโครโปรแลคตินนีเมียในผู้ป่วยไทยที่มีฮอร์โมนโปรแลคตินสูง

โดย นางสาว กาญจนา เย็นภิญโญสุข

ภาควิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ วรพงศ์ ภู่พงศ์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตม์)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กาญจนา เย็นภิญโญสุข : การหาความชุกของแมคโครโปรแลคตินนีเมียในผู้ป่วยไทยที่มีฮอร์โมนโปรแลคตินสูง (PREVALENCE OF MACROPROLACTINEMIA IN HYPERPROLACTINEMIC THAI PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา: อ.นพ. ธิติ สนับบุญ; 67 หน้า. ISBN: 974-17-6850-8

ที่มาของงานวิจัย : การวินิจฉัยภาวะโปรแลคติน (prolactin) ในเลือดสูงนั้นสามารถถูกรบกวนจากแมคโครโปรแลคติน (macroprolactin) ซึ่งก่อให้เกิดความล่าช้าและผิดพลาดในการวินิจฉัย ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาความชุกของ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทย การทราบความชุกของภาวะดังกล่าวในประเทศไทยจะนำไปสู่การปรับปรุงการตรวจทางห้องปฏิบัติการในอนาคต

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทย และเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia กับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเช่น เพศ หรืออาการแสดง หรือผลทางห้องปฏิบัติการ

วิธีดำเนินการ : แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยซึ่งมีค่า prolactin สูงกว่า 25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร กลุ่มควบคุมประกอบด้วยประชากรที่มีค่า prolactin อยู่ในเกณฑ์ปกติ วัดระดับ prolactin โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac เปรียบเทียบระดับ prolactin ก่อนและหลังตกตะกอนด้วย polyethylene glycol ถ้าค่าที่ได้ใหม่ลดลงน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิมถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ macroprolactinemia

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมด 64 คน โดยกลุ่มศึกษา 34 คนหญิง 32 คน ชาย 2 คน พบภาวะ macroprolactinemia 6 ราย คิดเป็นความชุก 17.14 %

สรุป : การตรวจหา macroprolactin โดยการตกตะกอนด้วย polyethylene glycol ควรใช้เป็นขั้นตอนแรกในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มี prolactin สูง

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2547

457 52483 30: MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY)
KEY WORDS: MACROPROLACTINEMIA / IDIOPATHIC HYPERPROLACTINEMIA / POLYETHYLENE GLYCOL PRECIPITATION METHOD

KANJANA YENPINYOSUK: PREVALENCE OF MACROPROLACTINEMIA IN HYPERPROLACTINEMIC THAI PATIENTS.THESIS ADVISOR: THITI SNABBOON M.D. 67 pp. ISBN 974-17-6850-8.

BACKGROUND: Macroprolactinemia is a frequent cause of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemic patients. To date there's no study determining the prevalence of macroprolactinemia in hyperprolactinemic Thai patients. The result of this study will help in developing clinical practice guideline in diagnosis hyperprolactinemic patients.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of macroprolactinemia in hyperprolactinemic Thai patients and to analyze the characteristics of the patients with macroprolactinemia.

METHOD: Hyperprolactinemic group defined as serum prolactin more than or equal to 25ng/ml and control group defined as serum prolactin less than 25ng/ml were enrolled in this study. Serum measured by the DELFIA solid phase Fluoroimmunoassay. We compared PRL level between pre- and post- precipitation with polyethylene glycol. The level of PRL recovery less than or equal to 40% was taken as presence of macroprolactinemia.

RESULTS: Thirty-five hyperprolactinemic patients and thirty control subjects were enrolled in the study. We found 6 patients (17.14%) in study group matched with the presence of macroprolactinemia.

CONCLUSION: Polyethylene glycol precipitation should be included in laboratory process of prolactin measurement.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Medicine Student's signature .....
Field of study Medicine Adviser's signature .....
Academic year 2004

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลือ อย่างดียิ่งของอาจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และขอขอบพระคุณ อาจารย์หน่วยต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ให้คำแนะนำและแนวทางในการวิจัย

ขอขอบคุณนิสิตปริญญาเอกประจำหน่วยต่อมไร้ท่อ คุณวาณี เปล่งพานิช เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยต่อมไร้ท่อได้แก่ คุณฉัตรพร อุษณาจิตต์ คุณสมัย ลีพิพัฒนไพบูลย์ ที่มีส่วนร่วมในการทำวิจัย

ท้ายที่สุดขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมการศึกษานี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญภาพ ..... ซ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญแผนภูมิ ..... ญ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ ..... ฏ

บทที่

1. บทนำ 1

2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 4

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ prolactin 4

ภาวะ hyperprolactinemia 12

Prolactinoma 18

3. ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 26

4. วิธีดำเนินการวิจัย 31

5. ผลการวิจัย 35

รายละเอียดของประชากรที่ศึกษา 35

ความชุกของภาวะ macroprolactinemia 46

6. อภิปรายผลการวิจัย 50

7. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 58

รายการอ้างอิง 59

ภาคผนวก 63

ภาคผนวก ก.แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย 64

ภาคผนวก ข. ใบคำยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย 66

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 67

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 โครงสร้างสามมิติของฮอร์โมน prolactin..... 5
ภาพที่ 2 การกระตุ้นของ prolactin ต่อ receptor..... 5
ภาพที่ 3 ค่าเฉลี่ยของระดับ prolactin ในแต่ละสัปดาห์ระหว่างตั้งครรภ์..... 6
ภาพที่ 4 การควบคุมการหลั่ง prolactin..... 9
ภาพที่ 5 การสร้าง prolactin จากอวัยวะอื่นนอกต่อมใต้สมอง..... 11
ภาพที่ 6 สาเหตุของภาวะ hyperprolactinemia..... 13
ภาพที่ 7 ลักษณะโมเลกุลของ polyethylene glycol..... 15
ภาพที่ 8 ระดับ prolactin ที่สูงขึ้นในภาวะต่างๆแนวทางการรักษา prolactinoma..... 17
ภาพที่ 9 แนวทางการรักษา prolactinoma..... 21

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะ hyperprolactinemia..... 12
ตารางที่ 2 การตอบสนองของขนาด prolactinoma ต่อ dopamine agonist ชนิดต่างๆ 23
ตารางที่ 3 การตอบสนองของระดับ prolactin ต่อ dopamine agonist ชนิดต่างๆ 24
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย 36
ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย 37
ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย 38
ตารางที่ 7 ข้อมูลการตอบสนองต่อ bromocriptine ของผู้ป่วย macroprolactinemia..... 39
ตารางที่ 8 ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist..... 42
ตารางที่ 9 ความชุกของภาวะ macroprolactinemia ของการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ 50
ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะต่างๆในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก macroprolactin และที่สูงจาก monomericprolactin..... 52

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงผู้ป่วยชายมักมีขนาด prolactinoma ใหญ่กว่า 1 เซนติเมตรและมีระดับ prolactin สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยหญิง 18
แผนภูมิที่ 2 อาการสำคัญในกลุ่มศึกษา 35 ราย 39
แผนภูมิที่ 3 การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นในกลุ่มศึกษา 35 รายก่อนเข้าโครงการวิจัย 40
แผนภูมิที่ 4 การกระจายตัวของค่า prolactin ในกลุ่มศึกษา 35 รายและกลุ่มควบคุม 30 ราย . 43
แผนภูมิที่ 5 การกระจายตัวของค่า prolactin ในกลุ่มศึกษา 34 ราย 44
แผนภูมิที่ 6 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในผู้ป่วย macroprolactinemia 46
แผนภูมิที่ 7 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก monomeric prolactin 28 ราย ยกเว้นรายที่ 33 47
แผนภูมิที่ 8 การกระจายตัวของข้อมูล prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol 48
แผนภูมิที่ 9 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในกลุ่มควบคุม 49
แผนภูมิที่10 แนวทางการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี prolactin สูง 57

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

PRL = prolactin

PEG = polyethylene glycol

PRF = prolactin releasing factor

5-HT = serotonin

Ach = acetylcholine

GABA = gamma aminobutyric acid

TRH = thyrotropin releasing hormone

VIP = vasoactive intestinal peptide

TIDA = tubuloinfundibular dopaminergic system

THDA = tubulohypophyseal dopaminergic cell

FSH = follicular stimulating hormone

LH = luteinizing hormone

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

prolactin ในกระแสเลือดประกอบด้วย 3 รูปแบบคือ monomeric prolactin หรือ little prolactin ขนาด 23 กิโลดาลตัน คิดเป็นสัดส่วน 85-95% ในกระแสเลือด dimeric prolactin หรือ big prolactin ขนาด 48-56 กิโลดาลตัน และ polymeric prolactin หรือ macroprolactin ขนาด150 กิโลดาลตัน(1)

ภาวะ prolactin ในเลือดสูงประกอบด้วยหลายสาเหตุ ได้แก่ เนื้องอกของต่อมใต้สมอง รอยโรคบริเวณใกล้ต่อมใต้สมอง ยา การตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร รวมถึง การที่ร่างกายมีปริมาณ macroprolactin สูงกว่าปกติ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะไม่เกิดอาการและอาการแสดงผิดปกติเช่น ประจำเดือนผิดปกติ การมีบุตรยาก เหมือนในผู้ป่วยที่มีระดับ prolactin ในเลือดสูงโดยทั่วไป(1)

เนื่องจากการวัดระดับ prolactin ที่ใช้ในปัจจุบันไม่สามารถแยกได้ว่า prolactin ขนาดใดที่ทำให้ระดับ prolactin โดยรวมในเลือดสูงขึ้น ดังนั้นจึงทำให้เกิดความผิดพลาดในการวินิจฉัยภาวะ prolactin ในเลือดสูงได้ ในกรณีที่มีสัดส่วนของ prolactin ขนาดต่างๆผิดไปจากเดิมก่อให้เกิดความสิ้นเปลืองในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมและการรักษาที่ไม่จำเป็น(1)

การศึกษาในต่างประเทศพบว่าค่าความชุกของภาวะ macroprolactinemia มีอัตราค่อนข้างสูงคือประมาณ 46%(2) จึงมีผู้แนะนำว่าในการตรวจวัดระดับ prolactin จำเป็นต้องมีการตรวจคัดกรองภาวะ macroprolactinemia ออกไปเสียก่อน ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยผู้นั้นมีระดับ prolactin ในเลือดสูง วิธีตรวจหา macroprolactin ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าถูกต้องแม่นยำที่สุดคือการตรวจด้วย gel filtration chromatography แต่เป็นวิธีที่ยุ่งยากและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ในปัจจุบันการตรวจโดยวิธีตกตะกอนด้วย polyethylene glycol (PEG) ก็เป็นที่ยอมรับว่ามีความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกัน มีขั้นตอนการตรวจที่ง่ายกว่าและค่าใช้จ่ายต่ำกว่ามาก(2) การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทย อันจะนำไปสู่การปรับปรุงและกำหนดแนวทางการวินิจฉัยที่ถูกต้องของภาวะนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

<u>วัตถุประสงค์หลัก</u> เพื่อหาความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทย

<u>วัตถุประสงค์รอง</u> เพื่อเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia กับผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก monomeric prolactin เช่น เพศ หรือ อาการแสดง หรือ ผลทางห้องปฏิบัติการ

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

คำนิยามของภาวะ macroprolactinemia คือ การที่ผู้ป่วยมีปริมาณ macroprolactin ในเลือดสูง โดยเมื่อตกตะกอนด้วย polyethylene glycol แล้ววัด prolactin ซ้ำระดับ prolactin ลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิม

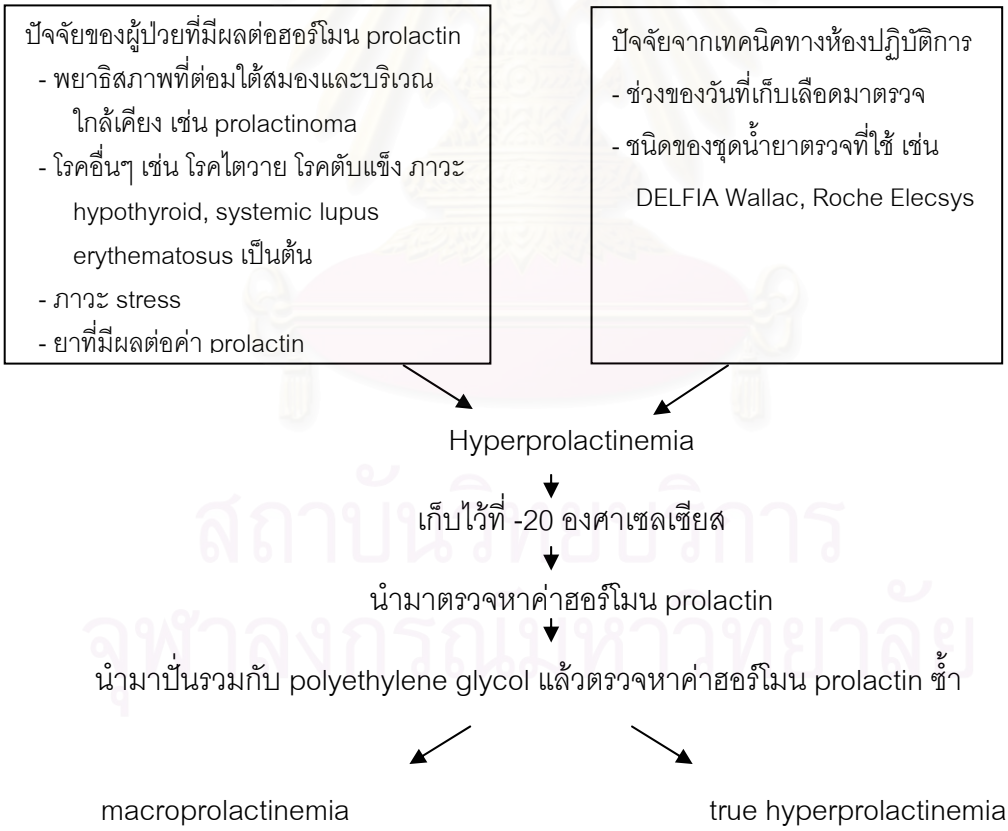
คำถามของการวิจัย (Research Question)

ความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทยมีค่าเท่าใด

สมมติฐาน (Hypothesis)

ความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทยเท่ากับ 46% ที่ระดับค่าความเชื่อมั่น 84%

กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

คณะผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยคนละไม่เกิน 5 มิลลิลิตร ผู้ป่วยจะได้รับการแจ้งถึงรายละเอียดของโครงการก่อนลงลายมือชื่อในใบยินยอม ซึ่งจะเสนอคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบัน

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1.เพื่อทราบความชุกของภาวะ macroprolactinemia

2.เพื่อนำไปประกอบการสร้างแนวทางการวินิจฉัยภาวะ prolactin สูง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ prolactin

Prolactin เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า มีโครงสร้างการเรียงตัวของกรดอะมิโนคล้าย growth hormone ยีนที่ควบคุมการสร้าง prolactin อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 prolactin สร้างจาก preprolactin ซึ่งมีขนาด 26 กิโลดาลตัน เกิดจากการเรียงตัวของ 227 กรดอะมิโน prolactin ในกระแสโลหิตมี 3 รูปแบบคือ

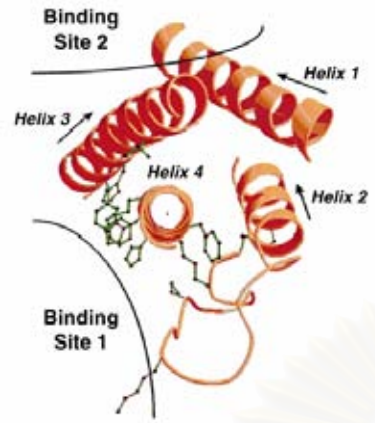
1.monomeric prolactin หรือ little prolactin ขนาด 23 กิโลดาลตัน มีความยาว 199 กรดอะมิโน

2.dimeric prolactin หรือ big prolactin ขนาด 48-56 กิโลดาลตัน

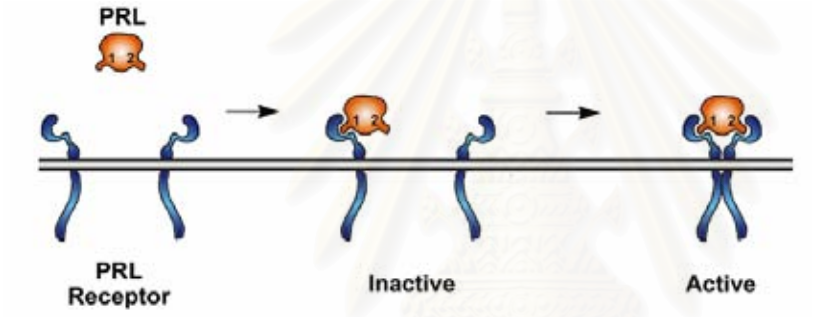
3.polymeric prolactin หรือ macroprolactin ขนาดมากกว่า 150 กิโลดาลตัน(1)

โดย monomeric prolactin เป็น prolactin ที่ออกฤทธิ์มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ dimeric และ polymeric prolactin นอกจากนี้ prolactin บางส่วนยังจับอยู่กับคาร์โบฮัยเดรต เรียกว่า glycosylated prolactin prolactin ที่จับอยู่กับคาร์โบฮัยเดรตจะออกฤทธิ์น้อยลง ในภาวะปกติ prolactin ในกระแสเลือดจะอยู่ในรูป glycosylated ประมาณ 16 -24% prolactin ในกระแสเลือดมีค่าครึ่งชีวิต 26-47 นาที มีลักษณะการหลั่งสูงและต่ำเป็นช่วงๆ โดยในคนปกติมีการหลั่งสูงวันละ 4-14 ครั้ง แต่ละครั้งนาน 67-76 นาที(1) ลักษณะโครงสร้างของ prolactin ในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่จากการศึกษาโครงสร้าง prolactin และ growth hormoneในสุกร prolactin ของมนุษย์น่าจะเกิดจากการเรียงตัวของสายกรดอะมิโนเป็นเกลียว 4 เกลียว และมีบริเวณที่ใช้จับกับ receptor 2 ตำแหน่ง ดังภาพที่ 1 เมื่อ prolactin จับกับ receptor จะมีการเคลื่อนเข้าหากันของ receptor (dimerization) ดังภาพที่ 2

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 1 โครงสร้างสามมิติของฮอร์โมน prolactin แสดงลักษณะการเรียงตัวเป็นเกลียว 4 เกลียว(3)



ภาพที่ 2 การกระตุ้นของ prolactin ต่อ receptor (3)

การควบคุมการสร้างและการหลั่ง prolactin

Prolactin ถูกสร้างจากเซลล์ lactotroph ในต่อมใต้สมองส่วนหน้า ปัจจัยหลักที่ควบคุมการหลั่ง prolactin ในร่างกายคือการถูกยับยั้งการหลั่ง prolactin จาก dopamine ซึ่ง dopamine จะหลั่งจาก tubuloinfundibular dopaminergic cell (TIDA) และ tuberohypophyseal dopaminergic system (THDA) ที่บริเวณ caudate และ paraventricular nuclei โดย TIDA จะมีบทบาทในการควบคุม prolactin เด่นกว่า THDA dopamine จะผ่านมาทาง hypothalamic pituitary portal system มาจับกับ dopamine receptor type 2 บนเซลล์ lactotroph TIDA และ THDA เองจะไม่มี dopamine receptor แต่จะมี prolactin receptor เมื่อระดับ prolactin สูงขึ้น prolactin จะกลับไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง dopamine เพิ่มขึ้น dopamine ที่เพิ่มขึ้นจะกลับไปยับยั้งการหลั่ง prolactin ทำให้เกิดสมดุลย์การควบคุมการหลั่ง prolactin โดย dopamine ปัจจัยที่รบกวนการหลั่ง dopamineจะส่งผลให้ระดับ prolactin สูงขึ้น (1) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อระดับ prolactin ทั้งสิ่งกระตุ้นภายนอกและสารภายในร่างกายเองดังภาพที่ 3

Lactotroph cell

เป็นเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่สร้าง prolactin มีประมาณ 15-25% ของเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าทั้งหมด ขณะตั้งครรภ์และให้นมบุตรเซลล์จะขยายขนาดใหญ่ขึ้น เซลล์ lactotroph อาจมาจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่สร้างgrowth hormone(somatotroph) เซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าบางชนิดก็ทำหน้าที่สร้างทั้ง growth hormone และ prolactin (mammosomatotroph)(4)

ปัจจัยที่มีผลต่อการหลั่ง prolactin

Circadian rhythm

Prolactin ถูกหลั่งในปริมาณแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลาของวัน เช่นเดียวกับ hormone หลายๆชนิด โดยมีระดับสูงสุดในช่วงกลางคืนขณะนอนหลับ และระดับต่ำสุดช่วงสายของวัน คือ ประมาณ 10 นาฬิกาไปจนถึง 12 นาฬิกา การหลั่ง prolactin สูงสุดในช่วงเช้าของวันก็เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่มีแสงสว่างซึ่งทำให้มีการหลั่งของ dopamine น้อย

สารที่สามารถยับยั้งการหลั่ง prolactin

-Dopamine เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญที่สุดต่อการควบคุมระดับ prolactin

-Endothelin 1 และ transforming growth factor β1 ทำหน้าที่ยับยั้งโดยมีผลต่อเซลล์ lactotroph แบบ paracrine

-GABA (gamma aminobutyric acid) เป็นสารสื่อประสาทซึ่งอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและการหลั่ง dopamine ได้ แต่ GABA มีบทบาทน้อยมากในการยับยั้งการหลั่ง prolactin ในคนปกติ

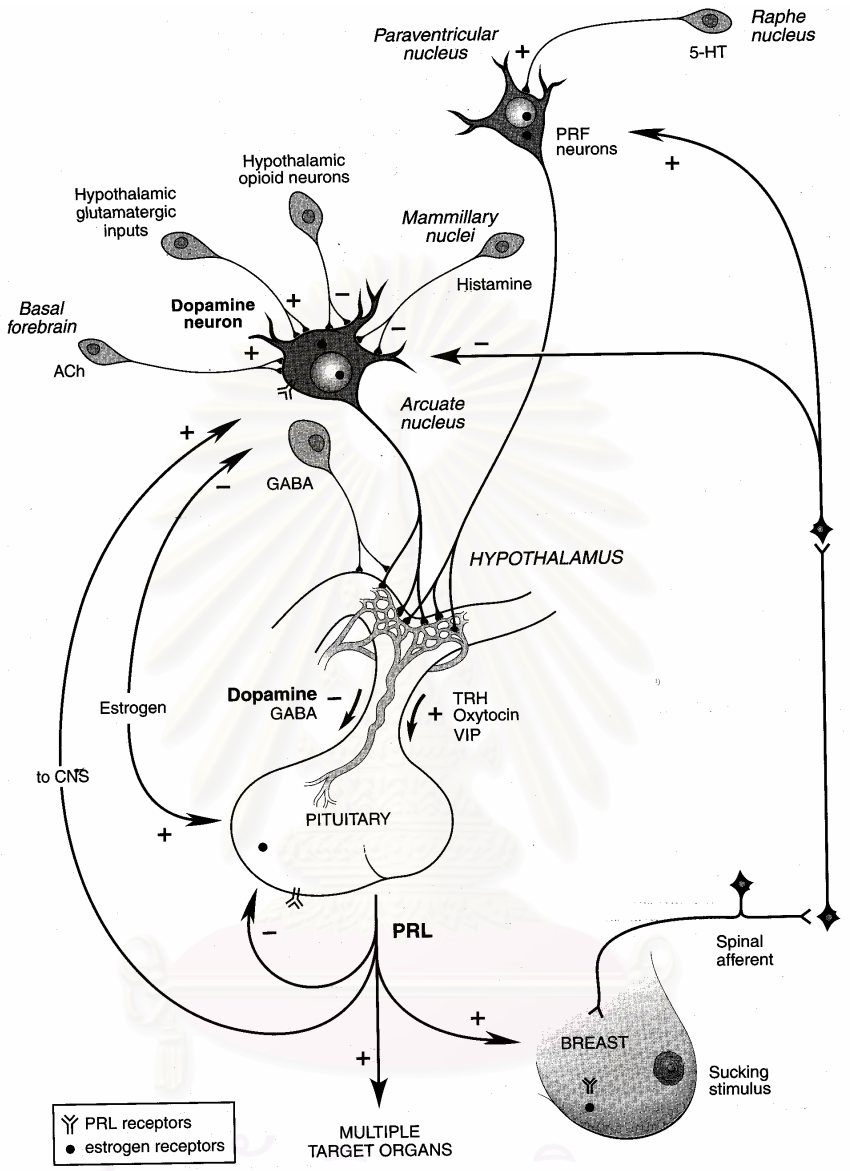
สารที่เพิ่มการหลั่ง prolactin

ที่สำคัญได้แก่ thyrotropin releasing hormone (TRH), vasopressin, estrogen, oxytocin และ vasoactive intestinal peptide (VIP) ซึ่ง vasopressin จะหลั่งมากขึ้นขณะมีภาวะ stress ทำให้ prolactin สูงขึ้นขณะมี stress

สารอื่นๆที่ยังอาจมีผลเพิ่มการหลั่ง prolactin ได้แก่ angiotensin II, neuropeptide Y, galanin, substance P , neurotensin

opioid สามารถยับยั้งการหลั่ง dopamine ทำให้ prolactin สูงขึ้น

serotonin ยาทางจิตเวชหลายชนิดทำให้ prolactin สูงขึ้นโดยเพิ่มระดับ serotonin(1)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 3 การควบคุมการหลั่ง prolactin

Prolactin สร้างจากเซลล์ lactotroph Hypothalamus จะหลั่ง dopamine ซึ่งมีผลยับยั้งการหลั่ง prolactin จาก lactotroph เซลล์ใน hypothalamus ที่หลั่ง dopamine ถูกกระตุ้นได้ด้วย acetylcholine และ glutamate และถูกยับยั้งด้วย histamine และ opioid การกระตุ้นหัวนมสามารถกระตุ้นการหลั่ง prolactin สารอื่นๆที่สามารถกระตุ้นการหลั่ง prolactin ได้แก่ TRH, VIP, oxytocin, serotonin, estrogen (1)

External stimuli

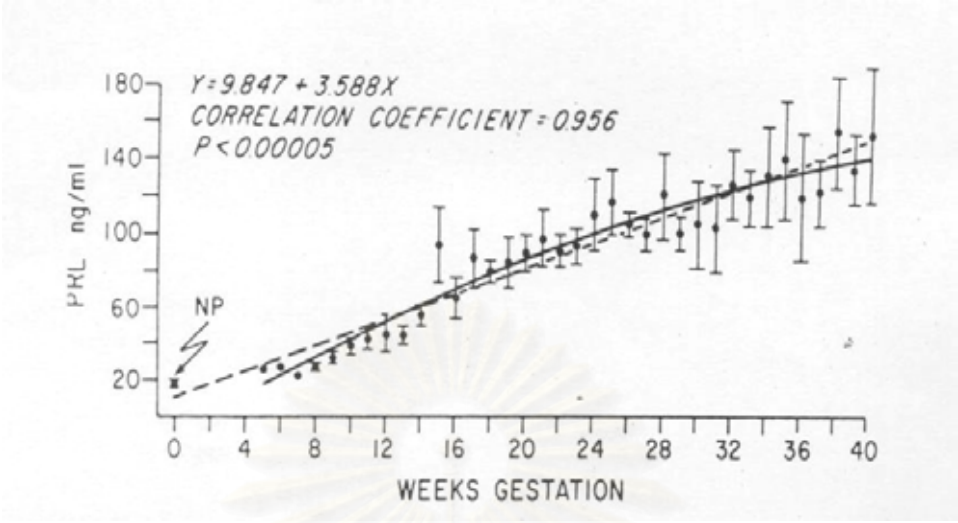
การกระตุ้นหัวนมแต่ละครั้งจะทำให้ prolactin สูงขึ้นได้ถึง 8.5 เท่าจากระดับเดิม ภายใน 1-3 นาที และสูงอยู่นาน 10-20 นาที แต่การกระตุ้นหัวนมในหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์จะทำให้ prolactin สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย คือจาก 10 ไมโครกรัม/ลิตรเพิ่มขึ้นเฉลี่ยเป็น 15 ไมโครกรัม/ลิตร และไม่มีผลเพิ่ม prolactin เลยในผู้ชาย(5)

ภาวะ stress ทำให้มีการหลั่ง prolactin มากขึ้น โดยระดับ prolactin จะยิ่งสูงถ้า stress นั้นรุนแรง Noel GL และคณะ(6) รายงานภาวะ prolactin สูงขึ้นในหญิง 19 รายที่ได้รับการผ่าตัด ขนาดใหญ่และต้องดมยาสลบ โดยขณะได้รับการผ่าตัด prolactin สูงขึ้นเฉลี่ย 173 ไมโครกรัม/ลิตร และที่ 24 ชม.หลังผ่าตัด prolactin เริ่มลดลงเป็น 47 ไมโครกรัม/ลิตร

หน้าที่ของฮอร์โมน prolactin

prolactin จะสูงขึ้นขณะตั้งครรภ์เพื่อทำหน้าที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของเต้านม โดยระหว่างตั้งครรภ์ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะมีขนาดโตขึ้นได้ถึง 2 เท่าของขนาดก่อนตั้งครรภ์ ระดับ prolactin จะสูงขึ้นตามอายุครรภ์ ยิ่งอายุครรภ์มากขึ้น prolactin จะยิ่งสูงขึ้นดังภาพที่ 4 ในหญิงตั้งครรภ์ระดับฮอร์โมน estrogen และ progesterone ที่สูงขึ้นจะยับยั้งไม่ให้มีการหลั่งน้ำนมขณะตั้งครรภ์ หลังการคลอดระดับ prolactin ที่สูงขึ้น ร่วมกับระดับฮอร์โมน estrogen และ progesterone ลดลงจะทำให้เกิดการหลั่งน้ำนม การกระตุ้นเต้านมขณะให้นมบุตรจะทำให้ prolactin สูงขึ้นเป็นระยะๆ ซึ่งทำให้เกิดการสร้างน้ำนมต่อเนื่อง(1)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 4 ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean± standard error of mean) (n=4) ของระดับ prolactin ในแต่ละสัปดาห์ระหว่างตั้งครรภ์ เส้นประแสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างอายุครรภ์และระดับ prolactin เส้นทึบแสดงความสัมพันธ์ชนิดเส้นโค้ง, NP- ระดับ prolactin ก่อนตั้งครรภ์ (7)

หญิงที่ไม่ได้ให้นมบุตรระดับ prolactin จะลดลงปกติที่ประมาณ 7 วันหลังคลอด

หญิงที่ให้นมบุตรการดูดนมของทารกแต่ละครั้งจะกระตุ้นให้ระดับ prolactin สูงขึ้นจากเดิมประมาณ 8.5 เท่า หลังคลอดระดับ prolactin จะค่อยๆลดลงตามระยะเวลาที่ผ่านไป แม้จะยังมีการให้นมบุตรต่อเนื่อง โดยที่ระยะ 2-4 สัปดาห์หลังคลอดระดับ prolactin เฉลี่ยอยู่ที่ 162 ไมโครกรัม/ลิตร ที่ 5-14 สัปดาห์หลังคลอดระดับ prolactin เฉลี่ยอยู่ที่ 130 ไมโครกรัม/ลิตร และที่ 15-24 สัปดาห์หลังคลอดระดับ prolactin เฉลี่ย 77 ไมโครกรัม/ลิตร ในหญิงที่ให้นมบุตรระดับ prolactin ที่สูงจะยับยั้งการหลั่ง luteinizing hormone และ gonadotropin releasing hormone ทำให้ไม่มีการตกไข่และไม่มีประจำเดือน ระดับ prolactin ในผู้ชายปกติจะต่ำกว่าในผู้หญิงปกติ ในผู้ป่วยชายที่มีระดับ prolactin สูง prolactin จะกลับไปยับยั้งการหลั่ง gonadotropin releasing hormone และ luteinizing hormone เช่นเดียวกับในผู้หญิง(8)

Non pituitary prolactin

อวัยวะอื่นดังในภาพที่ 5 นอกจากต่อมใต้สมองส่วนหน้ายังสามารถสร้างและหลั่ง prolactin

ได้ อวัยวะดังกล่าวได้แก่ mammary gland , brain, uterine deciduas การควบคุมการหลั่ง prolactin จากเซลล์ที่ไม่ใช่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า ถูกควบคุมด้วยกลไกอื่นที่ไม่ผ่านระบบ dopamine เช่น uterine deciduas ถูกควบคุมด้วย progesterone

Mammary gland เองสามารถสร้างและหลั่ง prolactin ทางน้ำนม prolactin ในน้ำนมมีหน้าที่ช่วยให้เกิดพัฒนาการที่สมบูรณ์ของสมองเด็ก และ ยังทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของ mammary gland เองให้เหมาะสมอีกด้วย(9)

ในปัจจุบันยังไม่พบโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการสร้างและหลั่ง prolactin จากเซลล์อื่นที่ไม่ใช่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า

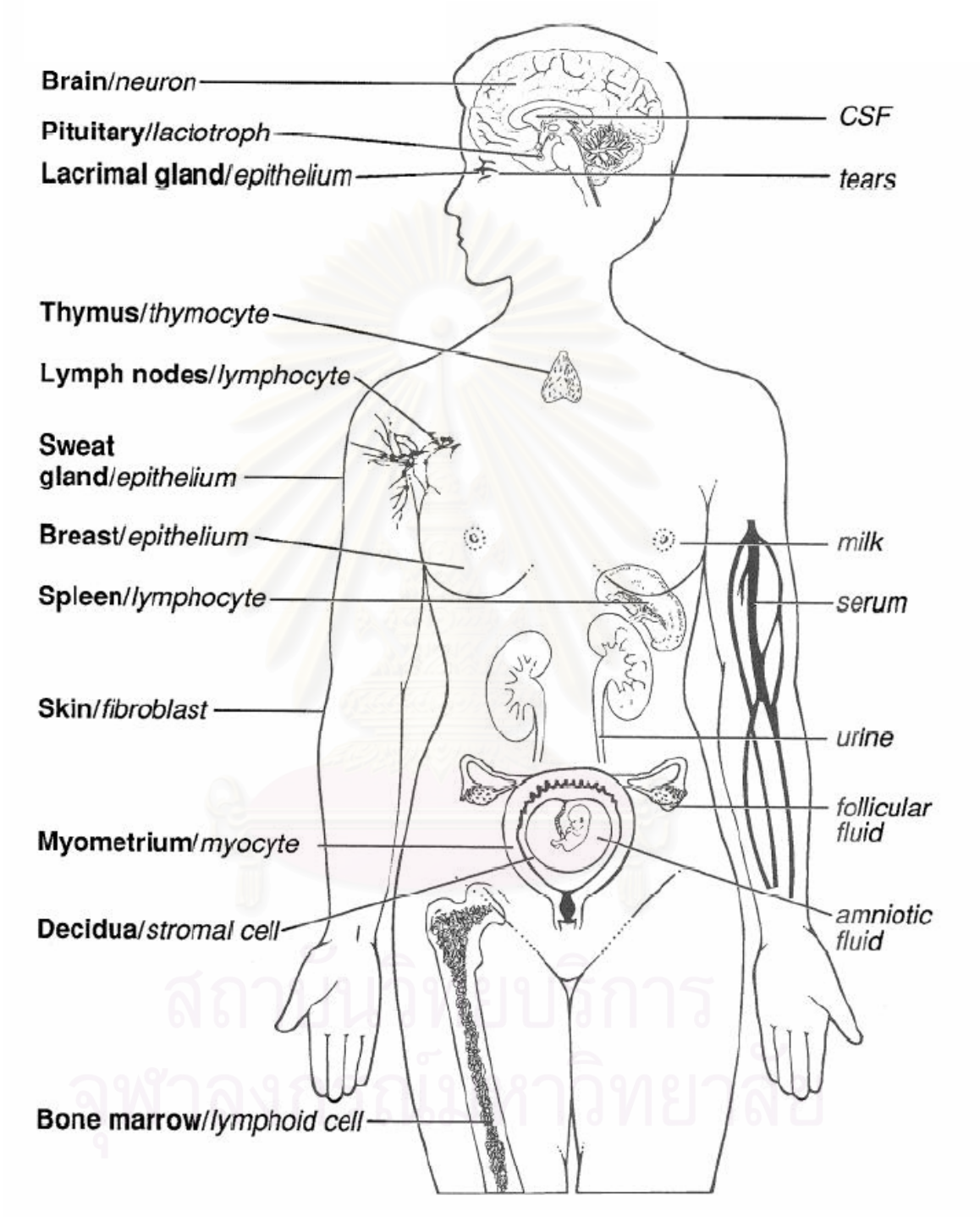
ภาวะขาด prolactin

อาจพบเป็นส่วนหนึ่งของโรคต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งมีการขาดฮอร์โมนหลายชนิดจากต่อมใต้สมองเช่น Sheehan's syndrome อาการและอาการแสดงจึงอาจเป็นอาการที่เกิดจากการขาด prolactin เองหรือจากการขาดฮอร์โมนต่อมใต้สมองอื่นๆ อย่างไรก็ตามมีรายงานการพบผู้ป่วยหญิงที่ขาด prolactin โดยไม่ขาดฮอร์โมนอื่นจากต่อมใต้สมอง ผู้ป่วยดังกล่าวมีภาวะมีบุตรยากและไม่สามารถให้นมบุตรได้หลังคลอด(10,11)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อวัยวะอื่นนอกจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่สามารถสร้างและหลั่ง prolactin ได้

Prolactin ซึ่งพบได้ในสารน้ำส่วนต่างๆ ของร่างกาย



ภาพที่ 5 การสร้าง prolactin จากอวัยวะอื่นนอกต่อมใต้สมอง(3)

ภาวะ hyperprolactinemia

ภาวะ hyperprolactinemia เกิดขึ้นจากหลายสาเหตุดังตารางที่ 1 โดยกลไกที่แต่ละสาเหตุทำให้ prolactin สูงขึ้นแสดงดังรูปที่ 6

Physiologic
Pregnancy
Lactation
Stress
Sleep
Coitus
Exercise

Pathologic
Hypothalamic-Pituitary Stalk Damage
Tumors
  Craniopharyngioma
  Suprasellar pituitary mass extension
  Meningioma
  Dysgerminoma
  Hypothalamic metastases
Granulomas
Infiltrations
Rathke's cyst
Irradiation
Trauma
  Pituitary stalk section
  Suprasellar surgery

Pituitary
Prolactinoma
Acromegaly
Macroadenoma (compressive)
Idiopathic
Plurihormonal adenoma
Lymphocytic hypophysitis or parasellar mass
Macroprolactinemia
Surgery
Trauma

Systemic Disorders
Chronic renal failure
Polycystic ovarian disease
Cirrhosis
Pseudocyesis
Epileptic seizures
Cranial radiation
Chest—neurogenic chest wall trauma, surgery, herpes zoster

Pharmacologic
Neuropeptides
Thyrotropin-releasing hormone
PRL-releasing peptide

Drug-Induced Hypersecretion
Dopamine receptor blockers
  Phenothiazines: chlorpromazine, perphenazine
  Butyrophenones: haloperidol
  Thioxanthenes
  Metoclopramide
Dopamine synthesis inhibitors
  α-Methyldopa
Catecholamine depletors
  Reserpine
Cholinergic Agonists
Physostigmine
Antihypertensives
Labetolol
Reserpine
Verapamil
H_2 Antihistamines
Cimetidine
Ranitidine
Estrogens

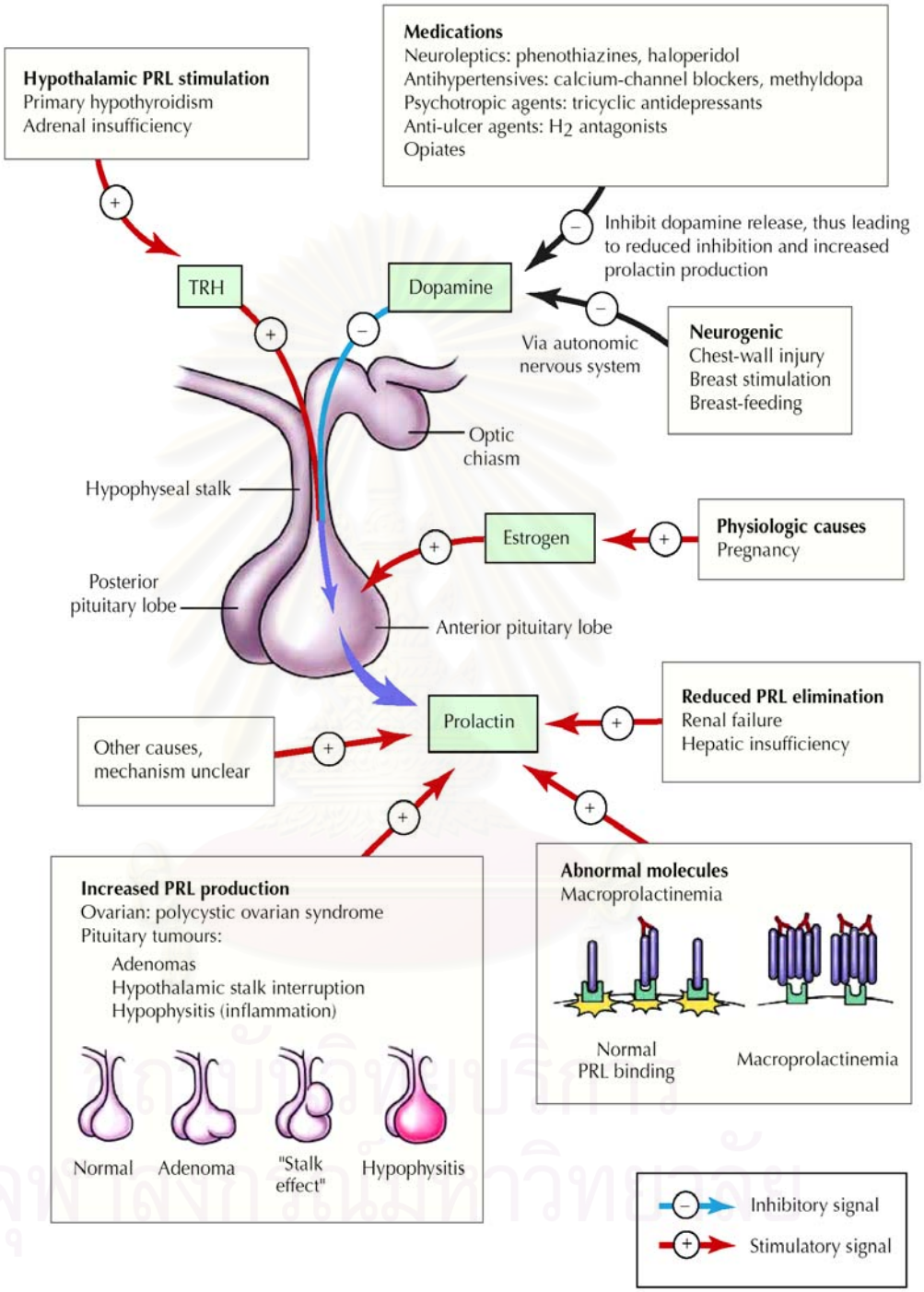
Oral Contraceptives

Oral Contraceptive Withdrawal

Anticonvulsants
Phenytoin
Anesthetics

Neuroleptics
Chlorpromazine
Promazine
Promethazine
Trifluoperazine
Fluphenazine
Butaperazine
Perphenazine
Thiethylperazine
Thioridazine
Haloperidol
Pimozide
Thiothixene
Molindone
Opiates and Opiate Antagonists
Heroin
Methadone
Apomorphine
Morphine
Antidepressants
Tricyclic antidepressants
  Chlorimipramine
  Amitriptyline
Selective serotononin re-uptake inhibitors
  Fluoxetine

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะ hyperprolactinemia (1)



ภาพที่ 6 แสดงสาเหตุและกลไกการเกิดภาวะ hyperprolactinemia (12)

1. พยาธิสภาพบริเวณ hypothalamus และ brain stem

รอยโรคที่บริเวณ hypothalamic pituitary portal system อาจรบกวนไม่ให้ dopamine ผ่านมาถึงต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำให้ prolactin สูงขึ้น รอยโรคดังกล่าวอาจเป็นจาก เนื้องอกกดทับ การเกิดพังผืดรอบบริเวณดังกล่าวหลังการติดเชื้อ หรือภายหลังการฉายแสงบริเวณต่อมใต้สมอง (6) ดังตารางที่ 1

2. polycystic ovarian syndrome(PCOS)

พบว่า 30% ของผู้ป่วย PCOS มีระดับ prolactin สูง กลไกอาจเกิดจากผู้ป่วย PCOS มีระดับ estrogen ในเลือดสูง estrogen ที่สูงในกระแสเลือดจะกระตุ้นการสร้าง prolactin(6)

3. Hypothyroidism

ผู้ป่วย hypothyroidism อาจพบว่ามีระดับ prolactin สูง สาเหตุที่ระดับ prolactin สูงเกิดขึ้นได้จากหลายกลไก กลไกที่สำคัญที่สุดคือ ภาวะขาด thyroid ฮอร์โมนทำให้มีการกระตุ้น thyroid stimulating hormone (TSH) และ thyrotropin releasing hormone (TRH) TRH ที่สูงขึ้นจะกระตุ้นทั้งเซลล์ thyrotroph และเซลล์ lactotroph ทำให้เซลล์ lactotroph สร้าง prolactin มากขึ้น ภาวะ hypothyroidism ยังทำให้การทำลาย prolactin ลดลง และนอกจากนี้ผู้ป่วย hypothyroidism จะมีระดับ estrogen สูงขึ้น มีส่วนในการเพิ่มระดับ prolactin(1)

4. รอยโรคบริเวณหน้าอก และบริเวณไขสันหลังส่วนอก

การกระตุ้นหรือรอยโรคบริเวณหน้าอกจะทำให้มีการนำประสาทผ่านไปตามไขสันหลัง ขึ้นไปที่ hypothalamus ทำให้มีการลดลงของ dopamine

5. Idiopathic hyperprolactinemia

เป็นกลุ่มโรคที่ผู้ป่วยมี prolactin สูงโดยไม่พบสาเหตุชัดเจน ภาวะดังกล่างสาเหตุยังเป็นที่ถกเถียงโดยอาจเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของ tubuloinfundibular hypophyseal system เอง หรืออาจเกิดจาก microadenoma ที่มีขนาดเล็กมาก หรือรายงานผู้ป่วย idiopathic hyperprolactinemia ในอดีตอาจเป็นจากภาวะ macroprolactinemia(6)

โดยมีการรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น idiopathic hyperprolactinemia 41 ราย พบว่าระดับ prolctin เฉลี่ยอยู่ที่ 57 ไมโครกรัม/ลิตร โดยมีเพียง 3 รายที่ prolactin สูงกว่า 100 ไมโครกรัม/ลิตร การติดตามผู้ป่วย 11 ปีพบว่ามี 33 รายที่มี galactorrhea และ/หรือ amenorrhea ระดับ prolactin ลดลงเป็นปกติเองในผู้ป่วย 14 ราย(13)

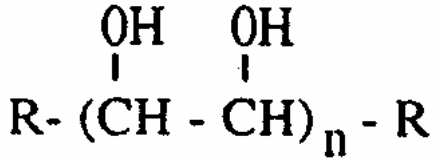
Macroprolactinemia

ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของ macroprolactin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากการจับตัวกันของ monomeric prolactin และ IgG prolactin-IgG complex macroprolactin มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดยาวกว่า prolactin ปกติ ข้อมูลจากหนูทดลองพบว่า prolactin-IgG complex ถูกขับออกจากกระแสเลือดช้ากว่า prolactin ปกติ และไม่สามารถผ่าน capillary membrane ไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะปลายทางได้เนื่องจากมีขนาดโมเลกุลใหญ่(14) ผู้ป่วย macroprolactinemia มักไม่มีอาการจากภาวะ hyperprolactinemia ยกเว้นบางรายงานพบว่าผู้ป่วยอาจมี galactorrhea ได้

การวินิจฉัยภาวะ macroprolactinemia เกณฑ์มาตรฐานคือการตรวจด้วยวิธี gel chromatography แต่ค่อนข้างยุ่งยากและเสียค่าใช้จ่ายมาก วิธีดังกล่าวใช้เกณฑ์การตรวจพบ macroprolactin มากกว่า 50% ของ prolactin ทั้งหมด การตรวจโดยตกตะกอนด้วย polyethylene glycol นิยมใช้เป็นวิธีตรวจคัดกรองเบื้องต้น ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้กำหนดว่าค่า prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงเท่าใดจึงถือว่ามีภาวะ macroprolactinemia แต่การศึกษาส่วนมากจะใช้ เกณฑ์ค่า prolactin ที่ลดลงจากน้อยกว่า 40% หรือ 50% เมื่อเทียบกับค่าเดิม(15)

ภาวะ macroprolactinemia พบในประชากรทั่วไป 0.1-0.2%(16) ในผู้ป่วย macroprolactinemia ที่หลังตกตะกอนด้วย polyethylene glycol ค่าฮอร์โมน prolactin ลดลงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยังเป็นที่ถกเถียงว่าควรทำเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าต่อมใต้สมองหรือไม่ เนื่องจากในบางรายงานพบว่าการผสม polyethylene glycol กับซีรัมอาจทำให้ monomeric prolactin บางส่วนถูกตกตะกอนไปด้วย ทำให้ค่า prolactin ที่วัดได้หลังผสมกับ polyethylene glycol ต่ำกว่าความเป็นจริง(15)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 7 ลักษณะโมเลกุลของ polyethylene glycol(17)

Polyethylene glycol เป็นสาร polymer ที่ละลายน้ำได้ มีลักษณะโมเลกุลดังภาพที่ 7 นิยมใช้ในห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโปรตีนที่ต้องการออกจากสารละลาย มีความเข้มข้นและมีขนาดโมเลกุลแตกต่างกันหลายขนาด เพื่อใช้ตกตะกอนโปรตีนขนาดต่างๆ ขนาดที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปมีตั้งแต่ 1,500 - 35,000 กิโลดาลตัน ที่ความเข้มข้นต่ำโปรตีนขนาดใหญ่จะถูกตกตะกอนได้ดีกลไกที่ polyethylene glycol สามารถแยกโปรตีนที่จำเพาะออกมาอาจเกิดจาก polyethylene glycol จับกับโปรตีนนั้นแล้วทำให้ความสามารถในการละลายน้ำของโปรตีนลดลงจึงตกตะกอนลงมา polyethylene glycol ที่ใช้เพื่อแยก macroprolactin นิยมใช้ขนาดความเข้มข้น 25 %น้ำหนักโมเลกุล 6,000 กิโลดาลตัน (17)

ยาที่มีผลต่อ prolactin

ยาหลายชนิดออกฤทธิ์รบกวน dopamine ไม่ให้มายับยั้งการหลั่ง prolactin ได้แก่

-ยาทางจิตเวชเช่น chlorpromazine, perphenazine, haloperidol ยาทางจิตเวชที่มีผลต่อระดับ prolactin น้อยได้แก่ clozapine และ olanzapine ยาทางจิตเวชที่อาจทำให้ prolactin สูงมากได้แก่ risperidone

-ยารักษาโรคทางเดินอาหารเช่น domperidone, cisapride, metoclopramide ก็มีผลรบกวน dopamine เช่นกัน โดยผลจาก metoclopramide มักทำให้prolactin สูงไม่เกิน 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร(18)

-ยากลุ่ม imipramine และ fluoxetine ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ prolactin ผ่าน serotonin

-estrogen ที่ใช้ในยาคุมกำเนิดและที่ใช้เพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในหญิงวัยหมดประจำเดือนซึ่งเป็นขนาดที่ไม่สูงมากจะมีผลน้อยหรือไม่มีผลต่อระดับ prolactin ขณะที่การให้ estrogen ขนาดสูงเช่นที่ใช้ในผู้ป่วยแปลงเพศจะมีผลทำให้ prolactin สูงได้ 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา verapamil จะมี prolactin สูงขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจากยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน(4)

โรคไตวายเรื้อรัง

ทำให้ระดับ prolactin สูงขึ้นเล็กน้อย โดยมีค่าเฉลี่ยที่ 28 นาโนกรัม/มิลลิลิตร(1)

ภาวะ stress และการผ่าตัด

มีการศึกษาผู้ป่วยหญิง 19 ราย พบว่าขณะได้รับการผ่าตัดดมยาสลบระดับ prolactin สูงขึ้นเฉลี่ยที่ 173 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และค่อยๆลดลงหลังผ่าตัด (6)

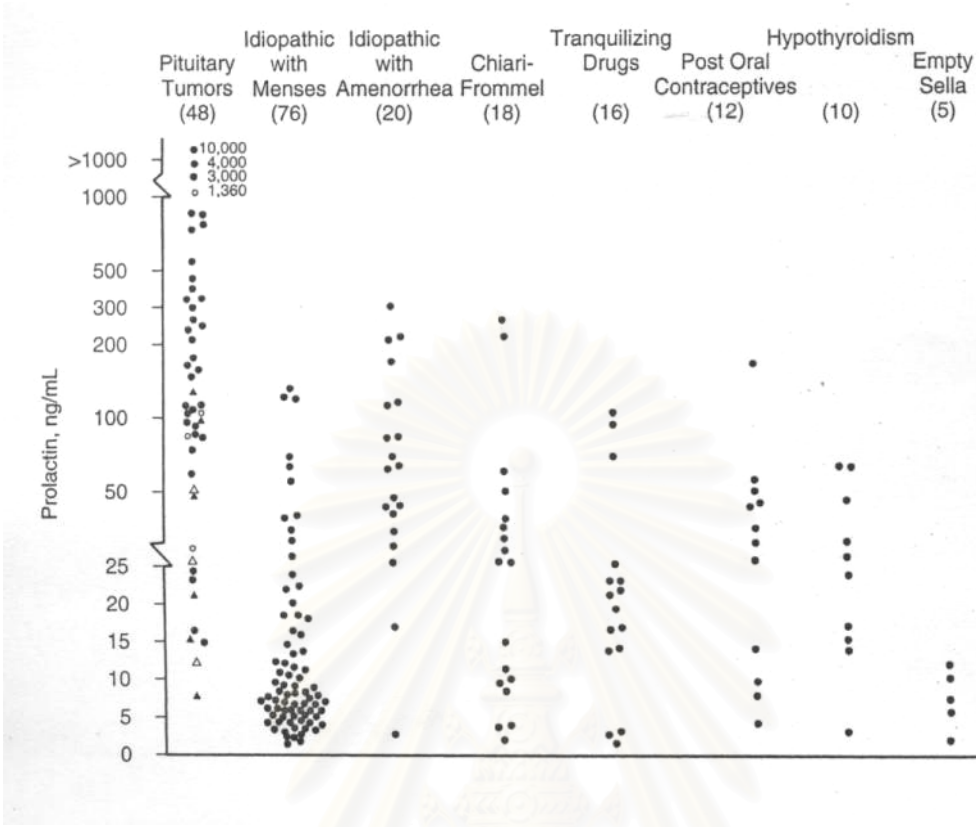
โรคภูมิต้านทานบกพร่อง (Acquire immunodeficiency syndromes)

เนื่องจาก prolactin อาจเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย มีบางการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีระดับ prolactin ในเลือดสูงโดยไม่ได้เกิดจากยา หรือ prolactinoma Montero A. และคณะ(19) ศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี 46 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ติดเชื้อโดยไม่มีอาการ 28 ราย และกลุ่มที่อยู่ระหว่างมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาส 18 ราย พบว่ากลุ่มที่อยู่ระหว่างมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมีระดับ prolactin สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือมีระดับ prolactin เฉลี่ย 28.1นาโนกรัม/มิลลิลิตร กลุ่มที่ติดเชื้อโดยไม่มีอาการเฉลี่ย 13.49 นาโนกรัม/มิลลิลิตร กลุ่มที่อยู่ระหว่างมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสระดับ prolactin จะยิ่งสูงขึ้นในรายที่โรคติดเชื้อมีความรุนแรง

มีหลายการศึกษาพบว่าการหลั่ง dopamine จาก hypothalamus ลดลงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี กลไกความผิดปกติดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน

Prolactin อาจสูงได้จากหลายสาเหตุดังที่กล่าวมา แต่ระดับ prolactin ที่สูงมากๆ เช่น มากกว่า 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร มักไม่พบในสาเหตุอื่นนอกจาก prolactinoma ดังแสดงในภาพที่ 8 (20)

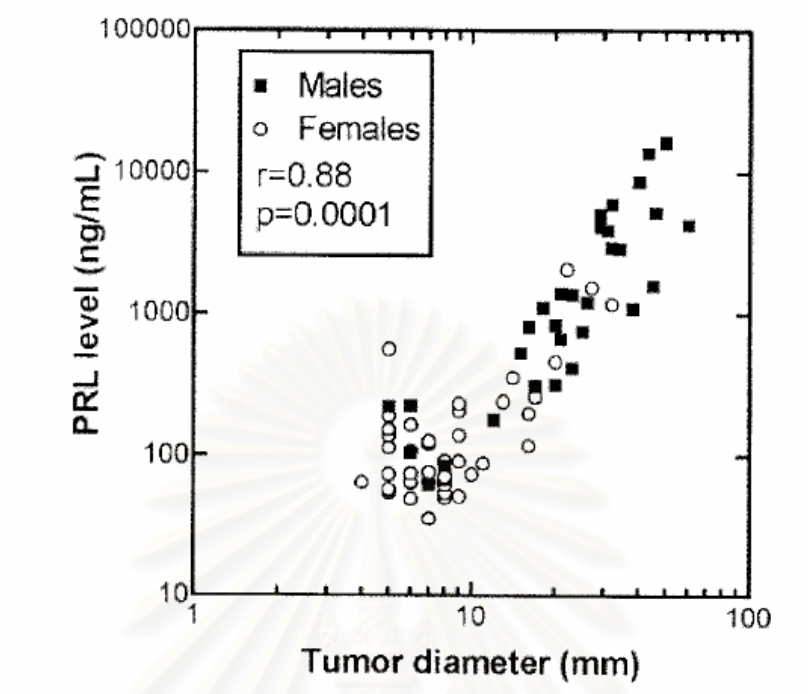
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 8 ระดับ prolactin ที่สูงขึ้นในภาวะต่างๆ(20)

Prolactinoma

เป็นเนื้องอกต่อมใต้สมองที่พบมากที่สุด จากการตรวจชันสูตรในผู้ที่เสียชีวิต ซึ่งไม่เคยมีอาการของโรคต่อมใต้สมองมาก่อน พบอุบัติการณ์ของ prolactinoma 1.5-27% ในจำนวนนี้ 99.97% มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร prolactinoma ที่ขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรหรือ microprolactinoma พบได้บ่อยในผู้ป่วยหญิงอายุ 20-50 ปี microprolactinoma พบในผู้ป่วยหญิงมากกว่าชายในสัดส่วน 20 ต่อ 1 ขณะที่ prolactinoma ที่ขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตรหรือ macroprolactinoma พบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิง(21) ดังแสดงในภาพที่ 9



แผนภูมิที่ 1 ในกลุ่มผู้ป่วย prolactinoma ผู้ป่วยชายมักมีขนาด prolactinoma ใหญ่กว่า 1 เซนติเมตรและมีระดับ prolactin สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยหญิง(21)

ผู้ป่วย macroprolactinoma มักมีค่า prolactin สูงกว่า 250 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในบางรายอาจสูงถึง 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในกรณีผู้ป่วยเนื้องอกต่อมใต้สมองที่มีขนาดก้อนตั้งแต่ 1 เซนติเมตรขึ้นไปแต่ระดับฮอร์โมนสูงไม่มาก เช่นน้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เนื้องอกดังกล่าวอาจไม่ใช่ prolactinoma แต่ prolactin สูงจากก้อนไปกดเบียดไม่ให้ dopamine ผ่านมายับยั้ง prolactin(1)

ในผู้ป่วย microprolactinoma ที่มีข้อบ่งชี้ในการให้การรักษาด้วย estrogen เช่น มีประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ การให้ estrogen มักไม่ทำให้ก้อนขยายขนาดขึ้น การติดตามผู้ป่วย microprolactinoma 18 รายที่ได้รับ estrogen ในรูปยาคุมกำเนิดเป็นเวลาหลายปีพบว่าก้อนไม่ขยายขนาดขึ้น(22)

อาการของ prolactinoma

ผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนมักมาพบแพทย์เนื่องจากประจำเดือนผิดปกติ ขาดประจำเดือน มีน้ำนมไหลผิดปกติหรือมีบุตรยาก โดยมักไม่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงหรือเสียลาน

สายตา เนื่องจากก้อนขนาดใหญ่กดเบียด แต่ในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนอาจมาด้วยอาการของก้อนขนาดใหญ่กดเบียดเสียลานสายตาได้ ผู้ป่วยหญิงที่มี prolactin สูงไม่มากระหว่าง 25-50 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ก็อาจขาดประจำเดือนหรือมีน้ำนมไหลผิดปกติได้

ผู้ป่วยชายมักมาด้วยอาการของก้อนขนาดใหญ่กดเบียดเสียลานสายตาหรือปวดศีรษะ อาการอื่นๆที่พบได้ ได้แก่ มีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ มีบุตรยาก 80-90% ของผู้ป่วยชายที่เป็น prolactinoma จะมีก้อนขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร สาเหตุอาจเนื่องจากผู้ป่วยชายมาพบแพทย์ช้ากว่าผู้ป่วยหญิง

ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นอาจมาพบแพทย์เนื่องจากเจริญเติบโตช้า เข้าสู่วัยรุ่นช้า หรือไม่มีประจำเดือน อาการของก้อนขนาดใหญ่กดเบียดและมีน้ำนมไหลพบได้เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่(21)

การวินิจฉัย prolactinoma

เมื่อตรวจพบ prolactin สูงระหว่าง 25-40 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ควรทำการตรวจ prolactin ซ้ำก่อนจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ prolactin สูง(18) ซักประวัติการรับประทานยาที่มีผลต่อค่า prolactin ตรวจร่างกายเพื่อแยกโรคไตวายเรื้อรัง โรคตับแข็ง และภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน การตรวจทางรังสีวินิจฉัย ควรทำการตรวจเอ็กซ์เรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของต่อมใต้สมองซึ่งมีความไวมากกว่าการเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ microprolactinoma ในภาพเอ็กซ์เรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า T1 มักมีรูปร่างกลม ขอบเขตชัดเจน มีความเข้มของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าต่ำกว่าต่อมใต้สมองที่อยู่รอบๆ (hyposignal intensity) ในรายที่เป็น macroprolactinoma อาจพบว่ามีการกดเบียดโครงสร้างที่อยู่รอบๆ

โดยทั่วไประดับฮอร์โมน prolactin จะสูงตามขนาดของ prolactinoma ในบางกรณีที่ระดับ prolactin สูงมากๆการตรวจด้วยวิธี immunoradiometric assay (IRMA) หรือ chemiluminometric assay (ICMA) จะให้ผลต่ำกว่าความเป็นจริงหรือเรียกว่า hook effect การแก้ไขภาวะดังกล่าวทำได้โดยนำซีรัมของผู้ป่วยไปทำให้ความเข้มข้นลดลงโดยผสมซีรัมมาตรฐานที่อยู่ในชุดน้ำยาตรวจอีก 10 หรือ 100 เท่าแล้วทำการตรวจระดับ prolactin ซ้ำ(1)

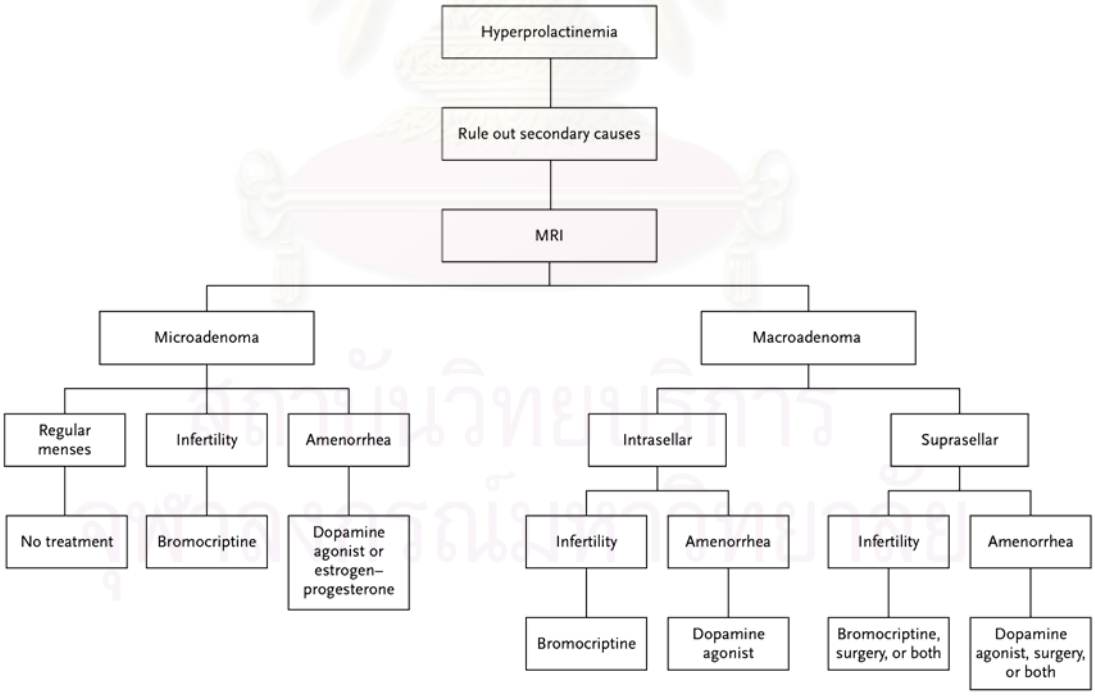
การรักษา prolactinoma

Microprolactinoma แม้ไม่ได้รับการรักษามักไม่ขยายขนาดกลายเป็น macroprolactinoma โดยการติดตามผู้ป่วย microprolactinoma ที่ไม่ได้รับการรักษา139 รายเป็นเวลา 2-8 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 9 รายหรือ 6.5%ที่ก้อนขยายขนาดเป็น macroprolactinoma(21)

ข้อบ่งชี้ในการรักษาได้แก่ ผู้ป่วยมี prolactin สูงส่งผลรบกวนฮอร์โมนอื่นๆ ทำให้ผู้ป่วยมีประจำเดือนผิดปกติ มีน้ำนมไหล หย่อนสมรรถภาพทางเพศ หรือก้อนมีขนาดใหญ่กดเบียดอวัยวะข้างเคียง การรักษาหลักได้แก่ การใช้ยากลุ่ม dopamine agonist การรักษาอื่นได้แก่ การผ่าตัด ฉายแสง หรือติดตามผู้ป่วยในรายที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา

ผู้ป่วย microprolactinoma ที่มีประจำเดือนมาปกติ ไม่มีน้ำนมไหล และไม่มีอาการจากการกดเบียดของก้อน อาจติดตามผู้ป่วยโดยทำเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าต่อมใต้สมอง 1-2 ครั้งในระยะ 1-2 ปีและติดตามระดับ prolactin เป็นระยะๆ ระดับ prolactinที่ไม่สูงขึ้นมักสัมพันธ์กับการที่ก้อนไม่โตขึ้น เมื่อพบว่าระดับ prolactin สูงขึ้นควรทำเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าต่อมใต้สมองซ้ำและพิจารณาเริ่มการรักษา

Macroprolactinoma ต้องให้การรักษาทุกรายเนื่องจากมีแนวโน้มที่ก้อนจะโตขึ้นและกดเบียดอวัยวะข้างเคียง(21) แนวทางการรักษา prolactinoma สรุปได้ดังภาพที่ 10



ภาพที่ 9 แนวทางการรักษา prolactinoma(18)

การรักษาด้วยยา

Bromocriptine

bromocriptine (2-bromo-α-ergocriptine mesylate) เป็นอนุพันธ์ของ ergot ที่จับและกระตุ้น dopamine 2 receptor มีผลต่อเซลล์ที่สร้าง prolactin ปกติและเซลล์ที่เป็นเนื้องอก ระดับยาจะสูงสุดในซีรัม 3 ชม.หลังรับประทานยา และระดับจะลดลงจนวัดไม่ได้ที่ 11-14 ชม. ในผู้ป่วยแต่ละรายการตอบสนองโดยมีการลดลงของระดับ prolactin จะแตกต่างกันไป แม้ในรายที่มีระดับ prolactin ในเลือดเท่ากัน bromocriptine ออกฤทธิ์ลดการสร้าง prolactin mRNA ,DNA ลดการแบ่งตัวของเซลล์ lactotroph ในระยะแรกหลังได้รับยาจะมีการลดลงของ prolactin secretory granule ระยะต่อมาอาจทำให้เซลล์ lactotroph มี vacuolization และ fragmentation มีการทดลองให้ยาเพียง 2 สัปดาห์แล้วหยุดยา 1 สัปดาห์พบว่าเซลล์เนื้องอกจะกลับมาเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการให้ยาเป็นระยะเวลานานแล้วหยุดยาจะไม่พบการโตใหม่อย่างรวดเร็วของเนื้องอก(23)

bromocriptine ทำให้ประจำเดือนและการตกไข่กลับมาปกติใน 80-90% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา และมีระดับ prolactin ปกติ 70-80% ของผู้ป่วย คือในผู้ป่วยบางรายระดับ prolactin อาจยังค่อนข้างสูงแต่ผู้ป่วยก็สามารถมีประจำเดือนกลับมาเป็นปกติหลังได้รับการรักษา(23)

ในด้านประสิทธิภาพในการลดขนาด prolactinoma มีรายงานผู้ป่วย macroprolactinoma 112 รายพบว่า 45 รายหรือ 40.2% เนื้องอกลดขนาดลงกว่า 50% ผู้ป่วย 32 รายหรือ 28.6% งอกลดขนาดลง 25-50% ผู้ป่วย 14 รายหรือ 12.5% งอกลดขนาดลงจากเดิมน้อยมากคือน้อยกว่า 25% และ 21 รายหรือ 18.7% ขนาดเนื้องอกไม่เปลี่ยนแปลง รายงานการตอบสนองของ microprolactinoma มีอัตราใกล้เคียงกับในกลุ่ม macroprolactinoma(23)

ระยะเวลาที่เนื้องอกจะมีขนาดเล็กลงตอบสนองต่อยาแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย บางรายก้อนเล็กลงอย่างรวดเร็ว โดยพบว่าการตรวจลานสายตาดีขึ้นใน 24-72 ชม. การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าต่อมใต้สมองที่ 2 สัปดาห์พบว่าขนาดก้อนเล็กลงชัดเจน ในบางรายการทำเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ 6 สัปดาห์พบการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก โดยรวมการทำเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ 6-12 เดือนจึงพบการเปลี่ยนแปลงชัดเจน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา bromocriptine เป็นเวลาหลายปีพบว่าขนาดของก้อนยังเล็กลงจากเดิมต่อเนื่องหลัง 1 ปีไปแล้วจนถึงหลายปี(24)

ขนาดก้อนที่เล็กลงทำให้การตรวจลานสายตาดีขึ้นใน 80-90% ของผู้ป่วย ในผู้ป่วยบางรายที่ลานสายตาไม่ดีขึ้นเกิดเนื่องจากเนื้องอกกดทับเส้นประสาทอยู่นานทำให้มีการเสียอย่างถาวรของเส้นประสาท กรณีดังกล่าวถ้าการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบว่าขนาดก้อนเล็กลงแล้วแต่ลานสายตายังไม่ดีขึ้น การผ่าตัดเนื้องอกออกก็จะไม่ช่วยให้ลานสายตาดีขึ้น

การตอบสนองต่อ bromocriptine โดยการลดขนาดของก้อนและ prolactin อาจไม่สอดคล้องกันมากนัก คือในบางรายระดับ prolactin อาจลดลงเป็นปกติ แต่ขนาดก้อนลดลงไม่มาก ไม่ขณะที่บางรายเนื้องอกลดขนาดหายไปแต่ระดับ prolactin ลดลงไม่ถึงเกณฑ์ปกติ แต่โดยรวมระดับ prolactin มักลดลงก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงขนาดก้อน และระดับ prolactin ที่ไม่ค่อยลดลงมักควบคู่ไปกับการไม่ตอบสนองของขนาดก้อน(24)

Carbergoline

มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดนาน สามารถให้โดยการรับประทานสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ยาออกฤทธิ์ลดระดับ prolactin ตั้งแต่ 2-8 ชั่วโมงหลังเริ่มยา และยังคงมีฤทธิ์ลดระดับ prolactin อยู่นานถึง 5 วัน carbergoline มีผลข้างเคียงน้อยกว่า bromocriptine และมีประสิทธิภาพในการรักษา prolactinoma เท่าเทียมกันหรือดีกว่า bromocriptine มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย carbergoline และ bromocriptine แบบปกปิด 2 ทาง ในผู้ป่วยหญิง 459 รายเป็นเวลา 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ carbergoline มี prolactin ลดลงเป็นปกติ 83% ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจนต้องหยุดยา 3% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ bromocriptine มี prolactin ลดลงเป็นปกติ 59% ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจนต้องหยุดยา 12%(23)

Quinagolide

เป็นยา dopamine agonist ชนิดที่ไม่ใช่ ergot มีประสิทธิภาพในการรักษา prolactinoma และทำให้เกิดผลข้างเคียงใกล้เคียงกับยา bromocriptine และยา pergolide ผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา bromocriptine อาจตอบสนองต่อยา quinagolide(23)

Pergolide

เป็นยาที่เดิมใช้รักษาโรคพาร์กินสัน การศึกษาพบว่า pergolide มีประสิทธิภาพในการรักษา prolactinoma และทำให้เกิดผลข้างเคียงใกล้เคียงกับยา bromocriptine ขนาดยาที่ใช้คือ 50-250 มิลลิกรัม/วัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาของสหรัฐ (United States Food and Drug Administration) ไม่ได้ให้การรับรองการใช้ pergolide เพื่อรักษา prolactinoma(24)

ประสิทธิภาพของยา dopamine agonist แต่ละชนิดในการรักษา prolactinoma แสดงดังตารางที่ 2 และ 3

Dopamine agonist	No. of cases	Tumor size reduction (%)			
		>50	25–50	<25	No change
Bromocriptine	112	40.2	28.6	12.5	18.7
Pergolide	61	75.4	9.8	8.2	6.5
Quinagolide	105	48.1	20.2	17.3	14.4
Cabergoline	320	28.4	28.4	14.8	28.4

ตารางที่ 2 การตอบสนองของขนาด prolactinoma ต่อ dopamine agonist ชนิดต่างๆ(23)

Dopamine agonist	Total	No. with normal PRL	% with normal PRL
Bromocriptine	997	757	76
Pergolide	98	85	87
Cabergoline	612	544	89

ตารางที่ 3 การตอบสนองของระดับ prolactin ต่อ dopamine agonist ชนิดต่างๆ(24)

<u>การผ่าตัด</u>

ผลสำเร็จของการผ่าตัดขึ้นกับความชำนาญของศัลยแพทย์และขนาดของก้อน อัตราการหายโดยการผ่าตัดซึ่งวัดโดยการมีระดับ prolactin ปกติที่ 1-2 สัปดาห์หลังผ่าตัดใน microprolactinoma จะสูงกว่า macroprolactinoma คือ microprolactinoma หาย 973 รายจาก 1,321 ราย (73.7%) และ macroprolactinoma 415 จาก 1,279 ราย (32.4%)

การกลับมีค่าฮอร์โมน prolactin สูงขึ้นอีกหลังผ่าตัดมักเป็นในช่วง 1 ปีแรกหลังผ่าตัด โดยอัตราการกลับเป็นซ้ำจากรายงานเดียวกันพบ 21% ใน microprolactinoma และ 19.8% ใน macroprolactinoma โดยรวมอัตราการหายขาดในผู้ป่วย microprolactinoma จากการผ่าตัด 50 - 60% และ macroprolactinoma 25%(21)

การฉายแสง

เนื่องจากการรักษาด้วยยาและการผ่าตัดในผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ผลการรักษาดี การฉายแสงไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากใช้เวลาหลายปีกว่าการรักษาจะได้ผล โดยมีผู้ป่วยน้อยกว่าหนึ่งในสามที่มี prolactin ลดลงเป็นปกติ และในระยะยาวยังทำให้มีการขาดฮอร์โมนอื่นๆของต่อมใต้สมอง

Gamma knife เป็นการฉายแสงที่สามารถจำกัดบริเวณที่ต้องการได้แม่นยำ ปัจจุบันยังไม่ค่อยมีการใช้เพื่อรักษา prolactinoma อาจพิจารณาใช้รักษาในรายที่ยังมีเนื้องอกเหลือหลังการผ่าตัด และผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยา dopamine agonist ไม่สามารถรับประทานยาได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ค.ศ.1981 Whittacker และคณะ(25) ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาในหญิงตั้งครรภ์ พบผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปีมีสุขภาพแข็งแรงและมีประจำเดือนปกติ มีระดับฮอร์โมน prolactin ก่อนตั้งครรภ์อยู่ระหว่าง 800-1400 ไมโครยูนิต/ลิตร (น้อยกว่า 430 ไมโครยูนิต/ลิตร) ซึ่งสามารถตั้งครรภ์และคลอดปกติ หลังคลอดได้รับการตรวจเอ็กซเรย์ tomograghy หรือภาพเอ็กซเรย์ตัดขวาง ไม่พบความผิดปกติของต่อมใต้สมอง เมื่อทำการการตรวจด้วยวิธี gel filtration chromatography (GFC) พบว่ามี macroprolactin (ขนาด 150 กิโลดาลตัน) อยู่ประมาณ 90% ของฮอร์โมน prolactin ในเลือด

ค.ศ.1982 Anders และคณะ(26) รายงานผู้ป่วยหญิงภาวะมีบุตรยากอายุ 37 ปี พบว่ามีระดับฮอร์โมน prolactin สูง แต่มีประจำเดือนปกติ การตรวจเอ็กซเรย์ tomograghy ของต่อมใต้สมองปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา bromocriptine ขนาด 7.5 mgนาน 1 ปี ฮอร์โมนลดลงเป็นปกติ ต่อมาได้หยุดยาดังกล่าวระดับฮอร์โมน prolactin เพิ่มขึ้นเป็น 118 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อทำการตรวจด้วยวิธี GFC พบว่ามี macroprolactin ประมาณ 55% ของฮอร์โมน prolactin ในเลือด และต่อมาผู้ป่วยสามารถตั้งครรภ์โดยไม่ได้รับการรักษา

ค.ศ.1985 Jackson และคณะ(27) รายงานผู้ป่วยหญิง 5 ราย ที่มีฮอร์โมน prolactin สูงแต่มีประจำเดือนปกติ พบว่าสามารถตั้งครรภ์และคลอดปกติ 3 ราย การตรวจด้วยวิธี GFC พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับ macroprolactin มากกว่า 90% ของฮอร์โมน prolactin ในเลือด เมื่อนำ macroprolactin ไปตรวจสอบการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนที่ระดับเซลล์ในห้องทดลอง พบว่าออกฤทธิ์ได้น้อยกว่า monomeric prolactin

ค.ศ.1989 Jackson และคณะ(28) ได้เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน prolactin ขณะตั้งครรภ์ในหญิงที่มีภาวะ macroprolactinemia 2 รายซึ่งมีค่าฮอร์โมนก่อนตั้งครรภ์เท่ากับ 35 และ 49 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ กับ หญิงตั้งครรภ์ปกติ 5 ราย พบว่าหญิงที่มีภาวะ macroprolactinemia มีค่าฮอร์โมน prolactin ในไตรมาสที่ 3 เท่ากับ 127 และ 101 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติซึ่งมีค่าเฉลี่ย 180±45นาโนกรัม/มิลลิลิตร และหญิงทั้งคู่มีสัดส่วนของmacroprolactinในเลือดสูงใกล้เคียงเดิมตลอดการตั้งครรภ์ และ Ian Fraser และคณะ (29) ได้ทำการศึกษา หญิงที่มีภาวะ macroprolactinemia 2 ราย ในแง่การตอบสนองของฮอร์โมน prolactin ต่อสิ่งกระตุ้น พบว่า macroprolactin มีการเพิ่มขึ้นในขณะการตั้งครรภ์และหลังจากการ

กระตุ้นด้วย Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) น้อยกว่า monomeric prolactin และไม่มีการเพิ่มขึ้นในขณะให้นมบุตร ในขณะที่ monomeric prolactin เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่าในขณะให้นมบุตร

ค.ศ.1992 Hattori และคณะ(30) ทำการศึกษา ผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม idiopathic hyperprolactinemia 20 ราย กลุ่มที่มี prolactin สูงแบบมีสาเหตุ เช่น พยาธิสภาพบริเวณต่อมใต้สมอง ภาวะ hypothyroid และตั้งครรภ์ 33 ราย และกลุ่มที่ 3 หญิงสุขภาพแข็งแรงที่มีฮอร์โมน prolactinปกติ 50 ราย พบว่าในกลุ่ม idiopathic hyperprolactinemia 20 ราย หลังจากนำซีรัมไปตกตะกอนด้วยสาร polyethylene glycol (PEG) แล้ว มี 5 รายที่ฮอร์โมน prolactin หลังถูกตกตะกอนมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือมากกว่า 2SD เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีฮอร์โมน prolactin สูงแบบมีสาเหตุและกลุ่มที่ฮอร์โมน prolactin ไม่สูง เมื่อนำซีรัมไปตรวจด้วยวิธี GFC พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ macroprolactinemia และพบ anti-prolactin antibody ชนิด k immunoglobulin (IgG)

ค.ศ.1996 Hattori และคณะ(31) ทำการศึกษาภาวะ macroprolactinemia ในหญิงตั้งครรภ์ จากการตรวจซีรัมของหญิงตั้งครรภ์ 105 รายโดยใช้วิธีตกตะกอนด้วย polyethylene glycol พบว่ามีภาวะmacroprolactinemia 3 ราย และส่วนใหญ่เกิดจากการจับตัวของ monomeric prolactin (23 กิโลดาลตัน) กับ IgG เนื่องจาก macroprolactin มีขนาด 150 กิโลดาลตัน ซึ่งใกล้เคียงกับขนาดของ IgG และการใส่ซีรัมของผู้ป่วยลงใน column gel ที่มี antibody ต่อ IgG พบว่าฮอร์โมน prolactin ของผู้ป่วยถูกจับไว้ใน column gelปริมาณมาก ส่วนอีก 1 ราย macroprolactin มีขนาด 230 กิโลดาลตันและไม่ถูกจับไว้ใน column gel เชื่อว่า macroprolactin มีโครงสร้างได้หลายแบบ

ปี ค.ศ.1999 Olukoga และคณะ(32) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย188 คนเป็นหญิง 175 คน ชาย 13 คนที่มีค่าฮอร์โมน prolactin สูงกว่า 430 ไมโครยูนิต/ลิตร (460-17,600) การตกตะกอนฮอร์โมน prolactin ด้วย polyethylene glycol โดยใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิม พบความชุกของภาวะดังกล่าว 17 ใน 105 คน เป็นหญิง 15 คน ชาย 2 คนหรือประมาณ 15% การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในทั้ง 17 รายพบ microadenoma 3 ราย ผู้ป่วย 3 รายดังกล่าวเป็นหญิง มีระดับ prolactin หลังตกตะกอนด้วย polyethylene glycol อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ปี ค.ศ.2001 Leslie และคณะ(33) ได้ศึกษาความชุกของภาวะ macroprolactenemia โดยศึกษาผู้ป่วยหญิงที่มีฮอร์โมน prolactin สูงกว่า 700 ไมโครยูนิต/ลิตร 1,225 คนโดยวิธีตกตะกอนด้วย polyethylene glycol โดยใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิม พบความชุก 26% เมื่อทำการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย 55 รายพบว่าไม่มีอาการที่เกิดจาก prolactin สูงและการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง 52 ราย การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

สมอง 3 รายพบเพียง 3 รายจากการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและ 1 รายจากการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ที่มีความผิดปกติคือมี pituitary microadenoma

ค.ศ.2001 LIra และคณะ(14) ศึกษาหญิงตั้งครรภ์ 209 รายโดยใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 55% เมื่อเทียบกับค่าเดิม หลังผสมกับ polyethylene glycol พบภาวะ macroprolactinemia 8 ราย หรือ 3.8% ใน 8 รายพบว่า 5 ราย macroprolactin เกิดจาก anti-prolactin antibodies เปรียบเทียบระดับ prolactin ในกลุ่มที่ macroprolactin เกิดจาก anti-prolactin antibodies และกลุ่มที่ไม่มี antibodies พบว่ากลุ่มทีมี antibodies มีระดับ prolactin รวมสูงกว่า มีระดับ prolactin อิสระต่ำกว่าซึ่งอธิบายได้ว่า prolactin ที่จับกับ anti-prolactin antibodies มีขนาดโมเลกุลใหญ่ ไม่สามารถกลับไปยับยั้งการหลั่ง prolactin จากต่อมใต้สมองได้

ค.ศ.2002 Smith และคณะ(34) ทำการเปรียบเทียบค่าฮอร์โมน prolactin ที่วัดได้จากชุดน้ำยาตรวจที่ผลิตขายโดยบริษัทต่างๆ 9 บริษัท โดยเทียบค่าที่วัดจากชุดน้ำยาตรวจสำเร็จรูป กับการตรวจด้วยวิธี GFC และ การตกตะกอนด้วย polyethylene glycol พบว่า ชุดน้ำยาตรวจค่าฮอร์โมน prolactin ได้สูงสุด หรือ วัด macroprolactin ได้ค่ามากที่สุดคือ ชุดตรวจ Roche Elecsys รองลงมาคือ Wallac DELFIA, Bayer Immuno-1, Abbott AxSYM, Abbott Architect, DPC Immulite2000, Bayer ACS:180, Bayer Centaur และ Beckman Access ตามลำดับ โดยชุดตรวจ Roche Elecsys ตรวจได้ค่าฮอร์โมน prolactin มากกว่า Beckman Access ประมาณ 2.3-7.8 เท่า

ค.ศ.2002 Kasic และคณะ(16) ศึกษาผู้ป่วย macroprolactinemia 106 ราย พบว่าฮอร์โมน prolactin จากกลุ่มศึกษามีค่าเฉลี่ย 61±66 นาโนกรัม/มิลลิลิตร มีประมาณ 8.5%ที่ระดับสูงกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วย 81/106 รายได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ส่วนใหญ่คือ 78 % ไม่พบความผิดปกติ มีรายงานการพบความผิดปกติ ได้แก่ microadenoma 3 ราย macroadenoma 2 ราย intrasellar pituitary cyst 5 ราย และ arachnoidocele 8 ราย ซึ่งทั้ง 5 รายที่เป็น pituitary adenomaได้รับการผ่าตัด ผลพยาธิวิทยาเข้าได้กับ prolactinoma 2 ราย mixed prolactin-growth hormone secreting adenoma 2 รายและ growth hormone secreting adenoma 1 ราย การตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วย prolactinoma ไม่พบ macroprolactin ในชิ้นเนื้อ ซึ่งแสดงว่าการเกิด macroprolactin อาจจะเกิดจากการสร้างบริเวณนอกต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วย macroprolactinemia 106 รายมี 45 รายที่ได้รับการรักษาโดยยา dopamine agonist ในจำนวนนี้มี 21 รายที่ยาสามารถทำให้ระดับ prolactin ลดลงเป็นปกติ ผู้ป่วย macroprolactinemia 42 รายถูกติดตามเป็นเวลา 2-7 ปีโดยไม่ได้รับการรักษาพบว่าระดับ prolactin จะสูงค่อนข้างคงที่ตลอดหลายปี

ค.ศ.2002 Guitleman และคณะ(35) ศึกษาผู้ป่วย 11 รายที่มีฮอร์โมน prolactin สูงแต่ไม่มีอาการที่ผิดปกติ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองพบว่ามีเพียง 1 รายที่

พบว่ามีต่อมใต้สมองโตเล็กน้อย และเมื่อตรวจด้วยวิธี GFC พบว่า มีภาวะ macroprolactinemia 3 ราย มี macroprolactin สูงร่วมกับ big prolactin 3 ราย และ อีก 4 รายมี monomeric prolactin สูง ซึ่งการตรวจวิเคราะห์ฮอร์โมน prolactin ดังกล่าว พบว่ามีคาร์โบฮัยเดรต มาจับอยู่กับฮอร์โมน prolactin เรียกว่า glycosylated prolactin สรุปว่าผู้ป่วยที่มีฮอร์โมน prolactin สูงแต่ไม่มีลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กัน อาจเกิดจากภาวะ macroprolactinemia หรือ ภาวะที่มี glycosylated prolactin ที่สูง การวัดการออกฤทธิ์ของ prolactin ซึ่งทำโดยการวัดความสามารถที่ prolactin จะกระตุ้นให้เซลล์เพาะเลี้ยง Nb2 lymphoma เจริญเติบโต พบว่า glycosylated prolactin มีความสามารถในการกระตุ้นเซลล์เพาะเลี้ยงน้อยกว่า non-glycosylated prolactin

Mounier และคณะ(36) ศึกษาผู้ป่วย prolactinoma 13 ราย ซึ่งมีระดับ prolactin ตั้งแต่ 100-1,539 นาโนกรัม/มิลลิลิตร พบภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วย 5 รายโดยการตรวจซีรัมด้วยวิธี GFC แต่ไม่พบ anti-prolactin antibody ซึ่งอาจอธิบายว่า macroprolactin สร้างมาจาก prolactinoma โดยอาการ อาการแสดง และระดับ prolactin ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน การตรวจทางพยาธิวิทยาต่อมใต้สมองของผู้ป่วย macroprolactinemia ที่ไม่พบ anti-prolactin antibodies 1ราย พบว่ามีปริมาณ prolactin สะสมในเซลล์ prolactinoma มากกว่า prolactinoma ทั่วไป

Strachan และคณะ(15) ศึกษาผู้ป่วยที่มีฮอร์โมน prolactin สูง 273 ราย พบภาวะ macroprolactinemia 58 ราย (21%) โดยใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 50% เมื่อเทียบกับค่าเดิมภายหลังจากการผสมกับ polyethylene glycol ลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่มีฮอร์โมน prolactin สูงโดยทั่วไป ในผู้ป่วย 58 รายดังกล่าวมี 36 รายที่ได้รับการเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองพบว่า 29 ต่อมใต้สมองมีลักษณะปกติ อีก 6 รายมีเนื้องอกต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดย 5 รายเนื้องอกมีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร อีก1 รายเป็น pineal cyst ผู้ป่วย macroprolactin 12 รายได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist เนื่องจากมีน้ำนมไหล หรือประจำเดือนขาดหรือมาไม่สม่ำเสมอ หลังได้รับยาผู้ป่วยทุกรายหายจากมีน้ำนมไหลผิดปกติ ผู้ป่วย 5 ใน 8 รายมีประจำเดือนกลับมาปกติ ผู้ป่วยทุกรายมีระดับ prolactin ลดลง โดยลดลงทั้งส่วนที่เป็น monomericprolactin และ macroprolactin

Schepper และคณะ(37) ศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia โดยใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 50% เมื่อเทียบกับค่าเดิม หลังผสมกับ polyethylene glycol 50 ราย พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก prolactin-IgG complex โดยตรวจพบในผู้ป่วย 46 ราย (92%) ผู้ป่วยกลุ่มที่ prolactin สูงโดยไม่ได้เกิดจาก prolactin-IgG complex พบว่ามีน้ำนมไหลผิดปกติมากกว่า

ในกลุ่มที่เกิดจาก prolactin-IgG complex ไม่พบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิค และระดับ prolactin ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Suliman และคณะ(38) ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าฮอร์โมน prolactin หลังจากการตกตะกอนด้วยสาร polyethylene glycol ในผู้ป่วย 3 กลุ่มคือ กลุ่ม macroprolactinemia 21 ราย กลุ่มที่มีระดับฮอร์โมน prolactin สูงแบบมีสาเหตุ 42 ราย และ กลุ่มที่มีระดับฮอร์โมน prolactin ปกติ 110 ราย โดยใช้ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิม พบว่า ในกลุ่ม macroprolactinemia ค่าฮอร์โมน prolactin ลดลงจาก 1524±202 ไมโครยูนิต/ลิตร เหลือเป็น 202±27 ไมโครยูนิต/ลิตร กลุ่มฮอร์โมน prolactin สูงแบบมีสาเหตุจาก 2096±233 ไมโครยูนิต/ลิตร เหลือเป็น 705±190 ไมโครยูนิต/ลิตร และมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในกลุ่มที่ฮอร์โมน prolactin ปกติคือ 78-564 ไมโครยูนิต/ลิตร เหลือเป็น 70-403 ไมโครยูนิต/ลิตร และยังพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีฮอร์โมน prolactin สูงแบบมีสาเหตุนั้นมีอุบัติการณ์ของการขาดประจำเดือน และ มีน้ำนมไหลพบสูงกว่ากลุ่มที่เป็น macroprolactinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Hauache และคณะ(2) ศึกษาผู้ป่วย 113 รายเป็นหญิง 104 ราย ชาย 9 รายในปี ค.ศ.2002 โดยวิธีตกตะกอนด้วย polyethylene glycol ใช้ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac ใช้เกณฑ์ค่าที่ลดลงเหลือน้อยกว่า 30% เมื่อเทียบกับค่าเดิม พบความชุกของภาวะ macroprolactinemia 46% ในจำนวนผู้ป่วย macroprolactinemia 52 ราย การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง หรือตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ microadenoma หรือ macroadenoma รวม 11 ราย ผู้ศึกษาสรุปว่ายังควรทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยในผู้ป่วยที่พบว่ามี prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia บริเวณหลอดเลือดดำ cavernous หลังการผ่าตัด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study)

ประชากร

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในโดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ต่อไปนี้เข้ามาในการศึกษา

ประชากรกลุ่มศึกษา (Study population)

<u>เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา (Inclusion criteria)</u>

ผู้ป่วยของ รพ.จุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีค่าฮอร์โมน prolactin สูงกว่า 25ng/dl โดยผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมโครงการ

<u>เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)</u>

1.เป็นผู้อยู่ระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

2.มีค่าฮอร์โมน prolactin สูงเนื่องจากได้รับการฉีดฮอร์โมนเพื่อรักษาภาวะมีบุตรยาก

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control group)

รวบรวมจากผู้ที่มาตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยโรคอื่นที่ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ prolactin เช่น เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และไม่ได้รับประทานยาที่รบกวนระดับ prolactin โดยทุกรายมีค่าฮอร์โมน prolactin อยู่ในเกณฑ์ปกติคือน้อยกว่า 25ng/dl และผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมโครงการ

การหาขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

สูตร N/group = $$\frac{\left(Z_{\alpha}\sqrt{P_1Q_1} + Z_{\beta}\sqrt{P_2Q_2}\right)^2}{\left(P_1 - P_2\right)^2}$$

Z_{α} = ค่าจากตารางแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนด ระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% มีค่าเท่ากับ1.645 (one-tailed)

Z_β = 0.84 (typeII error = 20%)

จากการศึกษาผู้ป่วย hyperprolactinemia 100 คนเมื่อตรวจด้วยวิธี polyethylene glycol พบภาวะ macroprolactinemia 46 คน

ผู้ป่วย prolactin ปกติทั้ง 110 รายตรวจไม่พบภาวะ macroprolactinemia

P_1 = 100/210 =0.476

P_2 = 54/210 =0.257

$$\text{n/group} = \frac{\left(1.645\sqrt{(0.476)(0.524)} + 0.84\sqrt{(0.257)(0.743)}\right)^2}{(0.219)^2}$$

= 29.43

ดังนั้นจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษา 30 คน

ประชากรกลุ่มควบคุม 30 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

วิธีการศึกษา

1. ประสานงานกับเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการต่อมไร้ท่อเพื่อที่จะหาผู้ป่วยที่นำมาศึกษาโดยดูจากค่า prolactin
2. อธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับโครงการวิจัย
3. ซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และรวบรวมผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย
4. ให้ผู้เข้ารับการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)
5. การเก็บซีรัมผู้ป่วย

   <u>กลุ่มศึกษา</u> เก็บซีรัมผู้ป่วยที่เหลือหลังการตรวจ prolactin ครั้งแรกจากห้องปฏิบัติการไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสและทำการเจาะเลือดผู้ป่วยเพิ่มในกรณีที่ปริมาณซีรัมไม่พอที่จะใช้ในการวิจัย เก็บเลือดใส่ในหลอดแก้วที่ไม่มีสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด ปล่อยให้เลือดแข็งตัวประมาณ 30 นาที ต่อมาปั่นที่ 1,000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 12 นาที แล้วแยกซีรัมนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เช่นเดียวกัน

   <u>กลุ่มควบคุม</u> ทำการเจาะเลือดผู้ป่วย ปั่นแยกเก็บซีรัมไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสด้วยวิธีเดียวกัน
6. เมื่อเก็บรวบรวมได้ครบจำนวนตามขนาดตัวอย่างที่ตั้งไว้ นำซีรัมมาละลายตรวจพร้อมๆกัน โดยระยะเวลาตั้งแต่เก็บซีรัมจนถึงการนำซีรัมมาตรวจไม่เกิน 6 เดือน นำซีรัมมาแบ่ง 2 ส่วน

- ส่วนแรกนำมาตรวจระดับ prolactin โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac เครื่องตรวจ Wallac 1230 Arcus Fluorometer ทำการตรวจ 2 ครั้ง และใช้ค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 ครั้งรายงานเป็นค่า prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol
- ส่วนที่สองนำมา 200 ไมโครลิตร ผสมกับ polyethylene glycol ความเข้มข้น 25 %น้ำหนักโมเลกุล 6000 กิโลดาลตัน 200 ไมโครลิตร ปั่นที่ความเร็วรอบ 9500g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 5 นาที แล้วทำการตรวจ prolactin ซ้ำอีกครั้งโดยใช้ชุดน้ำยาตรวจเดียวกัน ทำการตรวจ 2 ครั้ง และใช้ค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 ครั้งรายงานเป็นค่า prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol
- เปรียบเทียบค่า prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ผู้ป่วยที่มีค่าลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิมถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีภาวะ macroprolactinemia และนำเอาข้อมูลพื้นฐาน อาการและอาการแสดง ผลทางห้องปฏิบัติการ ของทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลประวัติ ตรวจร่างกาย ระดับ prolactin และผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังภาคผนวก

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ตรวจสอบการกระจายข้อมูลของระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol ในกลุ่มศึกษาและในกลุ่มควบคุม โดยใช้ one sample Kolmogorov-Smirnov test ว่ามีการกระจายข้อมูลเป็นปกติหรือไม่ ซึ่งถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวปกติจะรายงานข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) และใช้ parametric test ในการคำนวณทางสถิติ แต่ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวไม่ปกติจะรายงานข้อมูลในรูปมัธยฐาน (median), เปอร์เซ็นไทล์ (percentiles) และใช้ parametric test ในการคำนวณทางสถิติ

2. เปรียบเทียบระดับ prolactin ก่อนเข้าโครงการและระดับ prolactin หลังเก็บซีรัมไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส ซึ่งเก็บไว้ไม่เกิน 6 เดือน ว่าระดับ prolactin มีการลดลงเนื่องจากการเสียสภาพโปรตีนเมื่อระยะเวลาผ่านไปหรือไม่ ตรวจสอบโดยใช้ paired-sample T test

3. เปรียบเทียบการลดลงของระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ทั้งในกลุ่มศึกษาและในกลุ่มควบคุม โดยในกลุ่มศึกษาผู้ป่วยที่มีค่า prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงเหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิม ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีภาวะ macroprolactinemia ในกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการลดลงของระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ โดยใช้ paired-sample T test

4.ในกลุ่มศึกษาเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิคและปัจจัยต่างๆในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ macroprolactinemia ว่ามีปัจจัยใดที่จะสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายนั้นมี prolactin ในเลือดสูงจาก macroprolactin โดยข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) ได้แก่ การวินิจฉัยโรค ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย อาการสำคัญ ประวัติการขาดประจำเดือน การมีน้ำนมไหลผิดปกติ และการตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist จะทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้ไคสแควร์ (Chi Square Test) หรือ ปรับใช้ Fisher exact test ตามความเหมาะสม ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) เช่น ระดับ prolactin และ อายุ จะทดสอบความสัมพันธ์โดย independent sample T test การวิเคราะห์ข้อมูลทำโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5 บริษัท LEAD Technologies สหรัฐอเมริกา การนำเสนอข้อมูลในรูปแผนภูมิใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5 และโปรแกรม Microsoft EXCEL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

ผลการวิจัย

รายละเอียดของประชากรที่ศึกษา

การเก็บข้อมูลได้เริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2547 จนถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2547 ได้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 65 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มศึกษาซึ่งมีค่า prolactin สูง 35 ราย เป็นชาย 3 ราย เป็นหญิง 32 ราย กลุ่มควบคุม 30 ราย เป็นชาย 1 ราย เป็นหญิง 29 ราย

ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจำนวน 35 ราย ระดับ prolactin ต่ำสุดคือ 25.49 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สูงสุด 8,650 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยรายที่ 33 มีระดับ prolactin สูงถึง 8,650 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าข้อมูลที่สูงกว่า Quartile ที่ 3 + 3 Interquatile Range จัดเป็น extreme data จึงได้คำนวณค่าเฉลี่ยโดยตัดผู้ป่วยรายดังกล่าวออกไป ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจำนวน 35 รายมีอายุตั้งแต่ 21-71 ปี อายุเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) 39.15 ± 2.01 ปี เป็นผู้ป่วยที่มีค่า prolactin สูงจากสาเหตุต่างๆดังนี้ microprolactinoma 11 ราย, macroprolactinoma 4 ราย, mixed growth hormone-prolactin secreting adenoma 1 ราย, prolactin สูงจากยา domperidone 2 ราย ,prolactin สูงโดยมีผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยปกติ (prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ) 5 ราย ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้ายเนื่องจากยังไม่ได้ทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัย 7 ราย รอยโรคใกล้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่ไม่ใช่ prolactinoma 5 ราย

ในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่ได้รับการตรวจระดับ prolactin ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนเข้าโครงการ เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่ทราบมาก่อนแล้วว่ามีระดับ prolactin ในเลือดสูงจากการตรวจที่โรงพยาบาลอื่น และถูกส่งต่อเพื่อมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กลุ่มควบคุม 30 ราย ได้รวบรวมจากผู้ที่มาตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยโรคอื่นที่ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ prolactin เช่น เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และไม่ได้รับประทานยาที่รบกวนระดับ prolactin

กลุ่มควบคุมมีอายุตั้งแต่ 36-82 ปีอายุเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) 57.5 ± 1.73 ปีระดับ prolactin ต่ำสุดคือ 1.75 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สูงสุด 10.47 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) 4.22 ± 0.34 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผู้ป่วยรายที่	เพศ	อายุ	การวินิจฉัย	การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
1	หญิง	46	meningioma	MRI-meningioma
2	หญิง	40	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
3	หญิง	26	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
4	หญิง	50	สูงไม่ทราบสาเหตุ	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
5	หญิง	37	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
6	หญิง	25	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
7	หญิง	50	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
8	หญิง	37	microprolactinoma	CT-pituitary adenoma
9	หญิง	27	macroprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
10	หญิง	41	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
11	หญิง	43	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
12	หญิง	39	prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ	CT-normal
13	หญิง	35	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
14	หญิง	21	macroprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
15	หญิง	40	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
16	หญิง	38	prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ	CT-normal
17	หญิง	38	prolactin สูงจากยา domperidone	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
18	หญิง	37	prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ	MRI-normal
19	ชาย	67	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
20	หญิง	30	macroprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
21	หญิง	38	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
22	หญิง	67	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
23	ชาย	30	macroprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
24	หญิง	48	brain metastasis	MRI-multiple brain metastasis
25	หญิง	33	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
26	หญิง	30	prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ	MRI-normal
27	หญิง	43	microprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
28	หญิง	29	langerhans cell histiocytosis	MRI-suprasellar mass
29	หญิง	71	nasopharygeal cancer postradiation	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
30	หญิง	36	microprolactinoma	CT-pituitary adenoma
31	หญิง	43	microprolactinoma	CT-pituitary adenoma
32	หญิง	40	prolactin สูงจากยา domperidone	MRI-normal
33	ชาย	33	macroprolactinoma	MRI-pituitary adenoma
34	หญิง	29	ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา
35	หญิง	27	mixed PRL-GH secreting adenoma	MRI-pituitary adenoma

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่	อาการสำคัญ	การมีรอบเดือน	การมีน้ำนมไหล
1	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	มีน้ำนมไหล
2	ภาวะมีบุตรยาก	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
3	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ไม่มีน้ำนมไหล
4	ขาดประจำเดือน	เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน	มีน้ำนมไหล
5	ภาวะมีบุตรยาก	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
6	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ไม่มีน้ำนมไหล
7	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
8	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
9	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
10	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
11	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
12	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	มีน้ำนมไหล
13	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
14	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
15	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
16	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
17	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
18	ภาวะมีบุตรยาก	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
19	ภาวะมีบุตรยาก	เพศชาย	ไม่มีน้ำนมไหล
20	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
21	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
22	มีน้ำนมไหล	ประจำเดือนปกติ	มีน้ำนมไหล
23	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	เพศชาย	ไม่มีน้ำนมไหล
24	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
25	ภาวะมีบุตรยาก	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
26	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
27	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
28	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
29	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
30	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
31	ขาดประจำเดือน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล
32	มีน้ำนมไหล	ประจำเดือนปกติ	มีน้ำนมไหล
33	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	เพศชาย	ไม่มีน้ำนมไหล
34	ไม่มีอาการ	ประจำเดือนปกติ	ไม่มีน้ำนมไหล
35	อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการกดเบียดของก้อน	ขาดประจำเดือน	ไม่มีน้ำนมไหล

ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

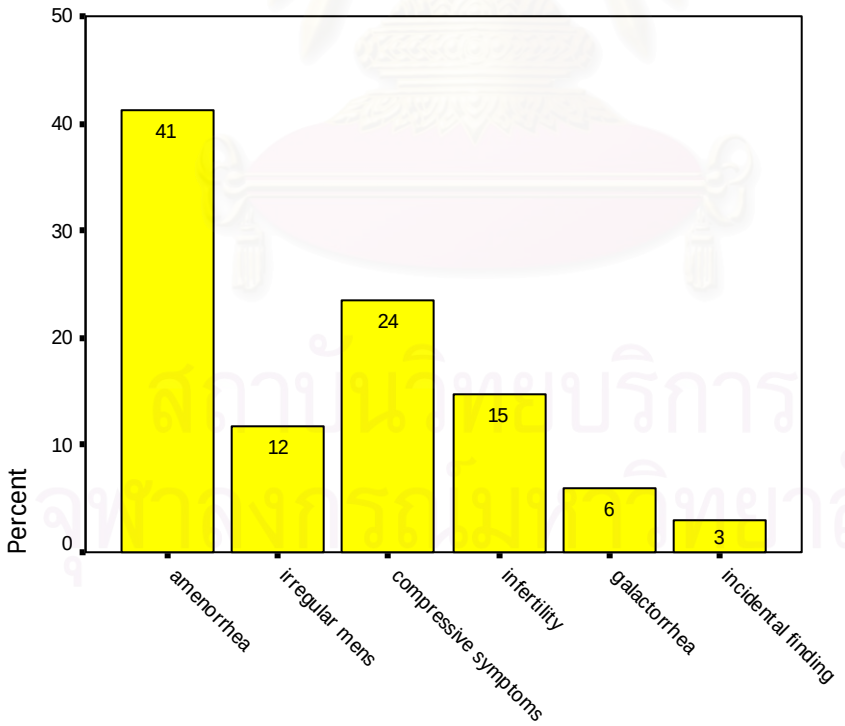
ผู้ป่วย รายที่	ระดับ prolactinก่อน เข้าโครงการ	ระดับ prolactinก่อน ผสมกับ polyethylene glycol (y)	ระดับ prolactinหลัง ผสมกับ polyethylene glycol (x)	เปอร์เซ็นระดับ prolactinใหม่ เปรียบเทียบ กับค่าเดิม (x/y %)	เปอร์เซ็น prolactin ที่ ลดลงจากเดิม (1- x/y %)
1	61.00	68.50	26.30	38.39	61.61
2	42.00	42.40	6.40	15.09	84.91
3	52.70	56.30	7.20	12.79	87.21
4	61.40	64.05	2.60	4.06	95.94
5	33.90	37.40	7.70	20.59	79.41
6	202.00	182.00	21.80	11.98	88.02
7	45.80	51.75	39.50	76.33	23.67
8	33.60	39.75	28.10	70.69	29.31
9	97.00	92.95	72.90	78.43	21.57
10	32.10	32.35	24.60	76.04	23.96
11	71.70	48.30	39.80	82.40	17.60
12	35.70	37.40	28.30	75.67	24.33
13	36.80	41.15	30.70	74.61	25.39
14	*	243.45	216.50	88.93	11.07
15	70.00	75.40	58.00	76.92	23.08
16	136.10	147.85	134.90	91.24	8.76
17	28.50	29.15	20.40	69.98	30.02
18	62.40	64.60	53.60	82.97	17.03
19	55.60	57.40	44.60	77.70	22.30
20	26.30	32.80	28.10	85.67	14.33
21	70.00	77.52	63.88	82.41	17.59
22	36.10	44.75	23.87	53.34	46.66
23	29.10	25.49	22.73	89.17	10.83
24	55.10	60.67	45.21	74.52	25.48
25	38.00	41.95	38.04	90.68	9.32
26	28.60	32.69	23.62	72.25	27.75
27	*	72.16	63.70	88.28	11.72
28	107.00	131.25	99.90	76.11	23.89
29	35.50	40.00	21.20	53.00	47.00
30	31.90	38.50	37.70	97.92	2.08
31	49.70	37.55	31.50	83.89	16.11
32	52.10	54.35	45.30	83.35	16.65
33	7310.00	8650.00	8610.00	95.53	4.47
34	*	100.15	72.20	72.09	27.91
35	92.00	90.40	41.04	45.40	54.60

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

หมายเหตุ * ผู้ป่วยไม่เคยตรวจวัดระดับ prolactin ที่รพ.จุฬาฯก่อนเข้าโครงการ

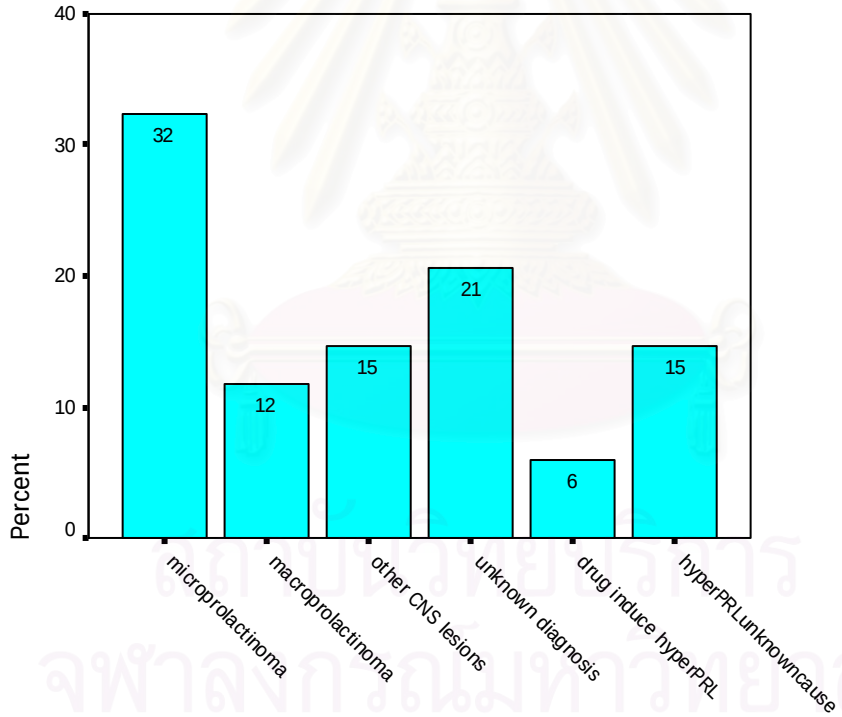
ผู้ป่วยรายที่	การตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist
1	ไม่ได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist
2	prolactinลดลงปกติหลังได้dopamine agonist
3	ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist
4	ไม่ได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist
5	prolactinลดลงปกติหลังได้dopamine agonist
6	ไม่ได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist

ตารางที่ 7 ข้อมูลการตอบสนองต่อ bromocriptine ของผู้ป่วย macroprolactinemia ทั้ง 6 ราย



แผนภูมิที่ 2 อาการสำคัญในกลุ่มศึกษาซึ่งมีระดับ prolactin สูง 35 ราย

ในกลุ่มศึกษา 35 ราย อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุดคือ การขาดประจำเดือน 14 ราย (41.2%) รองลงมาคือ อาการทางระบบประสาทเนื่องจากก้อนกดเบียด เช่น อาการปวดศีรษะ ตามัว เสียลานสายตา 9 ราย (23.5%) ภาวะมีบุตรยาก 5 ราย (14.7%) ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ 4 ราย (11.8%) มีน้ำนมไหลผิดปกติ 2 ราย (5.9%) และมีผู้ป่วยหญิง 1 ราย (2.9%) ที่ผู้ป่วยไม่มีอาการจากภาวะ prolactin สูง แต่ตรวจพบความผิดปกติของ prolactin ขณะรวบรวมอาสาสมัครเข้ากลุ่มควบคุม ผู้ป่วยรายดังกล่าวเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการ ได้รับการวินิจฉัยมา 2 ปี มารับยาต้านไวรัส คือ Lamivudine, Stavudine และ Nevirapine ไม่ได้รับยาอื่นที่มีผลต่อค่า prolactin ระดับ CD4 lymphocyte ขณะได้รับการวินิจฉัย 242 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ระดับ CD4 lymphocyte ที่ 1 เดือนก่อนตรวจ prolactin 366 เซลล์/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร



แผนภูมิที่ 3 การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นในกลุ่มศึกษา 35 รายก่อนเข้าโครงการวิจัย

การวินิจฉัยที่พบมากที่สุดคือ microprolactinoma 11 ราย (32.4%) macroprolactinoma 5 ราย (11.8%) รอยโรคใกล้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่ไม่ใช่ prolactinoma 5 ราย (14.7%) prolactin

สูงโดยมีผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยปกติ (prolactin สูงไม่ทราบสาเหตุ) 5 ราย (14.7%) prolactin สูงจากยา 2 ราย (5.9%) มีผู้ป่วย 7 ราย (20.6%) ที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย

ผู้ป่วย 7 รายที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย เนื่องจากผู้ป่วยมี prolactin สูงโดยไม่มีสาเหตุจากยา การซักประวัติและตรวจร่างกายไม่พบว่ามีโรคไตวายเรื้อรังหรือขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน และอยู่ระหว่างขั้นตอนการสาเหตุ ยังไม่ได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัยของต่อมใต้สมอง

ผู้ป่วย 5 รายซึ่งมีรอยโรคในสมองที่ไม่ใช่ prolactinoma ประกอบด้วย meningioma 1 ราย ก้อนใกล้บริเวณต่อมใต้สมองที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ langerhans cell histiocytosis 1 ราย มะเร็งเต้านมกระจายไปบริเวณต่อมใต้สมอง 1 ราย ต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติเนื่องจากมีการทำลายของ hypothalamic-pituitary stalk หลังการฉายแสงเพื่อรักษามะเร็งโพรงจมูก 1 ราย mixed prolactin-growth hormone secreting adenoma 1 ราย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

		ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist				Total
		ไม่ได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist	ไม่ตอบสนองต่อ dopamine agonist	prolactin ลดลงแต่ยังสูงกว่าปกติ	prolactin ลดลงเป็นปกติ	
การวินิจฉัย	-microprolactinoma	0	0	5	6	11
	-macroprolactinoma	0	0	2	3	5
	-รอยโรคอื่นในสมองที่ไม่ใช่ prolactinoma	4	0	1	0	5
	-ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย	3	1	0	3	7
	-prolactin สูงจากยา	2	0	0	0	2
	-prolactinสูงไม่ทราบสาเหตุ	2	0	2	1	5
Total		11	1	10	13	35

ตารางที่ 8 ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย dopamine agonist.

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dopamine agonist ทั้งหมดมี 23 ราย ในจำนวนนี้ 22 รายได้รับ bromocriptine มีเพียง 1 รายที่ได้รับ carbergoline คือผู้ป่วยรายที่ 14

ผู้ป่วย microprolactinoma 11 ราย มี 5 รายที่ระดับ prolactin ลดลงแต่ยังสูงกว่าปกติ ในจำนวนนี้มี 3 รายที่มีผลข้างเคียงจากยา bromocriptine ไม่สามารถเพิ่มขนาดยาได้ อีก 2 รายอยู่ระหว่างการปรับขนาดยา

ผู้ป่วย macroprolactinoma 5 ราย มี 3 ราย prolactin ลดลงเป็นปกติหลังได้รับ bromocriptine ผู้ป่วย 1 รายคือรายที่ 14 ระดับ prolactin ไม่ลดลงแม้เพิ่มขนาด bromocriptine เป็นขนาดสูง ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น carbergoline หลังเปลี่ยนยา prolactin ลดลงแต่ยังสูงกว่าปกติ ผู้ป่วยอีกราย คือรายที่ 33 มีผลข้างเคียงจาก bromocriptine มากไม่สามารถเพิ่มขนาดยาได้

ผู้ป่วยที่ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้ายเนื่องจากไม่ได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย 7 ราย มี 2 ราย ไม่ได้รับ dopamine agonist เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษาต่อเนื่อง, 1 รายคือรายที่

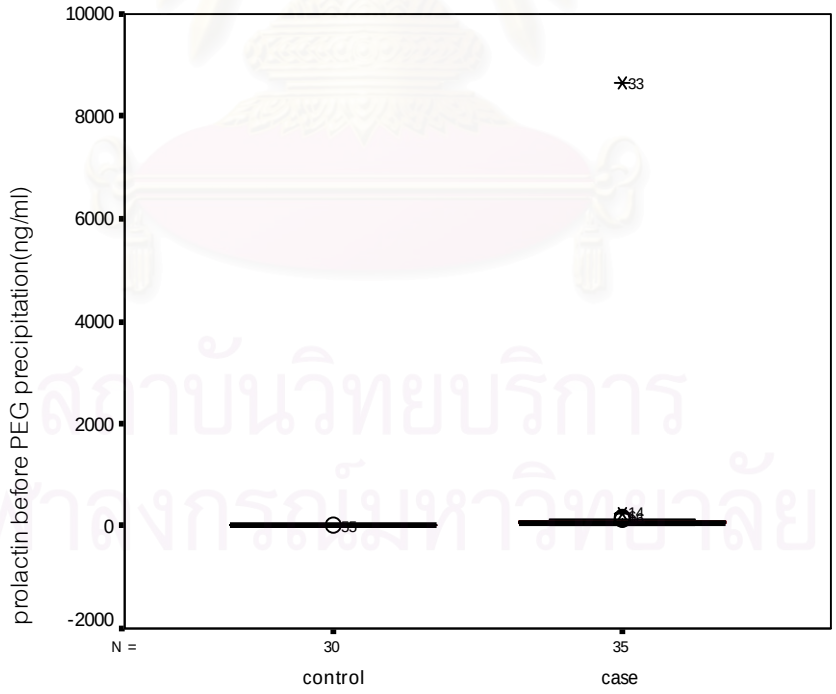
34 อยู่ระหว่างหาสาเหตุ, 3 รายได้รับ bromocriptine และ prolactin ลดลงเป็นปกติก่อนได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย, 1 รายไม่ตอบสนองต่อ bromocriptine

ผู้ป่วยที่ prolactin สูงจากยา หลังหยุดยา prolactin ลดลงเป็นปกติทั้ง 2 ราย

ผู้ป่วยที่ prolactin สูงแต่ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยปกติ 5 ราย (3 รายตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง 2 รายตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์) ในจำนวนนี้ 1 รายไม่ได้รับ dopamine agonist เนื่องจากการวินิจฉัยแยกโรคคิดถึงสาเหตุจากภาวะ macroprolactiemia , 1 รายไม่ได้รับ dopamine agonist เนื่องจากไม่ได้มาติดตามการรักษาต่อเนื่อง, 2 ราย prolactin ลดลงแต่ยังสูงกว่าปกติ, 1 ราย prolactin ลดลงเป็นปกติ

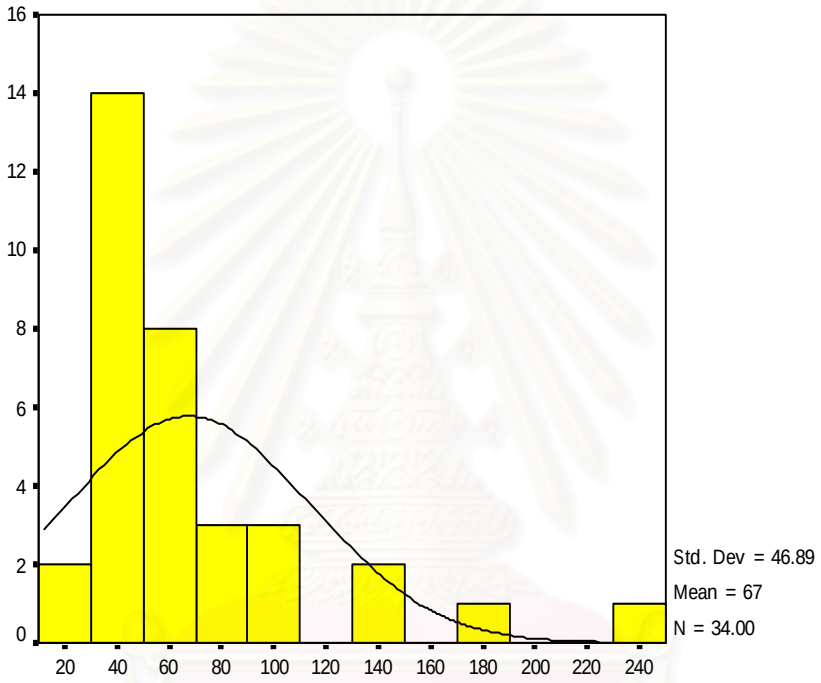
ระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol

ในกลุ่มศึกษา 35 ราย มี 1 รายคือรายที่ 33 มีระดับ prolactin สูงถึง 8,650 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าข้อมูลที่สูงกว่า Quartile ที่ 3 + 3 Interquatile Range จัดเป็นค่า extreme ดังแสดงในแผนภูมิ box-plot



แผนภูมิที่ 4 การกระจายตัวของค่า prolactin ในกลุ่มศึกษา 35 รายและกลุ่มควบคุม 30 ราย

ค่า extreme ดังกล่าวทำให้การกระจายตัวของข้อมูลผิดปกติ หลังแยกข้อมูลของผู้ป่วยรายดังกล่าวออกไป แล้วทำการวิเคราะห์ พบว่าข้อมูลมีการกระจายตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทดสอบโดย one-sample Kolmogorov-Smirnov test ค่า p = 0.612 แต่ยังมี skewness (ความเบ้) 2.287 ดังแสดงเป็นฮีสโตแกรมตามรูป



แผนภูมิที่ 5 การกระจายตัวของค่า prolactin ในกลุ่มศึกษา 34 ราย หลังตัดผู้ป่วยรายที่ 33 ออกไป

การหาค่าเฉลี่ยหลังแยกผู้ป่วยรายที่ 33 ออกไป ได้ค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) เท่ากับ 67.43 ± 8.04 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผู้ป่วยรายที่ 33 เป็นผู้ป่วยชายที่มี prolactinoma ขนาด 3 x 2.5 เซนติเมตรมาด้วยอาการปวดศีรษะ ตามัว ระดับ prolactin ในผู้ป่วยรายนี้สูงกว่ารายอื่นๆมากเนื่องจากก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่มาก และใช้ซีรัมผู้ป่วยขณะยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วย macroprolactinoma อีก 4

รายที่เหลือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา dopamine agonist มาเป็นเวลานานมากว่า 1 ปีก่อนเข้าโครงการ

เปรียบเทียบระดับ prolactin ก่อนเข้าโครงการและระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol

ระดับ prolactin ที่วัดขณะรวบรวมผู้ป่วยเข้าโครงการ และวัดหลังเก็บซีรัมชุดเดิมไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส ไม่เกิน 6 เดือน พบว่าค่าที่วัดได้ไม่แตกต่างไปจากเดิม paired sample T test , p = 0.174 (2 tailed) ซึ่งแสดงว่าขั้นตอนการเก็บรักษาซีรัมในการศึกษานี้ทำอย่างถูกต้อง การสลายตัวของ prolactin จากการเก็บซีรัมมีน้อยมาก

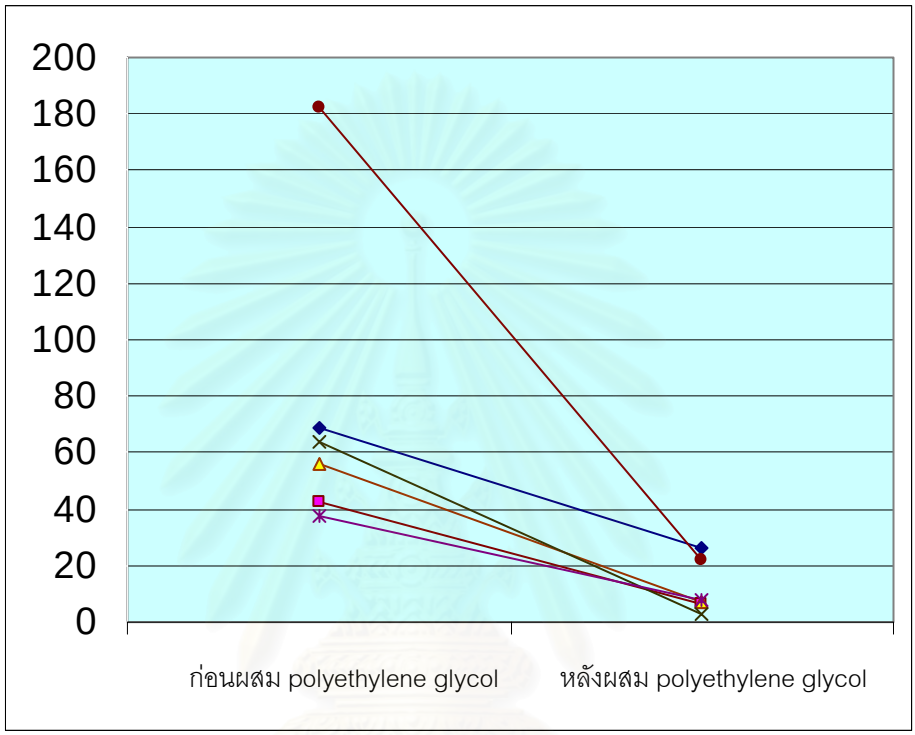
ความชุกของภาวะ macroprolactinemia

ในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วย 6 รายจาก 35 ราย ที่ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงเหลือน้อยกว่า 40 % เมื่อเทียบกับค่าจากเดิมคือมีความชุกของภาวะ macroprolactinemia เท่ากับ 17.14 % โดยทั้ง 6 รายเป็นหญิง มี 4 รายที่ยังไม่ได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย

ผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นผู้ป่วย macroprolactinemia ที่พบร่วมกับ sphenoid ridge meningioma ได้รับการผ่าตัด 2 ครั้งและได้รับการฉายแสงบริเวณเนื้องอกใกล้ต่อมใต้สมอง 2 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับ prolactin เนื่องจากมีประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอและมีน้ำนมไหลหลังกระตุ้นบริเวณเต้านม

ผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นผู้ป่วย macroprolactinemia ที่ได้รับการตรวจ prolactin เนื่องจากขาดประจำเดือน การตรวจระดับ follicular stimulating hormone และ lutineizing hormone พบว่ามีค่าสูง ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยขาดประจำเดือนเนื่องจากเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าซึ่งตรวจไม่พบความผิดปกติของต่อมใต้สมอง การติดตามระดับ prolactin 1ปีต่อมาซึ่งตรวจทุก 3 เดือนพบว่า ระดับยังคงสูงต่อเนื่อง คือ 87.6, 70.5 และ 86.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

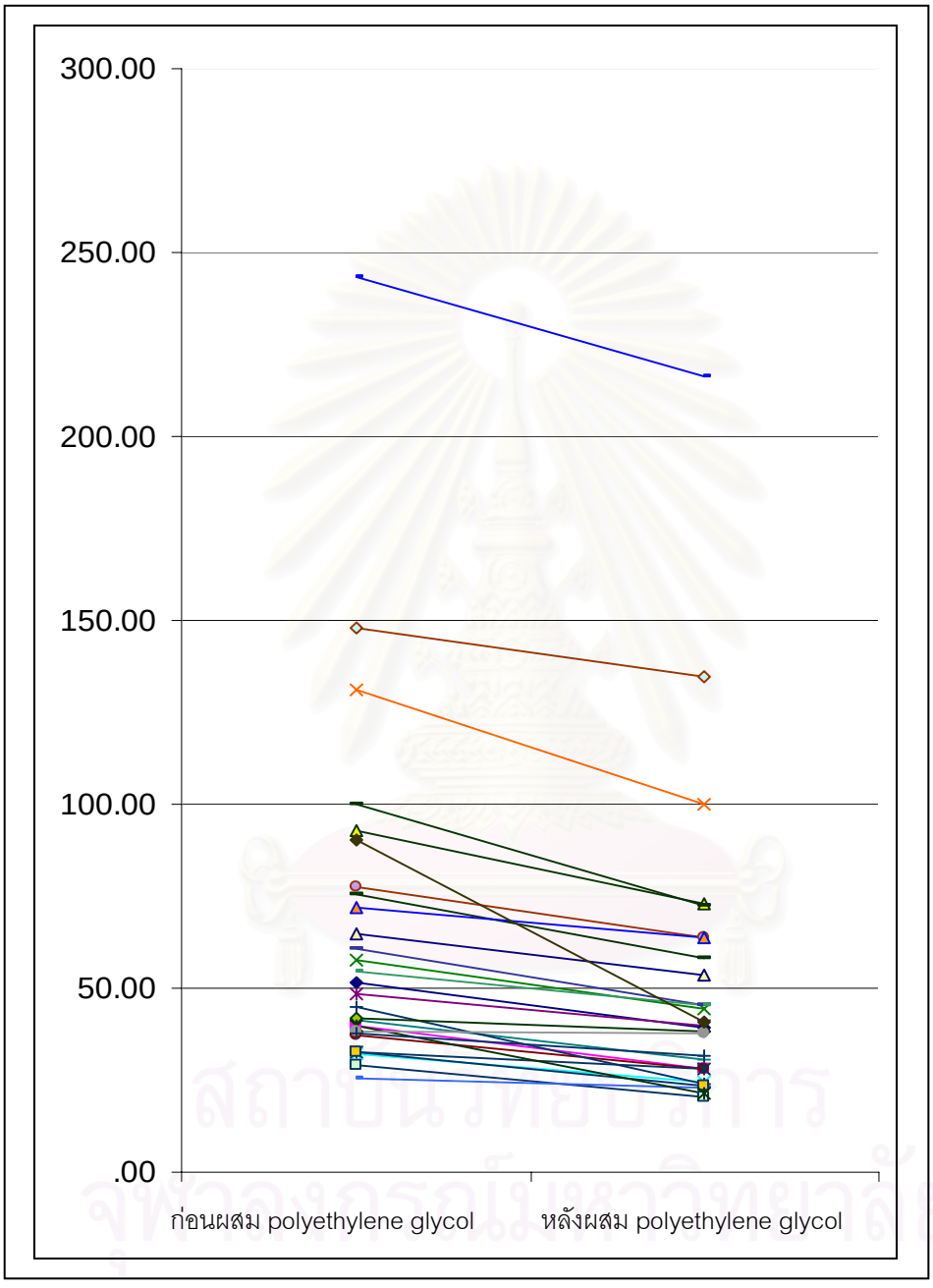
ระดับ prolactin (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)



แผนภูมิที่ 6 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในผู้ป่วย macroprolactinemia

ผู้ป่วย 5 รายมีระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol อยู่ในเกณฑ์ปกติคือน้อยกว่า 25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร มีเพียงรายเดียว คือผู้ป่วยรายที่ 1 ที่ prolactin ยังสูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อยคือ 26.3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

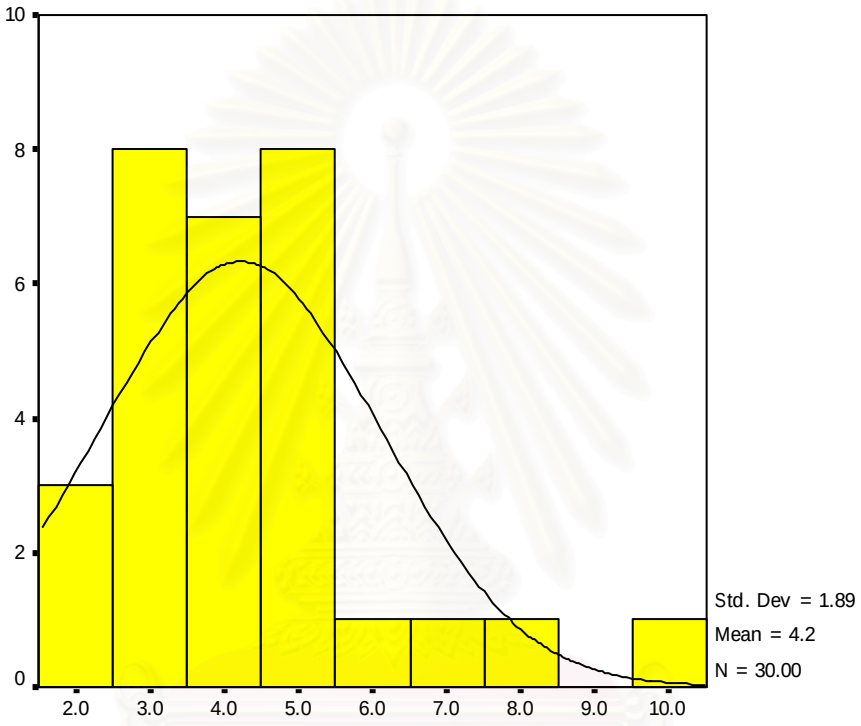
ระดับprolactin (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)



แผนภูมิที่ 7 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก monomeric prolactin 28 ราย ยกเว้นรายที่ 33

ระดับ prolactin ในกลุ่มควบคุม

การกระจายตัวของข้อมูลระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทดสอบการกระจายโดย one-sample Kolmogorov-Smirnov test ได้ค่า p = 0.174 แต่ยังมีความเบ้ (skewness) 1.46 แสดงเป็นฮีสโตแกรมตามรูป



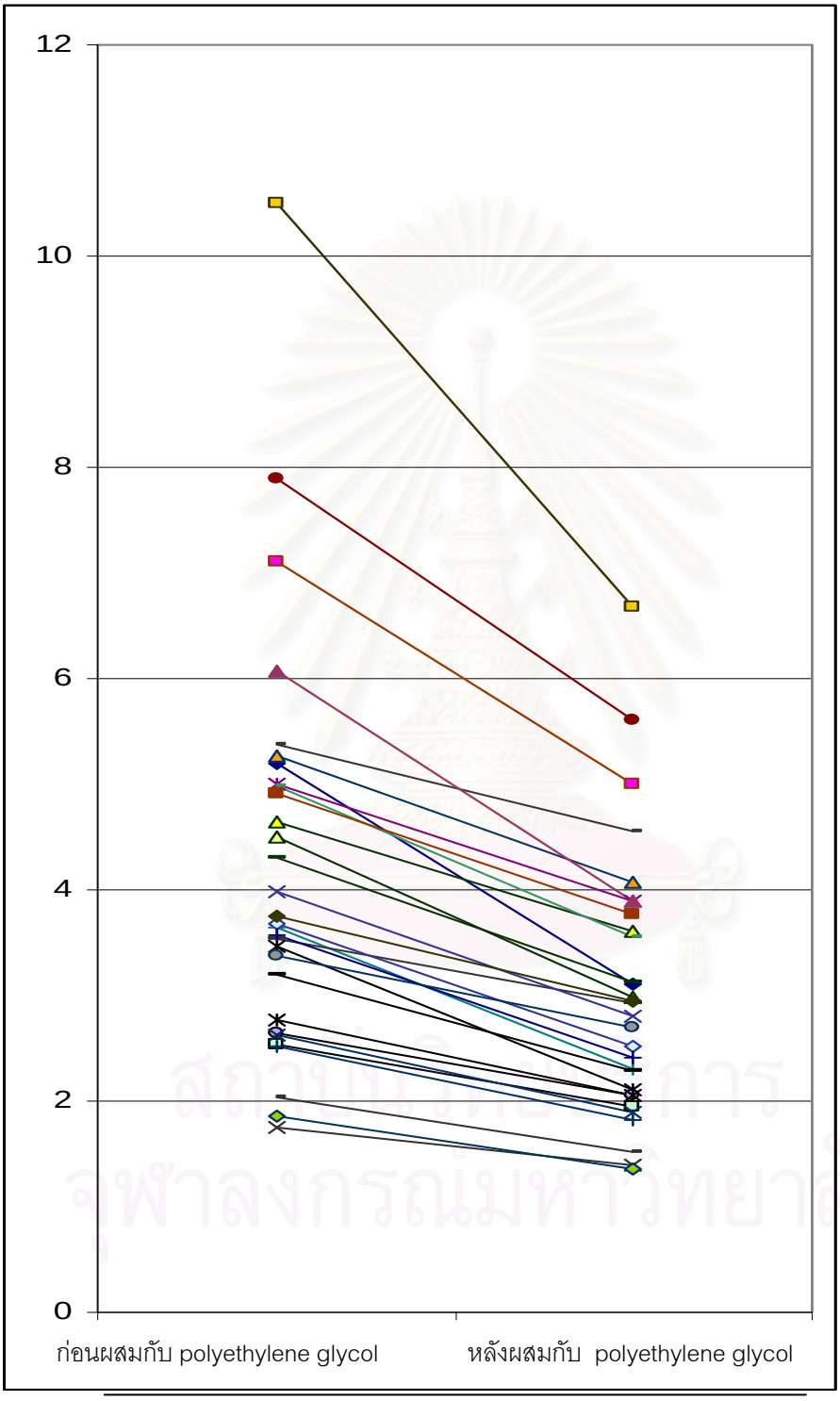
แผนภูมิที่ 8 การกระจายตัวของข้อมูล prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol

ค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of mean) เท่ากับ 4.22 ± 0.34 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol มีค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.03 ± 0.23 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่มควบคุมที่ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงเหลือน้อยกว่า 40 % เมื่อเทียบกับค่าเดิมตามคำจำกัดความของภาวะ macroprolactinemia ที่กำหนดไว้

ระดับ prolactin (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)



แผนภูมิที่ 9 ระดับ prolactin ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol ในกลุ่มควบคุม

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

ความชุกของภาวะ macroprolactinemia

ผลการศึกษาพบความชุกของภาวะ macroprolactinemia 17.14 % ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศพบว่าไม่แตกต่างกัน

ปี	1999	2001	2002	2002	2004
ผู้ทำการศึกษา	Olukogaและคณะ	Leslieและคณะ	Kasicและคณะ	Hauache และคณะ	การศึกษานี้
จำนวนผู้ป่วย	188 ราย หญิง 175 ราย ชาย 13 ราย	1,225 ราย เป็นหญิงทุกราย	1,106 ราย หญิง 919 ราย ชาย 187 ราย	113 ราย หญิง 104 ราย ชาย 9 ราย	35 ราย หญิง 32 ราย ชาย 3 ราย
ระดับ prolactin	460-17,600 ไมโครยูนิต/ลิตร	สูงกว่า 19.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	สูงกว่า 20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	สูงกว่ า30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	สูงกว่า25 นาโนกรัม/ มิลลิลิตร
วิธีตรวจ macro prolactinemia	PEG precipitation ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac	PEG precipitation ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac	gel filtration chromatography	PEG precipitation ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac	PEG precipitation ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac
เกณฑ์วินิจฉัย จากPEG precipitation	prolactin ลดลง เหลือน้อยกว่า40 % เมื่อเทียบกับค่าเดิม	prolactin ลดลงเหลือน้อยกว่า 40%เมื่อเทียบกับ ค่าเดิม	prolactin ลดลงเหลือน้อยกว่า 40%เมื่อเทียบกับ ค่าเดิม	prolactinลดลง เหลือน้อยกว่า35% เมื่อเทียบกับค่าเดิม	prolactin ลดลง เหลือน้อยกว่า 40%เมื่อเทียบ กับค่าเดิม
ความชุกของภาวะ macro prolactinemia	15 % เป็นหญิง 15 ราย ชาย 2 ราย	26 % เป็นหญิงทุกราย	10 % เป็นหญิง 96 ราย ชาย 6 ราย เด็ก 4 ราย	46 %	17.14 % เป็นหญิงทุกราย

ตารางที่ 9 ความชุกของภาวะ macroprolactinemia ของการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ

ลักษณะของผู้ป่วย macroprolactinemia ที่แตกต่างจากกลุ่มที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin

การวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิกลักษณะไม่พบว่ามีลักษณะใดที่บ่งชี้ได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยรายนั้นมี prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia

ลักษณะทางคลินิคที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia และกลุ่มprolactin สูงจาก monomericprolactin ได้แก่ ประวัติขาดประจำเดือน การขาดประจำเดือนที่ไม่ได้มีสาเหตุจากการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนพบในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin มากกว่า ผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก macroprolactin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้ ผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin พบว่าขาดประจำเดือน 16 รายจาก 29 ราย ผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก macroprolactin พบว่าขาดประจำเดือน 0 รายจาก 6 ราย ตรวจสอบด้วย Fisher's Exact test , p = 0.004

ลักษณะทางคลินิกอื่นๆหรือระดับ prolactin ไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายนั้นมี prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia

ผลจากการศึกษานี้ได้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Suliman และคณะ(16) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย prolactin สูง 63 รายซึ่งพบว่าไม่มีลักษณะใดที่บ่งชี้ได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยรายนั้นมี prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีฮอร์โมน prolactin สูงจาก monomeric prolactin นั้นมีอุบัติการณ์ของการขาดประจำเดือน และ มีน้ำนมไหลพบสูงกว่ากลุ่มที่เป็น macroprolactinemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ลักษณะอื่น ๆซึ่งพบว่าคล้ายคลึงกันในกลุ่มผู้ป่วย macroprolactinemia และกลุ่มที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin

การมีน้ำนมไหล

การมีน้ำนมไหลพบในผู้ป่วย macroprolactinemia 2 รายจาก 6 ราย (33%) และในผู้ป่วย monomericprolactin 3 รายจาก 29 ราย (10.34%) เปรียบเทียบอุบัติการณ์ในทั้ง 2 กลุ่มโดย Fisher's Exact Test พบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (one side, p = 0.195)

อายุ

กลุ่มที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin อายุเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย เท่ากับ 39.31 ± 2.22 ปี กลุ่มที่ prolactin สูงจาก macroprolactin อายุเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย เท่ากับ 37.33 ± 4.18 ปี ความแตกต่างของอายุ ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ตรวจสอบโดย independent sample T test, p = 0.931(two-tailed)

ระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol

ระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycolในผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia 6 รายมีค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย เท่ากับ 75 .11 ± 21.93 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วย ที่ prolactin สูงจาก monomericprolactin 29 ราย ค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย 65.78 ± 8.74 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ความแตกต่างของระดับ prolactin ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ตรวจสอบโดย independent sample T test, p = 0.782 (two-tailed) การศึกษาโดย Hauache และคณะ(2) ในปี ค.ศ.2002 ก็พบว่าระดับ prolactin ในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก macroprolactin และที่สูงจาก monomericprolactin ไม่มีความแตกต่างกันเช่นกัน โดยผู้ป่วย113 ราย พบภาวะ macroprolactinemia 52 ราย ค่าเฉลี่ยในกลุ่ม macroprolactin เท่ากับ 79.9 ± 63.6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยในกลุ่ม monomericprolactin เท่ากับ 97.9 ± 155.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

	macroprolactin	monomericprolactin	p
อายุเฉลี่ย (mean ± SE) (ปี)	37.33 ± 4.18	39.31 ± 2.22	0.931
การมีน้ำนมไหล (%)	33%	10.34%	0.195
การขาดประจำเดือนที่ไม่ได้เกิดจากเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (%)	0%	55.17%	0.004
ระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol (ng/ml)	75.11 ± 21.93	65.78 ± 8.74	0.782
ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol เมื่อเทียบกับค่าเดิม (mean± SE) (%)	17.15 ± 4.78	77.50 ± 2.24	<0.001

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะต่างๆในผู้ป่วยที่ prolactin สูงจาก macroprolactin และที่สูงจาก monomericprolactin

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย macroprolactinemia

ผู้ป่วยรายที่ 1 ผู้ป่วยรายนี้การที่ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมออาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยกำลังเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน การมีน้ำนมไหลหลังกระตุ้นบริเวณเต้านมพบได้ในหญิงที่เคยผ่านการตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วย macroprolactinemia ที่พบร่วมกับ sphenoid ridge meningioma ภาวะ macroprolactinemia สามารถพบร่วมกับรอยโรคอื่นๆของบริเวณต่อมใต้สมอง การศึกษาที่ผ่านมาก็ให้ผลเช่นเดียวกันคือ ในปี ค.ศ.2002 Kasic และคณะ(16) ศึกษาผู้ป่วย macroprolactinemia 106 ราย ผู้ป่วย 81/106 รายได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ส่วนใหญ่คือ 78 % ไม่พบความผิดปกติ มีรายงานการพบความผิดปกติ ได้แก่ microadenoma 3 ราย macroadenoma 2 ราย intrasellar pituitary cyst 5 ราย และ arachnoidocele 8 ราย

ผู้ป่วยรายที่ 2 มาพบแพทย์เนื่องจากมีบุตรยาก หลังได้รับการรักษาด้วย bromocriptine prolactin ลดลงเป็นปกติแต่ผู้ป่วยยังคงไม่ตั้งครรภ์ ภาวะมีบุตรยากในผู้ป่วยรายนี้จึงอาจเกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่ภาวะ prolactin สูง

การลดลงของระดับ prolactin หลังได้รับ bromocriptine อาจพบได้ในผู้ป่วย macroprolactinemia เนื่องจาก dopamine agonist จะลดการสร้าง prolactin ในเซลล์ lactotroph ที่ปกติด้วย จึงทำให้ผลรวมของระดับ prolactin อิสระและ prolactin ที่จับกับ IgG ลดลง ผลการศึกษาสอดคล้องกับผลที่พบจากการศึกษาของ Olukoga และคณะ(32) ซึ่งทำในปี ค.ศ.1999 และ Kasic และคณะ(16) ซึ่งทำในปี 2002

ผู้ป่วยรายที่ 3 มาพบแพทย์เนื่องจากประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย bromocriptine รับประทานวันละ 1 เม็ด แต่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น bromocriptine เหน็บทางช่องคลอด

ผู้ป่วยรายที่ 4 มาพบแพทย์เนื่องจากขาดประจำเดือนนาน 6 เดือน ซึ่งหลังการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติมพบว่ามี follicular stimulating hormone(FSH) และ luteinizing hormone(LH) สูง สาเหตุที่ขาดประจำเดือนจึงเกิดเนื่องจากเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าซึ่งตรวจไม่พบความผิดปกติของต่อมใต้สมองก็ช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยมี prolactin สูงจากภาวะ macroprolactinemia การติดตามระดับ prolactin 1ปีต่อมาซึ่งตรวจทุก 3 เดือนพบว่า ระดับยังคงสูงต่อเนื่อง ระดับ prolactin สูงต่อเนื่องที่พบในการศึกษานี้ก็พบจากการศึกษาอื่นเช่นที่พบโดย Kasic และคณะ(16) ในปี 2002

การมีน้ำนมไหลในผู้ป่วยรายนี้ อาจพบได้ในผู้ป่วยหญิงที่เคยคลอดบุตรและมีการกระตุ้นบริเวณเต้านม ซึ่งหลังหยุดการกระตุ้น ก็ไม่พบว่ามีน้ำนมไหลผิดปกติอีก

ผู้ป่วยรายที่ 5 ขณะไม่ได้ตั้งครรภ์ผู้ป่วยมีประจำเดือนมาสม่ำเสมอ การแท้งบุตรหลายครั้งในผู้ป่วยรายนี้ไม่น่าจะเกิดจากระดับ prolactin ที่สูง

ผู้ป่วยรายที่ 6 ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอนาน 3 เดือน มาพบแพทย์เพียง 2 ครั้งแล้วไม่ได้มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาฯอีก ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจนที่ทำให้ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอในผู้ป่วยรายนี้

ในผู้ป่วย macroprolactinemia 6 รายมี 4 รายที่ยังไม่ได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ทั้ง 4 รายมีระดับ prolactin ลดลงอยู่ในเกณฑ์ปกติหลังผสมซีรัมกับ polyethylene glycol ซึ่งทั้ง 4 รายอาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยหากไม่มีข้อบ่งชี้อื่นๆเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงว่าควรทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยในผู้ป่วย macroprolactinemia หรือไม่ การศึกษาของ Olukoga และคณะ (32) ซึ่งทำการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในผู้ป่วย macroprolactinemia 17 รายพบ microadenoma 3 ราย ผู้ป่วยทั้ง 3 รายเป็นหญิงมีระดับ prolactin หลังตกตะกอนด้วย polyethylene glycol อยู่ในเกณฑ์ปกติ Hauache และคณะ (2) ศึกษาผู้ป่วย 113 รายเป็นหญิง 104 ราย ชาย 9 ราย พบภาวะ macroprolactinemia 52 ราย การตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง หรือตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ microadenoma หรือ macroadenoma รวม 11 ราย ผู้ศึกษาสรุปว่ายังควรทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia

ระดับ prolactin ในกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 30 รายมีระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycolมีค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย เท่ากับ 4.22 ± 0.34 นาโนกรัม/มิลลิลิตรลิตร ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol มีค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย เท่ากับ 3.03 ± 0.23 นาโนกรัม/มิลลิลิตรลิตร ระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทดสอบโดย paired sample T test ,p = 0.000 (two-tailed) แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ระดับ prolactin ลดลงถึงเกณฑ์เหลือน้อยกว่า 40% เมื่อเทียบกับค่าเดิมตามคำจำกัดความของภาวะ macroprolactinemia ที่กำหนดไว้

การศึกษา prolactin ในคนปกติที่ทำโดย Suliman และคณะ(38) ก็พบว่าระดับ prolactin หลังผสมกับ polyethylene glycol ลดลงจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน อาสาสมัครหญิงที่มีสุขภาพแข็งแรง 110 ราย มีระดับ prolactin ก่อนผสมกับ polyethylene glycol 2.17-15.67 นาโนกรัม/มิลลิลิตรลิตร เฉลี่ย 6.91 นาโนกรัม/มิลลิลิตรลิตร หลังผสมกับ polyethylene glycol ระดับ

prolactin ลดลงเป็น 1.94 -11.19 นาโนกรัม/มิลลิลิตรลิตร เฉลี่ย 5.47 นาโนกรัม/มิลลิลิตร คือมีค่าลดลงจากเดิม 5-34 % การที่ระดับ prolactin ลดลงหลังผสมกับ polyethylene glycol ในคนปกติอาจเกิดเนื่องจาก prolactin ในคนปกติมีบางส่วนที่จับอยู่กับ IgG และ polyethylene glycolอาจตกตะกอน monomericprolactin ได้เล็กน้อย

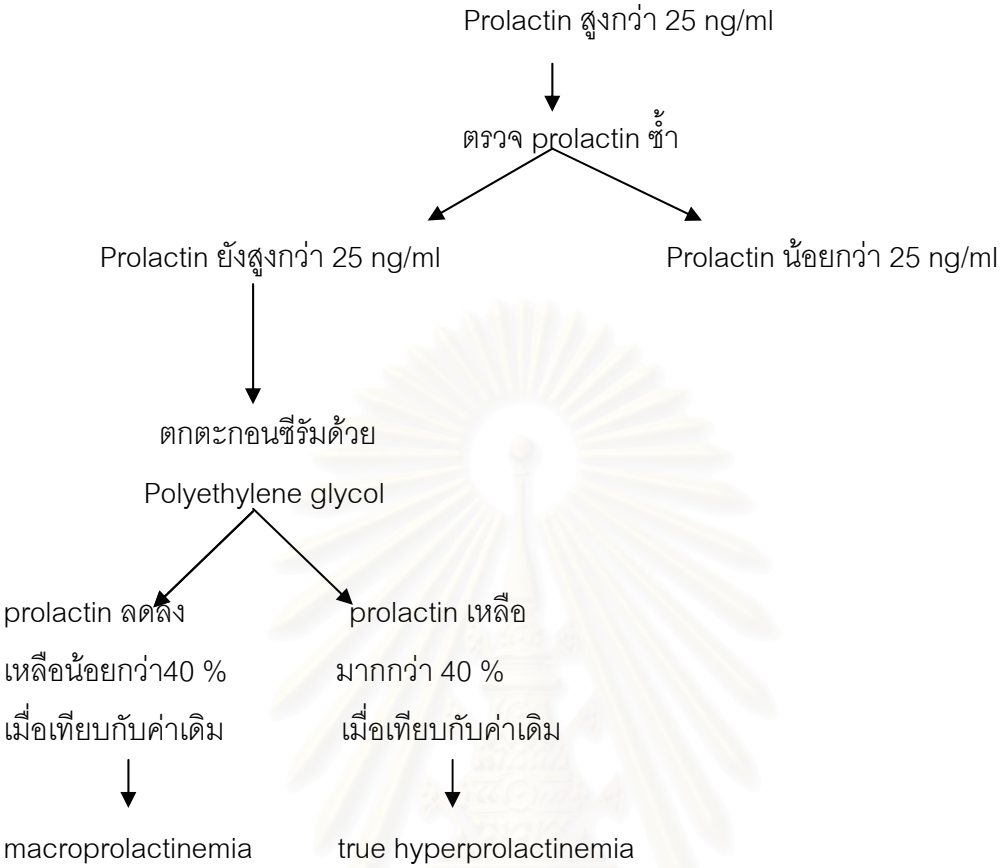
Smith และคณะ(34) ศึกษาระดับ prolactin ที่วัดได้จากชุดน้ำยาตรวจจากบริษัทต่างๆในผู้ป่วยที่มี macroprolactinemia และในกลุ่มควบคุมได้วัดระดับ prolactin ในหญิงสุขภาพแข็งแรง 62 คน โดยใช้ชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac ก่อนและหลังผสมกับ polyethylene glycol พบว่าระดับ prolactin ลดลงเล็กน้อยคือ จาก 78-466 ไมโครยูนิต/ลิตรเป็น 70-390 ไมโครยูนิต/ลิตร

Prolactin ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

มีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 1 รายที่มีระดับ prolactin สูงโดยไม่มีอาการ เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและไม่ได้รับประทานยาที่มีผลรบกวนระดับ prolactin ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม เนื่องจากผลการศึกษายังเป็นที่ขัดแย้งกันว่าระดับ prolactin สูงขึ้นได้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหรือไม่ และการศึกษาที่พบว่าระดับ prolactin สูงขึ้นมักพบสัมพันธ์กับการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่บ้างในแง่ที่ยังไม่สามารถทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยให้ครบในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ซึ่งยังมีหลายรายที่ไม่ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย

การพบความชุกของภาวะ macroprolactinemia ค่อนข้างสูงในคนไทยจากการศึกษานี้จะช่วยเป็นแนวทางในการปรับปรุงเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลดความสิ้นเปลืองในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ และการส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยสามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น polyethylene glycol เป็นสารที่มีราคาถูกหาซื้อได้ง่าย เทคนิคการผสมซีรัมและ polyethylene glycol ก็สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ปัจจุบันในต่างประเทศการตรวจคัดกรองด้วย polyethylene glycol ถือเป็นขั้นตอนหนึ่งในการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุในผู้ป่วยที่ prolactin สูง



แผนภูมิที่ 10 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี prolactin สูง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ความชุกของภาวะ macroprolactinemia ในผู้ป่วยไทยที่มีฮอร์โมน prolactin สูงจากการตรวจโดยตกตะกอนซีรัมด้วย polyethylene glycol และวัดด้วยชุดน้ำยาตรวจ DELFIA Wallac เท่ากับ 17.14 % ซึ่งพบค่อนข้างสูง เทคนิคการตรวจโดยผสมซีรัมกับ polyethylene glycol ทำได้ง่าย และค่าใช้จ่ายไม่สูง จึงควรใช้เป็นการตรวจขั้นตอนหนึ่งในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี ฮอร์โมน prolactin สูง

ข้อคิดเห็นของผู้วิจัย

1. การศึกษานี้ไม่ได้ใช้วิธีที่ถือว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจ macroprolactin คือ gel filtration chromatography ซึ่งในอนาคตหากมีงบประมาณเพียงพออาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยตรวจด้วย gel filtration chromatography

2. การศึกษานี้ยังขาดผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาอีกหลายราย ซึ่งถ้ามีงบประมาณและได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยเพียงพอควรทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่มเติม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ macroprolactinemia เพื่อดูว่าในผ้ป่วยไทยสามารถพบร่วมกับเนื้องอกต่อมใต้สมองหรือไม่

3. จำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาค่อนข้างน้อยจึงยังไม่สามารถบอกได้ว่าภาวะ macroprolactinemia สามารถพบในผู้ป่วยที่มี prolactin สูงจากสาเหตุอื่นที่ไม่มีรอยโรคของต่อมใต้สมองหรือไม่ เช่น จากยาที่รบกวนการหลั่ง dopamine ภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน โรคไตวายเรื้อรัง

4. ในโอกาสต่อไปควรมีการติดตามอาการและอาการแสดง รวมถึงระดับ prolactin ในผู้ป่วย macroprolactinemia ว่ามีการดำเนินโรคอย่างไร เพื่อประโยชน์ในการรักษาและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

รายการอ้างอิง

1. Melmed S, Kleinberg D.Anterior Pituitary .In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS.**Williams Textbook of Endocrinology 10th ed**. Philadephia: WB Saunders, 2003; 177-279.
2. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002 ;57(3):327-31.
3. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, KellPA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. **Endocr Rev** 1998; 19(3):225-68.
4. Horseman ND. Prolactin. In: Degroot LJ, Jameson JL.**Endocrinology 4th ed**. Philadephia: WB Saunders, 2001; 209-220.
5. Noel GL, Suh HK, Frantz AG. Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. **J Clin Endocrinol Metab**1974 ;38(3):413-23.
6. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. **J Clin Endocrinol Metab**1972; 35(6):840-51.
7. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am J Obstet Gynecol. 1977; 129(4):454-6.5.Johnston JM, Amico JA. A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. **Clin Endocrinol Metab** 1986; 62(4):653-7.
8. Johnston JM, Amico JA. A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. **Clin Endocrinol Metab** 1986; 62(4):653-7.
9.Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. **Endocr Rev** 1996; 17(6):639-69.
10.Falk RJ. Isolated prolactin deficiency: a case report. **Fertil Steril** 1992; 58(5):1060-2.

11. Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, Kivinen S, Ruokonen A. Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. **Clin Endocrinol Metab** 1987 ; 64(2):309-12.

12. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. **CMAJ** 2003; 169(6):575-81.

13. Martin TL, Kim M, Malarkey WB.The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1985; 60(5): 855-8.

14. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernandez I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leanos-Miranda A.Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001 ; 86(2): 924-9

15. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. **Clin Endocrinol** 2003; 59: 339-46.

16. Kasic SV, Ramos IM, Selim A, Gunz G, Morange S. Macroprolactinemia revisited; a study on 106 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 581-8.

17. Polson A. A theory for the displacement of proteins and viruses with polyethylene glycol. **Prep Biochem** 1977;7: 129-54

18. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. **N Engl J Med** 2003 .20;349(21):2035-41.

19. Montero A, Bottasso OA, Luraghi MR, Giovannoni AG, Sen L. Association between high serum prolactin levels and concomitant infections in HIV-infected patients. **Hum Immunol** 2001; 62(2):191-6.

20. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. **N Engl J Med** 1977; 296(11): 589-600.

21. Molitch ME. Prolactinoma. In : Melmed S.**The Pituitary 2nd ed.** Massachusetts: Blackwell, 2002; 455-95.

22. Corenblum B, Donovan L.The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. **Fertil Steril** 1993; 59(3):671-3.

23. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. **Pituitary** 2002; 5(2):55-65.

24. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas.**Pituitary** 2003; 6(1):19-27.

25. Whittacker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. **J Clin Endocrinol Metab**1981; 53: 863-6.

26. Andersen AN, Pederson H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistently hyperprolactinemia and spontaneous conception. **Fertil and Steril**1982; 38: 625-8.

27. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in woman with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. **J Clin Endocrinol Metab** 1985; 61: 258-64.

28. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Persistent of large molecular weight prolactin secretion during pregnancy in woman with macroprolactinemia and its presence in fetal cord blood .**J Clin Endocrinol Metab** 1989; 68:1046- 50.

29. Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. **J Clin Endocrinol Metab** 1989; 69: 585-92.

30. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 75: 1226-9.

31. Hattori N. The frequency of macroprolactinemi in pregnant woman and heterogeneity of its etiologies. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81: 586-90

32. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. **Clin Endocrinol** 1999; 51:119-26.

33. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, Mccane DR. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 2743-6.

34. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:5410-5.

35. Guitelman M, Columbani ME, Zylbersztein CC, Fiszlejder L, Zeller M, Levalle O, et al. Hyperprolactinemia in asymptomatic patients is related to high molecular weight posttranslation variants or glycosylated forms. **Pituitary** 2002; 5: 255-60.

36. Mounier C, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R, Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. **Hum Reprod** 2003; 18: 853-7.

37. Schepper JD, Schiettecatte J, Velkeniers B, Blumenfeld Z, Shteinberg M, Devroey P, et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. **Eur J Endocrinol** 2003; 149: 201-7.

38. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. **Clin Chem** 2003; 49:1504-9.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไป

1. ชื่อ.....นามสกุล.....HN……

2. เพศ.....

3. อายุ.....ปี

4. ภูมิลำเนา /โทรศัพท์.....

2. อาการที่ทำให้ตรวจระดับ prolactin

1. amennhorea
2. oligomenorrhea
3. infertility
4. galactorrhea
5. neurological symptoms
6. others

3. ระยะเวลาที่ทราบว่าค่า prolactin สูงก่อนเข้าโครงการ.....

4. ประวัติการตั้งครรภ์

1. ไม่เคยตั้งครรภ์
2. เคยตั้งครรภ์

5. โรคประจำตัว

1. chronic renal failure
2. cirrhosis
3. hypothyroid
4. polycystic ovarian syndrome
5. spinal cord lesion
6. pituitary lesions
7. hypothalamic or pituitary stalk lesions
8. SLE
9. others

6. ยาที่ใช้เป็นประจำ

dopamine receptor blocker

phenothiazine haloperidol

สำนักวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

amitryptiline fluoxetine

metoclopramide domperidone cisapride

alphamethyldopa reserpine verapamil

ranitidine cimetidine

estrogen

opioid

7. physical examination

1. visual field defect

2. secondary sex characteristic

3. chest wall lesions

8. prolactin

1. PRL ขณะinclude เข้าโครงการ

2. PRLก่อนPEG

3. PRLหลังPEG

4.%PRL recovery

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อโครงการวิจัย

การหาอุบัติการณ์ของฮอร์โมนโปรแลคตินขนาดใหญ่ในผู้ป่วยไทย

คำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัย

การวินิจฉัยภาวะฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงนั้นสามารถถูกรบกวนจากฮอร์โมนโปรแลคตินขนาดใหญ่ ซึ่งก่อให้เกิดความล่าช้า และ ผิดพลาดในการวินิจฉัย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ของการมีฮอร์โมนโปรแลคตินขนาดใหญ่ในผู้ป่วยไทย เพื่อทราบถึงอุบัติการณ์อันนำไปสู่การปรับปรุงการตรวจทางห้องปฏิบัติการในอนาคต

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวในขณะเข้าร่วมการวิจัย

1. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยโดยท่านจะได้รับเอกสารชุดนี้และเซ็นในใบยินยอม
2. ท่านจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดปริมาณ10 ลูกบาศก์เซนติเมตร เพื่อนำไป หาฮอร์โมนโปรแลคตินขนาดใหญ่

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

1. ได้ทราบค่าฮอร์โมนโปรแลคตินที่ถูกต้อง
2. กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มีฮอร์โมนสูงจริง ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องต่อไป

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การที่ท่านเข้าร่วมในโครงการนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของท่าน ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการวิจัยถ้าหากไม่ประสงค์ และการตัดสินใจไม่เข้าร่วมโครงการของท่านจะไม่มีผลกระทบต่อทัศนคติของแพทย์ที่มีต่อท่านและการรักษาอื่นที่ท่านจะได้รับ และข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากวิจัยนี้จะถูกเก็บไว้เป็นความลับ

คำยินยอมของผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจทั้งหมดที่เกี่ยวกับโครงการวิจัยในใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้าเข้าใจถึงลักษณะ วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย พร้อมทั้งได้รับการอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนและประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย

ข้าพเจ้าเข้าใจว่าการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ ซึ่งข้าพเจ้าได้มีเวลาที่จะพิจารณาตัดสินใจในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมตามโครงการวิจัยนี้ จึงลงรายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ …… (ผู้ยินยอม)

(……..)

……

(…พญ กาญจนา เย็นภิญโญสุข…) (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

……. (พยาน)

(……..)

วันที่ …… / …… / ……..

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกาญจนา เย็นภิญโญสุข เกิดเมื่อวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2515 .ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ในปีการศึกษา 2538 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการเป็นแพทย์ใช้ทุน ในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข โรงพยาบาลราชบุรี จ.ราชบุรี 1 ปี ต่อมาย้ายไปรับราชการที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กลุ่มงานอายุรกรรม ในสังกัดสำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร เป็น เวลา 2 ปี พ.ศ. 2541 ได้เข้าศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ในปี 2544 หลังจากนั้นกลับไปรับราชการเป็น นายแพทย์ 6 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ เป็นเวลา 1 ปี จากนั้นเข้าศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชา ต่อมไร้ท่อ และเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดปีที่ 2

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย