

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUSDA KLİNİK VE İMMUNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER İLE PROLAKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gül Gürsoy\*

Bülent Erbay\*\*

Ergün Ertuğ\*\*\*

Neval Duman\*\*\*\*

Bilkay Koloğlu\*\*\*\*\*

Bazı bağ dokusu hastalıklarının erkeklere oranla kadınlarda daha sık görüldüğü ve hamileliğin hastalığın klinik seyrini belirgin bir şekilde değiştirdiği uzun süredir bilinmektedir. Bu tip hastalıklardan biri olan SLE'un kadın/erkek oranı 9/1 dir (3,8,13,22). Buna rağmen kastre erkek hayvanlarda hastalık görülme oranı dişilere yaklaşımda kastre dişi hayvanlarda ise düşmektedir (21). XXY karyotipi ve erkek fenotipi ile karakterize bir interseksüalite tipi olan Klinefelter sendromunda sistemik LE görülme sıklığı fazladır (5,14,16,18). Bu klinik gözlemle SLE'un gelişme ve seyrinde hormonların etkisini akla getirmektedir.

Gebelik ve menstruasyon önemli endokrinolojik değişikliklerle seyreden fizyolojik olaylardır. Annesinden farklı genetik ve antijenik yapıya sahip fötüsün gelişmesi ancak immun sistemin zayıflaması ile açıklanabilir (5,19).

Normal gebelerde implantasyondan sonraki birinci haftadan itibaren «T» lenfosit düzeylerinde azalma «B» lenfosit düzeylerinde ise artma gözlenilmektedir (4,17,20). Kompleman düzeyleri özellikle C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> gebelerde artmış olarak saptanır (12). İmmun globulinlerde ise belirgin değişiklik olmamaktadır. Gebeliğin en tipik özelliklerinden biri hormonal dengenin devamlı olarak sağlanması olduğundan gerek normal gebelerde ve gerekse SLE'lu gebelerde bu dönemdeki immun

\* A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü.T.F. Nefroloji Bilim Dalı Doçent Doktor

\*\*\*A.Ü.T.F. Nefroloji Bilim Dalı Profesör Doktor

\*\*\*\* A.Ü.T.F.Nefroloji Bilim Dalı Uzman Doktor

\*\*\*\*\* A.Ü.T.F. Endokrinoloji Bilim Dalı Kimya Yüksek Mühendisi.

sistem değişikliklerinin hormonal faktörlere bağlı olması kuvvetle muhtemeldir. Fakat etkili olan hormonlar konusunda kesin bir fikir birliği yoktur (2,6,10,1). Östrojen ve progesteronun hücrel immunitede baskılayıcı etkileri tartışılmaktadır (1,9,13).

SLE'de en çok incelenen hormon östrojendir. Artmış östrojeik aktiviteye işaret edecek şekilde östronun 16 hidroksilasyonu kısaca 16 alfa hidroksi östron ve östrodiol düzeyleri yükselmektedir (14,15). Ne hamilelik sırasında, ne de SLE seyrindeki immunolojik olaylarda prolaktinin rolü olup olmadığı konusuna değinen bir literatüre rastlanılmamıştır.

### MATERYAL ve METOD

Çalışma, SLE tanısı almış yaşları 17-44 arasında olan 30 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. SLE tanısı, 1982 yılında Amerikan Romatizma Birliği tarafından yayınlanan sistemik lupus eritematosus kriterlerine göre konulmuştur. Böbrek tutulması olan hastalara perkütan böbrek iğne biyopsisi yapılmıştır.

Hastaların 10'unda ateş yüksekliği, 16 sında deri belirtisi, 12 sinde atralji veya artrit, 11'inde ise böbrek tutulması vardı.

Kan örnekleri 11 hastada steroid tedavisinden önce 19 hastada ise tedavi sırasında alınmıştır.

Kan alındığı sırada 30 hastanın 10'u menstruasyon siklusunun preovulatuvar, 8'i postavulatuvar fazında idi. 12 hastada ise sekonder amenore mevcuttu. Hastalar ayrıca belirli süreler içinde menstruasyon fazı ve semptomların hafifleme veya artması yönünden klinik olarak izlendiler.

Kan örneklerinde prolaktin, Anti-DNA, immunglobulinler, kompleman, protein elektroforezi, eritrosit sedimentasyon hızı ölçümleri yapıldı.

Serum prolaktin düzeyleri ve Anti-DNA RIA serum immunoglobulin ve kompleman düzeyleride non partigen plak yöntemi ile ölçüldü.

### BULGULAR

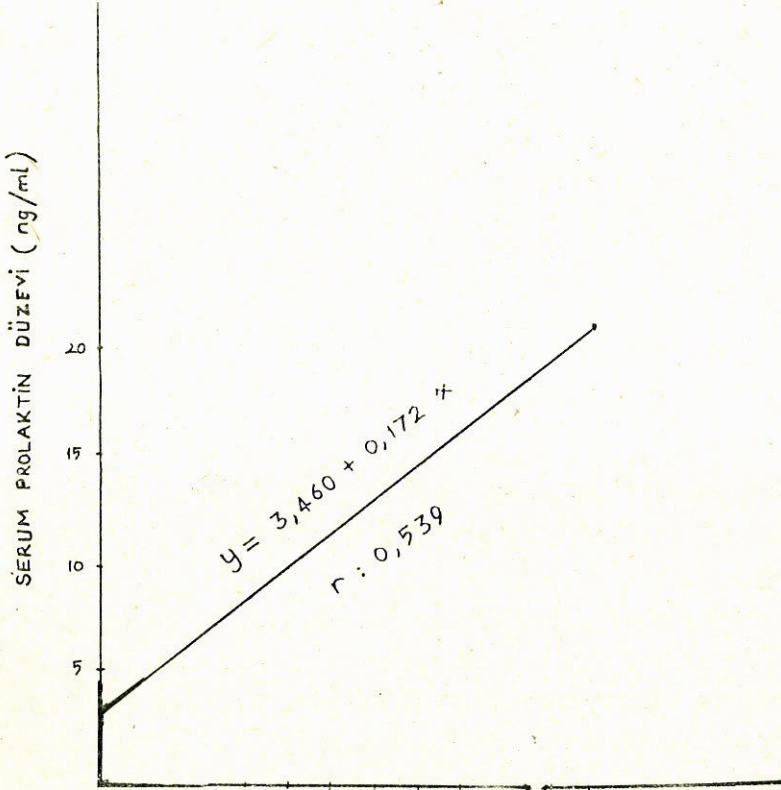
Hastaların ortalama serum anti-DNA düzeyi  $54 \pm 33,97$ 'ü, IgA düzeyi  $271,43 \pm 85,39$  % mg, IgG düzeyi  $1787,33 \pm 499,06$  % mg, IgM düzeyi  $203,27 \pm 79,56$  % mg, C<sub>3</sub> düzeyi  $83,5 \pm 25,96$  % mg, C<sub>4</sub> düzeyi ise  $28,91 \pm 9,25$  % mg olarak bulundu. Serum protein elektroforezinde

gamma globulin ortalaması  $21,65 \pm 6,98$  % 1 saatlik eritrosit sedimentasyon hızı ortalaması ise  $44,61 \pm 34,74$  mm olarak saptandı. Ortalama serum prolaktin değeri ise  $12,72 \pm 10,82$  ng/ml idi.

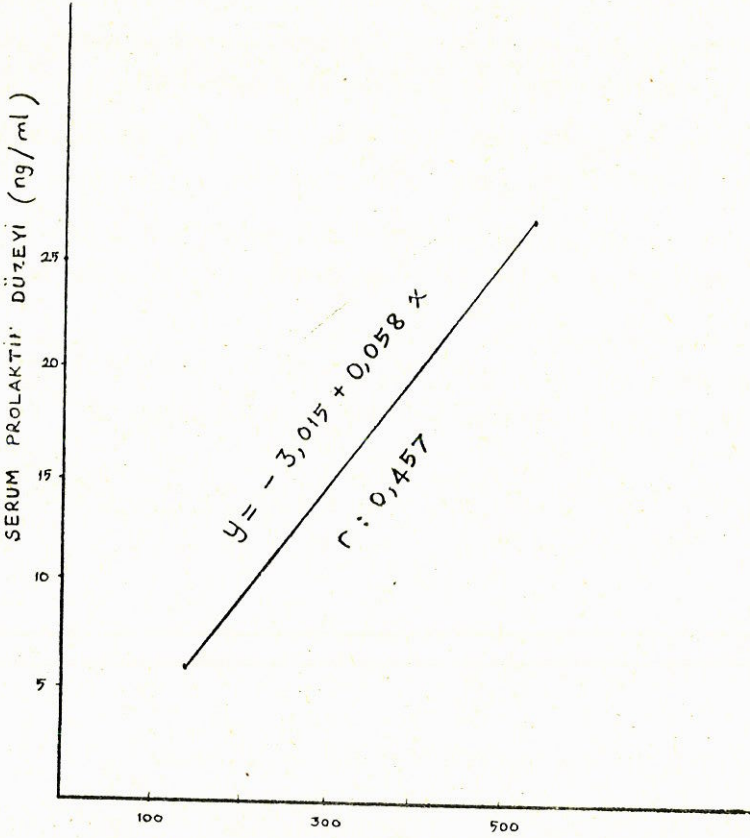
Hastaların anti-DNA, IgA, IgG, IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Protein elektroforezi, prolaktin ve sedimentasyon hızı Tablo I ve Tablo II'de özetlendi.

Serum prolaktin ve serum Anti-DNA düzeyleri arasında ilişki araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $r : 0,539$   $p < 0,001$ ) (Şekil : 1).

Serum prolaktin ve serum IgA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ( $r : 0,457$   $p < 0,05$ ) (Şekil : 2).



Şekil 1 : Serum Anti Dna Düzeyi (Ünite)



Şekil 2 : İgA Düzeyi (mg/100 ml)

Aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki serum prolaktin düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında da saptandı. ( $r : 0,387$   $p < 0,05$ ).

Menstruasyon preovulatuvar fazında olan 10 hasta post ovulatuvar fazında olan 8 hasta ve sekonder amenoresi olan 12 hasta üç gruba ayrılarak serum anti-DNA düzeyleri arasındaki ilişki tek yönlü varyans analizi ile incelendi. İstatistiksel olarak fark saptanmadı.

Otuz hastanın 11'i steroid tedavisi görmekteydi. Tedavi gören ve görmeyen hasta gruplarının serum prolaktin seviyeleri arasındaki fark anlamsızdı.

Sıra	ADNA U	IgA mg/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	C <sub>3</sub> mg/100 ml	C <sub>4</sub> mg/100 ml	Protein Elektroforezi					PRL ng/ml	Sedim cm/saat	Tedavili Tedavisiz faz	menstruasyon
							albumin %	alfa <sub>1</sub> %	alfa <sub>2</sub> %	Beta %	Gama %				
1	100	270	240	1500	55	16	34.4	6.8	14.9	13.5	30.4	10	45	+	post-ovul
2	80	234	100	1050	85	30	60.9	3.1	12.5	12.5	11.0	19.0	7	+	ame
3	38	340	50	1400	72.5	30	60.5	2.6	10.5	9.7	16.7	6.8	45	+	pre
4	100	360	190	1600	100	29.5	52.2	2.6	9.6	14.8	23.5	8.3	45	+	pre
5	4	231	160	1250	78.5	30	37	4.2	11.8	15.1	31.9	5.6	23	+	ame
6	32	172	230	2240	57	26	31.9	5.0	16.8	15.1	31.2	7.2	83	+	ame
7	103	210	150	1900	88	32.5	46.8	4.5	13.5	12.7	22.5	7.8	5	-	pre
8	100	380	300	1960	57	26	46.6	5.3	22.9	9.9	15.3	20.5	125	+	ame
9	100	332	250	850	105	17	30.8	5.5	20.5	18.5	24.7	54.0	102	-	ame
10	100	400	300	2800	72.5	30	39.0	5.0	9.9	12.8	33.3	25.5	40	-	pre
11	35	266	167	2240	55	30.5	48.1	5.3	12.8	21.0	12.8	7.2	60	+	ame
12	9	263	290	1500	111	36	25.3	8.4	30.8	13.1	22.4	10.5	53	-	pre
13	74	230	100	2800	100	30	38.0	5.1	12.6	11.3	33.0	20.4	82	+	pre
14	24	146	300	2240	130	29.5	56.4	0.8	10.5	12.8	19.5	8.5	60	+	ame
15	22	263	370	1500	86	30.5	60.5	3.2	9.6	11.2	15.4	7.2	18	+	pre

TABLO : I

Sıra	ADNA U	IgA mg/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	C <sub>3</sub> mg/100 ml	C <sub>4</sub> mg/100 ml	Protein Elektroforezi					PRL ng/ml	Sedim cm/saat	Tedavili Tedavisiz fazı	menstruasyon
							albumin %	alfa <sub>1</sub> %	alfa <sub>2</sub> %	Beta %	Gama %				
16	4	380	220	2240	130	30	46.6	1.4	10.3	15.7	26.0	6.6	40	-	ame
17	12	296	243	1760	90	34	19.4	6.1	34.3	18.1	22.1	8.6	100	-	post
18	48	144	176	1990	94	61.7	63.5	2.3	10.1	10.1	13.9	5.8	8	+	pre
19	110	529	168	1760	21.8	30	36.3	7.7	12.1	15.4	28.5	40.0	70	-	ame
20	73	220	290	1070	76	19	29.3	6.9	22.3	13.8	27.7	7.6	119	-	ame
21	34	296	160	1900	91	30	44.2	3.2	16.8	11.6	24.2	7.1	15	+	post
22	36	220	160	1560	67	45	60.2	3.4	11.8	9.4	16.0	18.0	13	+	post
23	44	200	290	1900	27	9	50.0	4.2	12.5	21.7	11.6	8.3	40	+	post
24	48	340	263	2240	76	12.5	66.3	3.3	10.1	5.6	14.7	3.6	15	+	pre
25	30	196	60	1300	100	30	52.8	3.3	12.2	13.8	17.9	11.0	10	+	post
26	43	343	252	1560	72	28	60	1.0	15.0	8.0	16.0	5.8	20	-	pre
27	66	200	190	1850	130	30	58	4.2	13.4	10.1	14.3	9.5	38	-	ame
28	11	231	89.6	2650	91	29	51.2	3.2	6.9	12.8	23.2	12.3	37	+	post
29	69	231	184	1760	93	28	57.4	3.0	10.2	11.0	18.4	8.6	10	+	post
30	71	220	145	1250	76	28	28.3	8.5	18.9	12.3	31.5	10.5	76	-	ame

TABLO : II

## TARTIŞMA

Bu çalışmada sistemik lupus eritematosus tanısı almış olan kadın hastalarda hormonal ve immunolojik parametrelerden bir bölümü incelenmiş ve aralarında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Gebelik ve laktasyonun en göze çarpıcı hormonu prolaktindir. Her iki devrede de en yüksek düzeye erişir.

Gebelik sırasında immunolojik olaylarda değişiklikler saptanmaktadır. Bu değişikliklerde hormonların etkisi olsa gerekir. Östrojen ve progesteronun hücrel immunitiyi baskıladıkları bildirilmiştir (4, 17,20). Fakat bu devrede prolaktinin immuniteye etkisi ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda sistemik lupus eritematosuslu hastalarda serum prolaktin düzeyleri ile serum anti-DNA, komplemanlar, gammaglobulin, immunoglobulinler, eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Prolaktin düzeyi ile anti-DNA, IgA ve eritrosit sedimentasyon hızı arasında pozitif bir korrelasyon saptandı. ( $P < 0,05$ ). IgM, IgG ve gamma globulin seviyeleri ile prolaktin düzeyleri arasında korrelasyon bulunamadı ( $p < 0,05$ ).

Prolaktin düzeyinin en yüksek olduğu gebelikte, SLE semptomlarının hafiflemesi, hastalığın remisyonu ile serum prolaktin seviyeleri arasında negatif bir korrelasyonun olabileceğini akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda bunun aksi bir sonuç elde edilmesi prolaktinin remisyonunda etkili olamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda hastalar siklusun preovulatuvar, postovulatuvar fazı ve siklus göstermeyen amenore olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her üç gruptaki hastaların serum anti-DNA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Steroid tedavisi alan ve almayan hastalardaki serum prolaktin düzeyleri arasında da istatistiksel bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak, SLE seyrindeki immunolojik ve klinik remisyon veya eksaserbasyon dönemlerinde serum prolaktin düzeyindeki değişikliklerin rolü incelenmiş, ancak hastalığın alevlenmesi ile aralarında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu durum hiperprolaktinemi ile seyreden fakat SLE yönünden klinik ve immunolojik remisyonun görüldüğü gebelikteki değişiklikler ile ters düşmektedir. Anti-DNA düzeyindeki artış ile birlikte serum prolaktin düzeyinde artması immun etkilenmenin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

Bu çalışma 17-44 yaşları arasında olan SLE'lu kadın hastada yapılmıştır. Hastalar klinik ve immunolojik yönden değerlendirildi ve serum anti-DNA, immunoglobulinler, serum kompleman düzeyleri ölçüldü ve protein elektroforezi yapıldı. Ayrıca serum prolaktin düzey-

leri ölçülerek immunolojik parametrelerle arasındaki ilişki araştırıldı. SLE remisyon ve aktivasyonunda serum prolaktin düzeyindeki değişikliklerin rolü incelendi. Yalnız hastalığın aktivasyonu ile aralarında pozitif ilişki bulundu. Bu durum hiperprolaktinemi ile seyreden fakat SLE yönünden klinik ve immunolojik remisyonun görüldüğü gebelikteki değişiklikler ile ters düşmektedir.

## SUMMARY

### Relation Between Plasma Prolactine Levels And Clinical, Immunological Changes In Sle

This study was performed on 30 female patients with SLE aged between 17-44 years old. Serum anti-DNA, immunoglobulines, serum complement levels were measured together with protein electrophoresis. The serum prolactine levels were also measured and correlated with immunological data during the activation and remission of SLE. There was a positive correlation in these cases in their active stage. These results were not in accordance with the findings observed during pregnancy in which a clinical and immunological remission was observed related to SLE together with hyperprolactinemia.

It is concluded that the elevation on anti-DNA and prolactine levels may be the result of immune reaction.

## KAYNAKLAR

1. Ablin R.J. : Estrogen and Immunity. The Journal of Immunology Vol : 124, No. 6, 2992-2993, June 1980.
2. Amino N., Tanizawa O., Miyai K., Tanaka, F., Hayashi, C., Kawashima M., Ichihara K. : Changes of Serum Immunoglobulins IgG, IgA, IgM, and IgE during pregnancy. Obstetrics and gynecology. Vol. 52, No. 4, 415-419, October 1978
3. Beeson P.B., Mc. Dermott W., Wyngarden J.B. : Cecil Textbook of. Medicine. 1979.
4. Bulmer R., Hancock K.W. : Depletion of circulating T lymphocytes in pregnancy. Clin Exp. Immunol. 2 8: 302-305, 1977.
5. Burman K.D., Dimond R.C., Noel G.L., Earll J.M., Frantz A.G., Wartofsky L. : Klinefelter's syndrome : Examination of thyroid function and the TSH and RPL responses to thyrotropin releasing hormone. Journal of clinical endocrinology. Vo.1 41 No. 6, 1161-1165. 1975.

6. Cauter E.V., L'hermite M., Copinschi G., Refetoff S., Desir D., Robyn C. : Quantitative analysis of Spontaneous variations of plasma prolactin in normal men. *Endocrinol Metab.* 4 : 355-363, 1981.
7. Cousins L., Rigg L., Hollingsworth D., Meis P., Halberg F., Brink G. : Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* vol. 135, No. 4, 411-479, February 1981.
8. Devoe L.D., Taylor R.L. : Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol.* vol. 135, No. 4, 473-476 October 1979.
9. Fabris N., Piantanelli L., Muzzioli M. : Differential effect of pregnancy or gestagens on humoral and cell-mediated immunity. *Clin. Exp. Immunol.* 28 : 306-314, 1977.
10. Freedman O.S., Gold P. : *Clinical Immunology.* 1976.
11. Fudenberg H.H., Sites D.P., Caldwell J.L. : *Basic and clinical Immunology* 1976.
12. Gallery E.D., Raftos J., Gyory A.Z., Wells J.V. : Prospective study of serum complement (C<sub>3</sub> and C<sub>1</sub>) levels in normal human pregnancy. *Aust. N.Z. J. Med.* 11 : 243-245, 1981.
13. Holdstock G., Chastenay B., Krawitt E.L. : Effects of testosterone, oestradiol and progesterone on immune regulation. *Clin. Exp. Immunol* 47 : 449-456, 1982.
14. Lahita R.G., Bradlow H.L., Kunkel, H.G., Fishman J. : Alterations of estrogen metabolism in systematic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* Vol. 22, No : 11, 1195-1198. November, 1979.
15. Lahita R.G., Bradlow L., Fisman J., Kunkel H.G. : Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* Vol. 25, No. 7. July 1982.
16. Ortiz-N.C., Le Roy. E.C. : The Coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 12 : 241-246, 1966.
17. Pavia C.S. : Pregnancy and Immunology *The Journal of Immunology.* Vol. 124, No. 6 June 1980.
18. Stern R., Fishman J., Brusman H., Kunkel H.G. : Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* Vol. 20, 20.1, 18-21, January 1977.
19. Stites D.P., Pavia C.S., Clemens L.E., Kuhn R.W. : Immunologic regulation in pregnancy. *Arthritis and Rheumatism.* Vol. 22, No. 11, November, 1979.
20. Strel Kauskas A.J., Davies J., Dray S. : Longitudinal studies showing alterations in the levels and functional response of T and B lymphocytes in human pregnancy. *Clin. Exp. Immunology.* 32 : 513-539, 1978.
21. Talal. N : Sex steroid hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* vol. 24, No. 8, 1054-1056. August 1981.
22. Varner M.W., Meeha R.T., Syrop G.H., Strottmann M.P., Goplerud C.P. : Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* Vol. 145, No. 8, 1025-1037, April, 1983.