

T.C.
DUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İZMİR

PROLAKTİNİN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
ETİYOJENİNDE VE AKUT ATAĞINDAKİ TANISAL
ROLÜ VE AKUT BATIN İLE AYIRICI TANISINDAKİ YERİ

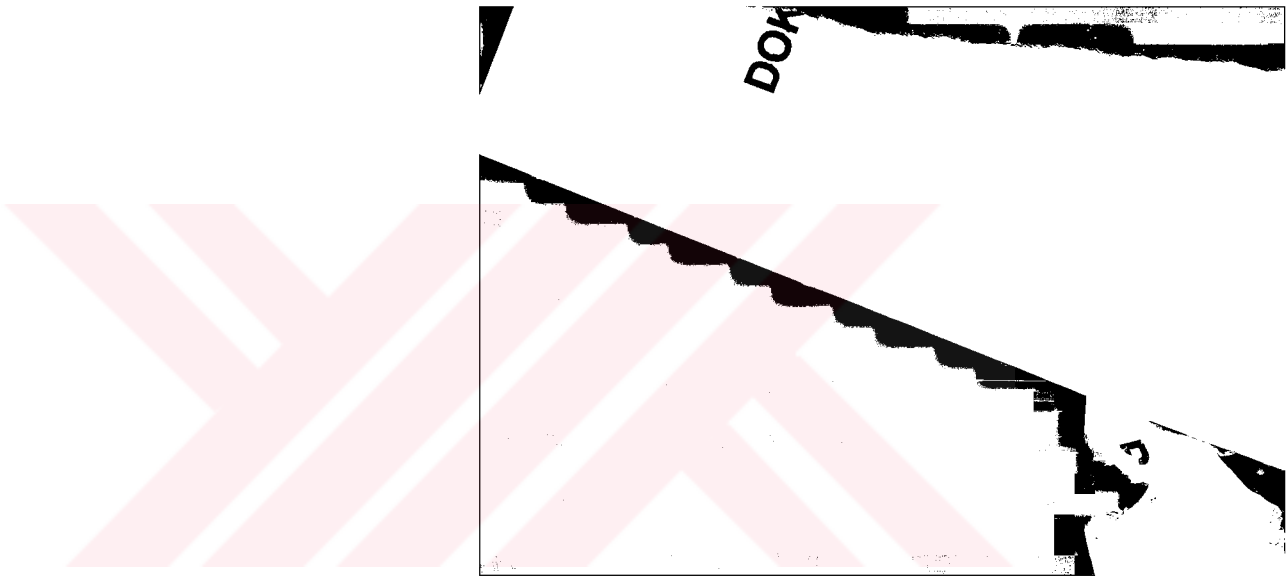
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Adnan KARADAŞ

88582

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Tunca

Haziran 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURUMU
DENEYİM VE GELİŞTİRME BAKANLIĞI



Tıp, uzun, zahmetli ve aynı zamanda fedakarlık isteyen bir eğitim. Bu eğitim sürecinin henüz başında olduğunu düşünen bir kişi olarak, şimdiye kadar bana emeği geçen tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez danışmanlığımyı yapan ve tezimin fikir aşaması dahil, her aşamasında benden ilgisini ve bilgisini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Mehmet Tunca ile, bizlerden asistanlık hayatımız süresince manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları ABD başkanı sayın Prof. Dr İlkey Şimşek ile diğer tüm hocalarıma, tezimin şekillenmesinde yardımcı olan sayın Dr. Fatma Özdemir ve Endokrinoloji laboratuvar çalışmalarına katkısı olan sayın Tayfun Erci'ye teşekkür ederim.

Yetişmemi sağlayan ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama ve 4,5 yıl boyunca uyum içerisinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Adnan Karadaş

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	3
İNGİLİZCE ÖZET	5
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
• İnflamasyon ve mediyatörleri	
• Akut faz cevabı	
• Prolaktin	
• Prolaktinin immun yanıtla ilişkisi	
• GLH ailesinin vücut gelişimindeki rolü	
• Sitokin üretimime GLH'nin etkileri	
• İnfeksiyon ve inflamasyonda GLH'nin rolü	
• Prolaktinin in-vitro etkileri	
• Prolaktinin hücre düzeyindeki etki mekanizmaları	
• Prolaktin ve Siklosporin A	
• GLH ailesi ve spesifik hastalıklar	
• Ailevi Akdeniz Ateşi	
3. AMAÇ	36
4. MATERYAL VE METOD	36
• Prolaktin ölçümleri	
• Hasta ve kontrol grupları	
• İstatiksel değerlendirme	
5. BULGULAR	39
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇLAR	48
8. LİTERATÜRLER	49

TÜRKÇE ÖZET

Pekçok sitokin ve inflamasyonda rol alan mediyatör hipofiz bezi hormon salgısını etkileyebildiği gibi, hipofiz bezinin hem kendisi sitokin üretebilmekte hem de inflamasyonda rol alan bu sitokin ve mediyatörleri regüle etme kapasitesine sahip görünmektedir. Ön hipofiz bezi hormonlarından olan prolaktinin bilinen immun regülatör ve pro-inflamatuar etkileri göz önünde tutularak, bu çalışmada prolaktinin epizodik inflamasyon atakları ile seyreden ailevi Akdeniz ateşinin patogeneğinde, akut atağında tanısai değeri olup olmadığı ve akut batın ile ayırıcı tanısai rolü araştırılmıştır.

Çalışmamızda, kesin ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan yaşları 20 ile 46 arasında değişen 16 hastanın (12E, 4K) toplam 24 akut atağında (yaş±SD:31,4±8,3) kemilüminesens yöntemiyle serum prolaktin seviyelerine bakıldı. Kontrol grubu olarak ataksız dönemde bulunan yaşları 18 ile 49 arasında değişen (yaş±SD:31,9±8,3) 29 ailevi Akdeniz ateşi olan hasta (16E, 13K); akut batın tanısı alarak laparotomiye giden yaşları 18 ile 55 arasında değişen (yaş±SD:35,4±13) toplam 24 hasta (13E, 11K); pnömoni tanısı ile tedavi edilen yaşları 18 ile 54 arasında değişen (yaş±SD:37,5,4±10,9) toplam 22 hasta (16E, 6K) ile sağlıklı kontrol grubu olarak yaşları 19 ile 48 arasında değişen (yaş±SD:30,5±9,1) toplam 28 gönüllüde (10E, 18K) serum prolaktin düzeyleri çalışıldı.

Tüm gruplar içerisinde yalnızca akut batın grubu diğer gruplara kıyasla istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ortalama serum prolaktin seviyelerine sahipti. Atakta olan ve olmaya Ailevi Akdeniz Ateşli hastaların ortalama serum prolaktin seviyeleri atakta olanlar lehine bir miktar yüksek saptansa da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Cinsiyet ayırımı yapılarak sonuçlar değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubu hariç tüm hasta gruplarında ortalama serum prolaktin düzeyleri kadınlarda daha yüksek saptandı.

SONUÇLAR

1. Atakta olan ve atakta olmayan Ailevi Akdeniz Ateşli hastaların ortalama serum prolaktin değerleri arasında istatistiki olarak fark yoktur.

2. Ailevi Akdeniz Ateşli ile akut batın grubu karşılaştırıldığında serum prolaktin düzeyinin yüksek olması akut batın lehine olabilir

3. Sağlıklı kontrol grubu hariç tüm gruplarda ortalama serum prolaktin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.



İNGİLİZCE ÖZET

Numerous cytokines and mediators having role in inflammation can effect hormonal secretions of the hypophyseal gland, likewise hypophysis both produces cytokines itself and has the capacity to regulate those cytokines and mediators that have roles in inflammation. By taking into account the immune regulator and pro-inflammatory effects of one of the anterior hypophyseal hormones, prolactin, it has been investigated whether prolactin has diagnostic value in the pathogenesis and acute attack familial Mediterranean fever which proceed with episodic serositis attacks and the role of it in the differential diagnosis of familial Mediterranean fever and acute abdominal event.

In our study, serum prolactin levels in 24 acute attacks of 16 adult patients with familial Mediterranean fever, were determined with chemiluminescence method. Serum prolactin levels were also determined in a control group of 29 adult patients (16M, 13F) with familial Mediterranean fever during attack-free period, 24 adult patients (13M, 11F) with acute abdominal event who have undergone laparotomy, 22 adult patients (16M, 6F) who are treated for pneumonia and 28 healthy volunteers (10M, 18F).

Among all groups, only in the group with acute abdominal event the average serum prolactin levels were higher than other groups in statistically significant manner. Although serum prolactin levels were higher in familial Mediterranean fever group with attacks than in familial Mediterranean fever group in attack-free period, this was not statistically significant. When the results were evaluated according to sex differences in all groups except healthy controls serum prolactin level was found to be higher in women.

CONCLUSION

1. There is no statistically significant difference in serum prolactin levels of familial Mediterranean fever patients in acute attacks and those in attack-free period.

2. When familial Mediterranean fever group and acute abdominal event group are compared, higher levels of serum prolactin may be in favor of acute abdominal event.

3. In all groups, except healthy controls, serum prolactin levels are found to be higher in females than in males.



1. GİRİŞ

Nedeni bilinmeyen hastalıklar etiyojisi, patogenezi ve tedavisi tam bilinmeyen hastalıklar olagelmiflerdir. Tıpta özellikle son 20 yılda baş döndürücü hızla olan gelişmeler bu grup hastalıkların birçok yönünün anlaşılması konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmesine vesile olmuş, ancak birçok sorunun cevabının tam olarak verilmesi mümkün olmamıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ilk olarak 1945 yılında Sieagl tarafından "benign paroksizmal peritonit" adı ile tanımlanmıştır (1). Zamanla bu hastalığın otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş ve serözit atakları ile karakterize bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Doğu Akdeniz bölgesinden köken alan etnik gruplarda daha sık görülür. Hastalığın patogenezi için ilk dönemlerde başta infeksiyöz ve allerjik olmak üzere pekçok teori ortaya atılmış olmasına rağmen, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Halen AAA tanısı için spesifik bir test veya laboratuvar bulgusu mevcut değildir.

1997 yılının ortalarında iki ayrı araştırmacı grubu tarafından bulunan AAA geni (2,3) hastalığın tarihçesinde önemli bir kaldırım taşı oldu ise de patogenezi ve tanısı konusunda halen önemli eksikler vardır. Halen AAA tanısına hastanın etnik kökeni, aile öyküsü, tekrarlayan atakların saptanması ve atak sırasında akut faz reaktanlarının yükselmesi, ayırıcı tanıda olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile varılmaktadır. AAA atağının akut batın sendromu ile ayırıcı tanısında halen ciddi sorunlar yaşanmakta ve ne yazık ki gereksiz laparatomiler morbidite ve mortalite olasılığını arttırmaktadır.

AAA' nin patogenezinde tartışılan mekanizmalardan biri de immünolojik nedenlerdir. Genel kabul görmese de literatürde bunu destekleyen veriler mevcuttur. Bu hastalıkların tamamında olduğu gibi AAA' nde de immün regülatuar mekanizmalarda bozukluk mevcuttur. Yapılan çalışmalarla bu bozuklar açık olarak ortaya konmuştur.

AAA atakları menstürasyon ile provoke olabilmekte ve gebelikle remisyona girebilmektedir. Doğum sonrası dönemde atakların yeniden alevlendiği bilinmektedir. Bu gözlemler patogeneizde seks hormonlarının rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Prolaktin (PRL) ön hipofiz bezinden köken alan ve bilinen fonksiyonlarının yanında özellikle son 2 dekatta immünmodülatör ve inflamasyondaki rolü yoğun araştırmalara konu olan bir hormondur. Bilinen tüm hipofiz hormonları inflamatuvar mediyatörlerden az veya çok etkilenir. İmmün ve inflamatuvar reaksiyonlar santral sinir sistemi ve hipofiz bezine feed-back kontrol sinyalleri gönderir. İnterlökin-1'in (İL-1) bu feed-back sinyalizasyonda rol oynadığı anlaşılmıştır. İnterlökin-2 (İL-2), interlökin-6 (İL-6) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi sitokinler hipofiz bezinden prolaktin salınımını artırırlar. Ayrıca inflamatuvar mediyatörlerden bradikinin, histamin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) de PRL salınımında etkilidirler.

Ayrıca başta bağı dokusu ve diğer otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalık ile PRL hormonu arasında ilişki kurulabilmiş, hatta hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilebilmiştir.

Biz bu çalışmada özellikle son yıllarda immünmodülatör ve inflamasyondaki rolleri hakkındaki bilgilerimizin gittikçe arttığı prolaktin hormonunun inflamatuvar bir hastalık olan AAA'in patogenezi, akut atağındaki tanısal değeri ve akut batın sendromu ile ayırıcı tanısında rol alıp alamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

İNFLAMASYON VE MEDIATÖRLERİ

İnflamasyon canlı dokuların her çeşit zedelenmeye karşı gösterdiği bir reaksiyondur. Bu bölgede oluşan vasküler, endokrin, humoral ve hücresele yanıtları içerir.

Nötrofiller organizmaya giren patojenlere karşı vücut savunmasında asıl rolü oynayan hücrelerdir. Bu savunmanın olabilmesi için nötrofillerin vasküler yataktan patojenin olduğu

bölgeye göç etmesi gerekir. Bunun için de nötrofiller ile damar endoteli arasında etkin bir etkileşim gereklidir. Bu etkileşimde pekçok yüzey reseptörü ve mediatör rol oynar. İnvazyon bölgesindeki makrofajlar ortama İL-1 ve TNF- α salgılar, bu sitokinler de en yakındaki damar endotelini etkileyerek, endotelden salınan interlökin-8 (İL-8), İL-6 ve PAF aracılığı ile nötrofillere etki eder ve bir adezyon molekülü olan P-selektinin hücre yüzeyinde ekspresyonuna sebep olarak endotele yapışmasını ve nötrofillerin damar duvarına doğru göç etmesini sağlarlar. İL-8 nötrofiller üzerine kemotaktik etki göstererek onları endotel yüzeyine çeker ve nötrofil yüzeyinde yine bir adezyon molekülü olan β_2 -integrin ekspresyonuna neden olur. Sonra β_2 -integrinler endotel üzerinde bulunan İCAM-1, İCAM-2 (İnter Cellular Adhesion Molecule) ve ELAM-1 (Endothel Leukocyte Adhesion Molecule) moleküllerine bağlanırlar. Bu bağlanmada başka adezyon moleküllerinin de rolü olduğu düşünülmektedir (4). Ardından nötrofiller endotel hücreleri arasından geçerek inflamasyon bölgesine gelir. Nötrofillerin ekstravasküler alandaki başlıca görevi patojeni fagositoz yoluyla ortadan kaldırmaktır. Bu patojenler bakteri, virus, kristaller, hücre artıkları ve yabancı partiküller olabilir.

Sitokinler, nötrofillerden sonra lenfosit ve monositleri de aktive ederek dokuya invaze olmuş patojeni imha etmeye çalışır. Pekçok hücre ve mediatörün karıştığı bu kompleks olay inflamasyon olarak adlandırılır. İnvazyon sırasında oluşan sitokinler ve hücrelerden salınan serbest radikaller, prostaglandinler, lökotrienler gibi diğer maddeler dokulara zarar verir. Yani sonuçta oluşan bu hasar organizmanın kendine verdiği bir zarardır ve bu olayın sonlanmasını sağlayan mekanizmalar da vardır. Bu mekanizmalardaki bozukluk sürekli bir inflamatuvar yanıtı ve kronik inflamatuvar hastalıklara yol açar. Akut aşamadaki hücreler yalnızca nötrofiller iken, kronik safhadaki inflamasyonda monosit, makrofaj ve lenfositlerdir.

İnvazyonun başlatılması ve sürdürülmesinde sitokinlerin çok önemli rolleri vardır. İL-1, TNF- α , interferon (IFN) , granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), transforme edici

büyüme faktörü (TGF) , İL-8 ve PAF inflamasyonda rolü olan başlıca sitokinlerdir. Bu sitokinlerin lökositler, endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, endotelde klas I ve II major histokompatibilite kompleks antijenlerinin (MHC) ekspresyonu ve inflamasyonun sınırlandırılması üzerine etkileri mevcuttur.

İnflamasyonda sitokinler dışında vasküler permeabiliteyi arttıran histamin, serotonin gibi vazoaaktif aminler ; vasküler permeabiliteyi arttıran, kemotaktik etkisi olan, opsonizasyon ve hücre lizisinde rolü olan kompleman sistemi ; yine vazodilatasyon ve permeabilite artışı yapan kininler ; mikroorganizmaların öldürülmesinde ve inflamasyon sırasındaki doku hasarında rolü olan serbest oksijen radikalleri ve bunlara benzer etkileri yanında, ateş ve ağrı gibi sistemik semptomlarda rolü olan araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler ve lökotrienler) de etkilidirler.

AKUT FAZ YANITI (AFY)

Organizmada antijenler, mikroorganizmalar, hasarlanmış doku ürünleri gibi uyarılar vücutta tüm organları etkileyebilen immün, endokrin, hematolojik ve metabolik olaylardan oluşan kompleks bir yanıt oluştururlar. Buna Akut Faz Yanıtı (AFY) denir. AFY non-spesifik olarak inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtan lokal ve sistemik bazı değişikliklerden oluşur. AFY oluşumunda endotel hücreleri, RES, monosit-makrofajlar, antijen sunan hücreler (APC), fibroblastlar, lenfositler ve İL-1, İL-6, TNF- α gibi sitokinler sorumlu tutulmaktadır (5,6). Bu sitokinlerin etkisiyle karaciğerde akut faz reaktanları olarak isimlendirilen 30 kadar protein sentezlenir. İnflamasyonda saatler, günler içinde sentezlendikleri için akut olarak isimlendirilmişlerdir. Ancak inflamasyon sürüyorsa kronik hastalıklarda da yüksek saptanabilirler. Bu nedenle kronik hastalıklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önem taşırlar. Akut faz proteinlerinin patojenlerin fagositozunda, inflamasyon sırasında oluşan proteolitik enzim ve serbest oksijen radikallerinin inhibe edilerek doku hasarının artışının engellenmesinde ve hasar gören dokuların onarımında rolleri vardır. Bu proteinler inflamasyon devam ettiği sürece sentezlenir. Bazılarının fonksiyonu henüz tanımlanamamıştır. Eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin, serum amiloid A proteini (SAA), seruloplazmin, haptoglobin ve kompleman komponentleri başlıca akut faz reaktanlarıdır. Albumin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein ise negatif akut faz reaktanlarıdır. İnflamasyon sırasında serum düzeyleri düşer.

Akut faz cevabı sırasında adrenokortikotrop hormon (ACTH), kortizol, vazopressin, prolaktin, growth hormon salınımında artış gözlemlenirken; tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin ve gonadotropinlerin salınımı inhibe olmaktadır.

PROLAKTİN (PRL)

PRL 198 aminoasitten oluşan 24 kDa ağırlığında 3 disülfid bağı içeren polipeptit yapısında bir hormondur (7). Hipotalamik kontrol altında ön hipofiz bezden sentezlenir. Sekresyonu hipotalamik dopamin ile tonik olarak inhibe edilir. Fizyolojik koşullarda pekçok faktör PRL salınımını stimule edebilir. TRH, vazoaktif intestinal peptid, oksitosin, galanin ve serotonin bunların başlıcalarıdır (8). Ayrıca stres, östrojen, gebelik, ve bazı gıdaların alımı PRL düzeyini yükseltir (9). PRL kortizolün aksine olarak gece saat 02:00 dolaylarında en yüksek plazma düzeyine ulaşan sirkadyen ritimle salgılanır (9,10). PRL geni 6. kromozomun kısa ayağı üzerindedir. Burası aynı zamanda MHC kompleksini barındırır (11,12). Bu yakınlığın önemi ve taşıdığı anlam henüz tam olarak bilinmemektedir.

PRL, GH ve hatta plasental laktojenin milyonlarca yıl önce aynı genden geliştiği düşünülmektedir. Tüm vertebralılarda bulunan bu üç hormon heterojen yapı ve fonksiyonları olmasına rağmen growth ve laktojen hormon ailesi (GLH) adı altında aynı grupta toplanmaktadır.

PRL hedef hücrelerde reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. PRL reseptörleri monositler de dahil olmak üzere T ve B lenfositleri ile doğal öldürücü (Natural Killer=NK) hücreler üzerinde de gösterilmiştir (13,14). Uzun, kısa ve orta formu gösterilmiş olan bu reseptörler, growth hormon (GH) ve çok sayıda sitokin reseptörünü de içeren sitokin/GH/PRL reseptör ailesi olarak

adlandırılan bir reseptör ailesine dahildir. Bu sitokinler içerisinde granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), GM-CSF, Eritropoetin, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IFN α, β, γ reseptörleri sayılabilir (15). Ligandlar arasındaki değişim sayesinde birbirlerinin reseptörlerine bağlanabilirler. Örneğin PRL eritropoetin reseptörlerine bağlanarak eritropoezi stimule edebilir (16,17).

Reseptörlerin lokalizasyonu ve hormonun biyolojik etkilerine bakılarak, PRL'in meme, gonadlar, uterus, plasenta, seminal veziküller, prostat, karaciğer, böbrek, pankreas Langerhans adacıkları, submandibular bez, barsak, adrenaller, hipotalamus, substansiya nigra, beyindeki koroid pleksus, gözdeki koroid tabaka, hemopoetik ve immün sistem hücreleri üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

PRL'in en iyi bilinen fonksiyonu yüksek canlılarda meme gelişimini stimule etmesidir (18). Bunun yanında PRL'in birçok türde immün fonksiyonları etkileyen değişik görevleri olduğu gösterilmiştir. (18,19,20). 1991 yılında yapılan bir çalışmada farelere PRL uygulanmasının timosit ve splenik lenfositlerde DNA sentezini arttırarak, timus ve dalak ağırlığında artışa yol açtığı saptanmıştır (21). Ayrıca hipoprolaktinemi hayvanlarda deneysel otoimmün hastalık geliştirilemediği gözlenmiştir (22,23). Dopamin agonisti olan Bromokriptin (BRC) verilen sıçanlarda makrofajların tümörosidal aktivitesinde azalma, IFN- γ üretiminde azalma ve mitojenlere lenfosit yanıtında azalma görülmüştür (24). Yine BRC ile PRL supresyonu yapılan sıçanlarda dinitroklorobenzene (DNCB) karşı kontakt dermatit reaktivitesinin bozulduğu görülmüştür (24). Bir başka hayvan çalışmasında, PRL'in T hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olan IL-2 reseptörlerinin ekspresyonu için esansiyel olduğu ve T lenfosit proliferasyonu için PRL'in nükleus içine translokasyonunun gerekli olduğu saptanmıştır (25,26).

PRL'in İMMÜN YANITLA İLİŞKİSİ

1930 yılında hipofizektomili sıçanların timus bezlerinin regresyona uğradığının gösterilmesinden (27) günümüze kadar

yapılan birçok çalışma ön hipofiz hormonlarının immün sistemi modüle ettiğine dair pekçok kanıt ortaya koymuştur. 1978 yılında Nagy ve Berczi hipofizektomili sıçanlarda immünkompromizasyon ve uygulanan antijene baskılanmış antikor yanıtı ile bozulmuş geç tip hipersensitivite reaksiyonunu saptamış ve bu bozuklukların eksojen PRL uygulanması ile düzeldiğini göstermiştir (22). Aynı araştırmacılar 1983 yılında bir PRL inhibitörü olan BRC ile hipofizektomili sıçanlardaki tablonun oluşturulabileceğini göstermişlerdir.

PRL verilen farelerde lenfositlerin doz bağımlı olarak konkavalin A gibi mitojenlere artmış bir şekilde yanıt verdikleri görülmüştür (24,28). Sıçan splenik lenfositlerinde PRL'in İL-2 reseptör ekspresyonunu ve IFN- γ sekresyonunu arttırdığı saptanmıştır (24,26).

Intraperitoneal L. monositogenes ve M. bovis injeksiyonundan önce ve sonra BRC verilen sıçanlarda intraperitoneal makrofajların tümörosidal aktivitesinde, kontrol hayvan grubuna göre belirgin azalma görülmüş, hipoprolaktinemi oluşturulmuş sıçanlarda mortalite anlamlı olarak artmıştır. Bu sıçanlara eksojen PRL verilmesi mikroorganizmalara yönelik fagositik aktivitenin artmasına ve yaşam sürelerinin uzamasına yol açmıştır (24,29,30). Aynı şekilde PRL ve IFN γ tedavisi sıçanlarda letal doz Toxoplazma gondii injeksiyonunda yaşam şansını %75'e ulaştırmıştır (31).

Cysteamine sülfidril bağlarını etkileyerek PRL'nin hipofizden salgılanmasını bloke eden bir ajandır. Bu ajanın da lenfosit proliferasyonunu ve makrofajların tümörosidal aktivitesini inhibe etmesi ve bu inhibisyonun PRL uygulanması ile ortadan kaldırılabilmesi, bu sonuçların BRC'nin direk etkisi olmadığını gösterir (32).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda PRL'nin NK aracılı sitotoksiteyi değiştirebileceği gösterilmiş, ancak Matera ve arkadaşları, hiperprolaktinemide NK aktivitesinde değişiklik saptamamışlardır (33). Fizyolojik PRL seviyelerinde NK aktivitesi etkilenmezken, hiperprolaktinemide NK aktivitesi baskılanmıştır.

Gerli ve arkadaşları da hiperprolaktinematik insanlarda, BRC tedavisi alan prolaktinomali ve sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış NK aktivitesini göstermişlerdir (34). NK hücrelerin sitotoksik fonksiyonları, tümör supresyonunda önemli bir rol oynar. Bindoni ve arkadaşları sıçanlarda tuberoinfundibuler bölgenin radyasyon ile destrüksiyonu ile tümör büyüme hızının arttığını göstermişlerdir (35). Bunun sebebi ortaya çıkan hiperprolaktinemi sonucu azalan NK aktivitesi olabilir.

Hiperprolaktinemide B hücre aktivasyonu artar, NK sitotoksitesi inhibe olur, T hücre aracılı immünite bozulur. Ancak hiperprolaktinemide ortaya çıkan immün yanıtta T hücre disfonksiyonu ön plana çıkar (36,37). Net etki immün kompromizasyondur. Maksimal immün yanıt için optimum PRL gereklidir. Serum PRL düzeyinin düşmesi veya yükselmesi immün kompromizasyon ile sonuçlanır.

Yapılan çalışmalar östrojenin immün yanıtı in-vivo koşullarda potansiyalize ediyor olmasına karşın, in-vitro çalışmalarda inhibe ettiğini göstermiştir. Androjen ve progesteron ise insan ve hayvan deneylerinde in-vivo ve in-vitro olarak immünsupresif etki göstermektedir (33). Zaten androjenler bazı hastalıklarda bu amaçla kullanılmaktadırlar.

GLH AİLESİNİN VÜCUT GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Doğumdan sonra büyüme, hipofiz bezinin kontrolü altındadır (38). Doğum sonrası hayatta kemik iliği, timus ve immün fonksiyonlar GH ve PRL' den etkilenir. Sinha ve Vanderlaan yeni doğan farelere anti-PRL serum verdiklerinde bazı hayvanların hızla öldüğünü ve bazılarında bedensel gelişimde retardasyon geliştiğini görmüşlerdir (39). Hipofiz bezi olmayan sıçanlar yaşam için rezidüel PRL'e ihtiyaç gösterirler. Bu rezidüel PRL tavşan anti-PRL serum ile nötralize edildiğinde hayvanlar ancak birkaç hafta yaşayabilirler (40). Bu bize PRL'nin doğum sonrası hayatta vücut fonksiyonları için gerekli olduğunu gösterir. GH'nun organizmanın gelişimi ve orantılı büyümesindeki rolü zaten bilinmektedir.

Hipofizektomili sıçanlarda kemik iliğinde DNA ve RNA sentezi büyük ölçüde bozulmuştur. Bu hayvanlarda sıklıkla anemi, her zaman olmasa da lökopeni ve trombositopeni gelişir. Tüm bu bozukluklar PRL veya GH verilerek düzeltilebilir. Murphy ve arkadaşları GH'nun kemik iliği fonksiyonlarını stimule ettiğini göstermişlerdir (41). 1970'lerde laktasyondaki farelerde, kontrol hayvan grubuna göre artmış parazit yükü ve uzamış paraziter enfestasyonlar saptanmıştır (36). Aynı sonuçlar PRL tedavisi alan erkek farelerde de görülmüştür (37). GH eksikliği olan çocuklarda B lenfosit proliferasyonunda bozukluk görülmüş ve uzun dönem GH tedavisi sonrası B lenfosit proliferasyonu ve immünglobulin sentezi normale gelmiştir (42,43). GH aynı zamanda polimorfonükleer lökositlerin lizozomal enzim üretimini, oksidatif metabolizma ve adezivitenin stimülasyonunu ve kemotaksisinin modülasyonunu sağlar (44,45).

Hipofizektomili sıçanlarda yetersiz gelişen timus, hipofizer greft veya eksojen PRL tedavisi ile normale döner. Timositlerin proliferasyonu ve bozulmuş immün yanıt eksik olan PRL'in yerine konması ile düzelir (16). PRL timositlerde Thy-1 CD4 ve T lenfosit yüzey antijenlerinin ekspresyonunu stimule eder (46-48).

SİTOKİN ÜRETİMİNE GLH'nin ETKİLERİ

BRC tedavisi alan farelerde, T lenfositlerden IFN γ üretiminin azaldığı ve bunun PRL tedavisi ile restore edilebildiği gösterilmiştir (43). Yine GH tedavisi alan insanlarda lenfositlerin İL-2 üretiminin arttığı bilinmektedir. GH İL-1 ve süperoksit anyonlarının üretimini artırır ve mononükleer fagositlerden TNF- α salınımını artırır (49,50). PRL verilen Nb-2 sıçan T lenfoma hücre suşunda IFN- γ üretimi ve IFN'u regüle eden faktör-1 gen ekspresyonu uyarılır (51). GLH ailesi sitokin salınımını etkileyebildiği gibi, sitokinler de PRL ve GH salınımını değiştirebilirler. 1996 yılında yapılan bir çalışmada hastalarda İL-1 α ve İL-1 β intravenöz bolus tedavisi öncesi ve sonrası PRL, GH, kortizol, TSH, LH, FSH ve CRP ölçülmüş ve bu sitokinlerin kortizol, PRL ve GH düzeylerinde anlamlı yükselmelere neden olduğu, tedavi kesildikten sonra yüksek değerlerin yeniden normale geldiği görülmüştür (52). Bir

başka çalışmada İL-6'nın hipofizer hormon ve ikincil haberci sistemi üzerine etkisini araştırılmış ve İL-6'nın bazal VIP, TRH'u baskıladığı; PRL'i ise arttırdığı gösterilmiştir. İkincil habercileri ise etkilemediği saptanmıştır (53). PRL lenfosit ve monositlere bağlanarak immün hücrelerin fonksiyonlarını modüle ettiğine göre makrofaj ve lenfositlerden salgılanan peptitlerin PRL salınımını direk olarak etkileyebileceği düşünülebilir. Nitekim 1990 yılındaki bir çalışmada infeksiyon, tümör ve inflamasyonda TNF- α ve IFN- γ 'nın PRL seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (54). Benzer şekilde sıçanlarda rekombinant İL-1 uygulanması ACTH, GH, LH ve TSH salınımını baskımlarken, PRL düzeyini düşürmüştür. Ortama İL-1 antikoru eklenmesi bu etkileri nötralize etmiştir (55).

Tablo-1: PRL'in immün yanıt üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar

-
- Hipoprolaktinemi gecikmiş tipte hipersesitiviteyi, antikor üretimini, T lenfosit proliferasyonunu, dalak ve timus büyümesini azaltır.
 - Hipofizektomili sıçanlara eksojen PRL verilmesi veya hipofizer greft yerleştirilmesi immün fonksiyonları düzeltir.
 - Hiperprolaktinemi dalak ve timus hücre proliferasyonunu, NK aktivitesini, İL-1 ve İL-2 üretimini arttırır.
 - İmmün supresif amaçlı kullanılan siklosporin A PRL reseptörlerine bağlanır.
 - Lenfosit ve monositler üzerinde PRL reseptöleri bulunur.
-

İNFEKSİYON VE İNFLAMASYONDA GLH'nın ROLÜ

Hasarlanmış dokular birtakım kemotaktik ve inflamatuvar sitokinleri salgılayarak inflamatuvar hücreleri inflamasyon bölgesine çekerler. İNFLAMATUAR yanıtta sıklıkla birden fazla mekanizma rol oynar. Amaç inflamasyona yol açan ajanı yok etmektir. Daha önce

sözü edilen birçok sitokin inflamasyonda rol oynarken, İL-4, İL-5 ve İL-10 gibi sitokinler de anti-inflamatuar etki gösterirler (56).

Hafif bir zedelenmede, örneğin endotoksin verilmesi ile GH ve PRL düzeylerinde keskin fakat kısa süreli bir yükselme gözlenir. Ciddi travma ve şokta ise GH ve PRL suprese olurken, katekolaminler ve glukokortikoidler artar. Katekolaminlerin inflamasyonu inhibe ettikleri bilinmektedir ve akut faz yanıtını arttırdıkları gösterilmiştir (56). PRL'nin sıçanlarda çeşitli irritanlara karşı inflamatuvar yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (57,58). Daha önce belirtildiği gibi hipofizektomili veya BRC tedavisi alan sıçanlar intraperitoneal L.monositogenez, S. typhimurium ve T.gondii'e karşı artmış mortalite göstermiş, hipofizer greft veya eksojen PRL uygulanması yaşam sürelerini anlamlı olarak düzeltmiştir (19,29,30,31). Hipoprolaktineminin giderilmesi intraperitoneal makrofajların fagositoz ve intrasellüler lizis aktivitesini ve peritoneal granülositlerin kemotaksisini arttırmıştır.

1997 yılında yapılan bir çalışmada farelerde carageenin ile deneysel plörezi oluşturulmuş, nitrik oksitin (NO) inflamasyondaki rolü NO sentetaz inhibitörü L-NAME (NG-Nitro L-Arginin Methyl Ester) ve bunun inaktif izomeri D-NAME ile ölçülmüştür. L-NAME verilen sıçanlarda plevral eksudatta ve NO üretiminde azalma saptanmıştır. D-NAME ile bu etki görülmemiştir. Eksojen PRL verilen veya hipofizer greft yerleştirilen hiperprolaktinmik sıçanlarda NO üretiminin arttığı, BRC verilince düştüğü gözlenmiştir. Yine PRL verilen veya greft uygulanan sıçanlarda nötrofillerde TNF- α üretiminin arttığı, BRC tedavisi sonrası düştüğü gözlenmiştir (59). PRL'nin pro-inflamatuar etkisi olduğunu gösteren bu çalışmadan başka 1993 yılında hayvanlarda akut ve kronik inflamasyonda PRL aktivitesinin etkisi araştırılmıştır. Tekrarlanan PRL uygulamasıyla deneysel carageenin plörezisi ve inflamatuvar parametrelerde (lökosit sayısı, prostaglandin E2 gibi) artış gözlenmiştir. PRL'nin bu pro-inflamatuar etkisi hipofiz grefti yerleştirilen hayvanlarda da gözlenmiştir (58).

1991 yılında yapılan bir çalışmada aktif RA'li hastaların sinoviyal sıvılarında PRL'in gösterilmesi, prolaktinin immün ve

inflamatuvar süreçte lokal direkt etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (60).

Bir başka çalışmada BRC'in insan ve sıçan düz kas hücrelerinde mitojenlerin stimule ettiği proliferasyon üzerine etkisi araştırılmış, sonuçta BRC'nin insülin rezistansı, inflamasyon ve hiperlipidemi üzerine olumlu etkileri saptanıp, ateroskleroz tedavisinde yer alması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (61).

PRL'in İN-VİTRO ETKİLERİ

Farelerde in-vitro şartlarda İL-2 ve İL-4 ile oluşan lenfosit proliferasyonunun mitojenik stimülasyonu, anti-PRL antikörleriyle inhibe olur (62). In-vitro T hücrelerinin mitojenik stimülasyonları ile oluşan proliferasyon doz bağımlı olarak artan deksametazon konsantrasyonlarıyla baskılanır (63). Ancak ortama glukokortikoid eklenmesi 12 saat gibi kısa bir süre geciktirilirse bu anti-proliferatif etki azalır (64). Bu, kortikosteroidlerin hücre siklusunun erken bir fazını, muhtemelen İL-1'e bağlı İL-2 üretim fazını inhibe ettiğini gösterir. Öncesinde üç gün boyunca PRL verilen farelerde kortikosteroidlerin neden olduğu immünsupresyonun şiddeti azaltılabilmıştır (64). PRL verilen farelerden alınan dalak lenfoid hücrelerinin kültür ortamındaki mitojenik stimülasyonları, kontrollere göre ancak 20 ila 200 kat fazla miktarda deksametazon verilerek baskılanabilmıştır (63). Sonuç olarak in-vivo PRL tedavisi, in-vitro lenfositlerin kortikosteroidlere karşı hassasiyetini değiştirmiştir. Ancak lenfosit kültürlerine direkt olarak eklenen PRL, önceden verilen deksametazonun etkilerini antagonize edememiştir. Demek ki PRL'in etkisini tam gösterebilmesi için, hücrelerin birkaç saat öncesinden PRL'e maruz kalarak, muhtemelen PRL veya İL-1 reseptörlerini arttırması gerekir.

PRL'in HÜCRE DÜZEYİNDEKİ ETKİ MEKANİZMALARI

GLH ailesinin lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarını modüle etmesinin hücresel düzeydeki mekanizmaları tam olarak bilinmese de sinyal iletişimi için reseptör ligand dimerizasyonunun esansiyel

olduğu açıktır. PRL için bağlanma sonrasında tirozin kinaz ve protein kinaz C'nin rolü olduğu söylenbilir.

PRL doku ve hücrelerde birçok biyokimyasal reaksiyonda regülatör ajan görevi görmektedir. Hücre büyümesi ve protein biyosentezi için gerekli alifatik poliaminlerin biyosentezinden sorumlu enzim olan Ornitin Dekarboksilazın (ODC) indüksiyonunda önemli rolü vardır (65). Aynı Şekilde dalak lenfositlerinde protein kinaz C'yi aktive eder (66). Protein kinaz C, T hücrelerinde ODC'nin gen ekspresyonu için gerekli bir enzimdir. PRL aynı zamanda büyüme ile ilişkili gen mRNA'sını stimule eder (16). Hipofizektomili sıçanlarda timus, kemik iliği ve dalakta bozulan DNA sentezi, GH ve PRL verilmesi ile düzeltilmiŐtir. Bu hormonlar aynı zamanda timus ve dalakta c-myc mRNA ekspresyonunu uyarırlar. Bu durum immün kapasite ile doğru orantılıdır. Dalak, timus ve kemik iliğinde PRL ve GH ile DNA sentezinin direkt olarak uyarılması, kısa süreli in-vitro kültürlerde gösterilmiştir (16,46,67). Sonuçta PRL etkisi ile aktive olan protein kinaz C'nin ODC ile protein sentezi ve hücre proliferasyonu için gerekli poliamin sentezinin gerçekleŐtiđi ve bu Şekilde T lenfositlerinin hücre siklusunda G₀ fazından G₁ fazına girebildikleri ileri sürülmektedir. PRL'in büyüme üzerindeki olumlu etkileri T lenfositlerinde daha belirgindir (66).

PRL VE SİKLOSPORİN A

Siklosporin A (CsA) organizmada PRL'in fonksiyonları açısından ek ipuçları sağlar. CsA lenfositlerde hücre siklusunun G₀ veya G₁ fazını inhibe ederek immün yanıtı bozar. Bu etkisini kısmen PRL üzerinden yaptığı düşünülmektedir (16,33,68,69). ODC poliamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Poliaminler hücre proliferasyonunda gerekli olup, DNA ve RNA replikasyonunu regüle ederler. Bundan dolayı T ve B lenfositleri de dahil olmak üzere birçok hücre sisteminin biyosentetik yolunda gereklidir. Fizyolojik düzeylerde PRL, GH ve insülin hormonlarının yaptığı gibi ODC aktivitesini arttırır. CsA 10⁻⁶ M konsantrasyonlarında PRL'in bu enzimi aktive edici etkisini bozarken, insülinin aynı enzim üzerindeki etkilerini deđiŐtirmemektedir (66). CsA'nın lenfosit

inhibisyonu yapabilmesinin bir nedeni belki de PRL'in ODC'a olan etkisini inhibe etmesindedir. CsA 10^{-8} M'dan daha düşük konsantrasyonlarda PRL'in T ve B lenfositleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanmasını uyarır (33,68). Bu konsantrasyonların üzerinde ise PRL'in bu reseptörlere bağlanmasını engelleyerek immün supresyon yapabilir. Hiestand ve arkadaşları insan lenfositleri üzerindeki CsA ve PRL arasındaki bu kompetisyonu doğrulamışlardır (62). Bu kompetisyon meme dokusunda saptanmamıştır.

GLH AİLESİ VE SPESİFİK HASTALIKLAR

Hiperprolaktinematik hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla sayıda periferik B lenfositleri bulunmuştur (70). Hiperprolaktinemi T_h hücrelerden sitokin üretimini arttırarak, immünglobulin ve otoantikör sentezini arttırır. Hipofiz hücreleri (71) ve hipofiz adenomları (72) in-vitro İL-6 sekrete ederler. İL-6 B hücrelerinin maturasyona ulaşmasında ve IgG ve IgM üretiminde önemli bir faktördür (73).

Yapılan çalışmalarda PRL'in üveit (74,75), multipl skleroz için bir hayvan modeli teşkil eden deneysel allerjik ansefalomyelit (76,77,78) ve otoimmün tiroid hastalığı (79,80,81) ile ilişkisi gösterilmiştir.

Carrier ve arkadaşları kalp transplantasyonu yapılan 8 hastanın tamamında rejeksiyon atağı öncesi serum PRL seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (82). Aslında PRL bir stres hormonudur. Akut stres durumunda serum düzeyi yükselir (83). Bunun tam tersine kronik stresler PRL düzeyini baskılar (84). Ama bu çalışmada PRL yüksekliğinin rejeksiyondan günler önce ortaya çıkması bunun stres yanıtı olarak algılanmaması gerektiğini gösterir. Artan PRL seviyesinin lenfosit reseptörleri üzerindeki CsA'nın yerini alarak lenfosit yanıtını restore ettiği ve sonuçta rejeksiyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca alışılmış immün supresif tedaviye ek olarak BRC alan kardiyak transplantlı hastalarda , yalnızca immün supresif tedavi alanlara göre daha az rejeksiyon atağı olduğu gösterilmiştir (85). Hayvan çalışmalarında düşük doz CsA ile bir dopamin agonisti (BRC veya CQP 201-403)

kombinasyonunun tek CsA alanlara kıyasla kalp ve böbrek allogreftinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (86,87).

McMurray ve arkadaşları SLE için iyi bir model oluşturan NZB/W hibrid farelerinde hem persistan hem de fizyolojik hiperprolaktineminin etkilerini araştırmışlardır (88). Bu çalışmada hiperprolaktineminin SLE benzeri hastalığın ortaya çıkışını hızlandırabileceği, BRC verilerek serum PRL düzeylerinin düşürülmesi ile hastalığın şiddetinin hafifletilebileceği saptanmıştır.

İnsanlarda SLE ve PRL arasındaki ilişki konusundaki ilk bildiri 1987 yılında La Valle ve arkadaşlarının SLE tanısı almış 8 erkek hastanın 7'sinde kontrollere göre serum PRL düzeylerinin daha yüksek oluşudur (89).

McMurray ve arkadaşları uzun süreli yüksek PRL düzeyine sahip prolaktinomali 4 kadın hastada SLE geliştiğini bildirmişlerdir (90). Bu gözlemlerden cesaret alarak McMurray 1995 yılında visceral tutulumu olmayan 7 SLE'ü hastaya BRC tedavisi uygulamış ve 6'sında klinik düzelme gözlemleyip, hayatı tehdit etmeyen SLE olgularında BRC'in tedavi amaçlı kullanılabileceği sonucuna varmıştır (91).

SLE'da PRL sekresyonunun potansiyel stimulatörü İL-6'dır. SLE'da lenfositlerin İL-6 gen ekspresyonu artmıştır (92). İL-6 kültür ortamındaki sıçan hipofiz gücrelerinden GH, PRL ve LH salınımını artırır (93). Ayrıca ön hipofizde İL-1, İL-2, İL-6 reseptörleri vardır ve SLE'ü aktive edebilecek sitokinleri hipofiz bezi bizzat kendisi üretebilir (94,95). SLE'da salınan sitokinler damar yolu ile taşınarak santral sinir sistemini etkileyebilir. Aktif SLE'da bu sitokinler artmış olarak bulunur (96,97).

RA'te hastalık aktivitesinin sirkadyen periyodisitesi, kortizol sekresyon ritmi uyumludur. RA'te hastalık aktivitesi gece saat 3:00'da artıp, öğleden sonra 15:00 dolaylarında azalmaktadır (98). PRL ise gece 2:00'da kortizolün en düşük olduğu saatlerde en üst seviyeye çıkacak şekilde sirkadyen ritim ile salgılanır. Bu saatlerde hastalık aktivitesinin artmasının nedeni PRL'in pro-inflamatuar etkileri olabilir.

Sıçanlarda Freund adjuvanı uygulanması ile oluşturulan artrit insanlardaki RA için iyi bir model oluşturmaktadır. Berczi hipofizektomize sıçanlarda adjuvan artrit oluşturulmadığını ve eksojen PRL uygulanmasının artrit oluşumu yanıtını düzelttiğini göstermiştir (99). BRC ile PRL'in inhibisyonu da aynı sonucu doğurmuştur.

Yapılan çalışmalarda RA'te normal, artmış veya azalmış bazal serum PRL düzeyi gösterilmiştir. Berczi 1987 yılında RA'te normal serum seviyesi, ancak azalmış PRL biyoaktivitesi olduğunu göstermiştir (100). Chikanza ve arkadaşları RA'li hastalarda PRL'in diurnal ritmini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında 24 saatlik periyotta ortalama 2 saatlik PRL yüksekliği olduğunu saptamışlardır. Aynı hastaların kortizolün diurnal ritminde farklılık saptamamışlardır (101). Sonuçta RA'te inflamasyonun nedeni olarak PRL'in pro-inflamatuar etkisiyle, kortizolün anti-inflamatuar etkisi arasındaki dengesizliği sorumlu tutmuşlardır. Folomev ve arkadaşları 14 kadın hastada RA'li hastaların serum PRL düzeylerini normal bulmuşlardır (102)..

RA'te yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan klorokin kültüre bırakılmış ön hipofiz bezi hücrelerinde PRL salınımını engeller (103). İn vitro PRL salınımını engelleyen bir ilacın tedavide faydalı olmasının altında yatan mekanizma artmış PRL düzeylerini normale getirmesi olabilir.

1998 yılında yapılan bir çalışmada 61 RA'li hastada PRL ve makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MİP 1 α =makrofaj aktivasyon parametresi) arasındaki ilişki araştırılmış ve RA'te inflamatuvar aktivite arttıkça MİP 1 α düzeyi yüksek olanlarda serum PRL düzeylerinin aktif olmayan hastalara göre 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. MİP 1 α 'nın PRL düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve hipofizer hormon sekresyonunu etkilediği düşünülmüştür (104). Yukarıdaki bilgiler ışığında PRL düzeylerini arttıran durumlar karşısında RA'in gidişatının etkilendiğini söyleyebiliriz. RA'te immün disfonksiyon ve aneminin ortaya çıkışında PRL düzeyindeki değişiklerin önemi olabilir.

BRC dopamin reseptör agonisti bir ergot alkaloididir. PRL'in ön hipofizden salınmasını inhibe eder. Akromegalide aşırı GH salgılanmasına karşı bir miktar baskılayıcı etkisi olabilirse de pratikte PRL dışındaki hipofiz hormonları üzerine etkisi yoktur (105).

Tablo-2: Hayvanlarda BRC tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiş otoimmün hastalık modelleri (108)

-
- Deneysel allerjik ansefalomyelit
 - Adjuvant artrit
 - Deneysel otoimmün üveit
 - SLE'lu B/W fareleri
 - Fare anti-kardiyolipin antikoru ile oluşturulan primer antifosfolipid sendrom
-

BRC hayvan deneylerinde deneysel allerjik ansefalit ve adjuvant artrit (78,99), insanlarda ise otoimmün göz hastalıklarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Rabinovich ve arkadaşları konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen santral sinir sistemi tutuluşu olan SLE'lu bir olguda BRC ve immünglobulin tedavisini başarıyla uygulamışlardır (106). McMurray ve arkadaşları organ tutulumu olmayan SLE'lu bir hastaya steroid vermeden BRC tedavisi vermiş ve PRL değerleri normale döndüğünde hastanın artraljileri, halsizliği ve raşı kaybolmuştur (91). Weber ve Frey BRC ile tedavi edilen psöriyatik hastaların üçte ikisinde artrit bulgularında iyileşme gözlemlemiştir (107).

Tablo-3: BRC tedavisinin insanda yararlı olduğu gösterilmiş otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar (108)

-
- SLE
 - Reiter sendromu
 - İridosiklit
 - Psöriyatik artrit
-

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

AAA ilk kez 1945 yılında Siegal tarafından “benign paroksizmal peritonit” adı ile tanımlanmıştır (1). Bu hastalık geçmişte periyodik hastalık, periyodik peritonit, rekürren herediter poliserözit olarak adlandırılmışsa da 1958 yılından beri tüm dünyada Familial Mediterranean Fever (FMF) yaygın adıyla bilinmektedir (109). Aslında FMF hastalığının özelliklerini çağrıştırmaması bakımından en uygun isimdir. Şöyle ki hastalığın üç önemli özelliği olan otozomal resesif kalıtım, doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan etnik gruplarda görülmesi ve tekrarlayan ateş bu isimde toplanmıştır.

Epidemiyoloji

Dünyanın pekçok bölgesinden sporadik vakalar bildirilmesine rağmen, AAA sıklıkla doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerde görülür. Sefardik Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 ile 1/1000 arasındadır ve bu populasyonda taşıyıcılık 1/8-1/16'a kadar çıkmaktadır (110). Türkiye’de AAA’in sık görüldüğü Sivas ilinde yapılan yaklaşık 4000 kişiyi kapsayan bir taramada AAA prevalansı %0,3 olarak saptanmıştır (111).

Bugüne kadarki hasta serilerinin hemen tümünde AAA erkeklerde kadınlara nazaran biraz daha sık görülmektedir. Bazı vakalarda ataklar bebeklik çağında ortaya çıkarken, ilk atak çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde görülür. Hastaların %80’inde ilk atak 20 yaştan önce çıkar (112). Literatürde bildirilen en ileri yaştaki olgu 54 yaşında olmasına karşın (113), 40 yaşından sonra AAA tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır (114).

Genetik

1997 yılında ABD ve Fransa’da birbirinden bağımsız iki grup AAA genini klonlamıştır (2,3). Genin 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olduğu, 10 ekson içerdiği, 3505 nükleotid uzunluğunda olduğu ve 781 aminoasit uzunluğunda bir proteini kodladığı belirlenmiştir. Bu proteine Amerikalı grup tarafından ateş patogenezindeki olası rolü düşünülerek “pyrin”, Fransız grup tarafından da eski latince “bizim deniz” (Akdenize Romalılar “bizim deniz” demektedirler) anlamına gelen marenostin adı

verilmiştir. Bu ilk çalışmalarda 4 ayrı mutasyon saptanmışken, daha sonra yapılan çalışmalarda mutasyon sayısı 16'ya çıkmıştır (115). Bazı hastalarda birden fazla mutasyon saptanabilmiştir. Daha başka mutasyonlar da olduğu düşünülmektedir.

Amerikalı grubun, AAA ön tanısı olan 100 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; hastaların 86'sı klinik AAA kriterlerini sağlamış ve bunların ancak 47'sinde mutasyon saptanabilmiş ve genetik testin sensitivitesinin %41 ile %76 arasında olduğu ileri sürülmüştür. Yine bu grubun çalışmasında spesifik mutasyonlarla hastalığın başlangıç yaşı, atakların sıklığı ve şiddeti, belirli semptomların rölatif prevalansı ile kolşisine cevap arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Pyrin veya marenostriin 781 aminoasit uzunluğunda, 86 kDa ağırlığında, pozitif yüklü bir proteindir. Daha çok nötrofil ve öncüllerinde saptanmıştır. Direkt veya indirekt olarak inflamasyonu baskıladığı ileri sürülmektedir. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber nükleusta görev yapan bazı proteinlerle benzerlik göstermesinden dolayı nükleusta görev yapan bir transkripsiyon faktörü olabileceği ileri sürülmektedir.

Klinik bulgu ve belirtiler

AAA tipik olarak kendini sınırlayan, ateş ve buna eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı ile karşımıza çıkar. Birkaç saat süren prodromal dönem olabilir. Ataklar 24-72 saat arasında sürebilir. Ataklar arasındaki asemptomatik dönem günler, hatta aylar olabilir. Atakların sıklığı aynı kişide değişiklik gösterebileceği gibi, aynı kişide her atak farklı belirtilerle ortaya çıkabilir. Mensler, ağır egzersiz ve stres atakları provoke edebilir. Atakların gebelikte sıklıkla remisyona girdiği, doğum sonrası yeniden alevlendiği bildirilmektedir (113,116,117). Bu nedenle seks hormonlarının hastalığın seyri üzerinde veya patogenezinde rolü olduğu düşünülebilir.

Ataklar arası dönemde uzamış artrit olguları dışında ateş ve inflamasyon belirtileri görülmez. Muayenede amiloidoz olmadan hafif splenomegali saptanabilir.

Ateş hemen tüm hastalarda vardır. Hatta bazen ağrı olmadan, atak yalnızca ateş ile olabilir (113,118). Hastaların çoğunda vücut ısısı 38-40°C'e kadar çıkar. Ancak bazı hafif ataklar subfebril ateş ile gidebilir. Ateş genellikle 12-24 saat sürer. Karın ağrısı veya diğer tutulan organlar ile ilgili yakınmalar ateşten birkaç saat önce başlar, ateş düştükten sonra bir veya iki gün devam eder ve düzelir.

Karın ağrısı yine hemen hemen tüm hastalarda görülür. Hastaların %50'sinde ilk semptom karın ağrısıdır (118). Ağrı diffüz veya bir kadrana lokalize olabilir. Klinik tablo ribaund ve rijidite ile beraber şiddetli peritonit bulguları ile gidebilir. Hatta bazı hastaların öykülerinde steril peritoneal mayii dışında negatif bulgu veren laparotomi olabilir. Bazı otörler gereksiz acil cerrahi girişimden kaçınmak için AAA'li hastalara elektif laparoskopik appendektomi önermektedirler (119).

Göğüs ağrısı Türk, Arap ve Yahudilerin yaklaşık %50'sinde görülür. Ermenilerde görülme sıklığı biraz daha fazladır (120). Plörezi genellikle tek taraflıdır. Fizik muayenede azalmış solunum sesleri ve frotman duyulur. Direk grafide az miktarda plevral mayii veya ateletazi saptanabilir.

Artrit ve artralji Kuzey Afrika Yahudilerinde %75 oranında bildirilmesine (113) karşın, diğer etnik gruplarda %50'den az oranlarda bildirilmiştir (120-122). Artrit klasik olarak monoartikülerdir ve genellikle ayak bileği, diz, kalça gibi büyük eklemleri tutar (123). Birkaç gün içinde iyileşmekle birlikte, iyileşme süreci ayları bulabilir. Artrit hastaların çoğunda herhangi bir sekel bırakmadan iyileşirken, özellikle uzamış kalça tutulumu olan artritlerde fonksiyonel kısıtlılık kalabilmektedir. AAA'de sakroileit veya tek başına spinal tutulum da olabilir (124). Spondiloartropati genellikle kolşisine dirençlidir. NSAİD ve ikinci sıra anti-romatik ilaçlara cevap verir (125).

Erizipel benzeri eritem AAA'nin en karakteristik cilt lezyonu sayılmakta ve hastalık için patognomonik olduğu düşünülmektedir (126). Farklı yayınlarda görülme sıklığı %3 ile %46 arasında

bildirilmiştir (113,122). Lezyon 10-15 cm çapındadır ve genellikle diz altında bacak ön yüzünde ve ayak sırtında görülür.

Akut skrotal inflamasyon prepubertal erkeklerde ilk belirti olabilir (127). Genellikle tek taraflıdır. Bu tablo seröz bir zar olan tunica vaginalisin inflamasyonudur. Bu hastalarda testis torsiyonu görülebilir. AAA olan hastaların yaklaşık %20'sinde genellikle hafif biçimde, NSAİD'lara cevap veren 1-2 gün süren miyaljiler görülür (128). Seyrek karşılaşılan ağır tiplerinde ise ateş ile birlikte şiddetli kas ve karın ağrısı, artrit, diyare, purpurik döküntüler görülür ve steroid tedavisine iyi cevap alınır.

Aseptik menenjit (129), febril konvülsyonlar (130), perikardit (131), adezyonlara veya ataklar sırasında oluşan düşüklere (132) bağlı fertilitate problemleri de AAA olan hastalarda görülebilir.

Patogenez

AAA'nin akut inflamatuvar ataklarını açıklamak için pekçok patogenetik mekanizma ileri sürülmüşse de, bugün için etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın infeksiyöz veya allerjik nedenlere bağlı olduğunu göstermek için yapılan çalışmalar sonuçsuz kalmıştır.

Stres ile atakların provoke olması göz önüne alınarak atakları ortaya çıkaran bozukluğun katekolamin metabolizması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüş, bu konuda pekçok çalışma yapılmış ve hatta duyarlılığının %100 olduğu ileri sürülen metaraminol provakasyon testi tanısal bir test olarak ileri sürülmüştür (133). Bu konuda Barakat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda AAA ataklarının katekolamin metabolizması bozukluğu sonucu oluştuğunu iddia etmişlerdir (134,135). Bu patogenezde revaçta olan bir görüş değildir.

Bazı otörler AAA patogenezinde immünolijik mekanizmaları ileri sürmüşlerdir. AAA'de remisyonda ve atak sırasında T lenfositlerin azaldığı, B lenfositlerinin fonksiyon ve sayılarının arttığı bildirilmiştir (136). Bu atakta ve remisyonda daha yüksek immünglobulin düzeyleri anlamına gelir. Nitekim yapılan çalışmalarda atak sırasında tüm immünglobulinlerin, remisyonda ise IgG ve IgM düzeyleri yüksek bulunmuştur (137). Aynı şekilde

kemik iliğinde plazma hücre sayısı kontrol grubuna göre 5 kat artmıştır (137). T_s hücrelerinde ise kolşisin tedavisi ile düzelebilen defektler saptanmıştır (138). Kompleman sistemi ile ilgili yapılan çalışmalar normal veya yüksek sonuçlar vermiştir. Atak sırasında kompleman tüketiminin olmadığı görülmüştür. AAA'de akut atakta gözlenen C₃, C₄ ve SAA yükseklikleri akut faz yanıtı olarak yorumlanmıştır (139,140). Matzner ve arkadaşlarının AAA hastalarında peritoneal ve sinoviyal sıvılarda bir kompleman subüniti olan C5a inhibitör eksikliğini göstermesi patogenezin aydınlatılması yolunda önemli bir adım olmuştur (141,142). Yapılan çalışmalarda normal peritoneal ve sinoviyal sıvılarda bir inflamasyon inhibitörü olduğu saptanmış, ancak bu inhibitör serumda saptanamamıştır (143,144). Bu faktör kemotaktik aktiviteyi ve myeloperoksidaz salınımını baskılar ve C5a ile İL-8'in reseptörlerine bağlanmasını engeller (145,146). Sonrasında yapılan diğer çalışmalar da peritoneal sıvıda peritoneal fibroblastlardan salgılanan C5a inhibitör faktör eksikliği olduğunu doğrulamıştır. Cilt fibroblastlarında benzer inhibitör varlığı gösterilememiştir. Bu inhibitör eksikliği, inflamasyonun yetersiz supresyonu ile sonuçlanmaktadır.

AAA'de lenfosit subgruplarında olan defektlerin immün sistem bozukluğuna yol açtığı ve bunun patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Ilfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T_s hücrelerinde disfonksiyon olduğunu gösterilmiş (147), Melamed ve arkadaşları ise AAA'de kontrol gruna göre T_h ve T_s hücrelerinin sayıca az, NK hücrelerin ise fazla olduğunu saptamış, AAA'de kontrol grubuna göre daha fazla miktarda İL-1 ve daha az miktarda İL-2 üretildiğini göstererek immün regülasyonda bozukluk olduğu fikrini desteklemişlerdir (148). Atak sırasında IFN tayini yapılmamış olmasına karşın IFN da AAA patogenezinde rol alıyor görünmektedir (149). Schattner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada indüklenmiş monosit TNF üretiminin atak sırasında belirgin olarak az olduğu, asemptomatik dönemde ise kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir (150). Otörler atak sırasında TNF üretiminin azalmasını monositlerin aşırı stimülasyonu nedeniyle azalma-tükenme olarak yorumlamışlardır. Hatta akut atakta TNF

üretiminin azalmasının %86 sensitivite ve %70 spesifite ile tanıda kullanılabileceği iddia edilmiştir (151). Türkiye’de yapılan bir çalışmada atak dışı dönemde İL-6, İL-8, TNF α , E, P ve L Selektin düzeyleri bakılmış ve P-Selektin hariç diğer tüm parametreler kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, 2 aylık kolşisin tedavisi ile, tüm parametrelerde anlamlı düşmeler gözlenmiştir (152). Yine hiperimmünglobulin D sendromu ve AAA hastalarında sitokin ve akut faz yanıtı farklılığını karşılaştırmak için yapılan çalışmada AAA hastalarının monositlerinde bazal İL-1 β ve İL-6 salgısının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuş, lipopolisakkaritle monositlerin stimule edilmesinden sonra İL-1 β ’nın kontrol grubuyla paralel, İL-6’nın ise anlamlı şekilde daha fazla arttığı saptanmıştır (153).

Shohat ve arkadaşları AAA patogenezinde konjenital Lipokortin eksikliğini sorumlu tutmuşlardır (154). Lipokortinler fosfolipaz A2 inhibisyonu ile prostaglandinler, lökotrienler gibi inflamasyon mediyatörlerinin prekürsörlerinin sentezini kontrol ederler. Ancak biyokimyasal ve moleküler tekniklerle böyle bir defekt saptanamamıştır (155).

AAA’de Henoch-Schönlein purpurası (113,156) ve periarteritis nodoza (156,157) normal populasyona göre daha sık görülmektedir. Aynı şekilde immün kompleks glomerülofritler, mezengial glomerülofritler dahil birçok tip renal tutulum AAA’de normal populasyona göre daha siktir (157,). Yine AAA hastaları ve birinci derece akrabalarında Behçet Hastalığı insidensi daha yüksek bulunmuştur (158).

Uzun yıllardan beri AAA ataklarında inflamasyon bölgesinde nötrofillerin yoğunlaştığı bilinmektedir. AAA’de nötrofillerin fagositoz, kemotaksis ve mikrotübül fonksiyonlarının normal olduğu (159), asemptomatik dönemde ise sıcak ve hipotonisiteye daha çok lizozim salgılayarak yanıt verdiği gösterilmiştir (160). AAA’de lökositlerde mikrotübül defekti gösterilmeye çalışılması başarısızlıkla sonuçlanmıştır (159). AAA’de monositlerde kontrol grubuna göre azalmış fagositik kapasite olduğu gösterilmiştir.

Bakterisidal kapasite de azalmıştır (161). Bu bulguların patogenezini açıklamadığı ancak patogenezde önemli olduğu düşünülmektedir.

Tablo-4: AAA'de immünopatogenez

-
- Supresör T hücre eksikliği
 - Artmış B lenfosit sayısı ve fonksiyonu
 - Atak sırasında akut faz reaktanları artar
 - Kemik iliğinde plazma hücre sayısı artmıştır
 - İmmünglobulin düzeyleri artmıştır
 - Serumda dolaşan immün kompleksler saptanabilir
 - Kriyoglobulin ve Coombs testi pozitifliği bildirilmiştir
 - Bazı çalışmalarda otoantikor pozitifliği gösterilmiştir
 - HLA ile ilişki saptanamamıştır
 - AAA'nin hayvan modeli oluşturulamamıştır
 - Steroid tedavisine yanıt alınmaz
 - Atak sırasında nötrofillerin TNF üretimi azalmıştır
 - Remisyonda TNF üretimi normaldir
 - Peritoneal ve sinoviyal sıvılarda C5a inhibitör eksikliği vardır
 - C5a inhibitörü periton sıvısında İL-8'i de inhibe eder
 - HSP ve PAN gibi vaskülitler AAA'de daha siktir
-

Pyrin/marenostriin nötrofiller aracılığıyla oluşan inflamasyonu baskılar. Mutasyon sonucu protein bu fonksiyonunu yitirdiğinden bilinmeyen bazı faktörlerin etkisi ile atak başlamaktadır. Pyrin/marenostriinin nükleusta pro-inflamatuar moleküllerin baskılayıcısı veya anti-inflamatuar moleküllerin sentezini arttıran bir faktör olabilir. İnflamasyonun seröz zarlarda başlaması ise seröz zarlara affinitesi olan eksojen bir ajanın inflamasyonu başlatması veya proteindeki defekt nedeniyle nötrofil adezyon moleküllerinin değişmesi ve nötrofillerin serozaya yönlendirilmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Günümüzde AAA atağı patogenezinin en kabul gören açıklaması bu şekildedir.

Laboratuvar Bulguları

AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Tanısal anlamda en sık kullanılan göstergeler inflamasyonu gösteren parametrelerdir.

Hastalarda lökomoid reaksiyon derecesine varabilecek lökositoz ve sola kayma görülür. Persistan lökositoz amiloidozu akla getirmelidir (162). ESR hastaların %80'inde 30mm/h, %25'inde 80 mm/h üzerindedir (109). Atak sonrası dönemde normale döner. Amiloidozda persistan yüksek ESR olabilir. Fibrinojen, haptoglobin, SAA gibi akut faz reaktanları atak sırasında yükselir (108,109,121).

Tanı

Genotip tayini dışında AAA tanısına katkıda bulunabilecek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Genotip tayini ise bugün için yaygın kullanılabilen bir tetkik değildir. Günümüzde AAA tanısı için 2 ayrı tanı kriteri grubu vardır. Bunlardan biri Livneh ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlerdir (163). Bu kriterlerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 95 ve %97'dir.

Tablo-5: AAA tanı kriterleri

Major kriterler

1. Peritonit
2. Plörit veya perikardit
3. Monoartrit (kalça,diz,ayak bileği)
4. Ateş

Minor kriterler

Aşağıdaki bölgelerden bir veya daha fazlasını tutan inkomplet ataklar (ilk 3 madde)

1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4. Bacak ağrısı (eforla)
5. Kolşisine iyi yanıt

Destekleyici kriterler

1. Ailede AAA olması

-
- 2.Uygun etnik orjin
 - 3.Başlangıç yaşının 20'den küçük olması
 - 4-7 Atakların özelliği
 - 4.Yatak istirahati gerektirecek şiddette olması
 - 5.Spontan remisyon
 - 6.Arada semptomsuz dönem olması
 - 7.Atak sırasında geçici inflamatuvar yanıt saptanması. řu testlerin bir veya daha fazlasında yükselme: Lökosit sayısı, ESR, SAA veya Fibrinojen
 - 8.Epizodik proteinüri/hematüri
 - 9.Negatif laparotomi veya normal appendektomi materyali
 - 10.Ebeveynlerin akraba olması

Tipik ataklar:Rekürren (3 veya daha fazla aynı atak tipi), febril (38°C ve üzerinde ateş), kısa (12-72 saat) ataklar olarak tanımlanır.

İnkomplet ataklar:Ağrılı, rekürren ve tipik ataklardan bir veya iki özelliği ile ayrılan ataklar olarak tanımlanır.Tipik ataklardan ayrılabilen özellikler: 1.Ateş 38°C'den düşük olması, 2.Atakların 6-12 saat veya 3-7 gün sürmesi, 3.Abdominal atakta peritonit bulgusunun olmaması, 4.Lokalize karın ağrısı, 5.Kalça,diz ve ayak bileği dışında bir eklemde artrit

AAA tanısı: En az bir major kriter veya en az iki minor kriter veya bir minor kriter artı en az beş destekleyici kriter gerekmektedir.

Ayırıcı tanı

Hastaların atak tipine göre ayırıcı tanı spektrumu değişmektedir. Karın ağrısı ile gelen bir hastada başta akut appendisit olmak üzere akut batın nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli hastalıklardır. Hastanın anamnezinde geçmişte benzer atakların olduğu ve spontan düzeldiğinin öğrenilmesi AAA lehine olabilir. Herediter bir hastalık olan akut porfiri de karın ağrısı ve ateşle prezente olabilir. Ataklar sırasında hipertansiyon olması ve idrarda porfirin düzeylerinin yükselmesi ile AAA'den ayrılabilir (164). Kadınlarda

endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık karın ağrısı ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Yine hipertrigliseridemiye bağlı tekrarlayan akut pankreatit atakları AAA atağı ile karışabilir. Ancak bu hastalar çok dikkat çekici bir şekilde 1000 mg/dl üzerinde serum trigliserid düzeylerine sahiptirler (165). Bunlar yanında ateş, plörit, karın ağrısı, artrit yapan başta infeksiyonlar ve bağ dokusu hastalıkları da ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır.

Bunlardan başka AAA atağının diğer herediter epizodik ateş sendromlarından da ayrılması gereklidir. AAA'den başka 2 tane daha periyodik ateş sendromu mevcuttur. Hiperimmünglobulin D sendromu (HİDS) ve Ailevi İrlanda Ateşi (AİA)

HİDS otozomal resesif geçişlidir. HİDS'da bir hafta süren karın ağrısı, ateş, lenfadenopati, cilt döküntüleri ve simetrik oligoartrit atakları görülür. Akut atak sırasında akut faz reaktanları artar (153). Bu hastalarda IgD düzeyi 100 IU/ml üzerindedir. Beraberinde serum IgA düzeyi yükselebilir (166). AAA hastalarının %13'ünde serum IgD düzeyi yüksek bulunabilir. HİDS'da kolşisin tedavisine yanıt yoktur.

AİA ise otozomal dominant bir hastalık olup, epizodik ateş, karın ağrısı ve lokalize miyalji ile seyreder. Göğüs ağrısı, artralji, konjunktivit, ağrılı eritemler, unilateral periorbital ödem görülebilir. Servikal, aksiller ve inguinal LAP bulunabilir, biyopsileri non-spesifik inflamatuvar değişiklikleri gösterir. Ataklar AAA atağına göre daha uzun sürer ve semptomlar genellikle bir sonraki atak başlamadan tam olarak düzelmez. Bu hastalarda kolşisinden fayda görmezler. Bazı hastalar NSAID'lardan yararlanabilirse de, hastaların çoğu steroid tedavisine dramatik yanıt verirler. Bu hastarda amiloidoz gelişebilir (167).

Amiloidoz

AAA'nin en korkulan komplikasyonu amiloidozdur. AAA'de en önemli ölüm nedeni amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğidir. Bir akut faz reaktanı olan SAA'nin yıkım ürünü amiloid A proteininin ekstrasellöler birikimi ile oluşur. Amiloidoz böbrekler, adrenal bezler, barsak, dalak ve karaciğeri tutabilir. Tiroid, kalp, akciğerler ve testisler daha az tutulan organlardır (168).

AAA'de amiloidoz gelişimi ilk kez Mamou ve Cattan tarafından bildirilmiştir (169). Amiloidoz insidansı Kuzey Afrika orjinli Yahudilerde daha fazladır (123). Araplarda ve non-sefardik Yahudilerde ise daha azdır (170,171). Türklerde görülme sıklığı tartışmalıdır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada Türkiye'de amiloidoz sıklığının %7 olduğu bildirilmiştir (172). Amiloidoz gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rolünün olduğu düşünülmektedir. Ailede amiloidoz öyküsü olması durumunda, hastada amiloidoz gelişme riski 6 kat artar (173). Amerika'da yaşayan Ermenilerde amiloidoz sıklığının, Ermenistan'da yaşayanlara oranla daha düşük olması çevresel faktörlerin önemini gösterir (120). Bir grubun çalışmasında M694V mutasyonu olanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloidozun daha sık geliştiği bildirilmiş (174), Türkiye'den ise V726A mutasyonu olan 4 amiloidozlu çocuk rapor edilmiştir (175).

Kolşisin kullanımından sonra amiloidoz hastaların küçük bir kısmında görülmektedir. Amiloidoz prevalansının atak sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir. Bu görüş daha ziyade amiloid nefropatinin ateş ve karın ağrısı ataklarından önce görüldüğü Tip II fenotip denilen hasta grubundaki gözlemlere dayanmaktadır. Bunun tersine amiloidoz sıklığının atak sayısı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünen otörler de vardır.

Amiloidoz tanısı doku tanısı olmalıdır. Renal, gingival, kemik iliği ve abdominal yağ dokusu biyopsi/aspirasyonunda amiloid birikiminin gösterilmesi ile tanıya gidilir. Bir çalışmada renal biyopsinin %88, rektal biyopsinin %75, gingival biyopsinin %19 sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (176).

AAA hastalarına amiloidoz sonrası böbrek transplantasyonu yapılması gerekirse proflaktik kolşisin kullanılmasına devam edilmesi gerekmektedir (177).

Tedavi

Günümüzde AAA tedavisinde kullanılabilen temel ilaç kolşisindir. Bugün AAA hastalarının ataklarını önlemese de ömür boyu kolşisin kullanması önerilmektedir. İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından atakları önlediği bulunan kolşisinin (178),

hem atakları önlediği (179,180), hem de amiloidoz gelişmesini engellediği sonradan yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır (181). 11 yıl süren bir çalışmada kolşisin kullanan grupta amiloidoz oranı %2 iken tedaviye uyumsuz 54 hastanın %49'unda amiloidoz geliştiği saptanmıştır (182). Kolşisinin aynı şekilde mevcut proteinüriyi azalttığı veya stabilize ettiği de saptanmıştır (183). Bazı hastalarda atakları tamamen sona erdirirken, bazılarında atak şiddetini azaltmaktadır. Ancak hastaların %10 ile %40'ı kolşisine kısmen veya tamamen dirençlidir ve bu hastalara oral tedaviye ilaveten haftalık 1 mg intravenöz kolşisin eklenmesi önerilmektedir (282). Az sayıdaki hastada 0,5 mg/gün dozu atakları önlemek için yeterli olursa da çoğunlukla 1-2 mg/gün dozu gereklidir. Amiloidoz profilaksisi için yüksek doz kolşisin kullanımı önerilmektedir. Bazı hastalarda intermittan kolşisin kullanımı atakları önlemesine rağmen, amiloidoz profilaksisi için günlük kullanım gerekmektedir (183).

Kolşisin kullanımının bulantı, kusma, diare, laktoz intoleransı gibi yan etkileri vardır. Miyopati, nöropati ve özellikle yaşlılarda böbrek fonksiyon bozukluğu daha az görülen yan etkilerdendir (184). Kolşisinin kadın fertilitatesini etkilemediği kabul edilmekte, erkeklerde seyrek olarak reversibl azospermi yapmaktadır (185). Yapılan çalışmalarda kolşisininin teratojenik olduğuna dair bulgu elde edilememiştir.

Kolşisinin AAA'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hastalık üzerindeki olumlu etkisi lökosit ve monosit fonksiyonları üzerine olan etkisinden kaynaklanıyor olabilir (160,162,186). Kolşisin akut atakta nötrofillerin kemotaksisini engeller. Kolşisinin bu etkisi sağlıklı insanlarda da gösterilmiştir (187). Kolşisin lökosit cAMP düzeylerini artırır, lizozomal degranülasyonu inhibe eder ve lökosit fonksiyonlarını baskılayan prostaglandin E salınımını artırır (188). Yine kolşisinin immünglobulin sekresyonunu, İL-1 üretimini, histamin salınımını ve interferonun indüklediği HLA-DR ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (189). Türkiye'de asemptomatik hastalarda yapılan bir çalışmada bazal değerleri yüksek bulunan İL-6, İL-8 ve TNF α

ile Selektin'in 2 aylık kolşisin tedavisi sonrası anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (190)

Günümüzde AAA'de kolşisinden başka etkili ilaç olmadığı belirtilmişti, ancak özellikle kolşisin dirençli vakalar için yeni seçenekler araştırılmaktadır. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada interferonun kolşisin dirençli olgularda adjuvan bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (191).

3.AMAÇ

AAA'deki immünolojik değişiklikler genellikle sekonder olarak kabul edilse de AAA'de immün regulatuar mekanizmalarda bozukluk olduğu açıktır. Bu çalışmada özellikle son 20 yılda önemi artan ve immün regulasyon ile inflamasyondaki etkileri hakkındaki bilgilerimizin arttığı PRL'in AAA patogenezinde veya akut atağındaki tanısız değeri ile akut batın sendromunun ayırıcı tanısında rolü olup olamayacağı araştırılmıştır.

4.MATERYAL VE METOD

Hasta ve kontrol grubu: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde kesin AAA tanısı ile takip edilen yaşları 20-46 arasında (ortalama \pm SD; 31,4 \pm 8.3) olan 16 (12E, 4K) hastanın toplam 24 akut atağı sırasında serum PRL düzeyleri çalışıldı. Hastalıklı kontrol grubu olarak ataksız dönemde bulunan yaşları 18-49 arasında (ortalama \pm SD; 31.9 \pm 8.3) olan 29 (16E, 13K) AAA'li hasta, akut batın tanısı alarak laparotomi uygulanan yaşları 18-55 arasında (ortalama \pm SD; 35,4 \pm 13) olan toplam 24 (13E, 11K) hasta, pnömoni tanısı ile tedavi edilen yaşları 18-54 arasında (ortalama \pm SD; 37.5 \pm 10.9) olan 22 (16E, 6K) hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak 19-48 yaşları arasında (ortalama \pm SD; 30.5 \pm 9.1) olan 28 (10E, 18K) gönüllüde serum PRL düzeyleri çalışıldı.

Çalışma grubuna alınan 16 hastanın toplam olarak 24 atağı değerlendirildi. AAA tanısı ile izlenen hastaların tamamı çalışma sırasında kolşisin tedavisi alıyordu ve amiloidoz düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu taşımıyordu.

Akut batın tanısı alan hastalarda laparatomide 16'sında akut apandisit, 4'ünde ileus, 4'ünde içi boş organların perforasyonuna ikincil peritonit saptandı.

Pnömoni grubunda yer alan hastalarda tanı klinik ve radyolojik bulgulara dayalı olarak konuldu ve hastaların tümü çalışma sırasında uygun antibiyotik tedavisi alıyordu.

Serum PRL düzeylerinde değişiklik yapabilecek;

1. Menstrüel anormallikleri, hirsutismus, galaktore öyküsü olanlar,

2. Hamilelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar,

3. Antihiperlipidemik ilaç kullananlar,

4. Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu gibi kronik hastalığı olanlar,

5. PRL düzeyini değiştirebilecek ilaç (metoklopromid, terfenazin, bromokriptin, klorokin, steroid, oral kontraseptif, alfa-metil dopa, CsA, verapamil, antipsikotik ilaçlar vb.) kullananlar,

6. Kranial radyoterapi ve hipofize yönelik operasyon öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Akut batın ve akut AAA atağı dışındaki hastalara değerlendirme öncesinde son 24 saatte meme stimülasyonu ve cinsel ilişkiden kaçınmaları önerildi. Serum PRL düzeyleri menstrüel siklus sırasında cinsiyet hormon değişikliklerinden etkilendiği için ölçümler siklusun ilk 8 günü içinde yapıldı.

Akut batın ve akut AAA atağı dışındaki hastaların ve gönüllülerin kanları 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00-10.00 arasında brakial venden alındı. Tüm kan örnekleri en az 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve aynı gün içerisinde PRL ölçümleri yapıldı.

PRL Ölçümleri : PRL hormonunun diurnal ritmi olduğu ve menstrüel sikluslar sırasında seks hormonlarındaki değişikliklerden etkilendiği için serum örnekleme serum östrojen seviyelerinin stabil seyrettiği adet ilk sekiz günü içinde sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında hastalar açken yapılmıştır. Akut batın ve AAA atağında ise başvudan sonraki ilk 1 saat içinde serum örnekleme yapılmıştır.

Serum PRL ölçümleri kemilüminesans immünoassay(CLIA) yöntemiyle CHIRON DIAGNOSTICS CORPORATION (MA 02032, USA) tarafından üretilen ACS: 180 kitiyle yapılmıştır. CLIA radyoimmünassay(RIA)'ya alternatif bir tanı yöntemidir. I¹²⁵ yerine akridyum esterleri kullanılmaktadır. RIA'dan daha hassas ölçüm yapabilme yeteneği vardır. ACS :180 kiti, CLIA teknolojisini kullanan 2 yanlı sandviç immünoassay testidir. Sabit miktarda 2 antikor kullanılır. Lite reaktifi adı verilen ilk antikor akridyum esterleri ile kaplı poliklonal keçi anti-PRL antikorudur. İkinci antikor, solid fazdadır ve paragnetik partiküllere kovalent bağlarla bağlanmış monoklonal fare anti-PRL antikorudur. PRL ölçümü için özel dizayn edilmiş cihaz aşağıda belirtilen basamakları otomatik olarak gerçekleştirir.

- 1- 25 µl serum küvete konur
- 2- Üzerine 100 µl Lite reaktifi eklenerek 37°C'de inkube edilir.
- 3- Üzerine 450 µl solid faz antikor eklenerek 2,5 dakika 37°C'de inkube edilir.
- 4- ACS kitinin kendi reaktifi suyu ile küvet yıkanır.
- 5- Küvete yapışan partiküllerin kemilüminesans reaksiyonu verebilmeleri için, üzerine herbiri 300 µl olmak üzere reaktif 1 (okside edici ajan hidrojen peroksit içerir) ve sonrasında reaktif 2 (pH'yı alkali tarafa kaydırmak için sodyum hidroksit solüsyonu içerir) eklenir.
- 6- Akridyum esterleriyle bileşik halde küvete yapışan PRL, oksidasyon sonrası ışık enerjisi yaymakta ve sistem tarafından relatif ışık üniteleri (RLUs) olarak algılanmaktadır. Yani gama sayaçlarına benzer bir yöntemle miktar tayini yapılabilir. Çünkü küvetteki PRL miktarıyla sistem tarafından algılanan RLUs arasında lineer ilişki vardır.

Çalışan kit için PRL normal değerleri;

Pre-menopozal dönemde	:2,8-29,2 ng/mL
Post-menopozal dönemde	:1,8-20,3 ng/mL
Gebelikte	:9,7-208,5 ng/mL
Erkeklerde	:2,1-17,7 ng/mL

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analizler SPSS® for Windows 5.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Vaka sayısının her bir grupta 30'un altında olması ve verilerin dağılımlarının normal olmaması nedeni ile nonparametrik testler uygulandı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama, \pm standart sapma (SD) ve \pm ortalamaların standard hatası (SEM) şeklinde verildi. Merkezi eğilim ölçütü ortalama ve ortanca, dağılım ölçütü olarak SD ce %95 CI (Confidence Interval) verildi. İki den fazla grubun ortalaması karşılaştırılacağından tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

5.BULGULAR

1. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarını gösteren tablo

Yaş (ort, SD)	Atakta \pm AAA	Ataksız AAA	Akut Batın	Pnömoni	Sağlıklı
Kadın	25.5, \pm 5.4 (n=4)	30,6, \pm 7.7 (n=13)	37.8, \pm 12.1 (n=11)	38.1, \pm 10.4 (n=6)	30.1, \pm 9.4 (n=18)
Erkek	33.4, \pm 8.3 (n=12)	32.9, \pm 8.8 (n=16)	33.4, \pm 13.9 (n=13)	37.3, \pm 11.4 (n=16)	31.3, \pm 9.0 (n=10)
Toplam	31.4, \pm 8.3 (n=16)	31.9, \pm 8.3 (n=29)	35.4, \pm 13 (n=24)	37.5, \pm 10.9 (n=22)	30.5, \pm 9.1 (n=28)

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları varyans analizi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p=0.50$).

2.Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum PRL değerleri tablo-7'de özetlenmiştir. Tanımlayıcı istatistiki grafik şekil-1'de verilmiştir.

Tablo-7: Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum PRL değerleri

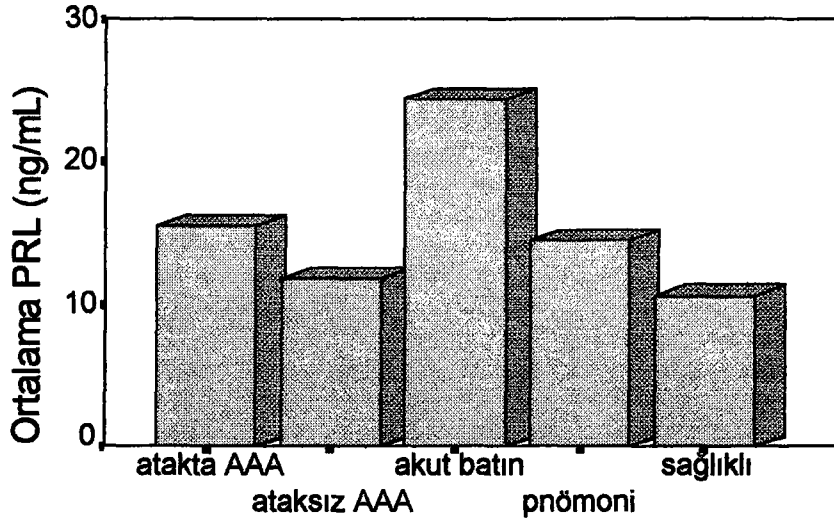
PRL (ort,± SEM)	Atakta AAA	Ataksız AAA	Akut Batın	Pnömoni	Sağlıklı
Kadın	22.5, ±6.4	15.2, ±1.7	30.9, ±7.1	24.4, ±4.5	10.5, ±1.1
Erkek	12.8, ±4.0	9.1, ± 1.2	18.9, ±3.6	10.8, ±0.9	10.8, ±0.9
Toplam	15.5, ±3.5	11.9, ±1.1	24.4, ±3.9	14.5, ±1.8	10.6, ±0.7

3.Hasta ve kontrol gruplarının ortanca serum PRL düzeyleri ile %95 CI değerleri Tablo-8'de verilmiştir.

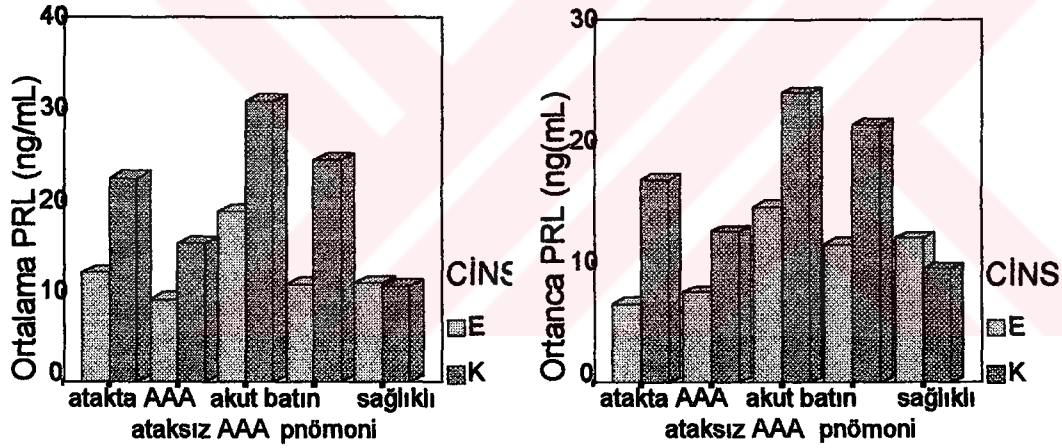
Tablo-8: Hasta ve kontrol gruplarının ortanca serum PRL değerleri

PRL (med, %95 CI)	Atakta AAA	Ataksız AAA	Akut Batın	Pnömoni	Sağlıklı
Kadın	16.8, 7.3-37.6	12.5, 11.4-19.0	24.0, 14.9-46.8	21.4, 12.8-36.1	9.4, 8.1-12.9
Erkek	6.5, 3.4-20.7	7.5, 6.4-11.9	14.6, 11.0-26.8	11.5, 8.9-12.7	12.0, 8.8-12,9
Toplam	10.2, 8.2-22.8	9.6, 9.4-14.3	21.0, 16.2-32.5	12.4, 10.6-18.4	11.0, 9.0-12.2

4.Tüm gruplardaki arasındaki ortalama PRL değerleri Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun değerlerinden farklı olduğu tespit edildi (p=0.0016). Grupların varyansları homojen olmadığı için Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra Mann-Whitney U testi ile gruplar birbirleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı Akut batın grundaki ortalama PRL değerlerinin diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Tanımlayıcı istatistiki grafik şekil-1'de verilmiştir.

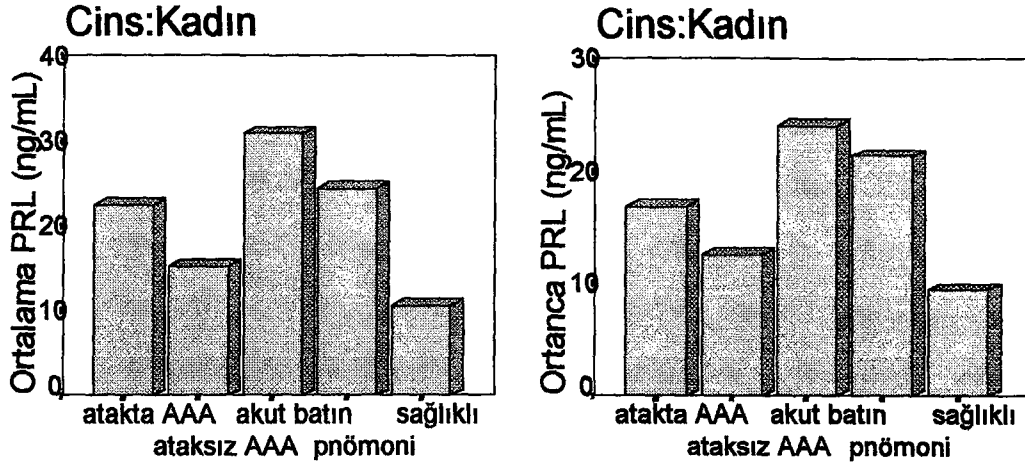


Şekil-1: Cinsiyet ayırımı yapılmaksızın atakta AAA ve kontrol gruplarında ortalama serum PRL değerlerini gösterir grafik.



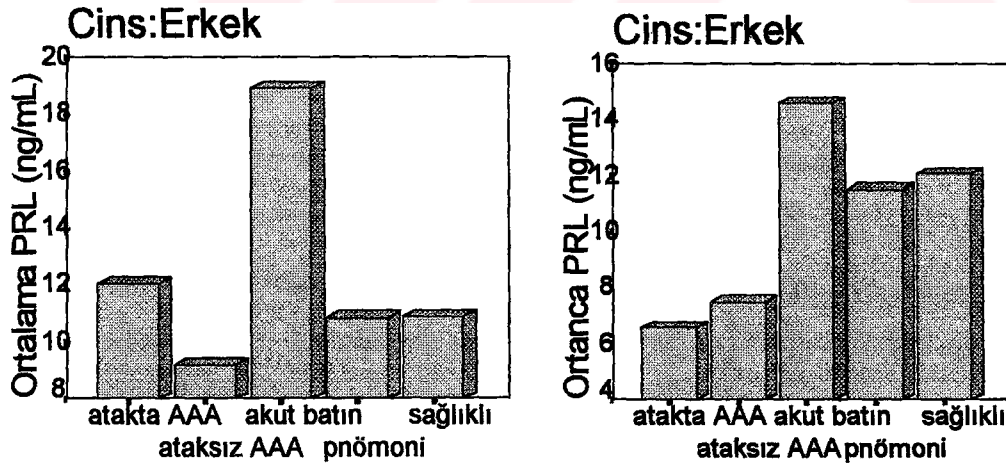
Şekil-2: Atakta AAA ve kontrol gruplarında cinsiyete göre ortalama ve ortanca serum prolaktin düzeylerini gösteren grafik.

5.Cinsiyetler gözönüne alınarak One-Way ANOVA ile varyans analizi yapıldığında sağlıklı kontrol grubu hariç tüm gruplarda iki cinsiyet arasında kadınlar lehine istatiki olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.0043$). Ki-kare (*Chi-square*) testinde gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.80$). Bulunan bu farklılığın cinsiyetten kaynaklanmadığı anlaşıldı.



Şekil-3: Kadın hastaların ortalama ve ortanca PRL düzeyleri.

6. Bu aşamada yalnızca kadınların ortalama PRL değerleri alınarak Kruskal-Wallis testi ile gruplardan en az birinin farklı olduğu saptandıktan sonra ($p=0,003$), Mann-Whitney U testi ile gruplar kendi içinde yeniden karşılaştırıldı. Burada tüm grupların ortalama PRL değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta ve hastalıklı kontrol grupları arasındaki ortalama PRL değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı.

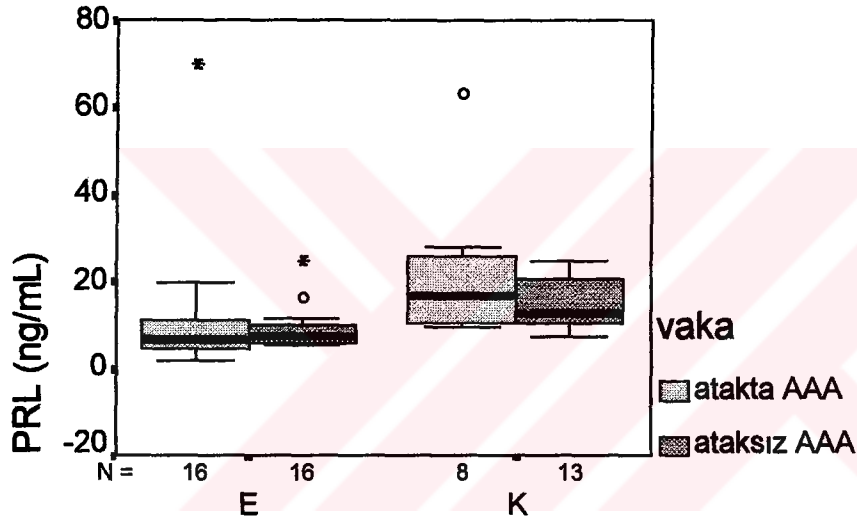


Şekil-4: Erkek hastaların ortalama ve ortanca PRL düzeyleri.

7. Erkek hastaların ortalama serum PRL düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında yine akut batın grubunun ortalama

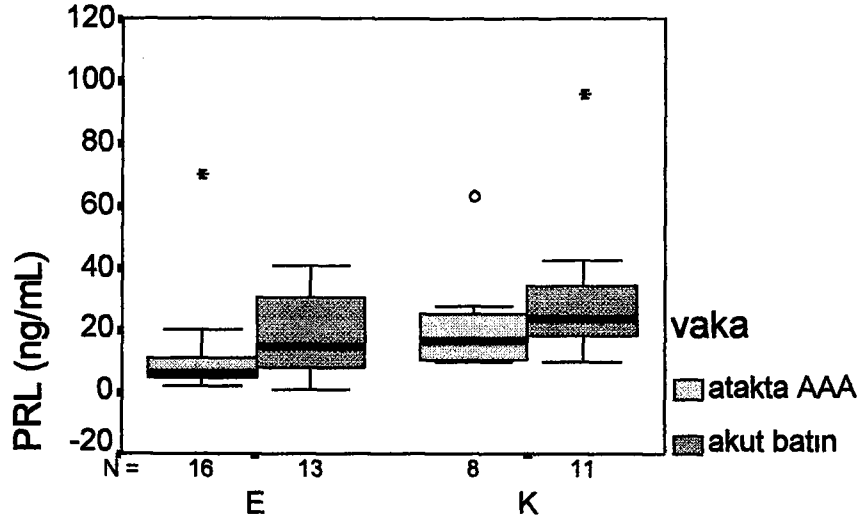
serum PRL düzeyleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.02$).

Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında atakta ve ataksız AAA arasındaki ortalama serum PRL düzeyleri istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.43$). Erkeklerin ortalama serum PRL düzeyleri akut batın ile atakta AAA grupları kıyaslandığında akut batın grubunda istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p=0.03$). Şekil-4' te açıklayıcı istatistiki grafik verilmiştir.



Şekil-5:Ataklı ve ataksız AAA grubunda ortalama serum PRL değerlerini karşılaştıran tablo (Kutunun alt sınırı 25. persantili, üst sınırı 75. Persantili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile taşan değerler (°) işaretiyle gösterilmiştir).

8.Cinsiyet gözönünde tutulmadan ataklı ve ataksız AAA hastalarının ortalama serum PRL değerleri ataktaki hastalar lehine bir miktar daha yüksek bulunmasına karşın iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.687$). Şekil-5'te tanımlayıcı istatistiki grafik verilmiştir.



Şekil-6:Ataklı AAA ile akut batın grupları arasındaki ortalama serum PRL değerlerini karşılaştıran tablo (Kutunun alt sınırı 25. persantili, üst sınırı 75. Persantili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile taşan değerler (°) işaretiyle gösterilmiştir).

9.Aynı şekilde akut batın grndaki hastalar ile atakta AAA grubundaki hastaların cinsiyet gözetmeksizin ortalama PRL değerleri karşılaştırıldığında akut batın grubunda ortalama PRL düzeyleri akut AAA grndaki hastalara nazaran istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.0078$). Tanımlayıcı istatistiki grafik Şekil-6'da verilmiştir.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda etiyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamış AAA hastalığında serum PRL düzeylerine bakılarak, hastalığın etiyopatogenezindeki rolü, akut ataktaki tanısal değeri ve akut batın sendromu ile ayırıcı tanısındaki rolü araştırılmıştır. Tüm hasta ve hasta kontrol gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum PRL değerleri yüksek saptanmıştır. İstatistiki değerlendirmede tüm gruplar arasında yalnızca akut batın grubundaki hastaların ortalama serum PRL değerleri diğer gruplara kıyasla istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Atakta ve ataksız AAA hastaları ve diğer gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada atakta olmayan AAA hastalarında CRP yüksekliğinin gösterilmesi

nedeniyle bu grubun devam eden inflamatuvar yanıt sebebiyle, sağlıklı kontrol grubu eşdeğer tutulmaması gerektiği aşıkardır (192)

Çalışmamızdaki bulgularla uyuşmayan 1998 yılında yapılan bir çalışmada laparoskopik ve açık inguinal herni operasyonu yapılacak hastalarda pre ve post operatuar plazma kortizol, GH, PRL, CRP, İL-6 ve TNF- α seviyeleri ölçülmüş ve CRP düzeyinde belirgin yükselme dışında diğer parametrelerde kontrol grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır (193).

Literatürde bugüne kadar yalnızca iki çalışmada AAA hastalarında serum PRL düzeyleri ölçülmüştür. 1978 yılında uzun süreli kolşisin kullanan erkek hastalarda spermiyogram, testesteron, FSH, LH ile birlikte serum PRL düzeyi bakılmıştır (194). Diğer çalışmada ise çocuklarda çoliak hastalığı patogeneğinde PRL'in rolü araştırılırken kontrol grubu olarak AAA hastaları alınmıştır (195). Her iki çalışmada da atakta olmayan AAA hastalarında serum PRL seviyeleri ölçülmüş normal bulunmuştur.

AAA etiopatogenezi halen tam olarak bilinmeyen epizodik inflamasyon atakları ile giden bir hastalıktır. Hastalık seyrinin bazı hormonal değişikliklerden etkileniyor olması bize etiopatogeneizde PRL hormonunun rolü olabileceğini düşündürmüştür. Şöyle ki;

1. Bazı kadın hastaların atakları menstürasyon ile provoke olabilmektedir.

2. Bazı hastaların atakları gebelikle remisyona girmekte, ancak postpartum dönemde ataklar tekrarlamaktadır. Gebelik sırasında serum PRL düzeylerinin progresif olarak arttığı bilinmektedir (196).

3. AAA ataklarının sıklığı ve şiddeti hasta yaşlandıkça (40 yaşından sonra) azalmaktadır. Serum PRL düzeyinin de yaşla azaldığı bilinmektedir.

İlk kez 1949 yılında Selye ve arkadaşları tarafından inflamasyonun endokrin sistem kontrolü altında olabileceği gözlenmiştir (197). Günümüzde immün ve inflamatuvar reaksiyonların merkezi sinir sistemine ve hipofiz glandına bazı düzenleyici sinyaller gönderdiği gösterilmiştir. Bugün İL-1, İL-2, İL-6, İFN- γ ve TNF- α gibi çok sayıda sitokin hipofizer hormon

sekresyonunu etkilediği bilinmektedir. Bunun yanında bradikinin, histamin ve PAF gibi bazı inflamasyon mediyatörlerinin de PRL salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Hemen tüm hipofiz hormonları immun-inflamatuar mediyatörlerden az veya çok etkilenir (198,199). Hipofizer hormon ve sitokinler beraberindeki pekçok faktörle kompleks bir ağ oluşturarak immun yanıtı ve inflamasyonu regüle eder. Bu karmaşık sistemde PRL'in immunregülasyondaki etkisi ve immunregülatuar yanıtta bozukluklarla giden hastalıklardaki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir.

T ve B lenfositler ile birlikte NK hücreler ve monosit yüzeyinde PRL'e yüksek affinite gösteren reseptörler bulunmuştur (33). PRL reseptörleri pekçok sitokinin reseptörleri ile homoloji gösterir ve aynı reseptör ailesi içinde sayılırlar (22). Bu reseptör ailesi içinde bulunan faktörler birbirlerinin reseptörlerine bağlanabilirler. Yine PRL'in T lenfosit proliferasyonu ve İL-2 reseptörlerinin ekspresyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir (20,21). Aynı şekilde PRL'in hücrel ve humoral immun yanıt ile optimal sitokin üretimi için gerekli olduğu düşünülmektedir. PRL sitokin üretimini etkilediği gibi sitokinler de PRL salınımını etkileyebilirler (53)

Hafif ve orta şiddetteki inflamasyonda PRL düzeyinde kısa süreli fakat keskin bir yükselme gözlenirken, ciddi travma ve şokta PRL baskılanır, inflamasyonu inhibe ettiği bilinen katekolaminler ve glukokortikoidler artar (56). PRL'in hayvanlarda çeşitli iritanlara karşı inflamatuvar yanıtı arttırdığı, makrofajların fagositoz ve liyik aktivitelerini ve granülositlerin kemotaksisini arttırdığı saptanmıştır. 1991 yılında aktif RA'li bir hastanın sinoviyal sıvılarında PRL gösterilmesi PRL'in sistemik pro-inflamatuar etkileri yanında, lokal inflamasyonda da rolü olduğunu düşündürmüştür (60).

AAA'de atak sırasında tüm immunglobulinlerin, remisyonda ise IgG ve IgM düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Mc Murray ve arkadaşları emzirmenin IgG ve IgM düzeylerini dramatik şekilde arttırdığı ve PRL düzeylerinin normale gelmesi ile immunglobulin seviyelerinin hızla normale geldiğini göstermiştir (201). PRL B lenfosit sayısı ve fonksiyonları ile antikor yapımını arttırmaktadır (70).

Çalışmamızda cinsiyete göre ortalama serum PRL değerleri karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu hariç tüm hasta ve hasta kontrol gruplarında ortalama serum PRL düzeyleri kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Östrojenin hipofizer laktotrop hücreleri uyararak serum PRL seviyelerini yükseltebileceği gösterilmiştir (202). Hatta bazı araştırmacılar östrojenin bazı immunregülatuar etkilerinin PRL hormonu düzeyini arttırması ile ilişkili olduğunu iddia etmektedirler. T lenfosit, timus epitel hücreleri ve bursa fabriciusta östrojen reseptörlerinin gösterilmesi, östrojenin immun yanıtın düzenlenmesinde ve inflamasyonda rol aldığını gösterir (202).

Bir çalışmada kültür ortamında lipopolisakkaritin TNF- α sekresyonunu arttırdığı, PRL salınımını ise azalttığı, 17 beta östradiolün varlığında ise TNF- α salınımının artmaya devam ettiği ve östrojenin PRL salınımını indüklediği görülmüştür (203). Yine bir başka çalışmada bir östrojen agonistinin TNF ve İL-6 miktarını ve kinetiğini arttırdığı gösterilmiştir. Yine artriti olan bir hastanın sinovyasında östrojen reseptörlerinin gösterilmesi, östrojenin lokal inflamatuvar olaylarda da rolü olduğunu göstermiştir (204). Aynı şekilde granülomatöz dokudaki inflamatuvar hücrelerde östrojen reseptörlerinin gösterilmesi ve dişi farelerde İL-1 düzeylerinin, erkeklere kıyasla daha yüksek bulunması bu görüşü desteklemiştir (205). 1998 yılında östradiol salgılayan bir implantın yerleştirildiği fare prostatındaki inflamasyonun serum PRL düzeyleri ile korele olduğu bulunmuş ve östrojenin indüklediği inflamasyonda hipofizer PRL salınımının rolü olduğu kanaatine varılmıştır (206).

Gerek cinsiyet ayırımı yapıp kadın ve erkek hasta ve kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, gerekse cinsiyet gözönünde tutulmadan tüm gruplar karşılaştırıldığında akut batin grubundaki hastaların ortalama serum PRL düzeyleri atakta AAA hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmaktadır. PRL bir stres hormonudur. Hafif ve orta dereceli streslerde serum düzeyinin yükselmesi beklenir. Ciddi travma ve şokta ise serum PRL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Tüm hasta ve hasta kontrol gruplarımızda hafif-orta düzeydeki inflamatuvar

sürecin teorik olarak serum PRL düzeyini yükseltmesi beklenir. Ancak akut AAA atağında serum PRL düzeylerinin yükselmediği saptanmıştır. AAA'indeki epizodik inflamasyonlarda serum PRL düzeylerinin yükselmemesi, AAA tanısı için negatif prediktif değer taşıyabileceği ve ayırıcı tanıda önemli olabileceği fikrini doğurmuştur.

7.SONUÇLAR

1.Çalışmamızdaki akut atakta ve ataksız dönemdeki AAA hastalarının ortalama serum PRL değerleri literatürde ataksız hastalarda yapılan iki çalışma ile uyumlu olarak normal sınırlarda bulunmuştur. Atak sırasındaki ortalama serum PRL değerleri, ataksız döneme göre bir miktar daha yüksek olmasına karşın istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.Akut ataktaki AAA hastaları ile akut batın sendromlu hastaların ortalama serum PRL değerleri karşılaştırıldığında akut batın lehine istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki cinste de serum PRL düzeyleri akut batında anlamlı şekilde yüksektir. Ayırıcı tanıda serum PRL değerlerinin yüksek bulunması akut batın lehine olabilir. Serum PRL düzeyi ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir test olabilir.

3.Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu hariç, diğer gruplarda ortalama serum PRL değerleri kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık östrojen hormonunun PRL düzeyini arttırıcı etkisi ve inflamasyondaki rolüne bağlı olabilir.

4.Atakta olmayan özellikle kadın AAA olan hastalarda, çalışmaya alınan diğer inflamatuvar hastalıklardaki ortalama serum PRL değerlerine benzer sonuçlar alınmıştır. Bu sonuç bu hasta grubunda remisyonda dahi devam eden bir inflamatuvar yanıtın indirekt göstergesi olabilir.

8.LİTERATÜRLER

1. Siegal S: Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 ; 23 : 1-21
2. International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial mediterranean fever. *Cell* 1997 ; 90 : 797-807
3. French FMF Consortium : A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nature Genet* :1997 ; 17 : 25-31
4. Pardi R, Inverardi L : Regulatory mechanism in leukocyte adhesion : Flexible receptors for sophisticated travelers. *Immunology Today* : 1992 ; 13 : 224
5. Ganapathi MK, Rzewnicki D, Samols D : Effect of combinations of cytokines and hormones on synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in Hep 3B cells. *J Immunol* 1991 ; 14 : 1261-5
6. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M : Recombinant human interleukin-6 regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett* 1988 ; 232 : 347
7. Ganong WF : Review of medical physiology. 12th edition. Los Altos : Lange 1985 ; 352-3
8. Lopez FJ, Dominguez JR, Sanihez-Franco F : Role of dopamine and vasointestinal peptide in the control of the pulsatile prolactin release. *Endocrinology* 1989 ; 124 : 527-35
9. Frantz AG : Prolactin. *N Eng J Med* 1978 ; 298 : 201-7
10. Vekemans M, Robyn C : The influence of exogenous estragens on the circadian periodicity of circulating prolactin in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 ; 40 : 886-9
11. McMichael AJ, McDevitt HO : The association between the HLA system aand disease. *Prog Med Genet* 1977 ; 2 : 39-95
12. Human Gene Mapping 10. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. New Haven Conference 1989. *Cytogenet Cell Genet* 1989 ; 51 : 154
13. Russel DH, Matrisian L, Kibler R : Prolactin receptors on human lymphocytes and their modulation by cyclosporine. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 ; 121 : 899-906

14. Matera L, Muccioli G, Cesano A : Prolactin receptors on large granular lymphocytes: dual regulation cyclosporine A. *Brain Behav Immun* 1988 ; 2 : 1-10
15. Clavenger CV, Altman SW, Prystowsky MB : Requirement of nuclear prolactin for interleukin-2 stimulated proliferation of T lymphocytes. *Science* 1991 ; 253 : 77-9
16. Jepson JH, Lowenstein L : The effect of prolactin on erythropoiesis in the mouse. *Blood* 1964 ; 24 : 726-38
17. Jepson JH, Lowenstein L : The effect of testosterone, adrenal steroids and prolactin on erythropoiesis. *Acta Hematol* 1967 ; 38 : 292-9
18. Feder HF: Estrous cyclicity in mammals. In : Adler NT,ed. *Neuroendocrinology of reproduction physiology and behaviour*. New York : Plenum Press 1981 ; 279
19. Bern H, Nicoll CS : The comparative endocrinology of prolactin. *Rec Prog Horm Res* 1968 ; 24 : 681-720
20. Chikanza IC, Panayi GS : Hypothalamic-pituitary mediated modulation of immune function : prolactin as a neuroimmune peptide. *Br J Rheumatol* 1991 ; 30 : 203-7
21. Berczi I, Nagy E, de Toledo SM, Matusik RJ : Pituitary hormones regulate c-myc and DNA synthesis in lymphoid tissue. *J Immunol* 1991 ; 146 : 2201-6
22. Nagy E, Berczi I : Immunodeficiency in hypophysectomised rats. *Acta Endocrinol* 1978 ; 89 : 530-7
23. Nagy E, Berczi I, Wren GE : Immunomodulation by bromocriptine. *Immunopharmacology* 1983 ; 6 : 231-43
24. Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW : Suppression of macrophage activation and lymphocyte function in hypoprolactinaemic mice. *Science* 1988 ; 239 : 401-4
25. Mukherjee P, Mastro AM, Hymer WC : Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes. *Endocrinology* 1990 ; 126 : 88-94
26. Bazan JF : A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor beta-chain.

- Biochemical and Biophysical Research Communications 1989 ;
164 : 788-95
27. Smith PE : The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930 ; 47 :119-29
 28. Bernton EW : Prolactin and immune host defenses. *PNEI Perspect* 1989 ; 2 : 21-9
 29. Di Carlo R, Meli R, Galdiero M : Prolactin protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Life Science* 1993 ; 53 : 981-89
 30. Edwards CK III, Yunger LM, Lorence RM : The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 2274-77
 31. Benedetto N, Folgore A, Galdiero M : Effect of prolactin rIFN-gamma or rTNF-alpha in murine toxoplasmosis. *Pathologie Biologie* 1995 ; 43 : 395-400
 32. Sagar SM, Millard WJ, Martin JB : The mechanism of action of cysteamine in depleting prolactin immunoreactivity. *Endocrinology* 1985 ; 117 : 591-9
 33. Grossman CJ : Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 1984 ; 5 : 435-55
 34. Gerli R, Rambotti P, Nicoletti I : Reduced number of naturel killer cells in patients with pathological hyperprolactinemia. *Clin Exp Immunol* 1986 ; 64 : 399-406
 35. Bindoni M, Belluardo N, Licciardello S : Growth of Yoshida ascites tumor in the rat after radiofrequency destruction of the tuberoinfundibular region of the hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1980 ; 30 : 88-93
 36. Dineen JK, Kelly JD : The supression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in lactating rats: the nature of the immunologjik defect. *Immunology* 1972 ; 22 : 1-11
 37. Kelly JD, Dineen JK : The supression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in Lewis strain rats treated with ovine prolactin. *Immunology* 1973 ; 24 : 551-8
 38. Glasscock GF, Gelber SE, Lamson G : Pituitary control of growth in the neonatal rat : Effects of neonatal hypophysectomy on somatic and organ growth. Serum insulin-like factors (IGF)-1

- and 2 levels and expression of IGF binding proteins. *Endocrinology* 1990 ; 127 : 1792-1803
39. Sinha YN, Vanderlaan WP : Effect on growth of prolactin deficiency induced in infant mice. *Endocrinology* 1982 ; 110 : 1871-78
40. Nagy E, Berczi I : Hypophysectomised rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 1991 ; 146 : 2776-84
41. Murphy WJ, Durum SK, Anver MR : Immunologic and heamatologic effects of neuroendocrin hormones. *J Immunol* 1992 ; 148 : 3799-805
42. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H : Supression of immune function in growth hormone deficient children during treatment with human growth hormone. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 434-9
43. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H : Effects of human growth hormone on immune functions: In vitro studies on cells of normal and growth hormone-deficient children. *Life Sci* 1987 ; 41 : 2319-24
44. Rovensky J, Ferencikova J, Vigas M : Effect of growth hormone on the activity of some lysosomal enzymes in neutrophilic polymorphonuclear leukocytes of hypopituitary dwarfs. *Int J Tissue React* 1985 ; 7 : 153-9
45. Wiedermann CJ, Niedermuhlbicher M, Geissler D : Priming of normal human neutrophils by recombinant human growth hormone. *J Haematol* 1991 ; 78 :19-22
46. Berczi I : The effects of growth hormone on the immune system : in Berczi I (ed) : Pituitary function and immunity. Boca Raton CRC 1986 ; pp 133-59
47. Singh U, Owen JJT : Studies on the maturation of thymus stem cells : The effects of catecholamines, histamine and peptide hormones on the expression of T cell alloantigens. *Eur J Immunol* 1976 ; 6 : 59-62
48. Russell DH, Mills KT, Talamantes FJ : Neonatal administration of prolactin anti-serum alters the developmental pattern of T and B lymphocytes in the thymus and spleen of BALB/c female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 7404-7

49. Kelley KW, Arkins S, Li YM : Growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors: New jobs for old players. *Brain Behav Immun* 1992 ;6 : 317-26
50. Kelley KW : Growth hormone in immunobiology; in Ader R, Felten D, Cohen N (eds) : *Psychoneuroimmunology II* New York, Academic 1990.
51. Schwarz LA, Stevens AM, Hrocchovy JA : Interferon regulatory factor-1 is inducible by prolactin, interleukin-2 and concavalin-A in T cells. *Mol Cell Endocrinol* 1992 ; 86 : 103-10
52. Curti BD, Urba WJ, Longo DC : Endocrine effects of IL-1 alpha and beta administered in a phase I trial to patients with advanced cancer. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996 ; 19 : 142-8
53. Schettini G, Grimaldi M, Landolfi E : Role of IL-6 in the neuroendocrine system. *Acta Neurol* 1991 ; 13 : 361-7
54. Walton PE, Cronin MJ : TNF alpha and IFN gamma reduce prolactin release invitro. *Am J Physiol* 1990 ; 259 : 672-6
55. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW : Release of multiple hormones by a direct action of IL-1 on pituitary cells. *Science* 1987 ; 23 : 519-21
56. Berczi I, Nagy E : Neurohormonal control of cytokines during injury; in Rothwell NJ, Berkenbosch F (eds) : *Brain control of responses to trauma*. Cambridge, Cambridge University Press.
57. Di Carlo R, Meli R, Muccioli G : Effects of prolactin on rat paw oedema induced by different irritants. *Agents Actions* 1992 ; 36 : 87-92
58. Meli R, Gualillo O, Raso GM : Further evidence for the involvement of prolactin in the inflammatory response. *Life Sci* 1993 ; 53: 105-10
59. Meli R, Raso GM, Gualillo O : Prolactin modulation of nitric oxide and TNF_alpha production by peripheral neutrophils in rats. *Life Sci* 1997 ; 61 : 1395-403
60. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Espinoza LR : Prolactin in primary fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 480-1

-
61. Zhang Y, Cincotta AH : Inhibitory effects of bromocriptine on vascular smooth muscle cell proliferation. *Atherosclerosis* 1997 ; 133 : 37-44
 62. Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R : Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 2599-603
 63. Bernton EW, Bryant H, Woldeyus J : Suppression of lymphocyte and adrenocortical function by corticosterone: in vivo antagonism by prolactin. *The Pharmacologist* 1988 ; 30 : 123
 64. Gillis S, Crabtree G, Smith K : Glucocorticoid inhibition of T cell growth factor production II . The effect on the in vitro generation of cytolytic T cells. *J Immunol* 1979 ; 123 :1632-8
 65. Russell DH: New aspects of prolactin and immunity: A lymphocyte derived prolactin-like product and nuclear protein kinase c activation. *Trends Pharmacol Sci* 1989 ; 10 :40-44
 66. Russell DH, Larson DF, Cardin SB: Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1989 ; 35 : 159-66
 67. Nagy E, Berczi I : Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 1989 ; 71 :457-62
 68. Russell DH, Matrisian L, Kibler R : Prolactin receptors on human T and B lymphocytes : antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985 ; 134 : 3027-31
 69. Mahajan PB, Ebner KE : Cyclosporine A and rabbit mammary prolactin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 133 : 753-8
 70. Ishibashi M, Kizuya N, Sawada S : Anti-thyroid antibodies in patients with hyperprolactinemia. *Endocrinol Jpn* 1991 ; 38 : 517-22
 71. Spangelo BL, MacLeod RM : The role of immunopeptides in the regulation of anterior pituitary hormone release. *Trends Endocrinol Metab* 1990 ; 1 : 408-12
 72. Jones TH, Price A, Justice S : Interleukin-6 secretion by human pituitary adenomas in vivo. *J Endocrinol* 1990 ; 127 (suppl) : 86

73. Kishimoto T, Hirano T : Molecular regulation of B lymphocyte response. Annu Rev Immunol 1988 ; 6 : 485-512
74. Palestine AG, Muellenberg-Coulombre CG, Kim MK : Bromocriptine and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. J Clin Invest 1987 ; 79 : 1078-81
75. Hedner LP, Bynke G : Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. Am J Ophthalmol 1985 ; 100 : 618-9
76. Amason BGW : Relevance of experimental allergic encephalomyelitis to multiple sclerosis. Neurol Clin 1983 ; 1 : 765-82
77. Lasmann H, Wisniewski HM : Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis : clinicopathological comparison with multiple sclerosis. Arch Neurol 1979 ; 36 : 490-7
78. Riskind PN, Massacesi L, Doolittle RH : The role of prolactin in autoimmune demyelination : suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. Ann Neurol 1991 ; 29 : 542-7
79. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A : Thyroid autoimmunity in hyperprolactinemic disorders. Acta Endocrinol (Copenh) 1983 ; 104 : 35-41
80. Pelkonen R, Salmi J, Lamberg BA : Interrelationship between TSH and prolactin secretion in patients with prolactinoma and autoimmune thyroiditis. Acta Endocrinol (Copenh) 1982 ; 100: 184-8
81. Ishibashi M, Yamaji T : Immunological abnormalities associated with hyperprolactinemia. The Endocrine Society 1989 ; 71st annual meeting : 407
82. Carrier M, Emery RW, Wild-Mobley J : Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. Transplant Proc 1987 ; 19 : 3442-3
83. Neil JD : Effect of "stress" on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat. Endocrinology 1970 ; 87 : 1192-7

84. Fang VS, Shian LR : Adrenal influence on pituitary secretion of thyrotropin and prolactin in rats. *Endocrinology* 1981 ; 108 : 1545-51
85. Carrier M, Wild J, Pelletier LC : Bromocriptine as an adjuvant to cyclosporine immunosupresion after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 49 : 264-7
86. Wilner ML, Ettenger RB, Koyle MA : The effect of hypoprolactinemia alone and in combination with cyclosporine on allograft rejection. *Transplantation* 1990 ; 49 : 264-7
87. Hiestand PC, Gale JM, Mekler P : Soft immunosupresion by inhibition of prolactin release : synergism with cyclosporine in kidney allograft survival and in the localized graft-versus-host reaction. *Transplant Proc* 1986 ; 18 : 870-2
88. McMurray R, Keisler D, Kanuckel K : Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 1991 ; 147 : 3780-7
89. Lavallo C, Loyo E, Paniagua R : Corrlation study between prolactin and androgens in male patients with SLE. *J rheumatol* 1987 ; 14 : 268-72
90. McMurray RW, Allen SH, Braun AL : Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus : possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 843-50
91. McMurray R, Weidensaul D, Susan H : Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2084-91
92. Linker-Israeli M, Deant R : Dysregulated lymphokine production in SLE. *Ann NY Acad Sci* 1989 ; 557 : 567-9
93. Spangelo BL, Judd AM, Isakson PC : Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormones release in vitro. *Endocrinology* 1989 ; 125 : 575-7
94. Vankelecom H, Carmeliet P, Van Dame J : Production of interleukin-6 by folliculo-stellate cells of the anterior pituitary gland in a histiotypic cell aggregate culture system. *Neuroendocrinology* 1989 ; 49 : 102-6

95. Jones TH, Price A, Justice S : Interleukin-6 secretion by human pituitary adenomas in vitro (abst). J Endocrinol 1990 ; 127 (suppl) : 86
96. Al-Janadi M, Al-Bella S, Al-Dalaan A : Cytokine production in SLE and other rheumatic disease. J Clin Immunol 1993 ; 13 : 58-67
97. Linker M, Deans RJ, Wallace DJ : Elevated levels of endogenous IL-6 in SLE. A putative role in pathogenesis. J Immunol 1991 ; 147 : 117-23
98. Harkness J AL, Ritcher MP, Panayi GS : Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. Br Med J 1982 ; 284 : 551-3
99. Berczi I, Nagy E, Asa SL : The influence of pituitary hormones on adjuvant arthritis. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 682-8
100. Berczi I, Cosby H, Hunter T : Decreased bioactivity of circulating prolactin in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1987 ; 26 : 133-6
101. Chikanza IC, Pownall R, Panayi GS : Immunoendocrine interactions in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: initiating and perpetuating factors? Br J Rheumatol 1990 ;29 (suppl) : 22
102. Folomev M, Prokavea T, Nassanova V : Prolactin levels in men with SLE and RA. J Rheumatol 1990 ; 17 : 1569-70
103. Conconi MV, Walker AM : Chloroquine affects prolactin secretion and golgi morphology in the mammothroph. Endocrinol 1984 ; 114 : 725-34
104. Kullich WC, Klein G : High levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha correlate with prolactin in female patients with active RA. Clin Rheumatol 1998 ; 17 : 263-4
105. Parkes D : During therapy: Bromocriptine. New Eng J Med 1979 ; 301 : 873-8
106. Rabinovich CE, Schanberg LE, Kredich DW : Intravenous immunoglobulin and bromocriptine in the treatment of refractory neuropsychiatric SLE. Arthritis Rheum 1990 ; 33 (suppl) : 22
107. Weber G, Frey H : Treatment of psoriatic arthritis with bromocriptine. J Am Acad Dermatol 1987 ; 16 : 388-9

108. Reber PM : Prolactin and immunmodulation. Am J Med 1993 ; 95 : 637-44
109. Heller H, Sohar E, Sherf L: Familial mediterranean fever. Arch Intern Med 1958 ; 102 : 50-71
110. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D : Dominant inheritance in two families with familial mediterranean fever. Am J Med Genet 1995 ; 57 : 455-7
111. Önen F, Sümer H, Türkey S: Sivas ilinde Ailesel Akdeniz Ateşi sıklığı. SSK İzmir Eğitim Hast Tıp Dergisi 1997 ; 3 : 93-6
112. Sohar E, Gafni J, Pras M : Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967 ; 43 : 227-53
113. Reimann HA : Periodic disease in the aged. Geriatrics 1969 ; 24 : 146-9
114. Rozenbaum M, Rosner I : The clinical features of familial mediterranean fever of elderly onset. Clin Exp Rheumatol 1994 ; 12 : 347-8
115. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y: MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of FMF. Amyloid 1999 ; 6 : 1-6
116. Schwartz J: Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. Ann Intern Med 1960 ; 53 : 407-11
117. Cousin C, Palaric JC, Jacquemand F : Periodic disease and pregnancy. J Gynecol Obst Biol Reprod 1991 ; 20 : 554-61
118. Siegal S: Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty cases. Am J Med 1964 ; 36 : 893-918
119. Reismann P, Durst AL, Rivkind A: Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. World J Surg 1994 ; 18 : 139-41
120. Schwabe AD, Peters RS: Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. Medicine (Baltimore) 1974 ; 53 : 453-62
121. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW : Familial mediterranean fever in arabs. A study of 175 patients and review of the literature. Q J Med 1986 ; 60 : 837-47

122. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S :Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J Med 1971 ; 50 : 336-9
123. Garcia-Gonzales A, Weisman MH : The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1992 ; 22 : 139-50
124. Brodey PA, Wolff SM : Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. Radiology 1975 ; 114 : 331-3
125. Langevitz P, Livneh A, Zemer D: Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1997 ; 27 : 67-72
126. Azizi E, Fischer BK: Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. Arch Dermatol 1976 ; 112 : 364-6
127. Eshel G, Vinograd I, Barr J: Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. Br J Surg 1994 ; 81 : 894-6
128. Langevitz P, Zemer D, Livneh A: Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1994 ; 21 : 1708-9
129. Schwabe AD, Monroe JB: Meningitis in familial Mediterranean fever. Am J Med 1988 ; 85 : 715-7
130. Gedalia A, Zamir S: Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. Pediatr Neurol 1993 ; 9 : 301-2
131. Dabestani A, Noble LM, Child JS: Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. Chest 1982 ; 81 : 592-5
132. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E: Colchicine treatment in conception and pregnancy: Two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992 ; 28 : 245-6
133. Barakat HM; Kwahad AO, Gumaa KK: Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. Lancet 1984 ; 24 : 656-7
134. Barakat HM, Gumaa KK, Malhas LN: Plasma dopamine beta-hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent polyserositis. Lancet 1988 ; 3 : 1280-3

135. Barakat HM, Malhas LN, Gumaa KK: Catecholamine metabolism in recurrent polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation. The retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989 ; 43 : 763-9
136. Aivasian AA, Savgorodniaia AM, Abramian MK: Humoral and cellular factors in the immunogenesis of periodic disease. *Zh Exp Clin Med* 1977 ; 17 : 37-44
137. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M: Recurrent polyserositis. 1st Ed Amsterdam : Elsevier/North-Holland. 1981
138. Schlesinger M, Ilfeld D, Handzel ZT: Effect of colchicine on immunoregulatory abnormalities in FMF before and with colchicine therapy. *Clin Exp Immunol* 1983 ; 54 : 73-9
139. Knecht A, de Beer FC, Pras M: Serum amyloid A protein in familial mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 71-2
140. Hartmann L, Lego-Crescioni A, Brecy H: An investigation of the complement system in patients with periodic disease. *Biomedicine* 1977 ; 26 : 416-24
141. Matzner Y, Brzezinski A: C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids ifrom patients with familial mediterranean fever. *N Eng J Med* 1984 ; 311 : 287-90
142. Matzner Y, Partridge ERH, Levy M: Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial mediterranean fever. *Blood* 1984 ; 63 : 629-33
143. Matzner Y, Brzezinski A: A C5a inhibitor in peritoneal fluid. *J Lab Clin Med* 1984 ; 103 : 227-35
144. Matzner Y, Partridge ERH, Babor BM: A chemotactic inhibitor in synovial fluid. *Immunology* 1983 ; 49 : 131-8
145. Ayesk SK, Azar Y, Barghouti II: Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid. *Blood* 1995 ; 85 : 3503-3509
146. Ayesk SK, Azar Y, Babor BM: Inactivation of interleukin-8 by the C5a inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993 ; 81 : 1424-7
147. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O: Immunoregulatory abnormalities in familial mediterranean fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1981 ; 18 : 261-7

148. Melamed I, Shemer Y, Zakuth V: The immune system in familial mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983 ; 53 : 659-62
149. Aderka A, Pras M, Bino T: Absence of interferon activity during acute attacks of familial mediterranean fever. *Biomedicine* 1980 ; 33 : 95-6
150. Schattner A, Lachmi M, Livneh A: Tumor necrosis factor in familial mediterranean fever. *Am J Med* 1991 ; 90 : 434-8
151. Schattner A, Gurevitz A, Zemer D: Induced TNF production in vitro as a test for familial mediterranean fever. *Q J Med* 1996 ; 89 : 205-10
152. Kiraz S, Ertenli T, Arıcı M: Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selektins in FMF. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 721-4
153. Drent JPH, van Deuren M, van der Ven Jongekrijg J: Cytokine activation during attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Blood* 1995 ; 85 : 3586-93
154. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe A: Familial mediterranean fever-a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet* 1989 ; 34 : 163-7
155. Gruberg L, Aksentijevich I, Balow J: Exclusion of candidate genes in familial mediterranean fever. *Cytogenet Cell Genet* 1991 ; 58 : 2113
156. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapur O: Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 323-7
157. Tınaztepe K, Gücer S, Bakkaloğlu A: Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: Experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 505-6
158. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D: High frequency of Behcet's disease in familial mediterranean fever. In Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1st International Conference on familial mediterranean fever*. Jerusalem. Freund Publishing House 1997

159. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS: Microtubules in PMN's from patients with familial mediterranean fever. Am J Med Sci 1982 ; 284 :2-7
160. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS: A neutrophil lysozyme leak in patients with familial Mediterranean fever. Am J Hematol 1981 ; 11 : 387-95
161. Bar-Eli M, Gallily R, Levy M: Monocyte function in familial mediterranean fever. Am J Med Sci 1977 ; 274 : 265-70
162. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M: Recurrent polyserositis. A report of fifty five cases. Am J Med 1961 ; 31 : 107-23
163. Livneh A, Langevitz P, Zemer D: Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. Rthritis Rheumatol 1997 ; 40 : 1879-85
164. Desnick RJ: The porphirias. In IsselbacherKJ, ed. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw Hill 1994 ; 2073-9
165. Jialal I: A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. Am J Clin Pathol 1996 ; 106 : 128-38
166. Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS:FMF and Hyperimmunglobulinemia D syndrome. Two disease with distinct clinical, serologic and genetic features. J Rheumatol 1997 in press
167. McDernott E, Smillie D, Powell R: The clinical spectrum of familial Hibernian fever : a 14 year follow up study of index and extended family. Mayo Clin Proc 1997 in press
168. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y: Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial mediterranean fever. Pediatr Nephrol 1997 ; 11 : 210-2
169. Cattan R, Mamou H: 14 cas de la malaide periodique dont 8 compliques de nephropathie. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1959 ; 67 : 1104-7
170. Said R, Hamzeh Y, Said S: Spectrum of renal involvement in familial mediterranean fever. Kidney Int 1992 ; 41 : 414-

171. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW: Familial mediterranean fever in Arabs. A study of 175 patients and review the literature. *Q J Med* 1986 ; 60 : 837-47
172. Yazıcı H, Özdoğan H: Familial mediterranean fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni Ji Pras M, eds. *Proceedings of the 1st International Conference on familial mediterranean fever.* (Jerusalem, 1997) Tel Aviv : Freund 1997, pp : 66-71
173. Saatçi U, Özen S, Özdemir S: Familial mediterranean fever in children: Report of large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 619-23
174. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D: Variable incidence of amyloidosis in familial mediterranean fever among different ethnic groups. *John Hopkins Med* 1982 ; 150 : 22-6
175. Yalçinkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M: Familial mediterranean fever-amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Eng J Med* 1998 ; 338 : 993-4
176. Blum A, Sohar E: The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1962 ; 1 : 721-4
177. Livneh A, Zemer D, Siegal B: Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial mediterranean fever. *Nephron* 1992 ; 60 : 418-22
178. Goldfinger SE : Colchicine for familial mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972 ; 287 : 1302
179. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE: Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Eng J Med* 1974 ; 291 : 934-7
180. Goldstein RC, Schwabe AD : Prophylactic colchicine therapy for familial mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974 ; 81 : 792-4
181. Zemer D, Pras M, Sohar E: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever. *N Eng J Med* 1986 ; 314 : 1001-5
182. Livneh A, Zemer D, Langevitz P: Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1804-11

183. Livneh A, Langevitz P, Zemer D: The changing face of familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996 ; 26 : 612-27
184. Kuncel RW, Duncan G, Watson D: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Eng J Med* 1987 ; 316 : 1562-8
185. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ: The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial mediterranean fever. *Andrologia* 1986 ; 18 : 420-6
186. Territo MC, Peters RS, Cline MJ: Leukocyte function in familial mediterranean fever. *Am J Hematol* 1976 ; 1 : 307-11
187. Ehrenfeld M, Levy M, Bar- Eli M: Effect of colchicine on polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in human volunteers. *Pharmacol* 1980 ; 10 : 297-300
188. Malkinson FD: Colchicine. New uses of an old drug. *Arch Dermatol* 1982 ; 118 :453-7
189. Mekori YA, Chowers Y, Drucker I: Inhibition of delayed hypersensitivity reactions by colchicine. II. Colchicine inhibits interferon-gamma induced expression of HLA-DR on gut epithelial cell line. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 78 : 230-2
190. Kiraz S, Ertenli T, Arıcı M: Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in FMF. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 721-4
191. Tunca M, Tankurt E, Akpınar H: The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 1005-8
192. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M: Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* . 1999 ; 353 : 1415
193. Akhtar K, Karnalkey asl ID, Lamb WR: Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and open inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl* 1998 ; 80 ; 125-30
194. Levy M, Yaffe C: Testicular function in patients with FMF on long term colchicine treatment. *Fertil Steril* 1978 ; 29 ; 667-8
195. Reifen R, Buskila D, Maislos M: Serum prolactin in coeliac disease: a marker for disease activity. *Arch Dis Child* 1997 ; 77 : 155-7

196. Tyson JE, Hwang P, Guyda H: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 113 : 14-20
197. Selye H: Effect of ACTH and cortisone upon an "anaphylactoid reaction". Can Med Assos J 1949 ; 61 : 553-6
198. Berczi I: Neurohormonal immunoregulation. Endocrine Pathol 1990 ; 1 : 197-219
199. Basedovsky HO, del Rey A, Klusman I: Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. J Steroid Biochem Mol Biol 1991 ; 40 : 613-8
200. McMurray R, Keisler D, Izui S: Effects of parturition, suckling and pseudopregnancy on variables of disease activity in the B/W mouse model of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1993 ; 20 : 1143-51
201. Grossman C: Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. J Steroid Biochem 1989 ; 34 : 241-51
202. Theas MS, De Laurentis A, Lasaga M: Effect of lipopolysaccharide on tumor necrosis factor and prolactin release from rat anterior pituitary cells. Endocrine 1998 ; 8 : 241-5
203. Zuckerman SH, Ahmari SE, Bryan-Poole N: Estriol: a potent regulator of TNF and IL-6 expression in a murine model of endotoxemia. Inflammation 1996 ; 20 : 581-97
204. Ushiyama T, Inoue K, Nishioka J: Expression of estrogen receptor related protein (p29) and estradiol binding in human arthritic synovium. J Rheumatol 1995 ; 22 : 421-6
205. Da Silva JA, Larbre JP, Seed MP: Sex differences in inflammation induced cartilage damage in rodents. The influence of sex steroids. J Rheumatol 1994 ; 21 : 330-7
206. Tangbanluekal L, Robinette CL: Prolactin mediates estradiol-induced inflammation in the lateral prostate of Wistar rats. Endocrinology 1998 ; 132 : 2407-16