

69285

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET SENDROMUNDA
SERUM PROLAKTİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ : DR. MERİH BİRLİK

TEZ YÖNETİCİSİ :
DOÇ.DR.NURULLAH AKKOÇ

İZMİR - 1998

ÖNSÖZ

Tıpta son yıllarda kaydedilen ilerlemeler baş döndürücü bir hızla devam etmektedir. Gün geçtikçe, hastalıkların etyolojisi, fizyopatolojisi, teşhisi ve tedavisinde bizden önceki hekimlerin sahip olmadığı yeni yöntemler ve bilgiler ortaya çıkmaktadır. Tıp bilimi, yeni teknolojilerin yardımıyla kısmen veya tamamen değişmekte mevcut bilgilere yenileri eklenmektedir. Hızla değişen bu yeni bilgilerin ve teknolojilerin yardımıyla, tıbbi uygulamalar da aynı şekilde değişmektedir. Böylece farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi alanlarında yeni görüşler ortaya çıkmaktadır. Buna karşın ilk kez 1937 yılında Türk deribilimci Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet sendromunun üzerinden uzun yıllar geçmesine rağmen etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu tezde Behçet sendromunun etiyopatogenezinde PRL hormonunun rolünün olup olmadığını araştırdım.

Tezimin çeşitli aşamalarında sebatla desteğini sürdüren özellikle değerli hocam Doç.Nurullah Akkoç'a, Dr.Nail Hızlı'ya, Prof. Dr .İlkay Şimşek'e ve bugüne gelinceye kadar yetişmemde emeği geçen, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim bilincinde olduğum tüm hocalarıma, anneme ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merih Birlik

İÇİNDEKİLER

I.	TÜRKÇE ÖZET.....	I
II.	İNGİLİZCE ÖZET.....	II
1)	GİRİŞ.....	1
2)	GENEL BİLGİLER.....	3
	-İmmün yanıt	
	-Büyüme ve laktojenik hormon ailesi	
	-Sinyalizasyon modeli	
	-Hipotalama-hipofizer-adrenal aksın immün yanıtla ilişkisi	
	-İmmün sistemin gelişmesinde GLH ailesinin rolü	
	-GLH'nin immün yanıt üzerine etkileri	
	-GLH ailesinin bir üyesi olarak prolaktin	
	-PRL'nin organ spesifik otoimmünitedeki rolü	
	-Bromokriptin ile organ spesifik otoimmün hastalığının baskılanması	
	-Behçet sendromu	
3)	AMAÇ.....	25
4)	MATERYEL ve METOD.....	26
	-Prolaktin ölçümleri	
	-Hasta ve kontrol grubu	
	-Verilerin toplanması	
	-İstatiksel değerlendirme	
5)	BULGULAR.....	30
6)	TARTIŞMA.....	34
7)	SONUÇ.....	37
8)	LİTERATÜRLER.....	38

TÜRKÇE ÖZET

Otoimmün hastalıklara yatkınlık hem genetik kökene, hem de çevresel faktörlere bağlıdır. Otoimmunitenin ortaya çıkışında ayrıca hormonların da rol oynadığı bilinmektedir. Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, immün sistemin hipofiz bezinin etkisi altında olduğunu göstermiştir. Hipofiz bezi immün fonksiyonları her iki yöne, immünoşüpresyona veya immünoştimülasyona doğru yönlendirebilir. Adrenokortikotropik hormon etkisiyle adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidler immünoşüpresif etkiye sahiptir. Büyüme hormonu, prolaktin ve plasental laktojen ise immünoştimulan etkilidir. İnsanlarda sistemik lupus eritematozus, endojen iridosiklit, Addison hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı ile hiperprolaktinemi arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada muhtemel bir otoimmün hastalık olan Behçet hastalığında serum prolaktin düzeylerini bakarak, bu hormonun hastalığın ortaya çıkışında veya aktivasyonunda rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda Uluslararası Behçet Tanı Kriterlerine göre Behçet sendromu teşhisi alan hastalarda, kemilüminesens yöntemiyle serum prolaktin seviyelerine bakılmıştır. Çalışmaya, yaşları 21 ila 54 arasında değişen toplam 29 Behçet hastası (yaş \pm SD: 36 \pm 8.1) ve yaşları 24 ila 55 arasında değişen 29 adet sağlıklı kontrol (yaş \pm SD: 36 \pm 8) alınmıştır. Erkek ve kadın sayısı hasta ve kontrol grubunda eşit tutulmuş olup hastaların 17 tanesi erkek ve 12 tanesi kadındı. Oral ülserasyon, genital ülserasyon, pozitif paterji testi, artrit, tromboflebit, göz tutulumu ve deri tutulumundan herhangi iki semptomun bulunması halinde hastalar aktif kabul edilmiştir. Önce tüm Behçet hastaları, sonra kadın ve erkek hastalar ve son olarak aktif erkek Behçet hastaları, kontrolleriyle serum prolaktin seviyeleri açısından karşılaştırılmışlardır. Aktif kadın hastalarının sayılarının az oluşu nedeniyle bir değerlendirme yapılamamıştır.

Gerek erkek gerek kadın hastalarda, aktif dönemde olsun veya olmasın, serum prolaktin seviyeleri kontrollere göre bir miktar yüksek bulunmuştur. Ancak hasta ve kontrol grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan bu çalışma, Behçet hastalığının etiyopatogenezinde prolaktin hormonunun önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Ancak, bu konuda kesin bir şey söyleyebilmek için daha fazla hasta ile yapılan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İNGİLİZCE ÖZET

Susceptibility to autoimmune disorders is partly a genetic phenomenon, but may be influenced by hormones. Studies of animal models of arthritis have recently shown that the immune system is a target of pituitary hormones. The pituitary gland has the capacity to regulate immune function as it secretes both immunostimulatory growth hormone (GH), prolactin (PRL) and immunosuppressive adrenocorticotrophic hormone (ACTH) hormones. Glucocorticoids secreted by the adrenal gland in response to ACTH antagonized the immunostimulatory effects of GH and PRL. In humans an association has been found between hyperprolactinemia and systemic lupus erythematosus (SLE), endogenous iridocyclitis, Addison's disease, autoimmune thyroid disease. Taken together these results, there is a relationship between elevated PRL levels and autoimmune disease. PRL contributes to the pathogenesis of autoimmune disease.

Therefore in this study, we investigated serum levels of PRL in patients with Behçet's disease. Patients in this study were confirmed to have met the international diagnostic criteria for the Behçet's disease. A total of 29 patients (17 male and 12 female) aged 36.4 ± 8.1 (range 21-54) and 29 healthy controls (17 male and 12 female) aged 36 ± 8 (range 24-55) were included in this study. Patients and controls were divided into 3 groups and all groups were compared to those of age and sex matched controls. At the first step whole Behçet's patients, at the second step male and female Behçet's patients and finally at the third step only active male Behçet's patients were compared to those of age and sex matched controls. As the number of active female patients were not enough to make a healthy statistic, active females could not be compared with controls at the third step. Behçet's disease considered to be active if any 2 of the symptoms among oral ulceration, genital ulceration, eye lesions, skin lesions, positive pathergy test, arthritis and thrombophlebitis were present at the time of clinical assesment.

PRL hormone levels of Behçet's patients in all groups were higher than to those of age and sex matched healthy controls. But statistically the differences were not significant in all groups eventhough the patients in active phase in third group ($p > 0.05$). Our study with the limited number of patients suggests that PRL is not play a major role in the pathogenesis of Behçet's disease. As pituitary hormones, especially PRL have been reported to play a role in a number of autoimmune processes, further studies will clarify the possible role of that hormone in the etiology of Behçet's disease.

1. GİRİŞ

Vertebralılarda gelişmenin ve büyümenin regülasyonu, sistemik hormonlar, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkileri sonucunda lokal olarak salgılanan medyatörler (sitokinler) sayesinde olur. Burnet 1959'da "klonal seleksiyon" adlı teorisinde, immün yanıtın temelinde hücre proliferasyonunun yattığını göstermiştir (1). Doku kültürlerinde büyüyen hayvan hücreleri, proliferasyon için serum faktörlerine ihtiyaç duyar. Sonradan bu serum faktörlerinin hormonlar olduğu anlaşılmıştır.

Nöroendokrin ve immünolojik sistemler arasındaki ilişki uzun yıllar göz ardı edilmiştir. Aslında, 1930'lu yıllarda hipofizektomi sonrası sıçan timus bezlerinin regresyona uğradığı gösterilmiştir (2). Daha sonra, nöroendokrin sistemin, immün sistemi kontrol edebildiğine dair bulgular giderek artmıştır.

Hipofiz bezi immün fonksiyonları her iki yöne, immünosüpresyona veya immünoestimülasyona doğru yönlendirebilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) etkisiyle adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidler immünosüpresif etkili, genel olarak "büyüme ve laktojenik hormon ailesi (GLH)" olarak adlandırılan büyüme hormonu (GH), PRL (PRL) ve plasental laktojen (PL) ise, immünoestimülan etkilidir. Yüksek serum GLH düzeyleri ACTH-adrenal aksını aktive ederek, serum glukokortikoid seviyesini daha yüksek bir eşiğe çıkarır (3, 4). Böylece, GLH'nin çeşitli dokulardaki yaygın stimülatör etkileri glukokortikoidler tarafından dengelenebilir (5).

İmmün sistemin dengeli çalışabilmesi için optimal miktarda PRL gereklidir. PRL düzeylerindeki değişiklikler, bir takım başka faktörlerin de yardımıyla immün fonksiyonları stimüle veya süprese edebilir. PRL'nin immünoestimülatör etkileri in vitro hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hipofiz hormonları bradikinin, histamin, prostaglandin gibi inflamatuvar medyatörleri de etkileyebilir (6-9).

Besedovsky ve arkadaşları, immün reaksiyonlar sırasında, ACTH-adrenal aksının aktive olarak glukokortikoid sekresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (10). Adrenalleri çıkartılmış hayvanların, Freund adjuvantı ile immünizasyonu, sitokinlerin aşırı sentez edilmesine yol açarak hayvanların ölümüne neden olmuştur (11). Bu hayvanlarda, bakteriyel endotoksinler (süper antijenler) poliklonal T hücre aktivasyonuna ve bunun sonucunda konakçının ölümüne neden olan interlökin-1 (IL-1), tümör nekrosis faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinlerin aşırı üretilmesine neden olurlar. Böyle bir stres karşısında, adrenalleri çıkartılmış hayvanların duyarlılıkları, bin kat kadar daha fazla olabilir (12). Sonuç olarak, nöroendokrin sistem sitokin üretim miktarını kontrol ederek, immün yanıtı regüle edebilir.

Ancak, bunun tam tersi de mümkündür. Bilinen hemen tüm hipofiz hormonları inflamatuvar medyatörlerden az veya çok etkilenirler. İmmün ve inflamatuvar reaksiyonlar, santral sinir sistemine ve

hipofiz bezine *feed-back* kontrol sinyalleri gönderirler. IL-1'in, nöroendokrin sistem ile immün sistem arasındaki *feed-back* sinyalizasyonda rol oynadığı anlaşılmıştır. Bir çok sitokin ACTH-adrenal aksını aktive eder. IL-2, IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler, hipofiz bezinden PRL ve GH salgılamasını arttırmalar (13, 14). Ayrıca, inflamatuvar medyatörlerden bradikinin, histamin ve trombosit aktive edici faktör (PAF), PRL salınımında etkilidir.

İnsan ve hayvanlardaki hipofiz bezindeki fonksiyon bozukluğunun, birçok otoimmün hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (15-18). Hiperprolaktinemi, konakçıyı gerek antikor aracılıklı (örnek: lupus eritematozus) ve gerekse hücre aracılıklı (örnek: ansefalit, artrit, hipofizit) otoimmün hastalıklara yatkın kılabilmektedir (19). Otoimmün hastalıklarda saptanabilen PRL dengesizlikleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Otoimmün hastalıklarda saptanan PRL değişiklikleri

1. Hiperprolaktinemi
2. Azalmış biyoaktivite
3. Anormal sirkadiyan ritim
4. Çeşitli stimülöslara karşı değişmiş PRL yanıtı, özellikle tirotropin salıcı hormona (TRH) karşı

Kısaca, PRL hormonu otoimmüniteyi uyarıyor gibi gözükmektedir. Hiperprolaktinemiklerde spesifik otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Örneğin, mikroprolaktinomaya bağlı semptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) insidansının arttığı gözlenmiştir (20, 21).

Behçet sendromu, ilk kez 1937 yılında Türk deribilimci Dr.Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayıcı oral aftöz ülserasyon, genital aftöz ülserasyon ve pürülan iritis klinik triyadı ile tanımlanmıştır (22). İleriki yıllarda bu hastalığın değişik organları tutan, sistemik karakterli, inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Etiyolojisi hala bilinmemekte ve patogeneizde viral infeksiyonlar, streptokoklara karşı gecikmiş hipersensitivite, toksik ve kimyasal maddeler, çevresel faktörler, genetik predispozisyon ve otoimmünite suçlanmaktadır (23, 24). Her otoimmün hastalıkta olduğu gibi, Behçet hastalığında da immünoregülatuvar mekanizmalarda dengesizliğin olduğu tahmin edilebilir. Fakat, hangi immün mekanizmalarda ne ölçüde dengesizliğin olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Hem hümoral hem de hücreyel immün yanıtta, patolojik değişimlerin olduğu gösterilmiştir (21, 25, 26). Otoimmün hastalıklara yatkınlığın, genetik kökenli olduğu düşünülse de,

hormonların da rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, Behçet Sendromunun etiopatogenezinde PRL hormonunun rolünün olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İmmün yanıt

Geleneksel olarak immün yanıt, hümmoral immün yanıt ve hücre aracılıklı immün yanıt olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İmmün yanıt, antijen sunan hücrelerce (APC) başlatılır. Monosit ve makrofaj serisine ait hücreler, lenfoid organlardaki dendritik hücreler, deride Langerhans hücreleri, karaciğerde Kupffer hücreleri APC'lere örnek olarak verilebilir. Normal olarak vücuda giren antijen, APC'lerce fagosite edilir. Bu hücreler içinde parçalanarak, MHC moleküllerinin yardımıyla küçük peptidler olarak hücre yüzeyine transfer olur. Yüzeğe ulaştırılan ve hücre yüzeyinde MHC kompleksi içindeki antijenik peptidler, antijen spesifik yardımcı T lenfositlerce (T_H) tanınırlar. Antijeni tanıyan T_H hücreleri, immün yanıtın bu erken safhasında aktive olduktan sonra, hayli potent bir mitojenik faktör olan IL-2'yi ve diğer sitokinleri salgılayarak, B lenfositlerini ve diğer sitotoksik T lenfositlerini aktive eder. Aktive olan lenfositler, proliferasyona uğrayarak, herbiri kendi spesifik fonksiyonlarını yapmaya koyulur. Bütün bu karmaşık olaylar sırasında, hücreler birbirleri ile direkt kontakt ilişkiyle veya regülatuvar sitokinler yardımıyla haberleşirler. Burada, IL-1'in rolünü açıklamak gerekir. IL-1, APC'lerce salgılanır ve otokrin anlamda yine APC'leri etkiler. IL-1, APC'ler üzerindeki çeşitli adezyon moleküllerinin ve sınıf II MHC moleküllerinin yüzey ekspresyonunu arttırarak, T_H hücrelerinin antijeni tanınmasını kolaylaştırır.

Hümmoral immün yanıtta ise; B lenfositleri, yüzey immünoglobulin reseptörleri sayesinde antijeni tanınırlar. Yüzeğlerindeki sınıf II MHC moleküllerinin yardımıyla, bu antijenleri T_H hücrelerine sunarlar. T_H hücreleri, IL-4, IL-5, IL-6 salgılayarak B hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. B hücreleri ilk olarak Ig M antikorunu, daha sonra da diğerlerini sentezler ve plazma hücrelerine dönüşürler. İmmün yanıtın sonlanmasıyla plazma hücreleri ölür. Bazı T_H hücreleri, T_{bellek} (T_m) hücrelerine dönüşerek, uzun süre yaşarlar. Aynı antijenle karşılaştıklarında çok daha hızlı bir biçimde antikor yanıtını başlatırlar.

Büyüme ve laktojenik hormon ailesi (GLH ailesi)

GH ve PRL, tüm vertebralılarda vardır. PL'de, bu hormon ailesinin bir üyesidir. GLH ailesi ile ilişkili peptidler, lenfositler de dahil olmak üzere bir çok hücrede lokal olarak üretilmektedir (27-35). İmmün sistemin gelişebilmesi ve fonksiyonel olabilmesi için GLH gereklidir. GLH genel büyümeyi regüle eden foksionları ile birlikte immün sistemi de etkiler (36). GLH immüntenin yardımcı ve

tamamlayıcıdır. İmmün sistemin spesifik antijenik veya doku kaynaklı uyarılmasında, kendi kendini kontrol edebilen bir biçimde yanıt vermesine yardımcı olur.

GLH'nin temel reseptör yapısı, hemopoyetik büyüme faktörleri ve interleokinler ile benzerlik gösterir. GH, PRL, eritropoyetin (EPO), IL-2 ve IL-6 reseptörleri arasında benzerlik vardır (37). Ligandlar arasındaki değişim sayesinde, birbirlerinin reseptörlerine bağlanabilirler (38). Örneğin; PRL, eritropoyetin reseptörlerine bağlanarak eritropoyezi stimüle edebilir (39,40). PRL bir çok doku üzerinde mitojenik etkili olduğu kadar, spesifik reseptörleri sayesinde immün hücrelere de trofik etkilidir. GLH, eritrosit proliferasyonu için kemik iliği reseptörlerinin yanı sıra, lenfositlerin proliferasyonunu da stimüle eder. Nb-2 sıçan lenfoma hücreleri, kültür ortamında proliferasyon için PRL'ye gereksinim duyar (41). PRL'nin trofik etkilerine, IL-2 ve IL-6 gibi iyi bilinen bazı lenfokinlerin reseptörleri aracılık ederler.

PRL'ye spesifik reseptörler, monositler de dahil olmak üzere, T ve B lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler üzerinde gösterilmiştir (42, 43). PRL'nin büyümeyi stimüle edici etkileri, T hücrelerinde daha belirgindir. Normal kişilerle kıyaslandığında, NK aktivitesi hiperprolaktinemik hastalarda önemli ölçüde azalmıştır (44). Hiperprolaktinemik hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla periferik B hücrelerine sahiptirler (45). Hayvan deneylerinde, PRL dalakta IL-2 reseptörlerini indükleyerek bu sitokine karşı lenfosit yanıtını artırır (46). IL-2 aktive T lenfositleri için temel büyüme faktörüdür ve NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini artırır (47). Böylece PRL, immünolojik olarak aktif hücrelerde diferansiyasyonu ve proliferasyonu etkiler. PRL reseptörlerinin türler arasında 3 değişik formu (kısa, orta, uzun) varken, GH reseptörlerinin 2 değişik formu (kısa, uzun) vardır. Sitokin reseptörlerinden bir çoğunun, bu reseptörlerle aynı aileye ait olduğu gösterilmiş ve genel olarak "sitokin-GH-PRL reseptör ailesi" adı uygun bulunmuştur (tablo-2)

Tablo-2 : Sitokin-GLH-PRL reseptör ailesinden bazıları (48-51).

- G-CSF (Granülosit-koloni stimülatör faktör) reseptörleri
- GM-CSF (Granülosit-makrofaj stimülatör faktör) reseptörleri
- EPO (Eritropoyetin) reseptörleri
- IL-2 beta zincirinin reseptörü, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 reseptörleri
- Gp130

Hücre yapışmasına aracılık eden Fibronektin Tip 3 adezyon molekülü reseptörleriyle, GLH-sitokin reseptör ailesi arasında benzerlik bulunmuştur. Ayrıca, IFN- α , IFN- β , IFN- γ reseptörlerinin de GLH-sitokin reseptör ailesinin bir alt grubu olduğu düşünülmektedir (49).

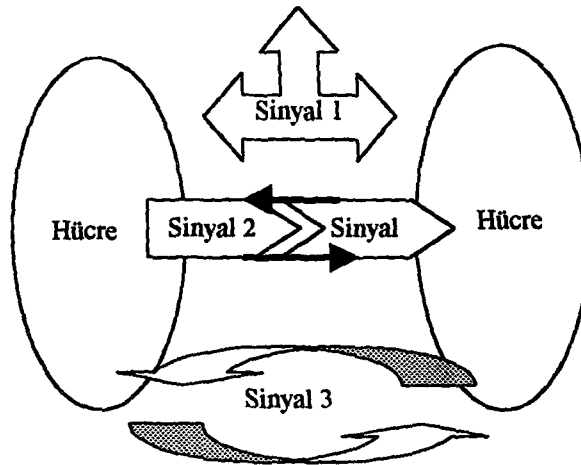
Sinyalizasyon modeli

Hormonların immün sistemi nasıl etkilediği konusuna girmeden önce, sinyal modülasyon mekanizmasına değinmek gerekir.

Hayvan hücrelerinde büyümenin kontrolü ve bir ölçüde lenfosit büyümesinin kontrolü açısından 3 aşamalı sinyalizasyon modeli ortaya atılmıştır. Aşağıda açıklanacak bu 3 ana grup sinyalin kombinasyonu hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve fonksiyonlarının devam edip etmeyeceği ve hatta hücrelerin apoptoza gidip gitmeyeceği belirlenir (Şekil-1).

Sinyal modülasyonu mekanizmasıyla açıklanmaya çalışılan, lenfosit regülasyonunun bu temel yapısına değişik hormonlar, nörotransmitterler ve nöropeptidler de katkı sağlar. Böylece immün sistemin ince ayarı gerçekleştirilerek organizmada homeostaz sağlanır.

Şekil-1: 3 basamaklı sinyalizasyon modelinin şeması



Sinyal 1 (Yeterlilik sinyali) : İlk basamaktır. Bu sinyalizasyon basamağında hücre siklusu tetiklenir ve hücre, sonraki sinyallere hazırlanır. Birçok doku ve organa, T ve B lenfositlerine, makrofajlara ve APC'lere, ilk safha olan yeterlilik sinyalizasyonunu GLH iletir (48). GLH'nin ilettiği yeterlilik sinyalizasyonu sonrasında immün hücreler, hücre siklusunun G₁ fazında, IGF-1 veya insülin gibi sekonder sinyallere hazır hale gelirler. Böylece proliferasyon ve immün yanıt hızlanmış olur.

Sinyal 2 (Stromal veya yapışma sinyalleri) : İkinci basamak sinyalizasyondur. Bu regülatuar sinyaller, daima hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri sonucunda oluşurlar. Antijen reseptörleri ve adezyon moleküllerinin (immünglobulin ailesi, integrin ailesi, selektinler) diğer hücrelerdeki veya matriksteki ligandlarıyla etkileşimi sonucu, sinyal 2 ortaya çıkar. Tür, organ, doku ve birey olarak çok spesifiktir. Hücre membranına veya matrikse bağlı büyüme faktörleri de, bu 2.ci basamak sinyalizasyonun oluşmasına yardım eder. İkinci grup sinyallerle, hücrenin vücutta bulunduğu lokalizasyondaki fizyolojik ihtiyaçlarına göre, hücrenin kaderi belirlenir. Böylece genel bir proliferasyon uyarısı, vücudun o bölgedeki lokal ihtiyaçlarına göre stromal ve yapışma sinyallerince modifiye edilir (52).

Sinyal 3 (Sitokin sinyalleri) : Lokal olarak üretilen solubl medyatörlerce (sitokinler) iletilirler. Sinyal 2'de bahsedilen immün tanınmanın hayli spesifik olmasına karşın, immünitenin sitokinler aracılığıyla oluşan daha az spesifik bölümüdür. Bu sinyalizasyon yardımıyla, spesifik olmayan zedelenmeler karşısında immün sistem aktive edilir. Neoplastik ve dejenerasyona uğramış hücrelerin ortadan kaldırılmasında da rolleri vardır. Üçüncü sinyalizasyon basamağında, sitokinler büyüme, diferansiyasyon ve fonksiyonel aktivite için son sinyalizasyon kaskadını tamamlayarak, hücre proliferasyonuna ve diferansiyasyonuna katkı sağlarlar.

Aslında, GLH ailesinin hücre sinyalizasyonunda oynadığı rol tam olarak belli değildir. Bu hormonlar yeterlilik sinyalizasyonu (1. basamak sinyalizasyon) dışında, başka sinyalizasyon aşamalarında da rol oynayabilirler. GLH-sitokin reseptör ailesinde, sinyal transdüksiyonu için ligandla reseptör dimerizasyonunun gerekli olduğu düşünülmektedir. GLH ve reseptörleri oldukça heterojen yapıya sahiptir. GLH birçok hedef hücrede (T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar) IGF-1 veya benzer hormonların üretimini stimüle ederek, 1. ve 3. sinyalizasyon basamağını dolaylı yoldan uyarır. PRL aynı zamanda G proteinleri, tirozin kinaz ve protein kinaz C ile etkileşim içindedir (49-51, 53). Büyüme faktörleri ve sitokinler değişik reseptör tipleri üzerinden etki etseler de aynı nükleer sinyal transdüksiyon yolunu kullanabilirler (54, 55). PRL, timus kaynaklı T lenfositlerinde olduğu gibi direkt nükleer sinyalizasyon yolunu kullanabilir (17). GLH-sitokin tipi reseptörleri etkileyebilen birtakım başka büyüme faktörleri, spesifik hedeflerine GLH'ye benzer biçimde sinyal aktarabilir (54, 55).

Çevresel stimulusların etkisi ile santral sinir sisteminin immün yanıtı değiştirebilmesi, endokrin ve immün sistemlerde ortak endokrin ve otokrin medyatörlerin ve reseptörlerin bulunması sayesinde olur.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın immün yanıtla ilişkisi

Laboratuvar hayvanlarında PRL salınımı yaşla stabil kalır. Buna karşılık, kortikosteroid sekresyonu yaşla artar. Yaşlanan hayvanlarda görülen bu hormonal değişikliklerin etkisiyle, timusta hücre miktarı azalır ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyonu baskılanır (56). Bu hayvanlarda PRL seviyesini yükselten herhangi bir neden, timus hücre miktarını attırır ve deprese olan immüneyi düzeltir (57).

Sıçanlarda ilerleyen yaşın etkileri, hayvanlarda kronik stres hali oluşturarak veya intraperitoneal kortikosteroid uygulayarak taklit edilebilmiştir (58, 59). Böylece kortikosteroid düzeyleri, PRL düzeyleri etkilenmeden arttırılabilmektedir. Beklendiği gibi, 3. günden sonra bu sıçanlarda dalakta ve timusda atrofi oluşmuş, dalakta mitojenik yanıt baskılanmıştır (59). Bu hayvanlara dışarıdan PRL verilmesi, immün yanıtı restore etmiştir. Ancak, lenfosit alt gruplarında değişiklik olmamıştır (59).

Lewis (LEW/N) sıçanlarında streptokoksik hücre duvarı artıkları enjekte edilerek, kronik forma dönüşen akut artrit oluşturulabilir. Bu artrit modeli, insan romatoid artritine benzer (60). Lewis sıçanları ile histokompatibl olan Fisher (F344/N) sıçanlarında, aynı uygulama ile artrit oluşturulamamıştır. Demek ki; artrit gelişimine yatkınlık sadece genetik kökene, yani MHC kompleksine bağımlı değildir. Lewis sıçanlarında, çeşitli stimulanlara karşı (streptokoksik hücre duvarı, IL-1 α , serotonin agonistleri ve sentetik sıçan kortikotropin salgılatıcı hormon) ACTH ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) yanıtı bozulmaktadır. (60). Bu sıçanlarda ve insanlarda romatoid artrit gibi süregelen, perzistan inflamasyonların görülmesinin nedeni; inflamasyon karşıtı ve yanlısı faktörler arasında hipotalamo-hipofizer-adrenal akstan kaynaklanan bir dengesizlik olabilir. Lewis sıçanlarında, yaşlanan sıçanlarda gözlenen durumun tersi bir durum olan, hipersellüler timus ve atrofik adrenaller tespit edilmiştir (56, 57). Hipersellüler timus ve atrofik adrenaller, aynı zamanda kronik hipokortizolemide rastlanan bir durumdur. Bu sıçanlara deksametazon yerine koyma tedavisi uygulanırsa, artrit şiddeti azalır (60). Fisher sıçanlarında ise bunun aksine, serotonin antagonisti ve kortikosteroid verilerek deneysel kronik artrit oluşturulabilir. Bu bulgular, inflamatuvar olaylarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın önemli bir role sahip olduğunu gösterir. İmmün aktivite ve sitokin üretimi konusunda in vitro yapılan çalışmalarda, hem Fisher sıçanlarından hem de Lewis sıçanlarından alınan hücrelerin immün yanıt verebilme kapasitesinde olduğu görülmüştür (61). Bahsedilen sıçan gruplarında kanıtlanmaya çalışılan hipotez şudur : Lewis sıçanlarında deneysel artrit modeline olan

hassasiyetinin nedeni; stresin yol açtığı medyatörlere, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın duyarsızlığı: Fisher sıçanlarında deneysel artrit modeline olan direncin nedeni ise, normal çalışan hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın bulunmasıdır.

İmmün sistemin gelişmesinde GLH ailesinin rolü

Memelilerde fetüs, GLH ailesinin etkisi altındadır. Fetüs gerek kan dolaşımında, gerekse amniyotik sıvıda yüksek konsantrasyonlarda, GLH'ye maruz kalır (62). Embriyonik hayatta maternal ve plasental GLH, immün sistemin büyüme ve gelişmesine olduğu kadar, fetüse de direkt etkilidir. Adrenalsiz fetüslerde lenfoid hipertrofinin gözlenmesi, embriyonik dönemde hipofiz-adrenal aksın immün sistem üzerindeki düzenleyici rolünü gösterir (15).

GLH'nin fetus üzerindeki belirgin etkilerine karşın, hipofiz bezi olmayan fetüslerde immün sistemin normal gelişmesi ilginçtir (15). Belki de, embriyonik hayatta hemopoyetik sistem ve immün sistem, plasental veya maternal GLH'nin katkılarıyla olgunlaşmaktadır. Hipofizektomize sıçanlarda plasental GLH, kemik iliği ve timusu stimüle ederek immün fonksiyonları restore edebilir (61, 63, 65). Plasental GLH'nin, aynı zamanda Nb-2 sıçan lenfoma hücrelerinde mitojenik etkili olduğu gösterilmiştir (66).

Doğumdan sonra büyüme, hipofiz bezinin kontrolündedir (67). Doğumdan sonra organizmanın büyümesinde, hipofiz bezinin çok büyük rolü vardır. Doğum sonrası hayatta kemik iliği, timus ve immün fonksiyonlar GH ve PRL'den etkilenir. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin lokal üretimi hipofizer GLH'ye bağımlıdır ve sentez oranları bu hormonlarla birlikte 2. basamak sinyallere bağımlıdır.

Sinha ve Vanderlaan, yeni doğan farelere anti-PRL serum verdiklerinde, bazı hayvanların hızla öldüğünü ve bazılarında bedensel gelişimde retardasyon geliştiğini görmüşlerdir (68). Hipofiz bezi olmayan sıçanlar, yaşamak için rezidüel PRL'ye ihtiyaç duyarlar. Rezidüel PRL, tavşan anti-PRL serumu ile nötralize edilirse hayvanlar ancak birkaç hafta yaşayabilirler (69). Bu bize PRL'nin doğum sonrası hayatta vital vücut fonksiyonları için gerekli olduğunu gösterir. Doğum sonrası dönemde kemik iliği, timus fonksiyonları ve immün yeterliliğin idamesi hipofizer GLH'ye bağlıdır.

PRL'nin eritropoyetik etkileri ilk defa Jepson ve Lowenstein tarafından gösterilmiştir (40). Hipofizektomize 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, GH veya PL verilerek düzeltilebilir. Hayvan kökenli GH veya PRL hormonu veya insan kökenli PL hormonu uygulamasıyla, kısa süreli hücre kültürlerinde (sıçan kemik iliği), kültür ortamından H³-timidin çekilmesi arttırılabilmektedir (36, 64, 65, 70). Murphy ve arkadaşları, GH'nin

kemik iliği fonksiyonlarını stimüle ettiğini göstermişlerdir (71). Kemik iliği hücrelerinde, GH etkilerine IGF-1 önemli ölçüde aracılık eder (72, 73). Bazı bulgular, kuşlarda PRL'nin *bursa fabricius* fonksiyonlarını kontrol ettiğine işaret etmektedir (74, 75).

Hipofizektomize sıçanlarda yetersiz gelişen timus, hipofizer greftlerle ve PRL tedavisi ile normal haline döner. Timositlerin proliferasyonu ve bozulmuş immün yanıt, eksik olan PRL'nin yerine konmasıyla düzelir (76). PRL timositlerde Thy-1, CD4 ve TL yüzey antijenlerinin ekspresyonunu stimüle eder (77-79). Arezzini ve arkadaşları, insan PL'sinin hipofizer cüceliği olan Snell-Bag farelerinde, vücut büyümesini etkilemeden selektif olarak timus büyümesini sağladığını gözlemişlerdir (72).

GLH'nin immün yanıt üzerine etkileri

Antikor yanıtına GLH'nin etkileri : Bromokriptin (BRC) veya ACTH verilerek immün sistemleri süprese edilmiş sıçanlarda antikor yanıtı GH veya PRL hormonlarıyla restore edilebilmiştir (80). Farelere sığır PRL'si verilmesi, antikor yanıtını bifazik şekilde modifiye etmiştir (81). Horozlara verilen sığır PRL'si, bunların tavşan ve koyun eritrositlerine (T hücresi bağımlı antijen) olan yanıtını değiştirmiştir (82, 83). Rekombinant insan GH'si, serumsuz ortamlarda B hücre proliferasyonunu ve immünoglobülin sentezini stimüle etmiştir (84).

Hücreyel immün yanıtta GLH'nin etkileri: Hipofizektomize sıçanlarda, dinitroklorobenzene karşı kontakt dermatit reaktivitesi bozulmuş ve allojenik deri greftlerinin ömrü uzamıştır (85). Bu hayvanlarda hipofizer greft sonrası, dinitroklorobenzene karşı immün yanıt restore edilmiştir. Aynı sonuca sıçan PRL ve GH'si, sığır PRL ve GH'si, insan PL ve GH'si verilerek de ulaşılmıştır. Sağlıklı sıçanlarda dinitroklorobenzene karşı gecikmiş tip hipersensitivitenin ortaya çıkışı, BRC veya pergolit verilmesiyle inhibe edilmiştir. PRL ve GH verilmesiyle reaktivite geriye döndürülmüştür. Dahası PRL ve GH verilerek elde edilen bu olumlu etki, ACTH'nin verilmesiyle antagonize edilebilmiştir (65, 80, 86, 87). BRC, immün yanıtı normal olan hayvanlarda bile, allograft deri greftinin ömrünü uzatabilmektedir (65). Sıçanlar dopaminerjik ajanlarla (BRC, CQP201-403, Siklosporin A) kombine tedavi edilirse mikst lenfosit reaksiyonu, lokal graft-versus-host reaksiyonu, böbrek ve kalp rejeksiyonu gibi hücre aracılıklı immün yanıt sinerjik olarak baskılanmaktadır. (28, 88, 89).

BRC almakta olan farelerde, intraperitoneal yolla verilerek başlatılan *Listeria Monocytogenes* veya *Mycobacterium Bovis* enfeksiyonlarında, T hücre bağımlı makrofajların tümörosidal aktivasyonu baskılanmıştır. Sonradan PRL verilmesi ise bu olumsuz etkiyi gidermiştir.

İnsanlarda ve farelerde yapılan birçok çalışmada, PRL'nin NK aracılıklı sitotoksisiteyi değiştirebildiği gösterilmiştir. Fakat Matera ve arkadaşları gibi bazı araştırmacılar, hiperprolaktinematik hastalarda NK aktivitesinde değişiklik gözlememişlerdir (90). Fizyolojik PRL seviyelerinde, periferik lenfositlerin NK aktivitesi etkilenmezken, hiperprolaktinemide NK aktivitesi inhibe olmuştur. Fakat, pürifiye NK hücrelerinde PRL hormonu, kültür ortamından hücreye H^3 -timidin çekilmesini ve sitotoksik aktiviteyi arttırmıştır. Pürifiye NK'ya göre, periferik kan lenfositlerinin PRL'ye farklı tepkisinin nedeni, periferik lenfositlerin içinde bulunan PRL'ye duyarlı bazı T lenfositlerinin NK aktivitesini baskılaması olabilir (90)

Renal allograft'lı 2 çocuk, GH tedavisi sonrası akut rejeksiyona uğramıştır (91). GH ile tedavi edilen 14 Turner sendromlu hasta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, CD4+/CD8+ T hücre oranının azalmış olduğu, NK hücre sayısının artmış olduğu bulunmuştur (92).

Sitokin üretimine GLH'nin etkileri : Hayvanların vücut gelişiminde hipofiz bezinin rolü neredeyse bir asırdır bilinmektedir (93, 94). GH ek olarak, vücutta orantısız büyümeyi de sağlar (48). GLH, lenfoid dokuda lenfoid hücrelerin üretilmesinde ve immün aracılıklı sitokinlerin üretilmesinde, kantitatif değişikliklere neden olur. İmmün fonksiyonlarda rol oynayan IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi bazı anahtar sitokinlerin üretimi, GLH ile değiştirilebilir. Hipofizektomize sıçanlardan alınan makrofajlar bakteriyel lipopolisakkaridlerle stimüle edilirse, TNF- α üretimi azalmaktadır. Bu sıçanlara GLH verilirse, TNF üretimi parsiyel olarak düzeltilebilmektedir (95). BRC verilen farelerin dalaklarında T lenfositlerinin IFN- γ üretimi baskılanırken, PRL verilmesiyle bu baskı giderilebilmiştir (96). Lektinlerle (fitohemaglutinin ve konkanavalin A) stimüle edilen insan periferik mononükleer hücrelerindeki IFN- γ üretimi, fizyolojik PRL konsantrasyonlarından (10^{-8} M) etkilenir; fizyolojik GH konsantrasyonlarından ise etkilenmez (97). PRL verilen Nb-2 sıçan T lenfoma hücre suşunda, IFN- γ üretimi ve IFN' γ 'yi regüle eden faktör-1 gen ekspresyonu uyarılır (98).

İnflamasyon ve infeksiyonda GLH'nin etkileri: Zedelenmiş hücreler, inflamatuvar hücreleri bölgeye çekebilecek bir dizi kemotaktik ve inflamatuvar sitokinleri salgırlar. İnflamatuvar yanıtın gidişatı, biraz da olayı tetikleyen mekanizmalara bağlıdır. İnflamatuvar yanıtta sıklıkla birden fazla mekanizma birlikte rol oynar. Amaç, irritasyona neden olan ajanı yok etmektir. İnflamatuvar yanıtta kemotaktik sitokinlerden başka, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ 'nın da rolü vardır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trasforme edici büyüme faktörü (TGF- β), ve daha birçok büyüme faktörleri zedelenme bölgesinde sentezlenir. IL-4, IL-5, IL-10 ise anti- inflamatuvar sitokinlerdir (12).

Hafif bir zedelenmede, örneğin endotoksin verilmesiyle, GH ve PRL düzeylerinde keskin fakat kısa süreli bir yükselme gözlenir. Ciddi travma ya da şokta ise, GH ve PRL süprese olurken, katekolaminler ve glukokortikoidler artar. Bu gibi durumlarda akut faz yanıtı IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi doku kaynaklı hormonlar (sitokinler) ile başlanır. PRL'nin sıçanlarda çeşitli irritan maddelere karşı inflamatuvar yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. BRC verilen farelerde, *L. monositogenes* enfeksiyonuna karşı mortalite artmıştır. PRL'nin yerine konmasıyla direnç normale dönmüştür (99). *Salmonella typhi murium* enfeksiyonlarında farelere PRL verilmesi, mortaliteyi doza bağımlı olarak azaltmıştır.

PRL aynı zamanda peritoneal makrofajların intrasellüler öldürme işlemi ve fagositozunu ve ayrıca peritoneal granülositlerin kemotaksisini artırır. Kan lökositlerinin aktivitesinde ise değişiklik yapmaz (100). PRL veya GH ile tedavi edilen hipofizektomize sıçanların, in vitro ortama alınan makrofajlarında süperoksit üretimi artmış, opsonize olmuş *L. monocytogenes*'e yönelik fagositik aktivite iyileşmiştir. GH veya PRL verilmesi, *S. typhi murium* ile enfekte normal ve hipofizektomize sıçanlarda yaşam süresini uzatmıştır. İn vitro ortamda IGF-1'de makrofajları benzer biçimde etkiler (101-103).

GLH ailesinin bir üyesi olarak PRL

Hipofizer PRL: PRL, 198 aminoasidi olan 24 kDa'lık peptid yapılı bir hormondur. Bünyesinde 3 disülfid bağı bulundurur (104). Hipotalamik kontrol altında ön hipofizer bezde üretilir. Hipotalamustan salınan dopamin, salınımını inhibe eder. Fizyolojik koşullarda bir çok faktör PRL sekresyonunu stimüle edebilir. TRH, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), oksitosin, galanin ve serotonin bunlardan bazılarıdır (105). PRL gece saat 2: 00 dolaylarında en yüksek plazma düzeyine ulaşan sirkadiyan ritimle salgılanır (106, 107). PRL geni 6. kromozomun kısa ayağı üzerindedir. Burası aynı zamanda, MHC kompleksini barındırır (108, 109). Altıncı kromozom üzerindeki bu yakınlığın önemi ve taşıdığı anlam daha tam olarak bilinmemektedir.

PRL'nin üzerinde en çok çalışılan ve dökümente edilen fonksiyonu, yüksek canlılarda meme gelişimini stimüle etmesidir (110). Oysa ki, bir çok türde immün fonksiyonları etkileyen çok değişik görevleri vardır (110, 111). Reseptörlerin lokalizasyonuna ve hormonun gösterilebilen biyolojik etkilerine bakılarak, PRL hormonunun meme, gonadlar, uterus, plasenta, seminal veziküller, prostat, karaciğer, böbrek, pankreas Langerhans adacıkları, submandibuler bez, barsak, adrenaller, hipotalamus, substansiya-nigra, beyindeki koroid pleksus, gözdeki koroid tabaka ve fotoreseptörler, hemopoyetik ve immün sistem hücreleri üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Lenfosit kaynaklı PRL: İmmün sistem, hipofizer bez kaynaklı PRL'den başka PRL kaynaklarından da etkileniyor olabilir. Bazı çalışmalarda, immünoaktif PRL'nin ön hipofizer bez dışı kaynaklardan salınabildiğine işaret edilmiştir.

Hiestand ve arkadaşları, BRC ile serum PRL seviyelerini ölçülemeyecek derecede düşürmelerine karşın, graft-versus-host yanıtını tam olarak engelleyememiş, fakat şiddetini azaltabilmişlerdir (112). Bu yazarlar, lenfositlerin otokrin ve parakrin fonksiyonları olduğu için, muhtemelen PRL benzeri bir madde sentezlediklerini iddia etmişlerdir.

Hartmann ve arkadaşları, dışarıdan verilen PRL'nin kültür ortamındaki T lenfositlerine trofik etkilerini gösterememişlerdir. Fakat, kültür ortamındaki T lenfositlerine anti-PRL antikorlarının eklenmesi, proliferasyonu ciddi boyutlarda azaltmıştır (30). Yazarlar, sonuçta lenfositlerin PRL benzeri bir molekülü salgılayarak proliferasyonlarına devam edebildiklerini düşünmüşlerdir. Anti-PRL antikorların bu etkileri; fare T hücrelerinde, maymun B lenfoblastoid hücrelerinde ve insan periferik mononükleer hücrelerinde gösterilmiştir. Bu durum, kültür ortamında PRL antikorlarıyla nötralize olup ölçülemeyecek miktarlara düşen PRL hormonunun yada benzeri bir molekülün varlığını düşündürür. Eğer ortamda optimal miktarda lenfosit kaynaklı PRL veya benzeri bir madde varsa, dışarıdan PRL eklenmesi lenfosit proliferasyonunu arttıramaz.

Lenfosit kültürlerinde, PRL veya PRL benzeri molekülün varlığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (113, 114). Di Mattia ve arkadaşları, insan B lenfoblast hücre suşunda biyolojik olarak aktif PRL sekrete edildiğini bildirmişlerdir. Lenfoblast kaynaklı bu PRL'nin mRNA'sı, hipofizer PRL'ye göre yaklaşık olarak 150 baz çifti daha uzundur (113). Lenfoid doku tarafından lokal olarak üretilen PRL, hipofizer PRL'nin kontrolünde olabilir. Çünkü hipofizektomize sıçanlarda DNA sentezi bozulmakta, anemi gelişmekte ve immün yetmezlik ortaya çıkmaktadır (70, 115). Eğer lokal olarak üretilen PRL yeterli olsaydı, immün yanıtın bozulmaması gerekirdi.

PRL'nin in vitro etkileri : Farelerde in vitro şartlarda, IL-2 ve IL-4 ile oluşan lenfosit proliferasyonunun mitojenik stimülasyonu, anti-PRL antikorlarıyla inhibe olur (30). Demek ki; anti-PRL antikorları hücre siklusunun G₁ fazından S fazına geçişini engeller. İn vitro T hücrelerinin mitojenik stimülasyonları ile oluşan proliferasyon, artan deksametazon konsantrasyonlarıyla doza bağımlı olarak baskılanır (59). Fakat, ortama glukokortikoid eklenmesi 12 saat gibi kısa bir süre geciktirilirse, bu anti-proliferatif etki azalır (116, 117). Bu bize, kortikosteroidlerin T hücre siklusunun erken bir fazını, muhtemelen IL-1'e bağlı IL-2 üretim fazını inhibe ettiğini gösterir (116).

Öncesinden üç gün boyunca PRL verilen farelerde, kortikosteroidlerin neden olduğu immünoşüpresyonun şiddeti azaltılabılmıştır (116). PRL verilen farelerden alınan dalak lenfoid

hücrelerinin, kültür ortamındaki mitojenik stimülasyonları, kontrollere göre ancak 20 ile 200 kat daha yüksek miktarda deksametazon verilerek baskılanabilmiştir (59). Sonuç olarak; *in vivo* PRL tedavisi, *in vitro* lenfositlerin kortikosteroidlere karşı hassasiyetini değiştirmiştir. Fakat lenfosit kültürlerine direkt olarak eklenen PRL, önceden verilen deksametazonun etkilerini antagonize edememiştir (59). Demek ki; PRL'nin etkisini tam olarak gösterebilmesi için, hücrelerin birkaç saat öncesinden PRL'ye maruz kalarak, muhtemelen PRL reseptörlerini veya IL-1 reseptörlerini arttırması gerekir.

PRL'nin immünoestimülatör etkilerinin mekanizmaları : PRL, dokularda ve hücrelerde bir dizi biyokimyasal aşamada, regülatör görevini üstlenmektedir. Hücre büyümesi ve protein biyosentezi için gerekli alifatik poliaminlerin biyosentezinden sorumlu enzim, ornitin dekarboksilazın indüksiyonunda önemli rolleri vardır (118). Aynı zamanda dalak lenfositlerinde protein kinaz C'yi aktive eder (119). Protein kinaz C, T hücrelerinde ornitin dekarboksilazın gen ekspresyonu için gerekli bir enzimdir. PRL aynı zamanda büyümeyle ilişkili gen mRNA'sını stimüle eder (76). Hipofizektomize sıçanlarda timusda, kemik iliğinde, ve dalakta bozulan DNA sentezi, GH ve PRL verilmesi ile düzeltilmiştir. Bu hormonlar aynı zamanda, timus ve dalakta c-myc mRNA ekspresyonunu uyarırlar. Sözü edilen organlarda DNA sentezi, immün durum ile doğru orantılıdır. Dalakta, timusda ve kemik iliğinde PRL ve GH ile DNA sentezinin direkt olarak uyarılması, kısa süreli *in vitro* kültürlerde gösterilmiştir (70, 76, 77). PRL'nin büyüme üzerindeki teşvik edici etkileri, T lenfositlerinde daha ön plana çıkar (119). Anlatılan bu hücre içi olaylar tek başına T hücre proliferasyonunu indükleyemese de hücrelerin, G₀ fazından G₁ fazına geçmesini kolaylaştırır.

PRL yüksekliğinin immün yanıtta etkisi : Bazı deneysel modellerde, yüksek PRL düzeylerinin immün yanıtı şiddetlendirdiği gösterilmesine karşın, diğer bazı çalışmalarda hiperprolaktineminin immün fonksiyonları inhibe ettiği bildirilmiştir.

1970'li yıllarda Dineen ve Kelly laktasyondaki dişi sıçanlarda, kontrol grubuyla kıyaslanınca parazit yükünün arttığını ve parazitik enfeksiyonların süresinin uzadığını göstermişlerdir (43). Aynı etki PRL verilen erkek sıçanlarda da görülmüştür (120).

Forni ve arkadaşları farelerde hipotalamustaki tuberoinfundibüler bölgenin destrüksiyonuyla, NK fonksiyonlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir (121). Dopaminin PRL sekresyonunu baskıladığı bilinmektedir. Hipotalamik lezyonlarda dopamin salınımının azaldığı göz önüne alınırsa, çalışmadaki NK fonksiyonlarındaki azalmanın nedeni hiperprolaktinemi olabilir. Ancak bu çalışmada, serum dopamin düzeyleri ölçülmemiştir.

Gerli ve arkadaşları BRC verilen prolaktinomali hiperprolaktinematik hastalarda, sağlıklı kontrollere göre NK aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir (122). NK'ların sitotoksik fonksiyonları,

tümör süpresyonunda önemli bir rol oynar. Bindoni ve arkadaşları sıçanlarda tuberoinfundibüler bölgenin destrüksiyonu ile tümör büyüme hızının arttığını göstermişlerdir (43). Bunun nedeni, hipotalamusun zedelenmesiyle ortaya çıkan hiperprolaktinemi sonucu azalan NK aktivitesi olabilir.

Siklosporin (CsA) ile PRL arasındaki ilişki, bir sonraki başlık altında daha geniş olarak incelenmiştir. Fareler üzerinde PRL fazlalığı ve immün yanıtla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 0.12-12 µg /100 gr doz aralığında CsA'nın PRL salınımını arttırdığı ve anında hiperprolaktinemiye yol açtığı gösterilmiştir. CsA'nın bu hiperprolaktinematik etkisi, immünoşüpresif etkilerine katkıda bulunabilir (123).

Hiperprolaktineminin immün cevap üzerindeki etkilerine yönelik çelişkili bulgular da mevcuttur. Örneğin bir grup araştırmacı, farelerin böbrek kapsülü altına hipofizer greft implante ederek, bu dokuyu hipotalamik dopamin baskısından korumuş ve yüksek PRL düzeyleri elde etmişlerdir. Bahsedilen farelerde, T hücre bağımlı antijen olan koyun eritrositlerinin verilmesiyle gelişen antikor yanıtı, serum PRL seviyeleri ile doğru orantılı olmuştur. Aynı sonuç, dışarıdan verilen PRL hormonuyla da elde edilmiştir (124). Aynı araştırmacılar, hiperprolaktinematik hayvanlarda T hücrelerinden bağımsız bir antijen kullandıklarında da (trinitrofenil-lipopolisakkarid) artmış immün yanıt elde etmişlerdir. Bu durum bize, hiperprolaktineminin immün yanıtın B hücre komponentini de selektif bir biçimde değiştirebildiğini göstermektedir.

Hiperprolaktinemi, T_H hücrelerinin ürettiği sitokinleri arttırarak, immünoşüpresif ve otoantikor yapımını arttırır. Daha önceki konularımızda uzamış hiperprolaktineminin fare dalağında IL-4 ve IL-6 mRNA miktarını arttırdığından bahsetmiştik (125). IL-4, B hücrelerinin klonal ekspansiyonunu tetikleyerek B hücrelerinin proliferasyonuna ve diferansiyasyonuna yol açar (126).

PRL ve CsA : CsA vücutta PRL'nin fonksiyonları açısından ek ip uçları sağlar. CsA, lenfositlerde hücre siklusununun G0 veya G1 fazını inhibe ederek, immün yanıtı bozar. Bu etkisini kısmen PRL üzerinden yaptığı sanılmaktadır (43,76,112,127-129). Ornitin dekarboksilaz, poliamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Poliaminler, hücre proliferasyonunda gerekli olup DNA ve RNA replikasyonunu regüle ederler (130). Bundan dolayı, T ve B lenfositleri de dahil olmak üzere birçok hücre sisteminin biyosentetik yolunda gereklidirler. Fizyolojik düzeylerde PRL hormonu, GH ve insülin hormonlarının yaptığı gibi ornitin dekarboksilaz aktivitesini arttırır. CsA $10^{-6}M$ konsantrasyonlarında, PRL'nin bu enzimi aktive edici etkisini bozarken, GH ve insülinin aynı enzim üzerindeki etkilerini değiştirmemektedir (119). CsA'nın lenfosit inhibisyonu yapabilmemesinin bir nedeni, belki de, PRL'nin bahsedilen enzime olan etkisini inhibe etmesidir. CsA, $10^{-8}M$ 'den daha az konsantrasyonlarda, PRL'nin T ve B lenfositleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanmasını uyarır (42,

127). Bu konsantrasyonların üzerinde ise PRL'nin bu reseptörlere bağlanmasını engelleyerek immünoşüpresyon yapabilir (42). Hiestand ve arkadaşları, insan lenfositleri üzerindeki reseptörlere karşı, CsA ve PRL arasındaki bu kompetisyonu doğrulamışlardır (112).

CsA'nın immünoşüpresif etkisinin, PRL reseptörlerini bloke etmesiyle yakından ilişkili olduğu düşünülmüş, BRC eklenmesiyle, CsA dozunun ve toksisitesinin düşürülmesi planlanmıştır. Diyabete eğilimli BB sıçan modelinde, pankreas adacık hücrelerindeki yoğun enflamasyon, β hücrelerinde destrüksiyon, glukozüri ve hipoinsülinemiye neden olur. Yapılan çalışmalarda; BRC verilen sıçanların %75'inde, CsA verilenlerin %25'inde, CsA ve BRC birlikte verilenlerin sadece %17'sinde glukozüri saptanmıştır (131).

PRL'nin organ spesifik otoimmünitedeki rolü

Artmış otoantikör üretimi ve hiperprolaktinemi ilişkisi : Allen ve arkadaşları, anti-nükleer antikör (ANA) bakılması için laboratuvara gönderilen hasta serumlarında, ayrıca PRL hormonu da bakmışlardır. ANA (+)'liği olan 127 kadın hastanın PRL düzeyleri, ANA (-) kontrol grubunun serum PRL düzeyleri ile karşılaştırıldığında, ANA (+) grupta %12 oranında, ANA (-) grupta ise %11 oranında hiperprolaktinemi saptamışlardır (132).

Buskila ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 33 hiperprolaktinematik ve 19 sağlıklı normo-prolaktinematik kadının serumunda, 15 değişik antijene karşı antikör araştırılmıştır (133). Bu antijenler şunlardır: ss-DNA, ds-DNA, histonlar (H2A, H2B), Sm, RNP, SS-A, SS-B, kardiolipin, Scl-70, Jo-1, kollajen, glomerüler bazal membran (GMB), piruvat dehidrogenaz, proteinaz-3, myeloperoksidaz. Hiperprolaktinematik kadınların 25 tanesinde (%75.7), en azından bir otoantikör bulunmuştur. Bu araştırmada, normo-prolaktinematik kadınların hiç birisinde otoantikör bulunmazken, 8 hiperprolaktinematik kadında 7 ila 9 arasında farklı ve diğerlerine göre daha sık görülen otoantikörler saptanmıştır.

PRL ve üveit : Uluslararası göz enstitüsünde yapılan çalışmalarda CsA'nın ve BRC'nin etkileri deneysel otoimmün üveitlerde incelenmiştir (134). Lewis sıçanlarında oluşturulan deneysel otoimmün üveitlerde kombinasyon tedavisi ümit vericidir. Bu deneysel modelde, yüksek doz CsA (10 mg/kg/günlük dozda) üveiti önlemiştir. Düşük dozda CsA (2mg/kg/gün) veya BRC verilmesiyle üveit insidansı düşmüş, fakat tam koruyucu olmamıştır. BRC ve düşük doz siklosporinin kombine kullanılmasıyla ise, tam koruyuculuk elde edilmiştir.

PRL ve otoimmün demyelinizasyon : Deneysel allerjik ansefalomyelit, multipl skleroz için bir modeldir (135, 136). Sıçanların myelin bazlı protein ile immünizasyonu ile oluşturulabilir. Spinal

homojenatın Lewis sıçanlarına enjeksiyonuyla eksperimental allerjik ansefalit oluşur ve bu immünizasyonla serumda dolaşan PRL düzeyleri 2-3 kat artar.

Yapılan bir araştırmada, bir gruba immünizasyona başlamadan 2 gün önce ve diğer gruba immünizasyon başlangıcından 7 gün sonra, 3 hafta süresince BRC verilmiştir. Ayrıca, immünizasyonla kronik hastalık oluşturulmuş bir başka gruba da BRC uygulanmıştır. İmmünizasyon öncesi BRC verilenlerde, kontrollerle karşılaştırılabilir biçimde PRL artışı önlenmiş ve nörolojik bulguların şiddeti hafifletilmiştir. BRC, hem immünizasyon sonrası verilen grupta hem de kronik hastalığın tam olarak yerleştiği grupta faydalı bulunmuştur (137). Kısaca BRC, verilen tüm gruplarda faydalı olmuştur. Hastalık ortaya çıksa bile semptomlar hafif seyretmiştir.

PRL ve otoimmün tiroid hastalığı : Ferrari ve arkadaşları çeşitli nedenlere bağlı hiperprolaktinemisi olan 82 kadında yüksek titrelerde % 19.5 anti-tiroglobülin (anti-T) ve % 12.2 anti-mikrozomal (anti-M) antikorları bulmuşlardır (138). Pelkonen ve arkadaşları prolaktinomalı hastalarının % 8.3'ünde yüksek titrelerde anti-M saptamışlardır. Kontrol grubunda ise bu oran %4.2 dolaylarındaydı (139, 140). Ishibashi ve arkadaşları akromegalik ve prolaktinomalı hastalarda tiroid antikorlarına bakmışlar ve prolaktinomalılarda daha yüksek titrelerde anti-T ve anti-M antikorları saptamışlardır (141). Bu çalışmada, antikor pozitifliği olan prolaktinomalılarda, PRL serum seviyelerinin daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Benzer ilişki, suprafizyolojik PRL seviyelerinde bile varmış gibi gözükmektedir. Büyüme hormonu için aynı ilişki saptanamamıştır.

PRL ve trasplantasyon : Carrier ve arkadaşları kardiyak trasplantasyon yapılan hastalarında, primer rejeksiyon atağı öncesi serum PRL seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (142). Ortaya çıkan PRL yüksekliği strese karşı verilen yanıt olarak düşünülse bile, PRL'nin rejeksiyonun histolojik bulgularından birkaç gün öncesi yükselmeye başlaması düşündürücüdür. Artan PRL seviyesinin, lenfosit reseptörleri üzerindeki CsA'nın yerini alarak lenfosit yanıtını restore ettiği ve sonuçta rejeksiyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Donörlerde PRL yükselmesi, artmış IL-6 düzeyleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çünkü, rejeksiyon atakları sırasında yükselen bu sitokin PRL seviyelerini arttırdığı bilinmektedir (143, 144). Sonraki rejeksiyon ataklarında ise, PRL seviyelerinde bir değişiklik olmamıştır (145). Aynı araştırmacılar, geleneksel immünosüpresif tedaviye ek olarak BRC alan kardiyak transplantlı hastalarda, yalnızca immünosüpresif tedavi alanlara göre daha az rejeksiyon atakları olduğunu göstermişlerdir (146).

Lupus hayvan modelinde hiperprolaktinemi : Mc Murray ve arkadaşları, hayatlarının bir döneminde spontan lupus gelişerek hayatlarını kaybeden NZB/W hibrid farelerinde PRL'nin lupusu

aktive edip edemeyeceğini araştırmışlardır. Bu farelerde, hem perzistan hiperprolaktineminin etkilerini, hem de fizyolojik (epizodik) hiperprolaktineminin etkilerini incelemişlerdir.

Perzistan hiperprolaktineminin lupusun aktivasyonuna olan etkilerini incelemek için renal kapsül altına 2 adet fonksiyonel hipofizer greft implante ederek orta derecede yüksek, perzistan hiperprolaktinemi oluşturulmuştur (147). Bu yöntemle serum PRL düzeyleri, kontrollere göre sürekli olarak, 3-18 kat yüksek tutulabilmiştir. Hiperprolaktinematik farelerde, albüminüri ve IgG yükselmesi erken ortaya çıkmış ve mortalite hızlanmıştır. Aynı çalışmada, düzenli BRC verilen grupta hayat uzamış, anti-DNA antikorlarının titresi ve serum Ig G seviyeleri düşmüştür. Bu çalışma, NZB/W farelerinde hiperprolaktineminin lupus benzeri hastalığın ortaya çıkışını hızlandırabileceğini göstermiştir. BRC verilmesi ise, PRL düzeylerini düşürerek hastalığı hafifletmiştir.

NZB/W farelerinde fizyolojik hiperprolaktineminin (epizodik hiperprolaktinemi) lupusa olan etkileri de incelenmiştir (18). Fareler, hayatlarının 6. haftasında 5 gruba ayrılarak, hayat periyotlarının 6'ncı 12'inci ve 18'inci aylarında; anti-dsDNA antikor titreleri, immünoglobülin düzeyleri ve idrarda proteinüri bakılmıştır. İlk grupta, çiftleşmelerine izin verilmeyen bakire fareler, 2. ve 3. grupta deney süresince erkek farelerle intermittant olarak çiftleştirilip doğum yapan fareler (2. gruptaki farelerin yavrularına 3 hafta süresince bakmalarına müsaade edilmişken, 3. gruptakilerde yavrular hemen uzaklaştırılmıştır), 4. grupta aynı kafeste erkek farelerle barındırılan tubal ligasyonlu fareler ve 5. grupta çok sayıda hipofizer greft uygulanarak yüksek düzeylerde perzistan hiperprolaktinemi oluşturulan fareler bulunmaktaydı. Tubal ligasyon yapılan dişi farelerin, aynı kafeste barınan erkek farelerle tekrarlayan koitusunda, tekrarlayan servikal stimülasyon ile yalancı gebelik durumu oluşturulmuş ve böylece sık tekrarlayan epizodik PRL pikleri deney sonuna kadar sürdürülmüştür. Emzirme ve çiftleşme sırasında da epizodik fizyolojik hiperprolaktinemi ortaya çıkmıştır. Doğum yapan farelerde (emzirsin veya emzirmesin) ve yalancı gebelik durumu oluşan farelerde, deney sonuna kadar sürdürülen epizodik hiperprolaktinemi pikleri anti-DNA antikorlarının ortaya çıkışını hızlandırmıştır. Fakat, muhtemelen emzirme sırasında süt ile immünoglobülin kaybına bağlı olarak, emziren farelerde lupus parametreleri, emzirmeyenlere göre daha geç ortaya çıkmıştır. Hayvan modelinde emzirmenin lupusu yatıştırıcı etkisi uzun süreli olmamış, emzirme kesilir kesilmez hastalık şiddetlenmiş ve immünoglobülin seviyeleri tekrar yükselmiştir. Yalancı gebelik tekniği, lupusu (otoimmüniteyi) stimüle etmede en etkili yöntem olarak dikkati çekmiştir. Tekrarlayan koitusla elde edilen epizodik hiperprolaktinemi, çok sık ve daha uzun süre devam ettirilebilmiştir. Doğum yapan farelerde (2. ve 3. grup) emzirsin veya emzirmesin, artan antikor üretiminin kinetiği yalancı gebelerdekine benzemesine karşın, antikor titreleri hiçbir zaman yalancı gebe gruptaki kadar yükselmemiştir. Sonuç olarak; epizodik PRL pikleri, yalancı gebelikte olduğu gibi, yeterli bir dönem sürdürülebilirse lupus aktive olmaktadır (148).

Multipl hipofizer greft yöntemiyle, aşırı perzistan hiperprolaktinemi oluşturulan 5. grup farelerde, hiperprolaktineminin etkileri çok şiddetli olmuştur. Bu grupta, antikor titreleri en yüksek seviyelere çıkmış ve çok yüksek immünoglobülin değerleriyle karşılaşmıştır. İmplantasyondan sonra 6. haftada, farelerin %60'ında ve 12'inci haftada, farelerin % 80'ninde anti-DNA antikorları saptanmıştır.

PRL'nin T_H hücreleri üzerinden sitokin sentezini artırıp, otoimmün hastalıkları tetikleyebildiği düşünülmüştür. Hiperprolaktinemi oluşturulmuş NZB/W farelerinde, sitokin gen ekspresyonu açısından splenositleri analiz edilmiş ve splenositlerinde IL-4 ve IL-6 mRNA ekspresyonu tespit saptanmıştır (149).

İnsanlarda lupus ve hiperprolaktinemi : Hayvan deneylerinin sonuçları, PRL'nin SLE patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürür. SLE'nin hamilelikte, doğumda ve emzirme sırasında alevlendiği bilinmektedir. PRL seviyelerinin bu dönemlerde yükseldiği göz önüne alınırsa, SLE ve hiperprolaktinemi arasındaki ilişkinin araştırılması doğaldır (150-152).

1987 yılında La Valle ve arkadaşları SLE tanısı almış ve hastalıkları inaktif olan 8 erkek hastanın 7'sinde, kontrollere göre PRL düzeylerini yüksek bulmuşlardır (153). PRL düzeyi normal olan tek hasta ise, hipofizer PRL sekresyonunu baskılayan bir ilaç olan klorokin kullanmaktaydı. PRL yüksekliğinin nedenini açıklayamamakla beraber, PRL yüksekliğinin sinsi seyreden, subklinik hastalığa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Jara ve arkadaşları, lupusda hiperprolaktineminin daha önce tahmin edilenden daha yüksek oranda olduğunu iddia etmişlerdir. Lupuslu yetişkin hastaların %25-30'unda gözlenen hiperprolaktinemi, hastalık aktivitesiyle ilişki göstermektedir (150). Prolaktinomalı hastalarda SLE'nin sık olarak görülmesi, PRL'nin otoimmüniteyi stimüle edebileceği fikrini son zamanlarda kuvvetlendirmiştir (20, 21). SLE'li hastalarda, PRL sekrete eden tümörlerin gerçek insidansları bilinmemektedir. Fakat, 14-43 yaş arası kadınlarda mikroprolaktinoma insidansının çok nadir olmadığı düşünülmektedir (154). Bazı hastalarda, BRC verilmesi lupusa ilişkin klinik semptomları gidermiştir. Prolaktinoması olan SLE'li hastalarda, hiperprolaktineminin klinik semptomları olsun veya olmasın, BRC tedavisinin bazı faydaları olabilir (15).

Bir başka tartışma konusu da, SLE'li hastalarda yükselmiş serum PRL seviyelerinin kaynağıdır. Konkanavalin A ile kültüre bırakılmış fare lenfositleri, PRL'ye benzer molekül sekrete ederler (155). Mitojenlerle inkübe edilmiş insan periferik mononükleer hücreleri, lenfositler için otokrin büyüme faktörü gibi davranış gösteren yüksek molekül ağırlıklı immünoreaktif PRL sentezlerler (34). Bu mononükleer hücreler, interlökinler ve diğer solubl medyatörler sayesinde ön hipofizer bez gibi PRL üretebilmektedirler. SLE'li hastaların lenfositlerinde, kusurlu IL-2 salınımı ve mitojenlere karşı

baskılanmış proliferasyon yanıtı saptanmıştır (156). Hipofizer mikroadenomlu hiperprolaktinematik hastaların periferik mononükleer hücrelerinde de benzer defektlere rastlanmıştır. BRC tedavisi bu defektleri geriye döndürmüştür.

SLE'li hastaların bazılarında yükselmiş PRL seviyelerinin nedeni olarak hipofiz adenomu, hamilelik, renal yetmezlik, ilaçlar, hipotiroidi saptanabilir. Bazı SLE'li hastalarda ise, açık bir neden bulunamazsa da, bunlarda geleneksel görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan mikroprolaktinomaların olabileceği unutulmamalıdır.

Sitokinler ve PRL salınımı arasındaki kompleks ilişki, Berczi tarafından da ele alınmıştır (6). SLE'de PRL sekresyonunun potansiyel stimülatörü IL-6'dır. SLE'de lenfositlerin IL-6 gen ekspresyonu yüksektir (157). IL-6, kültür ortamındaki sıçan hipofiz hücrelerinden GH, PRL ve LH salınmasını artırır (144). Ayrıca, ön hipofizde IL-1, IL-2, IL-6 reseptörleri vardır ve SLE'yi aktive edebilecek sitokinleri hipofiz bezi bizzat kendisi üretebilir (158, 159). SLE'de salınan sitokinler damar yolu ile taşınarak santral sinir sistemini etkileyebilir. Lupusda, kanda dolaşan medyatörlerin yüksek düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. TNF- α , IL-1, IL-2 ve FN- γ gibi bir çok solubl medyatör ön hipofizden PRL salınımını arttırabilir (160-163). Aktif SLE'de, bahsedilen medyatörler artmış olarak bulunmuştur (156, 164, 165). Lenfoid dokular da PRL sentez yeteneğindedir. İnsan timositleri ve dolaşan T hücreleri, PRL mRNA'sı taşırlar. Hipofizden perifere salınan PRL, standart PRL testleri ile saptanabilir. Fakat lenfosit kaynaklı PRL, otokrin ve parakrin uyarıcı olarak fonksiyon gördüğünden kan dolaşımında ölçülebilen seviyelerde bulunmaz (33, 34,166).

Romatoid Artrit (RA) ve PRL : RA ve PRL ilişkisinde net bir durum yoktur . Şimdiye kadar elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Normal fizyolojik fonksiyonlar içerisinde, bilinmeyen periyodik bir stimülstan etkilenen kortizol, sirkadiyan ritimde salgılanarak, immün ve inflamatuvar yanıtı modifiye eder. Kortizol sekresyonunda 24 saat süresince olan fizyolojik değişimler, immün ve inflamatuvar yanıtta ölçülebilen önemli değişikliklere neden olabilir. Gün içindeki fizyolojik değişimlerin, dolaşan lenfositlerin alt gruplarında ve Mantoux testinin şiddetinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (167, 168). RA'da hastalık aktivitesinin sirkadiyan periyodisitesi, kortisol sekresyonunun ritmi ile açıklanmaya çalışılmıştır. RA'da hastalık aktivitesi gece saat 3: 00'da artıp, öğleden sonra 3: 00 dolaylarında azalmaktadır (169). RA'lı hastalarda kortizol salınımı, metirapon ile adrenallerde bloke edilirse, artrit alevlenir. Hipotalamik hormon olan PRL, gece saat 2: 00'da en üst seviyeye çıkacak şekilde sirkadiyan ritimle salgılanır. Kortizol ise, bu saatlerde en düşük seviyelere ulaşır (106, 107). Belirtilen saatlerde hastalık aktivitesinde artışın nedeni, PRL'nin inflamasyonu şiddetlendirici etkisi olabilir. Benzer bulgular, SLE'li hastalarda da saptanmıştır (170).

Chikanza ve arkadaşları, RA'lı hastalarda PRL'nin diurnal ritmini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, 24 saatlik periyotta ortalama 2 saatlik PRL seviyelerinin yükselmiş olduğunu bulmuşlardır. Aynı hastalarda, kortizolün diurnal ritminde kontrollere göre fark gösterilememiştir (171). Bu araştırmacılar, RA'da inflamasyonun nedeni olarak, PRL'nin inflamasyonu kolaylaştırıcı etkisiyle, kortizolün anti-inflamatuvar etkisi arasındaki dengesizliği sorumlu tutmuşlardır. RA'lı kadın hastalarda, normal veya artmış bazal serum PRL seviyeleri çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Jorgensen ve arkadaşları, TRH stimülasyon testinde artmış PRL salınımını olduğunu saptamışlardır (172). Templ ve arkadaşları ise, 14 RA'lı hastada normal bazal PRL düzeyi bulmuşlar ve TRH stimülasyon testiyle PRL salınımında kontrollere göre farklılık gözlemlememişlerdir (173). Bahsedilen çalışmada, hastaların hiçbirisi steroid veya hastalığı modifiye edici ilaç kullanmamaktaydılar. Oysa ki, RA'lı hastalarda yapılan benzer çalışmalarda bu konuya özen gösterilmemiştir. Templ ve arkadaşları, çalışmalarda ulaşılan çelişkili sonuçların sorumlusu olarak IL-6 seviyelerini göstermişlerdir. IL-6, PRL salgılanmasını arttıran ve RA'lı hastalarda artan bir interlökindir (144, 174). IL-6, RA'da pik seviyelerine sabah saatlerinde, en düşük seviyelerine ise öğleden sonra ve akşam saatlerinde ulaşacak şekilde sikadiyan bir biçimde salgılanır (175). Templ ve arkadaşları PRL seviyelerine, öğleden sonra serum IL-6 seviyesinin en düşük olduğu saatlerde bakmışlardır.

Folomeev ve arkadaşları, Rusya'da 14 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, RA'lı hastaların PRL seviyelerinde değişiklik saptamamışlardır (176). Bu hastalarda, PRL sabah saatlerinde bakılmıştır. Steroid kullanmayan bu hastalardan 3 tanesi, serum PRL düzeylerini etkileyen ilaç olan klorokin kullanmaktaydı.

Berczi ve arkadaşları, RA'lı hastalarda normal PRL serum seviyelerine karşın, anemi ile doğru ilişkili fakat retikülositoz ile ters ilişkili azalmış PRL biyoaktivitesi saptamışlardır (177, 178). Daha önce de değinildiği gibi, PRL hemopoyetik organların ve lenfoid organların normal fonksiyonu için gereklidir. Eksikliğinde, immün regülasyon bozulur ve kemik iliğinde yetersizlik oluşabilir. Bu günkü bilgilerimizin ışığında, bozulmuş timus fonksiyonlarının otoimmün hastalıklara yol açabileceğini söyleyebiliriz. PRL eksikliğinden kaynaklanan timus içindeki T lenfositlerinin seçimindeki bozukluklar, organda prematür bir involüsyona ve nükleik asit sentezinde yetersizliğe neden olabilir.

Gebeliğin kuvvetli anti-romatik etkileri olduğunu bilmekteyiz. RA'lı hastaların %75'i serum PRL düzeylerinin arttığı hamilelik sırasında tam veya kısmi remisyona girmektedirler. Fakat, çoğunda doğumdan sonraki ilk 4 ay içinde alevlenme görülmektedir (179, 180). Menstürel siklusun lüteal fazında, PRL, östrojen ve progesteronun arttığı dönemde, RA semptomları hafiflemektedir (181, 182)

RA'da ve SLE'de yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan klorokin, kültüre bırakılmış ön hipofiz bezi hücrelerinden PRL salınmasını engeller (183). İn vitro PRL salınımını engelleyen bir ilacın, tedavide faydalı olmasının altında yatan mekanizma, artmış serum PRL düzeylerini normale döndürmesi olabilir. Fakat RA'lı hastalarda, hamilelik sırasında artan PRL serum düzeylerine karşın, SLE'deki gibi semptomların şiddetlenmeyip, aksine yatışması açıklanamamaktadır. Belki de hamilelikde, PRL dışında değişen cinsiyet hormonlarının RA'ya özgü modifiye edici etkileri mevcuttur.

Yukarıdaki klinik gözlemlerin ışığı altında, PRL düzeylerini arttıran durumlar karşısında RA'nın gidişatının etkilendiğini söyleyebiliriz. RA'da immün disfonksiyonun ve aneminin ortaya çıkışında, PRL düzeyindeki değişikliklerin önemi olabilir.

Bromokriptin ile organ spesifik otoimmün hastalığın baskılanması

BRC'nin bazı seçilmiş otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin bulgular vardır. BRC, dopamin reseptör agonist aktivitesi olan bir ergot alkaloididir. PRL'nin ön hipofizden salgılanmasını selektif olarak inhibe eder. Akromegalide aşırı GH salgılanmasına karşı bir miktar baskılayıcı etkisi olabilirse de, pratik olarak, PRL dışında diğer hipofiz hormonları üzerinde etkisi yoktur (184).

BRC, hayvan deneylerinde deneysel allerjik ansefalitin ve adjuvant artrit, insanlarda ise otoimmün göz hastalıklarının tedavisinde etkili bulunmuştur (137, 185). BRC, tek başına küçük hasta gruplarında iridosiklit ve iritis tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (186).

Rabinovich ve arkadaşları, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, santral sinir sistemi tutuluğu olan lupuslu bir hastada BRC ve intravenöz immünoglobülin tedavisini başarı ile uygulamışlardır (187).

McMurray ve arkadaşları, mikroprolaktinoması olan SLE'li bir hastayı steroid vermeden, BRC ile tedavi etmişlerdir (188). Serum PRL düzeyleri normale döndürüldüğünde, hastanın yüzündeki kızamık, halsizlik ve artraljiler kaybolmuştur (189). Elde edilen sonuçlardan alınan cesaretle, hiperprolaktinemi olmayan 9 hastaya da BRC verilmiştir. Seçilen bu hastaların lupusları aktif dönemde olmasına karşın, yaşamlarını tehdit edici bir durum yoktu. Altı ila 9 ay kadar süren bu tedaviyi 4 kadın 3 erkek hasta bitirebilmiştir. Tedaviyi bitirebilenlerde klinik iyileşme gözlenmiştir. BRC, PRL düzeyini 3 ng/ml altına düşürebilecek veya yan etkileri (sersemlik, bulantı, burun tıkanıklığı) tolere edilebilecek en yüksek dozda (günlük 5-7.5 mg dozunda) kullanılmıştır. Bu hastalarda anti-DNA, C3, C4 ve immünglobulin seviyeleri değişmese de, klinik iyileşme gözlenmiştir. Tedavi kesildiğinde, 1 aydan 4 aya kadar değişen sürede, yükselen PRL düzeyleri ile ilişkili olarak alevlenmeler görülmüştür. Bu hastalardan 5'inde, tedavi sonrasında nedeni açıklanamayan hiperprolaktinemi gelişmiştir (188).

Weber ve Frey, BRC ile tedavi edilen psöriyatik hastaların üçte ikisinde artrit bulgularında iyileşme gözlemişlerdir (190). Buskila ve arkadaşları, hiperprolaktinemi nedeniyle primer infertilite tedavisi gören ve tek başına BRC alan psöriyatik artritli bir hastada deri ve eklem bulgularında fark edilebilir bir iyileşme görmüşlerdir (191).

Behçet sendromu

Uluslararası Behçet Çalışma Grubu 1990 yılında, esas olarak Dr.Hulusi Behçet tarafından ortaya atılan kriterleri günümüzün ışığında değerlendirmiş ve kabul gören 5 major tanı kriterini önermiştir. (tablo-3).

Tablo- 3: Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterleri. Kesin tanı için A grubuna ek olarak B grubundan herhangi iki semptom daha bulunmalıdır.

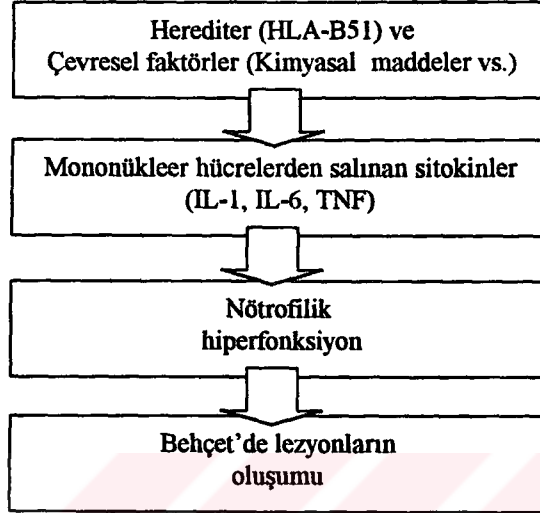
A-	Reküran oral ülserasyon Aftöz veya herpetiform ülserasyonun 1 yıl içinde en azından 3 defa ortaya çıkması.
B-	1- Reküran genital ülserasyon Özellikle erkeklerde tekrarlayan aftöz ülserasyonun veya skar izinin olması
	2- Göz lezyonları Anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit
	3- Deri lezyonları Eritema nodozum benzeri lezyonlar, püseudofolikülitler, popüloüstüler lezyonlar, kortikosteroid almaksızın ortaya çıkan akneiform nodüller.
	4- Pozitif paterji testi Steril şartlarda 20 G'lik iğnenin oblik biçimde cilt ve cilt altı dokusuna sokulduğunda, 24-48 saat sonra reaksiyon olması.

Akdeniz havzasındaki etnik gruplarda 40 yaşın altında sık görülmektedir. Hastalığın kliniği coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterebilir. Erkeklerde daha şiddetli seyredir.

Sistemik bir hastalık olan Behçet'de deri vaskülit, büyük damarların vaskülit, artrit, santral sinir sistemi tutuluşu, sindirim sistemi ülserasyonları, kolit, yüzeysel ve derin damarlarda tromboflebit, perikardit, akciğer tutulumu ve periferik arteriyel tutulum görülebilir. Esas olarak altta yatan patoloji, etkilenen organlarda venleri, venülleri, kapillerleri ve nadiren arterleri tutan vaskülitir (192, 193). Damar duvarında belirgin eksüdatif enflamasyon ve çevresinde lökositik infiltrasyon mevcuttur. Hastalığın erken safhasında dokudaki başlıca infiltratif hücreler, lenfositlerden ve monositlerden oluşurken, sonradan yerlerini nötrofillere bırakırlar. Bu nötrofiller tarafından yapımı artan aktif oksijen

radikallerinin, lizozomal enzimlerin ve lökotrien B4'ün etrafa salınımı doku zedelenmesine neden olur (Şekil-2).

Şekil-2 : Behçet'de olası etyopatogenik mekanizmalar



Behçet hastalığının heterojen doğada olması birçok etiyolojiyi akla getirirse de, artrit ve deri lezyonları gibi klinik bulgular, immünopatojenik mekanizmaların rol oynadığını düşündürür. Hem hümmoral; hemde hüccresel immün yanıtta patolojik değişimlerin olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (25, 26). Aşağıda bahsedilecek olan bu bulgular, Behçet'in otoimmün etiyolojide bir hastalık olduğunu desteklerse de, erkeklerde daha şiddetli seyretmesi, steroidlere yanıtının yetersiz oluşu, IL-2 düzeylerinin normal olması, başka otoimmün hastalıklarla ilişkisinin olmayışı, patogeneizde otoimmünitenin rol oynadığı tezini zayıflatır (194).

Otoimmün hastalık olduğu fikri esas olarak, mukoza veya çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı otoreaktif antikorların bulunması ve damar duvarlarında immün kompleks birikimlerin (IgG, IgM, IgA ve kompleman) saptanmasına dayanır (195-197). Hastalık aktivitesinin dolaşan immün komplekslerle doğru orantılı olduğu ve immünoglobülinlerin ve kompleman komponentlerinin etkilenen organlarda depolandığı gösterilmiştir (198). İmmünopatojenik mekanizmaların rol oynadığını gösteren bulgular tablo-4'de özetlenmiştir.

Tablo- 4: Behçet'de gösterilmiş immünopatojenik değişiklikler

- 1) Artmış serum immünoglobülinleri
- 2) İmmünoglobülinlerin ve kompleman komponentlerinin doku depozisyonu
- 3) Dolaşan immün komplekslerin varlığı
- 4) Oküler inflamasyon atakları öncesi kompleman düzeylerinin azalması
- 5) Serumda oral mukoza ve myeline karşı antikorların bulunması
- 6) Bozulmuş hücrel immünitenin varlığı

Hücrel immünitenin bozuk oluşu, *in vitro* ortamda oral epitelyal hücrelere karşı lenfosit sitotoksitesinin varlığı ve fetal oral mukoza ekstrelerinin kullanıldığı lenfositik trasformasyon testleriyle gösterilmiştir (199). Etkilenen organlarda erken ve yoğun lenfositik infiltrasyon vardır. Hastalardan alınan göz ve sinovyal sıvılarla lökosit migrasyonu inhibe edilebilmiştir (200). Mitojenlere anormal lenfosit yanıtı ve periferik T lenfosit sayısında azalma saptanmıştır (201). Dolaşan T lenfosit sayısında azalma, otoimmün hastalıklarda sık görülen bir durumdur. Diğer immün potolojilerde ve SLE'de anahtar rolü oynayan Ts fonksiyonlarında yetersizlik Behçet hastalığında da gösterilmiştir (202, 203).

Behçet'de *in vitro* koşullarda T hücrelerinde IL-2 duyarlılığında defekt saptanmıştır (204). Hümorale immün bozukluğun varlığı, indirekt yoldan immün komplekslerin ve anti-mukozal antikorların tespit edilmesiyle gösterilmiştir (195, 205). Behçet'li hastalarda üveitin alevlenmesi öncesinde C₂, C₃, C₄ kompleman düzeylerinin azalması, immün kompleksle ilişkili kompleman aktivasyonunu düşündürmektedir (206) Mekanizmayı tetikleyen antijenler tam olarak bilinmemektedir (207). Fokal oral ülserasyondan, multifokal Behçet sendromuna dönüşümün immün kompleksler aracılığı ile olduğu iddia edilmiştir (208). Fakat sendroma yakalanan her olguda, hastalığın başlangıcında oral ülserasyon görülmez. Behçet'de artmış oto-reaktivite sonucunda, poliklonal B hücre aktivasyonu olmakta ve klinik bulgulara neden olan anti-düzkas antikorları gibi otoantikorların yapımı artmaktadır (209). Behçet hastalığında, oral mukozaya ve retinal antijenlere karşı antikorlar gösterilmiş olsa da, genel olarak nükleer ve ribonükleer antijenlere karşı antikorlar gösterilememiştir (210). Bir kısım Behçet hastasında antifosfolipid antikorlar saptanmasına karşın, trombozla ilişkisi tam olarak bulunamamıştır (211). Aktif hastalıkta, B hücre aktivasyonu ve immün globülinlerin sentezi spontan olarak artar. İstirahatteki B

hücre oranı ise azalır. Ayrıca, B hücreleri fitohemaglutinine (PHT) aşırı yanıt verirler (212). Behçet’de anormal B hücre aktivasyonuna neden olan etiyoloji bilinmemektedir. Bu durum kısmen, azalmış Ts hücre aktivitesine bağlı olabilir. Organ spesifik olan veya olmayan antikorların varlığı, poliklonal aktivasyon olduğunu gösterir. Scully ve arkadaşları, Behçet hastalığında serum immünoglobülinleriyle ilgili araştırmalarında, tüm immünoglobülinlerde artış eğilimi saptamışlar, fakat santral sinir sistemi, göz, artrit, deri ve mukoza tutuluşu olan gruplarda farklı profiller tespit etmişlerdir (213).

Behçet hastalığının tedavisinde, spesifik bir T hücre immünoşüpressörü olan CsA’nın etkili olduğu bulunmuştur (214). Daha önce değinildiği gibi, CsA’nın T hücreler üzerindeki PRL reseptörlerini etkileyebildiği göz önüne alınırsa PRL Behçet hastalığının patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Kortikosteroidler, hastalığın kontrolünde sınırlı etkilere sahip olup ve körlüğü her zaman önleyemez (215). T hücresi spesifik bir immünoşüpresif ajan olan, tetrasiklik steroid “fusidik asit”in Behçet kolitinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (216). Fusidik asit, mononükleer hücrelerden IL-1, T hücrelerinden IL-1, IL-2, IL-6 ve IFN salgılanmasını baskılar (217).

Literatürde Behçet hastalarında hamilelik sırasında remisyonlar veya alevlenmelerle ilgili çelişkili olgu sunumları ve çalışmalar vardır (218-220). Hamza ve arkadaşları, retrospektif olarak 8 Behçet’lide 21 gebelik olayını kayıtlardan incelemiş ve fetüs açısından artmış abortus, prematürite, perinatal ölüm gibi olumsuz bir durum saptamamışlardır. Anne açısından incelendiğinde ise, 12 gebelikte tedaviyle ilişkisiz remisyon, 9 gebelikte son trimesterde ağırlı genital ülserasyon gözlemişlerdir (219). Sonuçta gebelik esnasında steroid ve kolşisin gibi immünoşüpresif ilaçların kullanılmaması dikkate alınırsa, hamileliğin Behçet hastalığını kötüleştirmediği söylenebilir. Oysaki birçok otoimmün hastalıkta gebelik sırasında artan PRL düzeyleri hastalığı kötüleştirmektedir.

Saptanan immünolojik anormalliklerle, Behçet sendromunun patogenezi arasında tam olarak ilişki kurulamasa da Behçet hastalığında immünoşüregülatuvar mekanizmalarda dengesizliğin olduğu söylenebilir. T hücre değişiklikleri ve diğer patolojik bulguların primer mi yoksa sekonder mi olduğu henüz bilinmemektedir.

3. AMAÇ

Çalışmamızda, PRL hormonunun bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı fikrinden yola çıkarak, bu hormonun otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen Behçet hastalığında, hastalığın ortaya çıkmasında veya aktivasyonunda bir rolü olup olmadığını araştırdık.

4. MATERYAL VE METOD

PRL ölçümleri : PRL hormonu, menstürel sıkluslar sırasında cinsiyet hormonlarındaki periyodik değişikliklerden etkilendiği için, serum örnekleme özellikle östrojenin serum seviyelerinin stabil seyrettiği adetin ilk sekiz günü içinde yapılmıştır.

Serum PRL düzeyleri gün içinde sirkadiyen ritim gösterdiğinden, tüm hasta serumları sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında hastalar açken alınmış ve aynı gün içinde çalışılmıştır. Otuz dakika arayla, 2 kez bakılan PRL serum değerlerinin ortalaması alınmıştır. Serum PRL ölçümleri, kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemiyle CHIRON DIAGNOSTICS CORPORATION (MA 02032, USA) tarafından üretilen ACS:180 kitiyle yapılmıştır. CLIA, radyoimmünoassay (RIA)'ya alternatif bir tanı yöntemidir. I^{125} yerine, akridinyum esterleri kullanılmaktadır. RIA'dan daha hassas ölçüm yapabilmeye potansiyeli vardır. ACS:180 kiti, CLIA teknolojisini kullanan 2 yanlı sandviç immünoassay testidir. Sabit miktarda 2 antikor kullanılır. Lite reaktifi adını alan ilk antikor, akridinyum esteriyile kaplı poliklonal keçi anti-PRL antikorudur. İkinci antikor, solid fazdadır ve paramagnetik partiküllere kovalent bağlarla yapışmış, 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, 5 dakika 37 derecede inkübe edilir.
- 3- Üzerine 450 µl solid faz antikor eklenerek, 2,5 dakika 37 derecede inkübe edilir.
- 4- ACS:180 kitinin kendi reaktif suyu ile küvet yıkanır.
- 5- Küvete yapışıp kalan partiküllerin kemilüminesans reaksiyon verebilmesi için, üzerine herbiri 300 µL olmak üzere reaktif 1(okside edici ajan hidrojen peroksit içerir) ve sonrasında reaktif 2 (PH'ı alkali tarafa kaydırmak için sodyum hidroksid solüsyonu içerir) eklenir.
- 6- Akridinyum esterleriyle bileşik halde küvete yapışıp kalan PRL, oksidasyon sonrası ışık enerjisi yaymakta ve sistem tarafından rölatif ışık üniteleri (RLUs) olarak algılanmaktadır. Yani gama sayaçlarına benzer bir yöntemle miktar tayini yapılabilir. Çünkü, küvetteki PRL miktarıyla, sistem tarafından algılanan RLUs arasında doğrusal ilişki vardır.

- Normal değerler :
- pre-menapozal dönemde : 2.8-29.2 ng/ml
 - post-menapozal dönemde : 1.8-20.3 ng/ml
 - erkeklerde : 2.1-17.7 ng/ml

Hasta ve kontrol grubu : 1996-1997 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji polikliniğine başvuran, Uluslararası Behçet alışma Grubu kriterlerine göre, önceden Behçet tanısı konmuş veya yeni tanı hastalar çalışmaya alınmıştır. Yaşları 21 ila 54 yaşları arasında, 12'si kadın 17'si erkek olmak üzere toplam 29 hastada (ort.yaş \pm SD : 36.4 \pm 8.1) serum PRL değerleri lmlmüştr.

Sağlıklı kontrol grubu olarak, 24 ila 55 yaşları arasında 12'si kadın 17'si erkek toplam 29 sağlıklı kişi kullanılmıştır (ort.yaş \pm SD : 36 \pm 8).

Menapozal evrede cinsiyet hormonlarındaki değişiklikler serum PRL düzeylerini etkileyebileceği için, 12 kişilik kadın hasta grubunda menopozal dönemde 2 hasta olması nedeniyle, kontrol grubuna da menopozal dönemde 2 kadın alınmıştır. Menopozdaki hastaların PRL seviyelerindeki dağılım, ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiştir.

Serum PRL seviyelerinde değişikliklere neden olabilecek adet düzensizliği olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, PRL düzeyini modifiye eden ilaç (metokloropamid, rezerpin, α -metil dopa, verapamil, oral kontraseptifler, psikotropik ilaçlar, klorokin, steroid vs.) alanlar, aşırı stress altında olanlar, hamileler, laktasyon dönemindeki kadınlar, karaciğer sirozu olanlar, kanın alınacağı dönemde meme stimülasyonu ile karşılaşanlar, kraniyal radyoterapi yapılanlar, hipofiz ameliyatı olanlar, jinekomaştisi, galaktorezi ve hirsutismusu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hipotiroidinin PRL seviyelerini yükselttiği bilindiğinden, tüm hastalarda ve kontrollerde TSH bakılmıştır. Örneklemeden nceki 1 ay içinde, kortikosteroid kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Verilerin toplanması : PRL için kan örnekleme sırasında hastalar sorgulanmış, paterji testi ve sistemik muayeneleri yapılmıştır. Eş zamanlı tüm hastalar göz hekiminin kontrolünden geçirilmiştir. Oral aftöz ülserasyon, genital aftöz ülserasyon, göz tutulumu, paterji pozitifliği, artrit, deri bulguları (e.nodozum, papülopüstüler lezyonlar vs..), arteriyal veya venöz tromboz açısından sorgulanmış ve kayıt tutulmuştur.

Behçet sendromunda kabul edilmiş standart aktivasyon kriterleri olmadığından, yukarıdaki semptomlardan en az 2 tanesinin saptanması durumunda, hastaların klinik olarak aktif olduğu kabul edilmiştir. (Aktiflik değerlendirmesinde laboratuvar testleri kullanılmamıştır). Buna göre 29 hastanın 15'inde hastalık aktif olarak değerlendirilmiştir. Aktif 15 hastanın, 12'si erkek ve 3'ü kadındı. Kadınlarda aktif olan 1 hasta menapozal dönemdeydi (tablo-5).

Hasta grupta sadece 1 kişide, 34 yaşındaki bir kadın hastada PRL serum seviyesi 49 (2.8-29.2) ng/ml gibi hafif yüksek değerde saptanmış olup, ek inceleme yapılmamıştır. Bu hastanın göz muayenesi normaldi. Öyküde adet düzensizliği, galaktore veya infertilite yoktu.

PRL ölçümü sırasında, hastalar kullanmakta olduğu ilaçlar açısından sorgulanmış ve PRL düzeyini etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Buna karşın hastalığı nedeniyle azatiyoprin, siklosporin ve kolşisin gibi PRL düzeylerini modifiye edebilen ilaçları kullanmakta olan 2 erkek hasta tedavilerinin kesilmesinin etik olmayacağı düşünülerek çalışmaya alınmıştır. Söz konusu bu erkek hastalardan 1 tanesi koyduğumuz aktivite kriterlerine göre aktif, diğeri inaktif dönemdeydi.

Tablo-5 : Behçet hastalarında serum PRL düzeylerinin (ng/ml) ölçümü sırasında hastaların klinik özellikleri ve aktivasyon durumları (* yüksek değeri ifade eder).

No	Yaş	Seks	Menapoz durumu	Semptom	Hastalık aktivitesi	PRL düzeyi	Kullanmakta olduğu ilaç
1	38	e		Paterji, oral aft, e.nodozum	+	6.15	PRL düzeyine etkisiz
2	38	k	-	E.nodozum	-	5.0	-
3	41	e		-	-	5.85	-
4	38	k	-	Oral aft	-	9	-
5	48	k	Menapoz	Artrit, oral aft, e.nodozum	+	4.85	PRL düzeyine etkisiz
6	21	e		Oral aft, paterji,	+	15	-
7	34	e		Oral aft	-	4.75	-
8	54	k	Menapoz	-	-	4.25	PRL düzeyine etkisiz
9	34	k	-	E.nodozum	-	49*	-
10	36	e		E.nodozum, oral aft, paterji	+	5	Kolşisin
11	31	e		Oral aft, genital ülser, paterji	+	4.65	-
12	48	e		Oral ülser	-	8.7	PRL düzeyine etkisiz
13	30	k	-	-	-	4.25	-
14	29	e		Oral aft, genital ülser, paterji	+	8.6	PRL düzeyine etkisiz
15	23	e		Oral aft, paterji	+	5.65	PRL düzeyine etkisiz
16	37	e		Oral aft, genital ülser, paterji, artrit, e.nodozum	+	5	PRL düzeyine etkisiz
17	25	e		Göz tutulumu	-	9.95	Siklosporin, azatiyoprin
18	34	e		Oral aft, papülopüstüler lezyon	+	11	-
19	30	k	-	-	-	10.9	PRL düzeyine etkisiz
20	30	k	-	Göz tutulumu, paterji	+	10.45	PRL düzeyine etkisiz
21	29	k	-	-	-	6	PRL düzeyine etkisiz
22	42	e		Oral aft, paterji, artrit	+	4.8	PRL düzeyine etkisiz
23	50	e		Genital ülser, e.nodozum	+	6.55	PRL düzeyine etkisiz
24	38	e		Oral aft, genital ülser, e.nodozum, paterji, artrit	+	5.3	PRL düzeyine etkisiz
25	43	e		Oral aft, papülopüstüler lezyon	+	16.6	-
26	43	k	-	Oral ülser	-	11.45	PRL düzeyine etkisiz
27	40	k	-	Oral aft, paterji	+	9.2	PRL düzeyine etkisiz
28	43	e		-	-	3.55	PRL düzeyine etkisiz
29	30	k	-	Oral ülser	-	7.35	PRL düzeyine etkisiz

İstatiksel değerlendirme : İlk önce, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin tüm hastalar, aynı sayıda benzer yaştaki kontrolleriyle serum PRL değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu etapta hastaların klinik olarak aktif olup olmadıklarına bakılmamıştır (Mann-Whitney U testi).

Sonraki değerlendirmede, hastaların aktif dönemde olup olmadıklarına bakılmaksızın, kadın ve erkeklerde serum PRL değerleri ayrı ayrı kontrolleriyle karşılaştırılmıştır (Mann-Whitney U testi).

Son olarak hastalıkları aktif olan 12 erkek Behçet hastasının PRL değerleri ile benzer yaştaki kontrolleri arasında bir fark olup olmadığı araştırılmıştır (Mann-Whitney U testi). Hastalıkları aktif olan kadın Behçet hastalarının sayıları yeterli olmadığından, bunlarla ilgili ayrı bir değerlendirme yapılamamıştır.

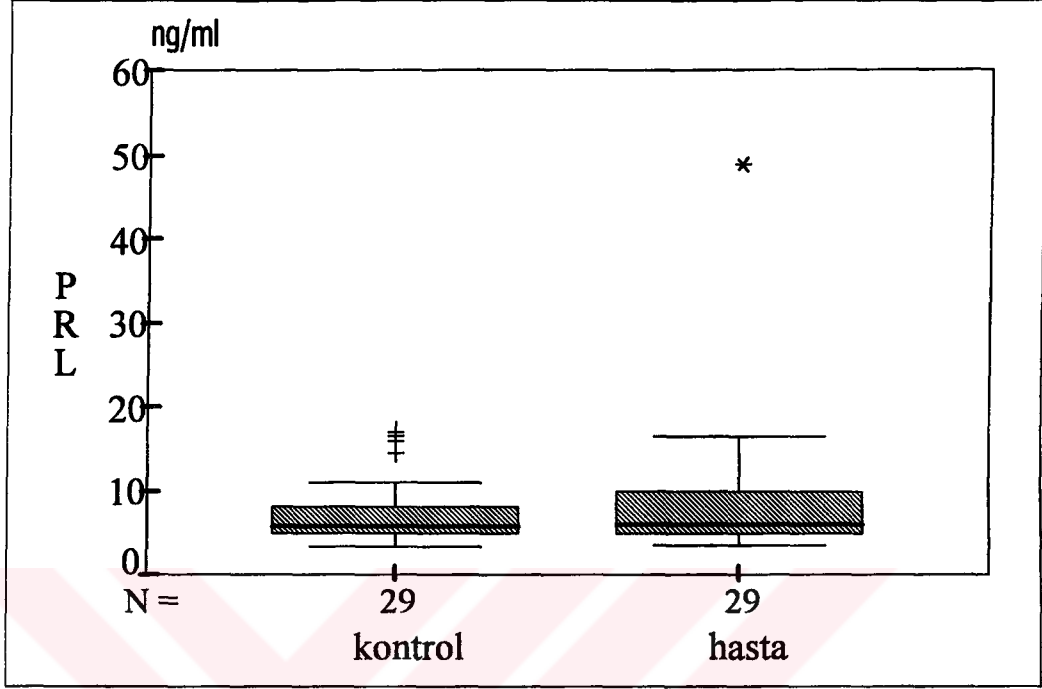
5. BULGULAR

1) Tüm Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL değerleri tablo-6'da özetlenmiştir. Hastalarda serum PRL seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.323$). Tanımlayıcı istatistiği grafik olarak şekil-3'de verilmiştir.

Tablo-6 : Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyeleri

Grup	Vaka Sayısı	PRL düzeyi (ortalama) (ng/ml)	SD
Kontrol	: 29	7.3603	3.944
Hasta	: 29	8.9241	1.556

Şekil-3 : Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyelerinin karşılaştırılması (Kutunun alt sınırı 25. percentili, üst sınırı 75. percentili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile ve taşan değerler (+) işaretiyle gösterilmiştir).



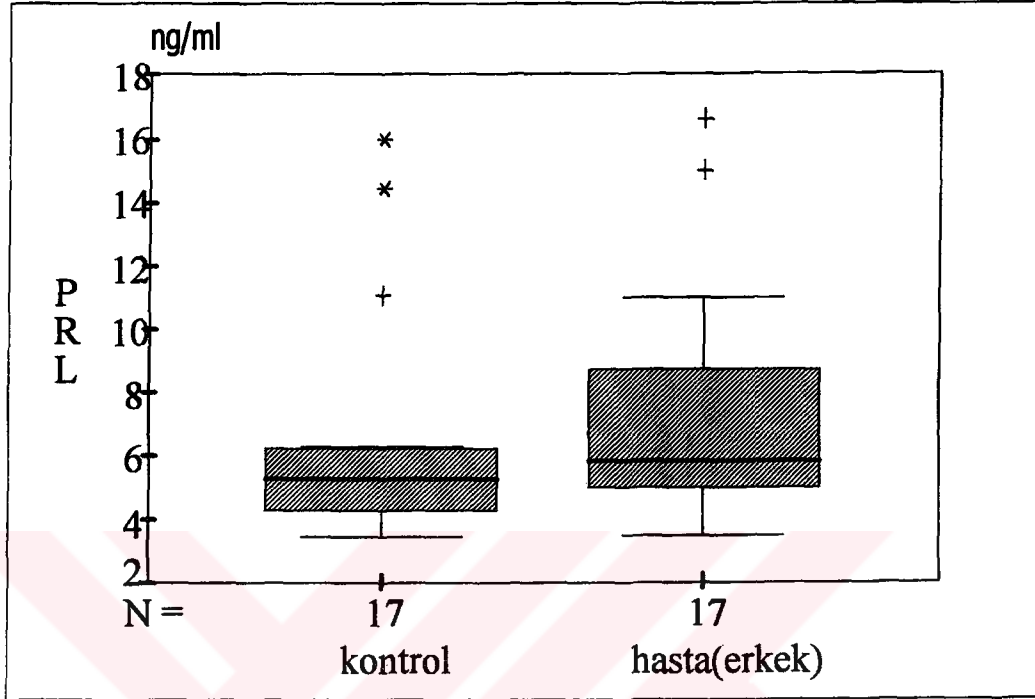
2) Sonraki değerlendirmede cinsiyet ayrımına göre kadın ve erkek hastaların PRL düzeyleri kadın ve erkek kontrollerle karşılaştırılmıştır.

a) Erkek hastalarda PRL düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.3177$). Serum PRL değerleri tablo-7'de özetlenmiştir Tanımlayıcı istatistiği grafik olarak şekil-4'te verilmiştir.

Tablo-7 : Erkek Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyeleri

Grup	Vaka Sayısı	PRL düzeyi(Ortalama) (ng/ml)	SD
Kontrol	: 17	5.30	3.71
Hasta (Erkek)	: 17	5.85	3.74

Şekil-4 : Erkek Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyelerinin karşılaştırılması (Kutunun alt sınırı 25. persentili, üst sınırı 75. persentili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile ve taşan değerler (+) işaretiyle gösterilmiştir).

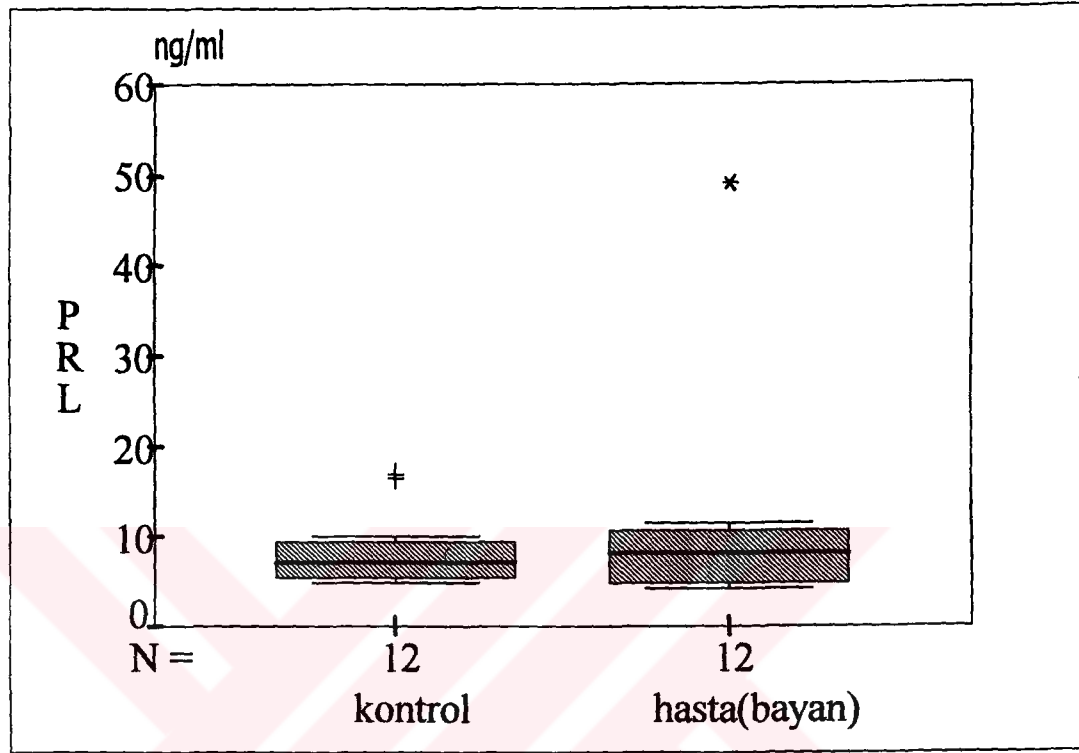


b) 12 Kadın hasta aynı sayıda kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve serum PRL seviyeleri tablo-8'de özetlenmiştir. Kadın hastalarda serum PRL seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.9770$). Tanımlayıcı istatistiği grafik olarak şekil-5'de verilmiştir.

Tablo-8 : Kadın Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL düzeyleri

Grup	: Vaka Sayısı	PRL düzeyi (Ortalama) (ng/ml)	SD
Kontrol	: 12	8.17	4.12
Hasta (Kadın)	: 12	12.54	12.26

Şekil-5 : Kadın Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyelerinin karşılaştırılması (Kutunun alt sınırı 25. persentili, üst sınırı 75. persentili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile ve taşan değerler (+) işaretiyle gösterilmiştir).

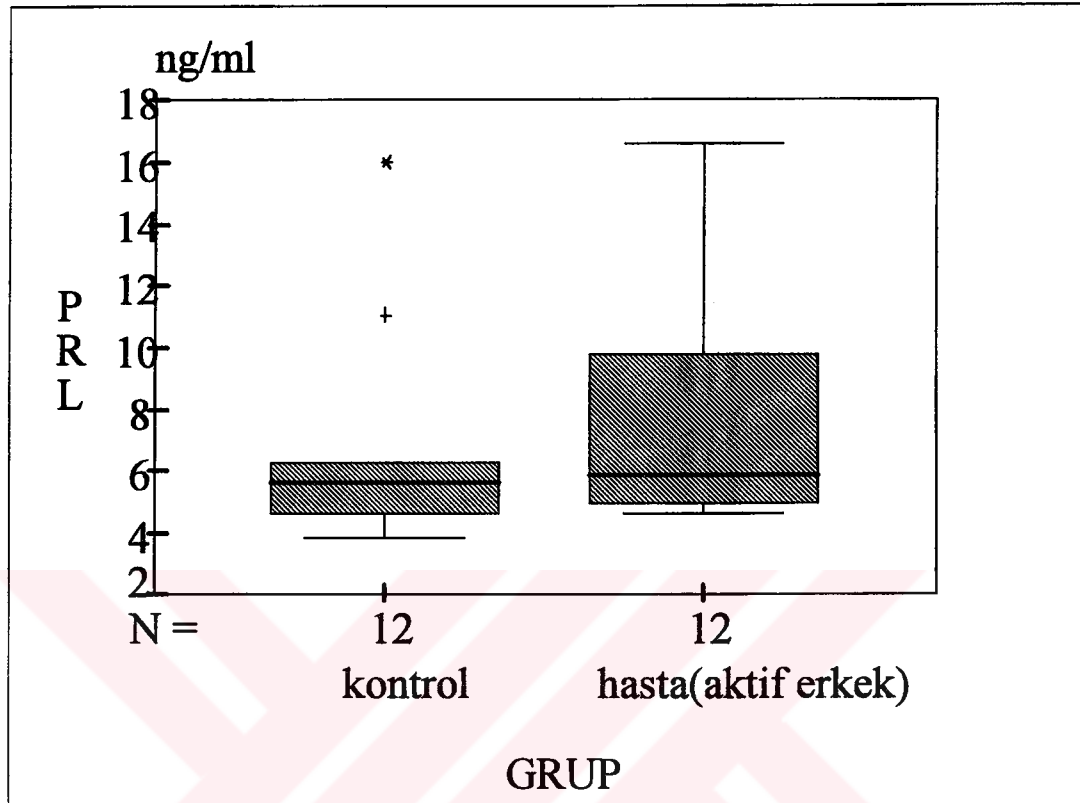


3) Son değerlendirmede 12 aktif erkek Behçet hastası kontrollerle karşılaştırılmış ve serum PRL değerleri tablo-9'da özetlenmiştir. Hasta grupta PRL değerleri kontrollere göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.4355$). Tanımlayıcı istatistiği grafik olarak şekil-6'da verilmiştir

Tablo-9 : Aktif erkek Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL düzeyleri

Grup	Vaka sayısı	PRLdüzeyi (Ortalama) (ng/ml)	SD
Aktif erkek hasta :	12	7.85	4.15
Kontrol :	12	6.60	3.50

Şekil-6 : Aktif erkek Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum PRL seviyelerinin karşılaştırılması. (Kutunun alt sınırı 25. persentili, üst sınırı 75. persentili, kalın yatay çizgi ortancayı göstermektedir. Uç değerler (*) işareti ile ve taşan değerler (+) işaretiyle gösterilmiştir).



6. TARTIŞMA

Çalışmamızda, etiolojisi tam olarak aydınlanmamış, muhtemelen otoimmün bir hastalık olan Behçet hastalığında PRL düzeylerine bakılarak, hastalığın etiopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. Tüm hasta gruplarında serum PRL değerleri, sağlam kontrollerine göre bir miktar yüksek saptanmış olmakla birlikte, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların sayısı net bir sonuca varmak için yeterli değilse de, elde edilen sonuçlar PRL hormonuyla Behçet sendromu arasındaki ilişki hakkında bazı ipuçları vermektedir.

İmmünoregülatuar hormonların serum seviyeleri seksüel olgunluk, yaş, infeksiyon, immünizasyon, travma gibi çeşitli stresler karşısında değişiklik gösterir. Değişen endokrinolojik ortamın etkisiyle, perifere çıkan T hücreleri otoimmün patolojilere yol açabilir. Aslında, sağlıklı bireylerde de otoantikörler bulunabilir. Bu bireylerde, hastalık oluşmasını engelleyen baskılayıcı immün mekanizmalar vardır (221). Hastalık oluşmasının nedeni ise, immün sistemin iç yapısındaki defektlerin yol açtığı kontrol mekanizmalarındaki eksikliklerdir. Nöroendokrin regülatuar defektler bunlar

arasındadır. İnflamasyona yetersiz yanıt veren hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, önemsizmiş gibi görülen stresi, karmaşık otoimmün olaylara yönlendirebilir. Hiperprolaktineminin her zaman otoimmün hastalıklara yol açmayışı, PRL hormonu yanında, başka immüno-regülatuar defektlerin olması gerektiğini düşündürür. Otoimmün hastalıklar, enfeksiyon gibi çeşitli stresler karşısında oluşan endokrin değişikliklerin, bazı regülatuar defektlerle birlikte, otreaktif hücreleri etkileyerek otoimmüniteye götüren kritik eşiğe taşınmasıyla ortaya çıkmaktadır.

PRL hormonu, otoimmün hastalıklara yakalanan hastaların bir grubunda tartışılmaz bir şekilde yüksek olmasına karşın, bu yüksekliğin mekanizması ve doğurduğu sonuçlar daha tam olarak açıklanamamıştır. Belki de, çeşitli interlökinlerin ve solubl medyatörlerin etkisi altında PRL sentezleyebilen periferik mononükleer hücreler, aşırı PRL hormonu üretilip serum PRL seviyelerini arttırmaktadırlar. Olası bir mekanizma da otoimmün hastalıklarda bulunabilecek anti-PRL antikörlerin ölçümde kullanılan immün testleri etkileyip, yanlış pozitiflik vermesidir. Yüksek PRL düzeyleri olan bir grup kadında, fibromyalji sendromunun insidansı artmıştır (222). Behçet hastalığına benzer klinik özellikleri olan Reiter sendromlu hastaların % 36'sında (25 hastanın 9 tanesinde) hiperprolaktinemi saptanmıştır. Hiperprolaktinematik Reiter'li hastalarda, konjonktivit, üretrit ve üveit sıklığı artmaktadır (223). Tedavi edilmemiş çölyak sendromlu erkeklerde PRL seviyeleri artmış görünmektedir (224). İnsanlarda üvea ve tiroid dokusunu kapsayan bir takım otoimmün bozuklukların PRL ile ilişkisini açıklayan yayınlar vardır. Hiperprolaktinemi ile ilişkili otoimmün tiroid hastalıkları bildirilmiştir (153, 225). Bahsedilen bu çalışmalarda asemptomatik hiperprolaktinematik hastalarda ileri tetkikler yapılmamıştır. Belki de, bu hastaların bir kısmında PRL sekrete eden mikroadenomlar mevcuttur. Çalışmamızda Behçet'li hasta grubu içinde 1 kadında, hafif derecede PRL yüksekliği saptanmış olmasına karşın ileri tetkik yapılmamıştır.

Hem hipofizer PRL'nin hem de lenfosit kaynaklı PRL'nin immün modülatör etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. PRL, lenfositler için büyüme faktörüdür ve T hücre aracılıklı immün yanıtı hızlandırabilir. İmmünostimülatör bir hormon olduğu ileri sürülen PRL'nin, bazı inflamatuvar otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabilir. Birçok otoimmün hastalığı stimüle edebilen PRL'nin Behçet hastalığını da stimüle edebilmesi olası olduğu için bu çalışma yapılmıştır.

PRL'nin immünostimülan olduğu, immün yanıtı kuvvetlendirebileceği ve dolayısıyla gelişen otoantikör yanıtını hormon seviyeleri ile doğru orantılı olarak arttırabileceği birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, hiperprolaktineminin immüno-süpresif olduğuna yönelik bazı bulgular da az sayıda çalışmada bildirilmiştir (226-228).

PRL, otoimmün hastalıkların prototipi olarak kabul edilen SLE hastalığında değişik gruplar tarafından araştırılmıştır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ve insanlarda yapılan bazı çalışmaların sonuçları, SLE'nin patolojik veya fizyolojik nedenlerle oluşan hiperprolaktinemiyle aktive olduğunu göstermiştir. Lavallo ve arkadaşlarının lupusta PRL düzeylerinin yüksekliğini gösteren çalışmasının arkasından, PRL'nin otoimmün hastalıkların monitörizasyonunda kullanılabileceğini destekleyen çalışmaların yayınlanmıştır. Bunların aksine, Pauzner ve arkadaşlarının 82 SLE'li hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların ancak %24'ünde ılımlı hiperprolaktinemi saptanmıştır. Ayrıca, PRL yüksekliği ile klinik aktivasyon arasında bir ilişki gösterilememiştir (229). Daha sonra yayınlanan iki yeni çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (230).

RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda, gebelik esnasında fizyolojik hiperprolaktinemiye karşın, parsiyel hatta tam remisyon elde edilmektedir (179, 180). PRL, fizyolojik düzeylerde trofik etkiliyken yüksek ve düşük düzeylerde lenfosit proliferasyonunu inhibe edebilir. İmmün modülatör bir hormon olan PRL'nin, immün fonksiyonları immünosüpresyona veya immünostimülasyona doğru nasıl yönlendirebildiği bilinmemektedir. Spesifik hastalıklara özgü değişik immünolojik mekanizmalar, PRL'nin dozu veya serum seviyesi veya ACTH etkisiyle adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidlerin immünostimülatör etkileri burada rol oynuyor olabilir..

Çeşitli hastalıklarda, PRL düzeyleri açısından değişik sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, hastalığın aktivite durumu, hormon düzeyini etkileyen ilaçların kullanılması, serumların alınış zamanı, stres faktörleri gibi faktörler bu farklılıkların nedeni olabilir. Çalışmamız bu gibi faktörlere dikkat edilerek yürütülmeye çalışılsa da, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ancak, 29 Behçet hastasında yapılan bu çalışmada, PRL seviyelerinin hem tüm hastalarda hem bu hastaların alt gruplarında kontrollere göre bir miktar yüksek bulunması dikkat çekicidir. Daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalarda, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bir farka dönüşebilir.

İridosiklit ve irit'i olan küçük serilerde, PRL'yi süprese etmek için tek tedavi olarak verilen BRC etkili bulunmuştur. 1985'te Hedner ve Bynke, tekrarlayan iridosikliti ve artriti olan ve başka bir nedenden dolayı BRC almaları gereken (parkinson, galaktore) 4 hastasında, semptomların iyileştiğini gözlemiştir (186). Karışık, 14 adet sarkoidoz ve Behçet hastasının üveitlerinin 6 ay boyunca BRC ve düşük doz CsA ile tedavi edilebilmesi ilginçtir. Çünkü, CsA tedavisiyle serum PRL seviyeleri 2ng/ml altına düşürülünce, 10 hastada vizüel durumda iyileşmeler elde edilmiştir (231). BRC'nin Behçet hastalarının üveitlerinde yararlı bulunması, aslında PRL düzeyleriyle hastalık arasında ilişki olabileceğini düşündürür. Çünkü düşük PRL seviyeleri immüniteyi inhibe etmektedir. BRC ile

otoimmün hastalıkların şiddetinin azaltılabileceğine yönelik az sayıdaki çalışmalar da göz önüne alınırsa, Behçet hastalarında hiperprolaktinemi olmasa bile, anti-PRL tedaviler denenebilir.

7. SONUÇ

Çalışmamızda Behçet hastalarının serum PRL seviyeleri kontrollere göre bir miktar yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hiperprolaktineminin Behçet hastalığının etiopatogenezinde bir rol oynayıp oynamadığını söyleyebilmek için, daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. LİTERATÜRLER

- 1- Burnet FM: The Clonal selection theory acquired immunity. Cambridge, Cambridge University Press, 1959.
- 2- Smith PE : The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930;47:119-29.
- 3- Adler RA: The anterior pituitary-grafted rat: A valid model of chronic hyperprolactinemia. *Endocr Rev* 1986;7:302-313.
- 4- Cecim M, Ghosh PK, Esquifino AJ, Began T, Wagner TE, Yun JS, Bartke A: Elevated corticosterone levels in transgenic mice expressing human or bovine growth hormone genes. *Neuroendocrinology* 1991; 53:313-316.
- 5- Munck A, Guyre PM, Holbrook NY: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984;5:25-44.
- 6- Berczi I : The immunology of prolactin. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10:196-219.
- 7- Berczi I: Hormonal interactions between the pituitary and immune system; in Grossman CJ(ed): *Bilateral communication between the endocrin and immune system*. Berlin, Springer, 1994, pp 96-144.
- 8- Berczi I: Neurohormonal immunoregulation. *Endocr Pathol* 1990;1:197-219.
- 9- Hedge GA: Roles for the prostaglandins in the regulation of anterior pituitary secretion. *Life Sci* 1977;20:17-34.
- 10- Besedovsky HO, Sorkin E, Keller M, Muller J: Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;150:466.
- 11- Peretti M, Mugridge KG, Becherucci C, Parente L: Evidence that interleukin-1 and lipoxygenase metabolites mediate the lethal effect of complete Freund's adjuvant in adrenalectomized rats. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10:239-243.
- 12- 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, in press.
- 13- Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Arditi GM, Kabiersch A: Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary, adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:613-618.
- 14- McCann SM, Karanth S, Kamath S, Kamat a, Dees WL, Lyson K, Gimeno M, Rettori V: Induction by cytokines of the pattern of pituitary hormone secretion in infection. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:2-13.
- 15- Berczi I, Baragar FD, Chalmers IM, Keystone EC, Nagy E, Warrington RJ: Hormones in self tolerance and autoimmunity: A role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 1993;16:45-56.
- 16- Potter EL, Craig JM: *Pathology of the fetus and the infant*, ed 3. Year Book, 1975.
- 17- Buskila D, Sukenik D, Shonfeld Y: The possible role of prolactin in autoimmunity- Review. *Am Reprod Immunol* 1991;26:118-123.
- 18- Welker SE, Allen SA, McMurray RW: Prolactin and autoimmune disease. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:147-151.

- 19- Berczi I: The role of prolactin in the pathogenesis of autoimmune disease. *Endocr Pathol* 1993;4:147-151
- 20- McMurray RW, Allen SH, Braun A, Walker SE:1992. Longstanding hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: possible hormonal stimulation of an autoimmune syndrome (abst). *Arthritis Rheum* 35(suppl):S168.
- 21- Pauzner R, Urowitz MB, Gladman DD: 1992. Prolactin levels in systemic lupus erythematosus (abst). *Arthritis Rheum* 35:S239.
- 22- Behçet H: Über rezidivierende Aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenscher.* 1937;36:1152-7.
- 23- Lehner T: Progress report. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977;18: 491-511
- 24- Lehner T, Batchelor JR, Challacombe SJ ve arkadaşları: An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's syndrome. *Immunology* 1979;37:895.
- 25- Lehner T: Immunologic aspects of recurrent oral ulcerus. *Oral Surg.* 1972;33:80-85.
- 26- Rogers RS: Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 1977;69:499-509.
- 27- Linzer DIH, Nathans D: Nucleotide sequence of a growth-related mRNA encoding a member of the prolactin-growth hormone family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:4255-4259.
- 28- Hiestand PC, Melker P, Nordmann R, Grieder A, Permongkol C: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:2599-2603.
- 29- Hartmann DP, Holaday JW, Bernton DW: Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J* 1989;3:2194-2202.
- 30- Hattori N, Shimatsu A, Sugita M, Kumagai S, Imura H: Immunoreactive growth hormone (GH) secretion by human lymphocytes: Augmented release by exogenous GH. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:396-401.
- 31- Weigent DA, Riley JE, Galin FS, Leboeuf RD, Blalock JE: Detection of growth hormone and growth hormone-releasing hormone-related messenger RNA in rat leukocytes by the polymerase chain reaction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;198:643-648.
- 32- O'Neal KD, Montgomery DW, Truong TM, Yulee LY: Prolactin gene expression in human thymocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1992;87:R19-R23.
- 33- Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelley PA: Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992;6:1023-1031.
- 34- Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W, Varma S, Liu Q, Arkins S, Kooijman R, Kutz L, Kelley KW, Malarkey WB: Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells- An autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7713-7716.
- 35- Gala RR, Shevach EM: Evidence for the release of a prolactin-like substance by mouse lymphocytes and macrophages. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:12-19.
- 36- Berczi I, Nagy E: The Effect of Prolactin and Growth Hormone on Hemolymphopoietic Tissue and Immune Function; in Berczi I, Kovacs K (eds): *Hormones and Immunity.* Lancaster, MTP, 1987, pp 145-171.
- 37- 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 B-chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:788-95.

- 38- Shiu RPC, Kelly PA, Friesen HG. Radioreceptor assay for prolactin and other lactogenic hormones. *Science* 1973;180:968-71.
- 39- Jepson JH, Lowenstein L : The effect of prolactin on erythropoiesis in the mouse. *Blood* 1964;24:726-38.
- 40- Jepson JH, Lowenstein L. The effect of testosterone, adrenal steroids, and prolactin on erythropoiesis. *Acta Haematol* 1967;38:292-9.
- 41- Shiu RP, Elsholtz HP, Tanaka T ve arkadaşları: Receptor-mediated mitogenic action of prolactin in a rat lymphoma cell line. *Endocrinology* 1983;113:159-65.
- 42- Russel DH, Matrisian L, Kibler R, Larson DF, Poulos B, Magun BE : Prolactin receptors on human lymphocytes and their modulation by cyclosporine. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;121:899-906.
- 43- Matera L, Muccioli G, Cesano A, Bellusi G, Genazzani E : Prolactin receptors on large granular lymphocytes: dual regulation cyclosporine A. *Brain Behav Immun* 1988;2:1-10.
- 44- Buskila D, Feper, Harman-Boehm I : Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993;20:2112-2115.
- 45- Ishibashi M, Kizuya N, Sawada S, Kitamuro K, Kamoi K, Yamaji, T: Anti-tiroid antibodies in patients with hyperprolactinemia. *Endocrinol Jpn* 1991;38:517-522.
- 46- Mukherjes P, Mastro AM, Hymer WC. Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes. *Endocrinology* 1990;126:88-94.
- 47- Dinarello CA, Mier JW : Lymphokines. *N Eng J Med* 1987;317:940-5
- 48- Aaronson SA: Growth factors and cancer. *Science* 1991;254:1146-1153.
- 49- Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edery M: The prolactin/growth hormone receptor family. *Endor Rev* 1991;12:235-251.
- 50- Wells JA, de Vos AM: Structure and function of human growth hormone : Implication for the hemotopietins. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1993;22:329-351.
- 51- Kishimoto T, Taga T, Akira S: Cytokine signal transduction. *Cell* 1994;76:253-262.
- 52- Arends MJ, Wyllie AH: Apoptosis: Mechanism and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1992;32:223-254. (1-16) Aaronson SA: Growth factors and cancer. *Science* 1991;254:1146-1153.
- 53- Rui H, Djeu YJ, Evans GA, Kelley PA, Farrar WL: Prolactin receptor trigerring: Evidence for rapid tyrosine kinase activation. *J Biol Chem* 1992;267:24076-24081.
- 54- Wang LM, Wyers MG JR, Sun XJ, Aaronson SA, White M, Pierce JH: IRS-1: Essential for insulin and IL-4 stimulated mitogens in hematopoietic cells. *Science* 1993;261:1591-1594.
- 55- Sadowski HB, Shuai K, Dardanell JE Jr, Gilman MZ: A common nuclear signal transduction pathway activated by growth factor and cytokine receptors. *Science* 1993;347:528-533.
- 56- Sapolsky R, Krey L, McEwen B: The neuroendocrinology of stress and ageing: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986;3:284-301.
- 57- Kelly KW, Brief S, Westly HJ : G3 pituitary adenoma can reverse thymic aging in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5653-7.
- 58- Bryant H, Bernton E, Holaday J. Morphine induced immunosuppression: involment of glucocorticoids and prolactin. *Problems of drug dependence. (In press)*

- 59- Bernton EW, Bryant H, Woldeyesus J, Holaday J. Suppression of lymphocyte and adrenocortical function by corticosterone: in vivo antagonism by prolactin. (abst). *The Pharmacologist* 1988;30:A123.
- 60- Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP: Inflammatory mediator induced hypothalamic pituitary adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2374-8.
- 61- Sternberg EM, Wider RL, Chrousos GP: The role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in susceptibility to arthritis. In: Luderick DK, Chrousos G, Tolis G, eds. *Proceedings of the third international symposium on challenges of hypersecretion: Cushing's syndrome and other hypercortisolemic states*. New York :Raven Press, 1989.
- 62- Hill DJ: What is the role of growth hormone and related peptides in implantation and the development of the embryo and fetus. *Horm Res* 1992;38:28-34
- 63- Arezzini C, De Gori V, Tarli P, Neri P : Weight increase of body and lymphatic tissues in dwarf mice treated with human chorionic somatomammotropin (HCG). *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;141:98-100
- 64- Berczi I, Nagy E: Human placental lactogen is a hemopoietic hormone. *Br J Haematol* 1991;79:355-358.
- 65- Nagy E, Berczi I, Friesen HG: Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol* 1983;102:351-357.
- 66- Nickel BE, Kardami E, Cattini PA: The human placental growth hormone variant is mitogenic for rat lymphoma Nb2 rat cells. *Endocrinology* 1990;126:971-976.
- 67- Glasscock GF, Gelber SE, Lamson G, McGee-Tekula R, Rosenfeld RG: Pituitary control of growth in the neonatal rat: Effects of neonatal rat: Effects of neonatal hypophysectomy on somatic and organ growth. Serum insulin – like growth factors (IGF)-I and –II levels and expression of IGF binding proteins. *Endocrinology* 1990;127:1792-1803.
- 68- Sinha YN, VanderLaan WP: Effect on growth of prolactin deficiency induced in infant mice. *Endocrinology* 1982;110:1871-1878.
- 69- Nagy E, Berczi I: Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology* 1991;146:2776-2784.
- 70- Nagy E, Berczi I: Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 1989;71:457-462.
- 71- Murphy WJ, Durum SK, Anver MR, Longo DL: Immunologic and hematologic effects of neuroendocrine hormones. *J Immunol* 1992;148:3799-3805.
- 72- Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z: Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor-I. *Br J Haematol* 1988;70:267-271.
- 73- Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z: Enhancement of human granulopoiesis in vitro by biosynthetic insulin-like growth factor I/somatomedin C and human growth hormone. *J Clin Invest* 1988;81:791-797.
- 74- Bhat G, Gupta SK, Maiti BR: Influence of prolactin on mitogenic activity of the bursa of Fabricius of the chick. *Gen Comp Endocrinol* 1983;52:452-455.
- 75- Skwarlo-Sonta K, Rosolowski-Huszcz D, Sotowska-Brochocka J, Gajewska A: Daily variations in response of certain immunity indices to prolactin in white leghorn chickens. *Exp Clin Endocrinol* 1986;87:195-200.
- 76- Berczi I, Nagy E, De Toledo SM, Matusik RJ, Friesen HG: Pituitary hormones regulate c-myc and DNA synthesis in lymphoid tissue. *J Immunol* 1991;146:2201-2206.

- 77- Berczi I: The effects of growth hormone and related hormones on the immune system; in Berczi I (ed) : Pituitary function and immunity. Boca Raton, CRC, 1986, pp 133-159.
- 78- 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.
- 79- Russell DH, Mills KT, Talamantes FJ, Bern HA: 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 :7404-7407.
- 80- Nagy E, Berczi I, Wren GE, Asa SL, Kovacs K: Immunomodulation by bromocriptine. *Immunopharmacology* 1983;6:231-243.
- 81- Spangelo BL, Hall NRS, Ross PC, Goldstein AL: Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin A induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987;14:11-20.
- 82- Sotowaska-Brochocka J, Rosolowska-Huszcz D, Swarlo-Sonta K, Gajewska A: effect of exogenous prolactin on immunity in chickens. *Res Vet Sci* 1984;37:123-125.
- 83- Skwarlo-Sonta K, Sotowaska-Brochocka J, Rosolowska-Huszcz D, Pawlowska-Wojewodka E, Gajewska A, Stepień D, Kochman K: Effect of prolactin on the diurnal changes in immune parameters and plasma corticosterone in white leghorn chickens. *Acta Endocrinol* 1987;116:172-178.
- 84- Yoshida A, Ishioka C, Kimata H, Mikawa H: Recombinant human growth hormone stimulates B-cell immunoglobulin synthesis and proliferation in serum-free medium. *Acta Endocrinol* 1992;126:524-529.
- 85- Nagy E, Berczi I: Immundeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol* 1978;89:530-537.
- 86- Berczi I, Nagy E, Kovacs K, Horvath E: Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;98:506-513
- 87- Nagy E, Berczi I: Immunomodulation by tamoxifen and pergolide. *Immunopharmacology* 1986;18:145-153.
- 88- Hiestand PC, Gale JM, Mekler P: Soft immunosuppression by inhibition of prolactin release: Synergism with cyclosporine in kidney allograft survival and in the localized graft-versus-host reaction. *Transplant Proc* 1986;18:870-872.
- 89- Wilner ML, Ettenger RB, Koyle MA, Rosenthal JT: The effect of hyperprolactinemia alone and in combination with cyclosporine on allograft rejection. *Transplantation* 1990;49:264-267.
- 90- Matera L, Cesano A, Muccioli G, Veglia F: Modulatory effect of prolactin on the DNA synthesis rate and NK activity of large granular lymphocytes. *Int J Neurosci* 1990;51:265-267.
- 91- Tyden G, Berg U, Reinhold F: Acute renal graft rejection after treatment with human growth hormone. *Lancet* 1990;336:1455-1456.
- 92- Rongen-Westerlaken C, Rijkers GT, Scholtens EJ, van ES A, Wit JM, van der Brande JL, Zegers BJ: Immunologic study in Turner syndrome before and during treatment with growth hormone. *J Pediatr* 1991;119:268-272.
- 93- Aschner B: Über die Funktion der Hypophyse. *Pflügers Arch Gesamte Physiol* 1912;146:1-146
- 94- Cushing H: The functions of the pituitary body. *Am J Med Sci* 1910;139:473-484.
- 95- Kelley KW: Growth hormone in immunobiology; in Ader R, Felten D, Cohen N (eds): *Psychoneuroimmunology II*. New York, Academic, 1990

- 96- Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H, Solomon S, Delfaus C, Denny T: Suppression of immune function in growth hormone on immune functions: In vitro studies on cells of normal and hormone deficient children. *Life Sci* 1987;41:2319-2324.
- 97- Cesario TC, Yousefi S, Carandang G, Sadati N, Le J, Vaziri N: Enhanced yields of gamma interferon in prolactin treated human peripheral blood mononuclear cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:89-95.
- 98- Schwarz LA, Stevens AM, Hrochovy JA, Yulee LY: Interferon regulatory factor-1 is inducible by prolactin, interleukin-2 and concanavalin-A in T cells. *Mol Cell Endocrinol* 1992;86:103-110.
- 99- Berton EW, Meltzer MT, Holaday JW: Suppression of macrophage activation and T lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1988;239:401-404.
- 100- Di Carlo R, Meli R, Galdiero M, Nuzzo I, Bentivoglio C, Carratelli R: Prolactin protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2274-77.
- 101- Edwards CK, Ghiasuddin SM, Yunger LM, Lorence RM, Arkins S, Dantzer R, Kelly KW: In vivo administration of recombinant growth hormone or gamma-interferon activates macrophages-Enhanced resistance to experimental *Salmonella typhimurium* infection is correlated with generation of reactive oxygen intermediates. *Infect Immun* 1992;60:2514-21
- 102- Edwards CK III, Yunger LM, Lorence RM, Dantzer R, Kelly KW : The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2274-77
- 103- Edwards CK, Arkins S, Yunger, Blum A, Dantzer R, Keely KW: The macrophage-activating properties of growth hormone . *Cell Mol Neurobiol* 1992;12:499-510.
- 104- Ganong WF. Review of medical physiology. 12th ed. Los Altos: Lange, 1985:352-353
- 105- Lopez FJ, Dominguez JR, Sanihez-Franco F, Negro-Vilar A. Role of dopamine and vasointestinal peptide in the control of the pulsatile prolactin release. *Endocrinology* 1989;124:527-35.
- 106- Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978;298:201-7.
- 107- 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.
- 108- McMichael AJ, McDevitt Ho: The association between the HLA system and disease. *Prog Med Genet* 1977;2:39-95.
- 109- Human Gene Mapping 10. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. New Haven Conference 1989. *Cytogenet Cell Genet* 1989;51:154.
- 110- Feder HF: Estrous cyclicity in mammals. In : Adler NT, ed. *Neuroendocrinology of reproduction physiology and behaviour*. New York : Plenum Press, 1981:279.
- 111- Bern H, Nicoll CS: The comparative endocrinology of prolactin. *Rec Prog Horm Res* 1968;24:681-720.
- 112- Heistand PC, Mekler P, Nordmann R, Grieder A, Permmongkol C: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:2599-603
- 113- Di Mattia GE, Gellersen B, Bohnet HG, Freisen HG: A human B lymphoblastoid cell line. *Endocrinology* 1983;113:159-165.

- 114- Montgomery DW, Zukowski CF, Shah GN, Buckley AR, Pacholczyk T, Russell DH: Concanavalin A stimulated murine splenocytes produce a factor with prolactin like bioactivity and immunoreactivity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:692-8
- 115- Berczi I, Nagy E: Prolactin and other lactogenic hormones. In: Berczi I. *Pituitary function and immunity*. Boca Raton: CRC Press, 1986:161-83.
- 116- Gillis S, Crabtree G, Smith K: Glucocorticoid inhibition of T cell growth factor production II. The effect on the in vitro generation of cytotoxic T cells. *J Immunol* 1979;123:1632-8
- 117- Russell DH, Larson DF: Prolactin induced polyamine biosynthesis in spleen and thymus; specific inhibition by cyclosporin. *Immunopharmacology* 1985;9:165-74.
- 118- Russell DH: New aspects of prolactin and immunity : A lymphocyte derived prolactin-like product and nuclear protein kinase c activation. *Trends Pharmacol scie* 1989;10:40-44
- 119- Russell DH, Larson DF, Cardin SB, Copeland JG: Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1989;35:159-166.
- 120- Freisen HG, DiMattia GD, Too CLK: Lymphoid tumor cells as models for studies of prolactin gene regulation and action. *Prog Neuroendocrinimmunol* 1991;4:1-9.
- 121- Chikanza IC, Panayi GS: Hypothalamic pituitary mediated modulation of immune function: Prolactin as a neuroimmune peptide. *Br J Rheumatol* 1991;30:203-7
- 122- Matera L, Bellone G, Cesano A: Prolactin and the immune network. *Adv Neuroimmunol* 1991;1:158-72
- 123- Berczi I, Nagy E: Effects of hypophysectomy on immune function. In : Ader R, Felton DL, Cohen N, eds. *Psychoneuroimmunology II*. San Diego : Academic Press 1991;339-75.
- 124- Cross RJ, Campbell JL, Roszman TL, Potentiation of antibody responsiveness after the transplantation of a syngeneic pituitary gland. *J Neuroimmunol* 1989;25:29-35.
- 125- McMurray RW, Hoffman RW, Walker SE: In vivo prolactin manipulation alters in vitro IL-2, IL-4 and IFN-gamma mRNA levels in female B/W mice (abstract) *Clin Res* 1991;39:734A.
- 126- Vitetta ES, Ohara J, Myers CD: Serological, biochemical and functional identity of B cell stimulatory factor 1 and B cell differentiation factor for Ig G1. *J Exp Med* 1985;162:1726-31
- 127- Russel DH, Matrisian L, Kibler R, Larson DF, Poulos B, Magun BE: Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J immunol* 1985;134:3027-31
- 128- Mahajan PB, Ebner KE: Cyclosporine A and rabbit mammary prolactin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;133:753-8
- 129- Cardon SB, Larson DF, Russell DH, Rapid elevation of rat serum prolactin concentration by cyclosporine, a novel immunosuppressive drug. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:614-618.
- 130- Aminoacid metabolism III. In: Smith EL, Hill RL, Lehmann JR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A, editors. *Principles of biochemistry: general aspects*. New York : McGraww-Hill. 1983:641-5
- 131- Mahon JI, Gunn HC, Stobie K: The effect of bromocriptine and cyclosporine on spontaneous diabetes in BB rats. *Transplant Proc* 1988 ;20 (suppl):197-200.
- 132- Allen SH, Sharp GC, Conley C, Wang G, Walker SE: Antibody profiles in hyperprolactinemic women with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1993;36:S102 (abstract A26).
- 133- Buskila D, Berezin M, Gur H: Autoantibodies profile in the serum woman with hyperprolactinemia. *J Autoimmune* 1995;8:415-424.

- 134- Palestine AG, Muellenberg-Coulombre CG, Kim MK, Geloto MC, Nussnblatt RB: Bromocriptine and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. *J Clin Invest* 1987;79:1078-81.
- 135- Amason BGW: Relevance of experimental allergic encephalomyelitis to multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1983;1:765-82.
- 136- Lasmann H, Wisniewski HM: Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: clinicopathological comparison with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1979;36:490-7
- 137- Riskind PN, Massacesi L, Doolittle RH, Hauser SL: The role of prolactin in autoimmune demyelination: suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann Neurol* 1991;29:542-547.
- 138- Ferrari C, Boghen M, Paracchi A : Thyroid autoimmunity in hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104:35-41.
- 139- 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.
- 140- Gordin A, Maatela J, Miettinen A, Helenius T, Lamberg BA: Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in Finnish population. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;90:33-42
- 141- Ishibashi M, Yamaji T: Immunological abnormalities associated with hyperprolactinemia. *The Endocrine Society* 1989;71st annual meeting:407
- 142- Carrier M, Emery RW, Wild-Mobley J, Perrota NJ, Russel DH, Copeland JG: Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3442-3
- 143- Van Oers MHJ, van der Heyden AAPAM, Aarden CA: Interleukin-6 in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol* 1988;71:314-9
- 144- Spangelo BL, Judd AM, Isakson PC, MacLeod RM: Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology* 1989;125:575-7
- 145- Cosson C, Myara I, Guillemain R, Amrein C, Dreyfus G, Moatti N: Serum prolactin as a rejection marker in heart transplantation. *Clin Chem* 1989;35:492.
- 146- Carrier M, Wild J, Pelletier LC, Copeland JG: Bromocriptine as an adjuvant to cyclosporine immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990;49:264-7
- 147- McMurray R, Keisler D, Kanuckel K, Izui S, Walker SE: Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 1991;147:3780-3787
- 148- McMurray R, Keisler D, Izui S, Hoffman RW, Walker SE: Postpartum disease activity in the female B/W mouse model of SLE (abst). *Arthritis Rheum* 34(suppl):S163.
- 149- McMurray RW, Hoffman RW, Walker SE: In vivo prolactin manipulation alters in vitro IL-2, IL-4 and IFN-gama mRNA levels in female B/W mice (abst). *Clin Res* 1991;39:734A
- 150- Jara LJ, Lavallo C, Fraga A : Hyperprolactinemia in SLE: association with diseases. *Am J Med Sci* 1992;303:222-226
- 151- Jara-Quezada L, Graef A, Lavallo C: Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in SLE. *J Rheumatol* 1991;18:349-353.
- 152- Tougard C, Tixier-Vidal A: Lactotropes and gonadotropes. In Knobil E, Neill JD, eds. *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven, pp 1988:1305-1333
- 153- Lavallo C, Loyo E, Paniagua R : Correlation study between prolactin and androgens in male patients with SLE *J Rheumatol* 1987;14:268-72

- 154- Batrinos ML, Panitsa-Fafli CH, Tsiganou E, Liapi CH: Incidence and characteristics of microprolactinomas in 4199 women assayed for prolactin. *Horm Metab Res* 1992;24:384-391.
- 155- Montgomery DW, Zukosky CF, Shah GN : Concanavalin A stimulated murine splenocytes produce a factor with prolactin-like bioactivity and immunoreactivity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:698
- 156- Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH: Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in SLE. *L Immunol* 1988;141:827-33.
- 157- Linker-Israeli M, Deant R: Dysregulated lymphokine production in SLE. *Ann NY Acad Sci* 1989;557:567-69
- 158- Vankelecom H, Carmeliet P, Van Dame J, Deneef C: Production of interleukin-6 by folliculostellate cells of the anterior pituitary gland in a histiotypic cell aggregate culture system. *Neuroendocrinology* 1989;49:102-106.
- 159- Jones TH, Price A, Justice S, Chapman K : Interleukin-6 secretion by human pituitary adenomas in vitro (abst). *J Endocrinol* 1990;127(suppl):86.
- 160- Yamaguchi M, Koike K, Yoshimoto Y, Ikegami H, Miyake A, Tanizawa O: Effect of TNF-alfa on prolactin secretion from rat anterior pituitary and dopamine release from the hypothalamus: comparison with the effect of interleukin-1 beta. *Endocrinol Jpn* 1991;38:357-61
- 161- Beach JE, Smallridge RC, Kinzer CA, Bernton EW, Holaday JW, Fein HG: Rapid release of hormones from rat pituitaries perfused with recombinant interleukin-1. *Life Sci* 1989;44:1-7
- 162- Karanth S, McCann SM: Anterior pituitary hormone control by interleukin-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2961-5
- 163- Yamaguchi M, Koike K, Matsuzaki N: The interferon family stimulates the secretion of prolactin and interleukin-6 by the pituitary gland in vitro. *J Endocrinol Invest* 1991;14:457-461.
- 164- Al-Janadi M, Al-Bella S, Al-Dalaan A, Raziuddin S: Cytokine production in SLE and other rheumatic disease. *J Clin Immunol* 1993;13:58-67.
- 165- Linker M, Deans RJ, Wallece DJ, Prehn J, Ozeri-Cheh T, Klinenberg JR: Elevated levels of endogenous IL-6 in SLE. A putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991;147:117-23
- 166- Montgomery DW, Shen GK, Ulrich ED, Steiner LL, Parrish PR, Zukoski CF: Human thymocytes express a prolactin-like messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology* 1992;131:3019-26.
- 167- Ritchie AWS, Oswald I, Spedding MH: Circadian variation of lymphocyte subpopulations: a study with monoklonal antibodies. *Br Med J* 1983;286:1773-5
- 168- Pownall R, Knapp MS: A circadian study of corticosteroid suppression of delayed hypersensitivity. *Int J Immunopharmacol* 1980;1:293-8
- 169- Harkness J AL, Ritcher MP, Panayi GS: Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1982;284:551-3
- 170- Fraga A, Jara LJ, Graef A, Lavalle C : Prolactin and gonadal hormones in SLE patients (abstract) *Arthritis Rheum* 1988;A74:S24
- 171- Chikanza IC, Pownall R, Panayi GS : Immunoendocrine interactions in the pathogenesis of rheumatoid arthritis : initiating and perpetuating factors? *Br J Rheumatol* 1990;29(suppl 2):22
- 172- Jorgensen C, Bressot N, Lefebvre P, Bologna C, Suquet J, Sany J: Dysregulation of pituitary adrenal axis and of prolactin synthesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:S175
- 173- Templ E, Koeller M, Riedl M, Wagner O, Graninger W, Luger A: Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *1996;35:350-356.*

- 174- Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA: Serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4
- 175- Arvidson NG, Gudbjornsson B, Elfman L, Ryden AC, Totterman TH, Hallgren R: Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. 1994;53:521-4
- 176- Folomeev M, Prokaeva T, Nasonova V, Nasonova E, Masenko V, Ovtraht N: Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990;17:1569-70
- 177- Berczi I, Cosby H, Hunter T, Baragar F, McNeilly AS, Friesen HG: Decreased bioactivity of circulating prolactin in patients with rheumatoid arthritis. *Br j Rheumatol* 1987;26:433-436.
- 178- Nagy E, Chalmers IM, Baragar FD, Freisen, HG, Berczi I: Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;40:613-8
- 179- Oka M: Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953;12:227-32.
- 180- Kaplan D, Diamond H: Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1965;8:286-303
- 181- Latman NS: Relation of menstrual cycle phase to symptoms of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;74:957-60.
- 182- Rudge SR, Kowanko IC, Drury PL: Menstrual cyclicality of finger joint size and grip strength in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:957-60.
- 183- Conconi MV, Walker AM : Chloroquine affects prolactin secretion and Golgi morphology in the mammoth. *Endocrinol* 1984;114:725-34.
- 184- Parkes D: During therapy : bromocriptine. *New Engl J Med* 1979;301:873-8.
- 185- Berczi I, Nagy E, Asa SL, Kovacs K: The influence of pituitary hormones in adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:682-8.
- 186- Hender LP, Bynke G: Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1985;100:618-19.
- 187- Rabinovich CE, Schanberg LE, Kredich DW: Intravenous immunoglobulin and bromocriptine in the treatment of refractory neuropsychiatric SLE. *Arthritis Rheum* 1990;33(suppl.):R22 (abstract 49S).
- 188- McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE: Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for SLE. *Arthritis Rheum* 1994;37:S360 (abstract no.1245).
- 189- McMurray RW, Allen SH, Braun AL, Rodriguez F, Walker SE: Longstanding hyperprolactinemia associated with SLE: possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol* 1994;21:843-50.
- 190- Weber G, Frey H : Treatment of psoriatic arthritis with bromocriptine. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:388-389.
- 191- Buskila D, Sukenik S, Holceberg G, Horowitz J: Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991;18 :611-612.
- 192- Chajek T, Fainaru M: Behçet's disease: Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1975; 54:179.
- 193- McMenemey WH, Lawrence BJ: Encephalomyelopathy in Behçet's disease. Report of necropsy findings in two cases. *Lancet* 1957;2:353.
- 194- Tala N : Interleukin, interferon and rheumatic disease. *Clin Rheum Dis* 1985;11:633.

- 195- Lehner T : Behçet's syndrome and autoimmunity. *British Med J* 1967;i: 465-467.
- 196- Lehner T : Immunopathology of Behçet's syndrome. In : Lehner T, Barnes CG. eds. Behçet's syndrome; clinical and immunological features. London: Academic Press. 1979:127-139.
- 197- Shimizu T: Clinicopathological studies on Behçet's disease. In : Dilşen N, Koniçe M, Ovul C. eds. Behçet's disease. Amsterdam: Excerpta Medica International Congress Series 1979;467: 9-43.
- 198- Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffe FC: Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1978;4:213-18.
- 199- Lehner T: Stimulation of lymphocyte transformation by tissue homogenisation in recurrent oral ulceration. *Immunology* 1967;13:159-166.
- 200- Sigiura S, Sanefuji M, Ohno S: Immunological studies on Behçet's and Harada's diseases, In : Proceedings of the first international symposium on immunology and immunopathology of the eye. Strasbourg 1974. *Mod Probl Ophthalmol* 1976;16:267-278.
- 201- Ahmet AR: lymphocyte studies in Behçet's syndrome. *Dermatologica* 1982;164:175-180.
- 202- Sakane T, Kotani H, Takada S and Tsunematsu T: Functional aberration of T cell subsets in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1343-1351.
- 203- Victorino RMM, Ryan P, Hughes GRV, Hodgson HJF: Cell mediated immune functions and immunoregulatory cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1982;48:121-128.
- 204- Sakane T, Suzuki N, Ueda Y, Takada S, Murakawa Y, Hoshino T, Niwa Y, Tsunematsu T : Analysis of interleukin-2 activity in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986;29:371.
- 205- Lehner T : Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome : light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol* 1969;97:481-494.
- 206- Shimada K, Kogure M, Kawashima T, Nishioka K: Reduction of complement in Behçet's disease and drug allergy. *Med Biol* 1974;52:234-239.
- 207- Williams BD, Lehner T: Immune complexes in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1978;34:213-18.
- 208- Williams BD, Lehner T: Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcerations. *Br Med J* 1977;1:1387.
- 209- Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS: autoreactivity in patients with Behçet's disease. *Br J Rheu* 1993;32:908-910.
- 210- Chan CC, Palestine AG, Nussenblatt RB ve arkadaşları: Anti-retinal autoantibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 1985;92:1025-8.
- 211- Hull RG, Harris EN, Gharavi AE ve arkadaşları: Anticardiolipin antibodies : occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:746-8
- 212- Rimon D, Lahat N, Nir E, Cohen L : Behçet's disease: clinical and immunological response to immunosuppressive therapy. *Is J Med Sci* 1985;21:57-61
- 213- Scully CM, Lehner T, Harfitt R: Serum salivary and lacrimal immunoglobulins in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. In: Lehner T, Barnes CG, eds. Behçet's syndrome. Clinical and immunological features. London : Academic Press; 1979:77-89.
- 214- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double masked trial of cyclosporine in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:1093-6.
- 215- O'Duffy JD: Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990;322:324-327.

- 216- Langholz E, Brynskov J, Freund LG, Bendtzen K: Fusidic acid for Behçet's colitis: a novel approach to T cell specific immunosuppressive therapy. 1991;38:284.
- 217- Bendtzen K, Diamant M, Faber V: Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporine A. *Cytokine* 1990;2:423-429.
- 218- Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-omari H: Behçet's disease in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1987;27:161-3.
- 219- Hamza M, Eleuch M, Zribi A: Behçet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988;47:350-2
- 220- Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA: Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheum* 1997;36:234-238.
- 221- Marcos MAR, Sundblad A, Grendien A, Huetz F, Avrameas S, Coutinho A: The physiology of autoimmune reactivities. In Melchers F, Albert ED, von Boehmer H, et al, eds. *Progress in immunology VII*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 793-804.
- 222- Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I: Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic woman. *J Rheumatol* 1993;20:2112-2115.
- 223- Jara LJ, Silveira LH, Cuellar ML, Pineda CJ, Scopelitis E, Espinoza LR: Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:1292-1297.
- 224- Stevens FM, McCarthy CF, Craig A: Is prolactin trophic to the intestine in celiac disease? *Gut* 1978;19:A992.
- 225- Malarkey WB, Jackson R, Worsman J: Long term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1988;50:413-418.
- 226- Dineen JK, Kelly JD: The suppression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in lactating rats: the nature of the immunologic defect. *Immunology* 1972;22:1-11.
- 227- Keely JD, Dineen JK: The suppression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in Lewis strain rats treated with ovine prolactin. *Immunology* 1973;24:551-8.
- 228- Gerli R, Rambotti P, Nicoletti I, Orlandi S, Migliorati G, Riccardi C: Reduced number of natural killer cells in patients with pathological hyperprolactinemia. *Clin Exp Immunol* 1986;64:399-406.
- 229- Pauzner R, Urowitz MB, Gladman DD, Gough JM: Prolactin in SLE. *J Rheumatol* 1995;11:2084-91.
- 230- Mok CC, Lau CS, Tam CF : Prolactin profile in cohort of chinese SLE patients. *Br J Rheum* 1997;36:986-989.
- 231- Palestine AG, Nussenblatt RB, Gelato M: Therapy for autoimmune uveitis with low dose cyclosporine plus bromocriptine. *Transplant Proc* 1988;20:131-136.