

## Araştırma

# SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN SERUM PROLAKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seyit UYAR<sup>1</sup>, Seval Masatlıoğlu PEHLEVAN<sup>2</sup>, Gül Babacan ABANANONU<sup>3</sup>, Nalan OKUROĞLU<sup>3</sup>, Refik DEMİRTUNÇ<sup>4</sup>

### ÖZET

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, Romatoid Artritli (RA) ve Sistemik Lupus Eritematozuslu (SLE) hastaların bazılarında hiperprolaktinemi varlığına işaret etmektedir ancak serum prolaktin düzeyi ile bu hastalıklar arasındaki ilişki net değildir. Bu çalışmada, sistemik organ tutulumu olmayan RA ve SLE'li hastalarda serum prolaktin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. RA'lı 23 hasta, SLE'li 41 hasta ve her iki hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. RA'lı hastaların sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, SLE grubundaki hastalardan anlamlı yüksek bulunmuş ( $p>0.05$ ), serum prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p<0.05$ ). Her iki hasta grubunda ve kontrol grubunda prolaktin düzeyi ile ESH, CRP ve beyaz küre sayısı (WBC) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p<0.05$ ). Hastaların sistemik organ tutulumu olmayan remisyondaki hastalar olması sebebiyle prolaktin düzeylerinin yükselmemiş olabileceği, hastalık aktivitesi yüksek hastalardan oluşan geniş hasta popülasyonlu çalışmaların bu konuyu aydınlatmada faydalı olabileceği yorumu yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, prolaktin.

### EVALUATION OF SERUM PROLACTIN LEVELS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

#### ABSTRACT

In recent years some studies indicate the presence of hyperprolactinemia in some patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE), but relationship between serum prolactin levels and these diseases is not clear. In this study serum prolactin levels of RA and SLE patients without systemic organ involvement were evaluated by comparing with healthy control group. 23 patients with RA, 41 patients with SLE and, 25 age-sexes matched healthy volunteers included in the study. In RA group, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were found significantly higher than in SLE group ( $p<0.05$ ), serum prolactin levels didn't significantly differ between the groups ( $p>0.05$ ). Both patient groups and control group, prolactin levels were not significantly correlated with ESR, CRP and white blood cell count (WBC) ( $p>0.05$ ).

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Asistan Doktor; İstanbul.

2. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniği, Uzman Doktor; İstanbul.

3. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Uzman Doktor; İstanbul.

4. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Klinik Şefi, Doçent Doktor; İstanbul.

**Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi:** 05.12.2010-31.12.2010

We thought that prolactin levels didn't raise in patient groups due to these patients has no systemic organ involvement and new studies with large patient populations who have high disease activity may be useful for illuminating interpretation in this matter.

**Key words:** rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, prolactin.

### **GİRİŞ VE AMAÇ**

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE); patojenik otoantikörlerin ve immün komplekslerin birçok hedef organda doku hasarına yol açtığı, sistemik, kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisinde genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır<sup>1</sup>. Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, özellikle eklemleri tutan, multisistemik tutulum gösteren, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Eklemler dışında, kardiyovasküler sistem, hematolojik sistem, karaciğer, solunum sistemi, göz, kas, böbrek ve nörolojik sistem tutulumları da olabilmektedir<sup>2,3</sup>.

Nöroendokrin sistem ile immün sistem arasındaki ilişki uzun yıllardan beri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. 1930'lu yıllarda yapılan bir çalışmada hipofizektomili sıçanlarda bir süre sonra timus bezlerinin regresyona uğradığının gösterilmesi bu ilişkinin ilk delillerinden birisidir<sup>4</sup>. Otoimmün hastalıkların gün içi sirkadian ritm göstermesi ve gebelik sırasında hastalık seyrinde değişiklikler olması etiyolojide ve aktivasyonda hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir<sup>5</sup>. Prolaktin bu konuda üzerinde en çok araştırma yapılan hormonlardan biridir.

Prolaktin sadece ön hipofiz bezinden değil, immün sistem hücrelerinin de içinde yer aldığı birçok ekstra-pitüiter bölgeden salgılanmaktadır<sup>6</sup>. Ancak hipofiz dışı prolaktinin serum prolaktin düzeyinde değişikliğe neden olup olmadığı hakkında bir bilgi yoktur<sup>5</sup>. Prolaktin reseptörleri de sitokin reseptör ailesi (interlökin-2 (IL-2), IL-3, interferon reseptörleri gibi) içinde sınıflandırılmaktadır ve lenfositler, monositler, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler ve timik epitelyum hücrelerinde bulunurlar<sup>7,8</sup>. Prolaktin böylece IL-2 reseptör ifa-

desi, T-hücre çoğalması ve B-hücre düzenlemesi gibi çeşitli immün olaylarda rol alabilmektedir<sup>9</sup>. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda RA'lı ve SLE'li hastaların bazılarında hiperprolaktinemi olduğu tesbit edilse de<sup>10,11</sup> prolaktin düzeyi ve otoimmün hastalıkların aktivitesi arasında net bir ilişki gösterilememiştir<sup>7,9</sup>. Bizim bu çalışmadaki amacımız sistemik organ tutulumu olmayan remisyonadaki RA ve SLE'li hastalarda serum prolaktin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirmektir.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, prospektif olarak tasarlanmış kontrol grubu olan bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolünün Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kuruluna sunulması ve onay alınmasını takiben, hastanemiz Romatoloji polikliniğinde takipli olup bilgilendirilmiş onay formunu imzalamış Sistemik lupus eritematozus'lu 41 hasta, Romatoid artrit'li 23 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. 3. İç hastalıkları polikliniğine başvurmuş, herhangi bir sistemik inflamatuvar hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllü, kontrol grubu olarak alınmıştır. SLE tanısında Amerikan Romatizma Birliği'nin 1997 yılında revize edilen tanı kriterleri<sup>10</sup>, RA tanısında ise aynı birliğin 1988 yılında revize edilmiş tanı kriterleri<sup>11</sup> esas alınmıştır.

Çalışmaya koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek yetersizliği, malignensi, karaciğer hastalığı gibi ilave hastalığı olan, sistemik tutulumu olan ve aktif RA ve SLE'li hastalar alınmadı. Her bir hasta için fizik muayene bulguları, özgeçmişleri ve laboratuvar verilerini içeren bir anket formu dolduruldu. Tüm olgulardan 10-12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30 arasında biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Haydarpaşa Numune Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda "Beckman Coulter" cihazı kullanılarak, immunoassay- chemiluminescent yöntemiyle yapıldı. Tüm olguların kan örneklerinde; RF, CRP, ESH, açlık kan şekeri, prolaktin, SGOT, SGPT, BUN ve kreatinin değerleri ölçüldü. Tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu<sup>12</sup>.

## İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Spearsman's rho korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma 15-10-2007 ve 15-01-2008 tarihleri arasında yaşları 17 ile 55 arasında değişmekte olan, 86'sı (%96,6) kadın ve 3'ü (% 3,4) erkek olmak üzere toplam 89 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları  $36.08 \pm 10.27$  yıldır. Olgular "Romatoid Artrit (RA)" ( $n=23$ ), "Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)" ( $n=41$ ) ve "Kontrol" ( $n=25$ ) grubu olmak üzere üç grup altında incelenmiştir. Gruplar yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 1):

**Tablo 1:** Grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması

	RA	SLE	Kontrol	*p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	40,26±11,96	35,36±9,44	33,40±9,03	0,056
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	++p
Kadın	23 (%100)	39 (%95,1)	24 (%96,0)	0,572
Erkek	0 (%0)	2 (%4,9)	1 (%4,0)	

\* Oneway ANOVA Test

\*\* Ki-kare test

p: Anlamlılık düzeyi ( $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı)

Serum prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 2:** Grupların prolaktin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Prolaktin (ng/mL)		p
	Ort±SS	Medyan	
RA	11,94±10,38	8,37	0,401
SLE	12,76±10,17	10,43	
Kontrol	9,33±4,80	8,07	

Kruskal Wallis Test

p: Anlamlılık düzeyi ( $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı)

Romatoid Artritli olguların C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon (ESH) düzeyleri, SLE grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 3:** Hasta gruplarının ortalama CRP ve ortalama sedimentasyon düzeyleri açısından karşılaştırılması

	RA	SLE	p
CRP (mg/dL)	3,81±11,54	0,39±0,5325	0,001
ESH (mm/saat)	25,00±18,14	16,73±16,03	0,015

Mann Whitney U Test

p: Anlamlılık düzeyi ( $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı)

Romatoid Artrit Grubunda; prolaktin düzeyi ile ESH, CRP ve WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). SLE Grubunda; prolaktin düzeyi ile ESH, CRP ve WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda prolaktin düzeyi ile ESH, CRP ve WBC düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4:** Romatoid Artrit Grubunda serum prolaktin düzeyi ile sedimentasyon, CRP, WBC düzeylerinin ilişkisi

RA	Prolaktin (ng/mL)	
	r	p
ESH (mm/saat)	0,115	0,620
CRP (mg/dL)	0,090	0,699
WBC (/mm <sup>3</sup> )	0,152	0,523

Spearman's Rho Test kullanıldı

p: Anlamlılık düzeyi ( $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı)

**Tablo 5:** SLE Grubunda serum prolaktin düzeyi ile sedimentasyon, CRP, WBC düzeylerinin ilişkisi

SLE	Prolaktin (ng/mL)	
	r	p
ESH (mm/saat)	-0,039	0,809
CRP (mg/dL)	0,047	0,770
WBC (/mm <sup>3</sup> )	-0,008	0,963

Spearman's Rho Test kullanıldı  
p: Anlamlılık düzeyi (p<0,05 düzeyinde anlamlı)

## TARTIŞMA

Bu çalışmada RA'lı 23, SLE'li 41 hasta ve her iki hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 25 sağlıklı gönüllü değerlendirilmiştir. RA'lı hastaların ESH ve CRP düzeyleri, SLE grubundaki hastalardan anlamlı yüksek bulunmuş, serum prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda ve kontrol grubunda prolaktin düzeyi ile ESH, CRP ve WBC düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yapılmış bazı çalışmalarda otoimmün hastalıkların hayvan modellerinde prolaktin üretimini azaltmanın hastalığın seyirinde klinik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Artritin eşlik ettiği immün kaynaklı hastalığı olan sıçanlarda prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuş, hipofizektomi sonrasında hastalığıdaki ilerleme engellenmiş ve pitüiter implant konulanlarda tekrarladığı gözlenmiştir<sup>7</sup>. Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda hiperprolaktinemi insanlarda dopamin agonisti olan bromokriptine tedavisi ile T lenfosit foksiyon ve fenotip anormalliklerinin düzeldiği gösterilmiştir<sup>13</sup>.

Erb N ve arkadaşlarının yayınladıkları bir olgu sunumunda, hem kombinasyon tedavisi hem de monoterapi olarak farklı tedavi kombinasyonları verildiği halde akut faz cevabı kontrol altına alınamamış 44 yaşında 15 yıllık romatoid artritli bir kadın hastadan bahsetmişlerdir<sup>14</sup>. Hastada osteoporoz sebebiyle yapılan endokrinolojik inceleme sonucunda hiperprolaktinemi saptanmış, bunun hipofizer mikroadenoma bağlı olduğu düşünülerek prolaktin antagonisti olan kabergolin tedavisi başlanmış, 2 ay sonrasında prolaktin düzeylerinin düşmesiyle birlikte, RA hastalık aktivite kriterlerinde de kayda değer düzelmeler elde edilmiştir.

Seriolo ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında RA'lı 29 erkek hastada prolaktin düzeylerini 30 sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlar, yüksek prolaktin düzeyleri ile hastalık süresi, CRP ve ESH düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır<sup>15</sup>.

Prolaktin ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ancak literatür gözden geçirildiğinde RA hastalığı ile ilgili çalışmalarda vaka sayılarının azlığı ve sonuçların birbiriyle çelişkili olması dikkati çekmektedir. Ayrıca prolaktin biyoaktivitesinin ve hiperprolaktinemiye makroprolaktinemi katkısının birçok çalışmada test edilmemiş olması da bu çelişkili sonuçlara katkıda bulunuyor olabilir. Nitekim Berczi ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları çalışmalarında RA'lı hastalarda serum prolaktin seviyeleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş iken, prolaktin biyoaktivitesinin radyoimmünoessey yöntemiyle değerlendirildiğinde hastalarda anlamlı azalmış olduğu görülmüştür<sup>16</sup>. Ayrıca Ram ve arkadaşları 60 RA'lı, 31 sağlıklı kadın hastada total ve serbest prolaktin düzeylerini kıyaslamışlar, hem total hem de serbest prolaktin düzeylerini hastalarda yüksek bulmuşlar, bu yüksekliğin makroprolaktinemiden kaynaklanmadığı yorumunu yapmışlardır<sup>17</sup>. Öte yandan bromokriptin ve kabergoline gibi dopamin agonisti ilaçların romatoid artritli hastalarda tedavide kullanımına dair çalışmalar ve olgu sunumları mevcut olup, bu çalışmalarda dopamin agonistlerinin ileride romatoid artrit tedavisinde yer alacağı iddia edilmektedir<sup>14,18</sup>.

Günümüzde prolaktin ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiye dair en güçlü kanıtlar SLE'li hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir<sup>7</sup>. SLE'li hastaların %15-30' unda hiperprolaktinemi (>20 ng/ml) görülebilmektedir ve bu yükselmiş serum prolaktin seviyeleri hastalık aktivitesi yanında ve ANA ve anti-dsDNA titreleri ile de korelasyon gösterebilmektedir<sup>7,19</sup>.

Lavalle ve arkadaşları 1987 yılında SLE'li 8 erkek hastada yaptıkları çalışmalarında, prolaktin düzeyini yüksek bulmuşlar ve hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir<sup>20</sup>. Moszkorzova ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları



rı çalışmalarında ise SLE hastalarında prolaktin seviyesini sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuş, fakat anti dsDNA varlığı ve spesifik organ tutulumu ile ilişkisi gösterilememiştir<sup>21</sup>. Rezaieyazdi ve arkadaşları 2006 yılında SLE'li 30 hastada prolaktin seviyelerinin yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlardır<sup>22</sup>. Öte yandan SLE'li 63 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, 10 hastada (yani hastaların %15,9'unda) prolaktin seviyeleri yüksek bulunmuş, ancak prolaktin seviyeleri ile hastalığın klinik ve serolojik aktivite kriterleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır<sup>23</sup>.

Lupuslu hasta grupları ile yapılmış çeşitli çalışmalarda prolaktin seviyesini düşürücü etkisi olan dopamin agonistlerinin hastalığı tedavi etmekte etkinliği araştırılmıştır. Walker ve arkadaşları 6 ay boyunca bromokriptin tedavisi verdikleri SLE'li hastalarda hastalık aktivitesinin gerilediğini, ilacın kesilmesi ile birlikte hastalık aktivitesinin tüm hastalarda yeniden arttığını göstermişlerdir<sup>24</sup>. Hrycek ve arkadaşları ise, 20 SLE'li hastaya 6 ay boyunca quinagolid tedavisi vermişler, hastalık aktivitesi ve IL-6 seviyelerinde azalma elde etmişlerdir<sup>25</sup>.

Literatür incelendiğinde, çalışmaların sonuçlarında farklılıklar olmasına rağmen, prolaktin seviyelerinin genel olarak hem RA'da hem de SLE'de hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yükseldiği yorumu yapılabilir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda sistemik organ tutulumu olmayan remisyonlu hastaların değerlendirilmiş olması, bu hastalarda prolaktin seviyelerini sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Her iki hastalık için de hastalık aktivitesinin yüksek olduğu daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalar bu konudaki tartışmaları azaltacak gibi görünmektedir. Hatta bu alanda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar, dopamin agonistlerinin ilerde SLE ve RA'li hastaların tedavisinde kullanılması gereğini gündeme getirebilir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, RA'lı hastaların ESH ve CRP düzeyleri SLE'li hastalardan anlamlı yüksek bulunmuş, serum prolaktin düzeyleri açısından gruplar

arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların sistemik organ tutulumu olmayan remisyonlu hastalar olması sebebiyle prolaktin düzeylerinin yükselmemiş olabileceği yorumu yapılmıştır. Her iki hastalık için de hastalık aktivitesinin yüksek olduğu daha geniş hasta popülasyonlu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K.Biberoğlu, Prof. Dr. G. Süleymanlar; *Temel İç Hastalıkları, Sistemik Lupus Eritematozus*. Ertem Matbaası 2005; sf:2718-2733.
2. Gümüşiş G: *Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit*: Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999, İstanbul, sf: 269-279.
3. Hurd ER *Extraarticular manifestations of RA*. *Semin Arthritis Rheum*. 1979; 8(3):151176.
4. Smith P. *The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat*. *Anat Rec* 1930; 47: 119-29
5. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T. *Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda serum prolaktin seviyesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi*. *Romatizma* 2002; 2; 104-111.
6. De Bellis A, Bizarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. *Prolactin and autoimmunity*. *Pituitary* 2005; 8: 25-30.
7. Chuang E, Molitch ME. *Prolactin and autoimmune diseases in humans*. *Acta Biomed* 2007; 78; Suppl 1: 255-261.
8. Horseman ND, Yu-Lee LY. *Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin and hematopoietic cytokines*. *Endocr Rev* 1994; 15: 627-49.
9. Orbach H, Shonenfeld Y. *Hyperprolactinemia and autoimmune diseases*. *Autoimmune Reviews* 2007; 6(8): 537-42.
10. Tan E, Cohen A, Fries J, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al: *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. *The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
12. *Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*. 41 th World Medical Assembly, Hong Kong, September, 1989.
13. Gerli R, Riccardi C, Nicoletti I, et al. *Phenotypic and functional abnormalities of T lymphocytes in pathological hyperprolactinemia*. *J Clin Immunol* 1987; 7:463-70.
14. Erb N, Pace AV, Delamere JP, Kitas GD. *Control of*

- unremitting rheumatoid arthritis by the prolactin antagonist cabergoline. *British Journ of Rheumatology* 2001; 40: 237-239.
15. Seriole B, Ferretti V, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Serum prolactin concentrations in male patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:258-262.
16. Berczi I. Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. *J Rheumatol* 1993; 20:1095-100.
17. Ram S, Blumberg D, Newton P, Anderson N, Gama R. Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? *Rheumatology* 2004; 43: 1272-74.
18. Figueroa F, Carrion F, Martinez M, Rivero S, Mamani I. Bromocriptine induces immunological changes related to disease parameters in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1022-27
19. Lenos A, Pascoe D, Fraga A, Blanco-Favela F. Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7: 398-403.
20. Lavalle C, Loyo E, Paniagna R. Correlation study between prolactin and androgen in male patients with SLE. *J Rheumatol* 1987; 14: 268-72.
21. Moszkorzova L, Lacinova Z, Marek J, Musilova L, Dohnalova A, Dostal C. Hiperprolactinaemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 807-12.
22. Rezaieyazdi Z, Hesamifard A. Correlation between serum prolactin levels and lupus activity *Rheumatol Int* (2006) 26: 1036-1039.
23. Buskila D, Lorber M, Neumann L, Flusser D, Shoenfeld Y. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:629-32.
24. Walker S, Jacobson J. Neuroendocrine mechanisms in rheumatic diseases: Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 713-36.
25. Hrycek A, Cieslik P, Tustanowski J, Nowak S, Jedynek P. Selected serum cytokines in systemic lupus erythematosus treated with quinagolide. *Lupus* 2001; 10: 424-30.