

Pemfigus Hastalarında Serum Prolaktin Düzeyleri

Mukaddes Kavala*, Şükran Sarıgül**, Ö.Emek Kocatürk*

*Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

**Sağlık Bakanlığı Paşabahçe Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Özet

Prolaktinin (PRL) otoimmünite ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan pemfigusta serum PRL düzeylerinin hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini saptamak amaçlandı. Pemfigus tanısı alan 40 hasta ile 44 kişiden oluşan kontrol grubunda serum PRL düzeyleri immünoassay yöntem ile ölçüldü.

Hiperprolaktinemi, pemfiguslu hastalarda %10.2, kontrol grubunda %0 olarak saptandı (p=0.058). Erkek hastalarda serum PRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmazken (p>0.05), kadın hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Aktivasyon döneminde her iki cinsten serum PRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05, p<0.01). Remisyonadaki kadın ve erkek hastalarla kontrol grubu arasında serum PRL düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Bulgularımız PRL'in pemfigusun patogenezinde rolü olabileceğini ve serum PRL düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prolaktin, Pemfigus

Kavala M, Sarıgül Ş, Kocatürk ÖE. Pemfigus hastalarında serum prolaktin düzeyleri. Türkderm 2006;40(2):52-55

Summary

Background and Design: It has been demonstrated that prolactin has an important role in autoimmunity and autoimmune diseases. The aim of this study was to evaluate the level of prolactin (PRL) in pemphigus patients and its relation with the disease and disease activity.

Materials and Methods: Serum PRL levels were determined by immunoassay methods in 44 patients with pemphigus and in control group of 44 individuals.

Results: Hyperprolactinemia was 10.2% for pemphigus patients versus 0% for healthy controls (p= 0.058). Serum PRL levels of the male patients was not significantly enhanced compared with that found in controls (p>0.05) while the female patients' was statistically significantly increased (p<0.05). Serum PRL levels of male and female patients were significantly increased in active disease compared to control group (p<0.05, p<0.01). Also no significant difference was detected between serum PRL levels of both sexes in inactive disease compared to control group (p>0.05).

Conclusion: Our findings suggest that PRL may play a role in the pathogenesis of patients with pemphigus and there may be a correlation between serum PRL levels and disease activity.

Key Words: Prolactin, Pemphigus

Kavala M, Sarıgül Ş, Kocatürk ÖE. Prolactin levels in patients with pemphigus. Türkderm 2006;40(2):52-55

Pemfigus, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış otoimmün büllöz bir hastalıktır. Antidesmoglein antikorlarının pemfigus lezyonlarına neden olduğu kesin bilinmekle birlikte bu otoantikorların üretimine yol açan immün disfonksiyon henüz tam olarak anlaşılamamıştır¹. PRL, ön hipofiz ve immün hücreleri de içeren çeşitli dokulardan salgılanan bir hormondur ve T ve B lenfositleri ile "natural killer" hücreler,

makrofajlar, nötrofiller, CD34+ hematopoetik hücreler ile antijen sunucu dendritik hücreleri stimule ederek hümmoral ve hüresel yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar²⁻⁵. Yapılan çalışmalarda immünomodülatuar özelliklere sahip olan PRL'in serum düzeylerinin bazı otoimmün hastalıklarda yüksek bulunması, PRL'in bu hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür⁶⁻⁹.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mukaddes Kavala, SB Göztepe EA Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Göztepe / İstanbul
Tel: 0216 566 40 00-1014. e-mail: kavalam@hotmail.com **Alındığı tarih:** 21.07.2005 **Kabul tarihi:** 13.02.2006

Bu çalışmada PRL serum düzeyleri pemfigus hastaları ve kontrol grubunda incelenerek hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Eylül 1997- Şubat 2004 tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji kliniği büllü hastalıklar polikliniğine başvuran klinik, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile pemfigus tanısı konulan 16 erkek ve 33 kadın olmak üzere toplam 49 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet oranı hasta grubu ile uyumlu 44 sağlıklı kişi seçildi. Hastalar görme bozukluğu, amenore, empotans, libido gibi hiperprolaktinemi düşündürülecek şikayetler açısından sorgulandı. Serum PRL düzeyini etkilediği bilinen ilaçları kullananlar ile hipotroidi, böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon gibi hiperprolaktinemiye neden olabilecek durumdaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Pemfiguslu hastalar klinik ve immünfloresan bulgulara göre aktif ve remisyonda olmak üzere ikiye ayrıldı. Direkt ve indirekt immünfloresan incelemeleri (+) olan lezyonlu hastalar aktif; direkt immünfloresan bulgusu (+) ve indirekt immünfloresan incelemesi (-) olan lezyonsuz hastalar ise remisyonda olarak kabul edildi. Epidermiste interselüler IgG birikimi olan olgular immünfloresan açıdan "pozitif" olarak değerlendirildi. Buna göre aktif olan grupta 35 (%37.6), remisyon grubunda 14 (%15.1) hasta saptandı. Hasta ve kontrol grubunda kan örnekleri uyku ve yemekten etkilenmemesi için aç karnına alındı. 49 hasta ile 44 kişilik kontrol grubunun serum PRL düzeyleri DPC Immulite 2000 Prolactin kiti (Katalog no:L2KPR2) kullanılarak immünoassay yöntem ile ölçüldü. Serum PRL düzeyleri kadınlar için 1.9-25 ng/ml, erkekler için 2.5-17 ng/ml olarak kabul edildi. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10 istatistik programı, Student's t, Mann Whitney U, Fisher ki kare testleri kullanıldı. P < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 49 hastanın 16'sı (%32.7) erkek, 33'ü (%67.3) kadın olup, yaş ortalaması 53 idi. Kontrol grubunun ise 14'ü (%31.8) erkek, 30'u (%68.2) kadın idi ve yaş ortalaması 50 olarak bulundu. Hastalar pemfigusun klinik tiplerine göre

değerlendirildiğinde 40'ında pemfigus vulgaris, ikisinde pemfigus foliyaseus, ikisinde seboreik pemfigus, ikisinde paraneoplastik pemfigus, ikisinde pemfigus herpetiformis ve birinde IgA pemfigusu saptandı.

Hiperprolaktinemi hasta grubunda beş (%10.2) hastada izlenirken, kontrol grubundaki bireylerin (%0) hiçbirinde görülmedi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte p değeri anlamlılık sınırında bulundu (p=0.058). Her iki grupta da cinsiyetin doğurduğu fark göz önüne alınarak kadın ve erkekler arasında istatistiksel değerlendirmeler ve karşılaştırmalar cinsiyetleri arasında gerçekleştirildi. Erkek hastalarda ortalama serum PRL düzeyleri 10.03 ± 6.01 ng/mL, kontrol grubunda ise 6.55 ± 1.84 ng/mL olarak bulundu ve sonuçlar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05). Kadın hastalarda ortalama serum PRL düzeyleri 13.39 ± 10.84 ng/mL, kontrol grubunda 7.77 ± 2.66 ng/mL olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo I).

Aktif hasta grubunda ortalama serum PRL düzeyleri kadınlar da 15.76 ± 11.78 ng/mL, erkeklerde 11.49 ± 6.44 ng/mL iken, bu değerler kontrol grubundaki kadınlarda 7.77 ± 2.66 ng/mL, erkeklerde 6.55 ± 1.84 ng/mL olarak saptandı ve sonuçlar arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.01, p<0.05) (Tablo II). Aktivasyon ve remisyondaki hastalar karşılaştırıldığında, remisyondaki erkek hastaların ortalama serum PRL düzeyleri 6.80 ± 3.57 ng/ml iken, aktivasyondaki hastaların 11.49 ± 6.44 ng/ml olduğu ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05). Kadınlarda ise remisyonda 7.04 ± 2.94 ng/mL olan ortalama serum PRL değeri aktivasyonda 15.76 ± 11.78 ng/mL olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01) (Tablo III). Remisyondaki kadın ve erkek hastalarla kontrol grubu arasında ortalama serum PRL düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo IV).

Tartışma

Polipeptid yapıda bir hormon olan PRL'nin salınımı egzersiz, cerrahi ve psikolojik stres, meme başı stimülasyonu, gebelik, hipotiroidi, östrojen ve bazı ilaçlarla artar. PRL salgı bezlerinin diferansiyasyonu ile meme epiteli, pankreatik beta hücreler, astrositler, anterior pituitar hücreler, adipositler ve T hücrelerinin proliferasyonunu düzenler. PRL fizyolojik ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumlarda hümoral ve

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin (ng/mL)	Hasta grubu		Kontrol grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kadın	13.39	10.84	7.77	2.66	0.032
Erkek	10.03	6.01	6.55	1.84	0.070

Tablo II: Aktif hasta ve kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin (ng/mL)	Aktif hasta grubu		Kontrol grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kadın	15.76	11.78	7.77	2.66	0.002
Erkek	11.49	6.44	6.55	1.84	0.013

SS: Standart sapma, P: Olasılık değeri

hücrel yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. İmmünolojik etkilerini B lenfositler tarafından üretilen antikor yapımını artırarak, T lenfositleri, natürel killer hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve antijen sunucu dendritik hücreleri stimüle ederek gösterir²⁻⁶. PRL, T lenfositler ve natürel killer hücrelerinden B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonuna neden olan çeşitli sitokinlerin yapım ve salınımını artırır²⁵. Yapılan çalışmalarda PRL'nin hiperprolaktinemili hastalarda otoantikörlerin varlığını etkileyebileceği bildirilmiştir¹⁰. Ayrıca greft rejeksiyonu, multiple skleroz ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda da serum PRL düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur^{7,8}.

Literatürde otoimmün büllöz hastalıklarla PRL ilişkisini inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır⁹. Barzegari ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada otoimmün büllöz hastalığı olan 44 hastada serum PRL düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmış ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada bu hastalarda hiperprolaktinemi prevalansının %16 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise kadın hastalarla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken erkek hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastalarımızda hiperprolaktinemi prevalansı da istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu ($p=0.058$).

SLE'li hastalarda hiperprolaktinemi prevalansının yüksek olduğu, kontrollerden daha yüksek bulunan serum PRL düzeylerinin hastalık aktivitesi ve antikor titresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir^{2,7,11}. SLE'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise PRL'nin immünglobulin ve anti-dsDNA sentezini indüklediği gösterilmiştir¹⁰. Pemfigus ve SLE otoimmün özellikte iki hastalık olup, patogeneplerinde otoantikör sentezi söz konusudur. Ayrıca pemfigusun klinik bir varyantı olan pemfigus eritematozusta erken lezyonlar klinik olarak SLE'ye benzer ve hastaların %30'unda ANA pozitifliği izlenir. SLE'nin etyolojisinde pemfigusa benzer şekilde kalıtsal faktörlerle birlikte ultraviyole maruziyeti, viral enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır¹². SLE ile pemfigus eritematozus, dermatitis herpetiformis ve büllöz pemfigoid gibi büllöz hastalıklar arasında ilişki olabileceğine dair anektodlar da mevcuttur¹³. Ayrıca SLE'de pemfigus-

da olduğu gibi Th2 sitokinler hastalıkta rol oynamaktadır. Bu nedenle bu iki hastalığın fizyopatolojik açıdan da ortak bazı yönleri söz konusu olabilir^{1,5,14}.

Çalışmamızda aktif pemfiguslu kadın hastalarda serum PRL düzeyleri kontrol ve remisyon grubundakilerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif hasta grubundaki erkeklerin serum PRL düzeyleri ise kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı, remisyon grubuyla ise anlamsız bulunmuştur. Erkek hastalar arasında kadın hastalarda görüldüğü gibi serum PRL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmaması, PRL'in pemfigus patogeneplerinde kadın hastalarda erkeklere göre daha önemli olabileceğini düşündürülebilir. Çalışmamızın sonuçları SLE'li hastalarla yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde PRL'in sadece hastalığın patogeneplerinde rolü olmadığını, aynı zamanda PRL düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir^{2,7,11}. Remisyon ve kontrol grubu arasında serum PRL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmaması remisyondaki hastalarda PRL düzeylerinin normal kişilerdeki değerlere yakın olabileceği düşüncemizi destekler niteliktedir.

Pemfigus tedavisinde adjuvan olarak kullanılan siklosporinin T lenfositler üzerinde bulunan PRL reseptörlerine bağlandığı ve immünsupresif etkisini PRL ile yer değiştirerek gösterebileceği ileri sürülmüştür^{15,16}. Ancak bizim çalışmamızda tedavi altındaki hastalarımızın hiçbiri siklosporin kullanmadığından hastaların serum PRL düzeylerinde ilaca bağlı bir azalma olasılığı söz konusu değildi. PRL ve HLA antijeni (human leukocyte antigen) genlerinin altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde lokalize olmaları, PRL ve pemfigus arasında olası başka bir ilişkiyi düşündürmektedir². Bu iki genin aynı kromozom üzerinde yer alması ve pemfigusta bazı HLA antijenlerinin sık görülmesi bu hastalıkla PRL arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürülebilir¹⁷.

Çalışmamız, immünmodülatuar bir hormon olan PRL ve pemfigus arasında bir ilişki olabileceğini ve serum PRL düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda öncü sayılabilecek çalışmamızın pemfigus alt grupları ve antikor titrasyonları da incelemek daha büyük hasta gruplarıyla yapılması PRL'in pemfigus ve diğer otoimmün hastalıkların patogeneplerindeki rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Tablo III: Aktif hasta ve remisyon grubunda ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin (ng/mL)	Aktif hasta grubu		Remisyon grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kadın	15.76	11.78	7.04	2.94	0.007
Erkek	11.49	6.44	6.80	3.57	0.090

SS: Standart sapma, P: Olasılık değeri

Tablo IV: Remisyon ve kontrol grubunda ortalama serum PRL düzeyleri

Prolaktin (ng/mL)	Remisyon grubu		Kontrol grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kadın	7.04	2.94	7.77	2.66	0.402
Erkek	6.80	3.57	6.55	1.84	0.964

SS: Standart sapma, P: Olasılık değeri

Kaynaklar

1. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus: Diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999; 282:572-76.
2. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR: Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):360-364.
3. Yu-Lee LY: Prolactin Modulation of Immune and Inflammatory Responses. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:435-455.
4. Doğusan Z, Hooghe R, Verdood P, Hooghe-Peters EL: Cytokine-like effects of prolactin in human mononuclear and polymorphonuclear leukocytes. *J Neuroimmunol* 2001;120(1-2):58-66.
5. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G: Prolactin in autoimmunity and anti-tumor defence. *J Neuroimmunol* 2000;109:47-55.
6. Jacobi AM, Rohde W et al: Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001;60:242-247.
7. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R: Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus - association with disease activity. *J Rheumatol* 2001;28:2216-2221.
8. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe R, Hooghe-Peters EL: Prolactin, growth hormone and immune system in humans. *Cell Mol Life Sci* 1998;54:1102-1108.
9. Barzegari M, Chamse DS, Kiafar: Comparison of serum prolactin levels between autoimmune skin patients and a control group. 20th World Congress of Dermatology, Paris, France, July 1-5, 2000.
10. Gutierrez MA, Molina JF, et al: Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:229-235.
11. Chang DM, Chang CC, Kuo SY, Chu SJ, Chang MI: Hormonal profiles and immunological studies of male lupus in Taiwan. *Clin Rheumatol* 1999;18(2):158-162.
12. Odom BO, James W, Berger T: Chronic blistering dermatoses. *Andrew's Diseases of the Skin*. 9. Baskı. Philadelphia, Saunders Company, 2000;574-605.
13. Sontheimer RD: Lupus erythematosus. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. 5th ed. New York, Mc Graw Hill, 1999;1993-2009.
14. Eming R, Budinger L, Riechers R, Christensen O, Bohlen H, Kalish R, Hertl M: Frequency analysis of autoreactive T-helper 1 and T-helper 2 cells in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay. *Br J Dermatol* 2000;143(6):1279-1282.
15. Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, Gomez-Sanchez C, Silveria LH, Martinez-Osuna P: Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20(5):273-284.
16. Hiestand PC, Mekler P, Nordman R, Grieder A, Permmongkol C: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action of cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(8): 2599-2603.
17. Singer KH: Pathogenesis of autoimmunity in pemphigus. *Ann Rev Immunol* 1985;3:87-108.