

## مقایسه سطح پرولاکتین سرم در بیماران مبتلا به لوپوس با افراد سالم

زهرا ذاکری<sup>1</sup>؛ بهزاد نارویی<sup>2\*</sup>؛ عبدالصمد شیخزاده<sup>2</sup>؛ افشین نجاتی افخم<sup>3</sup>؛ محمد قاسمی راد<sup>4</sup>

### چکیده

زمینه: مجموعه شواهد اخیر نشان می‌دهد که پرولاکتین، یک تنظیم‌کننده مهم سیستم ایمنی است و در بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوز سیستمیک، نقش ایفا می‌کند. در مطالعه حاضر، میزان هیپرپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به لوپوس شهر زاهدان با گروه کنترل، مقایسه و ارتباط احتمالی آن با سطح فعالیت بیماری ارزیابی شد.

روش‌ها: در یک مطالعه مورد شاهدهی، سطح پرولاکتین سرم در 40 زن مبتلا به لوپوس (12 نفر لوپوس فعال و 28 نفر لوپوس غیرفعال) و 40 زن سالم اندازه‌گیری شد. فعالیت کلینیکی و سرولوژیکی بیماری با استفاده از معیار SLEDAI برای هر بیمار اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری سرولوژیکی Anti ds DNA، C<sub>3</sub>، C<sub>4</sub> و CH<sub>50</sub> به روش ELISA انجام شد. سطح پرولاکتین بین دو گروه، مقایسه و ارتباط آن با میزان فعالیت بیماری بررسی شد.

یافته‌ها: میزان هیپرپرولاکتینمی (PRL>25µg/l) در 7 بیمار و 2 نفر از گروه کنترل وجود داشت. اختلاف معناداری میان دو گروه لوپوس و کنترل از نظر میزان هیپرپرولاکتینمی یافت نشد. تعداد بیماران لوپوسی که هیپرپرولاکتینمی داشتند در دو گروه لوپوس فعال (SLEDAI>10) و غیرفعال، به ترتیب 6 و 1 نفر و از لحاظ آماری معنادار بود (p<0/05).

نتیجه‌گیری: هیپرپرولاکتینمی در درصد قابل توجهی از بیماران لوپوسی دیده شد. یک ارتباط مشخص بین فعالیت بیماری لوپوس و هیپرپرولاکتینمی وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: هیپرپرولاکتینمی، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، فعالیت بیماری

«دریافت: 1388/5/11 پذیرش: 1388/10/9»

1. گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

2. مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

3. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

4. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.

\* عهده‌دار مکاتبات: زاهدان، بزرگراه خلیج فارس، بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، طبقه دوم، مرکز توسعه تحقیقات بالینی

Email: b\_narouie@yahoo.com

دورنگار: 0541\_3414103

### مقدمه

هیچ‌گاه به‌طور کامل و دایم درمان نمی‌شود ولی با درمان‌های موجود که همگی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی هستند، کنترل و در مواردی به‌طور موقت بهبود یافته و ناپدید می‌گردد (1).

مطالعات متعدد اخیر، نقش احتمالی پرولاکتین را به‌عنوان یک تنظیم‌کننده سیستم ایمنی نشان می‌دهد. پرولاکتین ممکن است هم در تنظیم پاسخ‌های با واسطه سلولی و هومورال و هم در بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس نقش داشته‌باشد (1). پرولاکتین توسط لنفوسیت‌های

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری با تظاهرات مختلف و درگیری اعضاء مختلف بدن از جمله کلیه، سیستم عصبی مرکزی، عروق، مفاصل و پوست است که در نتیجه وجود آنتی‌بادی علیه هسته سلول‌ها ایجاد می‌گردد. علت ایجاد بیماری لوپوس مشخص نیست. ولی وجود استعداد ژنتیکی و برخورد با استرس‌های محیطی، باعث خروج سیستم ایمنی بدن از تعادل و ساخت آنتی‌بادی‌ها و بروز تظاهرات بالینی می‌گردد. این بیماری

می کند (17-19).

بر اساس این مطالعات، ما نیز تصمیم گرفتیم تا سطح پرولاکتین سرم در بیماران مبتلا به لوپوس را در زاهدان با گروه کنترل مقایسه کنیم و ارتباط احتمالی آن را با سطح فعالیت بیماری مشخص نماییم.

### مواد و روش ها

در یک مطالعه مورد شاهدهی از ابتدای اسفندماه سال 1384 تا انتهای دی ماه سال 1385، تعداد 40 بیمار مبتلا به لوپوس (12 نفر لوپوس فعال و 28 نفر لوپوس غیرفعال) و 40 فرد غیرمبتلا به لوپوس با روش نمونه گیری غیراحتمالی آسان با نمونه های در دسترس انتخاب و بررسی شدند. گروه مورد بیمارانی بودند که برحسب معیارهای سال 1997 ACR، لوپوس قطعی داشتند و برای درمان و پیگیری به کلینیک های روماتولوژی شهر زاهدان مراجعه می کردند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد ذیل بود: داشتن شرایط فیزیولوژیک بالا برنده سطح پرولاکتین سرم، ابتلا به بیماری شناخته شده ای که باعث هیپرپرولاکتینمی گردد و مصرف دارویی که باعث افزایش سطح پرولاکتین شود.

گروه مورد، بیماران قبلاً تشخیص داده شده لوپوس بودند و متوسط دوره بیماری از زمان تشخیص، حدود 30 ماه بود. گروه کنترل نیز از بین همراهان بیماران مراجعه کننده به کلینیک های داخلی و افرادی کاملاً سالم انتخاب شدند. سالم بودن آنها بر اساس شرح حال و نداشتن معیارهای کرایتریای تشخیصی لوپوس تأیید شد. معیارهای خروج از مطالعه برای گروه شاهد نیز اعمال شد. گروه شاهد از نظر سنی و جنسی با بیماران مشابه سازی شدند. جمع آوری اطلاعات از طریق مصاحبه، معاینه، ارزیابی های پاراکلینیکی و تکمیل فرم پرسشنامه بیماران انجام گرفت. میزان فعالیت بیماری لوپوس برحسب معیارهای Toronto (SLEDAI Score) محاسبه و به صورت عددی بین 0-97 بیان شد.

اندازه گیری پرولاکتین بیماران و گروه کنترل از طریق

B و T ساخته می شود (2) همچنین گیرنده هایی برای پرولاکتین در سطح سلولی شان وجود دارد که با مجموعه گیرنده های رشد و عوامل تمایز در ارتباط هستند (3). علاوه بر آن پرولاکتین، ظهور گیرنده های IL-2 در لنفوسیت ها را القاء می کند. از این مطالعات چنین استنباط می شود که پرولاکتین برای القای پاسخ ایمنی در لنفوسیت ها لازم است و یک اثر تنظیم کننده ایمنی دارد (4). مطالعات اخیر نشان می دهد که در حدود 11-40 درصد از بیماران لوپوسی، میزان پرولاکتین سرم بالاتر از حد طبیعی دارند (5). لاوال (Laval) اولین محقق بود که در سال 1987 درباره ارتباط بین پرولاکتین و لوپوس تحقیق کرد در مطالعه او بیماران خانم با فعالیت شدید لوپوس، سطوح پرولاکتین سرم بالایی داشتند (6). بعدها مطالعات زیادی در بیماران لوپوسی انجام شد که نشان از شیوع بالای هیپرپرولاکتینمی در آنان داشت (5-16) مشخص شد که در تعداد زیادی از این افراد با پرولاکتین بالا میزان فعالیت بیماری از درجه بالاتری در قیاس با افرادی که سطوح نرمال پرولاکتین دارند، برخوردار است (7-10 و 14).

در بررسی های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، به دنبال وجود میکروآدنوم در هیپوفیز مشخص شده است که این افراد دچار علائم خفیف تا متوسط لوپوس به صورت حساسیت به نور، دردهای مفصلی، ضایعات پوستی و ریزش مو شدند. این یافته ها دلیلی بر نقش پرولاکتین در پاتوژنز این بیماری بود (7). همچنین تحقیقات نشان داده است که در مایع CSF افراد لوپوسی با درگیری CNS، IL-6 به مقادیر زیاد یافت می شود این افراد در ادرار و سرم خود سطوح بالایی از پرولاکتین داشته و بیماری فعالی را تجربه کردند (8).

در چندین تحقیق بالینی که در زمینه درمان بیماران لوپوسی انجام شد از بروموکریپتین برای کاهش سطح پرولاکتین سرم استفاده شد. نتایج این تحقیقات نشان داد که همراه با کاهش سطح پرولاکتین، میزان فعالیت بیماری نیز کاهش و پس از قطع آن، بیماری دوباره عود پیدا

مدت بیماری  $30/025 \pm 25/4$  ماه (دامنه 1-120 ماه) بود. گروه کنترل را تعداد 40 زن سالم با تشابه سنی تشکیل می داد. میانگین سنی ایشان  $26/77 \pm 4/9$  سال بود که تفاوت معناداری با میانگین سنی بیماران نداشت ( $P=0/129$ ). میزان هیپرپرولاکتینمی (پرولاکتین بالای 25 میکروگرم در لیتر) در گروه بیماران، 17/5 درصد و در گروه کنترل، 5 درصد بود (جدول 1). از نظر سطح پرولاکتین سرم میان بیماران لوپوس و گروه کنترل، اختلاف معناداری وجود نداشت هرچند که درصد هیپرپرولاکتینمی بیماران در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود.

بیماران از لحاظ سطح پرولاکتین به دو گروه نرمال و هیپرپرولاکتینمیک تقسیم شدند. 33 نفر از بیماران، پرولاکتین نرمال و 7 نفر نیز پرولاکتین بالا داشتند. در ضمن، 12 نفر (30%) از گروه بیماران تحت بررسی، بیماری فعال ( $SLEDAI > 10$ ) داشتند (جدول 2). برای تعیین اختلاف سنی و مدت متوسط بیماری در بیماران با پرولاکتین بالا و نرمال از آزمون T مستقل استفاده شد که اختلاف آن‌ها معنادار نبود، هرچند که میانگین سنی بیماران با پرولاکتین بالا پایین تر و مدت متوسط

روش ELISA و در یک آزمایشگاه معتبر انجام شد. نمونه گیری از هر دو گروه در شرایط بدون استرس و پس از حدود 20 دقیقه استراحت و با گرفتن 2-3 سی سی خون در حالت ناشتا با سرنگ شماره 5 انجام شد.

اندازه گیری های سرولوژیک (Anti ds DNA Ab, C3, C4) به روش ELISA انجام شد و برای این اندازه گیری، خون بیماران سانتریفوژ شده و پس از حداکثر 12 ساعت نگهداری سرم در  $20^{\circ}C$  به آزمایشگاه فرستاده می شد.

اعتبار مالی این پروژه توسط کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تأمین شده است. در طی این بررسی به مشخصات افراد اشاره ای نشده و کلیه اطلاعات ایشان محرمانه باقی ماند. داده های حاصل با نرم افزار SPSS 15 و با استفاده از آزمون های کای دو و T مستقل در سطح معناداری 0/05 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### یافته ها

این تحقیق بر روی تعداد 40 بیمار لوپوسی زن انجام شد. میانگین سنی این بیماران  $27/9 \pm 8/2$  سال و متوسط

جدول 1- توزیع فراوانی بیماران لوپوسی و گروه کنترل برحسب سطح پرولاکتین

گروه	پرولاکتین بالا		پرولاکتین نرمال		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
لوپوس	7	17/5	33	82/5	40
کنترل	2	5	38	95	40
کل	9	11/3	71	88/8	80

جدول 2- مشخصات بیماران برحسب سطح پرولاکتین سرم

P value	پرولاکتین بالا	پرولاکتین نرمال	مشخصات بیماران
—	7	33	تعداد
0/1	$24/33 \pm 4/41$	$27/71 \pm 7$	میانگین سنی (سال)
0/2	$19/1 \pm 23/8$	$32/33 \pm 25/49$	مدت متوسط بیماری (ماه)
0/001	85/7	18/18	درصد بیماران با بیماری فعال

بیماری‌شان کم‌تر از گروه بیماران با پرولاکتین نرمال بود. بیماران با پرولاکتین نرمال، تنها 18/18 درصد بیماری فعال داشتند در حالی که 85/7% بیماران با پرولاکتین بالا بیماری فعال داشتند (p=0/05). درصد بیماران لوپوسی که سطح پرولاکتین آن‌ها بالاتر از حد نرمال بود در دو گروه لوپوس فعال و غیرفعال، به ترتیب 50 (6 نفر) و 3/57 درصد (1 نفر) بود. بین فعالیت بیماری لوپوس و سطح پرولاکتین ارتباط معنادار بود (p<0/05) (جدول 3). همچنین تظاهرات بالینی بیماری لوپوس در دو گروه بیماران با پرولاکتین بالا و نرمال مقایسه شد (جدول 4).

جدول 3 - توزیع فراوانی بیماران لوپوسی برحسب فعالیت بیماری و سطح پرولاکتین

فعالیت‌های بیماران	پرولاکتین بالا		پرولاکتین نرمال		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
لوپوس فعال	6	50	6	50	12	30
لوپوس غیرفعال	1	3/57	27	96/4	28	70
جمع	7	17/5	33	82/5	40	100

جدول 4 - یافته‌های بالینی و درگیری اعضاء در افراد لوپوسی با پرولاکتین نرمال و پرولاکتین بالا

P value	پرولاکتین بالا		پرولاکتین نرمال		یافته‌های بالینی
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
0/0001	6	85/7	3	9/1	درگیری کلیه §
	1	14/3	30	90/9	ندارد
0/323	1	14/3	1	3	درگیری CNS
	6	85/7	32	97	ندارد ¶
0/448	1	14/3	2	6/1	واسکولیت ¥
	6	85/7	31	93/9	ندارد
0/6	2	28/6	10	30/3	آرتريت
	5	71/4	23	69/7	ندارد
0/052	4	57/1	6	18/2	درگیری پوستی
	3	42/9	27	81/8	ندارد ψ
0/364	1	14/3	10	30/3	ريزش مو
	6	85/7	23	69/7	ندارد
0/4	1	14/3	2	6/1	زخم‌های مخاطی
	6	85/7	31	93/9	ندارد φ

§ تشنج، سایکوز، تغییرات بینایی، CVA جدید و...

ψ New Rash

§ Cast پوری، هماچوری، پروتئینوری جدید

¥ پوست، اسهال خونی، هموپتزی، نوروپاتی و...

φ دهان، بینی، ادراری - تناسلی و...

بود. تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر سطح پرولاکتین وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

منشأ پرولاکتین زیاد سرم در بیماران با SLE هنوز کاملاً مشخص نشده است. لنفوسیت‌های بیماران با لوپوس فعال ممکن است میزان زیادی پرولاکتین تولید کند. این مسأله مشخص شده که لنفوسیت‌های انسان، ظرفیت تولید پرولاکتین را دارا هستند و عقیده بر این است که این پرولاکتین می‌تواند به‌طور موضعی به‌طریقه اتوکراین یا پاراکراین، باعث تحریک تزايد لنفوسیت‌ها گردد (21).

گزارش‌های متناقض زیادی درباره هیپرپرولاکتینمی و ارتباط آن با فعالیت کلینیکی و سرولوژیکی بیماری منتشر شده است (جدول 6) در مطالعه فرانسیسکو بلانکو و همکارانش در سال 1999 یک بررسی بر روی گزارش‌های ارایه‌شده در خصوص ارتباط بین فعالیت لوپوس و سطح پرولاکتین انجام شد. آن‌ها 5 مقاله را انتخاب و نتایج آن‌ها را مقایسه کردند از بین این 5 مطالعه، تنها یک مقاله رابطه‌ای بین افزایش سطح پرولاکتین و افزایش فعالیت بیماری لوپوس را نشان داده بود (22).

همچنین این اختلاف ممکن است مربوط به ایزوفورم‌های متفاوت پرولاکتین سرم باشد (23).

نتایج نشان داد که درگیری کلیه (شامل پیوری هماچوری، کیست و یا پروتئین اوری جدید) در گروه پرولاکتین بالا 85/7 درصد و در گروه پرولاکتین پایین 9/9 درصد است این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود ( $p < 0/05$ ). میزان درگیری CNS، واسکولیت، درگیری پوستی و زخم‌های مخاطی نیز در گروه بیماران با پرولاکتین بالا بیشتر از گروه مقابل بود هرچند که تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد. در مقابل آرتريت و ریزش مو در گروه بیماران با پرولاکتین نرمال، بیشتر دیده شد اما تفاوت معناداری با گروه بیماران با پرولاکتین بالا نداشت. مقایسه بین یافته‌های سرولوژیکی و هماتولوژیکی نشان داد که مقادیر پائین کمپلمان و Anti dsDNA Ab غیرطبیعی در گروه بیماران با پرولاکتین بالا از شیوع بیشتری برخوردار بود هرچند که تفاوت معناداری وجود نداشت تغییرات هماتولوژیکی (ترمبوسیتوپنی و لکوپنی) در دو گروه تقریباً یکسان بود (جدول 5).

#### بحث

میزان هیپرپرولاکتینمی در دو گروه لوپوس فعال و غیرفعال (براساس SLEDAI)، به ترتیب 50 و 3/57 درصد

جدول 5- یافته‌های سرولوژیکی و هماتولوژیکی در بیماران با پرولاکتین نرمال و پرولاکتین بالا

P value	پرولاکتین بالا		پرولاکتین نرمال		یافته‌ها
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
0/052	4	57/1	6	18/2	دارد
	3	42/9	27	81/8	ندارد
0/297	5	71/4	17	51/5	دارد
	2	28/6	16	48/5	ندارد
—	2	28/6	0	0	دارد
	5	71/4	33	100	ندارد
0/6	1	14/3	4	12/1	دارد
	6	85/7	29	87/9	ندارد

جدول 6 - مطالعات انجام شده بر روی سطح پرولاکتین سرم و لوپوس

مؤلفین	درصد هیپرپرولاکتینمی در بیماران لوپوس	ارتباط با فعالیت بیماری
Lavalle et al (6)	85/7	نامشخص
Jara et al (7)	22/2	بله
Buskila et al (12)	15/9	خیر
Neidhart (15)	30	نامشخص
Pacilio et al (14)	30/6	بله
Rovenskg et al (16)	31	خیر
Jimena et al (11)	27/7	خیر
Miranda et al (9)	42	بله
Mok et al (13)	13	خیر
Jacobi et al (8)	28/3	بله
Vera- Lastra Oet al (10)	69/7	بله

معناداری بین سطح کمپلمان و تیتراهای Anti dsDNA Ab در دو گروه بیماران وجود ندارد ( $p > 0/05$ ). در بیشتر مطالعات، درصد بیماران لوپوسی که هیپرپرولاکتینمی داشتند قابل توجه بوده ولی فقط تعداد محدودی از محققین، ارتباط مثبت بین هیپرپرولاکتینمی و فعالیت بیماری را گزارش کرده اند (جدول 6). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که 17/5 درصد از بیماران لوپوسی مورد بررسی، پرولاکتین بالا دارند که در مقایسه با گروه کنترل، 5 درصد بیشتر بوده اما این تفاوت معنادار نبود. سایر مطالعات انجام شده در این زمینه هیپرپرولاکتینمی را در 40-11 درصد بیماران گزارش کرده اند و نتایج حاضر نیز در همین حدود است.

### نتیجه گیری

با نگاه کلی به نتایج این تحقیق و سایر تحقیقات مشابه در این زمینه می توان نقش کلیدی پرولاکتین را در فعال کردن بیماری لوپوس خاطر نشان کرد. پیشنهاد می شود که آزمایش پرولاکتین سرم هم در بیماران لوپوسی تازه تشخیص داده شده و هم در فاز فعال بیماری، به خصوص در موارد با درگیری کلیه انجام گردد و در

مطالعات بیشتری درباره ارتباط بین فعالیت بیماری و وجود ایزوفورم های خاص پرولاکتین سرم لازم است. در مطالعه حاضر این تفاوت لحاظ نشده است و در خصوص ایزوفورم های پرولاکتین نمی توان اظهار نظر کرد. اخیراً اتوآنتی بادی های علیه پرولاکتین در بیماران لوپوسی نشان داده شده است. بیماران لوپوسی با هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک و اتوآنتی بادی های علیه پرولاکتین در مقایسه با بیماران هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک و بدون اتوآنتی بادی های علیه پرولاکتین، فعالیت کلینیکی و سرولوژیکی کمتری داشته اند. این دلیل پیشنهاد می کند که اتوآنتی بادی های علیه پرولاکتین می تواند باعث تخفیف فعالیت بیولوژیکی بیماری گردد و همچنین می تواند روشن کند که چرا بعضی از مطالعات نتوانسته است ارتباطی بین سطوح پرولاکتین سرم و فعالیت بیماری در بیماران لوپوسی پیدا کند. این مسأله نیاز به مطالعات وسیع تری دارد (24 و 25).

در مطالعه ما میزان ریزش مو در گروه با پرولاکتین نرمال بیشتر از گروه با پرولاکتین بالا بود که شاید به علت استفاده بیشتر از هیدروکسی کلروکین در این گروه باشد. یافته های سرولوژیکی مطالعه حاضر نشان داد که اختلاف

پرولاکتین بالا در مقایسه با گروه پرولاکتین نرمال با انجام مطالعاتی دیگر، میزان هیپرپرولاکتینمی در دو گروه گلومرولونفریت لوپوسی و گلومرولونفریت با علت‌های دیگر با هم مقایسه گردد تا مشخص شود افزایش این میزان به‌علت فعالیت لوپوس است یا به‌علت خود گلومرولونفریت.

صورت بالا بودن سطح پرولاکتین از داروهای کاهنده سطح پرولاکتین در جهت کنترل و درمان بیماری لوپوس استفاده گردد. روشن است که این کار نیازمند تحقیقات بیشتر و در خصوص اثر این درمان بر میزان فعالیت بیماری است. همچنین پیشنهاد می‌شود با توجه به اختلاف فاحش درگیری کلیه در گروه لوپوسی‌های با

## References

- Berczi I, Nagry E, de Toledo SM, Matusik RJ, Friesen HG pituitary hormones regulate c-myc and DNA synthesis in lymphoid tissue. *J Immunol* 1991; 146 (7): 2201-6.
- Gagnerault MC, Touraine P, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol* 1993; 150(12): 5673-81.
- Chikanaza IC, Panayi GS, Hypothalamic- pituitary mediated modulation of immune function: prolactin as a neuroimmune peptide. *Br J Rheumatol* 1991; 30(3): 203-7.
- DiMattia GE, Gellersen B, Bohnet HG, Friesen HG, A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinology* 1988; 122(6): 2508-17.
- Miranda JM, Prieto RE, Paniagua R, Garcia G, Amato D, Baile L, et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998; 7(6): 378-91.
- Lavalle C, Loyo E, Paniagua R, Bemude Herrera J, Greaf A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14(2): 268-72.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyei J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(10): 748-56.
- Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001; 10(8): 554-61.
- Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveirar LH, Martinez- Osuma P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1992; 303(4): 222-6.
- Vera- Lastra O, Medez C, Jara LJ, Cisneros M, Medina G, Ariza R, et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus; Effect of conventional treatment. *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2140-6.
- Jimena P, Aguirre MA, Lopez-Curbelo A, de Andres M, Garcia- Courtney C, Curado MJ. Prolactin levels in patient with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus* 1998; 7(6): 383-6.
- Buskila D, Lober M, Neumann L, Flusser D, Shoenfeld Y. No correlation between prolactin level and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23(2): 629-32.
- Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25(5): 2357-63.
- Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, DiCarlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2001; 28(10): 2216-21.
- Neidhart M. Elevated serum prolactin / cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1996; 23(3): 476-81.
- Rovensky J, Jurankova E, Rauova L, Blazickova S, Lukac J, Veselkova Z, et al. Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24(12): 2330-4.
- McMurray AW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22(11): 2084-91.
- Alvarez- Nemegyei J, Cobarrubias- Cobos A, Escalante- Triay F, Sosa- Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptin in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7 (6): 414-9.
- McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31(1): 21-32.
- Kasper DL, Harrison TR. Harrison's principles of internal medicine, rheumatology, disorders of the anterior pituitary, 16<sup>th</sup> ed, New York: McGraw-Hill, Medical Pub 2005; 2084-5.

21. Mendes L , Alcocer-Varela J, Parra A, Leva-Zavala A, de la Cruz DA, Alarcon-segovia D, et al. Neuroendocrn dopaminergic regulation of prolactin release in systemic lupus erythematosus: a possible role of lymphocytic-derived prolactin. *Lupus* 2004; 13(1): 45-53.
22. Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, Leaños-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus influence of power *J Rheumatol* 1999; 26(1): 55-9.
23. Garcia M, Colombani-Vidal ME, Zylbersztein CC, Testi A, Marcus J, Arturi A, et al. Analysis of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic lupus erythematosus *Lupus* 2004; 13(8): 575-83.
24. Blanco-Favela F, Chavez-Rueda K, Leanos-Miranda A. Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 2001; 10(10): 757-61.
25. Leanos A, Pascoe D, Fraga A, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia *Lupus* 1998; 7(6): 398-403.