

Menstrual Siklus ve C-Reaktif Protein

C-REACTIVE PROTEIN AND THE MENSTRUAL CYCLE

Dr. Simin ROTA,^a Dr. Erkan ALATAŞ,^b Dr. Başak YILDIRIM^b

^aBiyokimya AD, ^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

Özet

Amaç: Kadınlarda serum C-reaktif protein (CRP) düzeyinin, menstrual siklus döneminde hormon düzeylerine bağlı değişiklik gösterip göstermediğini incelemek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 20-35 yaş arası 17 sağlıklı, düzenli menstrual siklusa sahip kadınlar alındı. Siklusun belli dönemlerinde (1-2. gün-foliküler dönem başlangıcı, 7-9. gün-foliküler dönem, 13-15. gün-midsiklus, 22-24. gün-luteal dönem) olmak üzere 4 kere kan alındı. Elde edilen serumlardan FSH, LH, E₂, progesteron ve yüksek duyarlı CRP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Menstrual siklus boyunca tüm dönemler karşılaştırıldığında, dönemler arasında CRP düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. CRP'nin bazal median değeri 0.05 mg/dL (0.01-1.17 mg/dL), folliküler dönemde 0.06 mg/dL (0.01-1.15 mg/dL), midsiklusta 0.06 mg/dL (0.02-4.42 mg/dL) ve luteal dönemde ise 0.05 mg/dL (0.01-0.13 mg/dL) idi. İkili karşılaştırmalarda ise luteal dönemdeki CRP değerleri ile folliküler dönem (p= 0.032) ve midsiklus (p= 0.005) değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Luteal dönemdeki CRP düzeyi ile bu dönemdeki E₂ düzeyi (r= 0.484) (p= 0.049) ve midsiklustaki progesteron düzeyi (r= 0.546) (p= 0.023) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olan CRP düzeyinin menstrual siklusun evrelerinde değişmediği saptanmıştır. Bu nedenle kadınlarda CRP düzeylerinin ölçümü menstrual siklusun herhangi bir döneminde yapılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Menstrual siklus, C-reaktif protein

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:6-9

Abstract

Objective: To investigate the changes in serum C-reactive protein (CRP) levels in women during the menstrual cycle with respect to various hormone levels.

Material and Methods: Seventeen healthy women between 20-35 years of age with regular menstrual cycles were included in the study. Blood was taken during the following 4 specific cycle phases: 1-2nd day (beginning of follicular phase), 7-9th day (follicular phase), 13-15th day (mid-cycle), 22-24th day (luteal phase). Serum follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂), progesterone and high sensitive CRP levels were measured.

Results: During the menstrual cycle, there was no significant difference in CRP levels among phases. The base median level of CRP was 0.05 mg/dL (0.01-1.17 mg/dL), in the follicular phase 0.06 mg/dL (0.01-1.15 mg/dL), in mid-cycle 0.06 mg/dL (0.02-4.42 mg/dL) and in the luteal phase 0.05 mg/dL (0.01-0.13 mg/dL). However, there was a significant correlation between CRP and E₂ levels during the luteal phase (r= 0.484; p= 0.049) and progesterone levels in mid-cycle (r= 0.546; p= 0.023).

Conclusion: During the menstrual cycle, CRP levels, which when high constitute a cardiovascular risk factor, displayed no significant alterations. CRP levels can be measured in all phases of the menstrual cycle.

Key Words: Menstrual cycle, C-reactive protein

Multifaktöriyel etkenlerin sorumlu olduğu ateroskleroz patogeneğinde inflamasyon önemli bir komponenttir.¹ Sistemik veya lokal inflamasyon multipotent proinflamatuvar

sitokinlerin salınımına (ör: interlökin-1 (IL-1) veya tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α)) neden olmaktadır. İlk olarak salınan sitokinler, aynı zamanda interlökin-6 (IL-6) üretimini de stimüle ederler ve IL-6 da C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere akut faz reaktanlarını kodlayan hepatik genlerin indüklenmesine neden olur.²

Ana inflamatuvar belirteçlerden sadece CRP'nin "World Health Organization (WHO)" tarafından oluşturulmuş bir standardı mevcuttur. Metodolojideki son gelişmeler ile plazma CRP düzeyinin

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Simin ROTA
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, DENİZLİ
siminrota@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

aterosklerotik vasküler hastalıkların predispozisyonu ile korele olduğu ve etiyolojide bu proteinin de bir rolü olabileceği gösterilmiştir.³ Yapılan çalışmalarda CRP'nin mg/dL cinsinden eşik değerleri henüz tespit edilememiş olduğundan bu veriler, çalışma grubu değerlerinden elde edilen çeyreklikler olarak incelenmekte, bireylerin değerleri bu çeyreklik gruplara sokularak kardiyovasküler hastalık için rölatif risk belirlenmektedir. Sonuçta, bireylerin değerlendirilmesi buna göre yapılmaktadır.⁴

Menstrual siklusda ovulasyon döneminde follikül sıvısındaki sitokin düzeylerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Follikül sıvısında IL-6 düzeyleri artmış bulunmasına rağmen bu artışın plazma düzeylerine yansımadağı gösterilmiştir. Siklusun luteal döneminde plazma IL-1 düzeylerinde artış olurken, IL-6 plazma düzeylerinde siklus boyunca önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. CRP salınımını arttıran IL-1 plazma düzeyindeki değişikliklerin, CRP'nin plazma düzeyinde de siklus hormonlarına bağlı bir değişiklik oluşturabileceği, ancak bu değişikliğin IL-6 da olduğu gibi plazma düzeylerine yansımayaabileceği görüşü öne sürülmüştür.⁵

Biz de bu çalışmamızda menstrual siklus döneminde hormon düzeylerinde görülen büyük değişikliklerin CRP plazma düzeyinde değişikliğe neden olup olmayacağını inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya yaşları 20-35 arasında sağlıklı 17 kadın alındı. Bireyler kız öğrenci ve hemşirelerden seçildi. Yapılan sorgulamada, tüm bireyler düzenli bir menstrual siklus düzenine sahip olduklarını, oral kontraseptif kullanmadıklarını ve herhangi bir ilaç tedavisi görmediklerini bildirmişlerdir. Bireylerin bir evvelki sikluslarında bazal vücut ısısı ile ovulasyonları takip edildi. Ovulasyon tespit edilmeyen bireyler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kronik veya akut inflamatuvar hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, periferik vasküler, serebrovasküler hastalıklar, psöriyazis, hipotirodi, astım ve kronik bronşit rahatsızlıkları olmayan bireyler alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin sözlü onayları alındı.

Kan örnekleri menstrual siklusun belirli günlerinde olmak üzere 4 kere (1-2. gün-folliküler dönem başlangıcı, 7-9. gün-folliküler dönem, 13-15. gün-midsiklus, 22-24. gün-luteal dönem) sabah aç karnına alındı. Alınan kan örneklerinden santrifüj sonrası elde edilen serumlar çalışma yapılarına kadar -70°C'de saklandı ve tüm örnekler birlikte çalışıldı.

Follikül stimule edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E₂) ve progesteron ölçümleri IMMULITE One immünölçüm analizöründe (DPC Biosystems, CA, USA) solid fazlı kemiluminesans immünölçüm yöntemi ile ölçüldü. Yüksek duyarlılıkta CRP (hsCRP) ise "C-Reactive Protein Wide Range (CRP wr)" (Scil Diagnostics GmbH Martinsried) ticari kitiyle Aeroset kimya analizöründe güçlendirilmiş lateks immünotürbidimetrik yöntem ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler için, SPSS Windows 10.0 hazır paketi kullanıldı. Bireylerden elde edilen değerler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler uygulandı. Sonuçlar median olarak verildi. Siklus boyunca CRP, progesteron ve E₂ değerlerindeki zaman içerisindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını ortaya konulması için Friedman testi, Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için ise Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalaması 28.5 ± 3.5 yıl (ort ± SD), vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise 22.1 ± 2.3 kg/m² (ort ± SD) olarak tespit edildi. Bireylerin ortalama menstrual siklus uzunluğu 28 (27-33) gündü. Kan örnekleri siklusun 1-2. gün, 7-9. gün, 13-15. gün, 22-24. günlerinde alındı. Bireylerin luteal dönemdeki progesteron düzeylerinin 8.12 ng/mL (5.13-13.39 ng/mL) olması, bireylerin çalışma protokolumuza uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışma grubuna ait veriler Tablo 1'de verilmiştir. Progesteron serum düzeyleri menstrual siklus boyunca 81 kat artmıştır. Serum progesteron median değerleri folliküler dönemde 0.1 ng/mL (0.10-1.23 ng/mL arasında)'den luteal dönemde 8.12 ng/mL (5.13-

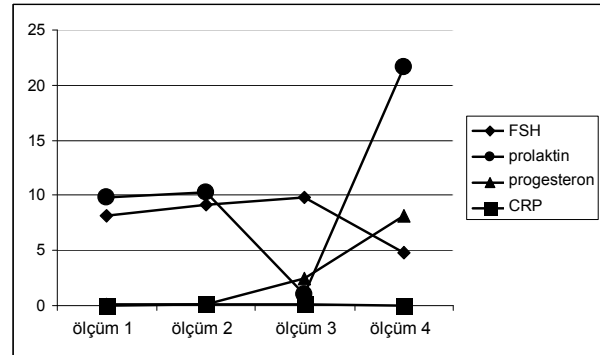
Tablo 1. Çalışma grubuna ait menstrual siklusun belli günlerindeki hormon değerleri.

| | Foliküler dönem başlangıcı n= 17 | Foliküler dönem n= 17 | Midsiklus n= 17 | Luteal dönem n= 17 |
|------------------------|--|--|--|--|
| CRP (mg/dL) | 0.1194 ± 0.2736 0.0500 (0.01-1.17) | 0.1606 ± 0.2720 0.0600 (0.01-1.15) | 0.3871 ± 1.0591 0.0600 (0.02-4.42) | 0.0524 ± 0.0335 0.0500 (0.01-0.13) |
| Progesteron (ng/mL) | 0.1388 ± 0.0895 0.1000 (0.10-0.39) | 0.1888 ± 0.2770 0.1000 (0.10-1.23) | 2.8106 ± 1.1623 2.4000 (1.12-4.98) | 7.8841 ± 1.9706 8.1200 (5.13-13.39) |
| E ₂ (pg/mL) | 55.7235 ± 57.0816 29.8000 (25.00-207.00) | 66.8529 ± 72.4381 25.0000 (25.00-225.00) | 106.694 ± 101.373 49.9000 (25.00-345.70) | 101.635 ± 88.7576 64.5000 (25.00-344.00) |

Değerler; ortalama ± standard sapma, medyan ve minimum-maksimum olarak gösterilmiştir.

13.39 ng/mL arasında)'ye yükselmiştir. Östradiol ise folliküler dönemde 25 pg/mL (25-225 pg/mL arasında)'den luteal dönemde 64.5 pg/mL (25-344 pg/mL arasında)'ye yükselmiştir. Östradiol düzeyindeki artış 2.58 katıdır.

Menstrual siklus boyunca ölçülen parametrelerde gözlenen değişim Şekil 1'de verilmiştir. Folliküler dönemde CRP'nin median değeri 0.06 mg/dL (0.01-1.15 mg/dL), luteal dönemdeki median değeri ise 0.05 mg/dL (0.01-0.13 mg/dL) olarak tespit edilmiştir. Menstrual siklus boyunca dönemler arasında CRP düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. CRP'nin bazal median değeri 0.05 mg/dL (0.01-1.17 mg/dL), folliküler dönemde 0.06 mg/dL (0.01-1.15 mg/dL), midsiklusta 0.06 mg/dL (0.02-4.42 mg/dL) ve luteal dönemde ise 0.05 mg/dL (0.01-0.13 mg/dL) olarak tespit edilmiştir. LH ve E₂ ölçümlerinde dönemler arası farklılık tespit edilmemiştir. FSH (p= 0.011), progesteron (p= 0.0001) ve prolaktin (p= 0.0001) ölçümlerinde dönemler arası önemli farklılıklar bulunmuştur. Bu farklılık FSH için folliküler dönem başlangıcı ile luteal dönem ve midsiklus ile luteal dönem arasında, progesteron için folliküler dönem başlangıcı ile folliküler dönem arası hariç tüm dönemler arasında, prolaktin için folliküler dönem başlangıcı ile luteal dönem ve midsiklus ile luteal dönem arasında tespit edilmiştir. Luteal dönemdeki CRP düzeyi ile bu dönemdeki E₂ düzeyi (r= 0.484) ve midsiklustaki progesteron düzeyi (r= 0.546) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Luteal dönemdeki E₂ düzeyi ile korelasyonu



Şekil 1. Menstrual siklus boyunca CRP ve hormon düzeylerinde görülen değişimler.

zayıfken (p= 0.049), progesteron düzeyi ile orta düzeyli bir korelasyon (p= 0.023) saptandı.

Tartışma

Çalışmamızda menstrual siklus boyunca progesterondaki 81, E₂'deki 2.58 katı artışa rağmen CRP düzeylerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Luteal dönemdeki CRP düzeyi ile midsiklus ve folliküler dönemdeki CRP düzeyleri arasında fark gözlenmiştir. Bu farklılık, luteal dönemdeki E₂ ve midsikluskaki progesteron düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Bu konu ile ilgili bir çalışmada CRP'nin siklus boyunca değişim gösterebileceği öne sürülmüş ve bu değişimde progesteron düzeyindeki değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Ancak bu çalışmada IL-1, IL-6, alfa-1 asit glikoprotein gibi diğer inflamatuvar belirteçlerde siklus boyunca değişim tespit edilmemiştir.⁵

Postmenopozal dönemdeki östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani düşüğe rağmen CRP düzeylerinde çok az miktarda bir artış tespit edilmiştir.⁶

Gebelikte de östrojen ve progesteron düzeylerinde büyük değişiklikler meydana gelmesine rağmen, gebe kadın ve erkek CRP düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır.⁷ Endojen hormon düzeylerindeki belirgin değişikliklere rağmen CRP düzeylerinde değişiklik meydana gelmemekte, ancak postmenopozal hormon yerine koyma tedavisi ile CRP düzeylerinde artış gözlenmektedir.⁶ Doğum kontrol ilacı kullanan kadınlarda normal sınırlar içinde kalmış olsa da doğum kontrol ilacı kullanmayan kadınlara göre serum CRP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.⁸ Biz çalışmamızda E₂ ve progesteron düzeylerindeki büyük değişimlere rağmen CRP düzeylerinde siklus boyunca anlamlı farklılık bulamadık.

Ovulasyon esnasında follikül sıvısında sitokin düzeylerindeki değişim bilinmektedir.⁹ Bu sitokinlere IL-6 ve IL-1'i örnek olarak verebiliriz. IL-1 ve FSH granüloza hücrelerinden IL-6 salınımını stimüle ederler. IL-6 salınımı da granüloza hücrelerinden salınan östrojen ile inhibe edilir. CRP karaciğerden IL-6 aracılığı ile salınmaktadır.^{10,11} Bu mekanizmaya bağlı olarak CRP'nin sikluskteki E₂ ve progesteron düzeyleri ile değişeceği görüşünü öne sürmüştük. Ancak çalışmamızda E₂ ve progesteronun siklus boyunca CRP düzeylerinin değişimine neden olmadığını tespit ettik. Ancak zayıf da olsa luteal fazdaki CRP ve E₂ arasında bir korelasyon tespit ettik. Luteal fazdaki CRP ile midsikluskteki progesteron düzeyleri arasında da zayıf bir ilişki tespit ettik. Jilma ve ark. yaptıkları çalışmada CRP'nin menstrual siklus boyunca değişeceğini midsikluskteki progesteron düzeyindeki artış ile beraber CRP düzeylerinin de artacağını öne sürmüşlerdir.⁵ Biz çalışmamızda luteal fazdaki progesteron düzeyindeki artışa rağmen CRP düzeyinde azalma olduğunu tespit ettik. Yukarıda açıkladığımız mekanizmaya göre östrojen artış dönemi yani folliküler fazda azalan IL-6'dan dolayı karaciğerden CRP salınımının da azalması

beklenmektedir. Hem bizim hem de Jilma ve ark. çalışmasında folliküler fazdaki CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma tanımlanamamıştır.⁵

Bu sonuçlar kardiyovasküler sistem hastalıklarında risk tespitinde menstrual siklusun farklı dönemlerinde CRP düzeylerinin ölçümünün fark yaratmayacağı görüşünü ortaya koymaktadır. Fakat, bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu ve ancak bu çalışmalar sonucunda kadınlardaki kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için CRP düzeylerinin siklusun hangi dönemlerinde ölçülmesinin uygun olacağına karar verilebileceği görüşündeyiz.

Teşekkür

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Mehmet Zencir'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Westhuyzen J, Healy H. Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30(2):33-143.
2. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-50.
3. Rosalki SB. C-reactive protein. *Int J Clin Pract* 2001;55(4):269-70.
4. Blake GJ, Ridker M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Int Med* 2002;252:283-94.
5. Jilma B, Dimberger E, Löscher I, et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, α 1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. *J Lab Clin Med* 1997;130:69-75.
6. Rifai N, Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.
7. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17(6):1019-25.
8. Dreona DM, Slavinb JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sciences* 2003;73:1245-52.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Regulation of the menstrual cycle. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.201-46.
10. Gorospe WC, Hughes FM Jr, Spangelo PL. Interleukin-6: Effects on and production by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1992;130:1750-2.
11. Machelon V, Emilie D, Lefevre A, Nome F, Durand-Gasselini I, Testart J. Interleukin-6 biosynthesis in human preovulatory follicles: Some of its potential roles at ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:633-42.