

Premenapozal Romatoid Artritli Hastalarda Seks Hormon Düzeyleri¹

LEVELS OF SEX HORMONES IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Remzi ÇEVİK*, Serda EM**, Kemal NAS*, Ali GÜR*, Aziz DENLİ***, Leyla ÇOLPAN****

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
*** Uz.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
**** Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Romatoid artrit (RA)'in etyopatogenezinde üzerinde durulmakta olan konulardan biri hormonal faktörlerdir. Bu çalışmamızda premenapozal romatoid artritli kadınların seks hormon düzeylerini, kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Biyokimya Anabilim Dallarında yürütüldü.

Materyal ve Metod: Polikliniğimize başvuran 25 premenapozal romatoid artritli hasta ve 20 kontrol grubu bayan çalışma kapsamına alındı. Hasta ve kontrol gruplarında seks hormon düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan hasta grubunun yaş ortalaması, 36.04±6.21 ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 33.61±8.35 idi. Romatoid artritli hastalarda, östradiol (E₂), progesteron, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeyleri sırasıyla, 125.04 ± 112.01, 6.09 ± 9.45, 8.25 ± 9.77, 6.02 ± 5.74 ve 0.51 ± 0.43 iken; kontrol grubunda sırasıyla, 77.42 ± 58.79, 2.08 ± 2.63, 26.45 ± 39.06, 12.56 ± 12.6 ve 1,15 ± 1.94 idi. Hasta grubunda östradiol ve progesteron düzeyleri düzeyleri artmış; testosteron düzeyi azalmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). FSH ve LH düzeyleri ise azalmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Sonuç: Romatoid artrit ile seks hormonları arasında bir ilişki mevcuttur. Bu konunun daha ayrıntılı incelenmesi hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Seks hormonları

T Klin FTR 2002, 2:99-103

Summary

Objective: There has been considerable interest in the role of hormones in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). We aimed to compare sex hormone levels of premenopausal women having RA with control group.

Institution: The study was performed in University of Dicle, School of Medicine, Departments of Physical Medicine and Rehabilitation, and Biochemistry

Materials and Methods: Twenty-five premenopausal women with RA and twenty healthy subjects were included in the study. Sex hormone levels were measured in patients and controls.

Results: Mean age was 36.04 ± 6.21 in patient group and 33.61 ± 8.35 in healthy subjects. Estradiol (E₂), progesterone, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone levels were 125.04 ± 112.01, 6.09 ± 9.45, 8.25 ± 9.77, 6.02 ± 5.74 and 0.51 ± 0.43 in patients with RA; and 77.42 ± 58.79, 2.08 ± 2.63, 26.45 ± 39.06, 12.56 ± 12.6 and 1,15 ± 1.94 in healthy subjects respectively. Estradiol and progesterone levels were increased and testosterone level was decreased in the patient group but the differences were not statistically significant (p>0.05). Follicle stimulating hormone and luteinizing hormone were decreased in patients with RA and the differences were statistically significant (p<0.05).

Conclusion: There is relationship between sex hormones and rheumatoid arthritis. Furthermore investigations on this issue may contribute to understand pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Sex hormones

T Klin J PM & R 2002, 2:99-103

Romatoid artrit (RA), etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik, enflamatuvar ve sistemik

tutulmuş gösteren bir hastalıktır. Etiopatogenezinde üzerinde durulmakta olan

konulardan biri, hormonal faktörlerin rolüdür. RA'nın erkeklerden çok kadınlarda ortaya çıkması, özellikle de doğurganlık yaşlarında görülmesi, seks hormonlarının hastalığın etyolojisine bir ölçüde karıştığını düşündürmektedir (1,2). Hormonların hastalığın aktivitesiyle ilişkisine ait bir diğer kanıt, gebelik sırasında hastalığın düzelmesine ilişkin gözlemlerdir(3-5). Bütün bu nedenlerden dolayı RA'lı hastaların seks hormon düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırıp aradaki farklılığı araştırmak mantıklı bir yaklaşımdır. Biz bu çalışmamızda premenapozal romatoid artritli hastalardan elde ettiğimiz seks hormon düzeylerini, kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma 1999 yılının eylül ayı ile 2000 yılının ağustos ayı arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapıldı. Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) kriterlerine (6) göre romatoid artrit tanısı konan 25 premenapozal hasta ve 20 sağlıklı bayan çalışma kapsamına alındı. RA'lı hastalarımızın tümü sistemik tutulumu olmayan poliartiküler tutulum gösteren hastalar arasından seçildi. Çalışma kapsamına aldığımız bireylerin hiçbirinde eksojen seks steroidi, H₂ reseptör antagonisti kullanımı yoktu ve son altı aydır sistemik veya intraartiküler kortikosteroid tedavisi almamışlardı. Hamileler ve süt veren anneler çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalarda eşlik eden hastalıklar (diabet, karaciğer, akciğer, böbrek, tiroit vb.) sorgulandı.

Tüm Hastaların ve kontrol grubunun jinekolojik muayeneleri yapıp, pelvik ve abdominal ultrasonografileri çekilerek jinekolojik patoloji saptanan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, serolojik ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların karaciğer ve böbrek ve tiroit fonksiyonları normaldi.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubunun postovulatuvar dönemde kanları alındı. Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlıktan sonra

sabah 8.30-10.30 arasında kan örnekleri alındı. Kanlar santrifüj edildi ve serumlar hormonal değerlendirilmeye kadar -20 °C 'de saklandı. Hasta ve kontrol gruplarında seks hormonlarından östradiol (E₂), progesteron, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeylerine bakıldı. Tüm ölçümler, "Electro Chemiluminescence İmmunassay" (ECLIA) yöntemiyle yapıldı.

İstatistiksel analizde, iki bağımsız değişkeni karşılaştıran "student-t" testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma kapsamına aldığımız hastalarımızın yaş ortalaması, 36.04 ± 6.21 olup yaşları 22-47 arasında değişiyordu. Kontrol grubunun yaşları ise 20-46 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 33.61 ± 8.35 olarak belirlendi. RA'lı olgularımızın hastalık süresi ortalaması 5.34 (1-15) yıldır.

Çalışma kapsamına aldığımız RA'lı hastaların 18'i seropozitif. Eritrosit sedimentasyon hızı ortalamaları 39.34±24.0 mm/saat (6-95 mm/saat) arasında değişiyordu. C-reaktif protein düzeyi 32.7 ± 26.5 mg/dl (0.5-86 mg/dl) idi. Sabah tutukluğu süresi (dk); 91.73 ± 57.2 (0-180) idi. Hastaların 19'u nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanıyordu. Hastaların 7'si Metotreksat ve yine 7'si salazoprin kullanmaktaydı.

Çalışma kapsamına aldığımız hastalarımızın ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve seks hormon düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve seks hormon düzeyleri

	Hasta grubu (n:25)	Kontrol grubu (n:20)	P
Yaş (yıl)	36.04 ± 6.21	33.61 ± 8.35	p>0.05
Östradiol (E ₂) (pg/ml)	125.04±112.01	77.42 ± 58.79	p>0.05
Progesteron (ng/ml)	6.09 ± 9.45	2.08 ± 2.63	p>0.05
FSH (mIU /ml)	8.25 ± 9.77	26.45 ± 39.06	P<0.05
LH (mIU / ml)	6.02 ± 5.74	12.56 ± 12.6	P<0.05
Testosteron (ng/ml)	0.51 ± 0.43	1.15 ± 1.94	p>0.05

RA'lı hastalarda östradiol ve progesteron düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek; FSH, LH ve testosteron düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Östradiol, progesteron ve testosteron düzeylerinde hasta grubuyla kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermezken ($p > 0.05$); FSH ve LH düzeylerinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tartışma

Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, seks steroidlerinin immün sistemi etkilediğine inanılmaktadır. İmmunendokrinolojide seks hormonlarının rolü ile ilgili birçok makale yayınlanmıştır (7,8). Romatoid artritli (RA) hastalarda seks steroidlerinin yararlı olduğu düşünülmektedir (9). Menstrual siklus sırasında östradiol ve progesteron düzeyleri yükseldiğinde, eklem semptomları azalmaktadır. Gebelik sırasında genellikle hastalık aktivitesinde azalma olması, muhtemelen yükselen seks hormon düzeyi ile ilişkilidir (5).

Yaptığımız çalışmada romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre, östradiol ve progesteron düzeylerini artmış; testosteron düzeyini azalmış bulmakla birlikte, aradaki farkı istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). FSH ve LH düzeyleri ise azalmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Hall ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, romatoid artritli hastalarda ve kontrol grubunda serum östradiol düzeylerini benzer bulmuşlardır (10). Bu durum daha önce yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (11,12). Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol grubu östradiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Yine Masi, RA'lı hastaların ve kontrol grubunun östradiol değerleri arasında anlamlı farklılık gözlemediğini bildirmiştir (13).

Yaptığımız çalışmada, RA'lı hastaların progesteron düzeylerinde, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptayamadık.

Romatoid artritli erkeklerde düşük testosteron düzeyi görüldüğüne ilişkin genel bir konsensus mevcutken (14,15); kadınlardaki bulguların çelişkili olduğu bildirilmiştir (16,17). Bizim çalışmamızda serum testosteron düzeyleri hasta grubunda azalmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Van Den Brink ve arkadaşları, RA'lı kadın hastalarda testosteronun in vitro olarak periferik mononükleer kan hücre proliferasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir (18). Masi ve arkadaşları da premenapozal kadınlarda serum testosteron düzeylerinin bir ölçüde azaldığını, fakat bunun düşük düzeylerdeki adrenal androjenlerin, periferik dönüşümlerindeki azalmayla açıklanabileceğini bildirmişlerdir (19).

Romatoid artritli kadın hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda progesteron düzeyi normal bulunmuştur (20-22). Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun serum progesteron düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Bununla birlikte Wilder son veriler ışığında yaptığı değerlendirmede, progesteronun humoral ve sellüler immün cevabı stimüle ettiğini ve RA başlangıcının menapozal pik göstermesinde, östrojen ve/veya progesteron eksikliğinin rolünü gösterdiğini bildirmiştir (23).

Yaptığımız çalışmada FSH, LH düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. 21 RA ve osteoartrozlu hastanın kıyaslandığı bir çalışmada progesteron, FSH ve LH düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (12). Gudbjörnsson ve arkadaşları RA'lı hastalarda multiple releasing hormon stimülasyonundan önce ve sonra FSH ve LH düzeylerini normal bulmuşlardır (24). Bir diğer çalışmada FSH ve LH'un IL-2 proliferasyonunu arttırdığı, FSH'nın kültürlerde CD₄⁺ hücrelerinin oranını azaltıp CD₈⁺ hücrelerini arttırdığı; LH'nın fitohemaglutinin stimülasyonu sonrası CD₄⁺ hücre oranını arttırdığı saptanmıştır. Seks steroidlerinin, prolaktin, FSH ve LH gibi adenohipofiz hormonlarının; T hücre aktivasyonu üzerine spesifik etkileri gösterilerek, seks hormonlarıyla ilişkili immün hastalıkların açıklanabileceği ileri sürülmüştür (25).

Masi ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada, daha sonra premenapozal ve postmenapozal RA gelişecek hastalarda RA gelişmeden önce ve RA gelişecek hastalarla aynı zamanda kaydedilen kontrol grubu serum FSH, LH, östradiol ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptayamamışlardır (21).

Sonuç olarak, RA ile seks hormonları arasında bir ilişkinin bulunduğu görülmektedir. Seks hormonlarının hastalığın etyopatogenezinde oynayabileceği rolün anlaşılması ile seks hormonlarıyla ilişkili olabilen diğer otoimmün hastalıkların da fizyopatolojilerinin izahına yardım sağlayabilecektir. Aynı zamanda hastalığın uzun süreli tedavisine katkıda bulunabilecektir. Bunun için de daha ayrıntılı klinik ve laboratuvar çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Masi AT. Incidence of rheumatoid arthritis: do the observed age –sex interaction patterns support a role of androgenic-anabolic steroid deficiency in its pathogenesis? *Br J Rheumatol* 1994; 33: 697-701.
- Brennan P, Silman A. Why the gender difference in susceptibility to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 694-5.
- Heliövaara M, Aho K, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A. Parity and risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 625-8.
- Pladeval-Vila M, Delclos GI, Varas C, Guyer H, Bruges-Tarradellas J, Angladasa-Arisa A. Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis to heterogeneity: *Am J Epidemiol* 1996; 144:1-14.
- Klippel GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clin Rheum Dis* 1989; 15:213-39.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Bhalla AK. Hormones and the immune response. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:1-6.
- Wilder RL, Sternberg EM. Neuroendocrine hormonal factors in rheumatoid arthritis and related conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1990; 12:436-40.
- Van den Brink HR, Bijlsma JWJ. Can oestrogens be used as adjuvant therapy in female patients with rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1989; 28 (suppl 1) :24-7.
- Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Annals of Rheumatic Disease* 1993; 52:211-4.
- Sambrook PN, Eisman JA, Champion ED, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:973-8.
- Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:1019-23.
- Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause of effect relationship in a complex pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:227-40.
- Cutolo M, Balleari E, Accardo S, Samanta E, Cimmino MA, Giusti M, et al. Preliminary results of serum androgen level testing in men with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:958-9.
- Spector TD, Perry LA, Silman AJ, Thompson PW, Edwards A. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989; 8:37-41.
- Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Leino A, Palosuo T. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:281-5.
- Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:211-4.
- Van Den Brink HR, Van Wijk MJG, Bijlsma JWJ. Influence of steroid hormones on proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 663-7.
- Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin-Arthritis-Rheum* 1995 Aug; 25(1): 1-27.
- Flaisler F, Hedon B, Sany J, Combe B. A study of ovarian function in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995 Oct, 62:9, 549-54.
- Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1999 Jun, 876; 53-62; discussion 62-3.
- Küçüktaş F, Öncel S, Alper S, Akalin E, El Ö, Gülbahar S. Postmenapozal romatoid artritli hastalarda seks hormon seviyeleri. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998; 4 (4): 263-6.
- Wilder RL. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol-Suppl.* 1996 Mar; 44: 10-2.

24. Gudbjörnsson B, Skogseid B, Öberg K, Wide L, Hallgren R. Intact Adrenocorticotrophic Hormone Secretion but Impaired Cortisol Response in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Effect of Glucocorticoids. J Rheumatol 1996; 23(4): 596-602.
25. Athreya BH, Pletcher J, Rullan F, et al. Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonotrophs on human lymphocyte proliferation in vitro. Clin Immunopathol 1993; 66:201-11.

Geliş Tarihi: 22.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Remzi ÇEVİK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD
21280, DİYARBAKIR
r.cevik@superonline.com

*Bu çalışma Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Geleneksel Sempozyumu, 27-30 Eylül 2000, Kiriş-Antalya'da sunulmuştur.