

## Relationship between Prolactin rs1341239 Gene Polymorphism and Prolactin Serum Level in Iranian Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Mohsen Rokni<sup>1</sup>, Nasser Keikha<sup>2</sup>, Mohsen Saravani<sup>3</sup>, Azizallah Dehghan<sup>4</sup>,  
Marjan Abdi<sup>5</sup>, Mahnaz Sandoughi<sup>6</sup>, Rostam Marooei Milan<sup>7</sup>

Received: 29.11.2022

Accepted: 26.12.2022

Published: 04.04.2023

### Abstract

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) as an inflammatory autoimmune disease, originates from the production of autoantibodies against several cellular components, especially nuclear components such as DNA. Prolactin consists of 199 amino acids and due to the structural similarity with cytokines, this polypeptide has the ability to modulate the immune system, which is characterized by the observation of hyperprolactinemia in autoimmune disorders. The rs1341239 polymorphism of the prolactin gene is associated with several autoimmune diseases. The purpose of this study is to investigate the relationship between this polymorphism and prolactin serum level in SLE patients in a population from Iran.

**Methods:** Genotype analysis of prolactin rs1341239 gene polymorphism was performed using blood samples of 90 SLE patients as patients' group and 90 control samples as the control group through RFLP-PCR method. Also, serum prolactin concentration was measured using ELISA method.

**Results:** Our results showed a significantly higher serum level of prolactin in patients group than in the control group. There was no significant difference in alleles and genotypes frequencies of rs1341239 polymorphism in patients group compared to the control group. However, a significant correlation was found between the frequency of GG genotype and the reduction of platelets in the blood of patients group.

**Conclusion:** Our results did not show a significant difference in the frequency of prolactin rs1341239 gene polymorphism in patients and control groups, while we observed the relationship between this polymorphism and platelet count in patients group.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Prolactin; Gene; Polymorphism; Platelet

**Citation:** Rokni M, Keikha N, Saravani M, Dehghan A, Abdi M, Sandoughi M, et al. **Relationship between prolactin rs1341239 gene polymorphism and prolactin serum level in Iranian patients with systemic lupus erythematosus.** J Zabol Med Sch 2023; 6(1): 25-31.

1- Ph.D. Student of Immunology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Genetics of Non-communicable Disease Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Assistant Professor of Epidemiology, Department of Community Medicine, School of Medicine, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran

5- MSc. Student of Clinical Biochemistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

6- Associate Professor of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

7- MSc. of Clinical Biochemistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

**Corresponding Author:** Mohsen Saravani, **Email:** moh.saravani@gmail.com



## ارتباط بین پلی مورفیسم ژنی rs1341239 و سطح سرمی پرولاکتین در بیماران ایرانی مبتلاء به لوپوس اریتماتوز سیستمیک

محسن رکنی<sup>۱</sup>، ناصر کیخا<sup>۲</sup>، محسن سراوانی<sup>۳</sup>، عزیزاله دهقان<sup>۴</sup>، مرجان عبدی<sup>۵</sup>، مهناز صندوقی<sup>۶</sup>، رستم مروئی میلان<sup>۷</sup>

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۵

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۱/۱۵

**مقدمه:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک، یکی از بیماری‌های خود ایمنی التهابی است که با تولید اتوآنتی‌بادی‌ها علیه چندین جز سلولی، بویژه اجزای هسته‌ای مانند DNA منشاء می‌گیرد. پرولاکتین شامل ۱۹۹ آمینواسید می‌باشد که به دلیل شباهت ساختاری با سیتوکین‌ها، توانایی تعدیل سیستم ایمنی را دارد که با مشاهده هیپرپرولاکتینمی در اختلالات خود ایمنی مشخص می‌شود. ارتباط پلی مورفیسم rs1341239 با چندین بیماری خود ایمن بررسی شده است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین این پلی مورفیسم و سطح سرمی پرولاکتین در مبتلایان به لوپوس اریتماتوز سیستمیک در جمعیتی از ایران انجام شد.

**شیوه مطالعه:** آنالیز ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs1341239 ژن پرولاکتین با استفاده از ۹۰ نمونه فرد مبتلاء به SLE به عنوان گروه بیماران و ۹۰ نمونه به عنوان گروه شاهد از طریق روش PCR-RFLP انجام شد. غلظت سرمی پرولاکتین با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** نتایج ما بطور معنی‌داری سطح سرمی بالاتر پرولاکتین را در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد نشان داد. هیچ تفاوت معنی‌داری در فراوانی آلل و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم rs1341239 ژن پرولاکتین گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد وجود نداشت. با این حال، ارتباط قابل توجهی بین فراوانی ژنوتیپ GG و کاهش پلاکت در خون مبتلایان به SLE یافت شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج ما تفاوت معنی‌داری را در فراوانی پلی مورفیسم rs1341239 ژن پرولاکتین، بین گروه بیماران و گروه شاهد نشان نداد، در حالی که ارتباط بین این پلی مورفیسم و کاهش پلاکت‌ها در گروه بیماران مشاهده شد.

**کلمات کلیدی:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک؛ پرولاکتین؛ ژن، پلی مورفیسم؛ پلاکت

**ارجاع:** رکنی محسن، کیخا ناصر، سراوانی محسن، دهقان عزیزاله، عبدی مرجان، صندوقی مهناز، مروئی میلان رستم. **ارتباط بین پلی مورفیسم ژنی rs1341239 و سطح سرمی پرولاکتین در بیماران ایرانی مبتلاء به لوپوس اریتماتوز سیستمیک.** مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۲؛ ۳۱-۲۵.

### مقدمه

جز سلولی (۱، ۳) از جمله مولکول DNA ناشی می‌شود (۴). مکانیسم دقیق بروز سیستمیک لوپوس اریتماتوز سیستمیک هنوز بطور کامل درک نشده است، با این حال، شواهد کافی بر تعامل بین استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی و هورمونی به عنوان یک فاکتور بالقوه برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک تأکید کرده‌اند (۳). ارتباطی بین سیستم ایمنی و سیستم نورواندوکرین از طریق تولید

وظیفه‌ی اصلی سیستم ایمنی، حفاظت از بدن در برابر عوامل غیر خودی است (۱)، با این حال، در بیماری‌های خود ایمن، سیستم ایمنی اثرات پاتولوژیک بر بدن مانند تخریب بافت و التهاب سیستمیک دارد (۱، ۲). لوپوس اریتماتوز سیستمیک، به عنوان یک بیماری خود ایمنی التهابی و سیستمیک، از تولید اتوآنتی‌بادی علیه چندین

۱- دانشجوی دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده علوم سلولی، مولکولی در بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیرواگیر، پژوهشکده علوم سلولی مولکولی در بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۴- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۵- دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۶- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۷- کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

توسط متخصص روماتولوژی تأیید شد. در گروه بیماران، معیارهای خروج شامل سابقه‌ی ابتلاء به سایر بیماری‌های سیستمیک و اختلالات اتوایمیون، کم کاری تیروئید و بدخیمی و در گروه شاهد شامل سابقه‌ی خانوادگی ابتلاء به لوپوس یا هر بیماری خودایمن دیگر بود. شرکت‌کنندگان از بین مراجعه‌کنندگان به کلینیک تخصصی بیمارستان علی‌ابن‌ابیطالب شهر زاهدان انتخاب شدند.

**استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ‌ها:** ۲ میلی لیتر نمونه‌ی خون محیطی در لوله حاوی ضد انعقاد اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید جمع‌آوری و از روش نمک‌زدایی برای استخراج DNA استفاده شد. کیفیت DNA استخراج شده با خوانش نسبت جذب نوری  $OD_{260}/OD_{280}$  و الکتروفورز بروی ژل آگاروز مورد بررسی قرار گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز- پلی‌مورفیسم طول قطعه محدود (PCR-restriction fragment length polymorphism) نیز برای تعیین ژنوتیپ‌ها مورد استفاده قرار گرفت (دستگاه ترمال سایکلر شرکت بیورد مدل Mycycler).

توالی آغازگرهای مورد استفاده عبارت بود از: فوروارد: 3'-GAAGTTGAGCCTCAGGATGG-5' و معکوس: 5'-CTCAACAGCTTCTCAGTCAACA-3' (۱۴). واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی غلظت X1 از بافر، ۲۵ پیکومول از هر آغازگر، ۰/۱ میلی‌مول dNTP، ۱۰ نانوگرم از DNA ژنومی، ۱/۵ میلی‌مول از  $MgCl_2$  و ۰/۵ واحد از DNA Taq پلیمرز انجام شد. واکنش‌های PCR با پروتکل زیر تنظیم شدند: دناتوره شدن اولیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، به دنبال آن ۳۰ چرخه دناتوره شدن در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر در ۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، و گسترش در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت گسترش نهایی در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه. محصولات (۹.۸ μL PCR) با اضافه کردن یک میکرولیتر از بافر آنزیم، یک میکرولیتر از آنزیم ApoI در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۶ ساعت انکوبه شدند.

**سنجش پرولاکتین و شمارش سلول‌ها:** سنجش میزان پرولاکتین سرم با استفاده از روش ایمنی‌سنجی آنزیمی از نوع ساندویچ (Enzyme-linked immunosorbent assay) انجام شد (دستگاه الیزا ریدر شرکت awareness مدل stat fax 2100). شمارش سلولی کامل

هورمون‌ها (مانند پرولاکتین)، سیتوکین‌ها و انتقال‌دهنده‌های عصبی وجود دارد که در موقعیت‌های استرس‌زا برجسته‌تر است (۵).

پرولاکتین یک هورمون پلی‌پپتیدی متشکل از ۱۹۹ آمینواسید است که توسط غده‌ی هیپوفیز و همچنین بافت‌های غیر هیپوفیز مانند پروستات، نورون‌ها، پوست و سیستم ایمنی سنتز می‌شود (۵، ۶). پرولاکتین تولید شده در غده‌ی هیپوفیز و خارج هیپوفیز به دلیل شباهت ساختاری با سیتوکین‌ها، توانایی تعدیل سیستم ایمنی را دارد بطوری که هیپرپرولاکتینمی در اختلالات خود ایمنی مشاهده می‌شود (۷). ثابت شده است که پرولاکتین اثرات متعددی بر سلول‌های ایمنی از جمله افزایش تکثیر لنفوسیت‌ها و سنتز سیتوکین‌ها و اتوانتی‌بادی دارد (۸). در بیماران با لوپوس اریتماتوز سیستمیک، افزایش پرولاکتین با تظاهرات بالینی بیماری مرتبط است (۹، ۱۰).

ژن پرولاکتین بر روی کروموزوم 6 واقع شده و شامل پنج اگزون و چهار اینترون می‌باشد. پلی‌مورفیسم ژن rs1341239 پرولاکتین در بالادست پروموتور ژن قرار دارد (۱۱).

Stevens و همکاران، اثر مثبت پلی‌مورفیسم rs1341239 را بر فعالیت پروموتور گزارش کردند. مطالعات در مورد نقش این پلی‌مورفیسم بر بروز لوپوس اریتماتوز سیستمیک متناقض است. نتایج آن‌ها همچنین ارتباط این پلی‌مورفیسم با لوپوس اریتماتوز سیستمیک را نشان داد (۱۲). در مقابل، Mellai و همکاران نتوانستند چنین ارتباط قابل توجهی را نشان دهند (۱۳).

عدم توافق در نتایج مطالعات مختلف همراه با فقدان اطلاعات در مورد اثر پلی‌مورفیسم rs1341239 ژن پرولاکتین بر روی بیماران (Systemic lupus erythematosus) SLE، ما را بر آن داشت تا این اثر را مورد ارزیابی قرار دهیم و همچنین سطح سرمی PRL (Prolactin) را با علائم و نشانه‌های بیماری و با ژنوتیپ‌ها مقایسه کنیم.

## مواد و روش‌ها

تمام مراحل مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تأیید شد (کد اخلاق: IR.ZAUMS.REC.۱۳۹۷.۲۱۱). در مجموع ۱۸۰ نفر در این مطالعه شرکت کردند که شامل ۹۰ بیمار لوپوس اریتماتوز سیستمیک (گروه بیماران) و ۹۰ فرد سالم بود (گروه شاهد). معیارهای ورود به مطالعه در هر دو گروه

بیماران به طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود. شاخص‌های کم‌خونی (مانند غلظت هموگلوبین، شمارش گلبول قرمز و هماتوکریت) و شمارش گلبول‌های سفید نیز در مقایسه با گروه‌های شاهد به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. همچنین سرعت رسوب گلبول قرمز در گروه بیماران بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

جدول ۱: مشخصات بالینی و دموگرافیک گروه بیماران و گروه شاهد

تظاهرات بالینی	مورد (n = ۹۰)	شاهد (n = ۹۰)	P
سن	۹/۷ ± ۳۳/۹	۸/۴ ± ۳۲/۷	۰/۹۸
جنسیت	۵/۸۵	۷/۸۳	۰/۵۵
راش پروانه‌ای	۴۹ (۵۴/۴)		
حساسیت به نور	۵۱ (۵۶/۶)		
راش دیسکوئید	۳ (۳/۳)		
زخم دهان	۲۰ (۲۲/۲)		
ریزش مو	۲۲ (۲۴/۴)		
آرتريت	۷۱ (۷۸/۸)		
نفريت	۱۱ (۱۲/۲)		
سندرم ضد فسفولیپیدی	۳ (۳/۳)		
آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA	۶۶ (۷۳/۳)		
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای	۷۰ (۶۷/۷)		
لوکوپنی	۲۰ (۱۸)		
ترومبوسیتوپنی	۲۱ (۲۳/۳)		

#### پلی مورفیسم ژن rs1341239 ژن پرولاکتین:

جدول ۳ فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های این پلی مورفیسم در دو گروه را نشان می‌دهد. تفاوت فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی مورفیسم ژن rs1341239 ژن پرولاکتین در گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج مشابهی نیز در مورد مدل‌های مغلوب، غالب، و فوق غالب نیز مشاهده شد.

با شمارش افتراقی و پلاکتی با دستگاه اتوآنالیز بخش هماتولوژی شرکت سیسمکس مدل XP-300 انجام و با لام محیطی تأیید شد. تمام تحلیل‌ها با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده کیت (شرکت پیش‌تاز طب، ایران) انجام شد و هر نمونه به صورت تکراری مورد آزمایش قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. متغیرهای کیفی و کمی به ترتیب با استفاده از آزمون Independent Sample T-test و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

تظاهرات بالینی و دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. دو گروه از لحاظ سن و جنسیت همسان‌سازی شده بودند. در گروه بیماران، ۷۰ نفر (۶۷/۷ درصد) از نظر آزمایش (Antinuclear antibody) ANA، ۶۶ نفر (۷۳/۳ درصد) از نظر (Anti-dsDNA antibody) ADA و ۷۱ نفر (۷۸/۸ درصد) از نظر علائم آرتريت، مثبت بودند.

#### سنجش غلظت سرمی پرولاکتین در دو گروه

مورد مطالعه: برای تعیین تفاوت سطح سرمی پرولاکتین، غلظت پرولاکتین در هر دو گروه را تعیین کردیم. میانگین سطح سرمی پرولاکتین در گروه بیماران  $۳/۵۹ \pm ۲۷/۳۹$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد  $۱/۰۱ \pm ۱۸/۵۸$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که تفاوت قابل توجهی را بین دو گروه نشان داد (p value = ۰/۰۱۹).

#### مقایسه‌ی ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی در بیماری

لوپوس اریتماتوز سیستمیک: همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، تعداد پلاکت‌ها در گروه

جدول ۲: مقایسه‌ی شاخص CBC و ESR در گروه‌های بیماران و شاهد

شاخص	گروه بیماران (میانگین ± انحراف معیار) n = ۹۰	گروه شاهد (میانگین ± انحراف معیار) n = ۹۰	p value
گلبول سفید ( $10^3/\mu l$ )	۵/۴ ± ۲/۳۵	۷/۵ ± ۲/۲۴	< ۰/۰۰۱
هموگلوبین (g/dl)	۱۲ ± ۱/۵۲	۱۳ ± ۱/۱۲	< ۰/۰۰۱
پلاکت ( $10^3/\mu l$ )	۲۲۷ ± ۱۱۲/۹	۲۸۳ ± ۷۳/۵	< ۰/۰۰۱
سرعت رسوب گلبول قرمز (mm/h)	۲۵ ± ۱۸/۲	۱۵ ± ۶/۹	< ۰/۰۰۱

CBC: Complete blood count; ESR: Erythrocyte sedimentation rate

جدول ۳: فراوانی آلی و ژنوتیپی پلی مورفیسیم های rs1341239 (rs G/T1۳۴۱۲۳۹) -۱۱۴۹ PRL در گروه بیماران و گروه شاهد

پرولاکتین rs1341239	گروه بیماران (n = ۹۰)	گروه شاهد (n = ۹۰)	p value	OR (۹۵٪ CI)
هم بارز				
GG, n (%)	۳۰ (۳۳/۳)	۱۹ (۲۱/۱)		۱
GT, n (%)	۴۹ (۵۴/۴)	۵ (۶۲/۲)	۰/۰۹	۰/۲۷-۱/۱ (۰/۵۵)
TT, n (%)	۱۱ (۱۲/۳)	۱۵ (۱۶/۷)	۰/۱۲	۰/۴۶-۱/۲ (۰/۱۷)
غالب				
GG, n (%)	۳۰ (۳۳/۳)	۱۹ (۲۱/۱)		۱
GT+TT, n (%)	۶۰ (۶۶/۷)	۷۱ (۷۸/۹)	۰/۰۶	۰/۲۷-۱/۰۴ (۰/۵۵)
مغلوب				
GG+GT, n (%)	۷۹ (۸۷/۷)	۷۵ (۸۳/۳)		۱
TT, n (%)	۱۱ (۱۲/۳)	۷۵ (۸۳/۳)	۰/۴۰	۰/۳-۱/۶ (۰/۶۹)
فوق غالب				
GG+TT, n (%)	۴۱ (۴۵/۶)	۳۴ (۳۷/۸)		۱
GT, n (%)	۴۹ (۵۴/۴)	۵۶ (۶۲/۲)	۰/۲۹	۰/۴-۱/۳ (۰/۷۳)
آلل				
G, n (%)	۱۰۹ (۶۰/۶)	۹۴ (۵۲/۲)		۱
T, n (%)	۷۱ (۳۹/۴)	۸۶ (۴۷/۸۷)	۰/۱۴	۰/۴۶-۱/۰۸ (۰/۷۱)

ایمنی است که در زنان، به ویژه در سن باروری، شایع تر است. پرولاکتین به عنوان هورمونی در تعامل با سیستم ایمنی شناخته می شود که توجه زیادی را به بررسی رابطه ی بین پرولاکتین و بیماری های خودایمن جلب کرده است (۱۵، ۱۶).

در این مطالعه، سطح سرمی پرولاکتین به وسیله ی ELISA اندازه گیری شد که نشان دهنده ی افزایش قابل توجه در سطح سرمی پرولاکتین در گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد بود. مطالعات، نشان دهنده ی نقش این هورمون در القای تکثیر لنفوسیت ها، مهار آپوپتوز و تولید آنتی بادی توسط لنفوسیت های B است (۱۷، ۱۸).

**پلی مورفیسیم ژن rs1341239 ژن پرولاکتین و تظاهرات آزمایشگاهی بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک:** ارتباط معنی داری بین فراوانی ژنوتیپ GG و تظاهرات آزمایشگاهی در گروه بیماران مشاهده شد. ما تفاوت قابل توجهی را در فراوانی توزیع این ژنوتیپ در گروه بیماران با کاهش تعداد پلاکت مشاهده کردیم در حالی که توزیع ژنوتیپ ها با سایر تظاهرات آزمایشگاهی ارتباطی نداشت (جدول ۴).

### بحث و نتیجه گیری

بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک، یک بیماری خود

جدول ۴: ارتباط بین سطوح پلاکت در گروه بیماران و پلی مورفیسیم ژن پرولاکتین

پرولاکتین s1341239	بیمار	p value	شاهد	p value
GG	میانگین تعداد پلاکت	۱۸۷/۵۰	۲۷۴/۷۹	GT = ۱
	تعداد	۳۰	۱۹	TT = ۰/۶۰۹
	انحراف معیار	۸۷/۶۴۳	۵۵/۷۲۵	
GT	میانگین تعداد پلاکت	۲۳۶/۷۸	۲۷۸/۴۸	GG = ۱
	تعداد	۴۹	۵۶	TT = ۰/۵۴۱
	انحراف معیار	۱۱۰/۱۷۹	۷۷/۳۳۴	
TT	میانگین تعداد پلاکت	۲۹۱/۸۲	۳۰۷/۳۳	GG = ۰/۶۰۹
	تعداد	۱۱	۱۵	GT = ۰/۵۴۱
	انحراف معیار	۱۵۲/۶۸۷	۷۷/۷۷	
Total	میانگین تعداد پلاکت	۲۲۷/۰۸	۲۸۲/۵۱	۰/۳۵
	تعداد	۹۰	۹۰	
	انحراف معیار	۱۱۲/۹۹۲	۷۳/۴۹۸	

ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در گروه لوپوس اریتماتوز سیستمیک در مقایسه با گروه شاهد در جمعیت چک نشان ندادند، مطابقت داشت (۲۱).

همچنین ما نتایج مشابهی را در بررسی پلی مورفیسم rs1341239 در گروه بیماران یافتیم. ما نشان دادیم که این پلی مورفیسم در پروموتور پرولاکتین در حساسیت به بیماری در جمعیت ایران دخالت ندارد و نمی‌تواند به عنوان یک مارکر ژنتیکی در جمعیت مورد مطالعه‌ی ایران مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، این تناقضات در یافته‌های نتایج مختلف ممکن است به دلیل اندازه‌های کوچک نمونه، قدرت آماری پایین مجموعه داده‌ها و یا ناهمگونی بالینی باشد.

نتایج ما نشان داد که ژنوتیپ GG با تعداد پلاکت در شمارش کامل سلول‌های خونی (Complete blood count) CBC ارتباط دارد، که قبلاً گزارش نشده است. در مقابل، Montoya-Díaz و همکاران نشان دادند که ژنوتیپ GG با تظاهرات بالینی و پنل‌های اتوانتی‌بادی در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک با پلی مورفیسم rs1341239 ارتباط دارد (۱۹).

در نتیجه، نتایج ما هیچ تفاوت معنی‌داری در فراوانی پلی مورفیسم rs1341239 ژن پرولاکتین در پروموتور در گروه بیماران نشان نداد، در حالی که با کاهش تعداد پلاکت در خون مرتبط بود.

### تشکر و قدردانی

این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان (با شماره گرنت: 8850) تأیید و حمایت شد.

### References

- Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr* 2020; 16(1): 19-30.
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278(4): 369-95.
- Mok C, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56(7): 481-90.
- Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2018; 191(1): 1-10.
- Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, Vera-Lastra O, Torres-Aguilar H, Navarro C, et al. Prolactin has a pathogenic role in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2017; 65(2): 512-23.
- Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol* 2014; 28(5): 622-33.
- De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8(1): 25-30.
- Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15(2): 99-104.
- Jara L, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyci J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(10): 748-56.
- Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus

به طور مشابه، Treadwell و همکاران (۱۴) و Montoya-Díaz و همکاران (۱۹) گزارش کردند که سطح پرولاکتین سرم در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک افزایش یافته است که با نتایج ما همسو بود. در حالی که مطالعات نشان داده‌اند که بیان پرولاکتین در سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و B توسط یک پروموتور متفاوت از پروموتور در غده‌ی هیپوفیز تنظیم می‌شود (۱۴، ۲۰). این پروموتور غیر هیپوفیزی شامل پلی مورفیسم rs1341239 است که به طور گسترده در بیماری‌های خود ایمنی لوپوس اریتماتوز سیستمیک مطالعه شده است (۱۷).

مطالعات نشان داده‌اند که آلل G این پلی مورفیسم منجر به افزایش پرولاکتین در سرم می‌شود و ژنوتیپ GG با لوپوس اریتماتوز سیستمیک مرتبط است (۱۴). با این حال، مطالعه‌ی ما یافته‌های مشابهی را نشان داد، در حالی که معنی‌دار نبود (جدول ۳).

در سال ۲۰۱۵، Treadwell و همکاران ارتباط این پلی مورفیسم در جمعیت زنان آفریقایی آمریکایی و اروپایی آمریکایی با لوپوس اریتماتوز سیستمیک بررسی کردند و دریافتند که رابطه‌ی قابل توجهی بین آلل T و بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک وجود دارد. علاوه بر این، تعداد زیادی از بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک با ژنوتیپ TT سطوح بالایی از پرولاکتین را نشان دادند (۱۴).

در مقابل، در مطالعه‌ی توسط Montoya-Díaz و همکاران، تفاوت قابل توجهی در آلل G و فراوانی ژنوتیپ GG بین بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک و کنترل‌ها در جمعیت مکزیکی پیدا نشد (۱۹). این نتایج با نتایج Fojtíková و همکاران که تفاوت معنی‌داری در فراوانی

- erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303(4): 222-6.
11. Stevens A, Ray D, Alansari A, Hajeer A, Thomson W, Donn R, et al. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2358-66.
  12. Stevens A, Ray D, Worthington J, Davis JR. Polymorphisms of the human prolactin gene--implications for production of lymphocyte prolactin and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(10): 676-83.
  13. Mellai M, Giordano M, D'Alfonso S, Marchini M, Scorza R, Danieli MG, et al. Prolactin and prolactin receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2003; 64(2): 274-84.
  14. Treadwell EL, Wiley K, Word B, Melchior W, Tolleson WH, Gopee N, et al. Prolactin and dehydroepiandrosterone levels in women with systemic lupus erythematosus: The role of the extrapituitary prolactin promoter polymorphism at-1149G/T. *J Immunol Res* 2015; 2015: 435658.
  15. Wang P, Lv TT, Guan SY, Li HM, Leng RX, Zou YF, et al. Increased plasma/serum levels of prolactin in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med* 2017; 129(1): 126-32.
  16. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1(6): 360-4.
  17. Lee YH, Bae SC, Song GG. Meta-analysis of associations between functional prolactin-1149 G/T polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2015; 34(4): 683-90.
  18. Clevenger CV, Russell DH, Appasamy PM, Prystowsky MB. Regulation of interleukin 2-driven T-lymphocyte proliferation by prolactin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(16): 6460-4.
  19. Montoya-Díaz E, Cervera-Castillo H, Chavez-Sanchez L, Legorreta-Haquet MV, Sanchez-Gonzalez L, Chavez-Rueda K, et al. Prolactin promoter polymorphism (-1149 G/T) is associated with ANTI-DNA antibodies in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest* 2011; 40(6): 614-26.
  20. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17(6): 639-69.
  21. Fojtíková M, Černá M, Čejková P, Růžičková Š, Dostal C. Extrapituitary prolactin promoter polymorphism in Czech patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 706-7.