

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI
BİREYLERDE EGZERSİZ KAPASİTESİ, FİZİKSEL AKTİVİTE
DÜZEYİ VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Fzt. Ayşegül ERKOÇ

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2023

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI
BİREYLERDE EGZERSİZ KAPASİTESİ, FİZİKSEL AKTİVİTE
DÜZEYİ VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fzt. Ayşegül ERKOÇ

Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ

ANKARA
2023

ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE EGZERSİZ
KAPASİTESİ, FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ VE YAŞAM KALİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Öğrenci: Ayşegül Erkoç

Danışman: Doç. Dr. Ebru Çalık Kütükcü

Bu tez çalışması 04.05.2023 tarihinde jürimiz tarafından “Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE* (imza)

Hacettepe Üniversitesi FTR Fakültesi

Tez Danışmanı: *Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ* (imza)

Hacettepe Üniversitesi FTR Fakültesi

Üye: *Prof. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI* (imza)

Hacettepe Üniversitesi FTR Fakültesi

Üye: *Prof. Dr. Sevil BİLGİN* (imza)

Hacettepe Üniversitesi FTR Fakültesi

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Seda SAKA* (imza)

Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi FTR Bölümü

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

15 Mayıs 2023

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

15/05/2023

Fzt. Ayşegül ERKOÇ

1“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Fzt. Ayşegül ERKOÇ

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prolaktin Hormonu	3
2.2. Hiperprolaktinemi	4
2.2.1. Fizyolojik Nedenler	6
2.2.2. Farmakolojik Nedenler	6
2.2.3. Patolojik Nedenler	7
2.3. Prolaktinoma	8
2.3.1. Prolaktinomanın Tanımı	8
2.3.2. Prolaktinomanın Epidemiyolojisi	9
2.3.3. Prolaktinomanın Klinik Özellikleri	9
2.3.4. Prolaktinoma Tanısı	11
2.3.5. Prolaktinoma Tedavisi	12
2.3.6. Gebelik ve Prolaktinoma	16
2.3.7. Prolaktinoma ve Kardiyovasküler Sistem	17
2.3.8. Prolaktin Seviyesi ve Egzersiz	18
2.3.9. Prolaktin Seviyesi ve Uyku	19
2.3.10. Prolaktinoma ve Yaşam Kalitesi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Bireyler	22
3.2. Yöntem	23

3.2.1. Demografik Bilgiler	23
3.2.2. Vücut Kompozisyonu	23
3.2.3. Laboratuvar Testleri	24
3.2.4. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi	25
3.2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi	26
3.2.6. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi	27
3.2.7. Periferik Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi	28
3.2.8. Periferik Kas Endüransının Değerlendirilmesi	28
3.2.9. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	29
3.2.10. Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi	29
3.2.11. Yorgunluğun Değerlendirilmesi	30
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. Aydınlatılmış Onamlar	
EK-3. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK-4. Dijital Makbuz	
EK-5. Bildiri Sunumu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayan, öğrencisi olduğum için çok şanslı hissettiğim ve gurur duyduğum kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ebru Çalık Kütükcü'ye,

Bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve her zaman desteklerini hissettiğim Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Deniz İnal İnce'ye, Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Melda Sağlam'a ve Sayın Prof. Dr. Naciye Vardar Yağlı'ya,

Tezimin veri toplama aşamasında hastaların yönlendirilmesi ve takiplerinin yapılmasında ve tez içeriğinin düzenlenmesinde destekleri için Prof. Dr. Tomris Erbaş'a, Uzm. Dr. İmdat Eroğlu'na ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na,

Bu zorlu süreçte en büyük destekçim ve en kıymetlim olan babam Bahri Erkoç'a, gece gündüz benimle bu stresi yaşayan canım annem Dilek Erkoç'a, maddi manevi ellerini üstümden bir an olsun çekmeyen kardeşlerim Ahmet Erkoç, Yasemin Erkoç ve Fatih Erkoç'a ve benim en büyük neşe ve motivasyon kaynağım biricik yeğenlerime,

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybettiğim canım anneannem ve amcam, cennette kavuşmak dileğiyle,

Hepinize sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Erkoç A. Prolaktinoma Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Egzersiz Kapasitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023. Prolaktin (PRL) hormonu yüksekliği ile seyreden prolaktinoma, arteriyel sertlik, ateroskleroz, disritmi ve kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) riskini artırarak olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Çalışmamızın amacı; prolaktinoma tanılı hastalar ile sağlıklı kişileri egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesi açısından karşılaştırılmaktı. Çalışmamızın ikinci amacı ise; prolaktinoma tanılı hastalarda egzersiz kapasitesi ve PRL seviyesi ile ilişkili faktörlerin incelenmesiydi. Çalışmamıza 19 kadın prolaktinoma tanılı hasta ve 19 sağlıklı erişkin kadın dahil edildi. Katılımcıların fiziksel ve demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları kaydedildi. KVH risk faktörleri bilgi düzeyleri Kardiopulmoner Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi Ölçeği (CARRF-KL) ile, fiziksel aktivite düzeyleri Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği kısa formu (IPAQ), fonksiyonel egzersiz kapasiteleri 6 dakika yürüme testi (6DYT), quadriceps kas kuvveti el dinamometresi ile, alt ekstremitte enduransı squat testi ile, yaşam kalitesi Kısa Form-36 anketi (SF-36) ile, uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) ve yorgunluk düzeyleri ise, Çok Boyutlu Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (MAF) ile değerlendirildi. Prolaktinoma tanılı hastaların 6DYT mesafesi, CARRF-KL toplam puanı, SF-36 genel sağlık ve fiziksel kısıtlılık puanları sağlıklı kişilerden anlamlı olarak daha düşük iken, IPAQ-oturma puanı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Her iki grubun quadriceps kas kuvveti benzer şekilde zayıftı ve squat tekrar sayıları benzerdi ($p>0,05$). Gruplar arasında IPAQ-şiddetli, orta şiddetli, yürüme ve toplam skorlar, PSQI toplam ve alt puanları ve MAF puanlarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Sonuç olarak, prolaktinoma tanılı hastaların sağlıklı bireylere göre egzersiz kapasitesi azalmaktadır. KVH risk faktörleri ile ilgili bilgi düzeyleri belirgin olarak daha düşüktür. Prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı kişilerde yorgunluk, fiziksel aktivite ve uyku kalitesi düzeyi benzerdi. Prolaktinoma grubunda fiziksel limitasyon ve genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düzeyleri belirgin şekilde azalmıştı. Prolaktinoma tanılı hastaların kardiyak rehabilitasyon programlarında önleyici yaklaşımlar olarak KVH riski açısından değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerinin artırılması, egzersiz kapasitelerinin artırılması ve fiziksel aktivite danışmanlığı programlarına yönlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelime: Prolaktinoma, egzersiz testi, fiziksel aktivite, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Erkoç A. A Comparison of Exercise Capacity, Physical Activity Level and Quality of Life in Prolactinoma Patients and Healthy Individuals, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Cardiopulmonary Rehabilitation Program, Master Thesis, Ankara, 2023. Prolactinoma with elevated prolactin (PRL) hormone can cause adverse effects by increasing the risk of cardiovascular diseases (CVD) such as arterial stiffness, atherosclerosis, dysrhythmia and heart failure. The aim of our study was to compare patients with prolactinoma and healthy individuals in terms of exercise capacity, physical activity level, sleep quality, fatigue perception and quality of life. The second aim of our study was to examine the factors associated with exercise capacity in patients with prolactinoma. Nineteen female patients with prolactinoma and 19 healthy adult women were included in our study. Physical and demographic data and laboratory findings were recorded. The CVD risk factors knowledge levels using Cardiovascular Diseases Risk Factors Knowledge Level Scale (CARRF-KL), physical activity levels using International Physical Activity Scale-short form (IPAQ), functional exercise capacities using 6-minute walking test (6MWT), quadriceps muscle strength using hand dynamometer, muscular endurance using squat test, quality of life with Short Form-36 questionnaire (SF-36), sleep quality with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and fatigue levels with Multidimensional Fatigue Rating Scale (MAF) were evaluated. Patients with prolactinoma had significantly lower 6DWT distance, CARRF-KL total score, SF-36 general health and physical limitation scores, and significantly higher IPAQ-sitting score than healthy subjects ($p < 0.05$). The quadriceps muscle strength of both groups was similarly weak and the number of squat repetitions was similar ($p > 0.05$). There was no significant difference between the groups in IPAQ-severe, moderate, walking and total scores, PSQI total and subscores and MAF scores ($p > 0.05$). There was no significant difference between the groups in IPAQ-severe, moderate, walking and total scores, PSQI total and sub-scores, and MAF scores ($p > 0.05$). In conclusion, patients with prolactinoma have reduced exercise capacity compared to healthy individuals. Their knowledge of CVD risk factors is significantly lower than healthy controls. Fatigue, physical activity and sleep quality levels were similar in patients with prolactinoma and healthy subjects. Physical limitation and general health-related quality of life were significantly lower in the prolactinoma group. We thought that patients diagnosed with prolactinoma should be evaluated in terms of CVD risk as preventive approaches in cardiac rehabilitation programs and necessary interventions should be applied to increase their knowledge level, increase their exercise capacity and should be directed to physical activity counseling programs.

Keywords: Prolactinoma, exercise test, physical activity, quality of life

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
\bar{X}	: Ortalama
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BRC	: Bromokriptin
BUN	: Kan Üre Azotu
CAB	: Kabergolin
CARRF-KL	: Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi
cm	: Santimetre
Cr	: Kreatinin
ÇAA	: Çeyrekler Arası Açıklık
DA	: Dopamin Agonisti
dk	: Dakika
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
FEV₁	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Büyüme Hormonu
GSH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GY	: Genel Yorgunluk
GYA	: Günlük Yaşam Aktivitesi
HIIT	: Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz

HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IPAQ	: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KH	: Kalp Hızı
Kg	: Kilogram
KKY	: Kronik Kalp Yetersizliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L	: Litre
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Luteinize Edici Hormon
LIS	: Lisurid
m	: Metre
MAF	: Çok Boyutlu Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği
mBS	: Modifiye Borg Skalası
MEN-1	: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng	: Nanogram
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PER	: Pergolid
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
pmol	: Pikomol
PRL	: Prolaktin
PSQI	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
SF-36	: Kısa Form-36
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
sn	: Saniye
SpO₂	: Oksijen Saturasyonu
SS	: Standart Sapma

sT4	: Serbest T4
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
ug	: Mikrogram
QG	: Quinagolid
VIP	: Vazoaktif Bağırsak Peptidi
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Hiperprolaktinemi nedenleri	5
3.1. A. Kan basıncının ölçülmesi, B. Oksijen saturasyonun ölçülmesi, C. 6 dakika yürüme testinin uygulanması	26
3.2. Periferel kas endüransının değerlendirilmesi	29



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar	7
2.2. Prolaktinomada cinsiyete göre klinik bulgular	11
4.1. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin fiziksel ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	33
4.2. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin medeni durumlarına göre karşılaştırılması.	34
4.3. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin mesleki durumlarına göre karşılaştırılması	34
4.4. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yaşadıkları kişilere göre karşılaştırılması	35
4.5. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin eğitim durumlarına göre karşılaştırılması	36
4.6. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin sigara tüketimlerinin karşılaştırılması.	36
4.7. Prolaktinoma Grubu Bireylerin Laboratuvar Bulguları	37
4.8. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin koroner arter hastalığı risk faktörlerinin karşılaştırılması.	38
4.9. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.	39
4.10. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin periferik kas kuvvetlerinin karşılaştırılması.	39
4.11. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin periferik kas enduranslarının karşılaştırılması.	40
4.12. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin altı dakika yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması.	41
4.13. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.	42
4.14. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yorgunluk durumlarının karşılaştırılması.	43
4.15. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin uyku kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması.	43
4.16. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yaşam kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması.	44
4.17. Prolaktinomalı hastalarda egzersiz kapasitesi ve PRL ile ilişkili parametreler	45

1. GİRİŞ

En yaygın hipofiz adenomlarından biri olan prolaktinoma, aşırı prolaktin (PRL) sekresyonuna neden olan bir adenomdur (1). İnsidansı 27/1000000, prevalansı milyonda 500'dür. Prolaktinoma, hipofiz adenomlarının yaklaşık 40'ını oluşturur ve hastaların % 70'den fazlası kadındır (2, 3). Erkeklerde makroprolaktinoma şeklinde görülürken, kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma şeklinde saptanmaktadır. Çoğunlukla benign olsalar da nadir olarak çevre dokulara yayılabilmektedirler. Bazı invaziv tiplerinde tedaviye rağmen yayılıma devam edebilmektedirler (3).

Hastalarda ilk tedavi seçeneği dopamin agonistlerinin kullanıldığı medikal tedavidir. Bu tümörler ilaç tedavisi ile iyileştirilebilmekte olup küçük bir hasta grubu ciddi yan etkiler yaşayabilmektedir (4). Ancak medikal tedavinin başarı oranı oldukça yüksektir. Tedavideki amaç; PRL hipersekresyonunu regüle ederek, kitleyi olabildiğince küçültüp, hormonal olumsuz etkileri ve bası semptomlarını ortadan kaldırmaktır (5). Prolaktinoma tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin yan etkilerinden biri ortostatik hipotansiyondur ve buna bağlı olarak baş dönmesi ve dengesizlik hissi oluşabilmektedir (6).

Prolaktin, arteriyel sertlik ve kan basıncını olumsuz olarak etkileyip menopoza erken giren bireylerde ateroskleroza neden olabilmektedir (7). Bunlara ek olarak kalp ritmi ve kalp yetmezliği üzerinde olumsuz etkileri vardır (8).

Gebelik, meme uyarımı, emzirme, uyku, stres ve egzersiz gibi fizyolojik durumlar da PRL düzeylerini yükseltebilmektedir (8). Premenopozal dönemdeki kadınlarda PRL seviyesindeki hafif bir yükselme (20-50 ng/mL) progesteron sekresyonunun yetersiz olması ile luteal fazı kısaltırken, PRL düzeyinde orta seviyede bir yükselme (50-100 ng/mL) oligomenore veya amenoreye neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi kadınlarda vertebralarda % 25 oranında kemik kaybına yol açabilmektedir. Tedavi sonucu menstrüel döngü normalleşip, ovulatuvar döngü başladığında kemik dansitesinde artmakta ancak eski seviyelerine geri dönmeyebilmektedir. Erkeklerde testosteron düzeyinin düşük olmasına bağlı olarak kas kuvvetinde azalma, halsizlik, osteopeni/osteoporoz ortaya çıkmaktadır (2).

Bu klinik bulgulara ek olarak hastalardaki vücut ağırlığı artışı ve yorgunluk belirtilerinin prolaktinoma tanılı hastalarda yaşam kalitesi, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri, fiziksel aktivite düzeyi,

yorgunluk ve uyku kalitesini ne ölçüde değiştiği ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu konularla ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle çalışmamızın birincil amacı; prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesinin sağlıklı bireylere göre ne kadar etkilendiğinin karşılaştırılmaktı. Çalışmanın ikinci amacı ise; prolaktinoma tanılı hastalarında egzersiz kapasitesi ve PRL seviyesi ile ilişkili faktörlerin incelenmesiydi.

Hipotez 1

H0: Prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması veya yaşam kalitesi açısından fark yoktur.

H1: Prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması veya yaşam kalitesi açısından fark vardır.

Hipotez 2

H0: Prolaktinoma tanılı hastalarda egzersiz kapasitesi ile PRL seviyesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması veya yaşam kalitesi arasında ilişki yoktur.

H1: Prolaktinoma tanılı hastalarda egzersiz kapasitesi ile PRL seviyesi fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması veya yaşam kalitesi arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prolaktin Hormonu

Hipofiz bezi, "sella turcica" adı verilen koruyucu bir kemik yapısında burun köprüsünün hemen arkasında bulunur ve infundibular sap ile hipotalamusa bağlanır. Hipotalamus, prolaktin de dahil olmak üzere hipofiz bezi içindeki çeşitli hormonların sentezini ve salgılanmasını düzenlemekten büyük ölçüde sorumludur. Hipofiz bezi yapısal olarak ön ve arka bölgelere ayrılmıştır. Ön hipofiz, kendi hormonlarını üretme ve salgılama yeteneğine sahipken, arka hipofiz hipotalamus tarafından önceden sentezlenmiş hormonlar için bir kanal görevi görmektedir (9). Prolaktin (PRL), ön hipofiz bezindeki özel hücreler tarafından salgılanan polipeptit bir hormondur (10). İlk defa 1970'li yıllarda tanımlanmıştır (11). PRL 199 aminoasitten oluşmakta ve kodlayan gen 6. kromozomda yer almaktadır (12). PRL yağ bezleri, beyin, yumurtalık, meme bezleri ve bağışıklık hücreleri tarafından hipofiz dışı bazı yerlerde de üretilmektedir (13).

PRL serum seviyeleri sağlıklı kadınlarda 10 - 25 ug/L, erkeklerde ise 10 - 20 ug/L dir. PRL salgılanması pulsatildir, en zirve seviyeleri REM uykusu sırasında görülmektedir. PRL zirve serum seviyeleri (30 ug/L ye kadar çıkabilir) sabah saat 4:00 ile 6:00 arasındadır. Dolaşımdaki yarı ömrü 20-50 dakikadır ve karaciğer ve böbrek tarafından vücuttan uzaklaştırılmaktadır (11).

Prolaktin'in temel görevi; postpartum dönemde laktasyonu sağlamak ve maternal davranışları düzenlemektir (14). Bunlara ek olarak meme gelişimi, üreme, melanin sentezi ve kadınlarda menstrüel siklusun düzenlenmesine yardımcı olmak gibi fonksiyonları vardır. Gebelik sırasında östrojen, progesteron, human plasental laktojen, kortizol ve insülin gibi diğer hormonlar ile sekresyonu artar (15).

PRL sekresyonu, tonik inhibisyon ile hipofiz bezinden kontrol edilmektedir. Bu inhibisyon genellikle dopamin tarafından sağlanmaktadır (16). Dopaminin D2 reseptörlerine bağlanması ile PRL sekresyonunun inhibisyonu gerçekleşmektedir. Ek olarak transforme edici büyüme faktörü beta-1, endotelin-1 ve hipotalamus kaynaklı kalsitonin de inhibisyona katkı sağlamaktadır (16, 17).

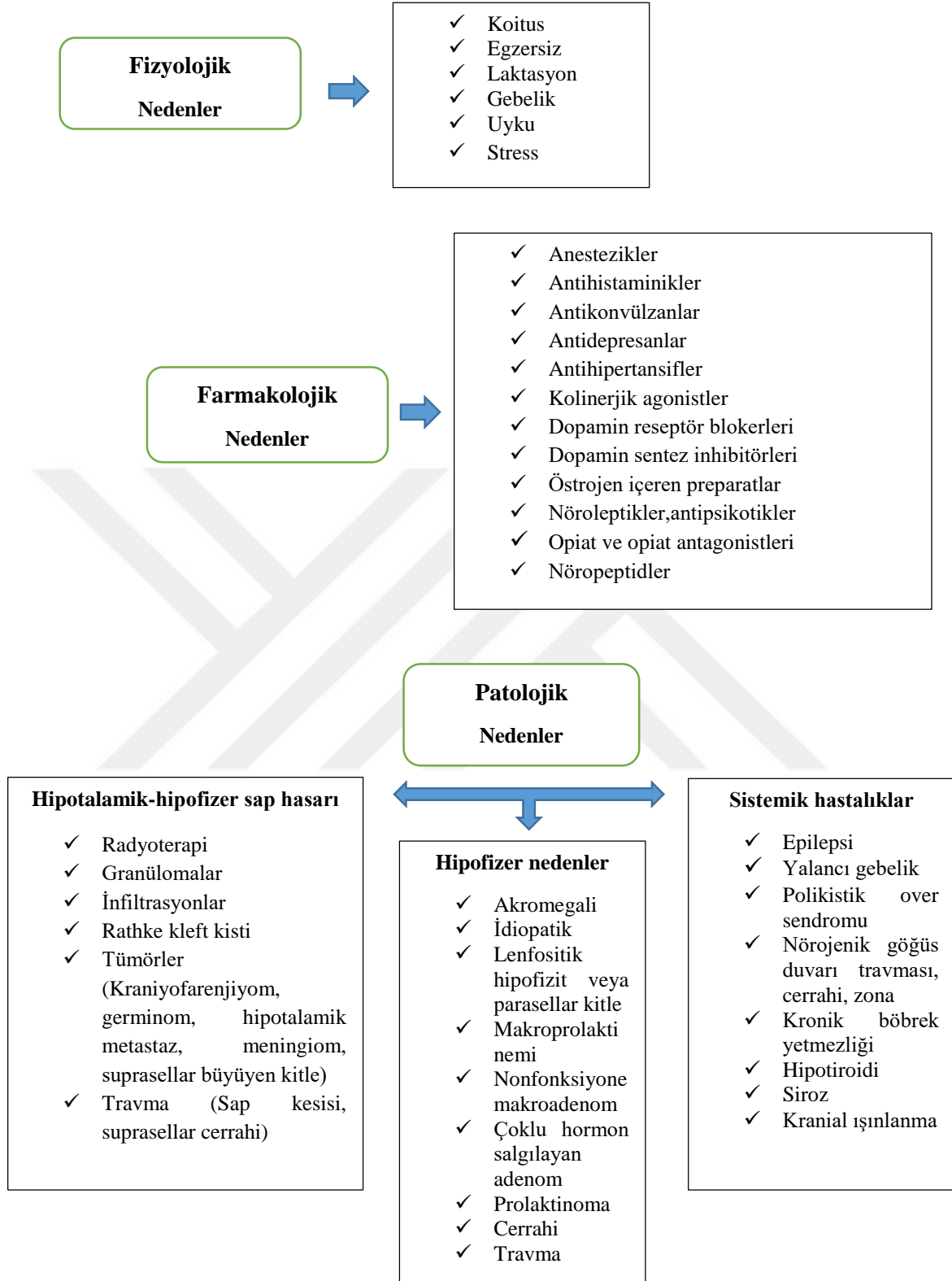
PRL sekresyonu bazı önemli fizyolojik uyarılar tarafından tetiklenmektedir. Bunlar; emzirmek, stres, gebelik ve östrojen olmak üzere artan yumurtalık steroid

düzeyleridir (10). Hamilelik sırasında östrojen ve progesteron yüksek seviyelerde bulunmakta ve meme dokusunun büyümesinde rol oynamaktadırlar. Östrojen, PRL üretimini veya salgılanmasını büyük ölçüde etkilememektedir. Prolaktin sentezi için en güçlü uyarıcı emzirme veya meme ucu uyarımıdır. Bu mekanik işlem, dopamin salınımını engelleyen meme ucundaki duyu sinirlerini uyarmakta ve dopaminin prolaktin üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırmaktadır (9). Tirotropin salgılatıcı hormon (Thyrotropin releasing hormone-TRH), hipotalamik dopamin salınımını azaltarak PRL salınımını uyarmaktadır (18). Ek olarak vazoaaktif bağırsak peptidi (Vasoactive intestinal peptide-VIP), serotonin, histamin, oksitosin ve östrojenler bir prolaktin salgılayan faktör görevi görebilmektedir. Diğer nörotransmitterler ve nöropeptidler ayrıca endotelin, dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (Transformavite growth factor-TGF beta1), anjiyotensin, somatostatin, P maddesi, nörotensin, kalsitonin, epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor-EGF), atriyal natriüretik peptid, bombesin, kolesistokinin, asetilkolin ve vazopresin dahil olmak üzere prolaktin salgılanmasını modüle edebilmektedir (19). Uyarıcı ve inhibe edici faktörler arasındaki denge PRL'nin normal sınırlar içinde tutulmasını sağlamaktadır (20).

2.2. Hiperprolaktinemi

Serum prolaktin seviyesinin normalden daha yüksek olması hiperprolaktinemi olarak adlandırılmaktadır ve en sık görülen pitüiter hipersekresyon sendromlarından birisidir (21). PRL normal değer aralığı 5–20 ug/L'dir. Kadınlarda bu değer 25 ug/L'nin, erkeklerde ise 20 ug/L'nin üzerinde olması hiperprolaktinemiye işarettir (22). Ancak bu değerlerin doğru ölçüldüğünden emin olmak gerekmektedir. Ölçümler sabah aç karnına yapılmalıdır ve tek serum örneği yeterli olmaktadır (23).

Hiperprolaktinemiye neden olan durumlar fizyolojik, patolojik veya farmakolojik olabilmektedir ve bu durumlar Şekil 2.2.'de sunulmuştur (24). Patolojik nedenlerden en sık olarak hipofiz hastalıkları ve bunların içerisinde de en sık prolaktinoma makroprolaktinemi görülmektedir (25).



Şekil 2.1. Hiperprolaktinemi nedenleri (24)

2.2.1. Fizyolojik Nedenler

Koitus, stres, laktasyon, uyku, gebelik, meme başı uyarısı ve egzersiz fizyolojik hiperprolaktinoma nedenleridir. Gebelikte PRL seviyesi 300 ug/L'ye yükselebildiğinden ilk olarak gebelik ekarte edilmelidir. Gebelik boyunca PRL üretimi ve hipersekresyonu giderek artmaktadır. Plasental östrojen üretimi PRL sentezini uyarmakta ve serum PRL düzeyi yükselmektedir (15, 26, 27). Hamilelik döneminde östrojen ve progesteron düzeylerindeki yükselme laktasyonu inhibe etmektedir. Ancak doğum sonrası laktasyon başlamaktadır. Emzirme ile meme başı uyarımı, nöroendokrin refleks yoluyla PRL salgılanmasına yol açmakta ve hiperprolaktinemi meydana gelmektedir (28). Psikolojik ya da fiziksel stres, miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi faktörler stresle ilişkili hiperprolaktineminin fiziksel nedenlerindedir (11). Strese bağlı hiperprolektinemide PRL düzeyi genellikle 100 ug/L'nin altındadır. Venöz kan alınırken kan alma stresi PRL seviyesini geçici olarak artırabileceğinden dikkatli olup stresi olabildiğince azaltmak gerekmektedir (25). Prolaktin düzeyi nadiren 40 ug/L'yi aşmaktadır (26). Egzersize bağlı hiperprolaktinemi mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte egzersiz PRL seviyesini artığından dolayı kan alımından en az 30 dk önce şiddetli egzersizden kaçınılması önerilmektedir (29).

2.2.2. Farmakolojik Nedenler

İlaçlar farklı mekanizmalar yoluyla hiperprolaktinemiye yol açan PRL homeostazını değiştirebildiği için hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanmalıdır. İlaça bağlı hiperprolaktinemiye yol açan ilaçlar arasında en yaygın olarak antipsikotikler/nöroleptikler ve antidepresanlar bulunmaktadır (30, 31). Farmakolojik hiperprolaktinemi dopaminerjik inhibisyonla veya dopaminerjik reseptör blokajı ile olmaktadır. Antipsikotik kullanan hastaların (fenotiyazinler ve butrifenonlar) % 40 ile % 90 arasında hiperprolaktinematik olduğu görülmüştür (32, 33). Hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (19).

Tablo.2.1. Hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar (19)

Tipik Antipsikotikler
Atipik Antipsikotikler
Trisiklik Antidepresanlar
Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)
Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri
Prokinetik ajanlar (D2reseptör blokerleri)
Antihipertansif
Opioidler (morfin)
H2 reseptör antagonistleri
Antikonvülzanlar
Hormonlar (Östrojen,TRH)
Diğer

2.2.3. Patolojik Nedenler

Prolaktinomalara ek olarak hipotalamus-hipofiz bölgesindeki bir lezyon PRL sekresyonunun dopaminerjik inhibitör etkisinin engellenmesine neden olarak hiperprolaktinemiye sebep olabilmektedir (34).

Hiperprolaktinemi böbrek hastalığı olan hastalarda yaygındır ve bu hastalarda hipogonadizm ve cinsel işlev bozukluğunun bir nedeni olarak kabul edilmektedir (23, 35). PRL genellikle 30 ile 108 ug/L arasında değişmektedir, ancak nadiren 600 ug/L'yi aşan çok daha yüksek konsantrasyonlar gözlemlenebilmektedir (35). Hiperprolaktinemi başarılı böbrek transplantasyonunun ardından düzelmektedir (23). PRL düzeyi 100 µg/L'nin altındaki sirozlu hastalarda hiperprolaktinemi yaygındır. Derecesi karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. Dopamin aracılı PRL inhibisyonunun azalması ve artan östrojen seviyeleri gibi ikincil nedenlere bağlı olarak görüldüğü düşünülmektedir (36). Primer hipotiroidizm vakalarının yaklaşık % 40'ında hiperprolaktinemi görülebilmektedir. TRH düzeyinin artması, ön hipofizdeki laktotrop (PRL salgılayan) hücrelerin uyarılmasına ve prolaktin salınımına neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi tipik olarak hafiftir ve <100 µg/L'dir (37, 38). Uzun süreli veya tedavi edilmemiş primer hipotiroidi hipofiz tümörünü taklit edebilen tirotrop hiperplazisine neden olabilmektedir (39).

Yanıklar, herpes zoster veya yaralanma gibi göğüs duvarı tahribine neden olan lezyonlar hiperprolaktinemi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun, emzirmede olduğu gibi, dopamin iletimini engelleyen nöral bir mekanizma yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (8).

Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınların % 7 ile 52'sinde hiperprolaktinemi bildirilmiştir. Patogenezi aydınlatılamamıştır fakat laktotropların östrojen aracılı stimülasyonu ve göreceli dopamin eksikliği nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (40, 41). Hiperprolaktineminin gerçekten PKOS'un klinik bir özelliği olup olmadığı tartışmalıdır (42).

2.3. Prolaktinoma

2.3.1. Prolaktinomanın Tanımı

Prolaktinomalar, PRL'yi değişen derecelerde eksprese eden ve salgılayan, hemen hemen her zaman iyi huylu olan, ancak yine de sıklıkla klinik olarak anlamlı olan ve yönetilmesi zor olabilen hipofiz adenomlarıdır. Prolaktinomaların %90'ından fazlası, boyutları nadiren artan küçük, intrasellar tümörlerdir (43). Bazen bu adenomlar agresif veya lokal invaziv olabilmekte ve hayati yapıların sıkışmasına neden olabilmektedir. Tedaviye dirençli, merkezi sinir sistemi (MSS) içinde ve dışında yayılan malign prolaktinomalar çok nadirdir (44). Prolaktinomaların oluşma mekanizmaları hala net bir şekilde açıklanamasa da, erken yaşlarda mutasyona uğramış hipofizer bir kök hücrenin zamanla bazı uyaranlar ile karşılaşması sonucu proliferasyon olarak gelişen tümör olarak düşünülmektedir (45).

Prolaktinomalar, toplam hipofiz adenomlarının % 40'ını oluştururlar ve hipofiz bezinin en yaygın salgı tümörleridir. Prolaktinomalar, tümörün kitle etkisi veya aşırı PRL salgılanması nedeniyle çok çeşitli semptomlara neden olmaktadır. Tümör boyutlarına göre mikroprolaktinoma (<10 mm), makroprolaktinoma (>10 mm) veya dev prolaktinoma (4 cm'den büyük) olarak sınıflandırılabilirler (46).

Prolaktinomalar hiperprolaktinemiye yol açmaktadırlar. Ancak dopaminin hipotalamik üretimini, hipofize taşınmasını veya dopaminerjik reseptörlerdeki etkinliğini engelleyen ilaçlar veya durumlar da prolaktinoma olmaksızın hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Bu nedenle, hiperprolaktinemi her zaman eşlik eden prolaktinomayı göstermez. Östrojen PRL salgısını uyarmasına rağmen,

östrojen tedavisinin prolaktinomaya neden olduğunu gösteren bir kanıt yoktur (43, 47, 48). Mikst büyüme hormonu ve PRL salgılayan tümörler; çoğunlukla hiperprolaktinemi ile birlikte akromegaliye sebep olmaktadır. Prolaktinomalar, multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromunun bir parçası olarak da teşhis edilebilmektedirler. Ancak bu durum çok nadir olduğundan, MEN-1 araştırılmasına her prolaktinoma tanısı alan hastada gerek olmadığı ve yalnızca serum kalsiyum seviyesine bakılması tavsiye edilmektedir (49).

2.3.2. Prolaktinomanın Epidemiyolojisi

Hipofiz adenomları tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 15'ini oluşturmaktadır (50). Tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık % 40'ı prolaktinomalar ve hormon salgılayan hipofiz adenomları içerisinde en sık görülen tipidir (51). Prevalansı yaklaşık olarak kadınlarda 30/100,000, erkeklerde ise 10/100,000'dir (8). Yaş ve cinsiyete göre değişen, yılda 100.000'de 4-7 vaka insidansı ve yılda 100.000'de 75-115 vaka prevalansı ile nadir bir hastalığı temsil etmektedir (52). Prolaktinoma genellikle 20-50 yaş arasında görülmekte olup kadın erkek oranı 10:1 dir. Ancak her iki cinstede 50 yaş üzerinde görülme sıklığı benzerdir (53, 54). Kadınlarda genellikle mikroadenom görülürken, erkeklerde ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda makroadenom daha sık olarak görülmektedir. Kadınlarda klinik tablo daha belirgin ve hipogonadal semptomlar erken fark edilmesi nedeniyle erkek hastalardaki tümörler daha büyük olmaktadır (53, 55). Hipofiz adenomları çoğunlukla sporadiktir ve sadece %5'lik bir kısmı genetikdir (56, 57).

2.3.3. Prolaktinomanın Klinik Özellikleri

Prolaktinomanın klinik özellikleri ağırlıklı olarak hiperprolaktinemiden kaynaklanmaktadır. Prolaktin süt üretimini uyarır ama aynı zamanda gonadal fonksiyon üzerinde ikincil etkileri vardır ve hiperprolaktineminin klinik özellikleri çoğunlukla PRL'nin gonadal aktivite üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılatıcı hormonun (Gonadotropin releasing hormone-GSH) pulsatil sekresyonunu kesintiye uğratmaktadır, luteinize edici hormon(Luteinizing hormone-LH) ve folikül uyarıcı hormon (Follicle stimulating hormone-FSH) salınımını inhibe eder ve gonadal

steroidogenezi doğrudan bozmaktadır. Toplu olarak, bu eylemler çeşitli birincil (çocuklarda) veya ikincil amenore biçimlerine yol açmaktadır (45).

Çok büyük tümörlerde, diğer hipofiz hücrelerinin veya hipotalamik-hipofiz sapının sıkışması hipopitüitarizme neden olabilmektedir. Makroadenomlu veya dev adenomlu hastalarda nörolojik belirtiler sıktır, çünkü bunlar yer kaplayan lezyonlardır ve olası optik kiazma kompresyonu ile birlikte. Nörolojik semptomlar baş ağrılarını, kuadratanopiden klasik bitemporal hemianopi veya skotomlara kadar değişen görme bozukluğunu içerir. Genişleyen bir prolaktinomaya bağlı körlük istisnai bir olaydır, ancak hipofiz apopleksi ortamında ortaya çıkabilmektedir (45, 58).

Erkeklerde prolaktinomaların % 80'i makroadenomlardır. Erkeklerde hiperprolaktinemi genellikle erektil disfonksiyona, infertilite ve libido azalmasına neden olmaktadır. Erkekler genellikle daha büyük tümörler ve nörolojik semptomlarla başvurmaktadır. Bu, semptomların gecikmeli tanınmasından veya tümör büyümesindeki biyolojik farklılıklardan kaynaklanabilmektedir (59).

Kadınlardaki prolaktinomaların çoğu mikroadenomlardır. Premenopozal dönemdeki kadınlarda PRL seviyesindeki hafif bir yükselme (20-50 µg/L) yetersiz progesteron sekresyonu sonucu luteal fazı kısaltırken, PRL seviyesindeki orta düzeyde bir yükselme (50-100 µg/L) oligomenoreye veya amenoreye neden olmaktadır (24). Premenopozal kadınların yaklaşık % 90'ı oligo/amenore ile gelmekte ve % 80'e kadar da galaktore ve ayrıca anovuluar infertilite gösterebilmektedir. Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen başlıca klinik bulgular şunlardır; kadınlarda oligoamenore, galaktore, infertilite, seksüel disfonksiyon, hafif hirsutizm, kilo artışı, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve adolesan dönemde puberte gecikmesidir (45, 59).

Kronik hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm, her iki cinsiyette de azalmış spinal kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Prolaktin normalizasyonundan sonra kemik mineral yoğunluğu artmakta ancak her zaman normale dönmemektedir (45). Prolaktinomaya bağlı klinik bulgular Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (24).

Tablo 2.2. Prolaktinomada cinsiyete göre klinik bulgular

Kadın	Erkek
Amenore/oligomenore	İmpotans
Seksüel disfonksiyon, vajinal kuruluk	Libido kaybı
Adenom basısına bağlı bulgular	Güçsüzlük
Galaktore	Jinekomasti
İnfertilite	İnfertilite
Hirsutizm	Galaktore (nadir)
Kilo artışı	Adenom basısına bağlı bulgular
Osteopeni/osteoporoz	Osteopeni/osteoporoz

2.3.4. Prolaktinoma Tanısı

Kadınlarda ve erkeklerde normal prolaktin seviyeleri sırasıyla 25 µg/L ve 20 µg/L 'nin altındadır. Referans aralıkları kullanılan analiz yöntemine göre değişebileceği için her laboratuvar değerleri kendi referans aralıklarına göre yorumlanmalıdır (60). Prolaktinoma teşhisini doğru koyabilmek için sellar ve/veya parasellar bölgenin kitle lezyonları ve hiperprolaktineminin başka nedenleri ekarte edilmelidir (58). Primer hipotiroidizmi dışlamak için TSH'a, böbrek ve karaciğer yetmezliğini dışlamak için böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine ve kadınlarda gebelik testine bakılmalıdır. Hipofiz fonksiyonunun değerlendirilmesi için büyüme hormonu(Growth hormone-GH), insülin benzeri büyüme faktörü (Insuline-like growth factor-IGF-1), açlık kortizolü, adrenokortikotropik hormon (ACTH), LH, FSH, gonadal hormonların ve PRL'nin serum seviyelerine bakılmalıdır (58, 61).

Makroadenomlu hastalarda PRL seviyesi çoğunlukla 200 µg/L'nin üzerinde izlenmektedir. Makroadenomlu hastalarda bazen PRL düzeyi hatalı olarak beklenen seviyeden daha düşük olarak tespit edilmektedir. Bu durum "Kanca etkisi" olarak adlandırılır ve bu düşüklük immunoradyometrik ölçümdeki antikorların saturasyonu sonucu oluşur. Kanca etkisi durumundan şüphelenildiğinde PRL düzeyinin 1/100 dilüsyon yapılarak ölçümünün tekrarlanması önerilir (62).

Prolaktinoma tanısının doğrulanması için hiperprolaktinemiye gösteren laboratuvar testlerinin yanı sıra kraniyal görüntüleme yapmak gerekmektedir. Hipofiz ve komşu yapı ilişkilerinin radyolojik görüntülemesinde en iyi yöntem gadolinyumlu

manyetik rezonans (MRG) görüntülemesidir (63). İntravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), küçük adenomların teşhisinde ve büyük tümörlerin yayılımının tanımlanmasında MRG'den daha az etkilidir, ancak MRG'nin mevcut olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir (64).

2.3.5. Prolaktinoma Tedavisi

Prolaktinomanın tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç şekilde yapılmaktadır. Diğer hipofiz adenomlarına nazaran prolaktinoma tanılı hastalar medikal tedaviye çok olumlu yanıt verirler ve bu hastalarda ilk tercih medikal tedavidir. Bazı hastalar medikal tedaviye direnç gösterebilmektedirler. Bu durumlarda hastalar cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir (65). Makroadenomlu tüm hastalar ve mikroprolaktinoma tanılı hastaların çoğu tedavi gerektirmektedir. Tedavi endikasyonları arasında infertilite, nörolojik etkileri olan bir hipofiz tümörü (özellikle görme kusurları), rahatsız edici galaktore, uzun süredir devam eden hipogonadizm, pubertal gelişimde değişiklikler ve hipogonadizm nedeniyle kadınlarda kemik kaybının önlenmesi yer almaktadır. Nadiren, hafif hiperprolaktinemi olan ve düzenli adet gören ve hamile kalmak isteyen hastalar da tedavi gerektirebilmektedir. Normal adet döngüsü ve tolere edilebilir galaktore olan premenopozal kadınlara ve idiyopatik hiperprolaktinemi veya mikroprolaktinomaya sahip tolere edilebilir galaktoreli postmenopozal kadınlara güvence verilmeli ve aktif olarak tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte, bu tür hastalar, potansiyel olarak büyüyen tümörleri tespit etmek için periyodik PRL ölçümleri ile dikkatlice takip edilmelidir (43, 47, 66).

Prolaktinomada Medikal Tedavi

Prolaktinomanın medikal tedavisinde dopamin agonistleri (DA) ilk seçenektir. Medikal tedavi; gonadal fonksiyonlar, tümör çapı ve fertilite isteğine göre düzenlenmektedir. *Bromokriptin* (BRC), *kabergolin* (CAB), *quinagolid* (QG), *lisurid* (LIS) ve *pergolid* (PER) başlıca DA ajanlardır. Kabergolin ve bromokriptin ülkemizde kullanılan DA'lardır. Bu ilaçlar, çoğu hastada PRL seviyelerini normalleştirmekte ve tümör hacmini önemli ölçüde azaltmaktadır. CAB kullanımı kolay, yan etkileri az ve etkinliğinin daha fazla olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir. CAB kadar etkili

olan bir diğerk DA ise kinagoliddir. Prolaktinomali hastalarda medikal tedavinin başarı oranı oldukça yüksektir. CAB ile tedavide % 80-90 ve BRC ile tedavide % 70-80 oranında başarı sağlanıldığı bildirilmiştir (24).

Bromokriptin ergot türevi dopamin agonistidir. Yarı ömrü kısa olması nedeniyle günde 2-3 kez kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve postural hipotansiyondur. Daha nadir görülen yan etkiler ise sersemlik, kabus görme, bulanık görme, uyuklama, baş ağrısı ve bacak kramplarıdır. İlacın yan etkilerini azaltmak için düşük dozlarda başlanıp kademeli olarak artırmak gerekmektedir. Gebelik planlayan hastalarda ve gebelikte ilk tercih edilecek ilaçtır (24, 67).

Kabergolin yüksek D2 reseptör afinitesi olan ergot türevi ilaçtır. *Bromokriptinden* daha uzun etkilili olduğundan haftada 2 kez verilmektedir. Tedaviye cevap alınmadığı durumlarda doz artırılmaktadır. Yan etkileri *bromokriptin* ile benzerdir ancak semptomlar daha hafiftir (68). Uzun süreli yüksek doz kullanılan olgularda kalp kapak hastalıklarına sebep olabilmektedir (69). *Kabergolin bromokriptine* göre PRL düzeyini düşürmede, adenom boyutunun küçülmesinde ve klinik cevaplarda daha etkilidir (70).

Kinagolid non-ergo türevi dopamin reseptör agonistidir. Günde bir kez kullanılmaktadır. Güvenilirliği ve etkinliği kabergolinle benzerdir. Ancak çok sık tercih edilmemektedir. *Kinagolid* ya da *bromokriptine* yeterli yanıt alınamayan prolaktinoması olan çoğu hastada kabergolinin daha etkili olduğu bulunmuştur (69). Diğerk dopamin agonistlerinden *pergolid* ve *lisurid* günümüzde kullanılmamaktadır(71).

Medikal tedavi takibinde ilaç başlandıktan bir ay sonra düzenli PRL ölçümleri yapılmalı ve semptomlar sorgulanmalıdır. Semptomlar genellikle bir hafta içinde düzelmeye başlamaktadır. PRL düzeyinde azalma olursa normoprolaktinemi sağlanana kadar 3-6 ayda bir PRL düzeyi ölçülmelidir. Mikroprolaktinomalarda yılda 1, makroprolaktinomalarda PRL düzeyinde düşüş yoksa ve/ve ya görme alanı defekti var ise 3-6 ay sonra MRG kontrolü yapılmalıdır. Makroadenomlar optik kiazmaya yakın ise 3-6 ayda bir görme alanının kontrol edilmesi önerilmektedir.. PRL seviyelerinde azalma olmazsa tedavide ilacın dozu artırılmalıdır. Maksimum dozda

bromokriptin kullanan hastalarda yeterli yanıt alınmazsa ya da ilacın hallerinden dolayı tolere edilemiyorsa *kabergolin* ile değişimi yapılmalıdır (23).

Medikal Tedavi Sonlandırılması

DA tedavisinin sonlandırılabilmesi için; tedavi sürecinde PRL düzeyinin normal seviyeye gelmesi ve tümör boyutunun en az %50 ve üzerinde küçülmesi ya da tümüyle kaybolması gerekmektedir. Nüks açısından hastalar 5 yıl takip edilmelidir.

İlaç tedavisi sonlandırıldığında nüks etme durumu mikroprolaktinomalı hastalarda %30, makroadenomlu hastalarda ise %36 oranındadır (72). PRL düzeyinin ilk yıl üç ayda bir, daha sonra yılda bir ölçülmesi tavsiye edilmektedir. PRL düzeyinde artış olması durumunda MRG'nin tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. İlaç kesilmesinden sonra nüks eden hastalarda MRG tekrar yapılmalı ve DA tedavisi başlanmalıdır (73).

PRL düzeyi normale yakın olsa da normoprolaktinemi sağlanamaması, tümör boyutunda artış veya % 50'den az küçülme olması durumunda tedavinin sonlandırılmaması gerekmektedir (23).

Dopamin Agonist Direnci

İlaç tedavisinin başarısız olmasının birden fazla nedeni olabilmektedir. Bunlardan bazıları ilaca karşı direnç, dozun yeterli gelmemesi, adenomun malign karakterde olması ve uyum sorunu olmasıdır (24).

Dopamin agonisti direnci, mutlaka bir prolaktinomanın agresif olduğu anlamına gelmez. DA direncinin tanımı literatür boyunca değişkendir. Endokrin Derneği kılavuzları DA direncini, bir DA'nın maksimum tolere edilen dozlarında bile prolaktin düzeyinin normal seviyelerine ulaşamama ve tümör boyutunda %50 küçülme elde edememe olarak tanımlamaktadır(23). Maiter tarafından yapılan bir incelemede, DA direnç doz eşikleri, bromokriptin için günde ≥ 15 mg, kinagolid için günde ≥ 225 μ g ve kabergolin için haftalık ≥ 2 mg olarak tanımlanmıştır. DA direnci bromokriptin kullanan olgularda % 20-30 iken kabergolin kullanan olgularda yaklaşık %10'dur(74). Erkeklerde DA direncinin kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Makroprolaktinomalı olgularda DA direnci mikroadenomlu olgulardan daha fazladır.

Kabergolinin toleransı genellikle daha iyi olduğu için bromokriptin direnci olan olgularda kabergoline geçilmesi tavsiye edilmektedir (24).

Prolaktinomada Cerrahi Tedavi

Prolaktinomanın cerrahi tedavisi çoğunlukla DA başarısızlığından sonra bir adjuvan tedavi olarak kabul edilmiştir. Diğer endikasyonlar; hipofiz apopleksisi (akut kanama veya infarkt), beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı ve gebelik sırasında semptomatik tümör genişlemesidir (75). Gebe kalmak isteyen kadın hastalarda, uzun süreli tedaviyi sürdürmek istemeyen genç hastalarda ve kistik prolaktinomalı hastalarda da düşünülebilmektedir (76). Ek olarak medikal tedavi, pituiter apopleksi ve psikiyatrik hastalıklarda kontrendikedir ve bu durumlarda cerrahi tedavi endikasyonudur (45). Bu durumda, DA tedavisinin prolaktin normalizasyonu, tümör redüksiyonu ve optik kiazma kompresyonunda iyileşme ile kistik prolaktinoma vakalarında kanıtlanmış etkinliği olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (77).

Gillam ve ark. mikroprolaktinomalı 2137 ve makroprolaktinomalı 2226 hastayı içeren, cerrahi etkinliği değerlendiren 50 çalışmanın sonuçlarını özetleyerek cerrahi tedavinin remisyon başarısını mikroadenomlarda % 74,7 ve makroadenomlarda % 33,9 olarak bildirmişlerdir (78). Cerrahi sonrası nüks oranı % 7-50 arasında değişmektedir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan transsfenoidal cerrahi güvenlidir ve komplikasyon oranları düşüktür (<% 2). Cerrahi sonrası komplikasyon olarak hipopituitarizm, diabetes insipidus, görme alanı defekti, kranial sinir hasarı, BOS kaçağı ve lokal enfeksiyon görülebilmektedir (24).

Prolaktinomada Radyoterapi

Prolaktinoma tedavisinde medikal ve cerrahi tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ve cerrahi sonrası nüksleri azaltmak için radyoterapi önerilmektedir(79). Hipofiz adenomları içinde en az radyosensitif olanı prolaktinomadır. Radyoterapinin amacı adenom boyutlarında küçülmeyi sağlamak ve klinik bulguları azaltmaktır. Radyoterapi birincil tedavi basamağı olarak tercih edilmemektedir. Bunun nedeni PRL düzeyinin normale dönmesinin medikal ve cerrahi tedaviye göre daha az sıklıkta ve daha geç sürede meydana gelmesidir (27). Radyoterapinin tedaviye eklenmesi tümör

boyutunun kontrol edilmesinde fayda sağlamaktadır ancak hastaların sadece %30'unda normoprolaktinemi sağlanabilmektedir (74).

Radyoterapi 3 şekilde uygulanabilmektedir Konvansiyonel, sterotaktik ve tek doz (45). Lezyon >3 cm ise konvansiyonel olan radyoterapi önerilmektedir. Adenom kavernöz sinüse yakın veya küçük boyutta ise radyoterapi tek doz olarak önerilmektedir (80). Radyoterapinin etkisinin yaklaşık 20 yıl gibi uzun bir sürede ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Radyoterapinin bazı yan etkileri; mide bulantısı, yorgunluk, tat ve koku duyusu kaybı, saç dökülmesi, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, sekonder maligniteler ve panhipopituitarizmdir (24).

2.3.6. Gebelik ve Prolaktinoma

Gebelikte hipofiz bezi yaklaşık olarak iki kat büyümekte ve PRL düzeyi 10 katına kadar çıkabilmektedir. Hamilelik sırasında prolaktinomaların tedavisinde iki önemli endişe mevcuttur; yüksek östrojen seviyelerinin tümör büyümesini indükleyebileceği endişesi ve DA kullanımına bağlı fetal malformasyonların potansiyel riskidir. Bu riskleri belirlenmesinde hastaların daha önce etkili bir şekilde tedavi edilip edilmediği en önemli faktördür. Gebelikte tümörün büyüme riski mikroprolaktinomalarda % 2,4 iken cerrahi, radyoterapi veya bir yıldan uzun süre DA tedavisi alan makroprolaktinomalarda % 4,8 ve etkili tedavi edilmeyen makroprolaktinomalarda ise risk yaklaşık % 21'dir (24, 81).

Gebelik durumu olan prolaktinoma tanılı hastalar takip edilirken klinik olarak bası bulgularının (görme bozuklukları, şiddetli baş ağrısı gibi) varlığı önemlidir. Rutin PRL ölçümü yapılması önerilmemektedir. Mikroadenomlu hastalarda 3 ayda bir, makroadenomlu hastalarda ise aylık olarak takip yapılması önerilmektedir. Makroadenomlu hastalarda görme alanı muayenesi 2-3 ayda bir yapılabilir. Eğer bası bulguları tespit edilirse hipofiz MRG kontrastsız yapılmalıdır. Görüntüleme sonucu tümör büyümesi doğrulanırsa DA tedavisi tekrar başlanabilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınmadığında veya apopleksi varsa, cerrahi tedavi ikinci trimesterde düşünülebilmektedir (82).

Gebeliğin ilk haftalarında kabergolin maruziyeti olan 900 üzeri fetus veya embriyoda ilacın güvenli olduğu bildirilmiştir. Spontane olarak düşük, erken doğum, çoklu doğum veya neonatal malformasyon sıklığında artış olmadığı ve fetal

kabergoline maruz kaldıktan sonra doğan bebeklerin 12 yıllık takiplerinde herhangi bir fiziksel veya gelişimsel anomali tespit edilmemiştir. Gebelik kesin olarak doğrulanıncaya kadar ve gebelik esnasında BRC veya CAB kullanımıyla ilgili bir sorun olmasa da bu süreçte gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır (83).

Emzirme döneminde olan prolaktinoma tanılı hastalarında PRL düzeyinin rutin takibine gerek yoktur. Doğumdan 2 ay sonra veya emzirme bittikten sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Hipofizin MRG ile kontrol edilmesi önerilir. Gerekli görülmesi halinde tekrar DA başlanabilmektedir (84).

2.3.7. Prolaktinoma ve Kardiyovasküler Sistem

PRL yüksekliği sempatik tonusu artırır ve kronotropik cevap ve vazokonstriktif etkilere aracılık eder; bu nedenle kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (85). Prolaktinoma tanılı hastalarında artmış PRL düzeyi düşük seviyede inflamasyon, insülin direnci ve endotel hücre disfonksiyonu ile ateroskleroze katkı yapar ve bu durum kardiyovasküler risk oluşturmaktadır (86). Prolaktinomalı hastalarda total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein-LDL), apo B, trombosit sayısı, fibrinojen gibi çeşitli kardiyak risk belirteçlerinin daha yüksek konsantrasyonları bildirilmiştir (87).

Prolaktinoma tanılı hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında obezitenin daha yaygın olduğu bulunmuştur (88). Pala ve ark. yaptığı bir çalışmada; prolaktinoma tanılı hastalarda gövde yağ oranının sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu ve yüksek plazma glukoz, LDL-kolesterol ve düşük estradiol düzeyleri gibi metabolik anormalliklere sahip olduğunu göstermişlerdir (89). Reuwer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; belirginliği en fazla olan inflamasyon alanlardaki aterosklerotik plak makrofajlarında PRL reseptörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (90). Bir pilot çalışmada prolaktinoma tanılı hastalarda karotis intima-media kalınlığının arttığı saptanmış ve PRL'nin vasküler yeniden şekillenme mekanizmasında bir etkisi olabileceği de belirtilmiştir. (91).

Prolaktinoma tanılı hastalarda kalp kapağı anormalliklerinin oranı üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak birçoğu kabergolin ile ilişkili valvülopatiyi tanımlayan spesifik özellikte bir kapak patolojisi bildirmemişlerdir (92). Valvülopati ile kabergolinin kullanım süresi ve kümülatif dozu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Kabergolin alan her hastada rutin olarak her yıl ekokardiyografi yapılması önerilmez (24). Bununla birlikte, Caputo ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede klinik muayenede işitilebilir bir kardiyak murmur olan, 5 yıl veya daha uzun süre haftada >3 mg kabergolin dozu ile tedavi edilen veya 50 yaşından sonra da CAB tedavisini sürdüreceklere ekokardiografinin en az 2 yılda bir yapılması tavsiye edilmektedir (92).

Limas ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kalp yetmezliği olan hastaların % 25'inde hiperprolaktinoma olduğu saptanmıştır (93). Prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada da 31 prolaktinoma hastası ve 60 sağlıklı gönüllünün sol ventrikül fonksiyonu konvansiyonel ekokardiyografi ve Doppler doku görüntüleme kullanılarak değerlendirilmiş; sonucunda ise bireyde kardiyovasküler semptom görülme de sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar olduğu bildirilmiştir (94). Yapılan başka bir çalışmada ise; kronik kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda PRL düzeyinin işlevsellik, egzersiz kapasitesi ve depresyon ile bağlantılı olduğu, kardiyovasküler sebeplerden dolayı hospitalizasyon veya başka bir nedene bağlı ölüm durumunda KKY'de prognozun bağımsız bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (95). Diğer yandan yapılan bir derlemede prolaktinin peripartum kardiyomiyopati patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (96).

2.3.8. Prolaktin Seviyesi ve Egzersiz

Egzersiz PRL seviyesi üzerindeki rolünü anlamak önemlidir. Çünkü epidemiyolojik çalışmalar, yüksek PRL konsantrasyonları ile ilişkili olarak artan meme kanseri riskini bildirmiştir. Fiziksel aktivite daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Meme kanserinde yüksek PRL konsantrasyonlarının potansiyel rolü göz önüne alındığında, fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörlerine olan etkisi ile egzersizin prolaktin konsantrasyonlarını azaltıp azaltamayacağını ve nasıl etkilediğini anlamak önemlidir (97).

Birçok çalışma, fiziksel aktivitenin PRL konsantrasyonları üzerindeki akut etkisini araştırmıştır; ancak, egzersizin uzun vadede, özellikle kadınlarda PRL konsantrasyonları üzerinde ne gibi bir etkisinin olabileceği henüz net değildir (98).

İlk araştırmalar, kadınlar arasında yoğun egzersizden hemen sonra PRL konsantrasyonlarının arttığını ve PRL düzeylerinin 24 saat içinde taban çizgisine döndüğünü göstermiştir (99-101).

Yakın zamana kadar, egzersizin prolaktin üzerindeki uzun vadeli etkilerini inceleyen çalışmaların tümü erkeklerde yürütölmekteydi. Erkeklerde yapılan bu çalışmalardan birinde, sekiz haftalık yoğun egzersiz programı boyunca PRL konsantrasyonlarında önemli bir artış olduğu bildirildi. Diğer yandan yapılan iki çalışmada sporcular arasında yoğun egzersizle ilişkili PRL konsantrasyonlarında önemli ölçüde azalma olduğu rapor edildi (98).

Kadınlarda egzersizin prolaktin seviyeleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştıran bir çalışmada; 12 aylık orta yoğunlukta bir egzersiz müdahalesiyle PRL konsantrasyonlarında bir düşüş meydana geldiği rapor edilmiştir (102). Reding ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 12 aylık orta şiddette fiziksel aktivite yapan grup ile kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında, bazı alt gruplarda serum PRL konsantrasyon değişiminde farklılıklar olduğu ancak genel olarak egzersiz ve kontrol grubu arasında 3. ayda ve 12. ayda prolaktin konsantrasyonlarındaki değişimde fark olmadığı rapor edildi (98).

Egzersiz sırasında hipofiz hormonlarının salgılanmasını uyaran faktörleri araştırmak için yapılan bir çalışmada ise; genç erkek olgulara iki farklı ortam sıcaklıklarında (35 °C ve 20 °C) egzersiz yaptırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre ilk 20 dakika boyunca, vücut ısısı her iki sıcaklıkta da sürekli ve benzer ölçüde yükselirken, soğukta egzersiz sırasında ortalama vücut ısısı yaklaşık 4 °C daha düşük ölçölmüş ve egzersiz sıcakta yapıldığında PRL salınımının önemli ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiştir (103).

2.3.9. Prolaktin Seviyesi ve Uyku

Prolaktin hormonu ön hipofiz bezi ve vücudun çeşitli organları tarafından üretilmesinin yanı sıra son zamanlarda PRL reseptörleri serebral korteks, hipotalamus, hipokampus ve amigdala gibi beynin farklı bölgelerinde de tespit edilmiştir (104). Nörogenez, nörogelişim ve nöronal plastisite, uyku, öğrenme ve hafıza gibi PRL için yeni roller tanımlanmıştır (105). PRL konsantrasyonu, uyku sırasında en yüksek ve

uyanma döneminde en düşük seviyelerle uykuya bağlı bir model sergilemektedir (106).

PRL hormonu, stres kaynaklı uyanıklık ve uyku değişikliklerinde önemli rol oynadığı düşünülen faktörlerden biridir. Birkaç çalışma, PRL'nin REM uykusunu indükleyebileceğini göstermiştir. Ancak altta yatan mekanizma hala büyük ölçüde belirsizdir. Ek olarak REM uykusunu korumak; yenidoğanların beyin gelişimi, hafızayı güçlendirme ve duyguların düzenlenmesi gibi çoklu işlevleri açısından önemlidir. PRL konsantrasyonu, bağışıklık sistemi kadar uyku-uyanıklık döngüsü ile de ilişkili görünmektedir (107).

Obezite, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gelişimi için ana risk faktörüdür. Hiperprolaktinemi de obezite ile ilişkilendirilmiştir. Barbosa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; prolaktinomali hastalarda OUAS prevalansının obez olgularla benzer olduğu ve DA tedavisinden sonra değişmediği saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda OUAS oluşumunda yer alan ana faktörün PRL seviyesi değil, daha yüksek vücut kütle indeksi (VKİ) ve visseral obezite olduğu bildirilmiştir (108).

2.3.10. Prolaktinoma ve Yaşam Kalitesi

Prolaktinoma tanılı hastalar daha fazla stres, psikolojik sıkıntı ve daha az iyilik halinden yakınmaktadırlar (109). Prolaktinoma için hastalığa özgü bir anket bulunmadığından dolayı bu hastalıkta yaşam kalitesinin değerlendirilmesine dair çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Andela ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede; prolaktinoma tanılı hastalarında Short Form 36 (SF-36) anketinin alt parametreleri değerlendirildi ve tüm parametrelerin tedaviden sonra iyileşme eğilimi gösterdiği ve sonuçların normatif skorlara çok yakın olduğu bildirilmiştir. Cerrahi ve farmakolojik müdahalelerin yaşam kalitesini iyileştireceğini ancak normalleştiremeyeceği belirtilmiştir. Yaşam kalitesinin daha fazla iyileştirilmesi için optimum tıbbi tedaviye ek olarak, psikososyal müdahalelerin de kullanılması önerilmektedir (110). Naliato ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise DA ile tedavi edilen mikroprolaktinomali kadınlarda yaşam kalitesi değerlendirilmiş; sonucunda ise bu hastaların yaşam kalitelerinin bozulduğu ve yaşam kalitesinin PRL seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (111).

Prolaktinomalı erkeklerde, libido azalması, erektil disfonksiyon ve kötü seminal sıvı kalitesi, kadınlarda ise infertiliteyi destekleyen disparoni ve libido azalmasına yol açan amenore, galaktore ve vajinal kuruluk gibi şikayetler yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu yaşam kalitesi bozukluğu kadınlarda daha kötüdür. Ayrıca uyku güçlüklerinin prolaktinomalı hastalarda yaşam kalitesini bozabileceği belirtilmiştir (112).

Sonuç olarak gebelik, emzirme, meme uyarısı, stres, egzersiz ve uyku gibi birçok fizyolojik durum da PRL düzeylerini yükseltebilmektedir. Premenopozal kadınlarda amenore veya oligomenoreye neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi kadınlarda vertebralarda %25 oranında kemik kaybına yol açabilmektedir. Erkeklerde testosteron seviyesinin düşük olmasına bağlı olarak kas kuvvetinde azalma, halsizlik, osteopeni/osteoporoz ortaya çıkabilmektedir. Bu klinik bulgulara ek olarak hastalardaki vücut ağırlığı artışı ve yorgunluk belirtilerinin prolaktinoma tanılı hastalarda yaşam kalitesi, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri, fiziksel aktivite düzeyi, yorgunluk ve uyku kalitesini ne ölçüde etkilediği ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu konularla ilgili çalışmalar yetersizdir. Çalışmamız; literatürdeki bu eksiklikler dikkate alınarak prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesinin sağlıklı bireylere göre ne kadar etkilendiğinin karşılaştırılmak amacıyla planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesinin sağlıklı bireylere göre ne kadar etkilendiğini karşılaştırmak amacıyla planlandı. Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 21/728 karar numarasıyla 05.08.2021 tarihinde etik kurul onayı alındı (EK-1). Araştırma Ağustos 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tanı alan ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı bünyesinde Kardiopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'ne yönlendirilen hastalar üzerinde yapıldı. Her iki grupta bulunan bireylere çalışma hakkında gerekli tüm bilgilendirmeler yapıldı ve aydınlatılmış onamları yazılı olarak alındı (EK-2).

3.1. Bireyler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda prolaktinoma tanısı almış 18-55 yaş arası, sedanter, yakın zamanda fizyoterapi almamış ve çalışmaya katılmaya gönüllü 19 kadın birey dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için 18-55 yaş arası, araştırmacıların yakın çevresinde herhangi bir hipofiz tümörü tanısı almamış, sedanter, yakın zamanda fizyoterapi almamış ve çalışmaya katılmaya gönüllü 19 kadın birey dahil edildi. Prolaktinoma grubu için ölçümleri etkileyecek nörolojik, kognitif veya ortopedik hastalığı olan, şiddetli solunum hastalığına sahip olan (Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) < % 35; Zorlu vital kapasite (FVC) < % 50), son 6 ayda herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmiş olan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 50'den düşük olan, kontrol altında olmayan hipertansiyon (HT) hastası olan, kontrol edilmeyen diabetes mellitus (DM) tanısı olan ve akut enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, demans varlığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı grupta ise herhangi bir kronik rahatsızlığı olan, ölçümleri etkileyebilecek nörolojik, kognitif veya ortopedik hastalığı olan ve son 6 ayda herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmiş olan bireyler dahil edilmedi.

Çalışmaya katılacak bireylerin örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında örneklem büyüklüğü analizi (G*Power, ver.3.1, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya) yapılmıştır. Referans değerlerinin belirlenmesinde Dantas ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki akromegali hastaları ve kontrol grubunun SF-36 genel sağlık skorları sonuçları kullanıldı (akromegali hastaları için $67,67 \pm 17,03$, kontrol grubu için $86,9 \pm 21,90$). Çalışmaya alfa 0.05, % 90 güç için her grupta en az 19 kişi dahil edilmesi planlandı. Çalışma sonucunda prolaktinoma tanısı almış 19 birey ve sağlıklı kontrol grubunda 19 birey olmak üzere toplamda 38 birey çalışmaya dahil edildi (113).

3.2. Yöntem

Çalışmamıza dahil edilen bireylere aşağıdaki değerlendirmeler yapıldı.

3.2.1. Demografik Bilgiler

Çalışmamızda bireylerin yaş, boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg), medeni durumu, mesleki durumu, eğitim durumu, yaşama ortamı, sigara öyküsü (paket-yıl), alkol tüketimi (litre/gün), koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri ve ilaçlar kaydedildi.

3.2.2. Vücut Kompozisyonu

Bireylerin vücut ağırlıklarının (kg), boy uzunluklarının metre cinsinden değerinin karesine (m^2) bölünmesi ile vücut kütle indeksi (VKİ) bulundu. Kişilere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri baz alınarak VKİ sınıflandırılması yapıldı (114). Bel çevresi ve kalça çevresi mezura ile iki kez ölçüldü. Bu 2 ölçüm arasında 1 cm'den fazla fark olduğunda 3. ölçüm yapıldı (115). Ölçüm sonucunda bel çevresinin ve kalça çevresine bölündü ve bel/kalça oranı bulundu (116). En alttaki kosta seviyesi kosta ile iliak kristanın orta noktasından bel çevresi ölçüldü, trokanter majör hizasında, kalçanın en şişkin bölgesinden ise kalça çevresi ölçümü yapıldı (117). Bel çevresi referans aralıkları kadınlarda >90 cm, erkeklerde >100 cm olarak alındı (118). Aynı zamanda bel çevresi boy uzunluğuna bölünerek bel/boyun oranı bulundu. Bel-boyun oranı için kadınlarda santral obezite ve artmış kardiyometabolik risk göstergesi olarak kesim noktası $>0,54$ iken, erkeklerde $>0,57$ 'dir. Bel-kalça oranı için ise kadınlarda $>0,85$,

erkeklerde ise $>0,96$ obezite ve kardiyometabolik riskte artma için kesim noktası olarak kabul edilmektedir (119).

3.2.3. Laboratuvar Testleri

Prolaktinoma tanılı hastaların Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde böbrek ve karaciğer yetmezliği dışlamak için tanı ve takiplerinde rutin olarak bakılan açlık plazma glukozu, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) ile TSH, serbest T4 (tiroksin-sT4), PRL düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri laboratuvarının referans değer aralıkları baz alındı ve güncel olarak hasta dosyalarından kaydedildi.

- **Açlık Plazma Glukozu:** 100mg/dl'den düşük çıkan sonuçlar normal glukoz toleransı, 100-125mg/dl aralığı prediyabet ve ≥ 126 mg/dl değerler ise, DM sınırı olarak kabul edilmektedir.
- **Kan Üre Azotu (BUN):** Kanda sabit olarak bulunan üre azotunun ölçülmesidir. Üre azotu, vücudun proteinleri parçaladığında karaciğerde oluşan atık maddedir. Sağlıklı böbrekler bu üre azotunu filtreler ve idrar yoluyla vücuttan atılmasına yardımcı olur. Böbreklerin ya da karaciğerin hasar görmesi durumunda üre azot seviyesinde artış görülebilir. Referans değer aralığı 6-20 mg/dL'dir.
- **Kreatinin (Cr):** Vücut dışına atılan önemli bir organik madde olan kreatinin, kas metabolizmasının oluşturduğu bir atıktır. Böbrek fonksiyonunun normal olup olmadığını anlamak için yapılan testlerinden biridir. Referans değer aralığı 0,51-0,95 mg/dL'dir.
- **Alanin Aminotransferaz (ALT):** ALT enziminin en yoğun bulunduğu organ karaciğerdir ancak daha az oranda böbrek, kalp ve kaslarda da bulunmaktadır. Karaciğerde herhangi bir hasar olup olmadığını tespit etmek için bakılan değerlerden biridir. Referans değer aralığı <35 U/L'dir.
- **Aspartat Aminotransferaz (AST):** Karaciğer tarafından üretilen bir enzim olan AST, karaciğer hasarının tespitinde ve değerlendirilmesinde kullanılır. Referans değer aralığı <35 U/L'dir.

- **Gama Glutamil Transferaz (GGT):** GGT testi yaygın olarak karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının araştırılması için yapılmaktadır. Referans değer aralığı <38 U/L'dir.
- **Alkalin Fosfataz (ALP):** ALP vücutta özellikle iskelet sistemi ve mide-bağırsak sisteminde üretilen bir enzimdir. Bu bölgelerin hastalıklarında doku yıkımına paralel olarak kandaki miktarı artabilmektedir. Referans değer aralığı 30-120 U/L'dir.
- **Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH):** Kandaki tiroid hormonu miktarını ölçmek için TSH testi yapılmaktadır. Yaş, cinsiyet, gebelik gibi durumlara bağlı olarak TSH seviyeleri değişmektedir. Referans değer aralığı 0,38-5,33 mU/L'dir.
- **SerbestT4 (tiroksin-sT4):** Tiroid hormonunun iki formundan biri olan serbest T4 yani diğer adıyla tiroksin, tiroid bezlerinin düzgün çalışıp çalışmadığını gösteren değerlerden biridir. Referans değer aralığı 7,86-14,41 pmol/L'dir.
- **Prolaktin (PRL):** Ön hipofiz bezinden salgılanan bir hormondur. Hamilelik sırasında ve doğumdan bir süre sonra kadar yüksek olması normaldir. Meme bezinin gelişmesini ve süt üretim sürecini desteklemektedir. Gebelik dışında yüksek olması hiperprolaktinemi varlığını düşündürmektedir. Referans değer aralığı 5,18-26,53 ng/mL'dir.

3.2.4. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin fonksiyonel egzersiz kapasitesi düzeyleri 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) ile değerlendirildi. 6DYT, hastaların kendi hızlarında yürüdükleri submaksimal bir egzersiz testidir. Test 28 metrelik düz bir koridorda uygulandı. Katılımcılara test sırasında olabildiğince hızlı bir şekilde yürümeleri söylendi ve her dakika sonunda standart cesaretlendirme verildi. Test öncesi ve sonrası hastanın kan basıncı ve taşınabilir pulse oksimetre (JPD-500E, Shenzhen Jumper Medical Equipment Co. Ltd, Guangdong, Çin) ile kalp hızı (KH) ve oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçülerek kaydedildi (Şekil 3.1.). Testten önce ve sonra modifiye Borg Skalası'na (mBS) göre algılanan dispne, genel yorgunluk ve bacak yorgunluğu sorularak kaydedildi. Test bitiminde yapılan toplam tur sayısı ve kat edilen mesafe metre cinsinden hesaplanarak kaydedildi. 6 DYT'nin tahmin edilen değerleri yaş ve

cinsiyete göre hesaplandı ve beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi (120, 121).



Şekil 3.1. A. Kan basıncının ölçülmesi, B. Oksijen saturasyonun ölçülmesi, C. 6 dakika yürüme testinin uygulanması

3.2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılacak bireylerin kardiyovasküler hastalıklar hakkındaki risk faktörleri bilgi düzeyleri, Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi (Cardiovascular Disease Risk Factors Knowledge Level-CARRF-KL) Ölçeği ile değerlendirildi. Ölçek 28 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin ilk dört maddesi kardiyovasküler hastalıkların özellikleri, korunabilirliği ve yaş faktörü ile ilgili olan ölçeğin; 15 maddesi risk faktörlerini (madde 5, 6, 9-12, 14, 18-20, 23-25, 27, 28), dokuz maddesi de (madde 7, 8, 13, 15, 16, 17, 21, 22, 26) risk davranışlarında değişimin sonucunu değerlendirmektedir. Ölçekte doğru veya yanlış olan maddeler tam bir cümle şeklinde bireylere sunulmakta ve katılımcıların bu ifadeleri “Evet”, “Hayır” veya “Bilmiyorum” ifadeleri ile yanıtlamaları istenmektedir. Her doğru yanıtta 1 puan verilmektedir. Yirmi iki soru düz, altı soru (11,12,16,17,24,26) ters yönde puanlanarak değerlendirilen ölçekten alınabilecek en yüksek toplam puan 28’dir. Ölçek puanı yükseldikçe bireyin bilgi düzeyinin yüksek olduğu sonucuna

varılmaktadır (122). Ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği Arıkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (123).

3.2.6. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği (International Physical Activity Questionnaire-IPAQ) kısa formu kullanılarak kullanıldı. IPAQ formu toplam 7 sorudan oluşmaktadır. Bireylerin son 7 günde en az 10 dakika olmak kaydıyla yaptıkları aktiviteleri değerlendiren subjektif bir ölçektir. Ölçekte şiddetli düzeyde yapılan fiziksel aktiviteler, orta şiddette yapılan fiziksel aktiviteler ve yürüyerek geçirilen süreleri değerlendirmektedir. Ölçekte yapılan aktivitelerin süresi dk cinsinden ve haftada kaç gün yapıldığı sorularak şiddetli ise 8 MET, orta şiddetli ise 4 MET ve yürüme ise 3.3 MET ile çarpılarak bulunan değerler toplanmaktadır. Toplam IPAQ skoru bireylerin aktivite düzeyleri belirlemektedir. Kategori 1 (inaktif), kategori 2 (minimal aktif) ve kategori 3 (çok aktif) olarak sınıflandırılmaktadır (124). Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sağlam ve ark. tarafından tamamlanmıştır (125).

Kategori 3: Çok aktif

- a) En az 1500 MET- dk/haftayı sağlayan haftanın en az 3 gününde şiddetli aktivite veya,
- b) En az 3000 MET- dk/haftayı sağlayan 7 veya daha fazla gün yürüme, orta veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu bu kategorideki bireyleri tanımlamakta,

Kategori 2: Minimal aktif

Bireylerin 'minimal aktif' olarak değerlendirilmesi için 3 gruptan herhangi birine dahil olması gerekir:

- a) Şiddetli aktivitenin, haftanın 3 veya üçten fazla gününde, günde minimum 20 dakika süre boyunca yapılması

veya,

- b) 5 veya haftanın beşten fazla gününde orta şiddetli aktivite yapılması veya günde en az 30 dakika yürünmesi

veya,

- c) Minimum 600 MET-dk/hafta düzeyini sağlayan 5 veya beşten fazla günde yürüme, orta veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu

Yukarıda belirtilen koşullardan herhangi bir tanesini karşılayan bireyler, fiziksel aktivitenin minimal seviyesine ulaşır ve bu aktivite seviyesi neredeyse bir saat yürüyüşe karşılık gelmektedir.

Kategori 1: İnaktif

Fiziksel aktivitenin en alt düzeyidir. İkinci veya üçüncü kategoride yer alan kriterlere uymayan bireyler 'inaktif' olarak düşünülmektedir.

3.2.7. Periferel Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Bireylerin periferel kas kuvveti değerlendirilmesinde diz ekstansörlerinin kas kuvvetine bakıldı. Taşınabilir bir dijital el dinamometresi aleti (01165 manuel muscle tester, Lafayette Instrument Co. Lafayette, ABD) ile ölçüm yapıldı. Başlangıç pozisyonu olarak bireyler bir yatağın kenarına oturarak dizlerini 90° bükmeleri istendi. Bireylerden kuvvet yayılımını önlemek için ellerini göğüs üstünde çaprazlamaları ve gövdeleri dik bir şekilde oturmaları söylendi. Test sırasında hastanın dizi ekstansiyonda iken izometrik kuvvet uygulandı ve diz ekstansör kas kuvveti ölçüldü. Her iki taraf için de kas testi ölçümü üç kez yapıldı. Ölçüm sonuçları kilogram (kg) olarak kaydedildi. Ölçüm sonuçlarına göre en yüksek değerler istatistiksel analizde kullanılmak üzere belirlendi. Ölçümler gerçek değerler ve yaş ve cinsiyete göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi (126).

3.2.8. Periferel Kas Endüransının Değerlendirilmesi

Periferel kas endüransı çömelme (squat) testi ile yapıldı. Bireylerden başlangıçta kalça ve omuz aynı hizada dizler tam ekstansiyonda ayakta durup, sonrasında dizler 90° fleksiyona gelecek şekilde çömelmesi ve ardından tekrar başlangıç pozisyonuna gelmesi istendi (Şekil 3.2.). 30 sn içinde mümkün olduğunda hızlı olarak gerçekleştirilen toplam tekrar sayısı kaydedildi (127).



Şekil 3.2. Periferel kas enduransının değerdendirilmesi

3.2.9. Yaşam Kalitesinin Değerdendirilmesi

Katılımcıların yaşam kalitesi SF-36 kısa form (Short-Form 36 Questionnaire) ile değerdendirildi. Ölçeğın sekiz alt boyutu vardır ve 36 maddeden oluşmaktadır. Alt boyutlar; son bir yıldaki sağıktaki değışiklik, fiziksel fonksiyon, fiziksel kısıtlılık, ağrı, mental sağık, mental fonksiyonlara bağı katılım kısıtlılığı, canlılık/enerji ve sosyal fonksiyondur. Likert tipinde sorulardan oluşın ölçek son bir ayı değerdendirmektedir. Ölçekteki alt boyutların skorları 0-100 arasındadır ve yüksek puanlar alınması daha iyi sağık durumunu ifade etmektedir. Ölçeğın Türkçe geçerlik ve güvenilirliğı Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (128).

3.2.10. Uyku Kalitesinin Değerdendirilmesi

Uyku kalitesinin değerdendirilmesinde Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI) kullanıldı. PSQI uyku kalitesinin güvenilir, geçerli ve standart bir ölçümü sağılar. Ölçek toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Toplam puan 0–21 arasında değışmektedir. PSQI toplam puanına göre; 0–4 puan iyi uyku kalitesi ve 5–21 puan kötü uyku kalitesi olarak sınıflandırılmaktadır. PSQI, 1989

yılında Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (18).

3.2.11. Yorgunluğun Değerlendirilmesi

Katılımcıların yorgunluk değerlendirmesi Çok Boyutlu Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (Multidimensional Assessment of Fatigue-MAF) ile değerlendirildi. Ölçek 16 sorudan oluşmaktadır ve 4’lü likert tipindedir. Ölçek yorgunluğu “derece”, “şiddet”, “stres”, “günlük yaşam aktivitelerine engel olma derecesi” ve “zamanlama” olmak üzere 5 alt boyutta incelemektedir. Ölçek, bireylerin son 7 gün içerisindeki durumu baz alınarak yapılmaktadır. Yorgunluk derecesi, yoğunluğun varlığını ifade etmektedir. Yorgunluk şiddeti, yorgunluk olması durumunda hafiften ağıra doğru ne şiddette olduğunu ifade etmektedir. Yaşanan yorgunluğun bireyde oluşturduğu stres düzeyini yorgunluğun stres boyutunu, günlük yaşam aktivitelerinde ise günlük ev işlerini sürdürme, yemek pişirme, yıkanma ve yıkama, giyinme, iş yerinde çalışma, aile ve arkadaş ziyaretleri, cinsel faaliyetler, yürüyüş yapma, alışveriş yapma, egzersiz yapma durumunu değerlendirmektedir. Yorgunluğun yaşanma sıklığı, yorgunluğun zamanlama boyutunu ölçmektedir. Ölçek total puanı 1-50 arasında değişmektedir. Ölçeğin bir kesim noktası yoktur, alınan toplam puan arttıkça yorgunluk düzeyi de artmaktadır. . Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Yıldırım ve Ergin tarafından yapılmıştır (129).

3.3. İstatistiksel Analiz

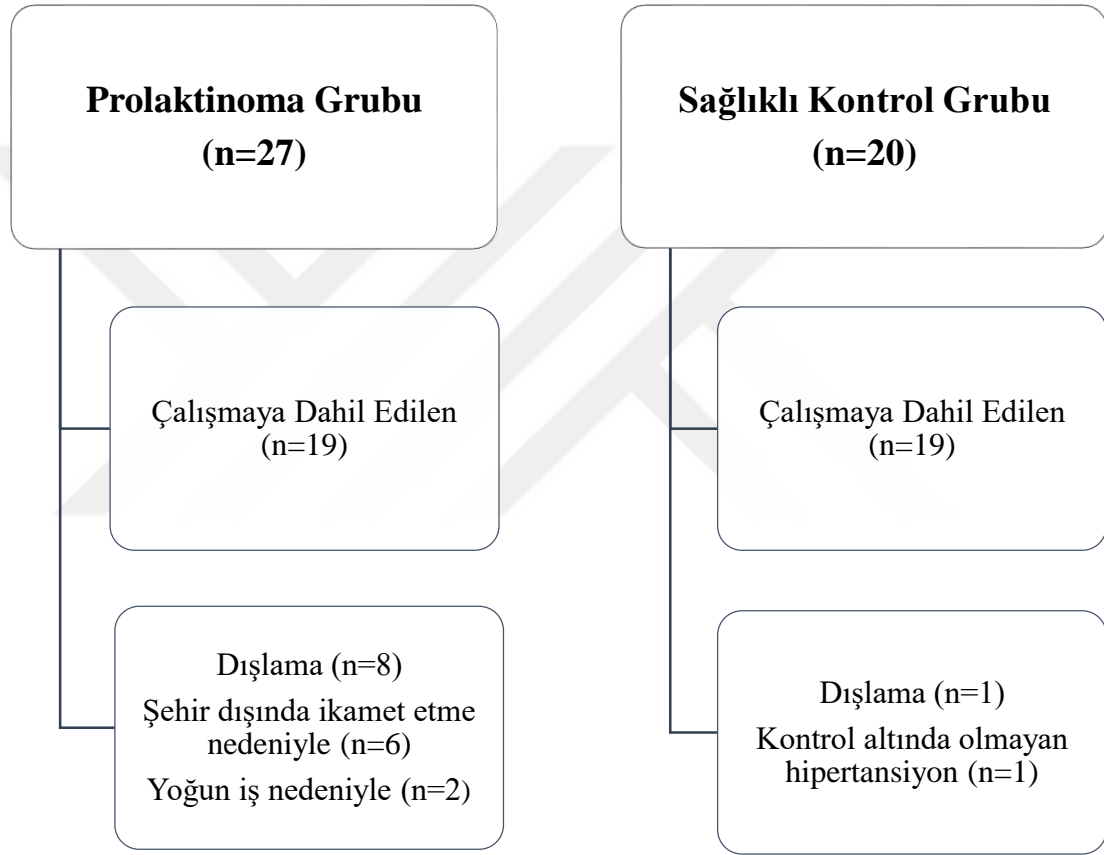
İstatistiksel analizler Windows tabanlı IBM SPSS Statistics 21.0 paket programı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Ölçümle belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma değerleri, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ise ortanca ve çeyrekler arası açıklık (ÇAA) değerleri verildi. Sayımla belirlenen değişkenler içinse yüzde (%) değerleri hesaplandı. Değerlendirme verilerinin normal dağılıma uygun olup olmadığı görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Shapiro-Wilk test*) kullanılarak incelendi. Normal dağılım göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler için ‘*Mann Whitney U*’ testi, normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler için ‘*Student T test*’ kullanıldı. Kategorik bağımsız değişkenlerin

karşılaştırılması için '*Chi-Square*' testi kullanıldı. Prolaktinoma'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin diğer parametrelerle ilişkisini değerlendirmek için veriler normal dağılıma uyarsa *Pearson korelasyon analizi* ile uymadığı koşullarda parametrik olmayan *Spearman korelasyon analizi* kullanıldı. Yanılma olasılığı $p < 0,05$ olarak alındı (130). Korelasyon katsayıları ihmal edilebilir (0-0,25), zayıf (0,26-0,49), orta (0,50-0,69), güçlü (0,70-0,89) ve çok güçlü (0,90-1,00) olarak yorumlandı (131).



4. BULGULAR

Çalışmaya prolaktinoma hastası 19 kadın birey ve 19 yetişkin kadın sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 38 kişi dahil edildi. Toplamda 27 prolaktinoma hastasına ulaşıldı. Ancak 6 kişi şehir dışında olduğu için çalışmaya katılamadı. 2 kişi ise iş yoğunluğundan dolayı çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Sağlıklı grupta ise 1 kişi kontrol altında olmayan hipertansiyon nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 4.1. Çalışma akış şeması

Prolaktinoma grubundaki hastaların ortalama yaş değeri 41 (28-46)yıl, vücut ağırlığı ortalama değeri 73 (63-84) kg, VKİ ortalama değeri 26,80 (24,5-32,8)kg/m², bel çevresi ortalama değeri 84 (77-95)cm, kalça çevresi ortalama değeri 112 (101-121)cm ve bel/boy oranı ortalama değeri 0,51 (0,47-0,58)iken; boy uzunluğunun ortalama değeri 162,58±6,27ve bel/kalça oranının ortalama değeri 0,79±0,06 idi. Sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama yaş değeri 26 (25-34) yıl, vücut ağırlığı ortalama değeri 61 (55-72)

kg, VKİ ortanca değeri 22,90 (20,4-26) kg/m², bel çevresi ortanca değeri 72 (68-802), kalça çevresi ortanca değeri 104 (93-107) cm ve bel/boy oranı ortanca değeri 0,44 (0,41-0,48) iken; boy uzunluğunun ortalamaları 165,21±4,91 ve bel/kalça oranının ortalaması 0,74±0,06 olarak bulundu. Prolaktinoma ve kontrol grubunda yaş ve boy uzunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05); vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı prolaktinoma grubunda daha yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 4.1). Prolaktinoma grubundaki bireylerin 19'u (% 95) mikroadenomlu ve biri (% 5) makroadenomlu idi. Prolaktinoma grubundaki bireylerin hastalık süresi 2,89±2,89 yıl idi.

VKİ değerlerine göre prolaktinoma grubundaki bireylerin yedisi (% 36,8) normal kilolu, dördü (% 21,1) fazla kilolu ve sekiz (% 42,1) obez sınıftaydı. Kontrol grubunda ise bireylerin 13'ü (68,4) normal kilolu, üçü (15,8) fazla kilolu ve yine üç kişi (% 15,8) obez olarak bulundu ($\chi^2=4,216$, p=0,122).

Tablo 4.1. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin fiziksel ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Prolaktinoma Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)		
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p
Yaş (yıl)	41 (28-46)	26 (25-34)	-1,537 [§]	0,124
Vücut ağırlığı (kg)	73 (63-84)	61 (55-72)	-2,265 [§]	0,024*
VKİ (kg/m ²)	26,80 (24,5-32,8)	22,90 (20,4-26)	-2,297 [§]	0,013*
Bel çevresi (cm)	84 (77-95)	72 (68-802)	-2,749 [§]	0,006*
Kalça çevresi (cm)	112 (101-121)	104 (93-107)	-2,398 [§]	0,017*
Bel/boy oranı	0,51 (0,47-0,58)	0,44 (0,41-0,48)	-2,876 [§]	0,004*
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	t	p
Bel/kalça oranı	0,79±0,06	0,74±0,06	2,140 [°]	0,039*
Boy uzunluğu (cm)	162,58±6,27	165,21±4,91	-1,440 [°]	0,158

\bar{X} : ortalama. SS: standart sapma. ÇAA: Çeyrekler arası aralık. VKİ: Vücut Kütle İndeksi. [*p<0,05 (Dağılım farkı sebebiyle farklı testler kullanıldı) °Student t Testi, §Mann Whitney U Testi.]

Bel-kalça oranı kesim noktasına göre prolaktinoma grubundaki hastaların beşinde (% 25), sağlıklı gruptaki bireylerin ise ikisinde (% 10) artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı ($\chi^2=1,558$, p=0,407). Bel-boy oranı kesim noktasına göre ise; prolaktinoma grubundaki hastaların onunda (% 50), sağlıklı gruptaki bireylerin ise üçünde (% 15) artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı

($\chi^2=5,584$, $p=0,018$). Bel-boy oranına göre prolaktinomalı hastalarda anlamlı şekilde KVH riski sağlıklı kontrollere göre artmıştı ($p<0,05$).

Bireylerin medeni durumları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, yaşadıkları kişiler ve alkol ve sigara tüketim durumları sosyodemografik veri olarak kaydedildi. Tablo 4.2’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin medeni durumlarına göre dağılımları verilmiştir. Prolaktinoma grubundaki bireylerin 15’i (% 79) evli ve 4’ü (% 21) bekar, sağlıklı bireylerin ise 6’sı (% 31,6) evli ve 13’ü (% 68,4) ise bekar (Tablo 4.2). Bireylerin medeni durumlarının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu bulundu ($\chi^2=8,622$, $p=0,003$).

Tablo 4.2. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin medeni durumlarına göre karşılaştırılması.

Medeni Durum	Prolaktinoma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n=19)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Bekar	4	20	13	65	8,622	0,003*
Evli	15	80	6	35		

* $p<0,05$. χ^2 =Ki Kare Testi değeri

Tablo 4.3’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin mesleki durumlarına göre dağılımları verilmiştir. Mesleki dağılımları açısından prolaktinomalı bireylerin 8’i (% 42,1) işsiz, 7’si (% 36,8) tam gün çalışan, 2’si (% 10,5) yarı zamanlı çalışan ve 2’si (% 10,5) emekli; kontrol grubundaki bireylerin ise 9’u (% 47,4) işsiz, 9’u (% 47,4) tam gün çalışan ve 1’i (% 5,3) emekliydi (Tablo 4.3). Prolaktinoma ve kontrol grubundaki bireylerin mesleki durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,450$).

Tablo 4.3. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin mesleki durumlarına göre karşılaştırılması

Meslek	Prolaktinoma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n=19)		z	p
	n	%	n	%		
İşsiz	8	42,1	9	47,4	2,642	0,450
Tam gün çalışma	7	36,8	9	47,4		
Yarı zamanlı çalışma	2	10,5	0	0		
Emekli	2	10,5	1	5,3		

Pearson ki-kare testi, $\chi^2=2,642$, $p=0,450$

Tablo 4.4’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yaşadıkları kişilere göre dağılımları verilmiştir. Bireylerin yaşadıkları kişilere göre; prolaktinoma grubundaki bireylerin 4’ü (% 21) tek başına, 4’ü (% 21) eşiyile, 11’i (% 58) eşi ve çocuklarıyla yaşamaktayken; kontrol grubundaki bireylerin 13’ü (%68,4) tek başına, 1’i (% 5,3) eşiyile ve 5’i (% 26,3) ise eşi ve çocuklarıyla yaşamaktaydı (Tablo 4.4). Gruplar arasında yaşadıkları kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulundu ($p=0,012$).

Tablo 4.4. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yaşadıkları kişilere göre karşılaştırılması

Beraber Yaşadıkları Kişiler	Prolaktinoma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n=19)		z	p
	n	%	n	%		
Tek başına	4	21	13	68,4	8,815	0,012*
Eşiy ile birlikte	4	21	1	5,3		
Eşi ve çocukları ile birlikte	11	58	5	26,3		

Pearson ki-kare testi, $\chi^2=8,815$, * $p=0,012$

Tablo 4.5’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin eğitim durumlarına göre dağılımları verilmiştir. Bireylerin eğitim durumlarına göre; prolaktinoma grubundaki bireylerin 4’ü (% 21,1) ilkokul, 5’i (% 26,3) ortaokul, 3’ü (% 15,8) lise ve 7’si (% 36,8) üniversite mezunu; kontrol grubundaki bireylerin 2’si (% 10,5) ilkokul, 4’ü (% 21,1) lise ve 13’ü (% 68,4) ise üniversite mezunudur (Tablo 4.5). Prolaktinoma ve sağlıklı gruptaki bireylerin eğitim durumlarının istatistiksel olarak birbirinden farklı yoktu ($p=0,055$).

Tablo 4.5. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin eğitim durumlarına göre karşılaştırılması

Eğitim durumu	Prolaktinoma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n=19)		z	p
	n	%	n	%		
Okur-yazar değil	0	0	0	0	7,610	0,055
İlkokul	4	21,1	2	10,5		
Ortaokul	5	26,3	0	0		
Lise	3	15,8	4	21,1		
Üniversite	7	36,8	13	68,4		

Pearson ki-kare testi, $\chi^2=7,610$, $p=0,055$

Tablo 4.6’da prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin sigara tüketimlerine göre dağılımları verilmiştir. Bireylerin sigara içme alışkanlıklarına göre prolaktinoma grubundaki bireylerin 13’ü (% 68,4) hiç içmemiş, 4’ü (% 21,1) aktif içici ve 2’si (% 10,5) bırakmış; kontrol grubundaki bireylerin ise 16’sı (% 84,2) hiç içmemiş ve 3’ü (% 15,8) aktif içiciydi (Tablo 4.6). Sigara içme alışkanlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ($p=0,293$). Prolaktinoma grubundaki bireylerin sigara kullanımı $3,26\pm 7.87$ paketxyıl ve kontrol grubundaki bireylerin sigara kullanımı $1,65\pm 5.64$ paketxyıl idi. Her iki grup bireylerde alkol tüketimi yoktu.

Tablo 4.6. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin sigara tüketimlerinin karşılaştırılması.

Sigara kullanımı	Prolaktinoma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n=19)		χ^2/t	p
	n	%	n	%		
Hiç içmemiş	14	70	17	85	2,453	0,293
Aktif içici	4	20	3	15		
Bırakmış	2	10	0	0		
Sigara kullanımı (paketxyıl)	$3,26\pm 7.87$		$1,65\pm 5.64$		-1.110	$0,267^{\delta}$

Student T test^δ. Pearson ki-kare testi,

Tablo 4.7’de prolaktinoma grubundaki bireylerin laboratuvar bulguları verilmiştir. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyonları ve tiroid bozukluğuna dair bakılan değerler normal referans aralıklarındayken, PRL değeri normal referans değerlerden yüksekti.

Tablo 4.7. Prolaktinoma Grubu Bireylerin Laboratuvar Bulguları

Özellikler	Prolaktinoma Grubu (n=19)	
	$\bar{X} \pm SS$	Min-Max
Açlık plazma glukozu	93,42 ± 18,07	72-152
BUN (mg/dL)	11,60 ± 3,89	6,40-22,90
Kreatinin (mg/dL)	0,66 ± 0,09	0,55-0,79
ALT (U/L)	24,47 ± 20,60	8-82
AST (U/L)	23,89 ± 13,10	12-54
GGT (U/L)	20,24± 8,49	9-33
ALP (U/L)	66,28 ± 20,24	40-111
TSH (uIU/mL)	2,69 ± 1,23	0,86-5,40
sT4 (pmol/L)	10,21 ± 1,79	7,97-13,95
PRL (ng/mL)	55,03 ± 44,13	2,21-167

\bar{X} : ortalama. SS: standart sapma. Min:Minimum, Max:MaksimumBUN: Kan Üre Azotu. Cr: Kreatinin. ALT: Alanin Aminotransferaz. AST: Aspartat Aminotransferaz. GGT: Gama Glutamil Transferaz. ALP: Alkalen Fosfataz. TSH: Tirois Stimüle edici Hormon. sT4: Serbest T4. PRL: Prolaktin.

Tablo 4.8’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin koroner arter hastalığı (KAH) bilgi düzeylerinin karşılaştırma verileri verilmiştir. Bireylerin KAH bilgi düzeylerine göre prolaktinoma grubununun ortancası 1 (0-1) ve sağlıklı grubun ortancası 0 (0-1) idi (Tablo 4.8). İki grup arasında KAH risk faktörlerinin sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,093). Prolaktinoma grubunda bireylerde KAH risk faktörlerinden 2’sinde (% 10,5) HT ve 2’sinde (% 10,5) hiperkolesterolemi bulunmaktaydı. İlaç kullanımına göre ise; prolaktinoma grubundaki bireylerin biri (% 5,3) tiroksin, 2’si (% 10,5) antihipertansif ajan ve 7’si (% 36,8) ise kabergolin kullanmaktaydı.

Tablo 4.8. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin koroner arter hastalığı risk faktörlerinin karşılaştırılması.

KAH Risk Faktörleri		Prolaktinoma Grubu		Kontrol Grubu	
		n	%	n	%
İleri yaş	Evet	0	0	0	0
	Hayır	19	100	19	100
HT	Evet	2	10,5	0	0
	Hayır	17	89,5	19	100
DM	Evet	0	0	0	0
	Hayır	19	100	19	100
Hiperkolestrolemi	Evet	2	10,5	0	0
	Hayır	17	89,5	19	100
Sigara öyküsü	Evet	6	31,6	3	15,8
	Hayır	13	68,4	16	84,2
Ailede KAH öyküsü	Evet	8	42,1	7	36,8
	Hayır	11	57,9	12	63,2
Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri Sayısı		Ortanca (ÇAA)		Ortanca (ÇAA)	
		1(0-1)		0(0-1)	

ÇAA: Çeyrekler arası aralık.KAH: Koroner Arter Hastalığı.[§]Mann Whitney U Testi. z:-1,678, p:0,093

Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyine (CARRF-KL) anketine göre; prolaktinoma tanısı olan bireylerin ortanca puanı 22 (19-24), sağlıklı grubun ortanca puanı 24 (23-25) idi (Tablo 4.9). Gruplar arasında CARRF-KL total puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,009, Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.

CARRF-KL	Prolaktinoma Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)	z	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
Total puan	22 (18-24)	24 (23-25)	-2,400	0,016[§]

[§]Mann Whitney U testi. CARRF-KL: Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyi anketi.

Bireylerin periferal kas kuvveti değerlendirmesi sonuçları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Prolaktinoma ve kontrol grubu arasında non-dominant quadriceps femoris kas kuvveti ve yaş ve cinsiyetlerine göre beklenen değerlerin yüzdesi ve dominant quadriceps femoris kas kuvvet yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 4.10). Prolaktinoma grubunun dominant quadriceps femoris kas kuvveti değerleri sağlıklı grubun değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,045$, Tablo 4.10). Prolaktinoma grubundaki bireylerin dominant quadriceps femoris kas kuvveti sağlıklı gruptan daha yüksek olsa da, her iki grupta da yaş ve cinsiyete göre beklenen kas kuvveti değeri % 80'nin altındaydı.

Tablo 4.10. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin periferal kas kuvvetlerinin karşılaştırılması.

Quadriceps Femoris Kas Kuvveti	Prolaktinoma Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)	t	p
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$		
Dominant (kg)	27,1 \pm 3,7	24,9 \pm 2,7	1,756	0,045^{o*}
Dominant (%)	45,9 \pm 6,2	44,1 \pm 7,4	1,370	0,180 ^o
Non-dominat (kg)	25,1 \pm 3,4	23,5 \pm 2,5	1,572	0,125 ^o
Non-Dominant (%)	42,2\pm5,6	41,5 \pm 6,3 \pm 4,1	1,447	0,713 ^o

^oStudent-t test, * $p<0,05$.

Bireylerin periferel kas enduransı değerlendirmesi sonuçları Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Periferel kas enduransı değerlendirmesine göre; prolaktinoma grubunun squat tekrar sayısı ortalaması $13,15\pm 5,34$ iken, sağlıklı grubun tekrar sayısı ortalaması $15,47\pm 2,22$ idi. İki grup arasında squat tekrar sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,090$, Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin periferel kas enduranslarının karşılaştırılması.

Kas enduransı	Prolaktinoma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	t	p
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$		
Squat (n)	$13,15\pm 5,34$	$15,47\pm 2,22$	-1,744	0,090 ^o

^oStudent t test. n:tekrar sayısı

Bireylerin fonksiyonel egzersiz kapasiteleri 6 dakika yürüme testi (6 DYT) kullanılarak değerlendirildi ve Tablo 4.12’de prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin sigara tüketimlerine göre dağılımları verilmiştir. Test ncesi ve sonrasında vital bulgular, mBS’ye göre değerlendirilen dispne ve yorgunluk algılamaları, yürünen mesafe ve beklenen referans değerlere göre hesaplanan yürüme mesafesi yüzde (%) değerleri Tablo 4.12.’de verilmiştir. Prolaktinoma grubundaki bireylerin ortanca 6 DYT mesafeleri 545 (525-597) m ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin ortanca mesafesi ise 597 (584-633) m olarak bulundu. Prolaktinoma grubunda 6 DYT mesafeleri anlamlı olarak azalmıştı ($p=0,008$). Yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre hesaplanan 6 DYT (%) değerleri ise prolaktinoma grubu ve sağlıklı grupta sırasıyla % 88,6 (82,9-96,9) ve % 85,4 (80,8-97,7) idi. Gruplar arasında 6 DYT (%) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,465$). Bireylerin başlangıç ve bitiş vital bulguları gruplar arasında incelendiğinde; başlangıç ve bitiş KH, DKB değerleri, SKB başlangıç değerleri, genel yorgunluk bitiş ve bacak yorgunluğu başlangıç değerlerinin iki grupta benzer olduğu bulundu ($p>0,05$, Tablo 4.12). Prolaktinoma grubunda SpO₂ başlangıç ve bitiş değerleri ve SKB başlangıç değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,023$, $p=0,025$, Tablo

4.9). Prolaktinoma grubunda algılanan bacak yorgunluğu bitiş ve fark değeri, genel yorgunluk algılaması başlangıç düzeyi ve 6 DYT sonrası dispne algılaması başlangıç ve bitiş değerleri anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,007, p=0,43, p=0,022, p=0,005 ve p=0,004, Tablo 4.12). Gruplar arasında yaşlarına göre hesaplanan maksimum KH'na göre %KHmax değerleri ve test sonu ulaşılan KH değerleri açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0,304, Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin altı dakika yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması.

6DYT		Prolaktinoma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)		
		Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	t/z	p
KH (atım/dk)	Başlangıç	80,50 (70,5-98,5)	84 (76,5-90,5)	0,444	0,659 ^o
	Bitiş	140 (122,5-151)	139,50 (129-144,5)	-0,017	0,986 ^o
	Fark değeri	49,5 (40-61,5)	52 (48-65)	-0,907	0,364 [§]
%KHmax		76,1 (65,7-81)	71,9 (69,4-74,3)	0,784	0,439 ^o
SpO ₂ (%)	Başlangıç	96 (95-97)	98 (97-98)	-3,793	0,001 ** [§]
	Bitiş	96 (96-96)	97 (96-98)	-2,267	0,023 ** [§]
	Fark değeri	-0,5 (-1-1)	0,5 (-2-0,5)	-0,719	0,472 [§]
SKB (mmHg)	Başlangıç	108 (100-110)	110 (105-120)	-1,828	0,068 [§]
	Bitiş	110 (110-120)	120 (115-130)	-2,245	0,025 ** [§]
	Fark değeri	10 (5-10)	10 (10-10)	-0,657	0,511 [§]
DKB (mmHg)	Başlangıç	80 (75-82,5)	80 (75-85)	-0,073	0,942 [§]
	Bitiş	90 (80-90)	90 (80-90)	-0,087	0,930 [§]
	Fark değeri	10 (0-10)	10 (0-10)	-0,237	0,812 [§]
Dispne (mBS)	Başlangıç	0,75 (0-2)	0 (0-0,25)	-2,806	0,005 ** [§]
	Bitiş	3,5 (2-5)	2 (1-3)	-2,891	0,004 ** [§]
	Fark değeri	2,75 (1-3,75)	1 (1-2)	-1,667	0,095 [§]
Genel Yorgunluk (mBS)	Başlangıç	2 (1-3)	1 (0-1,5)	-2,297	0,022 ** [§]
	Bitiş	3,5 (1,5-5)	2 (1-3)	-1,662	0,097 [§]
	Fark değeri	1,5 (0-3,5)	1 (1-2)	-0,485	0,628 [§]
Bacak Yorgunluğu (mBS)	Başlangıç	2 (0,25-3)	1 (0-1)	-1,560	0,119 [§]
	Bitiş	5 (3-7)	2,5 (1-3,5)	-2,720	0,007 ** [§]
	Fark değeri	3 (0,75-5)	1 (1-2)	-2,025	0,043 ** [§]
Mesafe (m)		545 (525-597)	597(584-633)	-2,949	0,008 * ^o
%Mesafe		88,8 (83,3-97)	85,3 (80,8-96,9)	-1,358	0,175 [§]

**p<0,01, *p<0,05. ^oStudent t Testi, [§]Mann Whitney U Testi. 6DYT: 6 dakika yürüme testi. KH: Kalp Hızı, KHmax: Maksimum Kalp Hızı, SpO₂: Oksijen Saturasyonu, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, mBS: Modifiye Borg Skalası.

Bireylerin Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) kısa formu ile değerlendirilen fiziksel aktivite düzeyleri skorları Tablo 4.12’de gösterilmiştir. İki grup arasında IPAQ toplam ve alt skorları bakımından bir fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 4.13). Prolaktinoma grubu ve sağlıklı gruptaki bireylerin oturma süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$, Tablo 4.13). Fiziksel aktivite düzeylerine göre; prolaktinoma grubundaki hastaların 7’si (% 36,8) inaktif, 6’sı (% 31,6) minimal aktif ve 6’sı (% 31,6) çok aktif iken, sağlıklı gruptaki bireylerin 3’ü (% 15,8) inaktif, 10’u (% 52,6) minimal aktif ve 6’sı ise (% 31,6) çok aktif idi. Gruplar arasında fiziksel aktivite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,273$, Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.

IPAQ	Prolaktinoma Grubu (n=20)		Kontrol Grubu (n=20)		z	p
	Ortanca (ÇAA)		Ortanca (ÇAA)			
IPAQ- şiddetli aktivite skoru (MET-dk/hafta)	0 (0-0)		0 (0-0)		-0,497	0,619 [§]
IPAQ- orta şiddetli aktivite skoru (MET-dk/hafta)	240 (0-840)		40 (0-480)		-0,699	0,484 [§]
IPAQ- yürüme skoru (MET-dk/hafta)	297 (198-693)		693 (297-742)		-1,528	0,126 [§]
IPAQ-toplam skor (MET-dk/hafta)	693 (447-1977)		933 (693-1977)		-0,657	0,511 [§]
	$\bar{X}\pm SS$		$\bar{X}\pm SS$		t	p
IPAQ-Oturma süresi (dakika/gün)	467±173,87		352±169,66		2,068	0,046[°]
Fiziksel aktivite düzeyi	n	%	n	%	χ^2	p
İnaktif	7	36,8	3	15,8	2,600	0,273 ^{**}
Minimal aktif	6	31,1	10	52,6		
Çok aktif	6	31,1	6	31,6		

[°]Student t Testi, [§]Mann Whitney U Testi, ^{**}Ki Kare Testi. IPAQ: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi; MET: Metabolik eşitlik.

Bireylerin yorgunluğunu değerlendirmek için kullanılan MAF ölçeğine göre; prolaktinoma grubunda skor ortalaması $25,03 \pm 12,95$ ve sağlıklı grupta skor ortalaması $22,62 \pm 9,48$ idi (Tablo 4.14). İki grup arasında MAF skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,517$, Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yorgunluk durumlarının karşılaştırılması.

MAF	Prolaktinoma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	t	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
MAF skoru	$25,03 \pm 12,95$	$22,62 \pm 9,48$	0,655	0,517

^oStudent t test. MAF: Yorgunluk Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği.

Bireylerin PSQI ölçeğine göre uyku kalitelerinin değerlendirme sonuçları Tablo 4.15’de gösterildi. Prolaktinoma grubundaki bireylerin total skor ortancası 5 (3-6) iken kontrol grubunun ortancası 5 (4-7) idi (Tablo 4.15). PSQI ölçeğinin alt parametreleri ve total skoru açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 4.15). Uyku kalitesine göre prolaktinoma grubundaki bireylerin 9’u (% 47,4) kalitesiz uykuya sahipken; sağlıklı grubun ise 8’i (% 42,1) kalitesiz uykuya sahipti ve iki grubun uyku kalitesi düzeyleri benzerdi ($p>0,05$, Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin uyku kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması.

PSQI	Prolaktinoma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	z	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
Öznel uyku kalitesi	1 (0-1)	1 (1-1)	-0,916	0,360 [§]
Uyku latansı	1 (1-2)	1 (1-2)	-0,109	0,913 [§]
Uyku süresi	1 (0-1)	1 (0-1)	-0,915	0,360 [§]
Uyku verimliliği	0 (0-0)	0 (0-0)	-0,474	0,636 [§]
Uyku bozukluğu	1 (1-2)	1 (1-2)	-1,012	0,311 [§]
Uyku ilacı kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	-1,432	0,152 [§]
Gündüz işlev bozukluğu	1 (0-1)	1 (1-1)	-1,547	0,122 [§]
Total skor	5 (36)	5 (4-7)	-0,369	0,712 [§]

[§]Mann Whitney U testi. PSQI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.

Bireylerin yaşam kalitesi kısa form-36 (SF-36) ile değerlendirildi ve sonuçları Tablo 4.16'da gösterilmiştir. İki grup arasında SF-36 genel sağlık ve fiziksel limitasyon alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$, Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Prolaktinoma ve kontrol grubu bireylerin yaşam kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması.

SF-36	Prolaktinoma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	z	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
Fiziksel fonksiyon skoru	75 (60-85)	85 (75-85)	-1,556	0,120 [§]
Sosyal fonksiyon skoru	67 (33-100)	67 (44-100)	-0,637	0,849 [§]
Ağrı skoru	67 (44-100)	78 (56-89)	-0,624	0,532 [§]
Genel sağlık skoru	255 (25-50)	50 (50-50)	-2,421	0,015^{§*}
Fiziksel limitasyon skoru	75 (0-100)	100 (50-100)	-2,030	0,042^{§*}
Emosyonel limitasyon skoru	67 (0-100)	100 (0-100)	-0,048	0,962 [§]
Mental sağlık skoru	60 (52-68)	60 (48-72)	-0,190	0,849
Enerji/canlılık skoru	50 (25-60)	45 (30-60)	-0,015	0,988

[§]Mann Whitney U Testi, * $p<0,05$. ÇAA: Çeyrekler arası aralık; SF-36: Kısa-form 36.

Prolaktinoma grubundaki bireylerin 6 DYT mesafesi ile squat tekrar sayısı ve SF-36 ölçeğinin fiziksel fonksiyon alt parametresi arasında yüksek düzeyde; 6 DYT mesafesi ile SF-36 fiziksel kısıtlılık alt parametresinde ise orta düzeyde pozitif kolerasyon bulundu. 6 DYT % ile SF-36 fiziksel fonksiyon ve fiziksel kısıtlılık alt

parametreleri, dominant taraf kas kuvveti, nondominant taraf kas kuvveti ile orta düzeyde pozitif kolerasyon, PSQI uyku bozukluğu alt parametresinde ise düşük orta düzeyde negatif kolerasyon bulundu (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Prolaktinomali hastalarda egzersiz kapasitesi ve PRL ile ilişkili parametreler

	6DYT mesafe		6DYT (%)		PRL	
	r	p	r	p	r	p
Dominant taraf kas kuvveti	0,301	0,225	0,579	0,001*	0,181	0,473
Nondominant taraf kas kuvveti	0,221	0,395	0,410	0,013*	0,221	0,395
Squat (n)	0,619	0,005*	-0,073	0,668	0,004	0,986
SF-36 fiziksel fonksiyon	0,623	0,004*	0,431	0,007*	0,117	0,634
SF-36 fiziksel kısıtlılık	0,467	0,044*	0,467	0,003*	0,153	0,531
PSQI-uyku bozukluğu	-0,409	0,082	-0,331	0,042*	0,097	0,692

Spearman korelasyon analizi. r:Spearman Korelasyon katsayısı. 6 DYT:6 Dakika Yürüme Testi. PRL:Prolaktin. *p<0,05.

5. TARTIŞMA

Çalışmanın sonucunda, prolaktinoma tanılı hastaların sağlıklı bireylere göre egzersiz kapasitesinin anlamlı olarak azaldığını, egzersiz sırasında daha yüksek dispne ve bacak yorgunluğu algıladıklarını, kardiyovasküler hastalık bilgi düzeylerinin daha düşük olduğunu ve fiziksel aktivite düzeyleri ise benzer olduğunu bulduk. Ayrıca, prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı kişilerde günlük yaşamdaki yorgunluk ve uyku kalitesi düzeyi benzerken, prolaktinoma tanılı hastalarda fiziksel limitasyon ve genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düzeyleri belirgin şekilde azalmıştı. Prolaktinoma tanılı hastaların periferik kas kuvveti ve endüransı sağlıklı kontrollerle benzer olmakla birlikte her iki grupta periferik kas zayıflığı mevcuttu.

Prolaktinoma genellikle 20 ila 50 yaş arasında görülmektedir ve kadınlardaki görülme oranı erkeklerden 10 kat daha fazladır. Yaşamın beşinci dekadından sonra prolaktinoma prevalansı her iki cinsiyette de benzerdir (132). Çalışmamızdaki prolaktinoma tanılı ve sağlıklı bireyler yaş, sigara ve alkol tüketimi açısından benzerdi.

Bazı çalışmalarda hiperprolaktinemi ile yağ oranında artma, vücut kompozisyonunda olumsuz değişiklikler ve artmış VKİ arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (88, 133). Bunun nedeni olarak; santral sinir sistemindeki dopaminerjik tonusun bozulmuş olması ve lipogenezin uyarılması olduğu düşünülmektedir (134). Hiperprolaktineminin gıda alımını ve yağ birikimini artırarak obeziteye sebep olabileceği gösterilmiştir (135, 136). Bunlara ek olarak insan yağ dokusu hücrelerinde PRL reseptörleri de gösterilmiştir (134). Baykan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan 30 prolaktinoma hastası ve 66 sağlıklı bireyin VKİ ve PRL değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (137). Prolaktinoma tanısı alan 21 hasta ile (9 mikroprolaktinoma ve 12 makroprolaktinoma) 30 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada; hastaların VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu ve yağ kitlesinin gruplar arasında değişmediği saptanmıştır. Sadece erkek hastaların Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA) ile değerlendirilen yağ kitlesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur (138). Başka bir çalışmada ise prolaktinoma tanısı ve çoğunluğu kadın olan hastaların obezite oranları ve VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı sağlıklı kontrollerle birbirine benzer bulunmuştur. Buna rağmen, hastaların DEXA ile ölçülen gövde yağ oranları belirgin yüksektir (89). Hipofiz adenomu tanısı olan bir

grup hastada ameliyat öncesi yapılan fiziksel değerlendirmelerde; hastaların VKİ değerine göre % 40,9'unun fazla kilolu olduğu ve % 43,1'inin ise obez olduğu saptanmıştır (139). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak prolaktinoma grubunda VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Prolaktinoma tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan bazı çalışmalar, bromokriptinin dopaminerjik aktiviteyi artırarak, PRL düzeylerini azaltmaya ek olarak vücut ağırlığını ve vücut kompozisyonunu olumlu etkileyebildiğini bildirilmiştir (136). Tedavi sonucunda normoprolaktineminin sağlanması ile VKİ tamamen normal düzeye gelmese de metabolik parametrelerde düzelme ve kilo kaybı olduğu saptanmıştır (88). Bu bilgilerden yola çıkarak prolaktinoma tanılı hastaların kilo artışını durdurmak ve vücut kompozisyonunun normale dönmesine yardımcı olmak için egzersiz eğitimlerine dahil edilmelerinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavi altında olmayan prolaktinoma tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada; hastaların düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinin (HDL) ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla beraber; açlık kan glukozu, HOMA indeksi, adiponektin, C-reaktif protein (CRP) ve homosistein seviyeleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Özellikle 10 haftalık kabergolin (CAB) tedavisiyle erkek hastalarda toplam ve LDL kolesterol düzeylerinin belirgin düştüğü görülmüştür (138). On dokuz prolaktinoma tanılı hasta ile 20 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; metabolik parametreler CAB tedavisinin başlangıç, üç ve altıncı ay sonunda ölçülmüştür. Prolaktinoma tanılı hastaların açlık kan glukozu, LDL kolestrol ve trigliserit düzeylerinin yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer sağlıklı olgulardan anlamlı derece yüksek bulunmuştur (89). Yapılan başka bir çalışmada; PRL seviyeleri yüksek düzeyde (45.1 ± 31.63 ng/dL) olan prolaktinoma tanılı hastalarda, PRL düzeyleri VKİ ile ilişkili bulunmamıştır (140). Prolaktinoma grubundaki hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında açlık plazma glukozu, BUN ve kreatinin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, TSH ve sT4 hormonları normal seviyede iken, PRL seviyeleri ortalama değeri beklenildiği gibi normal sınırların üstünde idi.

Prolaktinoma tanılı hastalarda PRL seviyelerindeki patolojik artışın; insülin direnci, düşük seviyede inflamasyon ve endotel hücrelerin fonksiyonlarında bozulma ile aterogeneze katkıda bulunduğu ve KVH risk açısından olumsuz bir profil oluşturduğu bildirilmiştir (141). Jiang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; prolaktinoma tanılı hastalarda subklinik sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu saptanmıştır (94). Stiles ve ark.'nın yayınladıkları bir meta-analizde ise; en az 6 ay boyunca CAB tedavisi alan 836 hastanın değerlendirilmesi sonucunda klinik önemi tam olarak bilinmese de hiperprolaktinemisi olan hastalarda düşük doz CAB kullanımının triküspit yetmezlik prevalansındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142). Başka bir kesitsel çalışmada ise; PRL'nin merkezi/periferik kan basıncını ve arteriyel sertliği etkileyerek erken menopozda hızlandırılmış arterosklerozda rol oynayabileceği bildirilmiştir (143). Santral (visseral ya da abdominal) obezite, bel çevresi ya da bel/kalça oranındaki artış sonucu oluşmaktadır. Santral obezite, kardiyovasküler sağlık açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. DSÖ verilerine göre; kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde olması santral obezite varlığını göstermektedir(118). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalara göre; santral obezite varlığı için bel çevresi referans aralıkları kadınlarda >90 cm, erkeklerde >100 cm olarak alınmaktadır (144). Ortalama yaşı 37.2 ± 10.21 olan ve prolaktinoma tanısı olan bireylerde diyet uygulanan grubun başlangıç ortalama bel/boy oranı 0.06 ± 0.07 idi ve KVH için risk sınırının üzerinde bulundu. Aynı zamanda, premenopozal dönemde olan hastaların bel çevresi her iki grupta da (sırasıyla 101.2 ± 13.09 , 93.8 ± 13.47) santral obeziteyi doğrulamaktaydı (140). Altmış yedi prolaktinoma tanılı hasta (51 kadın/16 erkek) ve yaşları uyumlu 57 sağlıklı kişide KVH risk durumu ve visseral yağın önemli bir göstergesi olan epikardiyal adipoz doku kalınlığı ile değerlendirilmiştir. Prolaktinoma tanılı hastaların açlık kan glukozu düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken, hasta ve kontrol grubunun HbA1c, HOMA indeksi, ALT, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, ve trigliserit seviyeleri benzer bulunmuştur. Prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerin kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları benzerken, epikardiyal adipoz doku kalınlığı ve karotid intima media kalınlığının daha yüksek olması KVH risk artışı açısından anlamlıdır. Epikardiyal adipoz doku kalınlığı, VKİ, açlık kan glukozu, HbA1c ve trigliserit düzeyleri ile anlamlı ilişkiliyken, PRL düzeyi

ile ilişkili bulunmamıştır (145). Akromegali tanısı olan erkek ve kadınlardan oluşan bir grupta (n=44) yapılan bir kesitsel çalışmada; hastaların bel çevresine göre % 84,1'inin metabolik komplikasyonlar için risk altında olduğu rapor edilmiştir. Bel-kalça oranına göre ise; hastaların % 90'ında KVH risk profile mevcuttu ve % 56'sının çok yüksek KVH riski vardı (139). Çalışmamızda prolaktinoma tanılı ve sağlıklı kişilerin KAH risk faktörleri sayısı benzerdi. Bununla beraber prolaktinoma grubundaki hastaların bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı belirgin şekilde sağlıklı kontrollerden daha yüksekti. Bel-kalça oranı kesim noktasına göre prolaktinoma grubundaki hastaların beşinde (% 25), sağlıklı gruptaki bireylerin ise ikisinde (% 10) artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı. Bel-boy oranı kesim noktasına göre ise; prolaktinoma grubundaki hastaların onunda (% 50), sağlıklı gruptaki bireylerin ise üçünde (% 15) artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı. Bel-boy oranına göre prolaktinoma tanısı olan hastalarda KVH riskinin anlamlı şekilde sağlıklı kontrollere göre artmış olması, literatürü desteklemektedir.

Yetmiş bir aktif sigara içen bireylerle 72 sigara içmeyen kişinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sigara içen bireylerin total KAH risk faktörü sayısı daha fazla iken, CARRF-KL ile değerlendirilen KVH risk faktörleri bilgi düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzerdi (146). Yaklaşık % 71'i KVH açısından riskli olan (obezite oranı % 5,9) kadınların ortalama CARRF-KL ölçeği puanları 19.4 ± 2.8 olarak bulunmuştur. Sağlık çalışanı olanların ve lisans mezunlarının CARRF-KL ölçeği puanları daha yüksekken, bu puanların yaş, cinsiyet, kronik hastalığın olup olmaması, sigara kullanma durumu, tuz tüketimi ve egzersiz yapma durumuna göre farklı olmadığı saptanmıştır (147). 18-22 yaş arası sağlıklı üniversite öğrencilerinde KVH risk faktörleri farkındalığına dair yapılan bir araştırma; erkeklerin KVH risk faktörlerini daha sık göz ardı ettiklerini ve obezitesi olan bireylerin ise KVH risk faktörlerine daha az önem verdiğini ortaya konulmuştur (148). Beş yüz yetmiş üç kadın ve 336 erkekte bireysel KVH ve risk faktör farkındalığı ve kardiyovasküler sağlık için alınan önlemler ve bariyerleri değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; her iki cinsiyette de hastaların %75'inde KVH saptanmasına rağmen, her iki grup da KVH risk faktörleri hakkında önemli bilgi eksikliği gösterdi. Yetişkinlerde kardiyovasküler sağlığın önündeki birincil engel; kişisel KVH riskinin yanlış değerlendirilmesiydi. Kadın katılımcıların (% 56,4) ve erkeklerin (% 52,7) yarısından fazlası KVH riskleri hafife almaktaydı (149). Bizim

çalışmamızda da KVH risk faktörleri bilgi düzeyi prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumun nun prolaktinoma grubunda % 65'ten daha fazla oranda eğitim düzeyi üniversiteden daha aşağıda olan kişi olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Prolaktinoma grubunda artmış KVH riski ve santral obezite göstergeleri olması hem de KVH risk faktörleri bilgi düzeyinin daha düşük olması nedeniyle hastalık tanısından itibaren bireylerin multidisipliner ekip tarafından kardiyovasküler risk açısından izlenmesi ve bu durumun önlenmesi için gerekli olan yaklaşımların uygulanması ve KVH farkındalığının artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Prolaktinin kas kuvveti üzerindeki etkisiyle ilgili Snyder ve ark. tarafından hayvanlar üzerinde yapılan tek bir çalışmaya rastladık. Çalışmada kurbağalar ve kuzey leopar kurbağasına birkaç gün boyunca PRL veya büyüme hormonu verilmiş, ardından protein sentezi ve kas onarımında kritik öneme sahip olan dallı zincirli bir amino asit olan 14C-lösin enjekte edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; PRL'nin, protein sentezi oranını etkilemeden protein katabolizmasında bir azalmaya neden olabileceği ve protein sentezi anabolizmasını da etkileyebileceği belirtilmiştir (150). Yüzde 38,6'sı akromegali ve % 11,4'ü Cushing sendromu olan 44 hipofiz adenomu hastasının yaklaşık yüzde 89'unun el kavrama kuvvetinin normalin altında olduğu rapor edilmiştir (139). Kontrollü akromegali hastalarında izometrik dinamometre ile ölçülen quadriceps kas kuvvetinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu ve yağsız kitlenin quadriceps kas kuvvetiyle yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (151).

Prolaktinoma tanılı hastalarda kas kuvvetinin nasıl etkilendiğini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. On iki aktif prolaktinomalı ve on iki sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada; prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde el kavrama kuvveti ile DEXA ve MRG ile ölçülen kas kitleleri birbirine benzer bulunmuştur. Kas kalitesinin bir ölçütü olarak kullanılan el kavrama kuvveti/apendiküler iskelet kası oranı prolaktinoma tanılı hastalarda kontrol gruba göre daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur (152). Çalışmamızda periferik kas kuvveti değerlendirmemiz sonucunda non-dominant taraf kas kuvveti benzer iken, prolaktinoma grubunda dominant taraf kas kuvveti anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durumun göreceli olarak hasta grubumuzun genç veya orta yaşlı kadınlardan ve yeni tanı almış hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda

pandemi döneminde olmanın da etkisi ile gruplar arasında aktivite düzeylerinde fark yoktu. Bu durum gruplar arasında benzer kas kuvveti ve normale göre belirgin zayıflamış diz ekstansör kuvvetinin (sırasıyla prolaktinoma ve sağlıklı gruplarda dominant kas kuvveti beklenenin % 58,5±2,5 ve % 57,1±3,9) nedeni olabilir.

Yaklaşık % 60'ı hipofiz adenomuna bağlı Cushing sendromu olan hastalar ve sağlıklı kontrollerden alınan kas biyopsi örneklerine göre; kasın toplam lif enine-kesit alanı, kapiller temaslar ve kapiller yoğunluk açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Ayrıca mitokondri içeriği açısından da hastalar ve kontroller arasında fark yoktu (153). Prolaktinoma tanılı hastalarda periferik kas endüransını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda periferik kas endüransı değerlendirmesi sonucu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bunun benzer aktivite düzeyleri ve benzer kas kuvvetine sahip olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Akromegali tanısı olan hastalarda vastus medialis kasında elektromyografi ile değerlendirilen kas yorgunluğu ile 6DYT mesafesi yakından ilişkili olarak gösterilmiştir (154). Biz de çalışmamızda prolaktinoma tanılı bireylerde periferik kas yorgunluk cevabını etkileyecek squat tekrar sayısı ile 6DYT mesafesinin anlamlı ilişkili olduğunu bulduk. Aynı zamanda, 6DYT mesafesi prolaktinoma grubunda daha düşük olmasına rağmen her iki grubun fonksiyonel egzersiz kapasitesi beklenen değerlere göre benzerdi. Bu durumun periferik kas endüransının da benzer olmasına neden olabildiğini düşünmekteyiz.

Birçok çalışma, fiziksel aktivitenin PRL konsantrasyonları üzerindeki akut etkisini araştırmıştır; ancak, egzersizin uzun vadede, özellikle kadınlarda PRL konsantrasyonları üzerinde ne gibi bir etkisinin olabileceği henüz net değildir (98). Literatüre bakıldığında prolaktinoma hastalığı olan bireylerde fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendiren ve/veya egzersiz eğitimi içeren çalışmalar oldukça azdır. İlk araştırmalar, yoğun egzersizden hemen sonra kadınlarda PRL konsantrasyonlarının arttığını ve PRL düzeylerinin 24 saat içinde taban çizgisine döndüğünü göstermiştir (99-101). Tworoger ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; kadınlarda egzersizin PRL seviyeleri üzerindeki uzun vadeli etkileri araştırılmış ve 12 aylık orta yoğunlukta bir egzersiz müdahalesi ile PRL konsantrasyonlarında bir azalma olduğu belirtilmiştir (102). Hipofizer büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu bir hastalık olan on dört aktif akromegali ve 12 kontrol altında akromegali

tanısı olan bireylerle sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Bununla beraber aktif ve kontrollü hastalığı olan kişiler sırasıyla beklenen 6DYT mesafesinin % 65 ve % 67,1'ine ulaşmıştır. Bu durum akromegali tanısı alan bireylerde egzersiz kapasitesinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını doğrulamaktadır (151). Roerink ve ark. yüzde 60'ı hipofiz bezi orjinli on yedi cushing sendromu tanılı hasta ile 17 sağlıklı kontrolün maksimal egzersiz kapasitesini karşılaştırdıkları çalışmada; hasta grubun ortalama zirve oksijen tüketimi (VO_{2zirve}) ve maksimal iş yükü değerlerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin azaldığını ve bununla paralel egzersiz süresinin kısaldığını saptamışlardır. Aynı zamanda bununlar paralel olarak dakika ventilasyon ve oksijen nabız (VO_{2zirve}/KH_{zirve}) belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (153). Hipofiz adenomu olan hastalarda yapılan bir çalışmada; maksimum oksijen tüketimi baz alındığında hastaların % 16,2'si zayıf kardiyovasküler uygunluğa sahipken, % 30,2'si kabul edilebilir bir fiziksel uygunluğa sahipti (139). Çalışmamızda bireylerin fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirmesinde 6DYT kullanıldı. Literatürde daha önce prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Egzersizle PRL düzeyinin nasıl etkilendiği bazı çalışmalarla belirlense de, prolaktinoma tanılı hastalarda PRL seviyesinin fonksiyonel egzersiz kapasitesini nasıl etkilediğine dair bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda her iki grupta korunmuş bir egzersiz kapasitesi (6DYT (%) >80) olduğunu göstermekle beraber, literatürle uyumlu olarak prolaktinoma tanılı bireylerin egzersiz kapasitesinin sağlıklı kişilere göre belirgin azaldığını gösterdik. Her iki grup submaksimal olan 6DYT'de beklenen şekilde sırasıyla KH_{max} 'ın % 76,1 ve % 76,9'una ulaştılar. Ayrıca prolaktinoma tanılı bireylerin 6DYT başlangıç ve bitiş dispne değerleri, başlangıç genel yorgunluk algılamaları ve bitiş ve test sırasında bacak yorgunluğu değişimleri sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksekti. Akromegali hastalarında yapılan bir çalışmada; beklenenin % 65,5 olan 6DYT mesafesini belirleyicilerinin, yağsız kas kitlesi, periferel kasların yorulabilirliği ve ekspiratuar kas kuvveti olduğu saptanmıştır (154). Kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz toleransının değerlendirildiği bir çalışmada kuadriseps kas kuvvetinin 6DYT sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (155). Çalışmamızda % 6DYT ile dominant ve non dominant taraf kas kuvvetinin anlamlı ilişkili olduğunu

bulduk. Fiziksel aktivite alışkanlıklarına bakıldığında; prolaktinoma grubunun daha sedanter bir yaşam biçiminde olmasının dekondisyon ile ilgili olumsuz değişimler yaşamalarına yol açması ve periferal kas enduranslarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da prolaktinoma grubunda daha düşük olmasının test bitimindeki literatürle uyumlu olarak bacak yorgunluğundaki artmayı ve daha düşük egzersiz kapasitesini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Dohi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sekiz sağlıklı erkeğe bir egzersiz ve bir egzersiz dışı seans uygulanmıştır. Çalışma sonucunda akut aerobik egzersizin plazma PRL konsantrasyonlarını ve prolaktin reseptörü eksprese eden dolaşımdaki toplam B lenfosit sayısını artırdığını göstermiştir. Buna ek olarak, egzersize yanıt olarak B lenfosit başına toplam PRL reseptörü ekspresyonunda bir artış olmuştur. Ayrıca, B-hücresi prolaktin-reseptör ekspresyonu plazma PRL konsantrasyonları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışma, fiziksel egzersizin insan bağışıklık hedef hücreleri ile bağışıklık fonksiyonunu uyarabilen bir hormon olan PRL arasındaki etkileşimi artırabileceği fikrini desteklemektedir(156). Dulger ve ark. hem aerobik ve direnç eğitimi kombinasyonu hem de yoga ile cerrahi geçiren hipofiz adenomu hastalarında yorgunluk algılamasını azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstererek egzersiz eğitiminin bu hasta grubunda olumlu etki yarattığını saptamıştır (157). Prolaktinoma grubu özelinde de egzersiz eğitiminin etkinliğini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akromegali tanılı ve sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada; fiziksel aktivite açısından değerlendirildiğinde günlük enerji harcaması, günlük aktif enerji harcaması, günlük sedanter geçirilen zaman (<1,5 MET) ve günlük aktif geçirilen zaman (>3 MET) gruplar arasında benzerdi (153). Yüzde 56,8'si ortalama yaşı $47,2 \pm 14,6$ yıl olan kadın hastalardan oluşan bir hipofiz adenomu grubunda IPAQ-kısa form ile değerlendirilen fiziksel aktivite düzeyinin düşük olduğu saptandı ve kadınların % 63,6'sı inaktifti (139). Çalışmamızda iki grup arasında fiziksel aktivite düzeyleri arasında ve şiddetli, orta şiddetli ve yürüme aktiviteleri süresinde anlamlı bir fark yokken, prolaktinoma tanılı hastalarda oturma süresi anlamlı olarak daha yüksekti. Fiziksel aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmasa da prolaktinoma grubundaki inaktif ve minimal aktif düzeydeki birey sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Prolaktinoma grubundaki oturma süresinin daha yüksek olmasının bu

gruptaki bireylerin çoğunlukla ev hanımlarından oluşmaları ve bireylerin oturarak çalışmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda her iki gruptaki işsiz ve emekli oranları benzerdi. Her ne kadar iki grubun toplam fiziksel aktivite miktarı benzerde olsa, yetişkinler için haftalık kabul edilebilir limitin (3000 MET-dk/hafta) altındaydı(125). Bu durumun çalışmamızı yaptığımız zaman diliminde COVID-19 pandemi sürecinin devam ediyor olması ve buna bağlı enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlamaktayız. Prolaktinoma tanılı hastalarda fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması ve bu konuda hasta eğitimi ve farkındalıkların sağlanması amacıyla kardiyak rehabilitasyon programlarına dahil edilmelerinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Prolaktinoma hastalığına özgü yaşam kalitesini değerlendiren herhangi bir ölçek bulunmamaktadır ve literatürde prolaktinomada yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar oldukça azdır. Beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu olan hastaların yaşam kalitesinin genel sağlık, sosyal işlev ve rol duygusu boyutlarında bozulduğunu göstermiştir (158). Andela ve ark. tarafından yapılan sistematik incelemede ise; SF-36 anketinin alt parametreleri fiziksel işlev, zihinsel sağlık, duygusal rol, sosyal işlev, canlılık, genel sağlık, ağrı ve fiziksel rol olarak karşılaştırılmıştır. Prolaktinoma tanılı hastalarda tedaviden sonra tüm parametrelerde iyileşme eğilimi görüldüğü bildirilmiştir. Yüz iki makalenin dahil edildiği incelemede, aktif hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği ve genellikle biyokimyasal tedavi sırasında düzeldiği bulunmuştur. Müdahale çalışmalarının (ağırlıklı olarak tıbbi müdahaleleri değerlendiren) yaşam kalitesini iyileştirdiği bulunmuştur. Cerrahi ve farmakolojik müdahalelerin yaşam kalitesini iyileştirdiği ancak normalleştirmediği bildirilmiştir. Optimum tıbbi tedaviye ek olarak psikososyal müdahaleler gibi uygulamalar kullanarak yaşam kalitesinin daha fazla iyileştirilebileceği düşünülmektedir (110). Sagan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; hipofiz adenomu tanılı hastalarda yaşam kalitesinin birçok boyutta uyku kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle uyku kalitesini iyileştirmek için stratejiler geliştirmenin hipofiz adenomu olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirebileceği düşünülmektedir (159). Son zamanlarda yapılan bir çalışmanın bulguları, hipofiz tümörü tedavisi gören hastaların, sağlıklı kontrol bireylerine göre daha az etkili baş etme stratejileri kullandıklarını ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğunu

göstermektedir. Hedefe yönelik müdahale, bu hastaları farklı başa çıkma stratejileri kullanmaya ve böylece yaşam kalitelerini iyileştirmeye teşvik edebilmektedir (160). Literatürdeki çalışmalarda genel popülasyon ile kıyaslandığında hipofiz hastalarında demoralizasyon, irritasyon, major depresyon ve anksiyete bozukluklarının yaşam kalitesinin düşüşüyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (161). Çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine göre prolaktinoma grubunda genel sağlık ve fiziksel limitasyon boyutlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı etkilenme olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda, prolaktinoma grubunda 6DYT mesafesi ile SF-36 fiziksel fonksiyon ve fiziksel limitasyon alt boyutları anlamlı olarak pozitif ilişkili bulundu. Bu sonuç literatürdeki hipofiz adenomlarının diğer alt tiplerindeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyumludur ve tek başına prolaktinoma grubunda yaşam kalitesindeki etkilenimi göstererek literatüre katkı sağlamaktadır. Prolaktinoma grubunda egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olarak fiziksel fonksiyonda kısıtlanmaya bağlı yaşam kalitesinin olumsuz etkileneceğini göstermektedir.

PRL, stres kaynaklı uyanıklık ve uyku değişikliklerinde önemli bir rol oynadığı düşünülen faktörler arasındadır. Birkaç çalışma, PRL'nin REM uykusunu indükleyebileceğini göstermiştir. Altta yatan mekanizma hala büyük ölçüde belirsiz olsa da REM uykusunun indüksiyonunda yer alan devrelerin üzerinde PRL'nin doğrudan uyarıcı bir etkisi olabilmektedir. PRL konsantrasyonunun uyku-uyanıklık döngüsü ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (107). Bir çalışmada; Fibromiyalji hastalarının PRL seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve Fibromiyalji hastalarında serum PRL düzeyleri ile uyku bozukluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (162). Prolaktinomada hastalarında görülebilen infertilite önemli bir sağlık sorunudur. Pal ve ark. tarafından yapılan çalışmada, azalmış over rezervinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi araştırılmış, azalmış over rezervi olan kadınların, normal yumurtalık rezervi olan kadınlara göre uyku problemlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (163). Çalışmamızda iki grup arasında uyku kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak bu hasta grubunda uyku kalitesinin etkilenebileceği literatürdeki çalışmalarla da gösterilmiştir. Hastaların değerlendirilme sürecinde uyku kalitelerinin de sorgulanmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Prolaktinomanın klinik bulgularından biri olan yorgunluktur. Radyoterapi alan prolaktinoma tanılı hastalarında yan etki olarak halsizlik görülmektedir. Fibromiyalji

hastalarında serum PRL düzeyleri ile yorgunluk arasında anlamlı pozitif kolerasyon bulunmuştur (162). Hipofiz adenomu olan bireylerde, cerrahi sonrası yorgunluğun giderek artması primer şikayetlerden biridir. Bu durumun fiziksel performansı ve ruh sağlığını olumsuz yönde etkilediği ve bunun sonucu olarak da yaşam kalitesinin azaldığı belirtilmiştir (159). Orta ve yüksek yoğunlukta düzenli bir şekilde uygulanan aerobik egzersizlerin ise yorgunluğu azalttığı saptanmıştır (164). Prolaktinomanın medikal tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin bazı yan etkilerinden olan halsizlik, sersemlik ve uyku hali gibi durumların yorgunluk algılamasını etkileyebilir. Çalışmamızda bireyler yorgunluk açısından değerlendirildi ve iki grup arasında yorgunluk algılamasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durumun hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyleri ve periferal enduranslarının benzer olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yorgunluğun yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bilindiğinden dolayı bu etkileri azaltmak ve/ve ya önlemek için prolaktinoma tanılı hastaların rehabilitasyon programlarında yorgunluk değerlendirilmesinin yapılması faydalı olacaktır.

Çalışmamız sonucunda; prolaktinoma tanılı hastaların sağlıklı bireylere göre egzersiz kapasitesinin anlamlı olarak azaldığını, egzersiz sırasında daha yüksek dispne ve bacak yorgunluğu algıladıklarını, kardiyovasküler hastalık bilgi düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Prolaktinoma tanılı bireylerde santral obezite ve KVH risk göstergeleri artmıştı. Prolaktinomalı bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri sağlıklı kontrollere göre benzer olmakla beraber, sedanter geçirilen zamanı da ifade eden oturma süreleri anlamlı olarak daha yüksekti. Prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı kişilerde günlük yaşamdaki yorgunluk ve uyku kalitesi düzeyi benzerken, prolaktinoma tanılı hastalarda fiziksel limitasyon ve genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düzeyleri belirgin şekilde azalmıştı. Prolaktinoma tanılı hastaların periferal kas kuvveti ve enduransı sağlıklı kontrollerle benzer olmakla birlikte her iki grupta periferal kas zayıflığı mevcuttu. Prolaktinoma grubundaki bireylerin vücut kompozisyonundaki olumsuz değişimler kardiyovasküler sağlık açısından risk oluşturabilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, prolaktinoma tanısı olan hastaların rehabilitasyon programları planlanmadan önce egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, yaşam kalitesi, kas kuvveti, KVH risk durumu değerlendirilmelidir. Prolaktinoma tanılı hastaların kardiyak rehabilitasyon programlarında önleyici

yaklaşımlar olarak KVH riski açısından değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerinin artırılması için hasta eğitimi, egzersiz kapasitelerinin artırılması ve fiziksel olarak aktif olması için ise fiziksel aktivite danışmanlığı ve egzersiz eğitimi müdahalelerin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda nadir bir hastalık olan prolaktinoma tanılı hastalarda egzersiz eğitimi odaklı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın limitasyonları; pandemi döneminin gerektirdiği enfeksiyon kontrol önlemleri nedeniyle egzersiz kapasitesinin kardiopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilememesidir. Aynı zamanda çalışmamızda sadece limitli sayıda kadın hastaya ulaşabilmemiz ve erkek hastaların dahil edilememesi de sonuçların sadece kadın prolaktinoma tanılı hastalarda yorumlanmasını gerektirmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesi düzeylerinin sağlıklı bireylere göre ne kadar etkilendiğinin karşılaştırılması amaçlandı. Yaşları 18-55 aralığında olan 19 prolaktinoma hastası ve 19 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Yapılan değerlendirmeler sonunda ulaştığımız sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmaya dahil edilen prolaktinoma grubu ve sağlıklı gruptaki bireylerin temel demografik verilerinden yaşları, mesleki durumları, yaşam ortamları, sigara ve alkol tüketimlerinin benzer olması grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.
2. Prolaktinoma tanılı hastaların vücut kompozisyonunu gösteren kilo, VKİ, belçevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranının sağlıklı kişilerden anlamlı olarak yüksek olması, prolaktinoma tanılı hastalarının abdominal obezite ve olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olduğunu göstermektedir.
3. Çalışmamızda bireylerin toplam KAH risk faktörleri durumlarında anlamlı bir fark yokken, bel-kalça oranı kesim noktasına göre prolaktinoma grubundaki hastaların % 25'inde, sağlıklı gruptaki bireylerin ise % 10'unda artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı. Bel-boy oranı kesim noktasına göre ise; prolaktinoma grubundaki hastaların % 50'sinde, sağlıklı gruptaki bireylerin ise % 15'inde ise artmış kardiyometabolik risk bulunmaktaydı. Bel-boy oranına göre prolaktinomalı hastalarda KVH riski sağlıklı kontrollere göre artmıştı. Bu da prolaktinomalı hastaların kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirilmesi ve izlenmesi gerektiğini göstermektedir.
4. Prolaktinoma tanılı hastaların KVH risk faktörleri bilgi düzeyleri sağlıklı kişilerden anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durumun prolaktinoma grubunda % 65'ten daha fazla oranda eğitim düzeyi lisans düzeyinden daha düşük olan kişi olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Prolaktinoma tanılı hastalarda kardiyak rehabilitasyon programlarında KVH risk faktörleri bilgi düzeylerini artırmak için hasta eğitimi verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5. Çalışmamızda prolaktinoma grubundaki hastalarda sağlıklı kontrollere göre fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendiren 6DYT mesafesi anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca prolaktinoma tanılı bireylerin 6DYT başlangıç ve bitiş dispne değerleri, başlangıç genel yorgunluk algılamaları ve bitiş ve test sırasında bacak yorgunluğu değişimleri sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksekti. Prolaktinoma tanılı hastalarda kardiyak rehabilitasyon programlarında fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması ve düzenli egzersiz programlarına katılımların sağlanması ile bireylerin egzersiz kapasitesinin artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.
6. Çalışma sonucunda prolaktinoma tanılı hastalar ve sağlıklı kişiler arasında fiziksel aktivite düzeyi benzerlik göstermekteydi. Bununla beraber, prolaktinoma grubunda oturma süresi anlamlı olarak daha fazlaydı. Fiziksel aktivite düzeyleri benzer olsa da prolaktinoma grubunda inaktif ve minimal düzeyde aktif birey sayısı daha fazla iken, sağlıklı grupta da çok aktif birey sayısı prolaktinoma grubuna göre daha fazla idi. İnaktif ve sedanter yaşam biçimi, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar açısından sağlığı olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Fiziksel aktivite konusunda prolaktinoma tanılı hastalara fizyoterapistler tarafından rehberlik edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.
7. Çalışmamızda bireylerin periferik kas kuvveti değerlendirilmesi sonucunda non-dominant taraf quadriceps femoris kas kuvveti benzerken, dominant taraf quadriceps femoris kas kuvveti prolaktinoma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonucun, PRL seviyesinin protein sentezi anabolizmasında ve katabolizmasında rol oynaması ve göreceli olarak hasta grubumuzun genç veya orta yaşlı kadınlardan ve yeni tanı almış hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda pandemi döneminde olmanın da etkisi ile gruplar arasında aktivite düzeylerinde fark yoktu. Bu durum gruplar arasında benzer kas kuvveti ve normale göre belirgin zayıflamış diz ekstansör kuvvetinin nedeni olabilir. Bu nedenle prolaktinoma tanılı hastalarda kas kuvvetinin korunması ve geliştirilmesi önemlidir.

8. Bireylerin periferik kas enduranslarının değerlendirilmesi sonucunda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun grupların benzer aktivite düzeyleri ve benzer kas kuvvetine sahip olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.
9. Çalışmamızda, prolaktinoma tanılı ve sağlıklı bireylerin yaşam kaliteleri genel sağlık ve fiziksel limitasyon alt parametreleri açısından anlamlı olarak farklıydı. En büyük fark genel sağlık parametresinde bulundu. Sağlıklı bireylerin yaşam kalitesi tüm parametrelerde en yüksek değerlere sahipti. Bu durum prolaktinomanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Prolaktinoma tanılı hastalarda görülen yaygın semptomlar bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden, egzersiz eğitimi ile fiziksel kısıtlılıkların azaltılması yoluyla yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen yaklaşımlar önerilmektedir.
10. Yaptığımız çalışma sonucunda gruplar arasında uyku kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak PSQI-total skorlarına bakıldığında iki grubun da sınırdan puan aldıkları ve uyku kalitelerinin iyi olmadığı görülmektedir. Bu hasta popülasyonunda uykunun olumsuz etkilendiği bilindiğinden, rehabilitasyon uygulamalarında uyku bozukluklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.
11. Prolaktinoma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yorgunluk skorları sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Prolaktinoma tanılı hastalarında yorgunluk önemli şikayetlerden biridir. Yorgunluğun aktivite düzeyini, yaşam kalitesini ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebileceği bilindiğinden, bu hasta grubunda yorgunluk değerlendirmesinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; prolaktinoma tanılı hastaların santral obezite ve kardiyovasküler hastalık riski artarken, periferik kas kuvveti, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, ve yaşam kalitesi azalmıştır. Ayrıca bu hasta grubunda KVH risk faktörleri bilgi düzeyleri düşüktür. Prolaktinoma, üzerinde fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından çok araştırma yapılmamış nadir bir hastalıktır. Fizyoterapistler çeşitli egzersiz yaklaşımlarının önerilmesinde ve uygulanmasında geniş bilgilere sahip sağlık profesyonelleridir. Yapılan kısıtlı sayıda çalışmalarda, bu hasta grubunda medikal ve cerrahi tedaviye ek

olarak yapılan egzersiz uygulamalarından olumlu sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Bu nedenle prolaktinoma tanılı hastalar ile çalışacak fizyoterapistlerin rehabilitasyon programlarını planlarken kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, yorgunluk algılaması, fiziksel aktivite parametrelerine odaklanması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Biermasz NR. The burden of disease for pituitary patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101309.
2. Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas - A Contemporary Series of 162 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(3):163-71.
3. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-7.
4. Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *Eur Endocrinol.* 2019;15(1):30-40.
5. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? *Pituitary.* 2020;23(1):38-44.
6. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290.
7. Oh JS, Kim HJ, Hann HJ, Kang TU, Kim DS, Kang MJ, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary.* 2021;24(1):38-47.
8. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12).
9. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
10. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
11. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9253083.
12. Benker G, Jaspers C, Häusler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr.* 1990;68(23):1157-67.
13. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:73.
14. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):506-10.
15. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113(1):14-20.
16. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric: Elsevier Health Sciences; 2010.*

17. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001;22(6):724-63.
18. Reichlin S. TRH: historical aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;553:1-6.
19. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):929-51.
20. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1603-18.
21. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904.
22. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci.* 2003;92(3):171-7.
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
24. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020. Ankara; [1-13].
25. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19.
26. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(3):585-610.
27. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):67-99, viii.
28. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16.
29. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):9-22.
30. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):341-53.
31. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014;28(5):421-53.
32. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2000;6(6):425-9.
33. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):373-82.
34. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol.* 2003;2(1):23-32.

35. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, Kliger AS, Rocco MV, et al. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int*. 2017;21(2):190-6.
36. Balakrishnan CH, Rajeev H. Correlation of Serum Prolactin Level to Child Pugh Scoring System in Cirrhosis of Liver. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):Oc30-oc3.
37. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2016;35:106-10.
38. Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782-7.
39. Groff TR, Shulkin BL, Utiger RD, Talbert LM. Amenorrhea-galactorrhea, hyperprolactinemia, and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol*. 1984;63(3 Suppl):86s-9s.
40. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(7):e12961.
41. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I, Kaltsas G, Randeva HS. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):1-6.
42. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):267-72.
43. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):667-75.
44. Sobrinho LG. Familial prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(4):511.
45. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
46. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
47. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2035-41.
48. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia. *Treatments in Endocrinology*. 2003;2(1):23-32.
49. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):457-65.
50. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(6):693-703.
51. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):575-96.

52. Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2020;49(3):347-55.
53. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(3):325-31.
54. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):359-64.
55. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219-26.
56. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. 2014;349:g5390.
57. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat*. 2010;31(8):950-60.
58. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E2.
59. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365-74.
60. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1562-7.
61. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):334-42.
62. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery*. 1998;42(4):913-5
63. McCutcheon IE. Pituitary adenomas: Surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(1):6-37.
64. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(1):45-79, vi.
65. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, Samaan N, Leavens M, Gagel RF. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary*. 2000;3(4):239-49.
66. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):55-65.
67. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(14):904-9.

68. Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med.* 2001;40(9):857-61.
69. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356(1):29-38.
70. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2247-52.
71. Kleinberg DL, Boyd AE, 3rd, Wardlaw S, Frantz AG, George A, Bryan N, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med.* 1983;309(12):704-9.
72. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):426-33.
73. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2247-9.
74. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50.
75. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2019;33(2):101290.
76. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European Journal of Endocrinology.* 2008;158(1):11-8.
77. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, et al. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary.* 2018;21(4):425-30.
78. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006;27(5):485-534.
79. Moraes AB, Marques dos Santos Silva C, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clinical Endocrinology.* 2013;79(4):447-56.
80. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):800-4.
81. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy? *Minerva Endocrinol.* 2018;43(4):423-9.
82. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kilicli F, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):129-41.

83. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):128-34.
84. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):453-75.
85. Ozdemir ED, Caglar GS, Akgul E, Cengiz SD, Tombak G. The association between prolactin, high-sensitivity C-reactive protein and Framingham risk score in menopause. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;78(2):119-23.
86. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasani RS, Felix SB, Dörr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1215-21.
87. Erem C, Kocak M, Nuhoglu İ, Yılmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clinical Endocrinology*. 2010;73(4):502-7.
88. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800-5.
89. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:99.
90. Tang MW, Reedquist KA, Garcia S, Fernandez BM, Codullo V, Vieira-Sousa E, et al. The prolactin receptor is expressed in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis synovial tissue and contributes to macrophage activation. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2248-59.
91. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary*. 2014;17(3):232-9.
92. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):906-13.
93. Limas CJ, Kroupis C, Haidaroglou A, Cokkinos DV. Hyperprolactinaemia in patients with heart failure: clinical and immunogenetic correlations. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(2):74-8.
94. Jiang XB, Zhang J, Li CL, Mao ZG, Hu B, Zhu Z, et al. SUBCLINICAL IMPAIRMENT OF LEFT VENTRICULAR LONGITUDINAL FUNCTION IN PATIENTS WITH PROLACTINOMAS. *Endocr Pract*. 2017;23(12):1379-86.
95. Parissis JT, Farmakis D, Fountoulaki K, Rigas A, Nikolaou M, Paraskevaïdis IA, et al. Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1122-30.

96. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(6):364-70.
97. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama.* 2003;290(10):1331-6.
98. Reding KW, Lampe JW, Wang CY, Stanczyk FZ, Ulrich CM, Xiao L, et al. A 12-month moderate-intensity exercise intervention does not alter serum prolactin concentrations. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):569-73.
99. Baker ER, Mathur RS, Kirk RF, Landgrebe SC, Moody LO, Williamson HO. Plasma gonadotropins, prolactin, and steroid hormone concentrations in female runners immediately after a long-distance run. *Fertility and Sterility.* 1982;38(1):38-41.
100. CHANG FE, DODDS WG, SULLIVAN M, KIM MH, MALARKEY WB. The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1986;62(3):551-6.
101. BOYDEN TW, PAMENTER RW, GROSSO D, STANFORTH P, ROTKIS T, WILMORE JH. Prolactin Responses, Menstrual Cycles, and Body Composition of Women Runners. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1982;54(4):711-4.
102. Tworoger SS, Sorensen B, Chubak J, Irwin M, Stanczyk FZ, Ulrich CM, et al. Effect of a 12-month randomized clinical trial of exercise on serum prolactin concentrations in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):895-9.
103. Bridge MW, Weller AS, Rayson M, Jones DA. Ambient temperature and the pituitary hormone responses to exercise in humans. *Exp Physiol.* 2003;88(5):627-35.
104. Torner L. Actions of prolactin in the brain: from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers in Endocrinology.* 2016;7:25.
105. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine.* 2017;57(2):199-213.
106. Spiegel K, Follenius M, Krieger J, Sforza E, Brandenberger G. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res.* 1995;4(1):56-62.
107. Mogavero MP, Cosentino FII, Lanuzza B, Tripodi M, Lanza G, Aricò D, et al. Increased Serum Prolactin and Excessive Daytime Sleepiness: An Attempt of Proof-of-Concept Study. *Brain Sci.* 2021;11(12).

108. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2014;17(5):441-9.
109. Sonino N, Tomba E, Fava GA. Psychosocial approach to endocrine disease. *Adv Psychosom Med*. 2007;28:21-33.
110. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary*. 2015;18(5):752-76.
111. Cesar de Oliveira Naliato E, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, et al. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary*. 2008;11(3):247-54.
112. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2706-10.
113. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(7):550-7.
114. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
115. Contardo Ayala AM, Nijpels G, Lakerveld J. Validity of self-measured waist circumference in adults at risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2014;12:170.
116. Lee CMY, Woodward M, Pandeya N, Adams R, Barrett-Connor E, Boyko EJ, et al. Comparison of relationships between four common anthropometric measures and incident diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:36-44.
117. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *J Obes*. 2013;2013:269038.
118. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2019. Ankara; [22].
119. Macek P, Biskup M, Terek-Derszniak M, Krol H, Smok-Kalwat J, Gozdz S, et al. Optimal cut-off values for anthropometric measures of obesity in screening for cardiometabolic disorders in adults. *Sci Rep*. 2020;10(1):11253.
120. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46.
121. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory

- Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-78.
122. Uçar A, Arslan S. The Cardiovascular Disease Risk Factors Knowledge Level of The Adults Living in A Family Health Center Region. 2017;8(17):121-30.
 123. Arikan I, Metintas S, Kalyoncu C, Yildiz Z. [The Cardiovascular Disease Risk Factors Knowledge Level (CARRF-KL) Scale: a validity and reliability study]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir.* 2009;37(1):35-40.
 124. Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2005.
 125. Sağlam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111(1):278-84.
 126. Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(1):26-32.
 127. Rogers C. Exercise physiology laboratory manual. Dubuque: Wm C Brown Publishers; 1990.
 128. Kocuyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliği ve gecerliliği. *Ilac ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-6.
 129. Yildirim Y, Ergin G. A validity and reliability study of the Turkish Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) scale in chronic musculoskeletal physical therapy patients. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013;26(3):307-16.
 130. Hayran. M, Hayran. M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Omega yayınları.; 2011.
 131. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
 132. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *Presse Med.* 2021;50(4):104080.
 133. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(6):845-52.
 134. Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1804-8.
 135. Moore BJ, Gerardo-Gettens T, Horwitz BA, Stern JS. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. *Brain Res Bull.* 1986;17(4):563-9.

136. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77-84.
137. Baykan EK, Yalçın NK, Aydın Ü. Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Prediyabet Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47(2):439-45.
138. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, Aberer F, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):81.
139. Leaes CGS, Fernandes MV, Alves L, Araujo B, Rech C, Ferreira NP, et al. Assessment of Anthropometric and Physical Health Indicators before and after Pituitary Surgery in Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas, Acromegaly, and Cushing Disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):473-9.
140. Esen Yeşil GK, Cüneyd Anıl, Mehtap Akçil Ok, Nilüfer Bayraktar. Effect of weight loss diets on biochemical parameters and anthropometric measurements in prolactinoma patients. *Primary Research* 2019;96(3):23-8.
141. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.
142. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, Steeds RP, Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018.
143. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinouadaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98-105.
144. Kılavuzu MS. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, 2009:8-11.
145. Yazici D, Sunbul M, Yasar M, Deyneli O, Yavuz D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(8):870-7.
146. Celebi C, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Bozdemir-Ozel C, Inal-Ince D, Vardar-Yagli N. Health-Promoting Behaviors, Health Literacy, and Levels of Knowledge about Smoking-Related Diseases among Smokers and Non-smokers: A Cross-Sectional Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021;84(2):140-7.
147. Medine Yılmaz MB. Masa Başı Çalışanlarda Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Bilgi Düzeyleri ve Davranış Durumları. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2016;13(1):27-34.
148. Gunes FE, Bekiroglu N, Imeryuz N, Agirbasli M. Awareness of cardiovascular risk factors among university students in Turkey. *Prim Health Care Res Dev*. 2019;20:e127.
149. Haidinger T, Zweimuller M, Stutz L, Demir D, Kaider A, Strametz-Juranek J. Effect of gender on awareness of cardiovascular risk factors, preventive action

- taken, and barriers to cardiovascular health in a group of Austrian subjects. *Gend Med.* 2012;9(2):94-102.
150. Snyder BW, Frye BE. Effects of prolactin and growth hormone on protein synthesis in larval and adult frogs (*Rana pipiens*). *J Exp Zool.* 1974;190(2):167-74.
 151. Guedes da Silva DP, Guimaraes FS, Dias CM, Guimaraes Sde A, Kasuki L, Gadelha MR, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci.* 2013;25(11):1497-501.
 152. Eroğlu İ. Prolaktinoma ve akromegali hastalarının takibinde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, sarkopeni ve serum angiopoietin-like protein-8 düzeyinin değerlendirilmesi. Ankara, 2022.
 153. Roerink S, Cocks MS, Wagenmakers M, Rodighiero RP, Strauss JA, Shepherd SO, et al. Decreased Aerobic Exercise Capacity After Long-Term Remission From Cushing Syndrome: Exploration of Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1408-18.
 154. Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira Ade S, Kasuki L, Gadelha MR, Guimaraes FS. What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *J Phys Ther Sci.* 2015;27(3):719-24.
 155. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Mozdzanowska D, Josiak K, Siennicka A, Nowakowska K, Banasiak W, et al. Could the two-minute step test be an alternative to the six-minute walk test for patients with systolic heart failure? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(12):1307-13.
 156. Dohi K, Kraemer WJ, Mastro AM. Exercise increases prolactin-receptor expression on human lymphocytes. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(2):518-24.
 157. Dülger E, Mut M, Erbas T, Sahiner L, Vardar Yağlı N, Bilgin S. Effects of combined aerobic-strength training and yoga on quality of life and related parameters in women with pituitary adenoma after surgery: a randomized crossover study. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):667-75.
 158. Wei LF, Cai L, Wu ZB. [Quality of life of patients with nonfunctioning pituitary adenoma: a meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(19):1481-4.
 159. Sagan KP, Andrysiak-Mamos E, Tyburski E, Sagan LM, Syrenicz A. Quality of Life and Sleep in Patients with Pituitary Adenoma in Relation to Tumor Type and Compression of the Optic Chiasm. *J Clin Med.* 2021;10(9).
 160. Webb SM. Pituitary tumors: coping with 'cured' pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):251-2.
 161. Santos A, Resmini E, Martínez MA, Martí C, Ybarra J, Webb SM. Quality of life in patients with pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(4):299-303.
 162. Baygutalp NK, Seferoğlu B, Baygutalp F, Şenel K. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Serum Prolaktin Düzeylerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu.

163. Pal L, Bevilacqua K, Zeitlian G, Shu J, Santoro N. Implications of diminished ovarian reserve (DOR) extend well beyond reproductive concerns. *Menopause*. 2008;15(6):1086-94.
164. Ezati M, Keshavarz M, Barandouzi ZA, Montazeri A. The effect of regular aerobic exercise on sleep quality and fatigue among female student dormitory residents. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2020;12:44.



8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1265

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 15 HAZİRAN 2021 SALI
Toplantı No : 2021/12
Proje No : GO 21/728(Değerlendirme Tarihi: 15.06.2021)
Karar No : 2021/12-49

Üniversitemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ebru Çalık KÜTÜKÇÜ'nün sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Tomris ERBAŞ, Dr. İmdat EROĞLU ile birlikte çalışacakları ve Fzt. Ayşegül ERKOÇ'un yüksek lisans tezi olan, GO 21/728 kayıt numaralı "*Prolaktinoma Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Egzersiz Kapasitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 16 Haziran 2021-16 Temmuz 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIŞ	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)		

EK-2. Aydınlatılmış Onamlar

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Fizyoterapistin beyanı, Prolaktinoma grubu kişiler için)

Sayın Katılımcı,

“Prolaktinoma tanılı hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Egzersiz Kapasitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması” başlıklı bu araştırma, prolaktinomanın yaşam kalitesine etkisini incelemek, egzersiz kapasitesinin ve fiziksel aktivite düzeyinin nasıl etkilendiğini araştırmak, uyku kalitesinin ve yorgunluğun değerlendirilmesi ve kardiyovasküler hastalıklar hakkındaki risk faktörleri bilgi düzeylerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni; Prolaktinoma tanılı hastalarında yaşam kalitesi, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, fiziksel aktivite düzeyi, yorgunluk ve uyku kalitesi ne ölçüde etkilendiği ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu konularla ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır. Biz de bu nedenle Prolaktinoma tanılı hastaların egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, yorgunluk algılaması ve yaşam kalitesinin sağlıklı bireylere göre ne kadar etkilendiğinin karşılaştırmayı amaçladık.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Kardiopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda yapılacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ ve Fzt. Ayşegül ERKOÇ tarafından değerlendirileceksiniz. Çalışmaya başlamadan önce size çalışma hakkında bilgi verilecektir ve izniniz doğrultusunda sosyodemografik özellikleriniz, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi fiziksel özellikleriniz ile hastalığınıza ait özellikler ve bulgular kaydedilecektir.

Çalışma için size 5 farklı anket yapılacaktır. Kas enduransınız, kas kuvvetiniz ve fonksiyonel kapasitenizi değerlendirmek için de fizyoterapistiniz tarafından çeşitli testler uygulanacaktır. Değerlendirmeler yaklaşık 40 dk sürecektir.

Değerlendirme sırasında oluşabilecek riskler: Değerlendirme size zarar verecek herhangi bir risk içermemektedir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve devam ediniz.

Kabul ediyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Fzt. Ayşegül ERKOÇ tarafından Hacettepe Üniversitesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam fizyoterapist/doktor ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, sorumlu araştırmacı, Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ'ye no'lu telefonda ve araştırmacı Fzt. Ayşegül ERKOÇ'a no 'lu telefonda ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen fizyoterapist**Adı soyadı, unvanı:** Fzt. Ayşegül ERKOÇ**Adres:** Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, 06100
Samanpazarı/Ankara**Tel :**

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
(Fizyoterapistin beyanı, Sağlıklı grubu için)

Sevgili katılımcı,

“Prolaktinoma tanılı hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Egzersiz Kapasitesi, Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması” başlıklı bu araştırma, prolaktinoma tanılı hastalarında sağlıklı bireylere göre yaşam kalitesine etkisini incelemek, egzersiz kapasitesinin ve fiziksel aktivite düzeyinin nasıl etkilendiğini araştırmak, uyku kalitesinin ve yorgunluğun değerlendirilmesi ve kardiyovasküler hastalıklar hakkındaki risk faktörleri bilgi düzeylerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni; Prolaktinoma tanılı hastalarında yaşam kalitesi, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, fiziksel aktivite düzeyi, yorgunluk ve uyku kalitesinin sağlıklı bireylere göre ne ölçüde etkilendiği ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu konularla ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır. Biz de bu nedenle prolaktinoma tanılı hastaların rehabilitasyonuna yön vermesi için bu çalışmayı planladık.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda yapılacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ ve Fzt. Ayşegül ERKOÇ tarafından değerlendirileceksiniz. Çalışmaya başlamadan önce size çalışma hakkında bilgi verilecektir ve izniniz doğrultusunda sosyodemografik özellikleriniz, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi fiziksel özellikleriniz kaydedilecektir.

Çalışma için size 5 farklı anket yapılacaktır. Kas enduransınız, kas kuvvetiniz ve fonksiyonel kapasitenizi değerlendirmek için de fizyoterapistiniz tarafından çeşitli testler uygulanacaktır. Değerlendirmeler yaklaşık 40 dk. sürecektir.

Değerlendirme sırasında oluşabilecek riskler: Değerlendirme size zarar verecek herhangi bir risk içermemektedir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir

ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve devam ediniz.

Kabul ediyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Fzt. Ayşegül ERKOÇ tarafından Hacettepe Üniversitesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam fizyoterapist/doktor ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, sorumlu araştırmacı, Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ'ye no'lu telefonda ve araştırmacı Fzt. Ayşegül ERKOÇ'a no 'lu telefonda ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen fizyoterapist

Adı soyadı, unvanı: Fzt. Ayşegül ERKOÇ

Adres: Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, 06100 Samanpazarı/Ankara

Tel :

İmza

EK-3. Orjinallik Ekran Çıktısı

PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE EGZERSİZ KAPASİTESİ, FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 13	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 3
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	es.b-ok.cc İnternet Kaynağı	% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.karatay.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

www.fizyoterapirehabilitasyon.org

EK-4. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ayşegül Erkoç
Ödev başlığı: PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE EG...
Gönderi Başlığı: PROLAKTİNOMA HASTALARINDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE EG...
Dosya adı: ay_eg_l_s_nav_sonras_turnitin.docx
Dosya boyutu: 2.85M
Sayfa sayısı: 70
Kelime sayısı: 14,434
Karakter sayısı: 102,161
Gönderim Tarihi: 14-May-2023 12:56ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2092579204



EK-5. Bildiri Sunumu

50 .yıl

FTR

XVIII. FİZYOTERAPİDE GELİŞMELER KONGRESİ

📍 The Ankara Otel
📅 8-11 Eylül 2022, Ankara

HASTALIKTA VE SAĞLIKTA FİZYOTERAPİ REHABİLİTASYON

Kongre Sekreteryesi
Fizyoterapistler Birliği
Fizyoterapistler Caddesi No: 1, 06432
Sıhhiye-Çankaya - Ankara
Telefon: 0 312 454 90 00
Faks: 0 312 454 90 01

Testi, anksiyete ve depresyon seviyeleri Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası, hareket korkusu TAMPA Kinezyofobi Ölçeği, yaşam kalitesi Minnesota Kalp Yetmezliği Anketi, dispne MMRC Dispne Skalası, yorgunluk Yorgunluk Şiddeti Ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Tedavi ve kontrol gruplarının ilk ve son gün ölçümleri karşılaştırıldığında hareket korkusunda, dispne ve yorgunluk algısında, fonksiyonel kapasitede, solunum kas gücünde ve solunum fonksiyonlarında tedavi grubunun lehine anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir (p<0,05). Ancak yaşam kalitelerinde, anksiyete ve depresyon şiddetlerinde gruplar arası anlamlı bir değişim olmadı görülmüştür (p>0,05).

Tartışma: NFF teknikleri uygulamaları yorgunluk ve dispne algısı, hareket korkusu, solunum fonksiyonları, solunum kas gücü ve fonksiyonel kapasite üzerinde olumlu etkiye sahiptir. AKA sonrası erken dönemde NFF teknikleri uygulamaları tamamlayıcı bir yaklaşım olarak KR programına dahil edilebilir.

TEP46-The Effect of Neurophysiological Facilitation Techniques On Pulmonary Function, Respiratory Muscle Strength And Functional Capacity In The Early Stages After Open Heart Surgery

FEYZA MERAKLI¹, YASEMİN BURAN ÇIRAK²

¹Doğuş Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Programı

²İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Purpose: In this study, we aimed to investigate effects of neurophysiological facilitation (NPF) on functional capacity and respiratory parameters of patients who underwent open heart surgery (OHS).

Methods: Thirty-two individuals with OHS who were included in the study were divided into 2 groups as the control group in which phase 1 cardiac rehabilitation (CR) was applied, and the treatment group in which additional NPF techniques were applied. Within the scope of CR, patients in two groups were informed, mobilized, and normal joint movements and breathing exercises were performed. Perioral stimulation, vertebral pressure, intercostal stretch, moderate manual pressure, abdominal co-contraction, diaphragm facilitation and upper extremity PNF technique combined with breathing were used within the scope of NPF techniques. Postoperative four days before and after treatment pulmonary function was measured using a PEF meter and respiratory muscle strength was measured using an intraoral pressure measuring device. In the first and last days of treatment functional capacity was assessed using the Two Minute Walk Test, anxiety and depression levels using Hospital Anxiety and Depression Scale, fear of movement using TAMPA Kinesiophobia Scale, quality of life using Minnesota Heart Failure Questionnaire, dyspnea using MMRC Dyspnea Scale, fatigue using Fatigue Severity Scale.

Results: When the first and last day measurements of the treatment and control groups were compared, a significant change was observed in favor of the treatment group with respect to fear of movement, dyspnea and perception of fatigue, functional capacity, respiratory muscle strength and respiratory functions (p<0.05). However, there was no significant difference between the groups in terms of the quality of life, anxiety and depression severity (p>0.05).

Conclusion: Applications of NPF techniques have positive effects on perception of fatigue and dyspnea, fear of movement, respiratory functions, respiratory muscle strength and functional capacity. Applications of NPF techniques in the early post-OHS period can be included in the CR program as a complementary approach.

TEP-47 Prolaktinoma Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Kardiyovasküler Hastalık Bilgi Düzeyinin Karşılaştırılması

AYŞEGÜL ERKOÇ¹, İMDAT EROĞLU², AYŞE TOMRİS ERBAŞ², EBRU ÇALIK KÜTÜKCÜ¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kalp Ve Solunum Fizyoterapisi Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara.

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Prolaktinoma toplam hipofiz adenomlarının % 40'ını oluşturmaktadır ve hastaların % 70'den fazlası kadındır. Prolaktin, arteriyel sertlik ve kan basıncını etkileyip erken menopozda aterosklerozu neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak kalp ritmi ve kalp yetmezliği

üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bu çalışmanın amacı; prolaktinoma hastalarının fiziksel aktivite düzeyi ve kardiyovasküler hastalık bilgi düzeyinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 18-55 yaş arasında 13 prolaktinoma hastası ve 18 sağlıklı kadın dahil edildi. Antropometrik ölçümlerden kardiyovasküler risk açısından bel çevresi, bel/kalça ve bel/boy oranlarına bakıldı. Her iki grubun fiziksel aktivite düzeyi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-kısa form (IPAQ-Short Form) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) bilgi düzeyi Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri Bilgi Düzeyi (KARRIF-BD) ölçeği ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Prolaktinoma ve sağlıklı grup yaş ve boy açısından benzerken, prolaktinoma hastalarının kilo ve vücut kitle indeksi değerleri sağlıklı gruptan daha yüksekti (p<0,05). İki grup arasında bel çevresi (p=0,014), bel boy oranı (p=0,012) ve KARRIF total puanı (p=0,016) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bununla beraber, iki grup arasında bel kalça oranı (p=0,057) ve IPAQ total puanı (p=0,708) benzer bulundu. IPAQ total puanına göre prolaktinoma grubundaki hastaların % 30,8'i inaktif, %30,8 ise minimal aktif ve % 38,5'i ise çok aktif iken, sağlıklı grupta % 16,7'si inaktif, % 50'si minimal aktif ve % 33,3'ü çok aktifti (p<0,05).

Tartışma: Prolaktinoması olan kadın hastaların fiziksel aktivite düzeyi sağlıklı bireylere benzer şekilde azalmakla beraber, KVH bilgi düzeyleri belirgin şekilde düşüktür. Kardiyak rehabilitasyon programlarında prolaktinoması olan hastaların fiziksel aktivite düzeyini artırmak ve kilo kontrolünü sağlamaya yönelik hasta eğitimini içeren kapsamlı müdahalelerin yer alması gerektiği düşünülmektedir.

TEP47- Comparison of Physical Activity Level and Cardiovascular Disease Knowledge Level in Prolactinoma Patients and Healthy Individuals

AYŞEGÜL ERKOÇ¹, İMDAT EROĞLU², AYŞE TOMRİS ERBAŞ², EBRU ÇALIK KÜTÜKCÜ¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara.

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Purpose: Prolactinoma accounts for 40% of total pituitary adenomas and more than 70% of patients are women. Prolactin can cause atherosclerosis in early menopause by affecting arterial stiffness and blood pressure. In addition, it has adverse effects on heart rhythm and heart failure. The aim of this study is to compare the physical activity level and cardiovascular disease knowledge level of prolactinoma patients with healthy individuals.

Methods: Thirteen prolactinoma patients and 18 healthy women between the ages of 18-55 were included in the study. Anthropometric measurements included waist circumference, waist/hip and waist/height ratios in terms of cardiovascular risk. The physical activity level of both groups was evaluated with the International Physical Activity Questionnaire-short form (IPAQ-Short Form). Cardiovascular disease (CVD) knowledge level was evaluated with the Cardiovascular Diseases Risk Factors Knowledge Level (KARRIF-BD) scale.

Results: While prolactinoma and healthy groups were similar in terms of age and height, weight and body mass index values of prolactinoma patients were higher than the healthy group (p<0.05). A statistically significant difference was found between the two groups in waist circumference (p=0.014), waist height ratio (p=0.012) and KARRIF total score (p=0.016). However, waist-hip ratio (p=0.057) and IPAQ total score (p=0.708) were similar between the two groups. According to the IPAQ total score, while 30.8% of the patients in the prolactinoma group were inactive, 30.8% were minimally active and 38.5% were very active, 16.7% were inactive and 50% were minimally active in the healthy group, and 33.3% were very active (p=0.50).

Conclusions: It is important to evaluate the treatment and management of Prolactinoma, which is the most common pituitary adenoma, since there are not enough studies in the literature in terms of cardiac rehabilitation. Although the physical activity level of female patients with prolactinoma decreases similar to healthy ones, the knowledge levels of cardiovascular disease risk factors are significantly lower. It is important to evaluate the waist/height ratio, which is one of the parameters that evaluate the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Ensuring weight control of prolactinoma patients; It may be beneficial to include waist/height and waist/hip ratios

9. ÖZGEÇMİŞ

