



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA TİYOL DİSÜLFİD
DENGESİ**

Dr. Murat FİLİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2018



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA TİYOL DİSÜLFİD
DENGESİ**

Dr. Murat FİLİZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayşe ARLIOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/ 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PROLAKTİN SENTEZİ VE ETKİ MEKANİZMASI.....	3
2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ	7
2.2.1. Hiperprolaktinemi Tanısı ve Klinik Bulguları	10
2.2.1.1. Makroprolaktinemi.....	11
2.2.2. Galaktore	11
2.2.3. Hiperprolaktinemi Laboratuvar Bulguları	12
2.2.4. Hiperprolaktinemi Tedavi	12
2.3. PROLAKTİNOMA.....	13
2.3.1. Etiyoloji ve Prevalans	13
2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı	14
2.3.3. Prolaktinoma Tedavi	15
2.3.3.1 Medikal Tedavi	17
2.3.3.1.1. Kabergolin.....	19
2.3.3.1.2. Bromokriptin	20
2.3.3.1.3. Dopamin Agonistlerinin Yan Etkileri	21
2.3.3.2. Cerrahi Tedavi.....	22
2.3.3.3. Radyoterapi	23
2.3.3.4. Malign Prolaktinomalar ve Kemoterapi.....	23
2.3.4. Prolaktinoma ve Gebelik.....	23
3. TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİ.....	27
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.1. Hasta Grubu Seçimi	31

4.2. Biyokimyasal Ölçümler	32
4.3. Görüntüleme.....	32
4.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA	45
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER.....	70
EK-1. ETİK KURUL KARARI.....	70

TEŞEKKÜR

Yalnız başına bu uzun ve zorlu eğitim süreçlerinden geçerek bu noktalara geldiğimi söylemem çok büyük bir bencillik olacaktır. Bu aşamalara gelene kadar arkamdaki büyük destekleri tek tek saymam bu teşekkürün olmazsa olmazıdır . En başta asistanlığımın ikinci yılında çalıştığım hastanede kaybettiğim sevgili biricik annem Rahime Filiz'i anmadan bir teşekkürü başlamayı kendime uygun görmedim . Sevgili biricik anneciğimin bana olan karşılıksız göstermiş olduğu sevgisine ve emeğine sonsuz teşekkürümü sunmak istiyorum. Ruhun şad olsun anneciğim .

Doç. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU sevgili hocam sizlere buradan büyük bir teşekkürü sunmak kendimce üzerimde olan emekleriniz için çok cılız kalacaktır. Saygıdeğer hocam, sizin üzerimizdeki emeğinize, bizlere olan hoşgörünüze, eğitimimiz için en iyisini düşünmenize ve daha ifade edemediğim bir çok iyiliklerinize sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sevgili hocam sizler hep varolun .

Doç. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ saygıdeğer hocam sizler de hep varolun . Sizin bizlere öğretmiş olduğunuz bilimsel düşünce yöntemleriniz için, bizlere gösterdiğiniz iyi niyetleriniz ve hoşgörünüz için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları ve Yan Dal Klinikleri Uzman Doktor abilerimize ve ablalarımıza da bizlere öğrettikleri bir çok klinik pratik ve uygulamalar için teşekkürlerimi sunarım.

Başta eşim Dicle FİLİZ olmak üzere ailemin tüm fertlerine bu zamana kadar zor süreçlerdeki destekleri için ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat FİLİZ

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
AIDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkelen Fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BH	: Büyüme Hormonu
BMI	: Body Mass İndex
CD4+	: Cluster of Differentiation 4+
CD8+	: Cluster of Differentiation 4+
CRP	: C reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik Asit
FSH	: Follikül Uyarıcı Hormon
GGT	: Gamma Glutamil Transferase
GH	: Growth Hormone
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
GR	: Glutatyon Redüktaz
GSH	: Glutatyon
GST	: Glutatyon Transferaz
H	: Hidrojen
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
MS	: Multiple Sclerosis
N.Tiyol	: Native Tiyol

PRL	: Prolaktin
RA	: Romatoid Artrit
SH	: Tiyol
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SS-	: Disülfid Bağlar
T.SH	: Total Tiyol
TC	: Total kolesterol
Tg	: Trigliserid
Th	: T helper
TP	: Total protein
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vucut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Count

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hiperprolaktinemi Etiyolojileri.....	9
Tablo 2. Prolaktinoma Yönetimi	17
Tablo 3. Hiperprolaktinemide kullanılan ilaçların etki ettikleri dopamin reseptörleri, etkin doz aralıkları ve yan etkileri	22
Tablo 4. Çalışmamızdaki prolaktinomali hasta grubu ile kontrol grubundaki vaka sayıları, demografik bilgiler ve dağılımı	34
Tablo 5. Çalışmamızdaki hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ: vucut kitle indeksi, BÇ: bel çevresi ve Homa -IR skorlaması ortalamaları ve bunların arasındaki istatistiksel ilişkiyi gösteren P değerleri.....	34
Tablo 6. Prolaktinomali hastaların ortalama adenom çapları ve adenom çaplarına göre gruplandırılması	35
Tablo 7. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki bazı biyokimyasal parametreler ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri	36
Tablo 8. Kontrol grubu ile Prolaktinomali hasta grubu arasında Tiyol ve Disülfiddeğerleri, bunların oranları ve P değerleri	37
Tablo 9. Korelasyon tablosu.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

- Şekil 1.** Ön Hipofizden salgılanan Prolaktin hormonu üzerindeki suprese ve indükte eden faktörler şematize edilmiştir 4
- Şekil 2. Prolaktin Resptörü:** Ligand bağlanması ile hedef gende aktivasyon sağlanması, translokasyon, transkripsiyon ve sinyal iletim ailesini (STAT) stimüle eden Janus Kinase ile reseptör dimerizasyonunun oluşması ve hücre içi iletiminin başlatılması. 5
- Şekil 3.** PRL, östrojen, progesteron, lokaj parakrin büyüme faktörleri ve IGF-1 hormonlarının artması ile memede lobuloalveolar epitelde proliferasyon oluşumu..... 6
- Şekil 4.** Disfölfid geri dönüşümlü bağlanması, oksidasyon oluşumu..... 29

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. Prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubu arasındaki Disülfid düzeylerinin farkını gösteren grafik	40
Grafik 2. Prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubu arasındaki Native Tiyol düzeylerinin farklarını gösteren grafik.....	41
Grafik 3. Prolaktinomalı hasta grubu ile kontrol grubu arasında SS (Disülfid)/Total Tiyol (SH) oranları.....	42
Grafik 4. Prolaktin düzeyi ve SS (disülfid) düzeyi ile ROC eğrisi.....	43
Grafik 5. Prolaktin düzeyi ile SS/Total SH oranının ROC eğrisi	44

ÖZET

Prolaktinomali Hastalarda Tiyol Disülfid Dengesi

Amaç: Dinamik tiyol disülfid homeostazisinin giderek birçok hastalıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirildiği görülmektedir. Prolaktinoma'da ve hiperprolaktinemi durumlarında tiyol disülfid homeostazisini gösteren bir çalışma olmadığı görüldü. Biz de bu çalışmamızla daha önce literatürde tiyol disülfid homeostazisinin gösterilmiş olmadığı prolaktinomali hastalarda tiyol disülfid dengesini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız özgeçmişinde herhangi bir hastalık, ilaç kullanımı, sigara ve madde bağımlılıkları öyküsü olmayanyeni tanı konulmuş prolaktinomali 27 kadın ve 3 erkek ile yürütüldü. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı sağlıklı, sigara ve madde bağımlılığı olmayan 78 kadın ve 11 erkek gönüllü olarak katıldı. Hastalarımızdan çalışmamız için sözlü ve yazılı onaylar alındı. Hastalarımızdan en az 12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri vakit kaybedilmeden santrifüj edilip -80 C de korunmak üzere eppendorf tüpüne alınarak saklandı. Bu kan örnekleri tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderildi, Erel ve Neşelioğlu tarafından tarif edilmiş otomatize spektrofotometrik metodla ölçüldü ve Roche un cobas 510 analizörde analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızın sonunda Prolaktinomali hastalarda tiyol düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı disülfid düzeyinin arttığı (yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak) tiyol disülfid dengesinin disülfid tarafına kaydığı şeklinde bulduk. Çalışmamızda native tiyol düzeyi hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $390,75 \pm 56,09$ ve $437,10 \pm 41,01$ ($p=0,000$), total tiyol düzeyi hasta ve kontrol grubunda $446,58 \pm 61,62$ ve $456,30 \pm 43,66$ ($p=0,645$), disülfid hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $27,91 \pm 8,759$ ve $9,59 \pm 3,21$ ($p=0,000$), %SS/SH hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $7,23 \pm 2,36$ ve $2,19 \pm 0,69$ ($p=0,000$), %SS/Total SH hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $6,25 \pm 1,77$ ve $2,09 \pm 0,64$ ($p=0,000$), %SH/Total SH hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $87,4 \pm 3,55$ ve $95 \pm 1,29$ ($p < 0,000$) olarak belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmamızda Prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubunda yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı oksidatif/antioksidatif kapasitesini gösteren tiyol disülfid dengesini karşılaştırdık. Prolaktinomla hastalarda tiyol düzeyini düşük, disülfid düzeyini yüksek tespit ettik. Dengenin disülfid yönüne kaydığını belirledik. Bu sonucun nedeni olarak prolaktin hormonunun immunmodulatör ve proinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanabileceğini değerlendirdik. Prolaktin hormonun proinflamatuvar ve immunmodulatör etki üzerinden oksidatif stres yaratması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Prolaktinoma, oksidatif stres, disülfid, tiyoller, tiyol ve disülfid homeostazisi

ABSTRACT

The Thiol-Disulphide Balance in Patients With Prolactinoma

Aim: Dynamic Thiol Disulphide homeostasis is more seen in relationship in diseases increasingly. There is no study to shown thiol disulfid homeostasis in prolactinoma and hyperprolactinemia states. However for this reason we aimed to show relationship whether between prolactinoma and thiol disulphide homeostasis.

Material and Method: Our study carried out with no disease history no smoking and drug, new diagnosed with prolactinoma 27 women and 3 men. In the control group involved 78 women and 11 men. The verbal and formal consent was taken fromboth patients and control group. Blood samples taken from the patients after minimum 12 hours of hunger, without losing any time, were centrifuged and stored in an eppendorf tube to be preserved at -80 C. Under favorable conditions, these blood samples were sent to the Medical Biochemical laboratory of Ankara Yıldırım Beyazıt University with the purpose to investigate the thiol and disulfide levels and the samples were measured with automated spectrophotometric method which is described by Erel and Neşelioğlu, and analysed in Roche Cobas 510 analyser.

Findings: As a result of this study, it is found that in patients with prolactinoma thiol level significantly decreases while disulfide level increases (independent of age, gender and body mass index). Which as a result, means thiol/disulfide balance changes in favor of disulfide. In our study, native thiol level of patient and control group respectively $390,75 \pm 56,09$ and $437,10 \pm 41,01$ ($p=0,001$), total thiol level of patient and control group respectively $446,58 \pm 61,62$ and $456,30 \pm 43,66$ ($p=0,645$), of disulfide patient and control group respectively $27,91 \pm 8,759$ and $9,59 \pm 3,21$ ($p= 0,000$), of %SS/SH patient and control group respectively $7,23 \pm 2,36$ and $2,19 \pm 0,69$ ($p=0,000$), of %SS/Total SH patient and control group respectively $6,25 \pm 1,77$ and $2,09 \pm 0,64$ ($p=0,000$) of %SH/Total SH patient and control group respectively $87,4 \pm 3,55$ and $95 \pm 1,29$ ($p=0,000$) is determined as shown.

Result: In our study we showed the thiol disulfide homeostasis in prolactinoma with crossing age and gender. And we found the low thiol level and

high level disulfide in prolactinoma. Likewise in prolactinoma we discovered the thiol disulfide balance is disrupted in favor of disulfide. We assessed the prolactin hormone that's proinflammatory and immunomodulator features leads to the causes of disputation of thiol disulfide homeostasis in prolactinoma. However, that's necessary to more strong prove the relationship between prolactin hormone and oxidative stress.

Keywords: Prolactinoma, oxidative stress, thiols, disulfide, thiol-disulfide homeostasis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin hormonu laktasyonun başlamasını ve sürdürülmesini sağlamakta, üreme fonksiyonlarını ve cinsel dürtüyü azaltmaktadır. Prolaktin hormonu hem kadınlarda hem de erkeklerde hipotalamik Gonadotropik Releasing Hormonu (GnRH) ve pitüvar gonadotropin hormonlarının salgılanmasını inhibe ederek üreme fonksiyonlarını baskılar. Ayrıca gonadal stereidogenezi de bozarak üreme fonksiyonlarını inhibe eder. Bu hormonal değişimler hiperprolaktinemili hastalarda libidonun düşmesine ve fertilitenin azalmasına yol açar. Böylece fizyolojik olmayan hiperprolaktinemi hem erkeklerde hem de kadınlarda hipogonadizmin ve dolayısıyla infertilitenin nedenleri arasında olmaktadır (1).

Hiperprolaktinemi hem kadınlarda hem de erkeklerde pitüvar hipersekresyon sendromlarının en sık görülenidir. PRL salgılayan hipofiz adenomu, serum PRL seviyesi >200 ug/L üzerinde olduğu durumların en sık nedenidir. Hipogonadizmin, infertilitenin ve osteoporozun nedeni olan prolaktinoma'da tedavideki hedefler hiperprolaktineminin kontrol altına alınması, tümör çapında küçültülmenin sağlanması, fertilitenin ve menslerin düzeltilmesi ve galaktorenin iyileştirilmesidir (1).

Tiyoller, merkaptanlar (mercaptan) olarak da bilinen hidrojen ve sülfür atomunun karbon atomu ile birleşmesiyle oluşan sulfidril grupları içeren organik bileşiklerdir (58). Tiyollerin canlı organizmada oksidasyon yüküne karşın hücrelerde antioksidan koruyucu mekanizmasında kritik rolleri vardır. Tiyol ve disülfid hücre içi iletimde, proteinlerin regülasyonunda, makro moleküllerin yapılarının değiştirilmesinde ve transportunda önemli fonksiyonlara sahiptirler (59). Birçok kronik hastalıkta bu denge disülfid lehine bozulmaktadır (65-75). Tiyol disülfid homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçümlenirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir (65).

İmmun ve endokrin sistem arasında çok yakın dinamik iki yönlü bir ilişki vardır. Prolaktin hormonunun yapılan çeşitli çalışmalarda immün reaktiviteyi artırıcı proinflamatuvar özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (92). Literatürde tiyol disülfid

dengesinin bozulmuş olduğunun gösterildiği otoimmün hastalıklardan Romatid Artrit (69,115), Multiple Sclerose (74,121), ölyak Hastalığında (83,128) hastalık relapsı ve aktivitesi ile PRL düzeyinin de anlamlı şekilde ilişkili görüldüğü bildirilmiştir. Dolayısıyla literatür taramasında bazı otoimmun hastalıklarda (58,69,74,83) hem tiyol disülfid dengesinin bozulduğu hem de hastalık aktivitesi ve relapsı ile ilişkili yüksek PRL düzeyini gösteren ayrı ayrı çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte literatürde daha önce direkt olarak hiperprolaktinemi durumunda tiyol disülfid dengesini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmayla yüksek PRL düzeyi ile tiyol disülfid dengesini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızı bu amaçla yeni tanı almış prolaktinomalı hastalar ile gerçekleştirmeyi planladık. Çalışmamız literatürde bu anlamda prolaktinomalı hastalardaki tiyol disülfid dengesini gösteren ilk çalışma olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROLAKTİN SENTEZİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Prolaktin 198 aminoasit dizilimiyle oluşan, moleküler kitlesi 21,500 kDa olan bir polipeptid hormondur. Prolaktin (PRL) hormonu, büyüme hormonu (BH) ve İnsan plasental laktojen (hPL) hormonlarının birer zayıf homologlarıdır ve bu durum BH-PRL-hPL ortak prekürsör geninin çoğalması ve farklılaşması ile oluştuğunu göstermektedir (1).

Ön hipofiz bezinin % 20 si somatotrop ve laktotrop hücrelerden oluşur. Prolaktin ön hipofiz bezinin laktotrop hücrelerinden sentezlenmektedir. PRL ve BH salgılayan somatotrop ve laktotrop hücreler, tümör oluşturma özellikleri olan ortak prekürsör hücrelerden oluşurlar (1).

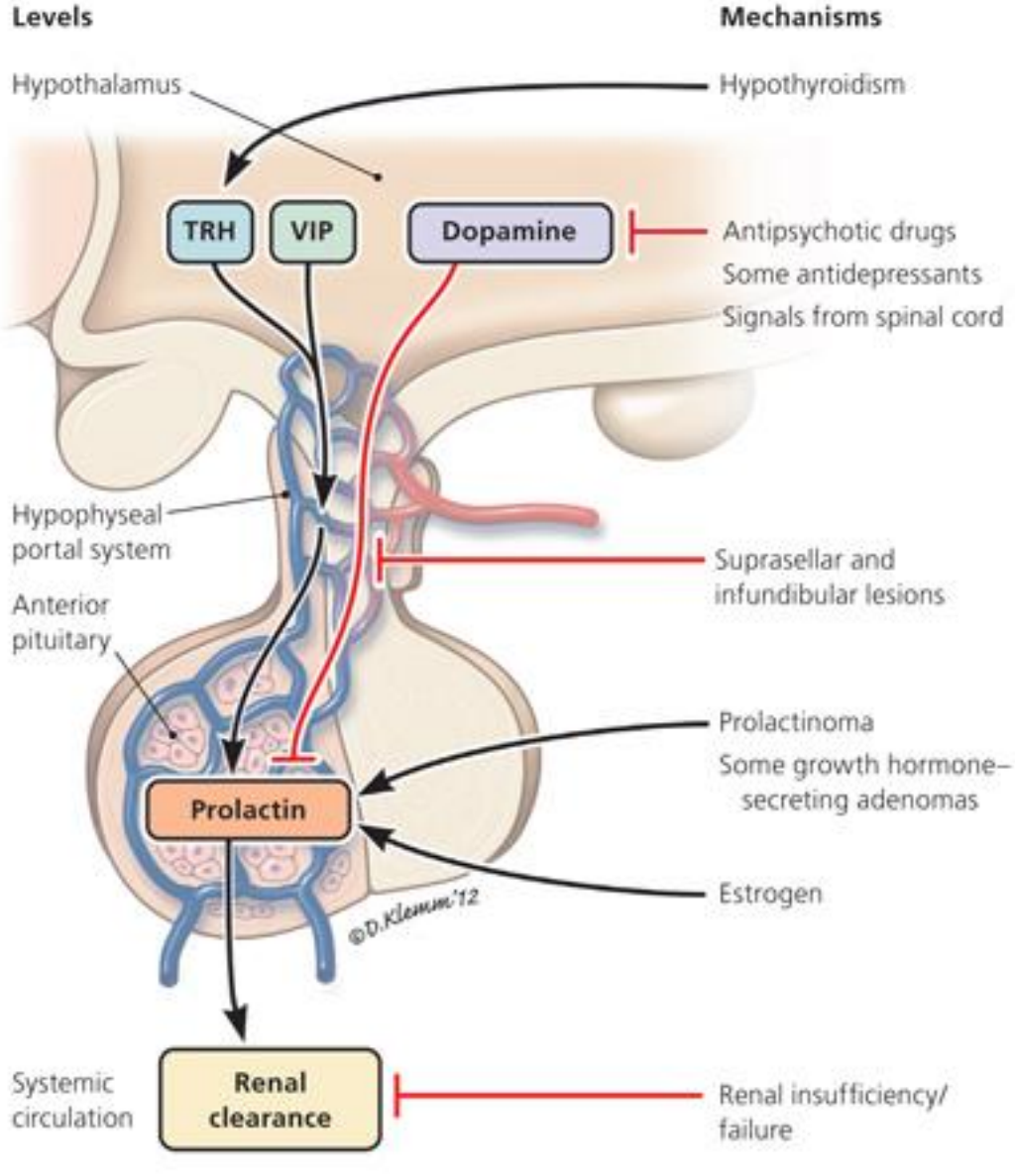
Belirgin laktotrop hücre hiperplazisi gebelik dönemlerinde ve emzirmenin ilk bir kaç ayında oluşabilmektedir ancak bu geçici olan etki östrojenin laktotrop hücreler üzerindeki indüksiyon ile oluşmaktadır (1).

Prolaktin serum seviyeleri sağlıklı kadınlarda 10 - 25 ug/L, erkeklerde ise 10 - 20 ug/L dir. PRL salgılanması pulsatil olup; en pik seviyelenmeleri REM uykusu esnasında görülür. PRL pik serum seviyelenmeleri (30 ug/L ye kadar çıkabilir) sabah 4:00 ile 6:00 arasındadır ve PRL yarılanma ömrü ise 50 dakikadır (1).

Prolaktin hormonu hipofiz hormonları arasında dopamin aracılı ile suprese olarak kontrol edildiğinden bu özellik onu diğer ön hipofiz hormonlarından benzersiz kılmaktadır. PRL hormonununön hipofizde suprese olması dopaminin D2 reseptörlerine bağlanması ile gerçekleşmektedir. Bu düzenleyici kontrol mekanizmanın önemineözellikle kafa tabanında hipofiz bezine baskı yaparak dopaminerjik yolların basıya uğraması sonucu hiperprolaktinemi bulgusu ile rastlanılmaktadır. Benzer etki anti dopaminerjik ilaçların kullanımı ile PRL supresyonu engellenmesi ortadan kalktığından hiperprolaktinemi durumu açıklanabilmektedir. Fare deneylerinde murin D2 reseptörlerinin yok edilmesi ile hiperprolaktineminin oluştuğu ve laktotrop hücre proliferasyonun olduğu gösterilmiştir (1).

Tirotropin- releasing hormon (TRH) bir tripeptid hipotalamik hormon olmuş olup; intravenöz enjeksiyondan 15-30 dakika sonra prolaktin seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir.Prolaktin (PRL) salınımı artırdığı gözlenen TRH'ın fizyolojik

ilişkisi çok net değildir ancak bu fizyolojik etkinin primer olarak TSH ile olduğu görülmektedir. Vasoactive intestinal peptide (VIP)'in PRL seviyelerini artırırken; glukokortikoidlerin ve tiroid hormonlarının ise PRL seviyelerini zayıf olarak baskıladığı görülmüştür (1).(Şekil-1)

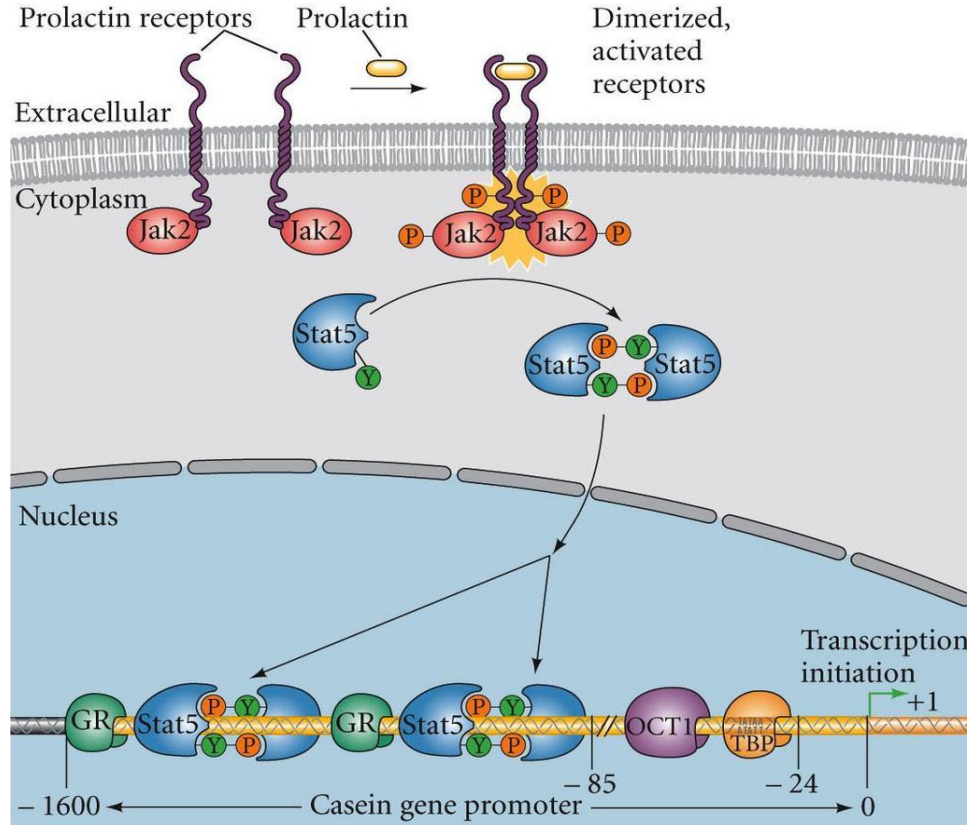


Şekil 1. Ön Hipofizden salgılanan Prolaktin hormonu üzerindeki suprese ve indükte eden faktörler şematize edilmiştir

(Evaluation and Management of Galactorrhea WENYU HUANG, MD, and MARK E. MOLITCH, MD, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois adlı çalışmadan şekil alınmıştır. Şeklin kullanılması için Asist.Prof. Dr. Wenyu Huang'dan izin alınmıştır.)

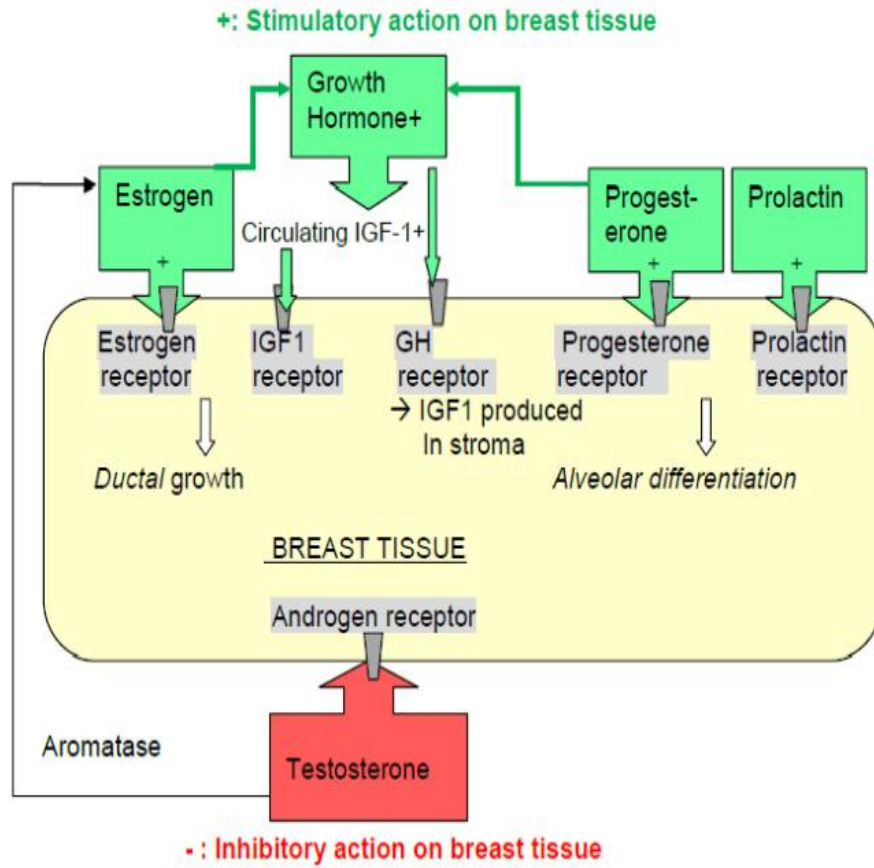
Serum PRL seviyeleri geçici olarak şu durumlarda; egzersiz ve yemek sonrası, genel anestezi ile, göğüs duvarına travma ile, akut myokard enfarktüsü sonrası ve diğer akut stres formları ile artabilir. PRL seviyesi gebelikte yaklaşık 3 katına kadar da yükselebilir; doğumdan 2 hafta sonra hızla normal seviyelere düşer. Emzirme sonrasında 30 ile 45 dakikaya kadar serum PRL seviyesi normalden yüksek seyrederek. Meme emzirmesi hipotalamas' u nöral afferent yollar ile uyararak PRL salgılanmasını artırır. Emzirme süreçlerinin devam etmesi zamanla emme ile oluşan refleks yanıtı azaltır ve emzirmeler arasındaki serum PRL seviyeleri normal seviyelere böylelikle dönebilir (1).

PRL reseptörü, BH ve İnterlökin (IL) 6 reseptörlerini de içeren tip 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Ligand bağlanması ile hedef gende aktivasyon sağlanarak, translokasyon, transkripsiyon ve sinyal iletim ailesini (STAT) stimüle eden Janus Kinase ile reseptör dimerizasyonu oluşur ve hücre içi iletim başlatılır (1). (Şekil 2).



Şekil 2. Prolaktin Reseptörü: Ligand bağlanması ile hedef gende aktivasyon sağlanması, translokasyon, transkripsiyon ve sinyal iletim ailesini (STAT) stimüle eden Janus Kinase ile reseptör dimerizasyonunun oluşması ve hücre içi iletimin başlatılması.

PRL, plasental laktojenler, östrojen, progesteron, lokal parakrin büyüme faktörleri ve IGF-1 hormonlarının artması ile memede lobuloalveolar epitelde proliferasyon oluşur (1). (Şekil 3)



Şekil 3. PRL, östrojen, progesteron, lokal parakrin büyüme faktörleri ve IGF-1 hormonlarının artması ile memede lobuloalveolar epitelde proliferasyon oluşumu.

PRL laktasyonun başlamasını ve sürdürülmesini sağlamakta, üreme fonksiyonlarını ve cinsel dürtüyü azaltmaktadır. PRL hem kadınlarda hem de erkeklerde hipotalamik Gonadotropik Releasing Hormonu (GnRH) ve pitüvar gonadotropin hormonlarının salgılanmasını inhibe ederek üreme fonksiyonlarını baskılar. Ayrıca gonadal steroidogenezi de bozarak üreme fonksiyonlarını inhibe eder. PRL overlerinde folikülogenezi bozması ve granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini inhibe etmesi ile hipoöstrojenizm ve anovulasyon durumlarına yol açar. PRL ayrıca lüteolitik etkisi ile menstrual siklusta kısa yetersiz lüteal faz oluşumuna neden olur. Erkeklerde azalmış LH salgısı ile düşük testosteron düzeyine ve azalmış spermatogeneze neden olur. Bu hormonal değişimler hiperprolaktinemili hastalarda libidonun düşmesine ve fertilitenin azalmasına yol açar (1).

2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ

Hiperprolaktinemi hem kadınlarda hem de erkeklerde pitüitar hipersekresyon sendromlarının en sık görülenidir. PRL salgılayan hipofiz adenomu, serum PRL seviyesi >200 ug/L üzerinde olduğu durumların en sık nedenidir. Daha düşük PRL serum seviyeleri mikroprolaktinoma'larda görülebilmekle beraber daha sık olarak ilaç kullanımı, hipofiz sapına bası olması, hipotiroidizm ve kronik böbrek yetmezliğinde görülür(Tablo 1).Non tümöral hiperprolaktineminin en sık nedeni ilaca bağlı hiperprolaktinemidir (1).

Gebelik ve laktasyon hiperprolaktineminin önemli fizyolojik nedenleri arasındadır. Uyku ile ilişkili hiperprolaktinemi uyanım ile normale döner. Meme başı uyarımı ve seksüel orgazm da PRL seviyesini yükseltebilir. Göğüs duvarı uyarımı ya da travması (herpes zoster ve göğüs cerrahisi) nöral yolak uyarımları ile hiperprolaktinemiye neden olur. Kronik böbrek yetmezliğinde periferik PRL klirensi azaldığından PRL seviyesi yükselir. Primer hipotiroidizm 'de ise TRH 'nın artması sonucu ile ılımlı hiperprolaktinemi gelişir (1).

Hipotalamo-pitüitar bölge lezyonları hipofiz sapına bası oluşturduğunda hem hipotalamik dopamin sentezi hem de portal dolaşımdaki dopamin iletimi kesintiye uğramış olur ve böylece ön hipofizden PRL salınımı için inhibisyon azalır ve PRL salgısı artar. Aynı şekilde non fonksiyone hipofiz adenomları hipofiz sapına bası oluşturarak hiperprolaktinemiye neden olabilirler. Bir çalışmada hipofiz adenomu histolojik olarak ispatlanmış non fonksiyone makroadenomlu 226 hastada serum PRL seviyesinin > 94 ug/L olması ile non fonksiyone adenom ile prolaktinoma'nın ayırıcı tanısı olduğu bulgulanmıştır (2). Hipotalamik tümörler, kistler, infiltratif hastalıklar ve radyoterapi ile patofizyolojik olarak oluşan yüksek PRL serum seviyeleri genellikle 30-100 ug/L arasındadır. Plurihormonal adenomlar (BH ve ACTH tümörleri) da direkt olarak PRL hipersekresyonu oluşturabilirler (1).

İlaçlarla oluşan hiperprolaktinemi dopaminerjik inhibisyonla veya dopaminerjik reseptör blokajı ile olmaktadır (Şekil -3).İlaça bağlı hiperprolaktinemi ılımlı olarak görülmektedir. Hiperprolaktinemi yapan ilaçların en tipikleri antipsikotikler ve antidepresanlardır.Antipsikotik kullanan hastaların (fenotiyazinler ve butrifenonlar) %40 ile %90 arasında hiperprolaktinematik olduğu görülmüştür (3,4). Risperidon kullanan çoğu hastada PRL serum seviyesi yüksek olarak görülür;

bazen PRL serum seviyesi 200 ug /L'yi geçebilmektedir (1). Antipsikotik kullanan 106 hastalık bir grup hastada yapılan çalışmada risperidon,olanzapin,ziprasidon ve tipik antipsikotikleri alan hastalarda sırası ile hiperprolaktinemi oranları % 81,35, 29 ve 38'dir (5).

Metildopa dopamin sentezini inhibe ederek, verapamil ise dopamin salınımını bloke ederek hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Verapamil kullanan hastaların %8,5'inde hiperprolaktinemi görülmüştür (6).

Hormonal ajanlardan ise TRH ve östrojen preparatları PRL seviyesini yükseltebilmektedir. Östrojenin serum PRL seviyelerini yükseltmesi tartışmalıdır (6).Yüksek oranda östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadın hastaların %12 ile %30 arasında çok az artmış düzeylerde PRL serum seviyelerinin olduğu görülmüştür. Bu bulgular ile östrojen kullanımının hiperprolaktinemi açısından tedavi gerekliliği çok nadirdir (7).

İlaç kullanımı ile oluşan hiperprolaktinemide ilacın 3 gün bırakılması ya da alternatif ilaca geçilmesi sonrasında PRL serum seviyesine bakılması önerilir. Eğer ilaç bırakılmıyorsa ve hiperprolaktinematik semptom ve bulguların ilaç başlanması ile aynı zamanda oluşmamışsa; ilaca bağlı hiperprolaktineminin ayırıcı tanısı için hipofiz MR görüntülemesi gerekmektedir (8).

Hiperprolaktinemi yapan ilaçların kullanımı (Tablo 1) bazı hastalarda asemptomatik olmasına rağmen, kadın hastalarda galaktore ve amenore; erkek hastalarda ise düşük libido ve erektil disfonksiyonuna yol açmaktadır (1). Hiperprolaktinemi yapan antipsikotik ilaçların kadın hastalarda osteoporoza yol açtığı raporlanmıştır (9,10).

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Etiyolojileri

1.Fizyolojik Hipersekresyon

Hamilelik
Laktasyon
Uyku
Stres
Meme ucu uyarımı

2.Hipootalamik - hipofizyer sap basısı

Tümörler
- Kraniofaringioma
- Suprasellar hipofizyer kitle
- Meningioma
- Disgerminoma
- Metastazlar
Empty Sella
Lenfositik hipofizitis
Hipofiz adenomun hipofiz sapına bası yapması
Granuloma'lar
Ratke kisti
Radyoterapi
Travma
- Hipofiz sapı seksiyonu
- Suprasellar cerrahi

3.Hipofizyer Hipersekresyon

Prolaktinoma
Akromegali

4.Sistemik Hastalıklar

Kronik Böbrek Yetmezliği
Hipotiroidizm
Siroz
Epileptik Nöbetler
Pseudocyesis

5.İlaçlar ile oluşan hipersekresyon

Dopamin Reseptör Blokörleri
- *Atipik Antipsikotikler* ; Risperidon
- *Fenotiyazinler* ; Klorpromazin,Perfneaziz
- *Burtifenonlar* ; Halloperidol
- *Tioksantinler*
- *Metklorpamid*
Dopamin Sentez İnhibitörleri ; alfa metildopa
Katekolamin inhibitörleri ;Rezerpin
- *Opiyatlar*
- *H2 reseptör blokörleri* ; simetidin,ranitidin
- *İmipiraminler* ; Amitriptilin, amoksapın
- *Serotonin Geri Alım İn.* ;Fluoksetin
- *Kalsiyum Kanal Blokörleri* ; Verapamil,
- *Hormon Preparatları* :Östrojen ve TRH

(Harrison İç Hastalıkları 18.baskı, Hiperprolaktinemi konusundaki tablonun Türkçe tercümesi edilerek alınmıştır .)

2.2.1. Hiperprolaktinemi Tanısı ve Klinik Bulguları

Hiperprolaktinemili kadınlarda amenore, galaktore ve infertilite karakterize olan bulgulardır. Hiperprolaktinemide etiyojiden bağımsız olarak hipogonadizm, infertilite ve galaktore görülebilir. Menarş öncesi hiperprolaktinemi gelişmişse primer amenore ile, erkek çocuklarda ise gecikmiş puberte ve hipogonadizm bulguları ile hastalar başvurabilir. Kadınlarda hiperprolaktinemi genellikle hayatın ileri dönemlerinde görülür; oligomenore veya amenore şikayetleri ile presente olurlar. Tedavi olmamış hiperprolaktinemili hastalar kendi yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı gruplarına göre vertebral kemik dansitelerinde azalmış olarak görülebilirler. Hiperprolaktinemideki osteoporoz PRL yüksekliğine sekonder seks steroidlerinin azalmasıyla oluşur (1). Hiperprolaktinemili kadın hastalarda spinal kemik yoğunluğunda yaklaşık olarak %25 oranında azalma görülür ve normoprolaktinemi sağlandığında tedavi gerektirmez (8). Galaktore hiperprolaktinemili kadınlarda %80 olarak görülür. Galaktore genellikle bilateral spontane olarak bulgulanırken; bazen unilateral ya da memeden zorlama ile galaktore görülebilir. Hiperprolaktinemili hastalar libido azalması, kilo artışı ve ılımlı hirsutizm şikayetleri ile de başvurabilirler (1). Asemptomatik hiperprolaktinematik hastalarda ise serum makroprolaktin seviyesine bakılması önerilmektedir (8).

Hiperprolaktinemi, erkeklerde genellikle azalmış libido, infertilite ve görme alanı kaybı (optik sinir basısı) şikayetleri ile presente olurlar. Gonadotropin supresyonu ile azalmış testosteron düzeyi, impotans ve oligospermi görülür. Gerçek galaktore bulgusu genellikle erkek hastalarda görülmez. Uzun sürmüş hiperprolaktinemide hipogonadizmin sekonder etkileri olan osteopeni, azalmış kas kitlesi ve sakallarda seyrelme ortaya çıkar (1).

Hiperprolaktinemi saptanmış hastalarda akromegali açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir. Çünkü BH salgılayan hipofiz tümörleri olan hastaların %50 sinde PRL seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür (11,12).

İdiopatik hiperprolaktinemi tanısı diğer hiperprolaktinemi nedenlerinin dışlanması ve normal hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile konulur. Bazı hastalarda 2mm'den küçük PRL sekrete eden mikroadenomlar MRI ile görüntülenememektedir (1).

2.2.1.1. Makroprolaktinemi

Serum PRL'lerinin %85'i monomerik olmasına rağmen, serumda ayrıca prolaktinlerin birbirlerine kovalent bağlar ile bağlanmış büyük polimerik formlarında dev prolaktinler bulunur ve makroprolaktin olarak adlandırılırlar. Makroprolaktinemi, makroprolaktinlerin dolaşımında normal prolaktinlerden fazla olması olarak tanımlanmaktadır (1). Anti Prolaktin antikorlarının da makroprolaktinemi'ye neden olabileceği düşünülmüştür (8). Dev Prolaktin moleküllerinin birbirleri ile bağlanması sonucu oluşan makroprolaktinler biyolojik olarak inaktif formdadır, yüksek PRL seviyelerinde hiperprolaktinemisinin tipik semptomları yoksa makroprolaktinemi'den şüphe edilmelidir (1). Retrospektif analizlerde hiperprolaktinematik hastaların % 40'ında makroprolaktinemi bulgulanmıştır (13,14). Makroprolaktinematik hastaların az bir kısmında hiperprolaktinematik bulgular görülmesine rağmen; galaktorenin %20 oranında, oligomenore ya da amenorenin %45 oranında ve hipofizyer adenomların ise %20 oranında olduğu gösterilmiştir (13). Makroprolaktinemi hiperprolaktinemisinin sık bir nedeni olduğundan, serum makroprolaktin seviyesine bakılması gereksiz tedavi ve ileri tetkikler açısından önerilmektedir (15). Sonuç olarak gerçek hiperprolaktinemi ile makroprolaktinemi yalnızca klinik olarak ayırt edilemediğinden makroprolaktin serum seviyesi bakılması önerilir.

2.2.2. Galaktore

Galaktore memeden süt içerikli sıvının uygunsuz olarak çıkmasıdır, emzirmenin bırakılmasından veya doğumdan 6 ay sonra ortaya çıkması ile de tanımlanabilir. Amenore ile ilişkili postpartum galaktore ılımlı hiperprolaktinemi ile giden kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Galaktore spontane de ya da meme ucuna bası ile de ortaya çıkabilir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda galaktore içeriği farklı renkte ve kıvamda (şeffaf, süt gibi veya kanlı), unilateral veya bilateral olabilir. Özellikle unilateral kanlı galaktore meme kanserleri açısından ultrason veya mammografik görüntülemeleri gerektirir. Galaktore çoğunlukla hiperprolaktinemi ile ilişkilidir, Tablo 1'de hiperprolaktinemi nedenleri belirtilmiştir. Akromegali galaktoreli hastaların üçte biri ile ilişkilidir. Galaktore'nin tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi ile ilgilidir (1).

2.2.3. Hiperprolaktinemi Laboratuvar Bulguları

PRL hipersekresyonunu anlamak için bazal sabah açlık serum PRL (normal olarak <20 ug/L) seviyesi ölçülmelidir. Hem yanlış negatiflik hem de yanlış pozitiflikler ile karşılaşılabilir. Hiperprolaktinemi tanısında dinamik test kullanımları için olan TRH, L-dopa, nomifensin ve domperidon'un yeri yoktur, hiperprolaktinemi için serum PRL teyiti yeterlidir (8). Aşırı yüksek PRL serum seviyesi (>1000 ug/L) laboratuvar artefaktlarından kaynaklanabilir, bu durumda yüksek PRL seviyesini teyit etmek için dilüsyonel olarak PRL çalışılması gerekir. Yanlış PRL yüksek seviyeleri PRL'nin biyolojik olarak inaktif formu olarak adlandırılan makroprolaktin'den kaynaklanabilir. Makroprolaktin, PRL'lerin agregate olmuş inaktif PRL formudur. Hiperprolaktinemi etiyojilerinden primer hipotiroidizmi ekarte etmek için TSH ve T4 bakılmalıdır (1).

2.2.4. Hiperprolaktinemi Tedavi

Hiperprolaktineminin tedavisi PRL seviyesini yükselten nedenlere bağlıdır. Etiyoloji neye bağlı olursa olsun tedavide amaç normal PRL serum seviyelerinin sağlanması, PRL'nin gonadal fonksiyonlara olumsuz etkisinin baskılanması, galaktorenin durdurulması ve kemik dansitesinin korunması olmalıdır (1).

Non tümoral hiperprolaktineminin en sık nedeni ilaçlardır. Hiperprolaktinemide hiperprolaktinemi yapmış olan ilaç mümkünse kesilmeli; nöroleptik ajan alan psikiyatrik hastalarda normoprolaktinemiye sağlamak ve reproduktif semptomları iyileştirmek için doz titrasyonu sağlanmalı ya da ek olarak dopamin agonisti ilaçlar eklenmelidir (1). Hiperprolaktinemi yapan antipsikotik ilaç seçiminde hiperprolaktinemiye daha az neden olacak olan aripiprazol ya da başka bir atipik antipsikotik ilaç alternatifine geçilebilir (16). Bununla birlikte dopamin agonisti kombinasyonları psikiyatrik durumu daha da kötüleştirebilmektedir. Bazı çalışmalarda ilaç ile oluşan hiperprolaktinemide dopamin agonistlerinin kullanımı ile normoprolaktinemi %75 oranlarına kadar düzelebilmektedir fakat altta yatan psikozu da alevlendirebilmektedir. Sonuç olarak dopamin agonisti ve anti psikotik ilaç kombinasyonu hiperprolaktineminin olumsuz etkilerinin giderilmesi ile psikotik durumda kötüleşme karşılaştırılması doğrultusunda dopamin agonistleri tedavisinin kombine olarak kullanılması önerilmemektedir (8). İlaça bağlı hiperprolaktinemide

uzun dönemli oluşan hipogonadizmde (hipogonadal semptom veya osteoporoz) estrogen ya da testosteron preparatları önerilmektedir (8).

Hipotiroidik hastalarda ılımlı hiperprolaktinemi görülmekle birlikte tiroid hormon replansmanı ile hiperprolaktinemi düzeltilmektedir (1).

PRL klirensi azaldığından KBY'li hastaların üçte birinde hiperprolaktinemi görülür (17,18). Dializ gören KBY'li hastalarda diyalizle PRL uzaklaştırılmadığından hiperprolaktinemi devam eder. KBY'de ancak renal transplant ile hiperprolaktinemi düzelir. KBY'de hipogonadizmin bir nedeni de hiperprolaktinemi sayılabilir ve bromokriptin tedavisi ile KBY'de amenore veya oligomenore düzelebilir (8).

Hipofiz sapına bası yaparak hiperprolaktinemiye neden olan sellar ve hipotalamik kitlelerin cerrahi rezeksiyonları ile hiperprolaktinemi düzelir. Hipofiz sapına bası ile oluşan hiperprolaktinemide dopamin agonistleri ile hiperprolaktinemi ve semptomları düzelir ancak bu non fonksiyone adenomlar için önerilmeyen tedavi şeklidir (1).

Hipotalamik hipofizyer bölgeye granulomatoz infiltrasyon ile oluşan hiperprolaktinemilerde glukokortikoidlerin tedavide kullanılması ile sıklıkla tedaviden cevap alınır. Geri dönüşümsüz hipotalamik hasarda dopaminerjik inhibisyon ortadan kalktığından etkin bir tedavi sağlanamayabilir (1).

Mikroadenom tespit edilememiş %30 kadar hiperprolaktinemi hastalarında hiperprolaktinemi kendiliğinden düzelebilmektedir. İdyopatik hiperprolaktinemi takiplerinde %10'dan daha az oranda nihayetinde mikroadenom tespit edilebilmektedir. Bu mikroadenomlar çok nadiren makroadenomlara progrese olmaktadır (1).

2.3. PROLAKTİNOMA

2.3.1. Etiyoloji ve Prevalans

Tüm fonksiyone hipofiz tümörlerinin yaklaşık olarak yarısını laktotrop hücrelerce oluşturan tümörler oluşturmaktadır, yaklaşık prevalansı erkeklerde 10/100,000 kadınlarda ise 30/100,000'dir. Miks fonksiyone tümörler ise BH ve PRL, ACTH ve PRL ve nadiren de PRL ve TSH sekrete ederler. Bu tür plurihormonal tümörler bazen aşikar klinik manifestasyonları dışında genellikle

immunohistokimyasalar boyamalar ile tanınırlar(1). Otopsilerde hipofiz bezinde yaklaşık olarak %12 oranında hipofiz adenomu olduğu raporlanmıştır (8). Mikroadenomlar çapı<1cm'den küçük olan ve genellikle parasellar bölgeyi infiltre etmemiş adenomlar olarak tanımlanırlar. Makroadenomlar ise çapı >1cm'den büyük olan ve lokal invaziv; çevre dokulara infiltre olabilme bulguları olan adenomlardır.

Genellikle tümör çapları ile PRL serum seviyeleri arasında direkt korelasyon vardır. PRL serum seviyesi >250 ug/L olan prolaktinomalar çoğunlukla makroadenomlar ile ilişkilidir (1), PRL >500 ug/L ise makroadenom için diagnostiktir (19).46 prolaktinomalı erkek hastada yapılan bir çalışmada mikroprolaktinomaları olan 12 hastanın PRL serum ortalama seviyeleri 99 ug/litre, makroprolaktinomaları olan 36 hastanın serum PRL ortalama seviyeleri 1415 ug/litre olarak görülmüştür (20).

Erkeklerde prolaktinomada tümör çaplarının kadınlardan daha fazla olduğu gözlemlenmiştir; bu durumun olası nedeni erkeklerde gelişen hipogonadizm bulgularının kadınlara göre daha geç fark edilmesi olarak düşünülmektedir. Prolaktinomalı hastalarda PRL serum seviyesi çoğunlukla stabil olarak seyreder; bu durum prolaktinomada tümör çapının yavaş büyüdüğünü gösterir. Mikroadenomların yaklaşık %5'inin uzun dönem takiplerde makroadenomlara progrese olduğu görülmüştür (1).

2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Kadınlarda genellikle amenore, infertilite ve galaktore ile başvuru olur. Tümör sella dışına invaze olmuşsa görme alanı defekti beraberinde görülebilir. Erkeklerde ise sıklıkla başvuru nedenleri arasında impotans, infertilite ve santral sinir sistemi basısı nedeni ile görme alanı kaybı ve baş ağrısı şikayetleri görülür. Prolaktinoma düşünülen hastalarda diğer hiperprolaktinemi yapabilecek nedenler ekarte edilmelidir (Tablo 1). PRL serum seviyesi >200 ug/L üzerinde görülen hastalarda prolaktinoma tanısı yüksek olasıdır. PRL <100 ug/L olan hiperprolaktinematik hastalarda hipofizyer mikroadenomlar, dopamin inhibisyonuna neden olan diğer sellar kitleler ve non neoplastik nedenler olabilir. Bundan dolayı tüm hiperprolaktinemi hastalarında prolaktinoma tanısı açısından hipofiz MRI yapılmalıdır (1).

Non laktotrope hipofiz tümörlerinin dopaminerjik inhibisyon etkisinde kesintiye yol açtığından dolayı sekonder olarak hiperprolaktinemi yaptığı daha önce belirtilmişti. Dolayısıyla dopamin agonistlerine rağmen küçülmeyen hipofiz adenomlarında; prolaktinoma dışında non laktotrop diğer hipofiz adenomları olduğu düşünülmelidir (1).

Büyük hipofizyer adenomlarda ılımlı PRL yüksekliği mevcut ise aşırı PRL düzeyinin immunoradyometrik çalışmada hook (kanca) etkisi olarak adlandırılan yalancı PRL düşüklüğüne neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda makroprolaktinoma'dan şüphe ediliyorsa ayırıcı tanı için dilusyonel olarak (1/1000) PRL düzeylerine tekrar bakılmalıdır (8).

2.3.3. Prolaktinoma Tedavi

Mikroadenomlar nadiren makroadenomlara progrese olduğundan hastalarda fertilitate açısından istekleri yoksa tedavi gerekmebilir. Mikroadenom'lu hiperprolaktinematik hipogonadal premenepozal kadın hastalarda fertilitate planlanmıyorsa dopamin agonistleri yerine oral kontraseptif tedavisi osteoporoz'u engellemesi ve iyileştirmesi için verilebilir (1). Bununla birlikte mikroprolaktinomali kadın hastalarda dopamin agonistleri ile oral kontraseptiflerin (OKS) karşılaştırmalı kontrol çalışmaları yoktur (8). Tedavide OKS'lerin dopamin agonistlerine göre daha düşük maliyetli olduğu göz önünde bulundurmak gerekir. OKS'ler ile yapılan 2 yıllık tedavi takiplerinde tümör çapında artış olduğu görülmemiştir (21,22). Dolayısıyla mikroprolaktinomali hastalarda östrojen tedavisi ile tümör çapında artışa neden olduğu söylenemez. Fertilitate arzulamayan ve OKS'ler ile takip edilen kadın mikroprolaktinomali hastaların PRL serum seviyeleri ve hipofiz MRI ölçümleri ile takip edilmesi yeterlidir (1).

Semptomatik mikroadenomlu hastalarda tedavi hedefleri; hiperprolaktinemisinin kontrol altına alınması, tümör çapında küçültülmenin sağlanması, fertilitenin ve menslerin düzeltilmesi, galaktorenin iyileştirilmesi olmalıdır. Dopamin agonistlerin titrasyonu reproduktif iyileştirmeye ve PRL serum seviyelerinin indirgenmesine göre sağlanmalıdır (Tablo 2).

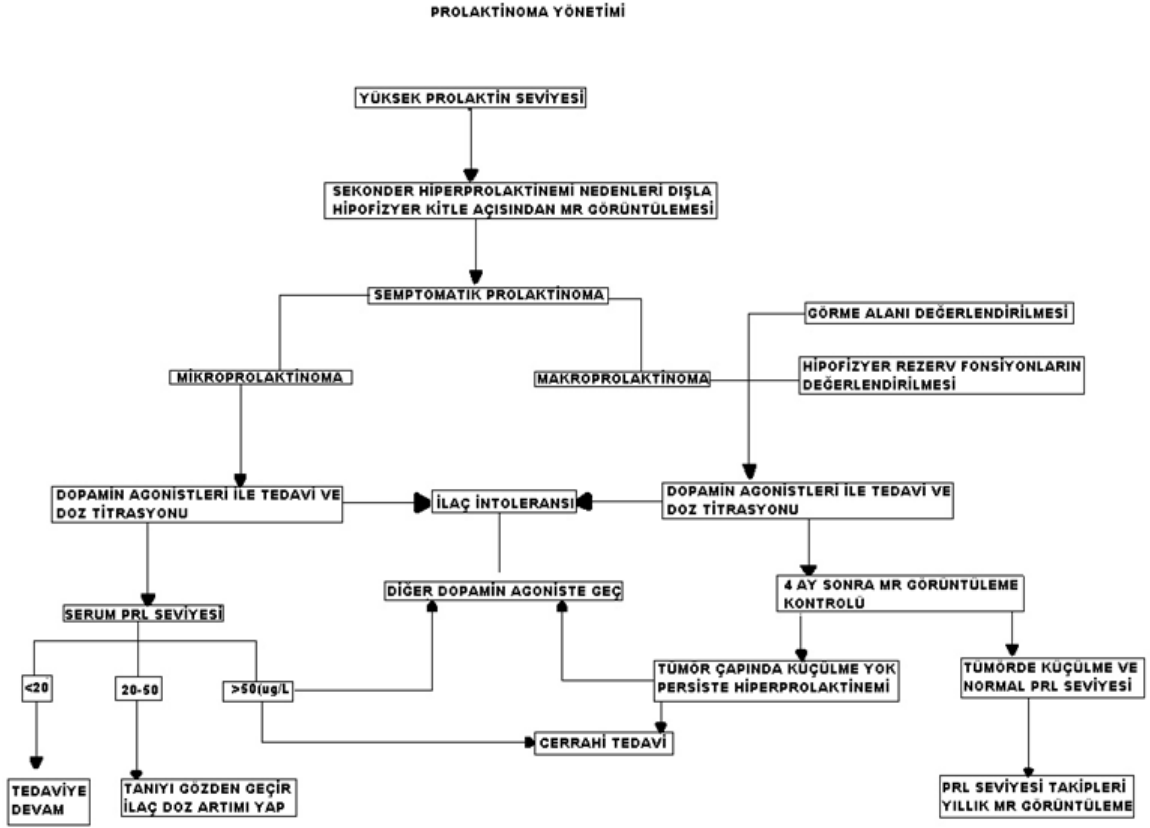
Makroadenomlarda dopamin agonisti başlanmadan önce görme alanı değerlendirilmesi yapılmalıdır. Makroadenomlarda 6 ile 12 aylık periyotlarda tümör

çapında küçültülme sağlanana kadar görme alanı değerlendirilmesi ve hipofiz MRI yapılması gerekmektedir, daha sonra tümör çapında maksimum küçülme sağlanınca yıllık MRI ve görme alanı testleri yenilenmelidir (1).

Endokrin Topluluğu (Clinical Practice Guideline Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia, An Endocrine Society Clinical Practice Guideline) hiperprolaktinemi tanı ve tedavisinde klinik pratik için klavuzda dopamin agonisti almaya başlayan prolaktinomali hastaların takiplerinde:

1. Periyodik PRL ölçümleri normal PRL seviyelerinin sağlanması ve hipogonadizmin düzelmesi için tedaviden 1 ay sonra başlanmalı ve tedaviye rehber edilecek şekilde yoğunlaştırılması;
2. Yıllık hipofiz MR görüntülemesi takipleri, makroprolaktinomada ise 3 ayda bir kontrol hipofiz MR görüntülemesi yapılması, dopamin agonisti almasına rağmen prolaktinomali hasta takiplerinde PRL seviyeleri progrese oluyorsa ya da takipte yeni semptomlar geliyorsa (galaktore, görme alanı daralması, başağrısı şikayetleri ve diğer hormonal bozukluklar) 3 ayda bir hipofiz MR takiplerinin yapılması ;
3. Makroprolaktinomada optik kiazma basısı riski olanlarda görme alanı değerlendirmeleri;
4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi ve yönetilmesi, seks steroidlerin azalması ile oluşan osteoporozun tedavi edilmesi, normoprolaktinemi sağlanmasına rağmen galaktorenin persiste olmasına yönelik tedavi edilmesi ve diğer hipofiz hormonlarının rezerv durumlarının değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (8).

Tablo 2. Prolaktinoma Yönetimi



PROLAKTİNOMA YÖNETİMİ

(Harrison İç Hastalıkları 18.baskı, Prolaktinoma Konusundaki Şekil Türkçe tercüme edilerek alınmıştır)

2.3.3.1 Medikal Tedavi

Makroadenom'lu ve mikroadenom'lu hastaların tedavisinde oral dopamin agonistleri (kabergolin ve bromokriptin) tedavinin köşe taşıdır. Dopamin agonistleri dopamin sentezini ve laktotrop hücre proliferasyonunu baskılayarak PRL serum seviyesini düşürmektedir (1).

Bir çalışmada 271 hiperprolaktinemili kadın hastadan dopamin agonisti (bromokriptin, kabergolin ve kuinagolid) almış olan 240 hasta 29 yıla kadar gözlemlenmiştir. Dopamin agonisti alan kadın hastalarda %71'inde normoprolaktineminin sağlandığı, %80'ininde total ya da parsiyel tümör küçültülmesinin sağlandığı görülmüştür. Bu hastalardan çoğunlukla ilaç intoleransı

veya ilaç direnci nedeni ile cerrahi tedavi görenlerin ancak %53 'ünde uzun dönemli normoprolaktineminin sağlandığı gözlemlenmiştir (23).

Mikroprolaktinomali hastalarda normoprolaktinemi ve görüntüleme ile tümör çapında belirgin küçültme sağlanmasından 2 yıl sonra dopamin agonistleri bırakılabilir (1). Yapılan güncel dört çalışmada 2 yıllık tedavi sonunda normoprolaktineminin sağlanması ve önemli oranda tümör küçültülmenin başarılması ile dopamin agonistlerinin bırakılmasının güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu tür hastalar prolaktinoma nüks açısından yakın takip edilmelidir. Rekürrens riskinin çalışmalarda %26 ile %69 arasında değiştiği görülmüştür (24,25). Rekürrenslerin en sık dopamin agonistlerinin bırakıldığı yıl içerisinde olduğu ve bir çalışmada da tümör çapının milimetre başına %18 rekürrens riskine sahip olduğu gösterilmiştir (25).

Dopamin agonistlerine yanıtızsızlık ya da direnç; maximum dopamin agonistleri ile tedaviye rağmen normoprolaktineminin sağlanamaması ve tümör çapında %50'den fazla küçültmenin sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır (26). Bazı hastalarda dopamin agonistleri ile tedavide tümör çapında küçülme olmasına rağmen normal PRL seviyeleri sağlanamamaktadır, bu durum kısmi direnç olarak tanımlanabilmekte veya dopamin agonistlerinin maksimal dozda tedavisini gerektirebilmektedir (8). Dopamin agonistlerine yaklaşık olarak hastaların %20 sinde yanıtızsızlık vardır. Dopamin agonistlerine direnç patofizyolojisi net olarak anlaşılammıştır. Makroadenomlu hastalarda dopamin agonistlerine direnç mikroadenomlu hastalara göre daha sık görülmektedir. Mikroadenomlu hastaların %10'unda makroadenomlu hastaların %18'inde normal PRL seviyelerine ulaşılammaktadır (27,28). Dopamin agonistlerine direnç özellikle erkek hastalarda görülmektedir ve bu hastaların adenomlarında D2 reseptörlerinde azalma veya postreseptör defektleri olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte D2 reseptör gen mutasyonu bildirilmemiştir (1).

Dopamin agonistlerinin bırakılması sonrası takiplerde tümör büyüdüğüne dair kanıt olmayan hastaların % 28'inde hipogonadizm gelişebileceği görülmüştür. Bundan dolayı hastaların uzun dönemli takipleri ve tedavilerinin gerektirdiğini görülmektedir (25).

Prolaktinomalı hastalarda 2 yıllık dopamin agonistleri ile tedaviden sonra normal PRL seviyeleri sağlanmışsa ve görülebilen hipofiz adenom kalıntısı yoksa, takipler:

1. İlk yıl 3 ayda bir kontrol PRL serum seviyelerine bakılması ve sonrası yıllık serum PRL serum seviyesinin takipleri,
2. Takiplerde PRL serum seviyeleri yükselmişse hipofiz MRI çekilmesi önerilmektedir (29,30,31). Mikroprolaktinomalı hastalar menepoza girmişse dopamin agonistlerinin tedavisi bırakılabilir. Bu hastalarda belli periyodik aralıklarla hipofiz adenomunun büyümesi açısından takiplere devam edilmelidir (8).

2.3.3.1.1. Kabergolin

Bir ergolin türevi olan kabergolin yüksek D2 affiniteye sahip olan uzun süre etkili dopamin agonistidir. Kabergolin hem PRL seviyesinin normalize edilmesinde oldukça etkin olması hem de tümör çapında küçültmede iyi derecede etkin olması nedeni ile dopamin agonistleri arasında tercih edilmesi önerilmektedir (8). Plasebo kontrollü bir çalışmada mikroprolaktinomalı hastaların 12-24 ay boyunca kabergolin tedavisi (haftalık 0,125 - 1 mg çift dozlar) ile %95 oranında hastalarda normoprolaktineminin sağlandığı gösterilmiştir (32). Retrospektif 455 hastada yapılan incelemede kabergolin tedavisi ile mikroprolaktinomalı ve idiopatik hiperprolaktinemili hastalarda %92 oranında, 181 makroprolaktinomalı hastada ise %77 oranında normoprolaktinemi sağlanmıştır (33).

Tek doz kullanımı etkin olarak 14 günden fazla süre etkisini göstererek PRL serum seviyesini düşürür ve tümör küçültülmesinde çoğu hastada oldukça etkindir. Kabergolin (0,5 ve 1 mg haftalık çift doz) ile normoprolaktinemi sağlanmakla birlikte, %80 mikroadenomlu hastalarda olarak normal gonadal fonksiyonların yerine getirilmesini ve galaktoreli %90 hastada iyileşmeyi sağlamaktadır. Kabergolin yaklaşık %70 makroadenomlu hastalarda tümör çapında küçülme oluşturur (1).

Kabergolin tedavisi ile kadın hastaların %82'sinde amenorenin düzeldiği görülmüştür (32). Bir çalışmada 6 aylık kabergolin tedavisi (0,5-1 mg haftalık çift doz) ile hiperprolaktinemili erkek hastalarda noktürnal penil tumescens'in, sperm sayısının ve motilitesinin düzeldiği gösterilmiştir (34,35,36).

Kabergolin tedavisinin başlanması ile günler içinde dramatik olarak tümör bası etkilerine bağlı olan baş ağrısı ve görme alanı kayıpları düzelir; seksual fonksiyonlarda olan bozulma ise haftalar sonra düzelir. PRL serum seviyelerinde düşüş sağlanmasından sonra kabergolin tedavisine düşük etkin dozda devam edilmesi gerekmektedir. Mikroadenomlu hastaların %5 inde uzun dönemli tedavide, kabergolin'nin bırakılması sonrasında nüks görülmez. Ayrıca kabergolin, bromokriptin tedavisine dirençli hastalarda etkin olabilmektedir. Kabergolin kullanımı ile bromokriptin'e göre daha az yan etki ve daha az ilaç intoleransı görülür (1).

Kabergolin'in neden bromokriptin'den daha üstün olduğu net anlaşılamamıştır; kabergolin'in daha üstün olması daha yüksek dopamin reseptör affinitesine sahip olması ile muhtemelen açıklanabilmektedir. İstenmeyen yan etkilerin daha az olması nedeni ile de kabergolin'nin daha iyi bir tedavi olmasını sağlamaktadır (33). Dopamin agonistleri arasında tümör küçültücü özellikleri açısından karşılaştırmalı direk olarak klinik çalışma yapılmamıştır. Yine de yapılan farklı çalışmalar sonucunda hipofiz tümörlerinde bromokriptin tedavisinin hastaların üçte ikisinde %50 oranında tümör çapında azaltma sağlarken kabergolin tedavisi ile %90 oranında tümör çapında küçültme sağlanmaktadır (8).

Yapılan tüm çalışmalarda hiperprolaktinemi tedavisi için kabergolin doz aralığı haftalık 0,25 mg ile 3 mg arasındadır. Bununla birlikte kabergolin'in dozu özellikle ilaç direnci olduğu düşünülen hastalarda nadiren haftalık 11 mg doz düzeylerine artırılmasını gerektirebilmektedir (27-28,37-38).

2.3.3.1.2. Bromokriptin

Ergot alkaloidi olan bromokriptin mesilat, dopamin reseptörüne agonistik etki ile prolaktin sekresyonunu baskılar. Bromokriptin kısa süreli etki özelliğinden dolayı gebelikte tercih edilir. Mikroadenomlu hastaların %70'inde hızlıca PRL seviyesini düşürür, tümör çapında küçülme sağlar ve gonadal fonksiyonlarda iyileşme sağlar. Makroadenomlu hastalarda ise hastaların %70 inde PRL seviyesini düşürür ve çoğu hastada (>% 50) tümör çapında küçülme sağlar (1).

Tedavi dozu düşük doz (0,625-1,25 mg) yatmadan önce hafif ara öğünle beraber önerilir ve daha sonra aşamalı olarak artırılır. Çoğu hastada günlük <7,5 mg dozun altında günde üç kez 2,5 mg ile tedavi sağlanır (1).

Dopamin agonistleri arasında tümör küçültücü etkileri bakımından karşılaştırmalı klinik çalışma yapılmamıştır. Bromokriptin ile tedavide direnç olduğu düşünülüyorsa kabergolin'e geçilmelidir. Hastalarda bromokriptin tedavisi ile direnç %25 oranında görülürken %80 oranında da normoprolaktineminin sağlandığı görülmüştür (8).

2.3.3.1.3. Dopamin Agonistlerinin Yan Etkileri

Dopamin agonistlerin yan etkileri konstipasyon, burun tıkanıklığı, ağız kuruluğu, gece kabusları, insomnia ve vertigo'dur; bu yan etkiler doz azaltımı ile geçebilir. Hastaların yaklaşık %25'inde dopamin agonistlerinin başlangıç dozlarında bulantı, kusma ve postural hipotansiyonla birlikte baygınlık görülür, bu semptomlar hastaların bir kısmında inatçı seyredebilir (Tablo 3). Bromokriptin intoleransı olan hastaların yaklaşık %15'i kabergolin tedavisini tolere edebilmektedir. Dopamin agonistlerine yönelik inatçı gastrointestinal semptomları olan hastalarda bromokriptin'in intravajinal yolla kullanımı yararlı olabilmektedir. Sesli halüsinasyonlar, delüzyon ve ruh hali değişkenlikleri hastaların %5'inde görülebilmekle birlikte bu durum dopamin agonistleri ile ilgili ya da ilaç içeriklerinde olan liserjik asid'ten dolayı olabilmektedir (1).

Günlük doz olarak en az 3 mg kabergolin alan Parkinson hastalarında kalp kapak regürjitasyonları gelişim riski olabileceği raporlanmıştır (1). Parkinson hastalarında günlük kabergolin'in 3 mg doz kullanımı kardiyak kapak regürjitasyonunun orta riskte olduğu bildirilmiştir (39,40). Prolaktinomali 500 hastanın üzerinde yapılan bir çalışmada önerilen dozlarda kabergolin alanlarda (haftalık 2 mg'ye kadar) kalp kapak hastalığı riskini artıran herhangi bir kanıt olmadığı gözlemlenmiştir (1). Başka bir çalışmada kabergolin alan hastalarda %57 oranında triküspid kapak regürjitasyonu olduğu ve bu çalışmada aynı zamanda kontrol grubunda da önemli oranda triküspid kapak regürjitasyonu olduğu bildirilmiştir (41). Sonuç olarak kontrollü prospektif bir çalışma olmadığından standart kabergolin dozları ile başlanan tedavide, tedaviye başlamadan önce ekokardiyografi yaptırma (EKO) konusunda sağduyulu olmak gerekir (1).

Tablo 3. Hiperprolaktinemide kullanılan ilaçların etki ettikleri dopamin reseptörleri, etkin doz aralıkları ve yan etkileri

Dopamin Agonisti	Dopamin reseptör sensitivitesi	Prolaktinomada kullanım dozu	Yan etki
Bromokriptin	D1 antagonist, D2 agonist	2.5-7.5 mg/gün	Bulantı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon. Daha nadir olarak; vazospazm, uykusuzluk, ruhsal değişiklikler
Kabergolin	D2 selektif Agonist	0.25-4 mg/hft	
Quinagolid	D2 selektif Agonist	75-300 mg/gün	

2.3.3.2. Cerrahi Tedavi

Adenomların küçültülmesinde dopamin agonist tedavilerine direnç veya intolerans olması ve medikal tedaviden sonra makroadenomlar'da görme alanında iyileşme olmaması cerrahi endikasyonları oluşturur. Mikroadenomların cerrahi rezeksiyonları ile hastalarda %70 oranında RRL normale dönmüştür; ancak makroadenomlu hastalarda ise yalnızca %30 oranında başarılı rezeksiyon sağlanılabilmektedir (1). Dopamin agonistlerine dirençli tümörlerde, tümör cerrahisinin kontrollü çalışmaları yoktur (8). Bununla birlikte cerrahi sonrası takip edilen hastalarda ilk yıl nüks hiperprolaktinemi %20 oranında görülmüştür, makroadenomların cerrahi sonrası uzun dönemli takiplerinde nüks oranı %50'yi aştığı gösterilmiştir (1). Cerrahi tedavilerde tecrübeli cerrahlarda daha az görülmekle birlikte komplikasyonlar hipopituitarizm, diabetes insipidus, serebrospinal sıvı kaçıkları ve lokal enfeksiyonlardır (42).

Maksimal tolere edilebilir dopamin agonistleri ile tedavide cevap alınamamış ve cerrahi ile de tedavi edilememiş olan agresif prolaktinomalarda radyoterapi endikasyonu vardır (1).

2.3.3.3. Radyoterapi

Malign prolaktinomalarda ve ayrıca medikal ve cerrahi tedaviye dirençli prolaktinomalarda radyoterapi endikasyonu vardır. Radyoterapi ile hastaların üçte birinde normoprolaktinemi sağlanabilmektedir (26). Radyoterapi ile tümör büyümesi kontrol altına alınmasına rağmen, maksimum etkinliğe ulaşabilmesi 20 yıl kadar sürebilmektedir ve normoprolaktinemi de sağlamayabilmektedir. Radyoterapi ile çok nadiren de olsa hipopituitarizm, kranial sinir hasarları ve ikincil tümör formasyonları oluşabilmektedir (43).

2.3.3.4. Malign Prolaktinomalar ve Kemoterapi

Malign prolaktinomalar santral sinir sisteminde ve dışında metastaz yapmaları ile tanımlanırlar. Malign prolaktinomalar çok nadiren tanımlanırlar, yaklaşık olarak 50 hastada tanımlanmıştır (44,45). Histolojik olarak karsinoma ile adenoma ayırımı yapılması olanaksızdır. Prolaktinomaların malign potansiyelini belirtecek histopatolojik markırları henüz bulunamamıştır. Malign prolaktinomaların tedavileri zordur ve genellikle sağkalımları yaklaşık olarak 1 yıldır (46). Cerrahi ile ancak tümör kompresif etkileri azaltılabilmektedir. Kemoterapide prokarbazin, vinkristin, sisplatin ve etoposid sınırlı etki gösterebilme ile kullanılmaktadır. Bir kaç olgu sunumlarında bir alkilleyici ajan ile temozolomid kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (47,48). Temozolid ile PRL seviyesinin düştüğü ve patolojik preparatlarda metilguanin-DNA metiltransferaz eksprese etmediği gösterilen tümörlerde de tümör büyümesini kontrol ettiği gösterilmiştir (48-50).

2.3.4. Prolaktinoma ve Gebelik

Gebelikte hipofiz bezi östrojen ve diğer büyüme faktörleri ile boyut olarak büyür. Gebelikte olan yüksek östrojen seviyesi laktotrop hücrelerde hiperplaziye neden olarak normal hipofiz bezinde büyümeye neden olur. Bu fizyolojik büyüme prolaktinomali hastalarda da gerçekleşerek tümör büyümesine katkıda bulunur ve gebe prolaktinomalarında bu fizyolojik durum nedeni ile tümör sella düzeyini de aşabilmektedir. Gebelik esnasında mikroadenomların yaklaşık %5'i boyut olarak büyür; makroadenomların ise yaklaşık %15-30'u boyut olarak büyür (1).

Gebelik esnasında serum PRL seviyesi normalin 10 katına kadar çıkabilir (51) ve ilerleyen gebelikle beraber serum PRL seviyesi 150 ile 300 ug/L arasında değişir (8).

Bromokriptin 30 yılı aşkın süredir hiperprolaktinemili hastalarda fertilizasyonun sağlanması için kullanılmış olup; teratojenik etkileri kanıtlanamamıştır (1). Hiperprolaktinemi nedeni ile bromokriptin alan 6000'den fazla gebe hastada yapılan araştırmada abortus ve konjenital malformasyon riskinde herhangi bir artış olmadığı raporlanmıştır (52). Yine de çoğu otorlerce fetal ilaç maruziyetinin minimalize edilmesi önerilmektedir. Başka bir çalışmada fetal dönemde bromokriptin maruziyeti olan sınırlı sayıdaki çocuklarda yapılan 9 yıllık gözlemsel bir araştırmada zararlı etkiler bildirilmemiştir (8). Bromokriptin kullanan hastalarda gebelik isteniyorsa, uygun gebelik zamanlaması için mekanik kontrasepsiyon üç menstrual siklus boyunca yapılmalıdır (1).

Gebelik olduğunda ise bromokriptin bırakılmalı, PRL serum seviyeleri özellikle baş ağrısı ve görme alanında daralma şikayetlerinde seri olarak takip edilmelidir. Daha önce gebelikte serum PRL seviyesinin 10 katına kadar çıktığı belirtilmişti ve bu nedenle gebe prolaktinomali hastalarda yalnızca rutin PRL serum seviyeleri bakılması önerilmemektedir (8). Gebelik oluştuktan sonra bırakılan dopamin agonistleri ile serum PRL seviyelerinin artması tümör büyümesinin ya da aktivitesinin bulgusu olarak değerlendirilemez. Bundan dolayı gebe prolaktinomali hastalarda tek başına serum PRL seviyelerinin takipleri anlamlı olmamaktadır ve yalnızca serum PRL seviyeleri takipleri gebe hastalarda gereksiz ileri tetkiklere yola açabilmektedir (8). Prolaktinomali tüm gebe hastaların takiplerinde görme alanı değerlendirilmesi ve baş ağrısı gibi semptomların anamnez sorgulamaları yapılmalıdır. Özellikle makroadenomlu gebe kadınlarda düzenli görme alanı değerlendirmeleri yapılmalı ve tümör büyümesine dair bulgular var ise ilaç başlanmalıdır. Gebe kadınlarda hipofiz MRI çekilmesi güvenilir olmasına rağmen prolaktinomali gebe hastalarda özellikle baş ağrısı ve görme alanı kaybı gibi şikayetlerde gadolonyumsuz (kontrastsız) hipofiz MRI çekilmelidir (8). Mikroadenomu olan 457 gebe hastada yapılan bir çalışmada hastaların anamnezde %2,6'sında tümör büyümesine dair semptomların olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada gebe mikroadenomlu hastaların görüntüleme teknikleri ile yapılan

değerlendirmelerinde semptomatik tümör büyüme risklerinin biraz daha fazla olduğu görülmüştür (%4,5-%5) (26). Sonuç olarak mikroadenomlu gebe hastaların tümör büyüme riskleri çok düşük olduğundan hastaların her trimesterde muayene değerlendirmeleri yeterli olabilmektedir (8).

Makroadenomlu gebe hastaların tümör büyüme riski mikroadenomlu gebe hastalara göre oldukça yüksektir (8). Daha öncesinde makroadenoma nedeni ile opere olmuş ya da hipofizyer radyoterapi almış gebe hastalarda semptomatik tümör büyüme riskinin %2,8 olduğu raporlanmıştır (52). Bu risk oranı gebe mikroprolaktinomali hastalarla yaklaşık olarak aynıdır. Bununla birlikte daha önce opere olmamış ya da hipofizyer radyoterapi almamış gebe makroadenomlu hastalarda semptomatik tümör büyüme riskinin ise %31 olduğu bildirilmiştir (26).

Gebelik planlayan makroprolaktinomali hastalarda ise dopamin agonistleri ile yapılan tedavide tümör büyümesinde yanıt alınamamışsa ya da dopamin agonistlerini hastalar tolere edememişse gebelik planlayan makroprolaktinomali hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidirler. Bu doğrultuda makroadenomlu kadın hastalar gebelik dönemlerinde semptomatik tümör büyüme riskleri yüksek olduğundan gebelik öncesi cerrahi tedavi ön planda önerilmektedir (8).

Prolaktinomali gebe hastalarda ciddi görme alanı kaybında cerrahi dekompresyon endike olabilmektedir. Prolaktinomali gebe hastalarda semptomatik tümör büyümesinde tedavi seçenekleri dopamin agonistleri ile tedavi veya cerrahi tedavi seçeneğidir. Gebelik esnasında semptomatik tümör büyümesinde gebeliğe potansiyel zararlar açısından medikal tedavi ile cerrahi tedavi arasında yapılan kontrollü bir çalışma yoktur (8). Semptomatik tümör büyümesi nedeni ile tüm gebelik boyunca bromokriptin alan 100 gebe hastada yapılan bir çalışmada bir vakada inmemiş testis, bir vakada da yumru ayak anomalisi dışında anormal herhangi bir bulgu raporlanmamıştır (52,53).

Semptomatik tümör büyümesi olan gebe hastalarda bromokriptin intoleransı varsa kabergoline geçilebilir. Tedavide tümör küçültülmesi sağlanamamışsa ve semptomlar progrese olmaya başlamışsa cerrahi rezeksiyon endike olabilmektedir. Gebelik esnasında semptomatik tümör büyümesi olanlarda dopamin agonistleri ile cerrahi rezeksiyonun karşılaştırmalı risk değerlendirilmesine dair bir çalışma yapılmamıştır, bununla birlikte bazı endokrinologlar tarafından bu durumda

öncelikle dopamin agonistleri tercih edilmektedir. Gebede fetüs doğuma yakın termde ise nörocerrahi müdahale için doğum induksiyonu başlatılması makul bir durumdur (8).

Gebelerde her ne kadar bromokriptin kullanımı güvenli olduğunda dair bilgiler varsa da; olası bilinmeyen teratojenik etkiler konusunda gebeler uyarılmalıdır ve gebe hastalar gebelik esnasında tümör büyümeleri konusunda da ayrıntılı bilgilendirilmelidirler. Uzun etki süreli yüksek D2 reseptör affinitesine sahip kabergolin'in ise fertilitate planlayan kadın hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Bunun diğer bir nedeni de gebelerde kabergolin kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayınların olmasıdır (1). Bununla birlikte prospektif 85 kadın hastadan oluşan bir çalışmada, kabergolin tedavisi alarak takip edilen hastaların 80'inde gebelik görülmüş ve kabergolin gebeliğin 5. haftasında bırakılmıştır. Organogenez döneminde kabergolin maruziyet öyküsü olan gebe hastaların takiplerinde doğum sonrası tüm bebeklerin sağlıklı oldukları ve annelerinde de tümör çaplarında artış olmadığı bildirilmiştir (54). Bundan dolayı yapılan çalışmalar doğrultusunda bulguların çoğunda gebeliğin erken döneminde bromokriptin ya da kabergolin kullanımının fetüs üzerine zararlı etkilerinin olmadığı yönündedir (55). Yine de gebe prolaktinomali hastalarda kabergolin ya da bromokriptin ile ilgili ilaç kullanımında pitüitar tümör büyüme riski düşükse, fetal ilaç maruziyet riskine görece olarak önerilmemektedir (8).

Diğer bir dopamin agonisti olan kuinagolid'in gebelerde kullanımı ise göreceli olarak az sayıda gebelerde yapılan çalışmalarda kötü güvenlik profili olması nedeni ile önerilmemektedir. Ayrıca kuinagolid'in gebelik planlaması olan kadın hastalarda da reçete edilmesi önerilmemektedir (56).

3. TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİ

Oksijen organizma için hayati önem taşıyan bir elementtir. Organizmada metabolik olaylar esnasında enerji gereksinimi için oksijen ile tepkime sonucunda bir takım ara ürünler oluşur. Bu ara ürünler serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılırlar. Canlı organizmalarda serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerine karşın anti oksidan mekanizmalar mevcuttur. Hücrelerde oksidan ve antioksidan dengesinin, oksidasyon lehine bozulması ile oksidatif hasar meydana gelir.

Hücrel redoks dengesinin sürdürülmesi hücre yaşamı için hayatidir. Oksijen, nitrojen ve klorin reaktiflerinin artışı oksidatif stresin artmasına neden olarak DNA'da hasara neden olma, lipidlerin ve proteinlerin yapılarında bozukluklara yol açma potansiyelini oluşturmaktadır. Proteinlerin özellikle metiyonin ve sistein rezidüleri oksidatif modifikasyonlara çok hassastır. Bununla birlikte geri dönüşümlü protein oksidatif modifikasyonlarından bazıları protein fonksiyonlarının yerine getirilmesinde düzenleyici ideal bir görev alabilmektedirler. Özellikle bu durum geri dönüşümlü yapısal ve fonksiyonel değişiklik oluşturabilme potansiyeline sahip disülfid bağı oluşumu ile geçerlidir. Disülfid bağı oluşumu ile proteinlerin hızlıca aktif olması için uygun oksidasyon durumu oluşur (57).

Tiyoller, merkaptanlar (mercaptan) olarak da bilinen hidrojen ve sülfür atomunun karbon atomu ile birleşmesiyle oluşan sulfidril grupları içeren organik bileşiklerdir. Tiyoller yalnızca antioksidan bileşikler olmayıp; aktif sülfidril rezidüleri (-SH) ile karakterize organik sülfidril grublarındanlardır. Kimyasal olarak tiyoller merkaptanlardır (C-SH) ve biyolojik merkaptanlar, biyotiyoller olarak da adlandırılırlar. Biyotiyoller ağır ve hafif moleküller olarak sınıflandırılabilirler. Tiyollerin en önemli biyolojik aktivitesini sağlayan moleküler kısmı sistenil rezidüleri olan CH₂-SH zincir kısmıdır. Tiyollerin -S-S ile 2-SH rezidüleri arasında disülfid bağının olması protein yapısını belirleyen en önemli özelliğidir (58).

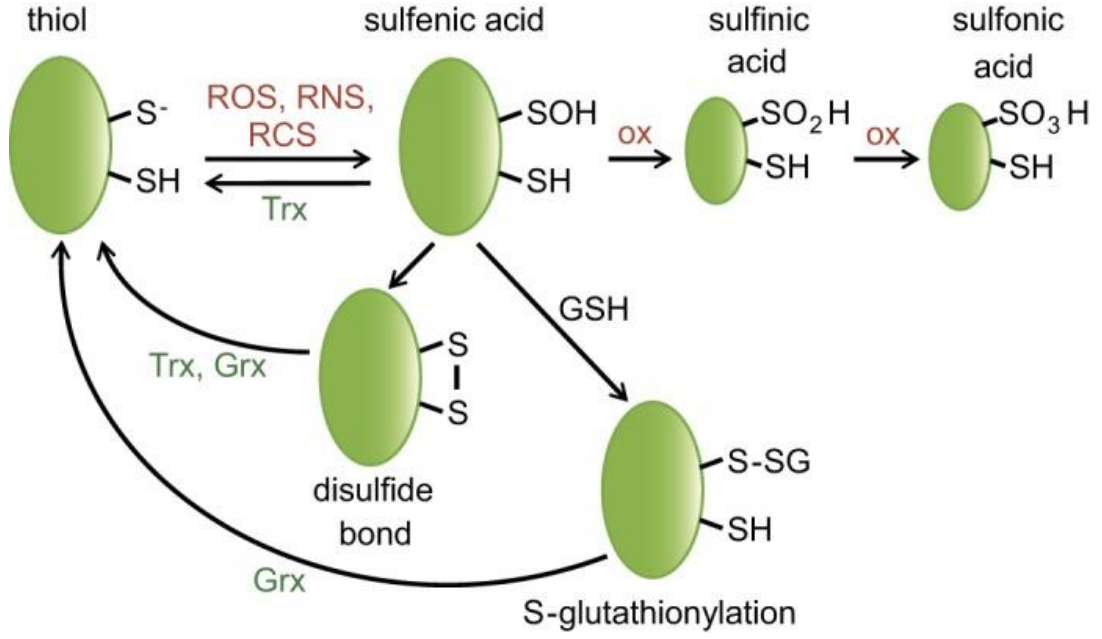
Tiyollerin canlı organizmada oksidasyon yüküne karşın hücrelerin antioksidan koruyucu mekanizmasında kritik rolleri vardır. Tiyol ve disülfid hücre içi iletimde, proteinlerin regülasyonunda, makro moleküllerin yapılarının değiştirilmesinde ve transportunda önemli fonksiyonlara sahiptirler (57).

Konumuz olan tiyol-disülfid dengesi dışında da pek çok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Genel olarak antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır;

1. Endojen antioksidanlar; enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir.
2. Ekzojen antioksidan olarak da; allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (59).

Plasma tiyollerini çoğunlukla protein tiyolleri ve albumin tiyolleri, daha az kısmını ise sistein (Cys), sisteinglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi hafif molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur(60). Tiyoller (RSH) oksidasyon reaksiyonlarına oksitlenme ve disülfid (RSSR) bağı oluşumu ile girerler (57). Disülfid bağının oluşumu kovalent bağ yapısındadır, bu bağ yapısının oluşumu ayrıca SS bağlanması ya da disülfid köprülenmesi olarak da adlandırılır. Oksidatif stres durumunda Cys rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol grupları ile hafif molekül ağırlıklı tiyoller arasında geri dönüşümlü miks disülfid oluşumuna yol açar. Disülfid bağ oluşumları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylece dinamik tiyol - disülfid homeostasi sürdürülür (61).

Native tiyoller ve disülfidler (SH + SS); total tiyol, indirgenmiş ve indirgenmemiş tiyolleri oluştururken, native tiyoller (SH) ise yalnızca indirgenmemiş tiyolleri ifade eder. Tiyol grupları oksidan moleküllerle disülfid bağlı yapılara geri dönüşümlü olarak dönüştüğüne değinilmişti. Bu geri dönüşümlü disülfid bağları protein oksidasyonlarının en erken belirteçidir (62) (Şekil 4).



Şekil 4. Disülfid geri dönüşümlü bağlanması, oksidasyon oluşumu
(Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. Cremers CM, Jakob U. adlı yayından alınmıştır)

Dinamik tiyol disülfid homeostazis durumu şu durumlarda kritik rollere sahiptir:

- Antioksidan korumanın sağlanmasında,
- Detoksifikasyonda,
- Sinyal iletiminde,
- Apoptozisde,
- Enzimatik aktivitenin düzenlenmesinde,
- Transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde,
- Hüresel sinyal mekanizmalarında (63,64).

Tiyol disülfid dengesi ile ilişkilendirilen hastalıklar giderek artmaktadır (65).

Tiyol disülfid dengesinin bozulduğu gösterilen hastalıklar şunlardır :

- Diyabet (66),
- Kardiyovasküler hastalıklar (67),
- Maligniteler (68),
- Romatoid artirt (69),
- Kronik böbrek hastalığı (70),
- AIDS (71)

- Parkinson hastalığı, Alzeimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), Multiple Sclerosis (72-74)
- Ve Karaciğer hastalıkları (75).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 16.04.2018 tarihinde 2018/08-49 sayılı karar ile onaylanmış olup; çalışmamıza hastanemizde 18.04.2018-18.07.2018 tarihleri arasında Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerimizde hastalık öyküsü olmayan ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanmayan her iki cinsiyetten PRL serum değeri 100 ng/L üzerinde olan çalışmamıza gönüllü katılan 30 yeni tanı prolaktinoma hastası ile çalışmamıza katılan yaş ve cinsiyet karşılaştırması olan herhangi bir hastalığı olmayan, sigara ve madde kullanımı olmayan 89 gönüllü sağlıklı kişiler ile gerçekleştirildi.

Her hastamızın hemogram, lipid profili, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, ön hipofiz hormonları (FSH, LH, TSH, ACTH) düzeylerine ve MR görüntülemesinde hipofiz tümör boyutlarına bakıldı. Hastalarımızdan detaylı özgeçmiş ve soygeçmiş hikâyesi alındı. Hastalarımızın boy, kilo, VKİ (vucut kitle indeksi) ve bel çevresi ölçümü yapıldı. Hastalarımızdan en az 12 saat açlık sonrası sözlü ve yazılı onaylarıyla alınan kan örnekleri vakit kaybedilmeden santrifüj edilip -80 C de korunmak üzere eppendorf tüpüne alınarak saklandı. Bu kan örnekleri tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderildi ve Roche un cobas 510 analizörde analiz edildi.

4.1. Hasta Grubu Seçimi

18.04.2018-18.07.2018 tarihleri arasında Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimize başvuran hastaların hiperprolaktinemi yapacak diğer nedenleri ekarte edilerek (Tablo 1) serum PRL düzeyi >100 ng/L olan komorbiditesi, sigara ve ilaç kullanımı olmayan 18 yaş üstü ve 65 yaş altı olan 30 gönüllü hasta seçildi.

Kontrol grubundan bilinen hastalık öyküsü, ilaç ve sigara kullanımı olmayan sağlıklı olan gönüllü olarak çalışmamıza katılan hasta grubuna göre yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı 89 kişi seçildi.

4.2. Biyokimyasal Ölçümler

Bütün biyokimyasal parametreler serum örneğinde çalışılmıştır. Tam kan sayımı (CBC) hastanemizde hematoloji laboratuvarında Abbott Cell-Dyn Ruby (USA) autoanalyzer cihazı kullanılarak yapıldı. Açlık plazma glikozu (APG), total protein (TP), albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ürik asit, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin ölçümleri Abbott Architect c16000 (USA) otoanalizörü kullanarak yapıldı. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (fT4) ölçümü, Folikül stimulan hormon (FSH), lütianizan hormon (LH), Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) ve PRL (Prolaktin) Abbott Architect i2000 (USA) otoanalizöründe kemilüminesan mikropartikül immünoassay yöntemi ile yapılmıştır.

Tiyol/Disülfid homeostaz düzeyi Erel ve Neşelioğlu tarafından tarif edilmiş otomatize spektrofotometrik metodla ölçüldü (65). Bu ölçümlerde Shimadzu UV-1800 spektrofotometre ve Cobas c501 otomatik analiz cihazı (Roche) kullanıldı. Serum Native Tiyol (-SH) ve disülfid (-S-S-) düzeylerinin ölçülmesinden sonra Total tiyol; -SH miktarı ve -S-S- miktarları toplanarak elde edildi. Sonuç olarak -S-S-/-SH, -S-S- + -SH/-SH, -SH/-S-S- + -SH farkları otomatik olarak hesaplandı.

4.3. Görüntüleme

Prolaktinomali hasta grubumuzun hipofiz MRG'leri S.B.Ü. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Ünitesinde Siemens AERA Magnetom cihazları ile çekildi. Radyoloji raporlarımızın tümü S.B.Ü. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Departmanından Radyolog Uzm. Dr. Mustafa Kahraman tarafından yorumlanarak raporlandı.

4.4. İstatistiksel Değerlendirme

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı

sağlanıyorsa Pearson sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı.

Kategorik dikotom bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ise lojistik regresyon analizi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

5. BULGULAR

Çalışmamız toplam 30 vaka ve 89 kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Çalışmamız özgeçmişinde herhangi bir hastalık, ilaç kullanımı, sigara ve madde bağımlılıkları öyküsü olmayani tanı konulmuşprolaktinomalı 27 kadın ve 3 erkek ile yürütüldü. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı gönüllü sağlıklı sigara ve madde bağımlılığı olmayan 78 kadın ve 11 erkek katıldı (Tablo 4).

Çalışmaya dahil edilen prolaktinomalı hastaların yaş ortalaması $39,2\pm 9,1$ yıl olup; kontrol grubunun yaş ortalaması $38,9\pm 13$ yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları benzerdi ($p=0.899$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmamızdaki prolaktinomalı hasta grubu ile kontrol grubundaki vaka sayıları, demografik bilgiler ve dağılımı

Vaka	Kadın	Erkek	Yaş Ortalaması	Gruplar arası yaş dağılımı (P değeri)
Kontrol Grubu	78	11	$38,9\pm 13$	p=0,899
Prolaktinoma Grubu	27	3	$39,2\pm 9,1$	
Toplam Vaka Sayısı	105 + 14 = 119			

Kontrol grubunda VKİ ortalaması 29.85 ± 5.17 kg/m², hasta grubunda ise 29.10 ± 5.10 kg/m² olup; grupların VKİ medyanları benzerdi ($p=0.556$). Ayrıca vakaların bel çevresi ortalaması kontrol grubunda $88,2\pm 13,3$ cm, hasta grubunda ise $85,6\pm 8,7$ cm idi ve grupların bel çevresi ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.278$) (Tablo 4).

Tablo 5. Çalışmamızdaki hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ: vucut kitle indeksi, BÇ: bel çevresi ve Homa -IR skorlaması ortalamaları ve bunların arasındaki istatistiksel ilişkiyi gösteren P değerleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değerleri
VKİ	29.10 ± 5.10 kg/m ²	29.85 ± 5.17 kg/m ²	p=0.556
BÇ	$85,6\pm 8,7$ cm	$88,2\pm 13,3$ cm	p=0.278
Homa-IR Skorlaması	$2,02\pm 0,95$	$1,95\pm 0,93$	p=0,318

Prolaktinomali hasta grubumuzun ortalama hipofiz adenom çapları ortalaması $9,92\pm6,03$ mm. Prolaktinomali hasta grubumuzun makroadenomlu (tümör çapı $>1\text{cm}$ 'den büyük) hasta sayısı 13, mikroprolaktinomali (tümör çapı $<1\text{cm}$ den küçük) hasta sayısı ise 17 idi. Makroprolaktinomali hastalarımızın ortalama tümör çapları $15.38\pm5,04$ mm, mikroprolaktinomali hastalarımızın ortalama tümör çapları ise $5,74\pm2,05$ mm olarak hesaplandı (Tablo 5).

Tablo 6. Prolaktinomali hastaların ortalama adenom çapları ve adenom çaplarına göre gruplandırılması

	Hasta Sayısı	Ortalama Tümör apları
Mikroprolaktinoma	17	$5,74\pm2,05$ mm
Makroprolaktinoma	13	$15.38\pm5,04$ mm
Tüm Prolaktinomalar	30	$9,92\pm6,03$ mm

Tablo 6'da prolaktinomali hastalarda mikroprolaktinomali ve makroprolaktinomali hasta sayıları belirtilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarına ait bazı laboratuvar parametreleri aşağıda sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki bazı biyokimyasal parametreler ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri

Parametre	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
<u>Prolaktin</u>	166,4±82,3	10,6±5,2	0,000*
<u>Sedimentasyon</u>	6,2±6,9	8,6±6,8	0,213
<u>CRP</u>	0,63±1,57	1,14±1,47	0,204
<u>Albumin</u>	4,3±0,4	4,1±0,4	0,517
<u>AKS</u>	92,38±17,65	91,93±9,82	0,311
<u>BUN</u>	13,19±4,17	16,05±9,03	0,404
<u>Kreatinin</u>	0,75±0,14	0,69±0,17	0,103
<u>ALT</u>	18,36±9,84	20,5±10	0,225
<u>AST</u>	17,76±5,61	19,4±6	0,203
<u>GGT</u>	19,34±8,82	13,18±19,87	0,18
<u>ALP</u>	54,06±22,36	26,98±49,54	0,21
<u>Ürik asit</u>	3,95±2,81	4,16±1,67	0,33
<u>T. kolesterol</u>	198,2±40	167,7±75,7	0,184
<u>Trigliserit</u>	113±48,5	142,3±48,5	0,194
<u>HDL</u>	44±8,7	41,5±8,4	0,32
<u>LDL</u>	124,7±26,7	125,8±23,01	0,23
<u>TSH</u>	1,53±0,81	1,59±1,1	0,12
<u>FSH</u>	4,95±3,55	4,06±2,33	0,34
<u>LH</u>	4,13±3,60	2,77±3,91	0,19
<u>ACTH</u>	27 ±16,7	13,18±16,97	0,09

Çalışma gruplarının tiyol ve disülfid değerlerinin karşılaştırılmasında elde ettiğimiz bulgular ise şöyle idi;

Kontrol grubunda total tiyol seviyesi 456,30±43,66µmol/L saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise 446,58±61,62 µmol/L olarak tespit edildi. P değeri 0,645 (p>0,005) ile anlamlı olarak bulunamadı (Tablo 7).

Kontrol grubunda native tiyol seviyesi $437,10 \pm 41,01 \mu\text{mol/L}$ saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise $390,75 \pm 56,09 \mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. P değeri 0,000 ($p < 0,05$) ile yüksek düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Kontrol grubunda native tiyol/total tiyol oranı $\%95 \pm 1,29$ saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise $\%87,4 \pm 3,55$ olarak tespit edildi. P değeri 0,000 ($p < 0,05$) ile yüksek düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Kontrol grubunda disulfid değerleri $9,59 \pm 3,21 \mu\text{mol/L}$ saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise $27,91 \pm 8,75 \mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. P değeri 0,000 ($p < 0,05$) ile yüksek düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Kontrol grubunda disulfid/native tiyol oranı $\% 2,19 \pm 0,69$ saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise $\%7,23 \pm 2,36$ olarak tespit edildi. P değeri 0,000 ile yüksek düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Kontrol grubunda disulfid/total tiyol oranı $\% 2,09 \pm 0,64$ saptanırken prolaktinomali hasta grubunda ise $\%7,23 \pm 2,36$ olarak tespit edildi. P değeri 0,0040 ile yüksek düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 8. Kontrol grubu ile Prolaktinomali hasta grubu arasında Tiyol ve Disülfid değerleri, bunların oranları ve P değerleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değerleri
Native Tiyol (SH)	$390,75 \pm 56,09$	$437,10 \pm 41,01$	$P = 0,000^*$
Total Tiyol (Total SH)	$446,58 \pm 61,62$	$456,30 \pm 43,66$	$P = 0,645$
Disülfid (SS)	$27,91 \pm 8,759$	$9,59 \pm 3,21$	$P = 0,000^*$
$\% \text{ SS/SH}$	$7,23 \pm 2,36$	$2,19 \pm 0,69$	$P = 0,000^*$
$\% \text{ SS/Total SH}$	$6,25 \pm 1,77$	$2,09 \pm 0,64$	$P = 0,000^*$
$\% \text{ SH/Total SH}$	$87,4 \pm 3,55$	$95 \pm 1,29$	$P = 0,000^*$

Tüm hastalar arasında Tiyol ve Disülfid değerlerinin yaş, BMI, BÇ ve biokimyasal parametreler korelasyonu Tablo 8’de oluşturdu.

Tablo 9. Korelasyon tablosu

	SH	Total SH	SS	SS/SH	SS/T. SH	SH/T. SH
Prolaktin	r=-0,32 p=0,000*	r=-0,39 p=0,000*	r=0,55 p=0,000*	r=0,54 p=0,000*	r=0,54 p=0,000*	r=0,54 p=0,000*
Tümör Çapı *	r=0,339 p=0,090	r=0,256 p=0,207	r=0,209 p=0,305	r=0,050 p=0,809	r=0,050 p=0,809	r=0,050 p=0,809
Yaş	r=-0,357 p=0,000*	r=-0,402 p=0,000*	r=0,223 p=0,15	r=0,124 p=0,178	r=0,124 p=0,178	r=0,124 p=0,178
BMI	r=-0,373 p=0,000*	r=-0,453 p=0,000*	r=0,310 p=0,001*	r=0,180 p=0,059	r=0,180 p=0,059	r=0,180 p=0,059
Bel Çevresi	r=-0,281 p=0,07	r=-0,40 p=0,000*	r=0,414 p=0,000*	r=0,317 p=0,002*	r=0,317 p=0,002*	r=0,317 p=0,002*
AKŞ	r=-0,215 p=0,023	r=-0,209 p=0,027*	r=0,020 p=0,833	r=0,035 p=0,712	r=0,034 p=0,722	r=-0,034 p=0,723
İnsulin	r=-0,199 p=0,101	r=-0,226 p=0,061	r=-0,044 p=,722	r=-0,022 p=0,860	r=-0,012 p=0,921	r=-0,012 p=0,923
Homa-IR	r=-0,090 p=0,453	r=-0,143 p=0,236	r=-0,122 p=0,309	r=-0,109 p=0,364	r=-0,106 p=0,380	r=-0,106 p=0,381
Sedim	r=-0,135 p=0,438	r=0,142 p=0,417	r=-0,021 p=0,903	r=-0,102 p=0,561	r=-0,102 p=0,561	r=0,102 p=0,561
CRP	r=-0,067 p=0,20	r=-0,105 p=0,24	r=0,043 p=0,09	r=0,047 p=0,11	r=0,047 p=0,11	r=0,047 p=0,11
Albumin	r=0,384 p=0,000*	r=-0,379 p=0,000*	r=-0,022 p=0,817	r=-0,107 p=0,261	r=-0,099 p=0,299	r=-0,099 p=0,298
T.Protein	r=-0,075 p=0,436	r=-0,032 p=0,739	r=0,118 p=0,221	r=0,131 p=0,174	r=0,126 p=0,193	r=0,126 p=0,193
Kreatinin	r=0,014 p=0,893	r=0,082 p=0,435	r=0,179 p=0,086	r=0,144 p=0,169	r=0,144 p=0,169	r=-0,144 p=0,169
Ürik Asit	r=0,225 p=0,039*	r=0,199 p=0,070	r=-0,078 p=0,479	r=-0,102 p=0,354	r=-0,096 p=0,385	r=0,096 p=0,385
WBC	r=0,117 p=0,127	r=-0,029 p=0,145	r=0,103 p=0,235	r=0,178 p=0,378	r=-0,109 p=0,267	r=-0,109 p=0,267
Hgb	r=0,201 p=0,042	r=0,159 p=0,109	r=-0,093 p=0,352	r=-0,139 p=0,161	r=-0,139 p=0,161	r=0,139 p=0,161
Platelet	r=0,176 p=0,189	r=0,159 p=0,415	r=0,103 p=0,324	r=0,138 p=0,167	r=0,130 p=0,203	r=-0,130 p=0,203
FSH	r=-0,155 p=0,322	r=-0,049 p=0,754	r=0,295 p=0,555	r=0,336 p=0,228	r=0,336 p=0,228	r=-0,336 p=0,228
LH	r=-0,199 p=0,152	r=-0,036 p=0,798	r=0,441 p=,0109	r=0,413 p=0,223	r=0,486 p=0,291	r=0,486 p=0,291
ACTH	r=-0,219 p=0,152	r=-0,09 p=0,301*	r=0,301 p=0,040*	r=0,293 p=0,046*	r=0,293 p=0,046*	r=-0,293 p=0,046*
Estradiol	r=0,002 p=0,989	r=-0,067 p=0,635	r=0,176 p=0,213	r=0,207 p=0,141	r=0,207 p=0,141	r=-0,207 p=0,141
TSH	r=-,108 p=0,301	r=-0,067 p=0,521	r=0,057 p=0,588	r=0,058 p=0,582	r=0,058 p=0,582	r=-0,058 p=0,582
AST	r=-0,025 p=0,793	r=-0,050 p=0,601	r=-0,064 p=0,503	r=-0,051 p=0,593	r=-0,055 p=0,568	r=0,055 p=0,567

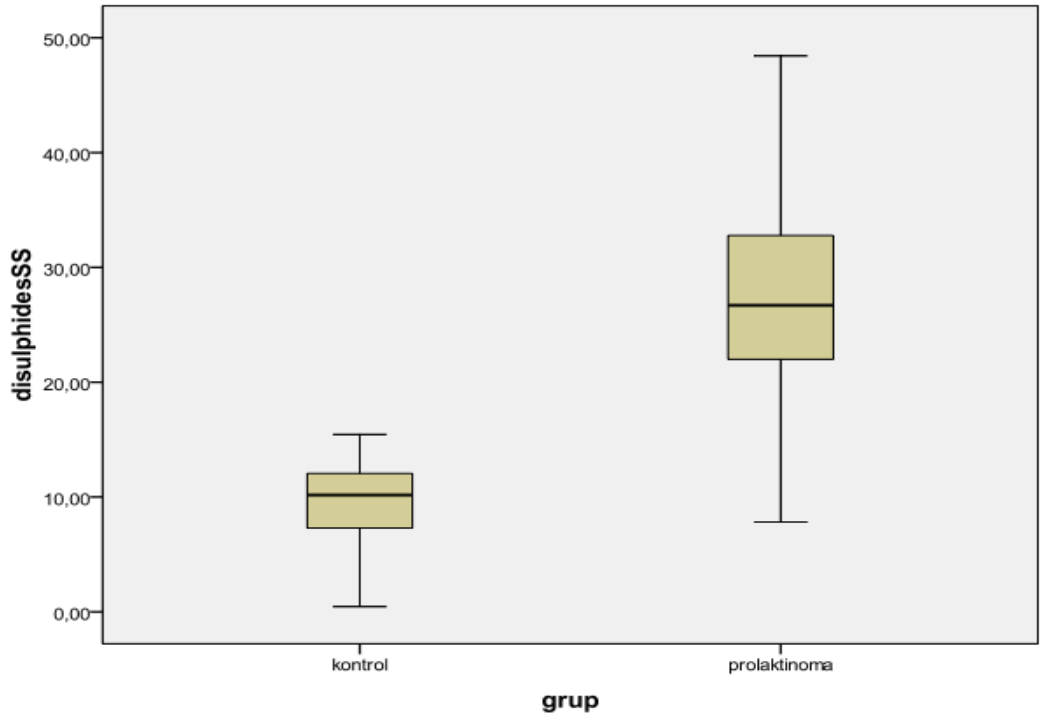
	SH	Total SH	SS	SS/SH	SS/T. SH	SH/T. SH
ALT	r=-0,020 p=0,836	r=-0,030 p=0,755	r=-0,026 p=0,788	r=-,014 p=0,886	r=-0,016 p=,869	r=0,016 p=,869
GGT	r=-0,067 p=0,490	r=-0,015 p=0,122	r=-0,022 p=0,222	r=-0,0196 p=0,420	r=-0,0199 p=0,39	r=0,019 p=0,39
ALK	r=-0,044 p=0,194	r=-0,012 p=0,320	r=0,171 p=0,334	r=-0,175 p=0,275	r=-0,083 p=0,283	r=0,083 p=0,282
LDL	r=-0,221 p=0,055	r=-0,172 p=0,137	r=0,136 p=0,185	r=0,185 p=0,111	r=0,186 p=0,107	r=-0,186 p=0,107
Trigliserit	r=-0,065 p=0,586	r=-0,116 p=0,327	r=-0,142 p=0,232	r=-0,122 p=0,304	r=-0,123 p=0,301	r=0,123 p=0,301

* Tümör çapları 30 prolaktinomalı hasta ile tiyol disülfid parametrelerinin korelasyonu ile yapılmıştır. Tümör çapının artması ile SS (disülfid) düzeyi ile ($r=0,20$, $p=0,305$) ve Total SH (total tiyol) ile ($r=0,25$, $p=0,207$) zayıf korele olduğu görüldü. Genel olarak Prolaktinomalı hastalarda tümör çapları ile tüm tiyol disülfid parametreleri arasında kuvvetli herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Native Tiyol (SH) düzeyinin tüm hasta gruplarında prolaktin ($r= -0,32$, $p=0,000$), yaş ($r= -0,35$, $p=0,000$), VKİ ($r= -0,37$, $p=0,000$) ve bel çevresi ($r=-0,28$, $p=0,007$) ile negatif zayıf korele olduğu görüldü. SH (native tiyol) düzeyinin tüm hastalar içinde PRL düzeyi ($p=0,000$), yaş ($p=0,000$), BMI ($p=0,000$) ve bel çevresi ($p=0,007$) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görüldü. (Tablo 8)

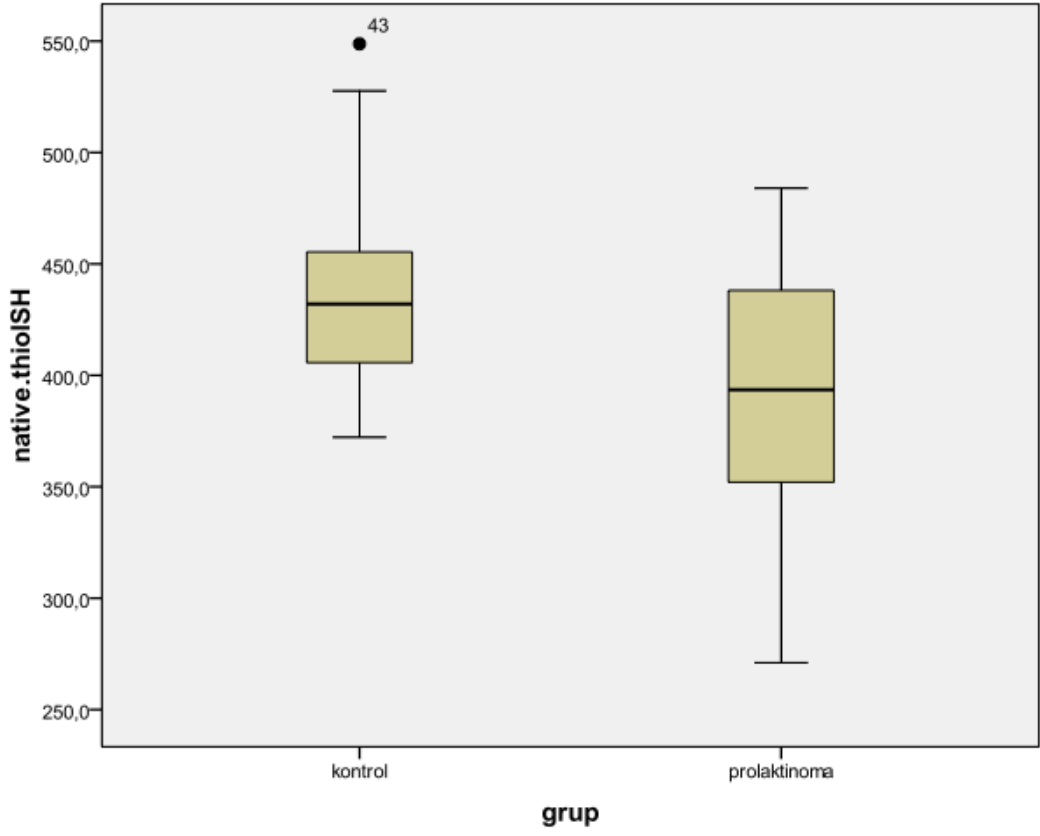
Total Tiyol (T.SH) düzeyinin tüm hasta gruplarında prolaktin ($r= -0,39$, $p=0,000$), yaş ($r= -0,40$, $p=0,000$), VKİ ($r= -0,45$, $p=0,000$) ve bel çevresi ($r=-0,40$, $p=0,000$) ile negatif orta düzeyde korele olduğu görüldü. Total SH (total tiyol) düzeyinin PRL düzeyi ($p=0,000$), yaş ($p=0,000$), BMI ($p=0,000$) ve bel çevresi ($p=0,000$) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görüldü. (Tablo 8)

Serum PRL değerinin SS (Disülfid) ($r=0,55$, $p=0,000$), Disülfid/Tiyol ($r=0,54$, $p=0,000$), Disülfid/Total Tiyol ($r=0,54$, $p=0,000$) ve Tiyol/Total Tiyol ($r=0,54$, $p=0,000$) kuvvetli pozitif korele olduğu görülmüştür.



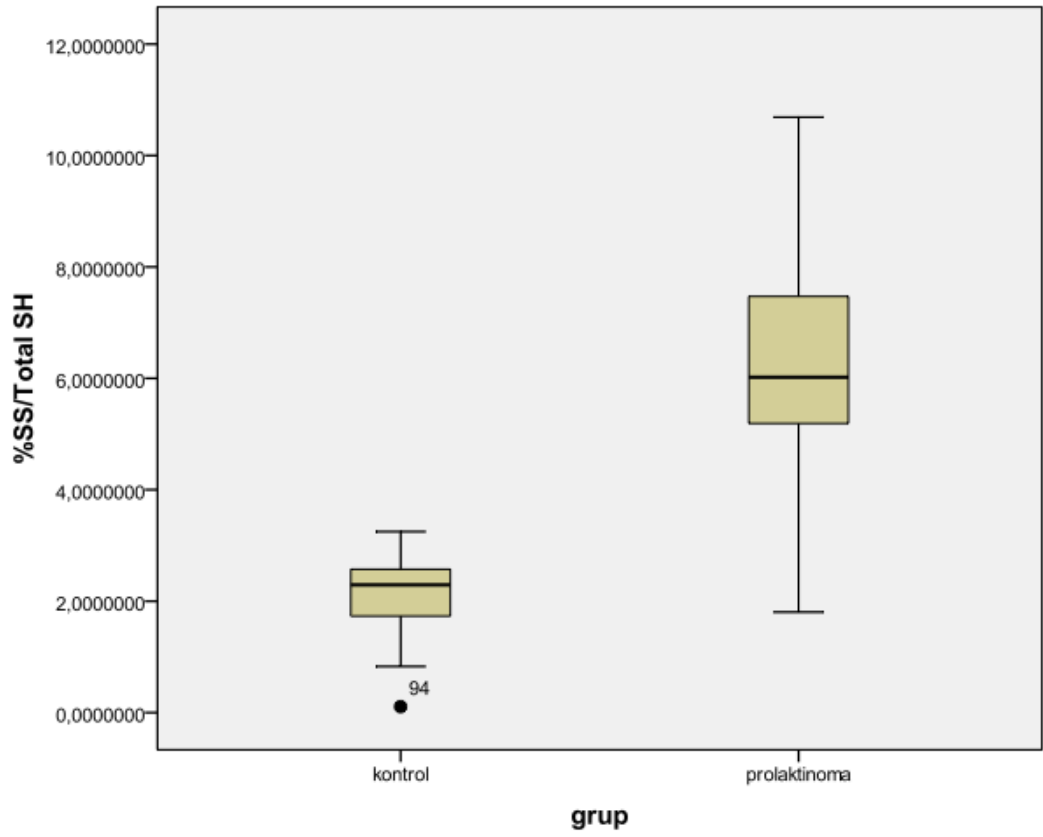
Grafik 1. Prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubu arasındaki Disülfid düzeylerinin farkını gösteren grafik

Grafik 1’de disülfid düzeyinin (SS) kontrol grubuna göre prolaktinomalı hastalarda arttığı gösterilmektedir.



Grafik 2. Prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubu arasındaki Native Tiyol düzeylerinin farklarını gösteren grafik

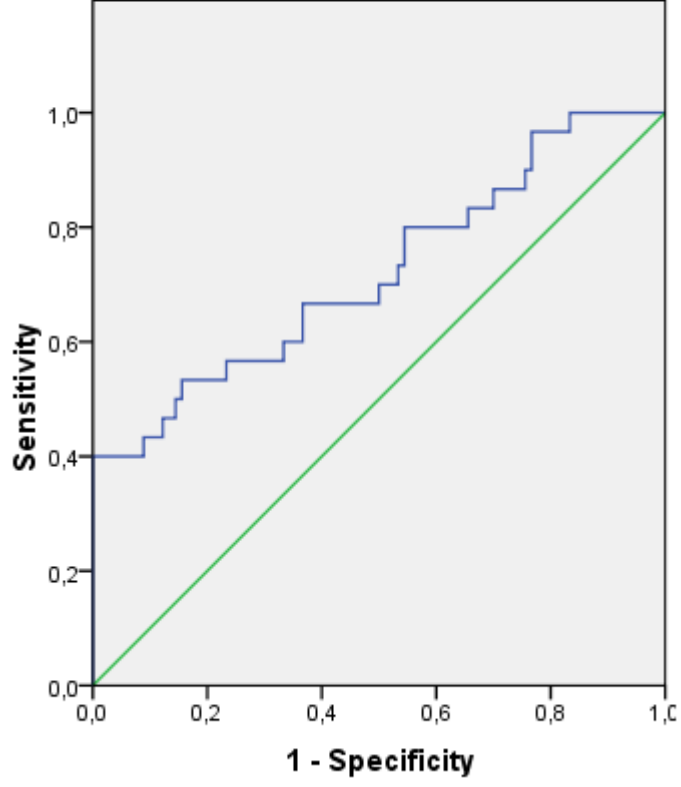
Çalışmamızda Grafik 2’de gösterildiği gibi prolaktinomalı hastalarda kontrol grubuna göre native tiyol düzeylerinin oldukça düştüğü gösterilmektedir.



Grafik 3. Prolaktinomalı hasta grubu ile kontrol grubu arasında SS (Disülfid)/Total TiyoI (SH) oranları

Grafik 3'den anlaşılacağı üzere Prolaktinomalı hasta grubunda SS/Total SH oranının kontrol grubuna göre yüksek olarak görülmektedir.

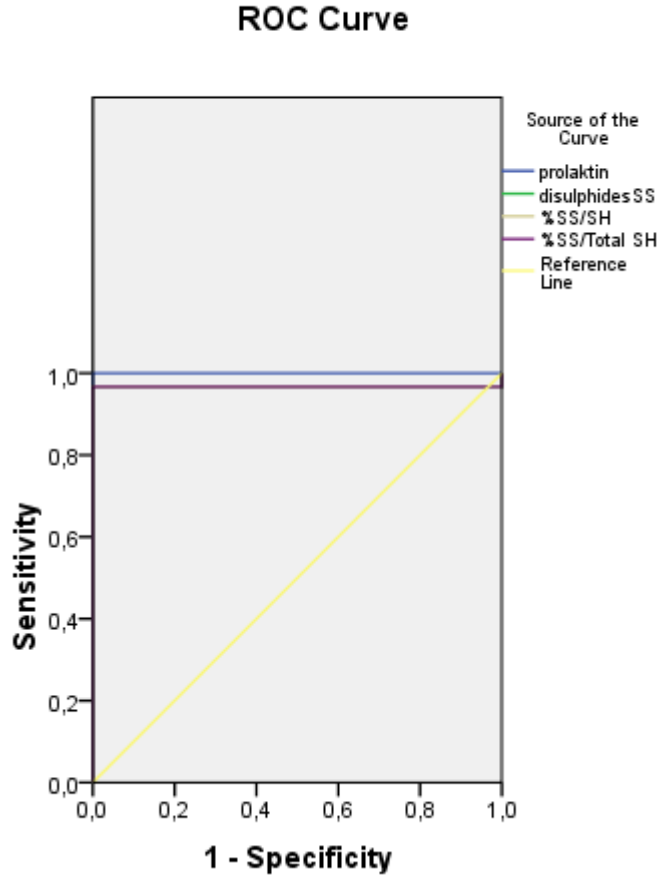
ROC Curve



Grafik 4. Prolaktin düzeyi ve SS (disülfid) düzeyi ile ROC eğrisi

Grafik 4'de Disülfid 15,7 ve üzeri için Prolaktinoma'yı %96,7 sensitifite %100 spesifik olduğu görülmektedir.

Multipl regresyon yapıldığında ise Prolaktinoma'da disülfid yüksekliği yaş, bmi, cinsiyetten bağımsız olarak bulunmuştur (Tablo 8).



Grafik 5. Prolaktin düzeyi ile SS/Total SH oranının ROC eğrisi

Grafik 5’de hesaplama ile %SS/Total SH 3,4 ve üzeri için Prolaktinoma’yı %96,7 sensitif %100 spesifik olarak predikte ettiği görülmektedir.

Grafik-5 ROC eğrisinde nativeti yol için <415 %60 sensitivite % 67 spesifite prolaktinoma’yı predikte ettiği görülmüştür.

Grafik-5’de Prolaktin 60 ve üzeri prolaktinoma için %100 spesifik %100 sensitif olduğu değerlendirilmiştir.

Grafik 5’de %SS/SH 3,64 ve üzeri için prolaktinoma’yı %96,7 sensitif %100 spesifik olarak predikte ettiği değerlendirilmiştir.

6. TARTIŞMA

Tiyol ve disülfid dengesi metabolizmanın oksidasyon yükü ile anti oksidan koruyucu mekanizması arasındaki dengenin bir belirteçidir. Dinamik tiyol disülfid homeostazisi anti oksidan korumada, detoksifikasyonda, apoptozis’de, enzim aktivitesinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (63,64). Reaktif oksijen radikallerinin oksidasyonu ile tiyoller disülfidlere geri dönüşümlü olarak dönüşürler, oksidasyon sonrası antioksidan mekanizmalarla disülfidler tekrar tiyollere dönüşürler, böylelikle tiyol/disülfid antioksidan mekanizması sürdürülür (61). Sağlıklı kişilerde bu şekilde tiyol/disülfid dengesi stabil olarak seyrederek. Hayati öneme sahip olan tiyol disülfid homeostazisinin literatürde bir çok hastalıkta araştırıldığı ve giderek bir çok hastalıkla ilişkili bulunduğu çok sayıda çalışmada raporlanıldığı görüldü (65-75). Prolaktinomali hastalarda ise literatür taramasında tiyol disülfid dengesi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmadığı görüldü. Bundan dolayı prolaktinomali hastalarda araştırmış olduğumuz tiyol disülfid dengesi yapılmış olan ilk çalışma olmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmaya tiyol disülfid homeostazisini bozabilecek ve çalışmamızda yanıtıcı sonuçlar doğurabilecek morbiditeleri olan hastalar dahil edilmedi. Çalışmamızın sonuçlarında özgeçmişinde herhangi bir hastalık, sigara, madde bağımlılığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan yeni tanı prolaktinomali hastalarımızda antioksidan özellikli belirteçlerden olan native tiyol düzeyi ve native tiyol/total tiyol (SH/Total SH) oranı kontrol grubuna göre oldukça düşük görüldü ($p=0,000$). Tiyol düzeyinin düşüklüğü antioksidan/oksidan dengede anti oksidan yönde zayıflama olarak yorumlandı. Bununla birlikte total tiyol düzeyinde ise kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark görülemedi ($p=0,645$). Ayrıca hasta grubumuzda oksidasyon özellikli belirteçlerden olan disülfid seviyesi, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça yüksek düzeyde anlamlı olarak görüldü ($p=0,000$). Disülfid düzeyindeki artış oksidan/antioksidan dengede oksidasyon yönünde ağırlığı göstermektedir. Prolaktinomali hastalarda araştırdığımız tiyol düzeyinin düşüklüğü, disülfid düzeyinin yüksekliği, native tiyol/total tiyol oranının düşüklüğü ve disülfid/total tiyol oranının yüksekliği yapmış olduğumuz çoklu regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ’den bağımsız olduğu görüldü. Bu uyumlu sonuçlarla

çalışmamızdaki hasta grubumuzda tiyol ve disülfid arasındaki dengenin disülfid lehine dönüşmesini oksidasyon yüküne karşı korunumunun zayıf kaldığını yorumlayabilmekteyiz. Oksidasyon yükünün artması ve antioksidan dengede azalma vücut hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olacağı aşıkardır. Tiyol/disülfid dengesinin bozulmasındaki olumsuz sonuçların prolaktinomali hastalarda değerlendirilmesi bizleri bu doğrultuda geniş çaplı literatür araştırmalarına itmiştir. Yaptığımız literatür taramalarında prolaktin yüksekliğinin olumsuz sonuçlarını gösteren çalışmalar ile diğer taraftan yalnızca tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olduğunu gösteren çalışmalarla karşılaştırarak bir yoruma varmaya çalıştık. Tartışmamızın ana temasını bu iki parametre bozukluklarının yapılan çalışmalardaki ilgili sonuçlarına ve bu iki parametre arasındaki ilişki üzerine kurduk.

Çalışmamızla aynı method kullanılarak tiyol disülfid dengesinin bozulduğunun gösterilmiş olduğu hastalıklar şunlardır: diabetes mellitus (76), obezite (77), kardiyovasküler hastalıklar (78), hipertansiyon (79), maligniteler (80), romatizmal hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı (81), Alzeihmer hastalığı (26), kronik karaciğer hastalıkları (83), serebral iskemi (84), nazal polipozis (85), preklampsi (86), uterin myoma (87), katarakt (88), kronik radyasyon maruziyeti (89), akut tonsillofarenjit (90) ve ailesel hiperkolesterolemi (91). Tiyol disülfid dengesinde bozulma hem akut hem de kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu görülmektedir. Prolaktin hormonu ile ilişkili bir çok inflamatuvar sürecin ve dolaylı olarak oksidatif stersin arttığını da belirterek gösteren çalışmalar mevcuttur (92). Ancak çalışmamızdaki prolaktin yüksekliği olan hastalarda özel olarak tiyol disülfid dengesinin bozulduğunu gösteren başka bir çalışma literatürde gösterilememiştir.

Prolaktin hormonu ile otoimmünite arasında ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (92). Daha önce tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olduğu hastalıklar arasından bir kısım otoimmün hastalıkları da belirttik(69,72-74,81). Bir derleme çalışmasında prolaktin yüksekliğinin bir çok otoimmün hastalıkta etiyolojik faktör olabileceği belirtilmişti (92). Bu derleme çalışmasında otoimmün hastalıkların etiyolojilerinde hiperprolaktinemi rolünün direkt immunolojik hadiselerle ve bu duruma sekonder olarak oksidatif hasar etkisine değinilmişti. Bahsedilen derlemede otoimmünite ile prolaktin yüksekliği ilişkisi vurgulanmaktaydı, gerçekleştirdiğimiz

çalışmada ise yüksek prolaktin düzeyi ile oluşan oksidatif durumun bozukluğuyla ilgiliydi, daha önce de literatürde bir çok otoimmün hastalıkta da oksidatif durumun bozulduğunu vurgulamıştık (69,72-74,81,92). Tartışmamızın bu bölümünde hiperprolaktinemi ile otoimmünite ve oksidatif hasar arasındaki ilişkiye değineceğiz.

Son çalışmalarda 80'den fazla otoimmün hastalıkta organ ve dokulara karşı aşırı immun yanıtın kritik rol oynadığı tanımlanmıştır (93). Şüpheli genler, epigenetik modifikasyonlar, cinsiyet ilişkili seks hormonları ve barsak mikrobiyotası bu durumun asimetrik dayanak noktası olduğu tahmin edilmektedir (94,95). Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelikte ve postpartum süreçte otoimmün hastalık prevalansının artması bu hipotezi desteklemektedir (96). Gerçekte kadınlarda immun reaktivite daha çok artmıştır, daha fazla immunglobulin (Ig) üretimi ve daha hızlı allogreft rejeksiyonları görülmektedir (97). Bu bilgiler ışığında tezimizin araştırma konusu olan prolaktinoma'nın da kadın hastalarda daha yüksek insidanda görüldüğünü vurgulamak gerekir.

Çalışmamızda PRL yüksekliği ile ilişkili tiyol disülfid dengesinin bozukluğunu açıklayabilmek açısından literatürde PRL hormonunun dolaylı olarak da olsa oksidasyon yükünü artırıcı özelliklerini araştırmaya yöneldik. Bilindiği üzere immun ve endokrin sistem arasında çok yakın dinamik iki yönlü bir ilişki vardır (92). İmmün sistemde endokrinolojik etkilerden özellikle PRL hormonun immüniteyi etkileyebileceği durumlardan bahsetmek için bir takım deneysel çalışmalar sonucu elde edilen bilgilerden başlamak gerekir. Bundan dolayı tartışmamızın bu kısmında PRL hormonunun immun özelliklerinden bahsetmeyi planladık.

PRL hormonu özellikle otoreaktif B lenfositler üzerindeki negatif etkiyi inhibe ederek immün sistem üzerine stimulator etkiye sahiptir ve bu şekilde otoimmüniteyi artırmaktadır (92). PRL sekresyonu interlökin (IL)-1, IL-2 ve IL-6 gibi sitokinlerce stimule edilmekteyken, endotelin -3 ve interferon (IFN) -gama tarafından inhibe edilmektedir (92). PRL reseptörü, monositler, lenfositler, makrofajlar, natural killer hücreler, granulositler ve timik epitel hücrelerini içeren yüksek oranda immun sistem üzerinden eksprese edilen tip 1 sitokin/hematopoetik reseptör ailesinin üyesidir (98). Bundan dolayı PRL'nin reseptörüne bağlanması ve reseptör aktivasyonu ile immun hücrelerinde proliferasyon, differensiyasyon, sekresyon ve etki süresi artacaktır (99,100). İmmün-nöroendokrinoloji ağının bir

integral üyesi olan PRL hormonunun otoimmün hastalıklarla yakın bir ilişkisi bulunmuştur (101). Prolaktin IL-2 reseptör ekspresyonu ile CD4+ CD8+ - timositlerdeki CD4+ CD8+ T hücelere maturasyonunu sağlayarak adaptif immün yanıtı oluşturur (102,103). Bir çalışmada B ve CD4+ T lenfosit sayıları ile PRL serum seviyesi arasında direkt bir korelasyon bildirilmiştir (104). Gerçekte hiperprolaktinemi B hücelerinde klonal delesyonu, reseptör düzenlemesini bozabilmekte ve oto reaktiviteyi artırmaktadır (105,106,107). Hiperprolaktinemi T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) tipte sitokin oluşumunu etkilemekte, IL -6, INF gama sekresyonunu artırmakta ve IL-2 seviyeleri üzerinde düzenleyici bir rol oynamaktadır (108,109). Ayrıca PRL yüksekliği Ig üretimini artırmakta, antijen sunan hücelerin MHC 2 (major gisto compatibility complex 2) ekspresyonunu stimule etmektedir ve ko-situmulator olan CD 86, CD80 ve CD40 ekspresyon düzeylerini sürdürmektedir (110). Bu kompleks immuno-endokrinolojik kısa bilgilerle PRL hormonunun laktasyonu başlatmasındaki, sürdürülmesini sağlamasındaki, üreme fonksiyonlarını ve cinsel dürtüyü azaltmasındaki gibi endokrin etkilerinden ziyade inflamataur süreçlerindeki rolünü idrak etmek bizlere PRL yüksekliğinin oluşturduğu olumsuz etkileri anlamada yardımcı olacaktır. Özellikle bu immün mekanizmalar ile tartışmamızın ilerleyen kısımlarında PRL hormonun immün ve inflamataur yaratıcı özellikleri ile ilişkili inflamataur ve otoreaktivite özellikleri üzerinde durarak oksidatif stres bozukluğunu açıklamaya çalışacağız. İlginç olarak da anti-kardiyolipin, anti-PRL, anti-LA, anti-RO gibi çeşitli antikoları pozitif olan hastalarda hiperprolaktinemi saptanmıştır (111-113). Bu bilgiler ışığında tartışmamızın ileri kısımlarında yüksek PRL düzeyinin oluşturduğu inflamatif etkiler (92) ile çalışmamızdaki prolaktinoma hastalarında tiyol disülfid dengesinin bozulmasındaki durumun, PRL serum seviyesinin artışının oluşturduğu immün sensitivitesi ile oluşan süreçte açıklanabildiği düşünülebilmektedir. Aynı şekilde PRL'nin immün sensitiviteyi artırması ile bir immünmodulator ve proinflamataur hormon olduğu görülebilmektedir. Daha önce literatürde tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olduğunun gösterildiği otoimmün hastalıklardan Romatid Artrit (69), Multiple Sclerose (74), Çölyak Hastalığı (83) ve Otoimmün Tiroidit (114) hastalıklarında PRL düzeyinin de anlamlı şekilde yüksek görüldüğü bildirilmiştir (92).

Romatoid Artrit'de (RA) gerek sistemik gerekse lokal olarak immun sistem tarafından sekrete edilen PRL düzeyinin hastalığın aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (115). İlk gebelik sonrası emziren kadınlarda RA gelişim riskinin yüksek olduğu ve bu etkinin PRL yüksekliği ile ilişkili olduğu yorumlanmıştır (116,117). Hastalığın şiddeti daha uzun emzirme periyotları ve daha fazla sayıda çocuk emzirme ile ilişkilendirilmiştir (118). Bu durum PRL düzeyinin dalgalanması ile ilintilendirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında bromokriptin'in post partum indüklenmiş aritriti baskıladığı gösterilmiştir. RA'lı hastalarda postpartum ataklar için verilen bromokriptinin etkisi ise klinik çalışmalarda gösterilememiştir (119,120). Sonuç olarak PRL'nin immunmodulator bir hormon olması RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmesi, hem RA da tiyol disülfid dengesinin bozukluğunu gösteren çalışmada (69), hem de çalışmamızda PRL yüksekliği ile tiyol disülfid dengesinin bozulması oldukça yakın paralellikler oluşturmaktadır. Bu doğrultuda hiperprolaktinemi ve tiyol disülfid dengesinin bozukluğu gelecekte olan araştırmalarda RA etiyopatogenezini daha net anlamada bizlere ipuçları sergilemektedir.

Yapılan bir kaç çalışmada hiperprolaktinemi ile Multiple Sclerosis (MS) hastalığının başlangıcı, relapsı ve anti-myelin oligodendrosit glikoprotein antikorunun salgılanması ile pozitif korelasyon bildirilmiştir (121,122). Hiperprolaktinemisinin periferik immün hücrelerinin anormal immun yanıtını tetiklediği ve MS hastalığına negatif etki ettiği düşünülmektedir (123,124). Sonuç olarak PRL'nin immunmodulator bir hormon olması ve MS'de hastalık başlangıcı ve aktivitesi ile ilişkilendirilmesi, hem MS'de tiyol disülfid dengesinin bozulmasını gösteren çalışmada (74), hem de çalışmamızda PRL yüksekliği ile tiyol disülfid dengesinin bozulması oldukça yakın paralellikler oluşturmaktadır. Bu doğrultuda hiperprolaktinemi ve tiyol disülfid dengesinin bozukluğu gelecekte olan araştırmalarda MS hastalığı etiyopatogenezini anlamada bizlere yol gösterebilmektedir.

Sistemik Lupus Erimatozis (SLE)'de hiperprolaktinemi her iki cinste de %15 ile %33 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda serum PRL seviyelerinin klinik ve serolojik olarak hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (125,126,127). İmmunmodulator ve proinflamatuvar olan

prolaktininin SLE'deki hastalık aktivitesi ile ilişkili bulgulandığının bilgisi ile beraber, yaptığımız çalışmada da yüksek PRL düzeyinin tiyol disülfid dengesini bozması, bizlere sonuç olarak bu doğrultuda SLE'de de tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olacağını ön göstermektedir. Bundan dolayı SLE'de serum tiyol disülfid dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak Hastalığında serum PRL seviyesi ile hastalık aktivitesi, mukozal atrofi derecesi ve serum anti-endomisyal antikor konsantrasyonu ile pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (128). Son yapılan bir çalışmada Çölyak hastalarında glutensiz diyetle 6 aylık takiplerde serum PRL seviyesinin düştüğü bildirilmiş, bununla birlikte eş zamanlı anti transglutaminaz düzeyinin de düştüğü görülmüş, PRL serum seviyesi ile glutensiz diyet arasında direk bağlantı olduğu bildirilmiştir (128). Sonuç olarak PRL'nin immunmodulator ve proinflamatuvar bir hormon olması Çölyak hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmesi, hem Çölyak Hastalığında tiyol disülfid dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmada (83), hem de çalışmamızda PRL yüksekliği ile tiyol disülfid dengesinin bozulması oldukça yakın paralellikler oluşturmaktadır. Bu doğrultuda PRL yüksekliği ve tiyol disülfid dengesinin bozukluğu gelecekte olan araştırmalarda Çölyak Hastalığı etiopatogenezini anlamada bizlere ipuçları sergilemektedir.

Sistemik Sklerozis'li hastalarının %13-59'unda yüksek serum PRL seviyeleri olduğu bildirilmiştir (129). Aynı şekilde PRL serum seviyesi ile deri sklerozisinin ciddiyeti, akciğer ve kardiyovasküler tutulumla dahil pozitif korele olduğu bildirilmiştir (130-132). İmmunmodulator ve proinflamatuvar olan prolaktininin serumda yüksek düzeyde olması ile Sistemik Sklerozis hastalığının ciddiyeti ve organ tutulumu ile ilişkili bulgulandığı bilgisi ve bununla beraber yapmış olduğumuz çalışmada yüksek PRL düzeyinin tiyol disülfid dengesini bozması bizlere sonuç olarak bu doğrultuda Sistemik Sklerozis hastalığında tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olacağını ön göstermektedir. Bundan dolayı Sistemik Sklerozis Hastalığında serum tiyol disülfid dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peripartum Kardiyomiyopati hastalığının patofizyolojisinde kanıtlar PRL'nin aktif rolü olduğunu desteklemektedir. Artmış oksidatif stres 16 -kDa PRL artışına neden olarak kardiyak vaskülariteyi ve kardiyak hücre metabolizmasını bozarak

sistolik kalp yetmezliğine sebep olmaktadır (133,34). Son yapılan çalışmalarda dopamin agonistleri ile yapılan tedavide Peripartum Kardiyomiyopati hastalığının dramatik olarak iyileştirdiğine dair sonuçlar umut vaat etmektedir (135,136-138). Dopamin agonistleri ile Peripartum Kardiyomiyopati hastalığının tedavisinde PRL serum seviyesinin düşmesi sonucu PRL'nin oksidatif etkileri olan proinflamatuvar ve otoimmün etkilerinin baskılandığı anlaşılmaktadır. Peripartum Kardiyomiyopati hastalığında etiolojide aktif PRL rolü ve oksidatif stres doğrudan çalışmamızdaki Prolaktinomalı hastalardaki oksidatif stresin bir çeşidi olan tiyol disülfid denge bozukluğunu doğrulamakta olduğunu kolaylıkla düşündürmektedir. Peripartum Kardiyomiyopati hastalığındaki PRL'nin aktif rolü ve oksidatif stress bulguları ile özel olarak tiyol disülfid dengesinin de bozulmuş olduğunu kolay bir şekilde ön görebiliriz. Bundan dolayı Peripartum Kardiyomiyopati hastalığında özel olarak da tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olduğunu gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peripartum Kardiyomiyopati (133, 134), Romatoid Artrit (115) ve Sistemik Lupus Eritematozis (125, 126, 127) hastalıklarının PRL serum düzeyleri ile hastalık aktiviteleri arasında önemli bir ilişki bulunduğundan kadın hastalara post partum dönemde emzirmeleri noktasında teşvik edilmemeleri önerilmektedir (92). PRL hormonunun immunmodulatör ve dolayısıyla proinflamatuvar özellikleri nedeni ile bu varsayım önerilmektedir. Bu yönden çalışmamızdaki PRL yüksekliği ile tiyol disülfid dengesinin bozukluğu PRL'nin salt endokrin işlevi olan bir hormon olmaktan öte olduğunu düşündürmektedir.

PRL hormonu ile otoimmünite arasındaki ilişki genetik arkaplan ile de ileri sürülmektedir (139,140). PRL hormonunun genetik kodunun 6.kromozomun kısa kolunda HLA-DRB1 bölgesine yakın olması immun aracılı hastalıkları ile ilişkisini güçlendirmektedir (141). Gelecekte olan çalışmalarda PRL hormonunun immunmodulator etkisinin otoimmün hastalıklardaki rolünün daha kesin sonuçlarının elde edilmesi için deneysel ve daha geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu bağlamda gelecek çalışmalarda PRL hormonu salt bir endokrin hormonu olarak anlaşılmamakla kalmayıp bu hormonunun otoreaktiteyi artırıcı ve dolayısıyla oksidatif yükü de artırıcı özelliklerinin daha net olarak anlaşılacağı ön görülmektedir. Çalışmamızdaki yüksek PRL düzeyi ile tiyol disülfid dengesinin oksidatif yöne kayması ve yüksek PRL hormon düzeyi ile daha önce belirttiğimiz

otoimmün hastalıkların (115,125,126,127,128,134) ilişkilendirilmesinin sonucu çalışmamızı dolaylı olarak güçlü kılmaktadır.

Çalışmamızda prolaktinomali hastalarda yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı kontrol grubuna göre açlık kan şekeri (AKŞ) ($p=0,311$), Homa - IR skoru ($p=0,318$), vücut kitle indeksi (VKİ) ($p=0,556$), bel çevresi ($p=0,278$), serum lipid düzeyleri (LDL $p=0,23$, total kolesterol $p=0,18$, trigliserit $p=0,19$, HDL ($p=0,32$), sedim ($p=0,213$), C - reaktif protein (CRP) ($p=0,204$) düzeyleri arasında ($p>0,05$) anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu bulgularla prolaktinomali hastalarımızda DM (AKŞ, Homa-IR Skoru, Bel Çevresi ve VKİ) ve Kardiyovasküler morbidite (DM ve Obezite riski, Lipid düzeyleri) riskleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna göre artmış komorbidite riskini özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından (DM, dislipidemi ve obezite) bu nedenle bulgulamadık. Literatürde ise yüksek serum PRL düzeyinin tüm çalışmalarda olmasa da kötü sağlık sonuçlarının gösterildiği çalışmalar olmuştur (142). İskoçya, Birleşik Krallık'ta 1988 ile 2014 yılları arasında hiperprolaktinemi hastalarının morbidite ve mortalite sonuçları üzerine yapılmış bir retrospektif karşılaştırmalı kohort çalışması yayınlandı. Bu çalışmanın adı PROLEARS çalışması olarak adlandırılmıştır. PROLEARS çalışması ile ilgili kısa bilgiler şöyle idi; 1024 hiperprolaktinemi tanısı (pitüitar adenomlu 331, ilaca bağlı hiperprolaktinemi 598, hipotiroidizme sekonder 79 hiperprolaktinemi, idiyopatik hiperprolaktinemi 196) ile takip edilen hastalar ile buna karşılık 5888 karşılaştırmalı kohort grubundan hasta ile yapılmıştır. PROLEARS çalışmasında hiperprolaktinemi hastalar makroadenomlu, mikroadenomlu, ilaç indüksiyonlu hiperprolaktinemi, hipotiroidizm ile ilişkili hiperprolaktinemi ve idiyopatik hiperprolaktinemi tanıları ile ayrı ayrı gruplar halinde komorbiditeleri ve mortaliteleri karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir (142). PROLEARS çalışması sonucunda hiç bir hiperprolaktinemi hasta grubunda meme kanseri dahil tüm kanser türlerinde herhangi bir risk artışı saptanamamıştır. Hem mikroadenomlu hem de makroadenomlu hasta gruplarında diyabet, kardiyovasküler hastalık, kemik kırıkları ve infeksiyon riskinde artış olduğu raporlanmamıştır. Bununla birlikte mortalite riskinde makroadenomlu ve ilaç indüksiyonlu hiperprolaktinemi grubunda artış olduğu raporlanmıştır. PROLEARS çalışmasında mortalite riski artmış

makroprolaktinemili ve ilaç indüksiyonlu hiperprolaktinemi gruplarında mortalite nedenlerinin hiperprolaktinemi ile direkt ilişkili olmadığı belirtilmişti. PROLEARS çalışmasında hastaların yalnızca kayıtlı arşiv bilgilerinden ulaşıldığı, hastaların ek morbidite ve mortalite nedenlerinin ayrıntılı olarak bilinmediği belirtilmişti. Yaptığımız çalışmada prolaktinomali hasta grubu ile kontrol grubu arasında diyabet, dislipidemi ve obezitede anlamlı risk artışı saptanmadığına dair bulgularımız PROLEARS çalışmasındaki verilerini destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ile PROLEARS çalışmasının sonuçları paralellik göstermektedir.

Hiperprolaktineminin osteoporoz riskinde artışa neden olduğu bir genel bilgi olarak bilinmesine rağmen, PROLEARS retrospektif kohort çalışmasında tüm hiperprolaktineminin alt gruplarında diğer sağlıklı kontrol grubuna göre kemik kırıklarında risk artışı olmadığı belirtilmişti. Hem kendi çalışmamızda hem de retrospektif olan PROLEARS çalışmasında hiperprolaktinemili hastalarda hiperprolaktineminin uzun sürmeden tedavi edildiği ön görülürse, yüksek PRL düzeyinin metabolizmaya kronik etkileri ile olumsuz sonuçları üzerine yorum yapmanın zor olduğu görülmektedir. Bununla birlikte deneysel hayvan modelleme çalışmaları ile uzun süreli yüksek PRL düzeyinin daha net olumsuz sonuçlarına varabilmek mümkün görülebilmektedir. Her ne kadar PROLEARS çalışmasındaki yüksek PRL düzeyi ile artmış morbidite ve mortalite riskinin olmadığı gösterilmemişse de, çalışmamızdaki prolaktinomali hastalarda tiyol-disülfid dengesinin bozulduğunun yüksek düzeyde ilişkili gösterilmesi, hiperprolaktineminin metabolizmaya olan uzun süreli kronik etkilerinin olumsuz sonuçlarını ön görebilmek açısından tiyol disülfid dengesi bizlere oldukça yardımcı olabileceği görülebilmektedir. Bu bağlamda zaten tiyol disülfid dengesinin bozulmuş olarak gösterildiği hastalıklarda (65-91) geniş yelpazede uzun süreli bu denge bozukluğunun kronik olumsuz sonuçlarını açıklayabilmektedir.

Çalışmamıza yeni tanımlı prolaktinoma ve PRL düzeyi 100 ng/dL üzerinde olan ve dopamin agonisti ilaç almamış özgeçmişinde hastalık öyküsü olmayan ancak 30 hasta katılmıştı. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın eksik yönünü göstermektedir. Bununla birlikte araştırdığımız prolaktinomali hastalardaki tiyol-disülfid dengesinin bozulması yüksek düzeyde spesifik ve sensitif (Disülfid 15,7 ve üzeri için prolaktinomu %96,7 sensitif %100 spesifik, %ss/sh3,64 ve üzeri için

prolaktinmayı %96,7 sensitif %100 spesifik olarak predikte etmesi) sonuçları ile çalışmamızı güçlü kılmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızdaki yüksek serum PRL düzeyi ile tiyol-disülfid denge bozukluğunun yüksek düzeyde ilişkili bulunması bizlere yeterli kanıt düzeyi oluşturduğunu göstermektedir. Yine de geniş çaplı daha çok sayıda prolaktinomali hastalarda tiyol-disülfid dengesinin bakılmasına genel kabul edilebilir bir doğrulama için gereklidir.

Çalışmamızla prolaktinomali hastalardaki tiyol disülfid dengesinin bozukluğunu bulgulamamız ve bu konuda destekleyici verilerle açılacağı kanıtlarımız, gelecekte daha birçok hastalığın patofizyolojisinde tiyol disülfid dengesi araştırılmasına yol açacağını düşünmekteyiz. Bu anlamda gelecek çalışmalarında birçok hastalıkta henüz araştırılmamış olan tiyol disülfid dengesinin bakılmasına, bu hastalıkların etiopatogenezini daha iyi anlamak için ihtiyaç olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, Prolactinoma, page 2886 - 2890, 2012
- [2] Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, An-sorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA 2006 Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non- functioning pituitary macroadenoma. Clin Endocrinol (Oxf) 65: 524 –529
- [3] Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH 2000 Risperidone- associated hyperprolactinemia. Endocr Pract 6:425–429
- [4] Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, Schlechte JA 2009 Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. Pharmacogenet Genomics 19:373–382
- [5] Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA 2008 Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. J Clin Psychopharmacol 28:686–690
- [6] Molitch ME 2005 Medication-induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc 80: 1050–1057
- [7] Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB 1985 Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. Obstet Gynecol 65:506 –510
- [8] Clinical Practice Guideline Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, and John A. H. Wass
- [9] Misra M, Papakostas GI, Klibanski A 2004 Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. J Clin Psychiatry 65:1607–1618

- [10] Meltzer HY, Fang VS 1976 Serum prolactin levels in schizophrenia-effect of antipsychotic drugs: a preliminary report. In: Sachar EJ, ed. Hormones, behavior, and psychopathology. New York: Raven Press
- [11] Bonert VS, Melmed S 2006 Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:408–412
- [12] Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG, 1977. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 296:589 – 600
- [13] Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG 2007 Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 37:552–557
- [14] McKenna TJ 2009 Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:466–469
- [15] Gibney J, Smith TP, McKenna TJ 2005 The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3927–3932
- [16] Lu ML, Shen WW, Chen CH 2008 Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1978 –1981
- [17] Lim VS, Kathalia SC, Frohman LA, 1979, Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 48:101–107
- [18] Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA 1980 Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 50:846–852
- [19] Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro Jr R, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nobrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD 2008 Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 31:436–444

- [20] Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A 2000 Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3053–3057
- [21] Corenblum B, Donovan L 1993 The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 59:671– 673
- [22] Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, Bianchi M, Parazzini F, Crosignani PG 1998 Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 58:69 –73
- [23] Berinder K, Stackenas I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL 2005 Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:450 – 455
- [24] Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS 2005 Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:26 –31
- [25] Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS 2009 Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2428 –2436
- [26] Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A 2006 Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27:485–534
- [27] Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A 2001 Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5256 –5261
- [28]. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K 2008 Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4721– 4727
- [29] Melmed S 2003 Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 112:1603–1618

- [30] Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G 2003 Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349:2023–2033
- [31] Klibanski A 2009 Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab* 94:2247–2249
- [32] Webster J, Piscitelli G, Polli A, D’Alberton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L’Hermite M, Ciccarelli E 1992 Dose dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:534–541
- [33] Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A 1999 Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522
- [34] De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Di Somma C, Orio F, Tauchmanova’ L, Lombardi G, Colao A 2004 Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 89:621–625
- [35] Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G 2004 Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1704–1711
- [36] De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A 2006 The treatment with cabergoline for 24 months normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 307–313
- [37] Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J 1995 [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double blind study]. *Presse Med* 24:753–757

- [38] Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF 1994 A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331:904–909
- [39] Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E 2007 Dopamine agonists and the risk of cardiac valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29–38
- [40] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G 2007 Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39–46
- [41] Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S 2008 Medical therapy for clinically non functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 15:905–915
- [42] Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M 2002 Surgical treatment of prolactin secreting pituitary adenomas: early results and long term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3180 – 3186
- [43] Brada M, Jankowska P 2008 Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:263–275, xi
- [44] Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB 2005 Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3089 –3099
- [45] Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM 2006 Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 155:523–534
- [46] Popadiæ A, Witzmann A, Buchfelder M, Eiter H, Komminoth P 1999 Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 51:47–54; discussion 54–55
- [47] Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP 2006 Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 7:518–520
- [48] McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, Braund WJ, Little NS, Cook RJ, Grossman AB, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ 2009 Low O6-methylguanine- DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:226–233

- [49] Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, Hagen C, Andersen M, 2009, Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol* 161:631–637
- [50] Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Uribe H, Penagos LC, Ortiz LD, Fadul CE 2007 Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol* 38:185–189
- [51] Rigg LA, Lein A, Yen SS 1977 Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 129:454 – 456
- [52] Molitch ME 2006 Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:99 –116, vi
- [53] Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J 1983 Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 146:935–938
- [54] Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y, Hori T 2010 Individualized high- dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2672–2679
- [55] Bronstein MD 2005 Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31–38
- [56] Webster J 1996 A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14:228 –238
- [57] Cremers CM, Jakob U: Oxidant sensing by reversible disulphide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288:26489–26496.
- [58] Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2 Suppl.):653S–69S.
- [59] Serbest Oksijen Radikalleri Antioksidanlar ve Kırık İyileşmesi Ali Said DURMUŞ, *Emine ÜNSALDI*Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE.

- [60] Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050>
- [61] Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47(10):1329–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.021>.
- [62] Dean RT, Fu S, Stocker R, et al: Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1–18.
- [63] Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 28 2006;71(5):551–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.044>.
- [64] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022>.
- [65] *Clin Biochem.* 2014 Dec;47(18):326-32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026. Epub 2014 Oct 7. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Erel O1, Neselioglu S2
- [66] Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;15(12):8890–903. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15128890>.
- [67] Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(4):495–509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.029>.
- [68] Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74(3):787–96. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1423>.
- [69] Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47(6):353–8.
- [70] Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/ cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in

- chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34(3–4):231–7.
<http://dx.doi.org/10.1159/000342627>.
- [71] Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis* 2004;25(10–11):1522–9.
<http://dx.doi.org/10.1002/elps.200305848>.
- [72] Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005;233(1–2):145–62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.012>.
- [73] Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2013;62:13–25.
- [74] Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(1):19–30.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10571-012-9867-6>.
- [75] Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules* 2014; 19(3):3327–44. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules19033327>.
- [76] I. Ates, M. Kaplan, M. Yuksel et al., “Determination of thiol/ disulfide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation,” *Endocrine*, vol. 51, no. 1, pp. 47–51, 2016.
- [77] B. Elmas, M. Karacan, P. Dervişoğlu et al., “Dynamic thiol/ disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory- cardiovascular markers,” *Anatolian Journal of Cardiology*, vol. 18, no. 5, pp. 361–369, 2017.
- [78] R. S. Patel, N. Ghasemzadeh, D. J. Eapen et al., “A novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease,” *Circulation*, vol. 133, no. 4, pp. 361–369, 2016.
- [79] İ. Ateş, N. Ozkayar, M. Altay et al., “Is disulfide/thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension?,” *Clinical and Experimental Hypertension*, vol. 38, no. 2, pp. 150–154, 2016.

- [80] M. Smith, R. Hunter, N. Stellenboom et al., “The cytotoxicity of garlic related disulfides and thiosulfonates in WHCO1 oesophageal cancer cells is dependent on S-thiolation and not production of ROS,” *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1860, no. 7, pp. 1439–1449, 2016.
- [81] D. E. Wilcken and V. J. Gupta, “Sulphur containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to homocysteine and cysteine-homocysteine mixed disulfide,” *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 9, no. 4, pp. 301–307, 1979.
- [82] S. Gumusyayla, G. Vural, H. Bektas et al., “A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer’s disease: dynamic thiol-disulfide homeostasis,” *Acta Neuropsychiatrica*, vol. 28, no. 6, pp. 315–320, 2016
- [83] M. Kaplan, I. Ates, M. Yukseletal., “Thiol/disulfidehomeostasis in celiac disease,” *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, vol. 8, no. 2, pp. 120–126, 2017.
- [84] A. V. Ivanov, V. V. Alexandrin, A. A. Paltsyn et al., “Plasma low molecular weight thiol/disulfide homeostasis as an early indicator of global and focal cerebral ischaemia,” *Redox Report*, vol. 22, no. 6, pp. 460–466, 2017.
- [85] E. Simsek, O. Erel, C. K. Bicerm, and A. Çarlıoglu, “A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulfide homeostasis,” *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 136, no. 11, pp. 1180–1183, 2016.
- [86] S. Ozler, O. Erel, E. Oztas et al., “Serum thiol/disulfide ho- meostasis in preeclampsia,” *Hypertension in Pregnancy*, vol. 34, no. 4, pp. 474–485, 2015.
- [87] S. Eroglu, I. Haskul, V. Aziz et al., “Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with Uterine Myoma,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 216, pp. 24–26, 2017.
- [88] H. M. Sagdik, F. Ucar, M. Tetikoglu et al., “Investigation of dynamic thiol-disulfide homoeostasis in age-related cataract patients with a novel and automated assay,” *International Ophthalmology*, vol. 38, no. 2, pp. 655–661, 2018.

- [89] U. Koc, S. Tan, A. G. Ertem et al., “Evaluation of thiol disulfide homeostasis in radiation workers,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 93, no. 7, pp. 705–710, 2017.
- [90] I. H. Altıparmak, M. E. Erkuş, H. Sezen et al., “The relation of serum thiol levels and thiol/disulfide homeostasis with the severity of coronary artery disease,” *Kardiologia Polska*, vol. 74, no. 11, pp. 1346–1353, 2016.
- [91] Hindawi *Cardiology Research and Practice* Volume 2018, Article ID 9042461, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9042461> Research Article Thiol/Disulfide Balance in Patients with Familial Hypercholesterolemia Ozgur Simsek, Ayse Çarlıoğlu Murat Alısk, Efe Edem, and Cemile Koca Biçer.
- [92] Prolactin and Autoimmunity Vania Vieira Borba, Gisele Zandman - Goddard and Yehuda Shoenfeld, published :12 Feb. 2018 doi:10.3389/fimmu.2018.00073
- [93] Perricone R, Perricone C, Shoenfeld Y. Autoimmunity: when the immune system becomes the self-ish giant. *Autoimmun Rev* (2011) 10(10):575–6. doi:10.1016/j.autrev.2011.05.003
- [94] Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* (2016) 52(2):205–12. doi:10.4415/ann_16_02_12
- [95] Krasselt M, Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol* (2017) 11:1–16. doi:10.1007/s12016-017-8631-6
- [96] Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* (2007) 6(8):537–42. doi:10.1016/j.autrev.2006.10.005
- [97] Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* (2007) 6(6):366–72. doi:10.1016/j.autrev.2006.10.001
- [98] Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* (2007) 1109:385–400. doi:10.1196/annals.1398.044
- [99] Thoreau E, Petridou B, Kelly PA, Djiane J, Mornon JP. Structural symmetry of the extracellular domain of the cytokine/growth hormone/prolactin receptor

- family and interferon receptors revealed by hydrophobic cluster analysis. *FEBS Lett* (1991) 282(1):26–31. doi:10.1016/0014-5793(91) 80437-8
- [100] Jeganathan V, Peeva E, Diamond B. Hormonal milieu at time of B cell activation controls duration of autoantibody response. *J Autoimmun* (2014) 53:46–54. doi:10.1016/j.jaut.2014.02.007
- [101] Anaya JM, Shoenfeld Y. Multiple autoimmune disease in a patient with hyperprolactinemia. *Isr Med Assoc J* (2005) 7(11):740–1.
- [102] Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* (2002) 1(6):360–4. doi:10.1016/S1568-9972(02)00081-2
- [103] Pereira Suarez AL, Lopez-Rincon G, Martinez Neri PA, Estrada-Chavez C. Prolactin in inflammatory response. *Adv Exp Med Biol* (2015) 846:243–64. doi:10.1007/978-3-319-12114-7_11
- [104] Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers proinflammatory immune responses in peripheral immune cells. *Eur Cytokine Netw* (2004) 15(2):99–104.
- [105] Buckley AR. Prolactin, a lymphocyte growth and survival factor. *Lupus* (2001) 10(10):684–90. doi:10.1191/096120301717164912
- [106] Kochendoerfer SK, Krishnan N, Buckley DJ, Buckley AR. Prolactin regulation of Bcl-2 family members: increased expression of bcl-xL but not mcl-1 or bad in Nb2-T cells. *J Endocrinol* (2003) 178(2):265–73. doi:10.1677/joe.0.1780265
- [107] Saha S, Gonzalez J, Rosenfeld G, Keiser H, Peeva E. Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction. *Arthritis Rheum* (2009) 60(6):1743–52. doi:10.1002/art.24500
- [108] Tomio A, Schust DJ, Kawana K, Yasugi T, Kawana Y, Mahalingaiah S, et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunol Cell Biol* (2008) 86(7):616–21. doi:10.1038/icb.2008.29
- [109] Mackern-Oberti JP, Jara EL, Riedel CA, Kalergis AM. Hormonal modulation of dendritic cells differentiation, maturation and function: implications for the initiation and progress of systemic autoimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* (2017) 65(2):123–36. doi:10.1007/s00005-016-0418-6

- [110] Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunol Lett* (2005) 101(2):123–43. doi:10.1016/j.imlet.2005.05.014
- [111] Buskila D, Berezin M, Gur H, Lin HC, Alosachie I, Terryberry JW, et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* (1995) 8(3):415–24. doi:10.1006/jaut.1995.0033
- [112] Krause I, Blumenfeld Z, Malchinsky M, Cohen S, Blank M, Eldor A, et al. Anti-endothelial cell antibodies in the sera of hyperprolactinemic women. *Lupus* (1998) 7(6):377–82. doi:10.1191/096120398678920316
- [113] De Bellis A, Colao A, Pivonello R, Savoia A, Battaglia M, Ruocco G, et al. Antipituitary antibodies in idiopathic hyperprolactinemic patients. *Ann N Y Acad Sci* (2007) 1107:129–35. doi:10.1196/annals.1381.014
- [114] *Endocr Res.* 2016 Nov;41(4):343-349. Epub 2016 Apr 4. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. Ates I1, Altay M1, Yilmaz FM2,3, Topcuoglu C2, Neselioglu S3, Erel O3, Yilmaz N1.
- [115] Fojtikova M, Tomasova Studynkova J, Filkova M, Lacinova Z, Gatterova J, Pavelka K, et al. Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage. *Clin Exp Rheumatol* (2010) 28(6):849–54.
- [116] Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Genet Specif Med* (2002) 5(4):28–37.
- [117] Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* (2004) 50(11):3458–67. doi:10.1002/art.20621
- [118] Whyte A, Williams RO. Bromocriptine suppresses postpartum exacerbation of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* (1988) 31(7):927–8. doi:10.1002/art.1780310717
- [119] Figueroa F, Carrion F, Martinez ME, Rivero S, Mamani I, Gonzalez G. [Effects of bromocriptine in patients with active rheumatoid arthritis]. *Rev Med Chil* (1998) 126(1):33–41.

- [120] Salehi M, Sadeghihaddadzavareh S, Nasri P, Namdarigharaghani N, Farajzadegan Z, Hajalikhani M. The role of bromocriptine in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* (2013) 16(6):662–6. doi:10.1111/1756-185x.12015
- [121] Azar ST, Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis. *Endocr Res* (1999) 25(2):207–14. doi:10.1080/07435809909066142
- [122] Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Role of prolactin in B cell regulation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* (2014) 269(1–2):76–86. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.02.007
- [123] Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun Rev* (2015) 14(3):223–30. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.005
- [124] Costanza M, Pedotti R. Prolactin: friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? *Int J Mol Sci* (2016) 17(12):2026. doi:10.3390/ijms17122026
- [125] Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* (2001) 10(8):554–61. doi:10.1191/096120301701549688
- [126]. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus – association with disease activity. *J Rheumatol* (2001) 28(10):2216–21.
- [127] Cardenas-Mondragon G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I, Goffin V, Leanos-Miranda A. Elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *J Rheumatol* (2007)34(7):1514–21.
- [128] Delvecchio M, Faienza MF, Lonero A, Rutigliano V, Francavilla R, Cavallo L. Prolactin may be increased in newly diagnosed celiac children and adolescents and decreases after 6 months of gluten-free diet. *Horm Res Paediatr* (2014) 81(5):309–13. doi:10.1159/000357064
- [129] Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, Vera-Lastra O, Navarro C. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* (2011) 40(1):50–9. doi:10.1007/

s12016-009-8185-3

- [130] Straub RH, Zeuner M, Lock G, Scholmerich J, Lang B. High prolactin and low dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in patients with severe systemic sclerosis. *Br JRheumatol* (1997) 36(4):426–32. doi:10.1093/rheumatology/36.4.426
- [131] La Montagna G, Baruffo A, Pasquali D, Bellastella A, Tirri G, Sinisi AA. Assessment of pituitary gonadotropin release to gonadotropin releasing hormone/thyroid stimulating hormone stimulation in women with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* (2001) 40(3):310–4. doi:10.1093/rheumatology/40.3.310
- [132] Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestations and activity. *Z Rheumatol* (2002) 61(6):703–9. doi:10.1007/s00393-002-0413-7
- [133] Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* (2013) 108(4):366. doi:10.1007/s00395-013-0366-9
- [134] Karaye KM, Henein MY. Peripartum cardiomyopathy: a review article. *Int J Cardiol* (2013) 164(1):33–8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.069
- [135] Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* (2017) 38(35):2671–9. doi:10.1093/eurheartj/ehx355
- [136] Melo MA, Carvalho JS, Feitosa FE, Araujo Junior E, Peixoto AB, Costa Carvalho FH, et al. Peripartum cardiomyopathy treatment with dopamine agonist and subsequent pregnancy with a satisfactory outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet* (2016) 38(6):308–13. doi:10.1055/s-0036-1584567
- [137] Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. *Eur Heart J* (2017) 38(35):2680–2. doi:10.1093/eurheartj/ehx428
- [138] Horn P, Saeed D, Akhyari P, Hilfiker-Kleiner D, Kelm M, Westenfeld R. Complete recovery of fulminant peripartum cardiomyopathy on mechanical

circulatory support combined with high-dose bromocriptine therapy. *ESC Heart Fail* (2017) 4:641–4. doi:10.1002/ehf2.12175

- [139] Parada-Turska J, Targonska-Stepniak B, Majdan M. [Prolactin in connective tissue diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* (2006) 60:278–85.
- [140] Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res* (2017) 65(1):82–98. doi:10.1007/s12026-016-8817-7
- [141] Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K, Eyre S, Barton A, et al. Replication of associations of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* (2016) 68(7):1603–13. doi:10.1002/art.39619
- [142] *Endocr Connect.* 2017 Nov;6(8):580-588. doi: 10.1530/EC-17-0171. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. Soto Pedre E1, Newey PJ2,3, Bevan JS4, Leese GP2,3.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
ERZURUM VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ERZURUM BÖLGE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

16/04/2018 16:53 - 37732058 - 514.10 - E.7813



06067219271

Sayı : 37732058-514.10
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın As. Dr. Murat FİLİZ
Erzurum BEAH İç Hastalıkları Kliniği

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz S.B.Ü Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde Gerçekleştirilmesi Düşünülen "Prolaktinoma'da Thiol - Disulfid Dengesi" başlıklı Erzurum BEAH KA EK 2018/08-49 Karar nolu Uzmanlık Tezi/Prospektif Gözlemsel Araştırma: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç (3) ay içerisinde bildirilmesine 16.04.2018 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Atatürk mah. Çatyolu Cad. yakutiye/erzurum
Faks No:04422326405

e-Posta:selcuk.yagan@saglik.gov.tr İnt.Adresi: yaganselcuk25@gmail.com

Bilgi için: Selçuk YAĞAN
Unvan: TIBBİ SEKRETER

Telefon No:0442 232 55 55

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden e2ddf088-06d3-463e-81d1-26d31f69857e kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.