

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA ARTMIŞ PLAZMA
PARATHORMON İLİŞKİLİ PEPTİD DÜZEYİ VE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLİŞKİSİ**

Dr. Arzu OKYAR BAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özgür DEMİR**

**ANKARA
2018**

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|--|-----------------------------|
| Adı, Soyadı : Dr. Arzu Okyar Baş | Sınav tarihi: 17/01/2019 |
| Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D. | |
| Tez Danışmanı : Doç. Dr. Özgür Demir | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|---|--|
| Tezin Başlığı: Prolaktinomali Hastalarda Artmış Plazma Parathormon İlişkili Peptid Düzeyi ve Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi | |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi | |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | |

| III. KARAR | |
|---|------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne | |
| <input type="checkbox"/> Reddine | |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu | ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR | |
|---|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız | |


Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU

Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı


Doç. Dr. Özgür DEMİR
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı


Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR
Jüri Üyesi
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

10 yılı aŐkın s¼redir öğrencisi olduğum ve dahil olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi ailesine ve her aŐamada bilgi birikiminden faydalanma ayrıcalığına eriŐtiđim başta çok değerli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim yeleri olmak üzere t¼m Ankara Tıp İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim yelerine,

Beni tez öğrencisi olarak kabul ederek çok mutlu eden; bilgisiyle, sabrıyla ve her aŐamada ki desteğiyle hem abim hem de çok değerli tez danıŐman hocam olan Sayın Doç. Dr. zg¼r DEMİR'e, yoğun poliklinik Őartlarına rağmen çalıŐmamızın s¼rekliliđi için değerli zamanından ayıran değerli uzmanımız Uz. Dr. Murat CİNEL'e,

Tez s¼recinde hiç bir aŐamada yardımını ve sabrını benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiren sevgili eŐim Hakan BAŞ'a, her baŐımız sıkıŐtıđında koŐsulsuz olarak yanımızda olduğunu bildiğimiz ailelerimize, poliklinik hastaları ile iletiŐimimizin sorunsuz olmasında b¼y¼k katkıları olan iŐlerinde çok baŐarılı olduklarına inandığım başta Reyhan Hanım olmak üzere b¼t¼n Endokrin poliklinik sekreterliği ekibine ve son olarak da manevi desteklerinden t¼r¼ sevgili arkadaşlarım Dr. Andelib BABAT¼RK, Dr. Sevinç BALLI, ve Dr. BarıŐ Doğukan IŐIKOđLU başta olmak üzere t¼m değerli arkadaşlarıma teŐekk¼r ederim.

Dr. Arzu OKYAR BAŞ

ÖZET

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA ARTMIŞ PLAZMA PARATHORMON İLİŞKİLİ PEPTİD DÜZEYİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Prolaktinomalar hipofiz bezinde laktotrop hücrelerden köken alan, prolaktin sekrete eden adenomlardır. En sık görülen hipofiz adenomudur. Prolaktinoma kadınlarda amenore, galaktore ve infertilite; erkeklerde ise azalmış libido, jinekomasti ve erektil disfonksiyon ile karakterizedir. Prolaktinomanın ilişkili olduğu ve morbiditeye sebep olan bir diğer faktör ise osteoporozdur. Prolaktinomalı hastalarda osteoporoz etyolojisine yönelik çeşitli hipotezler mevcut olup artmış parathormon ilişkili peptid düzeyi de bunlardan biridir. Bu çalışmada prolaktinin gonadal sistem üzerindeki negatif etkisi dışlanmış, normal gonadal fonksiyona sahip premenapozal kadın ve erkek hastalarda artmış parathormon ilişkili peptid varlığı ve bunun kemik mineral yoğunluğu üzerine olan olası etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, dopamin agonistleri (kabergolin) ile medikal tedavi altında, cerrahi öyküsü olmadan izlenen, gonadal fonksiyonları normal, premenapozal 18-55 yaş arası kadın ve 18-64 yaş arası erkek hastalar olmak üzere toplam 29 hasta kabul edilmiştir. Hastaların prolaktin düzeyi (peg ile), FSH, LH, östrodiol, progesteron, total testosteron, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), serum kalsiyumu, serum fosforu, serum albumini, parathormon düzeyi, alkalen fosfataz düzeyi, 24 saatlik idrar kalsiyumu, serum parathormon ilişkili peptid düzeyleri ile lomber vertebra, femur ve radius kemiklerinden kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda hastaların 19'u (%65,5) kadın hasta olup 10'u (%34,5) erkek hastalardan oluşmaktadır. Medyan yaş 41 (18- 64 yaş) olarak izlenmiştir. Hastaların hiç birinin sistem sorgusunda ve öyküsünde patolojik kırık ya da bilinen osteoporoz öyküsü ve osteoporoz açısından risk faktörü oluşturabilecek ek hastalık mevcut değildir. Tüm hastalar prolaktinoma tanısı ile transsfenoidal cerrahi öyküsü olmadan medikal tedavi altında izlenmektedir. Hiç bir hastanın klinik sorgulamasında hipogonadizm semptom ya da bulgusu olmayıp kadın hastalar için

östradiol $105 \pm 78,4$ pg/ml, progesteron ortalama değeri $4,7 \pm 6$ ng/ml ve erkek hastalarda ortalama total testosteron düzeyi 303 ± 83 ng/ml olarak görülmüştür. Hastaların tamamında tiroid fonksiyon testleri, serum biyokimyasal belirteçleri (serum kalsiyum, serum fosfor, serum kreatinin, serum albumin, serum alkalen fosfataz düzeyi, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve serum parathormon düzeyi normal sınırlarda olarak izlenmiştir.

Osteoporoz gelişiminde olası PTHiP dışı risk faktörleri olan östrojen, progesteron, testosteron ve PTH serum düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğunun gr/cm^2 cinsinden değerinin ilişkisi de değerlendirilmiş olup normal sınırlardaki ilgili parametrelerle kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ya da negatif bir ilişki saptanmamıştır.

Parathormon ilişkili peptid Elisa yöntemi ile çalışılmış olup ilgili kitin standart normal aralığı bulunmaması nedeniyle çalışmanın hasta populasyonu ile aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı popülasyonda da parathormon ilişkili peptid düzeyi çalışılmıştır. Prolaktinoma ile takip edilen hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında PTHiP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,288$). Sağlıklı kontrol grubunda da çalışma grubunda da erkek cinsiyette PTHiP düzeyi kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

PTHiP'nin serumdaki düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (femur için $p = 0,33$, lomber vertebra için $p = 0,389$, radius için: $0,938$).

Tartışma: Literatürde parathormon ilişkili peptid düzeyinin prolaktinomali hastalarda düzeyi artan ve bu hastalarda ortaya çıkan osteoporoz gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olarak bildirildiği çalışmaların aksine; çalışmamızda bu konuyla ilgili olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Prolaktinoma, osteoporoz, parathormon ilişkili peptid, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF INCREASED PLASMA PARATHORMONE RELATED PEPTID LEVEL AND BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA

Introduction: Prolactinoma is prolactin-secreting adenoma originating from lactotropic cells in the pituitary gland and the most common pituitary adenoma. Prolactinomas are characterized by amenorrhea, galactorrhea and infertility in women; and decreased libido, gynecomastia and erectile dysfunction in male patients. Osteoporosis is another cause of prolactinoma associated condition with morbidity. There are various hypotheses for the etiology of osteoporosis in patients with prolactinoma and the increased level of parathormone-related peptide is one of them. The aim of this study is to investigate the presence of increased parathormone-associated peptide and its possible effects on bone mineral density in premenopausal women and men with normal gonadal function, by excluding the negative effect of prolactin on the gonadal system.

Patients and Method: We included 29 patients in to this study; who were premenopausal women aged 18-55 years and men with normal gonadal function aged 18-64 years, followed under medical treatment with no history of transsphenoidal surgery. The level of prolactin (with peg), FSH, LH, estradiol, progesterone, testosterone, thyroid function tests (TSH, sT3, sT4), serum calcium, serum phosphorus, serum albumin, parathormone, alkaline phosphatase, 24-hour urine calcium, serum parathormone related peptide levels and bone mineral density were measured from lumbar spine, femur and radius bones. The data were compared statistically.

Results: In the study group, 19 patients (65.5%) were female and 10 (34.5%) were male. The median age was 41 years (18- 64 years). There was no additional disease associated with osteoporosis in the system query and history of the patients and there was no history of pathologic fracture. All patients with the diagnosis of prolactinoma were under medical treatment without a history of transsphenoidal surgery. None of the patients had symptoms or signs of hypogonadism in their clinical

interrogations, and the mean value of estradiol was 105 ± 78.4 pg / ml and the mean value of progesteron was $4,7 \pm 6$ ng/ml for female patients. The mean total testosterone level was found to be 303 ± 83 ng / ml in male patients. Thyroid function tests, serum biochemical markers (serum calcium, serum phosphorus, serum creatinine, serum albumin, serum alkaline phosphatase level), 24-hour urine calcium and serum parathormone levels were observed in normal range in all of the patients.

The relationship between bone mineral density in gr / cm^2 value and the possible non-PTHrP risk factors in the development of osteoporosis; which are estrogen, progesterone, testosterone and PTH serum levels, were also evaluated. There was no positive or negative correlation between bone mineral density and related parameters in normal limits.

The parathormone-related peptide was studied by the Elisa method, and the parathormone-related peptide level was studied in a healthy population with the same demographic characteristics as the patient population due to the lack of a standard normal range of the relevant kit. There was no statistically significant difference between the patients who were followed up with prolactinoma and the healthy control group in terms of parathormone-related peptide values ($p = 0.288$). In the healthy control group and in the study group, the parathormone-associated peptide level was found to be higher in men than in women ($p < 0.05$).

The relationship between the serum levels of parathormone-related peptide and bone mineral density was evaluated and no statistically significant relationship was observed ($p = 0.33$ for femur, $p = 0.389$ for lumbar vertebrae, for radius: 0.938).

Discussion: Contrary to studies in which the level of parathormone-related peptide has been reported as one of the factors that play a role in the development of osteoporosis in patients with prolactinoma, no significant relationship could be found in this study.

Keywords: Prolactinoma, osteoporosis, parathormone related peptide, bone mineral density

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|-------------|
| KABUL VE ONAY | iii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET..... | iv |
| SUMMARY | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| TABLOLAR DİZİNİ | x |
| KISALTMA DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. AMAÇ | 2 |
| 1.2. HİPOTEZLER..... | 2 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. HİPOFİZ BEZİ..... | 3 |
| 2.1.1. Hipofiz Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi | 3 |
| 2.1.2. Hipofiz Bezi Ön Lob Fonksiyonları | 4 |
| 2.1.2.1. ACTH (Adrenokortikotropik hormon)..... | 4 |
| 2.1.2.2. GH (büyüme hormonu) | 5 |
| 2.1.2.3. PRL (prolaktin) | 5 |
| 2.1.2.4. TSH (tiroid stimule edici hormon), LH (lüteinize hormon) ve FSH (folikül stimule edici hormon): | 5 |
| 2.2. PROLAKTİN | 6 |
| 2.2.1. Prolaktinin Genetik Ve Moleküler Özellikleri | 6 |
| 2.2.2. Prolaktin Reseptörleri | 8 |
| 2.2.3. Prolaktin Sekresyon Fizyolojisi | 9 |
| 2.2.4. Prolaktinin Fizyolojik Etkileri | 11 |
| 2.2.4.1. Laktotropik etkileri..... | 11 |
| 2.2.4.2. Metabolik etkileri ve diğer hormonlara etkisi | 11 |
| 2.2.4.3. Prolaktinin immünolojik etkileri | 11 |
| 2.2.4.4. Prolaktin ve santral sinir sistemi | 13 |
| 2.2.4.5. Prolaktinin kardiyovasküler sistem etkileri..... | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.5. Prolaktin Salınım Bozuklukları | 15 |
| 2.2.5.1. Hipoprolaktinemi | 15 |
| 2.2.5.2. Hiperprolaktinemi | 15 |
| 2.3. PROLAKTİNOMA | 18 |
| 2.3.1. Epidemiyoloji | 18 |
| 2.3.2. Patogenez | 19 |
| 2.3.3. Klinik Bulgular | 19 |
| 2.3.4. Prolaktinoma Tanısı | 21 |
| 2.3.5. Prolaktinoma Tanı Zorlukları | 22 |
| 2.3.6. Prolaktinomada Tedavi | 23 |
| 2.3.6.1. Medikal tedavi | 23 |
| 2.3.6.2. Cerrahi tedavi ve radyoterapi | 24 |
| 2.4. PROLAKTİNOMA, PTHiP VE OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ | 24 |
| 3. MATERYAL-METOD | 30 |
| 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ | 31 |
| 4. BULGULAR | 32 |
| 4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ | 32 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ | 36 |
| 6. KAYNAKLAR | 39 |
| 7. EKLER | 53 |
| EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 53 |
| EK 2. ONAM FORMU | 55 |
| EK 3. HASTA BİLGİ FORMU | 56 |
| EK 4. ETİK KURUL ONAYI | 57 |

TABLolar DİZİNİ

| | <u>Sayfa No:</u> |
|---|------------------|
| Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri | 16 |
| Tablo 2. Prolaktinomaların klinik belirtileri | 20 |
| Tablo 3. Parathormon ilişkili peptid'in bulunduğu bölgeler ve öne sürülen etkileri | 28 |
| Tablo 4. Hasta özellikleri ve sonuçları..... | 33 |
| Tablo 5. Parathormon ilişkili peptidin sağlıklı popülasyonda ve çalışma grubundaki düzeyi..... | 34 |



KISALTMA DİZİNİ

| | | |
|------------------|---|---|
| ACTH | : | Adrenokortikotropik hormon |
| CRH | : | Kortikotropin salgılatıcı hormon |
| DA | : | Dopamin |
| FGF-4 | : | Fibroblast büyüme faktörü |
| FSH | : | Folikül stimule edici hormon |
| GH | : | Büyüme hormonu |
| GHIH | : | Büyüme hormonunu inhibe edici hormon |
| GHRH | : | Büyüme hormonu salgılatıcı hormon |
| GnRH | : | Gonadotropin salgılatıcı hormon |
| hsCRP | : | Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein |
| İL | : | İnterlökin |
| Jak- 2 | : | Janus Kinaz 2 |
| LH | : | Luteinize edici hormon |
| MAP-kinaz | : | Mitojenle aktiflenen protein kinaz |
| MS | : | Multiple skleroz |
| MSH | : | Melanin stimule edici hormon |
| NYHA | : | New York Kalp Cemiyeti |
| OPG | : | Osteoprotegrin |
| Pit-1 | : | Hipofize özgü transkripsiyon faktörü -1 |
| POMC | : | Pro-opiomelanokortin |
| PRL | : | Prolaktin |
| PRLR | : | Prolaktin reseptörü |
| PTHİP | : | Parathormon ilişkili peptid |

| | | |
|--------------|---|--|
| PTHrP | : | Parathormon related peptide |
| Ra | : | Romatoid artrit |
| RANKL | : | Nükleer faktör kappa B reseptör aktivator ligand |
| SLE | : | Sistemik lupus eritamatozis |
| SSS | : | Santral sinir sistemi |
| STAT | : | Sinyal dağıtıcı ve transkripsiyon aktive edici protein |
| Th-1 | : | T helper 1 |
| TRH | : | Tirotropin salgılatıcı hormon |
| TSH | : | Tiroid stimule edici hormon |
| VİP | : | Vazoaktif intestinal peptid |

1. GİRİŞ

Prolaktinomalar hipofiz bezinde laktotrop hücrelerden köken alan, prolaktin sekrete eden adenomlardır [1]. En sık görülen hipofiz adenomudur. Prolaktinoma kadınlarda amenore, galaktore ve infertilite; erkek hastalarda ise azalmış libido, jinekomasti ve erektil disfonksiyon ile karakterizedir [2]. Bu semptomlar prolaktin artışına bağlı gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzeyinin azalması ve buna bağlı olarak FSH- LH salınımının azalması ve sonuç olarak östrojen ve testosteron yapımının azalması sonucu oluşan hipogonadizme bağlıdır. Bu semptomların yanı sıra prolaktinomalı kadın ve erkek hastalarda kemik yıkımının artışı ve azalmış kemik mineral yoğunluğu da gösterilmiştir [3]. Yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğundaki azalma periferik kemiklerde %4-23, axial kemiklerde ise %8-23 olarak görülmüştür. Prolaktinomalı hastalarda osteopeni ilk kez 1980'de gösterilmiş olup yapılan ilk çalışmalarda bu durum prolaktin ilişkili hipogonadizm ile ilişkilendirilmesine rağmen; yakın zamanda yapılan çalışmalarda normal gonadal fonksiyona sahip hastalarda da osteopeni ve kırık insidansında artış olduğu görülmüştür [4, 5].

Parathormon ilişkili peptit malignite kaynaklı hiperkalsemilerle ilişkili önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. Parathormonun aminoterminal ucu ile benzerliği nedeniyle aynı reseptörler (renal ve kemik üzerinden) ile etkileşime girebilir [6]. Birçok tümör dokusunda PTHiP düzeyi artmış olarak saptanmış olmasına rağmen tümör dışı dokularda da PTHiP'e ait mRNA'lar tespit edilmiştir. Bu dokular laktatif meme dokusu, paratioid bezi, hipofiz ve adrenal bezler olarak sayılabilir [7]. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda laktatif meme dokusundan PTHiP sentezlendiği ve serum prolaktin düzeyindeki artış ile PTHiP mRNA düzeyi artışının ilişkili olduğu görülmüş [8]. Masif meme hiperplazisinde PTHiP artışı buna bağlı hiperkalseminin bildirilmesi laktatif olmayan meme dokusunda da PTHiP salgılanıp sistemik dolaşıma verilebileceği ve sistemik etkileri olabileceğini düşündürebilir [9].

Prolaktinomalı hastalarda osteoporoz gelişiminin artmış serum parathormon ilişkili peptit düzeyiyle ilişkisini değerlendiren bir adet çalışma mevcut olup ilgili çalışma 1995 yılında geçirilmiş transsfenoidal cerrahi tedavi sonrası rekürrens

gösteren 45 postmenapozal ve premenapozal kadın ve erkek hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma sonucunda bu hastaların %53'ünde serum PTHiP düzeyinde anlamlı artış gözlenmiş olup bu hastalarda gonadal fonksiyondan ve serum prolaktin düzeyinden bağımsız olarak PTHiP düzeyindeki artışa bağlı kemik mineral yoğunluğunda azalma olmuş olabileceği savunulmuştur [10].

1.1. AMAÇ

Prolaktinoması olan hastalar sıklıkla galaktore ve hipogonadizm ile karşımıza gelmekte olup osteoporoz bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan ve tek başına hipogonadizm ya da prolaktinin direkt etkileri ile açıklanması güç bir durumdur. Bu hastalardaki osteoporoz etiyolojisine yönelik birçok hipotez öne sürülmekte olup artmış parathormon ilişkili peptid ilişkisi bunlardan biridir. Bu konuda yapılmış olan tek çalışmada ise hem menopoz öncesi hem menopoz sonrası hastalar alınmış olup parathormon ilişkili peptid düzeyindeki artış osteoporoz ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen hipogonadizmin osteoporoz üzerine etkisi de dışlanamamıştır [10]. Bu çalışmada prolaktinomalı, geçirilmiş transfenoidal cerrahi öyküsü olmayan, gonadal fonksiyonları normal; premenopozal kadın ve erkek hastalarda medikal tedavi altında iken serum PTHiP düzeyinde anlamlı artış olup olmadığının tespit edilmesi ve bu durumun kemik mineral dansitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.2. HİPOTEZLER

1. Prolaktinomalı hastalarda parathormon ilişkili peptid düzeyi yüksektir.
2. Prolaktinomalı hastalarda görülen osteopeni hastaların gonadal hormon düzeylerinden bağımsız olarak da görülebilmektedir.
3. Prolaktinomalı olgulardaki osteopeninin sebeplerinden biri parathormon ilişkili peptidin kemik metabolizması üzerine olan etkisidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOFİZ BEZİ

2.1.1. Hipofiz Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi

Hipofiz bezi hipotalamik nöroendokrin sistem tarafından hormonal geri bildirim mekanizması ile kontrol edilir. Klasik anatomik terminolojiye göre, hipofiz bezi anterior (veya adenohipofiz), posterior (veya nörohipofiz) ve orta lob olarak üçe ayrılır. Adenohipofizin bileşenleri anterior lob, pars intermedia ve pars tuberalis iken, nörohipofizin ise posterior lob, infundibulum ve median eminensdir [11].

Hipofiz bezi adenohipofizi oluşturan hipofizel plakodun ayrı olarak seçildiği gestasyonun yaklaşık 22. gününde başlar [12]. Embriyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı dokudan oluşur. Stomodeumu örten ve SSS'ne doğru ilerleyen ektoderm ve diensefalonun tabanından gelişen nöroektodermden oluşur.

Faringeal bağırsağın aksına uygun dizilen rostral ektodermal çukur olan stomodeum, tamamen ektoderm ile kaplı primer oral kaviteye dönüşür. Stomodeum yukarda proensefalon, her iki lateralde Meckel kartilajının (1. Brankial ark) maksiller proses çiftleri ve inferiordan ise septum transversumda kardiyojenik alanın çıkıntısı tarafından sınırlandırılır [11].

Bukkofaringeal membranın önünde bulunan faringeal kubbe seviyesinde, orofaringeal ektoderm nöral orijinli hücre elemanlarını içerir. Ön hipofizin öncüsü Rathke kesesi burada gelişir. Dorsal yöndeki ilerleyişle, ilerde kafa tabanına (sfenoid gövdesine) dönüşecek olan mezenşimde, Rathke kesesi nörohipofizinin öncüsü infundibulum ile temas eder [11].

İki öncü oluşumun yaklaşımı ve iletişime geçmesi Rathke kesesinin daha ileri evrimi için çok önemlidir. Nörohipofizin öncü hücreleri kesenin daha fazla farklılaşmasını indüklemektedir. Rathke kesesini döşeyen epitelin nörohipofize bitişik olanı, orta lobu (pars intermedia) oluşturur. Kesenin geri kalan epiteli ise, anterior hipofizi oluşturur.

Bu iki hücre popülasyonu yanyana yerleşerek hipofiz bezini tek bir yapı haline getirirler [11, 12]. Özel transkripsiyon faktörleri tarafından yönlendirilen intrinsik hücrel olaylar, proliferasyon, apoptoz ve terminal gen aktivasyonu dahil olmak üzere, adenohipofizdeki altı hücre popülasyonunun farklılaşmasına neden olur [11].

Son farklılanmayı gerçekleştiren ilk hipofiz hücreleri kortikotropik hücrelerdir, bunu tirotropik, somatotropik, mamotropik ve son olarak gonadotropik hücreler takip eder [13].

2.1.2. Hipofiz Bezi Ön Lob Fonksiyonları

Homeostaz, biyolojik veya kimyasal sistemde gelişen, değişken koşullara azami derecede adaptasyon için verilen reaksiyondur. Homeostaz kavramı çoğu zaman karmaşık çok hücreli organizmalarda sıcaklık, hormon seviyeleri veya kan dolaşımındaki molekül konsantrasyonları gibi fizyolojik parametrelerin düzenlenmesi ile ilişkilidir [14].

Ön hipofiz lobu her biri, her iki cinsiyette de büyüme, metabolizma, homeostaz ve fertilité gibi anahtar fizyolojik olayları yöneten veya doğrudan etkileyen GH, TSH, ACTH, PRL, LH ve FSH hormonlarını salgılar [11].

2.1.2.1. ACTH (Adrenokortikotropik hormon)

Kortikotropik hücreler hipotalamik CRH ile uyarılması sonrası POMC ve ACTH sekrete ederler. POMC aslında melanotropik hücreler için karakteristiktir [15]. İlk kortikotropik hücreler izole adacıklar şeklindeyken; sonraları bezin ventral yüzünde lateralden santrale doğru hücrel ağlar kurularak kümelenmeye başlarlar. Bu hücreler sitoplazmik uzantıları ile birbirleri ve kapiller ağ ile iletişim içindedirler. Kortikotropik hücreler, çeşitli stres ve enflamatuar sinyallere hızla tepki verme ve böbrek üstü bezinden glukokortikoid üretimini uyarabilme yetisine sahiptir. Ayrıca, POMC'yi eksprese eden melanotropik hücreler, melanositler üzerinde etkili melanin üretimini ve dağıtımını modüle eden MSH'yi sentezlerler [11].

2.1.2.2. GH (büyüme hormonu)

GH salgılayan somatotropik hücreler, hipofiz bezi santralinde ve lateralinde hızla kümeleşen küçük izole hücreler olarak ortaya çıkar. GH salınımı ve inhibisyonu, sırasıyla GHRH ve GHIH olan hipotalamik faktörler tarafından kontrol edilir. GH büyüme ve metabolizmayı düzenler [16].

2.1.2.3. PRL (prolaktin)

Mammotropik hücreler, hipotalamik faktörler olan TRH ve DA kontrolü altında PRL salgırlar. Mamotropik hücreler izole değil, bal peteği benzeri yapılar şeklinde organize olurlar. Böyle bir organizasyon, meme bezlerinin aktivitesini sürdürebilmek için yüksek PRL düzeylerinin ve hücreler arasındaki temasların çoğaldığı bir zamanda, laktasyon döneminde en belirgin şekilde görülmektedir [17]. Organizasyon, laktasyondan sonra yaklaşık üç ay boyunca, gebelik hormonlarının etkisi ile değil, emzirme uyarılmasından dolayı devam eder. Ayrıca bu süreç mammotropik hücre sayısındaki artışla değil, daha çok hücrelerin boyutlarındaki artışla ilişkilidir [11].

2.1.2.4. TSH (tiroid stimule edici hormon), LH (lüteinize hormon) ve FSH (folikül stimule edici hormon):

Tirotropik hücreler gonadotropik hücrelerle bazı özellikleri paylaşırlar. Her iki hücre ventral hipofizden kaynaklanır ve yaygın bir α alt birim (α GSU: α glikoprotein subunit) ve hormona özgü α alt birimden oluşan heterodimerik glikoprotein hormonlar salgırlar. İlgili hücre tipinde ürettikleri hormonun transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu sağlamak için hipofiz gelişiminin erken evresinde birbirlerinden ayrılırlar. Tirotropik hücrelerde α GSU ve TSH ekspresyonu, hipotalamik faktör TRH ile uyarılır ve tiroid hormonlarının negatif geri bildiriyle inhibe edilir. TSH, tiroid folikül gelişimini ve tiroid hormon sekresyonunun destekler. Gonadotropik hücreler, LH, FSH ve GnRH terminal farklılaşma belirteçlerinin ifadesi ile olgunlaşan son

anterior hipofiz hücreleridir. LH, FSH ve α GSU ekspresyonu hipotalamik faktör GnRH tarafından düzenlenir. Gonadotropik hücreler cinsel gelişimi indüklemek ve üremeyi sürdürmek için gonadlar üzerinde etkili olan LH ve FSH'ı üretir [11].

2.2. PROLAKTİN

Prolaktin (PRL), anjiyogenez, immün yanıt, osmoregülasyon, üreme davranışı ve laktogenez dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen karmaşık regülasyona sahip bir hormondur [18].

Prolaktin memelilerde ilk kez 1930'larda Oscar Riddle tarafından bulunmuştur [19]. Friesen ve arkadaşlarının 1970'li yıllarda yaptığı insan çalışmalarında da radyoimmunoassay yöntemiyle gösterilerek, önceden sanıldığı gibi aksine büyüme hormonundan farklı bir hormon olduğu kanıtlanmıştır.

Prolaktin, 199 amino asidin dizilimi ile oluşmuş 23 kDa ağırlığında polipeptit yapıda ve içerisinde 3 adet disülfid bağı bulunduran bir hormondur. Postpartum dönemde laktasyonun en temel uyarıcısı olarak; ön hipofiz bezinden salgılanır [20]. Öte yandan; klasik laktogenez fonksiyonundan başka, osmoregülasyonda, homeostazisinde, immün sistemde ve sinir sisteminde pleiotropik etkileri de mevcuttur [21].

2.2.1. Prolaktinin Genetik Ve Moleküler Özellikleri

PRL, ağırlıklı olarak, ön hipofiz bezinin %20-50'sini oluşturan laktotrop hücrelerden salınır. Bunun dışında, lenfositler, deri fibroblastları, beyin dokusu, meme, desidua, prostat ve yağ hücreleri gibi hipofiz bezi dışı kaynaklardan da üretilir [22].

İnsanda 6. kromozomda bulunan, 5'er ekson ve introndan oluşan prolaktin geni, 2 bağımsız promotör bölge tarafından düzenlenir. Hipofiz bezinde transkripsiyon; 1b eksonunun promotöründen başlarken; hipofiz bezi dışı dokularda

kodlayıcı olmayan ayrıca "0" eksonu olarak da adlandırılan 1a eksonu aktiftir [23, 24]. Bu özellik PRL'nin pleiotropik etkileri için çok önemlidir [21]. Hipofiz bezi dışı PRL gen transkripsiyonuyla oluşan mRNA, kodlayıcı olmayan 1a eksonunun varlığı nedeniyle, hipofiz bezindeki PRL mRNA'sından 150 nükleotit daha uzundur [25].

İki promotörün de farklı düzenleyicileri vardır. Pit-1 transkripsiyon faktörü PRL 1b ekson promotörünün temel düzenleyicisidir [20]. PRL gen transkripsiyonunu, Pit-1 ile birlikte, östradiol-östrojen reseptörü ya da Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) kompleksi gibi başka transkripsiyon faktörleri de 1b ekson promotöründen aktive edebilir [26, 27]. Hipofiz bezi dışındaki dokularda 1a eksonunun promotör düzenleyicileri bugüne kadar kapsamlı bir şekilde tanımlanamamakla birlikte, aktivasyonundan cAMP ve protein kinaz A sorumlu tutulur [28].

PRL varyantlarının farklı etkilerinin büyük bir kısmı, PRL mRNA transkripsiyonel düzenlemesi kadar önemli olan, posttranslasyonel modifikasyonuna da bağlıdır. PRL varyantlarının varlığı, bu hormonun bazı pleiyotropik etkilerinden sorumlu olabilir. Bu varyant PRL moleküllerin oluşumunu düzenleyen çeşitli mekanizmalar vardır [21].

PRL'nin Katepsin D-benzeri proteaz ile posttranslasyonel modifikasyon işlemi, 16 kDa'luk fragmanın oluşmasıyla sonuçlanır. PRL' nin 16 kDa'luk varyantı, PRL reseptörlerine olan afiniteleri, 23 kDa'luk nativ PRL formuna göre daha düşüktür. Bununla birlikte, kısa (16 kDa) varyant PRL, kendisi için spesifik bir reseptöre sahip olan endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder [29]. Böylelikle anti anjiyogenik ve anti tümöral etkileri vardır [29-31]. Posttranslasyonel işlemlerde kallikrein ile proteolitik bölünme ile 22 kDa'luk PRL varyantının oluşumuna neden olur. Bu varyantın, şu ana kadar spesifik bir etkinliği tanımlanmamıştır [32].

PRL polipeptidleri biyolojik aktivitelerini azaltan glikozilasyon, fosforilasyon veya deamidasyona uğrarlar. PRL polipeptitleri depolanabilir ve salınımına uğrayabilen dimerler, polimerler ve agregat formlarında bulunabilirler. Bu üç form, nativ PRL'ne göre daha düşük biyolojik aktiviteye sahiptir [33].

2.2.2. Prolaktin Reseptörleri

PRL etkilerinin çeşitliliği, sadece PRL molekülün posttranslasyonel modifikasyonu ile değil, aynı zamanda PRL reseptörlerinin çeşitliliği ile birlikte açıklanabilir. Sınıf I sitokin reseptör ailesinden olan insan PRL reseptörü (PRLR) meme dokusunda, gonadlarda, karaciğerde, böbreklerde, adrenal bezlerde, beyinde, kalpte, akciğerde, hipofiz bezinde, uterusu, çizgili kaslarda, deride ve immün sistem hücrelerinde bulunur. İnsanda PRLR geni 5. kromozomda yerleşik olup 11 ekzondan oluşur. İlk eksonun E1₁'den E1₅'e kadar, her birinin kendine ait doku spesifik promotörleri bulunan, 5 farklı alternatif sahtir. E4-11 ekzonları kodlayan eksonlar iken; E2 eksonu ise kodlanmaz. E11'den itibaren ki sekanslar sadece kısa PRLR formlarında bulunur. Translasyon E3 eksonundan başlar [21].

Alternatif eklenme ve proteaz ile parçalanma gibi posttranslasyonel modifikasyon sonucu çeşitli PRLR izoformları tanımlanmıştır. PRLR'lerinin sık görülen izoformları, tam uzunlukta aktive edici reseptör - uzun form (UF), orta uzunlukta form (OF) ve kısa form (KF)'lardır. Kısa forma (KF) PRLR bağlanma proteini olarak da bilinen, membrana bağlı PRLR'nin proteolitik parçalanması ile oluşan PRLR'nin çözünebilir izoformu da dahildir. Bu PRLR izoformları farklı farklı sitoplazmik alana sahiptir ve belirgin bazı fonksiyonel farklılıklar göstermektedirler [34].

PRLR, transmembran protein reseptörü olup, ligand bağlayıcı hücre dışı ve sinyal iletiminde gerekli sitoplazmik parçaları içerir. PRLR'nin sitoplazmik kısmında prolinden zengin JAK-2 kinaz bağlayıcı bölgesinin bulunduğu BOX-1 alanı mevcuttur.

Sinyal iletiminde, PRL ligandı hücre dışında PRL reseptörü ligand bağlanma bölgesine bağlanır. Ligand-reseptör kompleksi oluşumu ve bunu takiben reseptör dimerizasyonu hücre içi sinyal iletiminin başlangıcını oluşturur. PRLR sitoplazmik bölgesiyle yapısal ilişkideki JAK-2 tirozin kinaz, otofosforilasyonla aktive olur [21]. Her üç PRLR izoformlarının her biri JAK-2 tirozin kinazı aktive edebilir. Ancak bu izoformların kısa formu fosforilasyona uğramaz [35]. JAK-2 tirozin kinaz kısa formu

hariç PRLR izoformlarının sitoplazmik bölgelerindeki tirozin rezidülerini fosforilize eder.

Tirozin rezidülerinin fosforilizasyonu ile aktive olan uzun ve orta uzunluktaki PRLR izoformları STAT proteinine bağlanır. STAT proteinleri (STAT1, STAT3 ve ağırlıklı olarak STAT5), sitokin reseptör sinyal iletiminde en önemli proteinlerdir. STAT proteinleri fosforilize olarak homodimer (iki fosforilize STAT proteini) ya da heterodimer (fosforile STAT proteini, fosforilize olmayan STAT proteini ile bağlanır.) formlarına dönüşürler. STAT dimerleri gama interferon aktivasyon sekanslarına bağlanarak, çok sayıda farklı genin (örn. β -Kazein, β -laktoglobülin, whey asit protein, interferon-düzenleyici faktör-1 and diğerleri) düzenlenmesinin yapıldığı nükleusa geç eder.

PRLR diğer sinyal iletim yollarını da kullanabilir. Reseptörün sitoplazmik bölgesindeki fosforilize tirozinler adaptör proteinler (Shc/Grb2/SOS) için bağlanma noktalarıdır. Adaptör proteinler PRLR'lerini mitoz aktive eden protein kinaz (MAPkinaz) kaskadına bağlar [34, 36].

Uzun PRLR izoformunun aktivasyonu ile hücre proliferasyonu uyarılır. Orta uzunluktaki izoformun aktivasyonu uzun form kadar olmasa da proliferasyonu uyarır. Ancak, PRLR kısa izoformu JAK-2 otoposforilizasyonunu yapamayan heterodimerler oluşturarak, diğer izoformların etkilerini süprese eder [37]. PRLR kısa izoform dominant olarak inhibitör fonksiyonu vardır. Reseptör kompleksinde heterodimerizasyona neden olarak süt protein gen transkripsiyon aktivasyonunu inhibe eder [38, 39].

2.2.3. Prolaktin Sekresyon Fizyolojisi

Hipotalamusun arkuat ve paraventriküler çekirdeğinde üretilen dopamin; PRL sentezinin ve salgısının en temel düzenleyicisidir. Dopamin, aksonal taşıyıcıyla, portal dolaşıma bırakıldığı yer olan median eminensin nöral uçlarına iletilir. Dopamin ön hipofiz bezindeki laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörüne (adenil siklaz bağımlı dopamin reseptörü) bağlanarak PRL salımını inhibe eder. PRL salgısı pulsatil ve

sirkadiyen ritim tarafından düzenlenir. En düşük seviyelerine sabah uyandıktan 2-3 saat sonra ve en yüksek seviyelerine ise uyku sırasında ulaşır [40-42]. PRL serum konsantrasyonu kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ovülasyon sırasında hormon seviyesi artar [43, 44].

Prolaktin sekresyonunu düzenleyen bir çok uyarıcı ve inhibe edici madde mevcuttur. Bazıları laktotrop hücreleri doğrudan etkileyerek, bazıları da hipotalamustaki dopaminerjik nöronlar üzerinden dolaylı olarak etki ederler. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ghrelin, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), anjiyotensin II, estradiol, endojen opioidler, serotonin, vazopresin, nörotensin, bombesin, substans P, oksitosin, nöropeptit Y, galanin ve kalsitonin PRL sekresyonunu uyarabilir [45-48]. Diğer yandan, dopamin gibi noradrenalin, gama amino bütirik asit, serotonin, histamin, somatostatin, ghrelin, kolesistokinin, oreksin-A ve nitrojen oksid de inhibitör etki yaratır [49, 50].

Laktasyon, uyku, stres ve östrojen kullanımından sonra PRL seviyesinin artmasına neden olan faktör henüz tam anlamıyla belirlenememiştir. PRL konsantrasyonu, henüz bilinmeyen bir nedenden ötürü, sağlıklı bireylerde ve gebe kadınlarda, yemekten 1 saat sonra hızlı bir şekilde artarken, bu durum prolaktinomali hastalarda görülmez [21].

Gebelikte, östrojen sekresyonu laktotrop hücrelerin büyümesini ve proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle PRL sekresyonu artar. Gebe kadınlarda hipofiz bezi boyutları 2 katına çıkar ve meme bezlerini postpartum laktasyona hazırlamak için yoğun bir şekilde PRL sekrete eder. Ancak, yüksek östrojen seviyeleri aynı anda, PRL'nin meme bezleri üzerindeki laktotropik etkisini inhibe eder. Bundan dolayı laktasyon doğumdan sonra, östrojen seviyeleri gebelik öncesi seviyelerine indiğinde başlar. Laktasyon döneminde emzirme ile meme başı uyarımıyla kısa süreli PRL salgılanmasına neden olur. Ancak bu ilişki yeteri kadar açık değildir. Emzirmeyle hipotalamusun opioid nöronları uyarılır [51]. Salınan opioidler hipotalamustaki dopamin sekresyonunu azaltarak, laktotropik hücreleri dopaminerjik inhibisyondan kurtarır [52]. Vazopresin, oksitosin ve TRH gibi prolaktin salgılatan faktörlerin de, emzirme refleksinin mekanizmasında yer aldığı ileri sürülmektedir [53, 54].

2.2.4. Prolaktinin Fizyolojik Etkileri

2.2.4.1. Laktotropik etkileri

Gebelik sırasında, estradiol, progesteron, plasental laktojen, insülin ve kortizol ile birlikte PRL mamotropik etki göstererek meme bezi büyümesini ve gelişimini sağlar [55, 56]. Ayrıca, PRL doğum sonrası süt üretimini (laktojenik etki) başlatır ve sekresyonunu (galaktopoetik etki) sağlar [56].

2.2.4.2. Metabolik etkileri ve diğer hormonlara etkisi

PRL gonadların fonksiyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkiler. Gonadlardaki LH ve FSH reseptör duyarlılıklarını azaltarak doğrudan etki eder [34, 57]. Dolaylı olarak da opiyat sistemini uyararak GnRH'ın pulsatil sekresyonunu azaltarak etki eder. Böylelikle, suprese olan LH ve FSH sekresyonu ovulasyonu inhibe eder [58-60]. Hiperprolaktinemi vakalarında bu etkiler nedeniyle hipogonadotropik hipogonadizm gözlenir [21].

Fetal akciğerde alveolar hücrelerden fosfolipid sentezini uyarır [61]. Hepatositlerden lipoprotein lipaz aktivitesini uyarır ve safra salgısının artmasını sağlar [62, 63]. Pankreastan insülin sekresyonunu artırır [64]. PRL adrenal bezlerden steroid hormonların sentezini arttırdığı rapor edilmiştir. Adrenal kortikal hücrelerden androjenlerin, dihidroepiandrostenedionun, kortizolün ve aldeosteronun sekresyonunu artırır [20, 34]. Böbrekten sodyum ve potasyum atılımını azaltır. Böbreğinin dış medullasında Na/K ATPaz aktivitesini uyarır [65]. PRL, sodyum ve klor iyonunun ter ile atılımını arttırırken, bağırsağın tüm bölümlerinde su ve tuz emilimini arttırır [20, 34].

2.2.4.3. Prolaktinin immünolojik etkileri

PRL, lenfositler ve diğer immün hücrelerden de salınır. [66] PRLR'leri T-lenfositlerin, B hücrelerinin ve makrofajların hücre duvarlarında yerleşiktir. Yapısal olarak PRLR'leri GH, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF),

eritropoetin ve interlökin (IL) -2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13 ve IL-15 reseptörlerini içeren sitokin / hematopoetin ailesi ile ilişkilidir [67].

Lenfositler tarafından lokal olarak sentezlenen PRL'nin otokrin ve parakrin etkileri fonksiyonel bir öneme sahiptir. İn vitro insan mononükleer hücre kültürlerinde PRL'nin tek başına lenfosit proliferasyonunu uyaramadığı gösterilmiştir. Ancak; PRL, spesifik olmayan bir mitojen (konkanavalin A) veya antijen sunumu ile aktive olan T lenfositlerin proliferasyonunda yardımcı uyarıcı faktör olarak işlev görür. Periferik mononükleer hücre kültürlerine, PRL'ne karşı nötralizan antikolar eklendiğinde, T-lenfosit proliferasyonunda ve aktivasyonunda önemli ölçüde azalma izlenmiştir [67].

T-lenfositlerdeki PRL reseptörlerinin uyarılması, JAK-2 ve STAT5 proteinlerin fosforilasyonu ile T-bet transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu indükler. Bu etkinin görülmesi için T-hücreleri kültüründe düşük PRL konsantrasyonu gerekmektedir. T-bet, interferon gibi Th1 (T helper 1) tipi sitokinlerin üretimi için anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenle, Th1 lenfositler üzerindeki etkisi ile PRL, T helper hücrelerin etkilerini aktive edebilir ve T-hücre aracılı inflamatuvar süreçlere katılımını uyarabilir [68].

Düşük PRL konsantrasyonunda T-bet uyarılırken, yüksek konsantrasyonda PRL'ne maruziyet tersine, sitokin sinyal supresörü (SOCS) 1 ve 3'ün uyarılması ile STAT5'in fosforilasyonunda inhibisyona ve T-bet transkripsiyonunda azalmaya neden olur. Yüksek PRL konsantrasyonlarının, T helper lenfositlerin proinflamatuvar aktivasyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir [68]. MS ve RA gibi otoimmün hastalıkların çoğunda, gebelik döneminde hastalık şiddetinde hafifleme veya remisyona girme izlenebilir [69, 70]. Bunun sebebi PRL seviyelerinin gebelikte artmış olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Doğumdan 3 ay sonra PRL serum seviyesi gebeliktekenden önemli derecede daha azdır ve hastalıklar bu dönemde genellikle relaps gösterir [71].

Otoimmün hastalıklar orta düzeyde hiperprolaktinemi ile ilişkilidir. RA'da %45, SLE'de %20-30, sklerodermada %59 ve Sjögren sendromunda %46 oranlarında bu ilişki görülmektedir. Bu hastalara PRL seviyelerini azaltacak bromokriptin verildiğinde, hastalıkların seyrini etkilemediği anlaşılmıştır [72]. Bu, immün aracılı

hastalıklarda PRL'nin önemini sorgulatabilir. Öte yandan, belki de PRL, klinik olarak semptomatik hastalık evrelerinden daha ziyade otoimmün reaksiyonların başlangıcından sorumlu tutulabilir [72]. Buna paralel olarak hiperprolaktinemili hastalarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında serum otoantikör düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Buskila ve arkadaşları hiperprolaktinemili kadınların %75,7'sinin serumunda çeşitli otoantikörler saptamıştır [73].

Genellikle; PRL etkisi konsantrasyonuna bağlıdır. İlimli seviyelerde immünstimülatör iken, gebelik döneminde kazanılan yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etki gösterebilir [21].

2.2.4.4. Prolaktin ve santral sinir sistemi

Son zamanlarda özellikle demiyelinizan hastalıklarda SSS onarımında prolaktin etkileri tartışılmaya başlanmıştır. Kimyasal olarak miyelin hasarı yaratılmış farelere, PRL enjeksiyonu sonrası yeniden miyelinizasyonun ortaya çıktığı izlenmiştir. PRL ve GH her ikisi de PRLR'lerini aktive ederek nöral kök hücrelerin migrasyonuna neden olurlar. Her iki hormon aynı zamanda nöral kök hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Ancak sadece prolaktin, glial progenitörler üzerinde proliferatif etkiye sahiptir. Oligodendrositlerin üretilmesi ve SSS'de miyelinizasyonun indüklenmesi için geniş bir kapasiteye sahip oligodendrosit prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu destekler. Bu gözlemler demiyelinizan hastalıkların tedavisi açısından umut vericidir [74-76].

2.2.4.5. Prolaktinin kardiyovasküler sistem etkileri

PRL ve diğer humoral faktörlerle birlikte, primer ve gebeliğe bağlı hipertansiyonun patogenezinde rol oynayabilir [77, 78]. Bu, PRL'nin vazokonstriktif etkileri ile ilgili olabilir. Hayvan deneylerinde intravenöz PRL infüzyonu koroner, mezenterik, renal ve iliak arter çapının daralmasına neden olur [79]. PRL'nin kan seviyeleri, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksektir. Bromokriptinin antihipertansif etkisi, dopaminerjik sistemin ve PRL'nin hipertansiyon

mekanizmalarında rol oynadığını düşündürmektedir [77, 78]. Preeklampside idrarla PRL atılımı belirgin şekilde artar ve bu parametre preeklampsi ve şiddeti için güvenilir bir biyobelirteçtir [80].

PRL ve 16 kDa'luk PRL varyantı peripartum kardiyomiyopati patogeneğinde sorumlu tutulur [81]. PRL'nin 16 kDa'luk varyantı antianjiyogenetik ve proapoptotik faktördür [29, 82]. Hilfiker-Kleiner ve arkadaşları peripartum kardiyomiyopati gelişen dişi farelerde, 16 kDa'luk prolaktin oluşumuna neden olan kardiyak katepsin D üretiminde ve aktivitesinde artışı göstermiştir. PRL'nin bu varyantı kardiyak kapiller ağın bozulmasından ve kardiyomiyopatinin gelişiminden sorumlu olabilir [81]. Vaka düzeyinde peripartum kardiyomiyopati hastalarda, PRL salgılanmasının dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin) ile inhibe edilmesiyle iyileşmeye görülmüştür [83, 84].

PRL'nin erken menopozda, kan basıncını ve arteriyel sertliği etkileyerek hızlanmış aterosklerozda rol oynayabileceğini göstermiştir. Erken menopozal kadınlarda PRL düzeyi, arteriyel kan basıncı ile ve aynı zamanda aortik sistolik ve diyastolik kan basınçları ve aort sertliğinin belirteci olan nabız dalga hızı ile korelidir [85].

Reuwer ve arkadaşlarının araştırmasında, akut miyokard enfarktüsli hastalarda, prolaktinin sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynadığını gösteren, high sensitive C reaktif protein (hsCRP) düzeyi ile PRL'nin serum konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi göstermektedir [86].

Kronik kalp yetmezliğinde en yaygın görülen hormonal değişiklik, artmış PRL serum seviyeleridir [87]. Kronik kalp yetmezliği, PRL seviyelerinin prognostik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Parissis ve arkadaşları PRL düzeylerinin New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflaması ile aynı zamanda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması ve plazma B-tipi natriüretik peptid düzeyinin artması ile anlamlı derecede korele olduğunu göstermiştir [88].

Öte yandan Landberg ve arkadaşlarının kronik kalp yetmezlikli 462 yaşlı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, PRL plazma konsantrasyonunun seviyesi ile

kardiyovasküler mortalite veya kalp yetmezliğinin klinik ve biyokimyasal belirteçleri arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir [89].

2.2.5. Prolaktin Salınım Bozuklukları

2.2.5.1. Hipoprolaktinemi

Hipoprolaktinemi sendromu henüz tam anlamıyla tanımlanamamıştır. Hipoprolaktineminin prematür ejakülasyon ve seminal kalitedeki değişiklikler (oligospermi, astenospermi) gibi seksüel disfonksiyonlara yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca anksiyete bozukluklarına ve metabolik sendroma neden olabileceği düşünülmektedir [90, 91]. Ağır sepsisli hastalarda lenfopeniye eşlik eden hipoprolaktinemi görülmüştür [92].

2.2.5.2. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktineminin Tablo 1’de gösterildiği gibi, fizyolojik, iyatrojenik ve patolojik bir çok sebebi vardır.

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri [93]

| | |
|---------------------------------|---|
| Fizyolojik | Gebelik ve laktasyon/meme başı uyarılması |
| Farmakolojik | Stres Egzersiz Cinsel ilişki |
| Antipsikotikler | Tipik Fenotiazinler Haloperidol |
| | Atipik Risperidon Klozapin Olanzapin |
| Antidepresanlar | Trisiklikler Monoamin oksidaz inhibitörleri Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri |
| Antihipertansifler | Verapamil Rezerpin α -metildopa |
| Antiemetikler | Metoklopramid Domperidon |
| H-2 blokörleri | Simetidin Ranitidin |
| Opiyatlar | Morfin Metadon |
| Diğerleri | Östrojen Kokain Eroin Alkol Anestezikler Marijuana |
| | Prolaktinoma Sap basısına neden olan non-fonksiyonel hipofiz adenomu Kraniofarenjiyoma, Menenjiyom, Germinom Boş sella sendromu Lenfositik hipofizit Hipotalamik-hipofiz hastalığı İnfiltratif hastalıklar Sarkoidoz Histiyositozis X Tüberküloz Metastaz |
| Diğer hastalık durumları | Primer hipotiroidizm Kronik renal yetmezlik Siroz, ağır hepatik yetmezlik Prolaktinin ektopik salınımı Göğüs duvarı lezyonu (travma, cerrahi, herpes zoster virüs) |

Hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri arasında egzersiz, diyet, stres (fiziksel ve psikolojik), göğüs duvarı stimülasyonu, meme başı uyarılması, cinsel ilişki

ve gebelik sayılabilir [103, 109]. Kronik psikiyatrik bozukluklar ile kronik hiperprolaktinemi arasında bir ilişki görülememiş olsa da; psikolojik stres, prolaktin seviyelerini hafifçe yükseltebildiği gösterilmiştir [109].

Bazı antipsikotik ilaçlar hiperprolaktineminin potansiyel farmakolojik nedenidir. İlaçlar, tümöral olmayan hiperprolaktineminin en yaygın nedenidir [110]. Dopaminerjik sisteme veya dopamin reseptörüne etkili herhangi bir ilaç potansiyel olarak prolaktin seviyelerini artırabilir. Bunlar arasında dopaminin hücre içine geri alımını inhibe eden monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri ve dopamin tüketimine neden olan reserpin, metildopa bulunur. Östrojenler PRL geninin transkripsiyonunu arttırarak etki ederler. Risperidon, metoklopramid ve haloperidol gibi ilaçlar laktotrop hücrelerdeki dopamin reseptörünü antagonize ederek PRL seviyelerini artırır [90, 100, 109]. İlacın indüklediği hiperprolaktinemi vakalarında, oral uygulama ile prolaktin seviyeleri yavaşça artar, hafif bir yükselmeye neden olur ve genellikle 100 ng / mL'den düşük düzeylerde seyrederek. Bu durum sıklıkla ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra normale döner [90, 100].

Gebelik sırasında, plasentadan salınan yüksek konsantrasyondaki östrojen, laktotrop hücrelerde hiperplaziye, hipofiz bezinde büyümeye ve prolaktin sentezinin artmasına neden olur. PRL normal değerinin 10 katı kadar artabilir. Gebelikte, serum prolaktin seviyeleri yaklaşık 200-500 ng/mL'ye çıkar [94, 108]. Postpartum dönemde prolaktin düzeyleri azalır. PRL emzirenlerde kadınlarda postpartum yaklaşık 6 ay içinde ve emzirmeyenlerde haftalar içinde normale döner [100].

Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda, klirensinin azalması nedeniyle dolaşımdaki prolaktin konsantrasyonları artabilir [90]. Böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde hiperprolaktinemi gelişir [110]. Prolaktin düzeylerinin, böbrek transplantasyonundan kısa bir süre sonra normale döndüğü gösterilmiştir [109].

Primer hipotiroidizm, TRH'ın artmış sentezine bağlı olarak orta derecede hiperprolaktinemiye neden olabilir [84, 100, 103]. Tedavisiz uzun süreli primer hipotiroidisi olan hastalarda hipofiz tümörünü taklit edebilen, hipofiz hiperplazisi ortaya çıkabilir [110].

Hiperprolaktineminin bir diğer nedeni olan makroprolaktin, in vivo ortamda, sınırlı veya hiç bir biyolojik aktivitesi olmayan, yüksek moleküler kütleye sahip, prolaktin ve immnoglobin G kompleksidir. Monomerik prolaktin, serumda bulunan baskın formdur. Ancak artmış prolaktin düzeyleri için test edilen örneklerin %26'sının, baskın form olarak makroprolaktin içerdiği bildirilmiştir [111].

İdiyopatik hiperprolaktinemi, PRL yüksekliğini açıklayabilecek belirgin bir neden olmadığında gündeme gelir [112].

Hiperprolaktineminin klinik bulguları çok değişken olup kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık gösterir.

Kadınlarda öncelikle üreme fonksiyon bozuklarının belirtileri izlenir. LH ve FSH pulsatil sekresyonunun inhibisyonu ile hipogonadotropik hipogonadizmin neden olduğu anovlutar sikluslar, oligomenore, amenore ve infertilite izlenir. Galaktore, disparoni, premenstrüel sendrom, hirsutizm, anksiyete ve depresyon eğilimi gözlenir. Direkt ve indirekt etkileri ile osteoporoz ve osteopeni izlenir. Ayrıca progresif ateroskleroz da gözlenir [94-96].

Hiperprolaktinemi bulguları erkeklerde siliktir. Bu yüzden sıklıkla ilerlemiş evrelerde tanı alırlar. Libido kaybı, impotans, infertilite, jinekomasti, galaktore, ateroskleroz ve osteoporoz/osteopeni izlenir. Bu bulgulardan bir çoğu, PRL'nin neden olduğu hipogonadizme bağlıdır. Ayrıca hiperprolaktinemi erkeklerde aksiyete bozukluklarına ve depresyona eğilim yaratır [94, 95, 97].

2.3. PROLAKTİNOMA

2.3.1. Epidemiyoloji

Prolaktinomalar hipofiz bezinde laktotrop hücrelerden köken alan, prolaktin sekrete eden adenomlardır [1]. En sık görülen hipofiz adenomudur. Tüm hipofiz bezi tümörlerinin yaklaşık %40'ını, fonksiyonel (hormon sekrete eden) adenomların ise %60'ını oluştururlar [98-100].

Boyutlarına göre mikroadenom (10 mm'den küçük) ve makroadenom (10 mm'den büyük) olarak sınıflandırılır. Prolaktinomaların bir çoğu (%90'ı) küçük, intrasellar ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Çoğunlukla da kadınlarda bulunurlar. Daha büyük tümörler genelde erkeklerde ve daha genç bireylerde ortaya çıkar. Büyük boyutlu prolaktinomalar tüm prolaktinomların %2-3'ünü oluşturur [98-100].

Prolaktinomaların etkilediği popülasyon, 2-80 yaş gibi geniş bir aralığına sahiptir. vardır [101]. İnsidansı doğurganlık çağındaki kadınlarda tepe yapar. Sıklıkla 20- 50 yaş arasında görülür. Bu yaş aralığında kadınlarda daha sık görülürken, 50 yaş üzerinde kadın ve erkekte görülme insidansı eşitlenmektedir [102, 103].

2.3.2. Patogenez

Prolaktinomanın patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Prolaktinomalar en sık görülen hipofiz tümörleri olmasına rağmen, nadiren cerrahi olarak çıkarılır. Bu nedenle, moleküler biyoloji çalışmaları temel olarak agresif ve atipik prolaktinomaları tanımlamaktadır. Bazı klinik gözlemler, prolaktinoma patogenezinde çok basamaklı bir sürecin etkin olduğunu düşündürmektedir [104].

Prolaktinoma, prolaktin üreten hipofizer laktotrop hücrelerin somatik mutasyonları sonucu monoklonal çoğalmasıyla oluşur. PTTG aşırı üretimi ve FGF 4 reseptörünün mutasyonu hipofizer adenomlarda; özellikle prolaktinomlarda görülür. Prolaktinomalar, genellikle sporadik olmakla birlikte, bazı ailesel sendromların da bir parçası olarak bulunabilir. Ailesel izole prolaktinoma kavramı da tanımlanmıştır. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1)'de %15- 60 hipofizer adenom görülebilir, bunların büyük kısmını prolaktinoma oluşturur [105].

2.3.3. Klinik Bulgular

Prolaktinomada görülebilecek klinik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Prolaktinomalı bireylerde baskın klinik tablo hiperprolaktinemiye bağlıdır. Hipotalamik GnRH'nin salınımını inhibe ederek, LH ve FSH pulsatil salınımını

engeller. Gonadal steroid hormonların salınım bozuklukları, hipogonadizm ve infertiliteye sebep olur [100, 101, 106]. Diğer bulgular arasında endokrin disfonksiyonun klinik sekelleri, lokal kitle etkisi ve nadiren hipofiz tümörü apopleksi yer almaktadır [107].

Kadınlarda hiperprolaktineminin en sık semptomları, galaktore, amenore ve infertilitedir. Premenopozal kadınların yaklaşık %90'ı oligo / amenore gösterir iken, galaktore yaklaşık %80 oranında görülür [100]. Oral kontraseptif kullanımı amenoreyi, maskeleyebilmekte, bu semptom oral kontraseptif bırakılmasından veya gebelikten sonraya kadar saptanamayabilir [1].

Tablo 2. Prolaktinomaların klinik belirtileri [93]

| Klinik özellik | Belirtiler |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Hiperprolaktinemi | Oligo/amenore (kadınlar) |
| | Galaktore (kadınlar) |
| | İmpotans (erkekler) |
| | Azalmış libido, infertilite |
| | Osteoporoz |
| | Gecikmiş puberte (adölesanlar) |
| Kitle Etkisi | Baş ağrısı |
| | Görme keskinliği ve alanı defektleri |
| | Kraniyal sinir felçleri |
| | Hipotalamik bozukluklar |
| | Hipopituitarizm |
| Pituiter apopleksi | Hidrocefali |
| | Akut baş ağrısı |
| | Görme kaybı |
| | Diplopi |
| | Mental durum değişikliği |

Kadınlar genellikle erken ortaya çıkan galaktore ve amenore semptomları nedeniyle daha küçük tümörler (mikroprolaktinoma) ile hastalığın erken evrelerinde tanı alırlar [1, 108, 109]. Postmenopozal kadınlarda bu klasik klinik özellikleri göstermezler. Bu nedenle sıklıkla daha büyük adenomlar ve semptomatik kitle etkisi ile ortaya çıkarlar [101, 110]. Ancak östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlar, galaktore ile semptomatik olabilir [110].

Erkeklerde ise, prolaktinomaların %80'i makroadenomdur. Bundan dolayı komşu yapılara kitle etkisi nedeniyle nörolojik belirtiler gösterir [111]. Bunlar arasında, baş ağrıları, görme bozuklukları, kranial nöropatiler, beyin omurilik sıvısı empedansı veya hipofiz bezi ve sapın basılanmasına bağlı hipopituitarizm bulunur [109]. Görme alanı defekti ve hipopituitarizm, makroprolaktinomalı hastaların yaklaşık %35-45'inde görülür. Galaktore ve jinekomasti erkeklerde çok nadirdir. Azalmış libido ve erektil disfonksiyon gibi semptomların daha siliik oluşu, yetişkin erkeklerde tanı ve müdahaleyi geciktirebilir [1, 110]. Erkeklerde görülen büyük tümör boyutu tanıdaki gecikme ile ilişkilidir; ancak bu durum tümörün biyolojik ve mitotoik aktivitesindeki davranış farklılıklarından da kaynaklanıyor olabilir [2, 101, 112, 113].

Uzun süreli hipogonadizm, hem erkekte hem de kadında, prolaktinin gonadal hormonlar üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak oluşan testosteron ve östrojen eksikliğine ikincil kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilir [2, 110, 114].

2.3.4. Prolaktinoma Tanısı

Hiperprolaktineminin etiyojisinin doğru teşhisi ve tanımlanması için; kullanılan ilaçların listesini içeren kapsamlı bir anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar analizleri, hipofiz ve sella tursikanın görüntüleme çalışmalarını içeren kapsamlı bir değerlendirmeye gerek duyulur.

Başlangıç laboratuvar analizleri, primer hipotiroidizmi dışlamak adına; TSH'ı, böbrek ve karaciğer yetmezliğini dışlamak için biyokimyasal testleri ve kadınlar için ise gebelik testini içermelidir [110]. Hipofiz fonksiyonunu değerlendirmek için GH, İGF-1, açlık kortizolü, ACTH, LH, FSH, gonadal hormonların ve prolaktin serum seviyeleri araştırılmalıdır [107].

Prolaktinomayı doğru teşhis etmek için, hiperprolaktineminin başka nedenlerini ve sellar ve/veya parasellar bölgenin kitle lezyonları ekarte edilmelidir [107, 115].

Normal prolaktin seviyeleri, daha yaygın olarak kullanılan analizlerde kadınlar için 25 ng / mL'nin ve erkekler için 20 ng / mL'nin altındadır. Premenopozal kadınlarda

35 ng / mL'ye kadar olan bir referans aralığının, kullanılması daha uygun olabileceği belirtilmiştir [95].

Bilgisayarlı tomografi taraması kitleyi gösterebilir, ancak hipotalamik-hipofizer bölgenin anatomisini en iyi şekilde tanımladığı için hipertrolaktineminin değerlendirilmesinde gadolinyum şelat kontrast maddeli manyetik rezonans görüntüleme tercih edilen görüntüleme modalitesidir. Optik kiazmaya komşu veya kiazmaya bası oluşturan tümörlü hastalara görme alanı testi yapılır [105].

2.3.5. Prolaktinoma Tanı Zorlukları

Prolaktinoma tanısı için, prolaktin düzeylerinin artmasının yanı sıra hipofiz adenomunun radyolojik olarak da kanıtlanması gerekir [101, 107]. Tekrarlayan venöz ponksiyonun oluşturduğu stresten kaçınarak; tek seferde alınan kan örneğinde prolaktin ölçümü; normal aralıktan yüksek olması hiperprolaktinemi tanısı için yeterlidir [114, 116].

Normalin üst sınırlarında 100 ng / mL'ye kadar PRL seviyelerinde, psikoaktif ilaçların veya başka bir fonksiyonel nedenin etkisi olasıdır. Bununla birlikte, bir mikroprolaktinoma olasılığı göz ardı edilmemelidir [101].

Mikroprolaktinomali hastalarda PRL değerleri genellikle 100-250 ng / mL arasında değişir. PRL değerlerinin 250 ng / mL'nin üzerine çıktığından tipik olarak bir makroprolaktinomayı düşündürmelidir.

Kavernöz sinüsü invaze eden, dev prolaktinomalar (> 4 cm), 1000 ng / mL'nin üzerinde prolaktin seviyeleri sergileme eğilimindedir [99, 107]. Serum prolaktin düzeyleri sıklıkla tümör boyutu ile koreledir; ancak mutlak bir ilişki söz konusu değildir ve prolaktin seviyeleri değişken olabilir [99, 101].

İnvaziv dev prolaktinomali hastalarda PRL seviyeleri kanca etkisi nedeniyle yanlış olarak düşük ölçülebilir. Bunun nedeni çok yüksek PRL seviyelerinin immünassaydeki işaretli antikorları gizleyebilmesidir. PRL değerini olduğundan düşük göstererek; yanlışlıkla hiperprolaktineminin nedeni olarak non-fonksiyone

hipofiz adenomunun sap basısına yönelinmesine neden olabilir. Hastalar gereksiz cerrahi işlemlere maruz kalabilir. PRL seviyeleri seyreltilerek yapılan yeniden incelemelerde prolaktin değerlerinin gerçek düzeyleri ortaya konmalıdır. Kanca etkisi, normal veya hafif yükselmiş serum prolaktin seviyelerine sahip büyük hipofiz adenomları olan tüm hastalar için düşünülmelidir [1, 101, 107, 117-119].

2.3.6. Prolaktinomada Tedavi

Makroprolaktinoma veya semptomatik mikroadenomu olan hastalara, dopamin agonisti tedavisi başlanır. Tedavideki beklentiler, tümör boyutunun küçülmesi, görme alanı defektinin kaybolması, galaktore ve infertilitenin düzelmesi ve cinsel fonksiyonların geri kazanılmasıdır. Prolaktin seviyesinin normale dönmesinde ve tümör boyutunu azaltmada daha iyi olan ve yan etki profili daha kabul edilebilir olan kabergolin tedavide tercih edilir. Makroprolaktinomanın neden olduğu amenore, dopamin agonistleri olmadan, gebelik planlanmıyor ise oral kontraseptif ile tedavi edilebilir.

Prolaktinomaların çoğuna medikal tedavi uygulanır. Refrakter vakalar cerrahi tedavi veya radyoterapi ile tedavi edilir [105].

2.3.6.1. Medikal tedavi

Diğer hipofiz tümörlerinin aksine, prolaktinomalar için tercih edilen tedavi medikal tedavidir. Semptomlar amenore veya osteoporoz ise ve hastanın çocuk sahibi olma isteği yok ise sadece oral kontraseptif verilebilir. Prolaktinomalar için spesifik tedavi ise dopamin agonistleridir [105].

Kabergolin ve bromokriptin, yaygın olarak kullanılan iki dopamin agonistidir. Dopamin agonistleri, prolaktin sentezini ve salınımını azaltarak, laktotrop hücrelerin proliferasyonuna engel olur. Böylelikle tümör boyutlarında küçülmeye neden olurlar. Dopamin agonistleri bulantı ve baş dönmesine neden olabilirler [105].

Bromokriptin, mide bulantısı, burun tıkanıklığı, postural hipotansiyon gibi kabergolinden daha fazla yan etkileri vardır. Bromokriptin kabergolin başarısız olursa kullanılabilir. Gebelik isteği olan hastalarda ise bromokriptin, kabergolinden daha güvenilirdir.

Prolaktin seviyesi normale döndüğünde ve tedaviden sonra en az iki yıl MRG'de tümör vizüalize edilemez ise; dopamin agonisti ile tedavi, durdurulabilir [105].

2.3.6.2. Cerrahi tedavi ve radyoterapi

Maksimum dozda medikal tedaviye rağmen prolaktin seviyesindeki ve tümör boyutlarındaki azalmada ki başarısız ve eşlik eden bası bulgusu varlığında; gebelik planlayan ve gebelik sırasında kitle büyümesinden endişe edilen makroprolaktinomalı kadın hastalarda transsfenoidal cerrahi tercih edilebilir. Radyoterapi, kabergolin tedavisine dirençli ya da cerrahi tedavi sonrası rezidüel tümör varlığında düşünülebilir [105].

2.4. PROLAKTİNOMA, PTHİP VE OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ

Osteoporoz, kas-iskelet sisteminin en sık görülen hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi ve kemik doku mimarisinin bozulması ile karakterizedir. Kemik dayanıklılığının azalması ve düşük enerjili kırık riskinin artmasıyla sonuçlanır [120].

Osteoporoz, her iki cinsiyeti ve tüm ırklardan çok sayıda insanı etkiler. Osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artar. Osteoporoz, fraktürler açısından bağımsız bir risk faktörüdür. En yaygın osteoporotik ilişkili kırıklar, vertebralarda, proksimal femurda ve distal ön kol ile ilişkilidir [120].

Kemikler, küçük fakat oldukça aktif hücresel bölümlerden oluşan, mineralize bir matriksten oluşur. Kemik mikroyapısı mezenkimal hücrelerden köken alan osteoblastlar tarafından üretilir. Osteoblastlar ayrıca kemik yıkımının başlamasında da önemli rol oynar.

Osteoblastlar ve osteositler, birlikte osteoklastogenez için gerekli olan nükleer faktör kapp B reseptör aktivatör ligandını (RANKL) salarlar. RANKL'a ek olarak, osteoblastlar osteoprotegrin (OPG) adı verilen bir osteoklastogenez inhibitörü üretir. OPG, RANKL'ı bağlayarak, RANKL'ın nükleer faktör kapp B'yi aktive etmesini engelleyen, RANKL için çözünür bir reseptördür. Osteoklast oluşumunun temel stimülatörü RANKL'dir.

Osteoblastlar ve osteoklastlar, yaşlı kemiğin yıkıldığı, yerine yeni kemiğin üretildiği dinamik bir döngüde rol oynar. Bu döngü hem sistemik hem de lokal faktörler tarafından etkinleştirilebilir. Mekanik kuvvetteki değişiklikler, kemik direncini arttırmak ve hasarlanma geçiren kemiği yıkmak ve onarmak için kemik döngüsünü aktive edebilir. Kemik döngüsünü etkileyen sistemik hormonlar paratiroid hormonu, 1,25-dihidroksi vitamin D'yi, kalsitonini, büyüme hormonunu, glukokortikoidleri, tiroid hormonlarını, gonadal hormonları ve sitokinleri içerir. Genellikle bu döngü denge halindedir. Osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik, osteoklastlar tarafından yıkılan miktara eşittir. Kemik kaybı, üretimden daha fazla kemik yıkımıyla gelişen denge değişikliğiyle meydana gelir. Bu dengesizlik, menopoz ve ileri yaşlarda ortaya çıkar [120, 121].

Menopoz dönemine geçiş sırasında, premenopozal değerlere göre serum östradiol düzeyleri %85-90 ve serum östron düzeyleri %65-75 azalır. Menopozla birlikte östrojen seviyelerinin azalmasıyla, kemik döngüsü 2 ile 4 kata kadar artar. Kemik yıkımında daha büyük bir artış vardır. Kemik yıkımındaki dengesiz artış, hızlanmış kemik kaybına ve kemikten ekstraselüler sıvıya kalsiyum çıkışına neden olur. Bu değişiklikler, kemik kaybını daha da arttıran negatif kalsiyum dengesine neden olur [122].

Menopozdaki kadınlar, genellikle 5-8 yıl devam eden hızlı trabeküler kemik kaybına uğrarlar. Başlangıçta, trabeküler kemiğin %20-30'u ve kortikal kemiğin %5-10'u kaybedilir. Menopozdan yaklaşık 8-10 yıl sonra, hem trabeküler hem de kortikal kemiğin eşit oranda kaybedildiği ikinci bir kemik kaybı aşaması baskın hale gelir. Kemik kütlelerinde kayıp, kemik mikro-mimarisinde bozulmaya ve kırılma riskinde artışa neden

olur. Postmenopozal daha ileri yaşlarda, yaşa bağlı kemik kaybı ve kemik bileşenlerindeki değişiklikler, östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını daha da artırır [120].

Hücresele düzeyde, osteoklastların artan sayısı ve aktivitesi, trabeküler bağlantıyı bozar ve kortikal yıkımı artırır. Osteoblastik yeni kemik oluşumu, yıkımı dengeleyemediğinden, azalan kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi, kemiğin mekanik ağırlık kaldırma özelliklerini bozar ve kırıklara yatkınlık oluşturur [120].

Kemik kaybı, menopozda östrojen seviyelerindeki düşüşün bir sonucu olarak ortaya çıksa da, diğer bazı bozukluklar, yaş ve östrojen durumuna bakılmaksızın, hızlanmış kemik kaybına neden olabilir. Bu sekonder osteoporoz nedenleri arasında hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, hiperkortizolemi, hipertiroidizm, prolaktinoma, plazma hücre disrazileri, gastrointestinal sistem hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, böbrek kalsiyum kayıpları ve ilaçlar bulunur [120].

Prolaktin kemik metabolizmasına direkt ve indirekt olarak etkir. FSH ve LH'nin pulsatil salınımını inhibe ederek, kemik metabolizmasında önemli olan gonadal hormonların (östrojen) salınımını azaltarak, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu yaparak, kemiklerdeki PRLR'leri ile ve prolaktine bağlı PTHrP salınımının artması ile kemik metabolizmasını etkiliyor olabileceği düşünülmektedir [123, 124].

Hiperprolaktinemi bir takım fizyolojik (gebelik ve laktasyon) ve patolojik (antipsikotik kullanımı, prolaktinoma) durumlarla da ilişkili olabilir [125, 126]. Prolaktin seviyesinin yaklaşık 200-350 ng/mL düzeylerinde olduğu, fizyolojik durum olan uzamış laktasyon, geçici osteopeniye ve geri dönüşümlü negatif kalsiyum dengesine neden olur [127]. Diğer taraftan, yaklaşık 1000 ng/mL'ye ulaşan düzeylerde patolojik prolaktin maruziyeti, sadece kemik döngüsünü uyarmaz, aynı zamanda masif kalsiyum kaybına ve aşikar osteopeni ile osteoporoza neden olur [128, 129].

Hızlanmış kemik döngüsü, fizyolojik ya da patolojik olmasından bağımsız olarak, hiperprolaktineminin sıkça görülen özelliğidir [130]. Gebelik ve laktasyondaki yüksek kemik döngüsünün sebebi fetal gelişime ve süt üretimine kalsiyum kaynağı sağlamaktır [131].

Sutada Lotinin ve arkadaşları, laktasyondaki farelere, bromokriptin vererek PRL salınımını azaltmış ve kemik döngüsünün azaldığını göstermişlerdir [132]. Patolojik hiperprolaktinemi çalışmalarını yürüten bazı araştırmacılar, PRL ile hızlanan kemik döngüsünün, hipertrolaktineminin östrojen üretimini baskılamasından dolayı, östrojen eksikliğine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir [128, 129, 133].

N. Charoenphandhu ve arkadaşları hem kısa hem de uzun PRLR izofromlarının erişkin farelerin tibia, femur ve vertebra osteoblastlarında eksprese edildiğini göstermişlerdir [134]. Bu keşif; PRL'nin hipogonadizmden bağımsız olarak, kemik metabolizmasının üzerinde direkt etkisinin olabileceğini akıllara getirmiştir [135].

Osteoblastların reseptör aktivatör nükleer faktör κ B ligandını (RANKL) ve osteoprotegrini (OPG) eksprese ettikleri bilinmektedir [136]. RANKL'ın osteoklast progenitör hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanması, kemik rezorpsiyonunu indüklerken; OPG, RANKL'ın osteoklast reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. RANKL / OPG ekspresyonunun oranı, osteoklastogenez ve osteoklast aktivitesinin yanı sıra kemik döngüsünün de önemli bir belirleyicisidir [137].

D. Seriwatanachai ve arkadaşları; ön hipofiz bezi transplante edilen farelerde; antiöstrojenik etkisinden bağımsız olarak PRL'nin osteoblastlardaki PRLR'lerine bağlanarak, RANKL/OPG ekspresyon oranını artırıp, kemik döngüsünü artırdığı ve negatif kalsiyum dengesine neden olduğunu göstermişlerdir [135].

Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHiP) kanserli hastalarda hiperkalseminin nedeni olarak, ilk kez 1980'lerde paratiroid hormonu (PTH) reseptörlerini aktive edebilen paraneoplastik peptid olarak tanımlandı. İlk olarak 1940'larda Fuller Albright, tümörlerin PTH benzeri bir salgı üretebileceğini öne sürdü [138].

PTHiP ve PTH'nin, her ikisinde genetik dizilimlerinin %16'sına denk gelen N- terminal uçtaki 14 aminoasit benzerdir. PTHiP'nin yapısı, PTH'ninkine benzer, böylece PTHiP, tip 1 paratiroid hormon reseptörüne (PTH1R) bağlanabilir ve reseptörü etkinleştirebilir [139].

Bu yapısal benzerliğe rağmen, PTHiP sadece paratiroid bezinden salgılanmaz. PTHiP'nin eksprese edilmesi ve salgılanması daha karmaşıktır. PTHiP'nin malignitenin humoral hiperkalsemisine yol açan bazı tümör hücrelerinden salgılandığı iyi bilinmektedir. Bu patolojik durumdan daha ziyade, PTHiP'nin bir çok dokuda, otokrin ve parakrin etkileri ile fizyolojik süreçlerde rol oynadığı giderek anlaşılmaktadır [139].

PTHiP'nin bulunduğu dokular ve bu dokularda öne sürülen bazı fizyolojik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Parathormon ilişkili peptid'in bulunduğu bölgeler ve öne sürülen etkileri[138]

| | |
|------------------------------|--|
| Mezenşimal Dokular | |
| Kıkırdak doku | Kondrosit çoğalmasını uyarır; kondrositlerin terminal farklanmasını ve apoptozisini inhibe eder |
| Kemik | Kemik yıkımını uyarır ya da inhibe eder |
| Düz kas | |
| Vasküler sistem | |
| Miyometriyum | Gerilime yanıt olarak salınır; düz kasların gevşemesini sağlar |
| Mesane | |
| Kalp kası | Pozitif kronotropik uyarı; indirekt pozitif inotropik uyarı |
| İskelet kası | Bilinmiyor |
| Epitelyal dokular | |
| Meme Dokusu | Dallanma morfolojisini indükler; süte sekrete edilir; laktasyonda rolü olabilir |
| Epidermis | Bilinmiyor |
| Kıl folikülü | Anagen inhibisyonu |
| Bağırsak | Bilinmiyor |
| Dental enamel | Altındaki kemikte osteoklastik yıkımı uyarır |
| Endokrin doku | |
| Paratiroid bezler | Kalsiyumun plasental transportunu uyarır |
| Pankreas | İnsulin sekresyonu ve somatik büyümeyi uyarır; beta hücre apoptozisini engelleyerek rezervi korur |
| Hipofiz bezi | Bilinmiyor |
| Plasenta | Kalsiyum transportu |
| Santral sinir sistemi | L tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonuna cevap olarak serebellar granüler nöronlardan salınır; serebellum, hipokampus ve hipotalamusta reseptörler bulunur |

PTHiP kemik gelişim sırasında uzun kemiklerin düzenli büyümesini sağlamak için kondrosit farklılaşma oranını koordine eder [140].

Meme bezlerinin oluşmasında PTHiP etkin rol oynar. Meme epitel tomurcuğunun mezenkime girmeye başladığında ifade ettiği moleküllerden biri paratiroid hormonu ile ilişkili peptidtir (PTHiP). PTHiP salınımında meydana gelebilecek bozuklukta, meme epitel tomurcuğu mezenkime invaze olamaz ve subkutanöz alanda kalır, böylelikle meme gelişimi başarısız olur [141].

PTHiP plasentadan, anneden fetüse kalsiyum taşınmasını ve fetal kalsiyum konsantrasyonunun normal sınırlarda tutulmasını sağlamak amacı ile salınır [142].

PTHiP pankreas bezinde beta hücre kütlelerinin korunmasında, beta hücre apoptozisin inhibisyonunda ve insülin üretiminde rol oynar [143, 144].

PTHiP kardiyovasküler dokuda dahil olmak üzere düz kas hücrelerinde mekanik deformasyona cevaben salgılanır. Düz kasları gevşettiği izlenmiştir [145, 146].

Fizyolojik hiperprolaktinemi nedenlerinden olan gebelikte; artmış PTHiP fetusun artmış kalsiyum ihtiyacını karşılamaya yardımcı olur [147]. Gebelikte prolaktin ile memeden ve plasentadan üretilen PTHiP; PTH, kalsitonin ve D vitamini ile birlikte kalsiyum regülasyonunda görev alır. Prolaktin meme dokusunu uyararak serotonin salınımına neden olur. Serotonin epitel hücrelerinden PTHiP salınımını artırır [148]. Böylelikle prolaktin, PTHiP aracılığı ile veya direkt olarak osteoblastlardaki RANKL'ı aktive ederek kemik yıkılıma ve kemikten kalsiyum salınımına etki ediyor olabilir [149, 150].

3. MATERYAL-METOD

Çalışma prospektif, gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine rutin poliklinik kontrolü amacıyla başvuran prolaktinoma tanısıyla izlenen hastaları kapsamaktadır.

Araştırmaya kabul edilme ölçütleri; 18 yaş üzerinde, dopamin agonistleri (kabergolin) ile medikal tedavi altında cerrahi öyküsü olmadan izlenen, gonadal fonksiyonları normal, 18-55 yaş arası premenopozal kadın ve 18-64 yaş arası erkek hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışma; etik kurul onayının alınmasını takiben Mayıs 2018- Kasım 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine hali hazırda rutin poliklinik kontrolü için başvuran hastalara, çalışma hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilmesini takiben çalışmaya katılmak isteyen hastalardan yazılı onam formu alınarak yapılmıştır. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, prolaktinoma tanı tarihi, tümör çapı ve volümü, kadın hastalar için ayrıntılı menstrüel hikayesi (menarş tarihi, varsa oligomenore / amenore süresi), prolaktinoma nedeniyle aldığı tedavilerin ayrıntılı sorgulaması (hangi tedaviyi aldığı, tedavi süresi, doz), hastada bilinen osteoporoz varlığı, varsa patolojik ya da travmatik kırık hikayesi sorgulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan alınan venöz kan örneklerinden İbni Sina Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarı ve endokrinoloji laboratuvarında, prolaktin düzeyi (peg ile), gonadotropin düzeyi (FSH, LH, östrojen, progesteron, testosteron), tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), serum kalsiyumu, serum fosforu, serum albumini, parathormon düzeyi, alkalen fosfataz düzeyi, 24 saatlik idrar kalsiyumu ve kreatinini çalışılmıştır.

Parathormon ilişkili peptid düzeyinin çalışılacağı serum örnekleri, tüplere alındıktan hemen sonra 20 dakika santrifüj edilerek - 80 °C 'de saklanmıştır. Toplanan örnekler 'Cloud Clone' marka kit ile Elisa yöntemiyle çalışılarak değerlendirilmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda hastaların lomber vertebra, femur ve radius kemiklerinden kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılarak, ilgili değerler g/cm^2 cinsinden hesaplanarak değerlendirilmeye alınmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışma başlangıcında çalışmaya 40 hasta alınması planlanmıştır. Dışlanma kriterleri doğrultusunda postmenopozal olan, hipogonadizm saptanan ve geçirilmiş transsfenoidal cerrahi öyküsü olan hastalar dışlandığında çalışmaya toplam 29 hasta kabul edilmiştir.

Verilerin analizi SPSS for Windows 17 paket programında yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Stiegler ve arkadaşlarının yaptığı 'Plasma Levels of Parathyroid Hormone-Related Peptide Are Elevated in Hyperprolactinemia and Correlated to Bone Density Status' isimli çalışma kaynak alındığında 29 hasta çalışmaya dahil edildiğinde çalışma; bu örneklem hacmi ile 0.90 güç ve 0.05 hata payı ile yapılmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma başlangıcında prolaktinoma tanısıyla takipli toplam 40 hasta çalışmaya alınmıştır. Toplam 11 hasta çeşitli dışlanma kriterlerine sahip olmaları nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır (3 hasta transsfenoidal cerrahi öyküsü, 6 hasta postmenopozal dönemde olma, 2 hasta kendi isteği ile çalışmadan ayrılma). Toplam 29 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Örneklemedeki hastaların 19'u (%65,5) kadın hasta, 10'u (%34,5) erkek hastalardan oluşmaktadır. Medyan yaş 41 (18- 64 yaş) olarak izlenmiştir. Hastaların hiçbirinin sistem sorgusunda ve öyküsünde patolojik kırık ya da bilinen osteoporoz öyküsü ve osteoporoz açısından risk faktörü oluşturabilecek ek hastalık mevcut değildi. Hastaların beden kitle indeksi medyan değeri 24,2 (19,1 – 33 kg/m²) olarak görüldü.

Tüm hastalar prolaktinoma tanısı ile transsfenoidal cerrahi öyküsü olmadan medikal tedavi altında izlenmekte olup ortalama tanı süresi 59 ± 58 ay olarak izlenmiştir. Hastaların polietilen glikol (PEG) ile çöktürülmüş ortalama prolaktin düzeyleri 47±128 ng/ml 'dir. Hiç bir hastanın klinik sorgulamasında hipogonadizm semptom ya da bulgusu olmayıp kadın hastalar için östradiol ortalama değeri 105±78,4 pg/ml, progesteron ortalama değeri 4,7 ± 6,0 ng/ml ve erkek hastalarda ortalama total testosteron düzeyi 303 ± 83 ng/ ml olarak görülmüştür. Tüm hastalar ötiroid olup ortalama TSH değeri 2,2±1,5 mIU/L, serbest T4 düzeyi 9,86 ±1,49 pmol/L ve serbest T3 düzeyi 5,0 ± 0,7 pmol/L olarak görülmüştür. Hastaların biyokimyasal analizinde ortalama değer olarak serum kalsiyum 9,68±0,38 mg/dl, serum fosfor 3,45 ± 0,48 mg/dl, serum kreatinin 0,69 ± 0,15 mg/dl, serum albumin 4,54 ± 0,32 g/L ve serum alkalin fosfataz düzeyi 73 ± 13 U/L olarak görülmüştür. 24 saatlik idrar kalsiyumu medyan değeri 170 mg/gün (aralık; 70 – 462 mg/gün)'dür. Serum parathormon düzeyi ortalama değeri 46,0 ± 39,3 olarak görülmüş olmakla beraber geriye dönük incelemede parathormon düzeyi yüksek olan (235 pg/ml) bir hastada vitamin D eksikliğinin eşlik

etmesi nedeniyle bu hastada vitamin D eksikliğine bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidi düşünülmüştür.

Tablo 4. Hasta özellikleri ve sonuçları

| | Ortalama ± standart sapma | Medyan değer (minimum–maksimum) |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Cinsiyet | | |
| Kadın %65,5 – 19 hasta | | |
| Erkek %34,5 – 10 hasta | | |
| Yaş | 40,48±11,23yaş | 41 (18-64 yaş) |
| Tanı süresi | 59,15 ±58,30 ay | 48 (4-288 ay) |
| Peg prolaktin | 47 ± 128 ng/ml | 14 (0,5- 696,0 ng /ml) |
| Östradiol | 105,0± 78,4 pg/ml | 87 (25- 261 pg/dl) |
| Progesteron | 4,7 ± 6,0 ng/ml | 1,4 (0,11- 16,20 ng/ml) |
| Total testosteron | 303 ± 83 ng/ ml | 307 (168-447 ng/ml) |
| Parathormon ilişkili peptid | | |
| Kontrol grubunda kadınlarda | 337 ± 120 | 346,7 (108,3 -552,9) |
| Kontrol grubunda erkeklerde | 450,65 ±162,78 | 439,9 (186,2 – 768,6) |
| Çalışma grubunda kadınlarda | 290,62 ± 111,40 | 252 (148-476) |
| TSH | 2,2 ±1,5 mIU/L | 2 (0,6- 5,9 mIU/L) |
| Serbest T4 | 9,8 ± 1,5 pmol/L | 9,8 (7,7,13,6 pmol/L) |
| Serbest T3 | 5,0 ± 0,7 pmol/L | 5,2 (3,6-6,6 pmol/L) |
| Serum Kalsiyum | 9,6 ± 0,4 mg/dl | 9,6 (8,9 -10,4 mg/dl) |
| Serum Fosfor | 3,4 ± 0,5 mg/dl | 3,4 (2,4- 4,6 mg/dl) |
| Serum Kreatinin | 0,695 ± 0, 147 mg/dl | 0,69 (0,4- 1,0 mg/dl) |
| Serum Albumin | 4,54 ±0,32 g/L | 4,5 (4,0 – 5,2 g/L) |
| Serum Alkalen Fosfataz | 73,0 ± 33,4 U/L | 65 (45- 222 U/L) |
| Serum Parathormon | 54,3 ± 39,0 pg/ml | 46 (20-235 pg/ml) |
| 24 saatlik İdrar Kalsiyumu | 180 ± 109 mg/ gün | 170 (70 – 462 mg/gün) |
| Radius Kemik Mineral Dansitesi | 0,555± 0,053 gr/cm ² | 0,55 (0,48-0,67 gr/cm ²) |
| Femur Kemik Mineral Dansitesi | 0,960 ± 0,148 gr/cm ² | 0,98 (0,65–1,30 gr/cm ²) |
| Lomber Kemik Mineral Dansitesi | 0,993 ±0,137 gr/cm ² | 0,98 (0,70-1,26gr/cm ²) |

Parathormon ilişkili peptid Elisa yöntemi ile çalışılmış olup ilgili kitin standart normal aralığı bulunmaması nedeniyle çalışmanın hasta popülasyonu ile aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı popülasyonda parathormon ilişkili peptid düzeyi çalışılmıştır. Çalışma örneklemini oluşturan hasta popülasyonda bakılan parathormon ilişkili peptid düzeyinin kadınlardaki ortalama değeri $290,0 \pm 111,4$ ve erkeklerdeki ortalama değeri 505 ± 240 olarak görülmüş olup erkek cinsiyette parathormon ilişkili peptid düzeyi kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sağlıklı kontrol grubunda bakılan parathormon ilişkili peptid düzeyi ise kadınlarda ortalama değer $336 \pm 120,8$ ve erkeklerde ortalama değer $450 \pm 162,7$ olarak görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda da erkek cinsiyette parathormon ilişkili peptid düzeyi kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Prolaktinoma ile takip edilen hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında parathormon ilişkili peptid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,288$).

Tablo 5. Parathormon ilişkili peptidin sağlıklı popülasyonda ve çalışma grubundaki düzeyi

| Parathormon ilişkili peptid | Ortalama \pm standart sapma | Medyan değer (minimum–maksimum) | P değeri Cinsiyetler arasında | P değeri Gruplar arasında |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Kontrol grubunda kadınlarda | $336,9 \pm 120$ | 346,75 (108,3 -552,9) | (p < 0,05). | p = 0,288 |
| Kontrol grubunda erkeklerde | $450,65 \pm 162,78$ | 439,9 (186,2 – 768,6) | | |
| Çalışma grubunda kadınlarda | $290,62 \pm 111,4$ | 252 (148-476) | (p < 0,05). | |
| Çalışma grubunda erkeklerde | $505 \pm 240,4$ | 448 (223,9 - 978) | | |

Tüm hastalar osteoporoz açısından femur, lomber vertebra ve radius kemik mineral dansitometre yöntemi ile değerlendirildi. Yapılan inceleme sonucunda kemik yoğunluğunun gr/cm^2 cinsinden elde edilen değeri ile parathormon ilişkili peptid düzeyi ilişkisi değerlendirildi. Parathormon ilişkili peptidin serumdaki düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (femur için $p = 0,33$, lomber vertebra için $p = 0,389$, radius için: 0,938).

Hastalarda osteoporoz açısından olası diğer risk faktörleri olması dolayısıyla yapılan radius, femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu ve parathormon (sırasıyla radius / lomber / femur için $p = 0,549 / 0,960 / 0,287$), östrodiol (sırasıyla radius / lomber / femur için $p = 0,589 / 0,855 / 0,409$), progesteron (sırasıyla radius / lomber / femur için $p = 0,786 / 0,586 / 0,994$), total testosteron (sırasıyla radius / lomber / femur için $p = 0,118 / 0,964 / 0,884$) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde, herhangi bir parametreyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Parathormon ilişkili peptid düzeyi ile serum prolaktin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmadı ($p= 0,240$).

Parathormon ilişkili peptid düzeyi ile gonadal hormonlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Parathormon ilişkili peptid ile kadınlarda östradiol düzeyi ($p=0,223$) ve progesteron düzeyi ($p= 0,468$), erkekler total testosteron düzeyi ($p=0,627$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Parathormon ile parathormon ilişkili peptid düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmadı ($p=0,780$).

Parathormon ilişkili peptid ile biyokimyasal belirteçler arasındaki olası ilişki de değerlendirildi. Serum kalsiyumu ($p=0,199$), 24 saatlik idrar kalsiyumu ($p=0,456$), serum fosforu ($p= 0,311$), serum kreatinini ($p=0,126$) ve serum alkalin fosfataz ($p=0,025$) düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Prolaktinomalı hastalarda osteoporozu neden olabileceği düşünölen bir çok faktör bulunmaktadır. Prolaktinomalı hastalarda osteoporozun ilk kez tespit edildiği 1980’li yıllarda yapılan ilk çalışmalarda, prolaktinin gonadal sistem üzerindeki negatif etkisinden yola çıkılarak öncelikle hipogonadizm etken olarak değerlendirilmiştir [5]. Geçen süre zarfında prolaktinin biyolojik yapısının, reseptörlerinin daha iyi anlaşılması ve normal gonadal fonksiyonlara sahip prolaktinoma hastalarında da osteoporoz görüldüğünün keşfedilmesi ile birlikte osteoporoz etyolojisine yönelik araştırmalar artmıştır. Etiyolojide suçlanan faktörlerden biri de parathormon ilişkili peptid düzeyindeki artıştır.

Parathormon ilişkili peptid ilk kez malign hastalarda hiperkalsemi tanımlanmış olmakla birlikte fizyolojik olarak bir çok dokuda sentezlendiği; başta laktatif meme dokusu, paratiroid bezi, hipofiz ve adrenal bezler olmak üzere tümör dışı dokularda parathormon ilişkili peptid mRNA varlığının gösterilmesi ile kanıtlanmıştır [7]. Masif meme hiperplazisinde PTHiP artışı ve buna bağlı hiperkalseminin bildirilmesi, fizyolojik hiperprolaktinemi nedenlerinden olan gebelikte artmış PTHiP’in fetüsün artmış kalsiyum ihtiyacını karşılamaya yardımcı olduğunun gösterilmesi, PTHiP’in kemikte osteoklastlar üzerinde kemik döngüsünü arttırıcı özelliğinin gösterilmesi ve prolaktinin meme dokusu üzerinde serotonin salgılatıcı özelliği ve bu serotoninin parathormon ilişkili peptid salınımındaki rolünün keşfiyle birlikte ele alındığında; PTHiP’in prolaktinomalı hastalardaki osteoporoz da rol oynuyor olabileceği düşünülebilir [9, 147].

PTHiP’in prolaktinoma hastalarındaki osteoporoz patogenizindeki olası rolünü araştıran bir çalışma bulunmaktadır [10]. İlgili çalışmaya prolaktinoma nedeniyle medikal ya da cerrahi tedavi alan hastalar dahil edilerek bu hastalarda PTHiP düzeyi bakılmış ve sağlıklı popülasyona göre belirgin yüksek olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında aşikar fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada menapoz öncesi ve menapoz sonrası kadın hastalar ve erkek hastalarda PTHiP düzeyi; hastaların serum prolaktini ve kemik mineral yoğunluğundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çalışma örneklemini oluşturan hastaların bir kısmını postmenapozal kadın hastalar ile total

testosteron düzeyi düşük erkek hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle gonadal hormonların osteoporoz üzerindeki etkisi dışlanamamıştır [10]. PTHiP düzeyinin prolaktinomadaki osteoporoz üzerine olası etkisini değerlendirmeye yönelik yaptığımız çalışmaya sadece premenopozal kadın ve ögonad erkek hastalar alınarak gonadotropinlerin olası etkisinin dışlanması hedeflenmiştir. Genç ve gonadal fonksiyonları tamamen normal hastalarda parathormon ilişkili peptid düzeyi ve kemik mineral yoğunluğunun gr/cm^2 cinsinden değerinin ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. PTHiP düzeyi çalışma grubu ile aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında serum PTHiP düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak erkeklerde hem çalışma hem de kontrol grubunda PTHiP düzeyi kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olmakla birlikte; bu fark kadın ve erkekte gonadal steroidler normal olduğu durumda osteoporoz açısından ek risk faktörü olarak değerlendirilememiştir.

Kemik metabolizması üzerindeki olası etkisi göz önünde bulundurulduğunda PTHiP'in serum biyokimyası üzerine etkisinin, benzer moleküler yapıya ve reseptör etkileşime sahip olduğu PTH ile paralel olması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle malignite ilişkili hiperkalsemi olgularında PTHiP düzeyinin hiperkalsemi ile ilişkisi gösterilebilmiş olsa da çalışmamızda serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ile aşikar ilişkisi gösterilememiştir. Bu bulgu hiperprolaktinomalı hastalarda osteoporoz ile birlikte kemik mineral metabolizmasının normal olduğunu gösteren diğer çalışmalar ile uyumludur.

PTHiP'in malignite ilişkili hiperkalsemi olgularında incelendiği çalışmalarda PTH düzeyi ile PTHiP arasında negatif yönde bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda PTHiP düzeyi ve PTH düzeyi arasında negatif ya da pozitif yönlü bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu durum prolaktinomalı hasta grubundaki PTHiP düzeyinin sağlıklı populasyon ile benzer seviyelerde; fizyolojik kabul edilebilen sınırlarda olmasından, suprafizyolojik PTHiP seviyelerinin PTH düzeyini baskılıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hiperparatiroidili olgulara eşlik eden osteoporoz; sıklıkla kortikal kemikten zengin radius kemiğinde belirgin gözlenmekle birlikte benzer etki gösterebileceği

düşünülen PTHiP düzeyi ile radius kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Lomber vertebra ve femur kemik mineral dansitesi ile de benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda osteoporoz gelişiminde olası diğer risk faktörleri olan östrojen, progesteron, testosteron ve PTH serum düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğunun gr/cm^2 cinsinden değerinin ilişkisi de değerlendirilmiş olup normal sınırlardaki ilgili parametrelerle kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ya da negatif bir ilişki saptanmamıştır.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız sonucunda medikal tedavi ile kontrol altındaki prolaktinomali hastalarda prolaktin düzeyindeki artışın; serum PTHiP düzeyi üzerinde arttırıcı net etkisinden ya da artmış PTHiP'in prolaktinomali olgularda kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olan esas faktör olduğundan söz etmek mümkün olmamaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Kars, M., et al., *Update in prolactinomas*. Neth J Med, 2010. 68 (3): p. 104-12.
2. Klibanski, A., *Clinical practice. Prolactinomas*. N Engl J Med, 2010. 362 (13): p. 1219-26.
3. Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte, *The effects of hyperprolactinemia on bone and fat*. Pituitary, 2009. 12 (2): p. 96-104.
4. Mazziotti, G., et al., *High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas*. 2011. p. 299-306.
5. Greenspan, S.L., D.S. Oppenheim, and A. Klibanski, *Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism*. Ann Intern Med, 1989. 110 (7): p. 526-31.
6. Henderson, J.E., et al., *Circulating concentrations of parathyroid hormone-like peptide in malignancy and in hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res, 1990. 5 (2): p. 105-13.
7. Ikeda, K., et al., *Identification of transcripts encoding a parathyroid hormone-like peptide in messenger RNAs from a variety of human and animal tumors associated with humoral hypercalcemia of malignancy*. J Clin Invest, 1988. 81 (6): p. 2010-4.
8. Thiede, M.A. and G.A. Rodan, *Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue*. Science, 1988. 242 (4876): p. 278-80.
9. Khosla, S., et al., *Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia*. N Engl J Med, 1990. 322 (16): p. 1157.
10. Stiegler, C., et al., *Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status*. Journal of Bone and Mineral Research, 1995. 10 (5): p. 751-759.

11. Musumeci, G., et al., *A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development.* Acta Histochem, 2015. 117 (4-5): p. 355-66.
12. Kollias, S.S., *Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI* Neuroradiology 1995 (1995) 37:3-12 9
13. Simmons, D.M., et al., *Pituitary cell phenotypes involve cell-specific Pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other classes of transcription factors.* Genes Dev, 1990. 4 (5): p. 695-711.
14. Antoneli, F., M. Golubitsky, and I. Stewart, *Homeostasis in a feed forward loop gene regulatory motif.* J Theor Biol, 2018. 445: p. 103-109.
15. Lamolet, B., et al., *A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins.* Cell, 2001. 104 (6): p. 849-59.
16. Holt, R.I., *Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis.* Trends Endocrinol Metab, 2002. 13 (9): p. 392-7.
17. Hodson, D.J., et al., *Existence of long-lasting experience-dependent plasticity in endocrine cell networks.* Nat Commun, 2012. 3: p. 605.
18. Cabrera-Reyes, E.A., et al., *Prolactin function and putative expression in the brain.* Endocrine, 2017. 57 (2): p. 199-213.
19. Bates, R.W., E.L. Lahr, and O.J.A.J.o.P.-L.C. Riddle, *The gross action of prolactin and follicle-stimulating hormone on the mature ovary and sex accessories of fowl.* 1935. 111 (2): p. 361-368.
20. Freeman, M.E., et al., *Prolactin: structure, function, and regulation of secretion.* Physiological Reviews, 2000. 80 (4): p. 1523-1631.
21. Ignacak, A., et al., *Prolactin - Not only lactotrophin a "new" view of the "old" hormone.* Vol. 63. 2012. 435-43.
22. Ben-Jonathan, N., et al., *Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects.* Endocr Rev, 1996. 17 (6): p. 639-69.

23. Berwaer, M., J. Martial, and J. Davis, *Characterization of an up-stream promoter directing extrapituitary expression of the human prolactin gene*. Vol. 8. 1994. 635-642.
24. Gellersen, B., et al., *Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma*. Mol Endocrinol, 1994. 8 (3): p. 356-73.
25. Yoshiki, H., et al., *A placenta-specific 5' non-coding exon of human prolactin*. Molecular and Cellular Endocrinology, 1991. 75 (1): p. 71-80.
26. Adamson, A.D., et al., *Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: convergence with tumor necrosis factor-alpha signaling*. Endocrinology, 2008. 149 (2): p. 687-694.
27. Bar-Shai, M., et al., *The role of reactive nitrogen species and cigarette smoke in activation of transcription factor NF-kappaB and implication to inflammatory processes*. J Physiol Pharmacol, 2006. 57 Suppl 4: p. 39-44.
28. Reem, G.H., D.W. Ray, and J.R. Davis, *The human prolactin gene upstream promoter is regulated in lymphoid cells by activators of T-cells and by cAMP*. J Mol Endocrinol, 1999. 22 (3): p. 285-92.
29. Clapp, C., et al., *The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis*. Endocrinology, 1993. 133 (3): p. 1292-9.
30. Goffin, V., et al., *Prolactin: the new biology of an old hormone*. Annu Rev Physiol, 2002. 64: p. 47-67.
31. Kinet, V., et al., *Antiangiogenic liposomal gene therapy with 16K human prolactin efficiently reduces tumor growth*. Cancer Lett, 2009. 284 (2): p. 222-8.
32. Anthony, P.K., et al., *The 22K variant of rat prolactin: evidence for identity to prolactin- (1-173), storage in secretory granules, and regulated release*. Endocrinology, 1993. 132 (2): p. 806-14.
33. Sinha, Y.N., *Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance*. Endocr Rev, 1995. 16 (3): p. 354-69.

34. Bole-Feysot, C., et al., *Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice.* *Endocr Rev*, 1998. 19 (3): p. 225-68.
35. Lebrun, J.J., et al., *Proline-rich sequence-mediated Jak2 association to the prolactin receptor is required but not sufficient for signal transduction.* *J Biol Chem*, 1995. 270 (18): p. 10664-70.
36. Clevenger, C.V. and J.B. Kline, *Prolactin receptor signal transduction.* *Lupus*, 2001. 10 (10): p. 706-18.
37. Chang, W.P., Y. Ye, and C.V. Clevenger, *Stoichiometric structure-function analysis of the prolactin receptor signaling domain by receptor chimeras.* *Mol Cell Biol*, 1998. 18 (2): p. 896-905.
38. Berlanga, J.J., et al., *The short form of the prolactin (PRL) receptor silences PRL induction of the beta-casein gene promoter.* *Mol Endocrinol*, 1997. 11 (10): p. 1449-57.
39. Perrot-Applanat, M., et al., *Dominant negative and cooperative effects of mutant forms of prolactin receptor.* *Mol Endocrinol*, 1997. 11 (8): p. 1020-32.
40. Roush, W., *Can "resetting" hormonal rhythms treat illness?* *Science*, 1995. 269 (5228): p. 1220-1.
41. Parker, D.C., L.G. Rossman, and E.E. Vanderlaan, *Sleep-Related, Nyctohemeral and Briefly Episodic Variation in Human Plasma Prolactin Concentrations.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1973. 36 (6): p. 1119-1124.
42. Linkowski, P., et al., *Genetic and environmental influences on prolactin secretion during wake and during sleep.* *Am J Physiol*, 1998. 274 (5 Pt 1): p. E909-19.
43. Chocyk, A., A. Czyrak, and K. Wedzony, *Dopamine D1-like receptors agonist SKF 38393 increases cFOS expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus--impact of acute and chronic cocaine.* *J Physiol Pharmacol*, 2008. 59 (3): p. 425-40.
44. Chahal, J. and J. Schlechte, *Hyperprolactinemia.* *Pituitary*, 2008. 11 (2): p. 141-6.

45. Messini, C.I., et al., *Effect of ghrelin and thyrotropin-releasing hormone on prolactin secretion in normal women*. *Horm Metab Res*, 2010. 42 (3): p. 204-8.
46. Lipinska, S., *The role of adrenoreceptors in the regulation of oxytocin and vasopressin release after superior cervical ganglionectomy*. *J Physiol Pharmacol*, 2000. 51 (1): p. 111-25.
47. Ciosek, J., A. Cisowska, and R. Dabrowski, *Galanin affects vasopressin and oxytocin release from the hypothalamo-neurohypophysial system in haemorrhaged rats*. *J Physiol Pharmacol*, 2003. 54 (2): p. 233-46.
48. Bogacka, I., et al., *The influences of GnRH, oxytocin and vasoactive intestinal peptide on LH and PRL secretion by porcine pituitary cells in vitro*. *J Physiol Pharmacol*, 2002. 53 (3): p. 439-51.
49. Korczynski, W., et al., *Central and local (enteric) action of orexins*. *J Physiol Pharmacol*, 2006. 57 Suppl 6: p. 17-42.
50. Fukusumi, S., et al., *Identification and characterization of a novel human cortistatin-like peptide*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 232 (1): p. 157-63.
51. Arbogast, L.A. and J.L. Voogt, *Endogenous opioid peptides contribute to suckling-induced prolactin release by suppressing tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid levels in tuberoinfundibular dopaminergic neurons*. *Endocrinology*, 1998. 139 (6): p. 2857-62.
52. de Greef, W.J., P.M. Plotsky, and J.D. Neill, *Dopamine levels in hypophysial stalk plasma and prolactin levels in peripheral plasma of the lactating rat: effects of a simulated suckling stimulus*. *Neuroendocrinology*, 1981. 32 (4): p. 229-33.
53. de Greef, W.J., et al., *Control of prolactin release induced by suckling*. *Endocrinology*, 1987. 121 (1): p. 316-22.
54. Arey, B.J. and M.E. Freeman, *Activity of oxytocinergic neurons in the paraventricular nucleus mirrors the periodicity of the endogenous stimulatory rhythm regulating prolactin secretion*. *Endocrinology*, 1992. 130 (1): p. 126-32.

55. Briskin, C., et al., *Prolactin controls mammary gland development via direct and indirect mechanisms*. *Dev Biol*, 1999. 210 (1): p. 96-106.
56. Lestage, J., *Book review: The physiology of reproduction (2 volumes)*. Edited by Ernst Knobil and Jimmy D. Neill. Raven Press, New York, 1994. ISBN 0-7817-0086-8. 3250 pp. *Psychoneuroendocrinology*, 1996. 21: p. 641-642.
57. Wagner, W., et al., *Mouse mammary epithelial histamine system*. *J Physiol Pharmacol*, 2003. 54 (2): p. 211-23.
58. Herman, A., et al., *Gonadoliberin (GnRH) and its copper complex (Cu-GnRH) enzymatic degradation in hypothalamic and pituitary tissue in vitro*. *J Physiol Pharmacol*, 2012. 63 (1): p. 69-75.
59. Marshall, J.C., et al., *GnRH pulses--the regulators of human reproduction*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1993. 104: p. 31-46.
60. Calogero, A.E., et al., *Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro*. *Neuroendocrinology*, 1994. 60 (3): p. 291-6.
61. Hamosh, M. and P. Hamosh, *The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung*. *J Clin Invest*, 1977. 59 (5): p. 1002-5.
62. Machida, T., M. Taga, and H. Minaguchi, *Effect of prolactin (PRL) on lipoprotein lipase (LPL) activity in the rat fetal liver*. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 1990. 16 (3): p. 261-5.
63. Liu, Y., J.F. Hyde, and M. Vore, *Prolactin regulates maternal bile secretory function post partum*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992. 261 (2): p. 560-6.
64. Sorenson, R.L., et al., *Prolactin (in vitro) decreases the glucose stimulation threshold, enhances insulin secretion, and increases dye coupling among islet B cells*. *Endocrinology*, 1987. 121 (4): p. 1447-53.
65. Pippard, C. and P.H. Baylis, *Prolactin stimulates Na⁺-K⁺-ATPase activity located in the outer renal medulla of the rat*. *J Endocrinol*, 1986. 108 (1): p. 95-9.
66. Vera-Lastra, O., L.J. Jara, and L.R. Espinoza, *Prolactin and autoimmunity*. *Autoimmun Rev*, 2002. 1 (6): p. 360-4.

67. Chavez-Rueda, K., et al., *Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes*. Clin Immunol, 2005. 116 (2): p. 182-91.
68. Tomio, A., 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): p. 616-21.
69. Confavreux, C., et al., *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. N Engl J Med, 1998. 339 (5): p. 285-91.
70. Ostensen, M. and P.M. Villiger, *Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis*. Transpl Immunol, 2002. 9 (2-4): p. 155-60.
71. Vukusic, S., et al., *Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse*. Brain, 2004. 127 (Pt 6): p. 1353-60.
72. Imrich, R., *The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview)*. Endocr Regul, 2002. 36 (2): p. 95-106.
73. Buskila, D., et al., *Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia*. J Autoimmun, 1995. 8 (3): p. 415-24.
74. Gregg, C., *Pregnancy, prolactin and white matter regeneration*. J Neurol Sci, 2009. 285 (1-2): p. 22-7.
75. Pathipati, P., et al., *Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity*. Neuroscience, 2011. 190: p. 409-27.
76. Gregg, C., et al., *White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS*. J Neurosci, 2007. 27 (8): p. 1812-23.
77. Stumpe, K., et al., *HYPERPROLACTINEMIA AND ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF BROMOCRIPTINE IN ESSENTIAL HYPERTENSION: Identification of Abnormal Central Dopamine Control*. The Lancet, 1977. 310 (8031): p. 211-214.

78. Saruta, T., et al., *Prolactin, renin and catecholamines in essential hypertension*. Clin Exp Hypertens A, 1983. 5 (4): p. 531-41.
79. Molinari, C., et al., *Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms*. Endocrinology, 2007. 148 (8): p. 4080-90.
80. Leanos-Miranda, A., et al., *Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93 (7): p. 2492-9.
81. Hilfiker-Kleiner, D., et al., *A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy*. Cell, 2007. 128 (3): p. 589-600.
82. Lee, S.H., et al., *16-kDa prolactin down-regulates inducible nitric oxide synthase expression through inhibition of the signal transducer and activator of transcription 1/IFN regulatory factor-1 pathway*. Cancer Res, 2005. 65 (17): p. 7984-92.
83. Hilfiker-Kleiner, D., et al., *Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50 (24): p. 2354-5.
84. de Jong, J.S., et al., *Rapid left ventricular recovery after cabergoline treatment in a patient with peripartum cardiomyopathy*. Eur J Heart Fail, 2009. 11 (2): p. 220-2.
85. Georgiopoulos, G.A., et al., *Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors*. Hypertension, 2009. 54 (1): p. 98-105.
86. Reuwer, A.Q., et al., *Prolactin is involved in the systemic inflammatory response in myocardial infarction*. Horm Metab Res, 2011. 43 (1): p. 62-5.
87. Opalinska-Ciszek, E., S. Niemczyk, and J. Matuszkiewicz-Rowinska, *[Prolactin (PRL), thyrotropin (TSH), free thyroid hormones (fT4), (fT3) and testosterone (TTE) level in men with chronic heart failure]*. Pol Arch Med Wewn, 2005. 113 (4): p. 320-5.

88. Parissis, J.T., et al., *Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2013. 15 (10): p. 1122-30.
89. Landberg, E., U. Dahlstrom, and U. Alehagen, *Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: no relation to established laboratory or clinical parameters*. Ann Clin Biochem, 2011. 48 (Pt 1): p. 51-6.
90. Corona, G., et al., *Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction*. J Sex Med, 2009. 6 (5): p. 1457-66.
91. Gonzales, G.F., G. Velasquez, and M. Garcia-Hjarles, *Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone*. Arch Androl, 1989. 23 (3): p. 259-65.
92. Felmet, K.A., et al., *Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure*. J Immunol, 2005. 174 (6): p. 3765-72.
93. Wong, A., et al., *Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges*. J Clin Neurosci, 2015. 22 (10): p. 1562-7.
94. Verhelst, J. and R. Abs, *Hyperprolactinemia: pathophysiology and management*. Treat Endocrinol, 2003. 2 (1): p. 23-32.
95. Prabhakar, V.K. and J.R. Davis, *Hyperprolactinaemia*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008. 22 (2): p. 341-53.
96. Cortet-Rudelli, C., et al., *Etiological diagnosis of hyperprolactinemia*. Ann Endocrinol (Paris), 2007. 68 (2-3): p. 98-105.
97. Delemer, B., *[Prolactinomas: diagnosis and treatment]*. Presse Med, 2009. 38 (1): p. 117-24.
98. Cho, K.R., K.I. Jo, and H.J. Shin, *Bromocriptine therapy for the treatment of invasive prolactinoma: the single institute experience*. Brain Tumor Res Treat, 2013. 1 (2): p. 71-7.
99. Maiter, D. and E. Delgrange, *Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas*. Eur J Endocrinol, 2014. 170 (6): p. R213-27.

100. Schlechte, J.A., *Clinical practice. Prolactinoma*. N Engl J Med, 2003. 349 (21): p. 2035-41.
101. Casanueva, F.F., et al., *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65 (2): p. 265-73.
102. Mindermann, T. and C.B. Wilson, *Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 41 (3): p. 359-64.
103. Daly, A.F., et al., *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91 (12): p. 4769-75.
104. Mancini, T., F.F. Casanueva, and A. Giustina, *Hyperprolactinemia and prolactinomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37 (1): p. 67-99, viii.
105. Yatavelli, R.K.R. and K. Bhusal, *Prolactinoma*, in *StatPearls*. 2018: Treasure Island (FL).
106. Molitch, M.E., *Prolactinoma in pregnancy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. 25 (6): p. 885-96.
107. Liu, J.K. and W.T. Couldwell, *Contemporary management of prolactinomas*. Neurosurg Focus, 2004. 16 (4): p. E2.
108. Quinones-Hinojosa, A., *Schmidek and Sweet: Operative Neurosurgical Techniques E-Book: Indications, Methods and Results (Expert Consult-Online and Print)*. 2012: Elsevier Health Sciences.
109. Oh, M.C., et al., *Medical versus surgical management of prolactinomas*. Neurosurg Clin N Am, 2012. 23 (4): p. 669-78.
110. Mann, W.A., *Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach*. 2011. 41 (3): p. 334-342.
111. Halperin Rabinovich, I., et al., *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia*. Endocrinología y Nutrición, 2013. 60 (6): p. 308-319.

112. Nishioka, H., J. Haraoka, and K. Akada, *Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women?* Surg Neurol, 2003. 59 (5): p. 386-90; discussion 390-1.
113. Iglesias, P. and J.J. Diez, *Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update.* Qjm, 2013. 106 (6): p. 495-504.
114. Schlechte, J.A., *Long-term management of prolactinomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92 (8): p. 2861-5.
115. Vilar, L., M. Fleseriu, and M.D. Bronstein, *Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia.* Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014. 58 (1): p. 9-22.
116. Melmed, S., et al., *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96 (2): p. 273-88.
117. Delgrange, E., et al., *Potential hook effect in prolactin assay in patients with giant prolactinoma.* Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 45 (4): p. 506-7.
118. Fleseriu, M., et al., *Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'.* J Neurooncol, 2006. 79 (1): p. 41-3.
119. do Carmo Dias Gontijo, M., L. de Souza Vasconcellos, and A. Ribeiro-Oliveira, Jr., *Hook effect and linear range in prolactin assays: distinct confounding entities.* Pituitary, 2016. 19 (4): p. 458-9.
120. Lupsa, B.C. and K. Insogna, *Bone Health and Osteoporosis.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. 44 (3): p. 517-30.
121. Bartl, R. and B. Frisch, *Osteoporosis: diagnosis, prevention, therapy.* 2009: Springer Science & Business Media.
122. Khosla, S., et al., *Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82 (5): p. 1522-7.
123. Sumathy, S. and G.S. Shanthi, *A Study of Serum Prolactin in Reduced Bone mineral Density.* Journal of the Indian Academy of Geriatrics, 2016. 12 (1): p. 10-13.

124. Kovacs, C.S. and C.L. Chik, *Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80 (10): p. 3036-42.
125. Haddad, P.M. and A. Wieck, *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management*. Drugs, 2004. 64 (20): p. 2291-314.
126. Jung, D.U., et al., *Prevalence of bone mineral density loss in Korean patients with schizophrenia: a cross-sectional study*. J Clin Psychiatry, 2006. 67 (9): p. 1391-6.
127. Ritchie, L.D., et al., *A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses*. Am J Clin Nutr, 1998. 67 (4): p. 693-701.
128. Biller, B.M., et al., *Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75 (3): p. 692-7.
129. Naliato, E.C., et al., *Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma*. J Endocrinol Invest, 2005. 28 (1): p. 12-7.
130. Naylor, K.E., et al., *The effect of pregnancy on bone density and bone turnover*. J Bone Miner Res, 2000. 15 (1): p. 129-37.
131. Kovacs, C.S., *Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005. 10 (2): p. 105-18.
132. Lotinun, S., et al., *Bone calcium turnover, formation, and resorption in bromocriptine- and prolactin-treated lactating rats*. Endocrine, 2003. 20 (1-2): p. 163-70.
133. Schlechte, J.A., *Clinical impact of hyperprolactinaemia*. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1995. 9 (2): p. 359-66.
134. Charoenphandhu, N., et al., *High-calcium diet modulates effects of long-term prolactin exposure on the cortical bone calcium content in ovariectomized rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 292 (2): p. E443-52.

135. Seriwatanachai, D., et al., *Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin ratio*. Bone, 2008. 42 (3): p. 535-546.
136. Kostenuik, P.J., *Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength*. Current Opinion in Pharmacology, 2005. 5 (6): p. 618-625.
137. Bucay, N., et al., *Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification*. 1998. 12 (9): p. 1260-1268.
138. Strewler, G.J., *The physiology of parathyroid hormone-related protein*. N Engl J Med, 2000. 342 (3): p. 177-85.
139. Datta, T., K. Przyklenk, and N.S. Datta, *Parathyroid Hormone-Related Peptide: A Novel Endocrine Cardioprotective "Conditioning Mimetic"*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017. 22 (6): p. 529-537.
140. Kronenberg, H.M., *PTHrP and skeletal development*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1068: p. 1-13.
141. Hens, J.R. and J.J. Wysolmerski, *Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland*. Breast Cancer Res, 2005. 7 (5): p. 220-4.
142. Kovacs, C.S., et al., *Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93 (26): p. 15233-8.
143. Vasavada, R.C., et al., *Protein kinase C-zeta activation markedly enhances beta-cell proliferation: an essential role in growth factor mediated beta-cell mitogenesis*. Diabetes, 2007. 56 (11): p. 2732-43.
144. Vasavada, R.C., et al., *Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the pancreatic islets of transgenic mice causes islet hyperplasia, hyperinsulinemia, and hypoglycemia*. J Biol Chem, 1996. 271 (2): p. 1200-8.
145. Halapas, A., et al., *Parathyroid hormone-related peptide and cardiovascular system*. In Vivo, 2003. 17 (5): p. 425-32.

146. Wysolmerski, J.J., *Parathyroid hormone-related protein: an update*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97 (9): p. 2947-56.
147. Kovacs, C.S., *Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones*. Physiol Rev, 2014. 94 (4): p. 1143-218.
148. Horseman, N.D. and L.L. Hernandez, *New concepts of breast cell communication to bone*. Trends Endocrinol Metab, 2014. 25 (1): p. 34-41.
149. Martin, T.J., *Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases*. Physiol Rev, 2016. 96 (3): p. 831-71.
150. Martin, T.J. and M.T. Gillespie, *Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL): another link between breast and bone*. Trends Endocrinol Metab, 2001. 12 (1): p. 2-4.

7. EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: Prolaktinomalı hastalarda artmış plazma parathormon ilişkili peptid düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi

Sayın Katılımcı;

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı kapsamında planlanmış olan yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Osteoporoz (halk arasında bilinen şekliyle; kemik erimesi), kemik hacimlerindeki mineral yoğunluğunun azalması sonrası kemiklerin zayıf ve kolay kırılır hale gelmesi durumudur. Vücuttaki tüm kemikler etkilenmesine rağmen en çok etkilenen kemikler omurga, kalça ve el bilekleridir. Osteoporozda kemiğin darbelere karşı direnci azalır ve kolay kırılabilir hale gelir. Hipofiz bezinde prolaktin hormonu salgılayan iyi huylu tümörü (prolaktinoma) olan hastalarda osteoporoz sık görülen bir sorundur ve uzun dönemde hastaların günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir. Prolaktinoma hastalarında gelişen osteoporozun sebebinin, üreme hormonlarında hastalığa bağlı azalma olduğu düşünülmektedir. Ancak üreme hormonları tamamen normal olan prolaktinoma hastalarında da osteoporoz görülmesi, hastalığın sebebinin sadece üreme hormonlarında azalma olmayabileceğini düşündürmektedir. Prolaktinomalı hastalarda kanda düzeyi artan ‘Parathormon ilişkili peptid ’ isimli molekülün osteoporozu yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ile prolaktinoma hastalarımızda görülen ve uzun dönemde olumsuz etkileri gözlenen kemik erimesi hastalığının tespiti ve hastalığa neden olduğu düşünülen ‘ Parathormon ilişkili peptid ’ düzeyi ile kemik erimesi arasındaki ilişkinin ortaya konulması planlanmaktadır. Çalışmamız size soracağımıza soruların cevapları, kandan ve idrardan ölçülen hormon düzeyleri ve kemik erimesi tespiti için yapılacak olan kemik dansitometri incelemesinin sonucu doğrultusunda yapılacaktır. Kan alma işlemleri, ek bir yöntem gerektirmeksizin rutin enjektörler ve tüpler aracılığıyla Endokrinoloji poliklinik kan alma ünitelerimizde hemşirelerimiz tarafından yapılacaktır. Toplamda hepsi tek seferde olmak üzere 5 tüp kan alınacaktır. Kandan; parathormon ilişkili peptid düzeyi, prolaktin düzeyi (peg), gonadotropin düzeyleri (fsh;lh; östrojen,progesteron, testosteron), tiroid fonksiyon testleri (tsh, t3, t4), serum kalsiyumu, serum fosforu,albumin düzeyi, parathormon

düzeyi, alkalen fosfataz düzeyi bakılacaktır. Bir 24 saat boyunca çıkarttığınız tüm idrarı sıradan bir pet şişeye (örn: 5 litrelik pet şişe vasfında, içi boşatılmış bir su şişesi) biriktirmeniz istenecek olan '24 saatlik idrar örneğiniz' hastanemiz labarotuarına teslim edilecek olup bu sayede vücudunuzun günlük kalsiyum atılımına bakılacaktır. Kemik mineral dansitometrisi yöntemi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapılacak olan herhangi bir girişimsel işlem gerektirmeyen, vücudunuza zarar vermeyen-radyasyon yüzdesi bir akciğer grafisinin yaklaşık onda biri kadar olan ve çekim süresi 5-7 dk arasında değişen önemli bir görüntüleme yöntemi olup bu sayede kemik yoğunluğunuzun ve kemik erimesi varlığının tayini yapılacaktır. Bu çalışma kapsamında yapılacak tetkiklerin hiç biri size ya da sosyal güvenlik kurumunuza ekstra mali bir yük getirmeyecektir. Tetkiklerin tamamının gideri çalışmamızı destekleyen kurum olan 'Ankara Tıplı'lar Vakfı'nca karşılanacaktır Vereceğiniz bilgiler ve tetkik sonuçlarınızı kesinlikle üçüncü şahıslara ileilmeyecek, gizli kalacak ve sadece bilimsel çalışmada kullanılacaktır.

Çalışmamız yaklaşık 12 aylık bir süre içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-55 yaş arası menapoz öncesi kadın hastaları ve 18 yaş üzeri erkek toplam 40 hastayı kapsayacaktır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllü olmanızla ilişkilidir. Çalışmaya katılmak istemezseniz, takip ve tedavisiniz etkilenmeyecektir.

Araştırma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz. Bu formun imzalı bir nüshası size verilecektir.

Desteyiniz için teşekkür ederiz.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı

EK 2. ONAM FORMU

Ben.....

Sayın Doç. Dr. Özgür Demir ve Dr. Arzu Okyar tarafından Ankara Üniversitesi Endokrinoloji bilim dalında tıbbi bir amaç ile gerçekleştirilecek olan bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim ve yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Aynı şekilde araştırmacı da beni çalışma dışı bırakabilir.

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

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

| | | |
|----------------------------|--|-----------------------|
| <i>Gönüllü Adı Soyadı:</i> | | <i>Tarih ve İmza:</i> |
| <i>Adres ve Telefon:</i> | | |

| | | |
|--------------------------------|--|-----------------------|
| <i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i> | | <i>Tarih ve İmza:</i> |
| <i>Adres ve Telefon:</i> | | |

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda ilişki kurulacak kişiler:

Doç Dr. Özgür demir –Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı – 05324714986

Dr. Arzu OKYAR – Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı –05065630765

EK 3. HASTA BİLGİ FORMU

DEMOGRAFİK BİLGİLER VE HASTA TAKİP FORMU

| | | | |
|--|--|--|--|
| AD-SOYAD: | | | |
| PROTOKOL NO: | | | |
| CİNSİYET: | | | |
| YAŞ | | | |
| ADRES-TELEFON: | | | |
| BEL ÇEVRESİ | | | |
| VUCÚT KİTLE İNDEKSİ | | | |
| PROLAKTİNOMA TANI TARİHİ: | | | |
| ALDIĞI TEDAVİLER: | | | |
| KULLANDIĞI MEDİKAL TEDAVİLER- TEDAVİ SÜRELERİ VE DOZU | | | |
| TRANSSFENOİDAL CERRAHİ ÖYKÜSÜ VARLIĞI | | | |
| MENSTRÜASYON DURUMU | | | |
| HASTANIN BİLİNEN OSTEOPOROZ HİKAYESİ VARLIĞI | | | |
| KIRIK HİKAYESİ | | | |
| AİLEDE OSTEOPOROZ HİKAYESİ VARLIĞI | | | |
| SİGARA KULLANIMI | | | |
| ALKOL KULLANIMI | | | |
| KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRESİ SIRASIYLA RADİUS/LOMBER VERTEBRA/FEMUR BOYUN (G/CM2 CİNSİNDEN) | | | |

EK 4. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Prolaktinomalı hastalarda artmış plazma parathormon ilişkili peptit düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA |
| | TELEFON | 0312 595 82 27 |
| | FAKS | 0312 310 63 70 |
| | E-POSTA | etik@medicine.ankara.edu.tr |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Özgür DEMİR | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input type="checkbox"/> | | |
| Diğer ise belirtiniz:Gözlemsel Prospektif Çalışma | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ÜLUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:



02 Aralık 2017

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Prolaktinomalı hastalarda artmış plazma parathormon ilişkili peptit düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|--------------------------------|--|--------------------------|-------------------|---|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:20-1252-17 | Tarih:11 Aralık 2017 | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof.Dr.Mehmet MELLİ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|-----------------------------|-------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Prof.Dr.Mehmet MELLİ | Farmakoloji | A.Ü.Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Mehmet Mellî</i> |
| Prof.Dr.İrfan SOYKAN | Gastroenteroloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>M. Mellî</i> |
| Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK | Tıbbi Biyokimya | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Serdar Öztürk</i> |
| Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU | Kalp ve Damar Cerrahisi | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Levent Yazıcıoğlu</i> |
| Prof.Dr.Şule ŞENGÖL | Nefroloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Şule Şengöl</i> |
| Prof.Dr.İnci İLHAN | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>İnci İlhan</i> |
| Prof.Dr.Serap SIVRİ | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Serap Sivri</i> |
| Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK | Hukuk | A.Ü.Hukuk Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Zarife Şenocak</i> |
| Prof.Dr.Banu ÇAKIR | Halk Sağlığı | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Banu Çakır</i> |
| Doç.Dr.Derya GÖKMEN | Biyostatistik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Derya Gökmen</i> |
| Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK | Hematoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Selami Koçak</i> |
| Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY | Tıbbi Genetik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Nüket Kutlay</i> |
| Yrd.Doç.Dr.Ali Doğan DURSUN | Fizyoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Ali Doğan Dursun</i> |
| Yrd.Doç.Dr.Önder İLGİLİ | Tıp Tarihi ve Etik | H.Ü.Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>Önder İlgili</i> |
| İffet BERKTAŞ | Matematik Mühendisliği | Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>İffet Berktaş</i> |

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.