

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**



**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA
FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 VE
 α -KLOTHO DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMA ZEHRA YILDIRIM ARI

2025

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA FİBROBLAST BÜYÜME
FAKTÖRÜ-23 VE α -KLOTHO DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez Yazarı

Fatma Zehra YILDIRIM ARI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU

TEMMUZ, 2025

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY SAYFASI

Tez Başlığı: Prolaktinomalı Hastalarda Fibroblast Büyüme Fakötörü-23 ve α -Klotho Düzeylerinin Araştırılması

Tez Yazarı: Fatma Zehra YILDIRIM ARI

Program/Anabilim Dalı: Tıp Programı/Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU

Tez İlk Teslim Tarihi: 19/06/2025 Tez Savunma Tarihi: 17/07/2025

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan	Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ	_____
Üye	Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU	_____
Üye	Prof. Dr. İsmail Gürkan ÇIKIM	_____

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Prof. Dr. Mustafa İSSİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile “Prolaktinomalı Hastalarda Fibroblast Büyüme Faktörü-23 ve α -Klotho Düzeylerinin Araştırılması” adlı tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Fatma Zehra YILDIRIM ARI

19/06/2025

İmza:

Yüksek Lisans tezimi, bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan
ve her zaman yanımda olan canım annem ve babam Fahriye ve Menderes
YILDIRIM'a, sevgili eşim Sait Can ARI'ya ve biricik oğlum Yağız Kenan ARI'ya
ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecimde bana destek olup ilk günden beri bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU'ya, birikimi, yardımı ve önerileriyle her daim yanımda olan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdullah ALTUĞ'a, örnek toplanmasında vermiş olduğu katkılarından dolayı değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mithat MIZRAK'a, toplanan örneklerin incelenmesinde sağlamış olduğu katkılarından dolayı değerli Arş. Gör. Ahmet YILMAZ'a, bilgi birikimi ile sürekli yanımda olan sevgili Arş. Gör. Dr. Tuğçe KAYMAZ'a, hayatım boyunca her türlü zorlukta yanımda olan ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem Fahriye ve babam Menderes YILDIRIM'a ve son olarak sevgili eşim Sait Can ARI'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Fatma Zehra YILDIRIM ARI

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN	iv
İTHAF SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET	xiv
2. ABSTRACT.....	xv
3. GİRİŞ	1
3.1. Prolaktinoma.....	1
3.1.1. Prolaktinomanın Epidemiyolojisi	2
3.1.2. Prolaktinomanın Etyopatogenezi	2
3.1.3. Prolaktin Hormonunun Biyolojik Önemi ve Prolaktinoma Tanısı.....	3
3.1.4. Prolaktinomanın Tıbbi Tedavisi	5
3.2. Klotho Geni.....	6
3.2.1. Klotho Proteininin Moleküler Özellikleri	7
3.2.2. Klotho Proteininin İşlevsel Özellikleri	8
3.2.3. Klotho Proteininin Vücutta Üretildiği Yerler	11
3.2.4. Klotho Proteinini İfadesinin Düzenlenmesi	12
3.2.5. Klotho Proteininin FGF-23 ve FGF-R'ler ile Etkileşimleri	12
3.2.6. Klotho Proteininin TGF-β'yi Engellemeesi	13
3.2.7. Klotho Proteininin NF-kβ'yi Engellemeesi.....	13

3.2.8. Klotho Proteininin Diyet ve Obezite ile İlişkisi.....	14
3.2.9. Klotho Proteininin Tümör Baskılayıcı Rolü	15
3.2.10. Klotho Proteini ve Nörodejeneratif Hastalıklar	15
3.2.11. Klotho Proteinin Tedavisinde İlaç Kullanımı.....	16
3.3. Alfa Klotho Proteini.....	16
3.3.1. Alfa Klotho Proteininin Yapısı.....	17
3.3.2. Alfa Klotho Proteini İfadesinin Düzenlenmesi	18
3.3.3. Alfa Klotho Proteininin Fonksiyonları	19
3.3.4. Alfa Klotho, FGF-23 ve FGF-R Kompleksi	20
3.4. FGF-23 Proteini	24
3.4.1. FGF-23 Proteininin Kökeni ve Yapısı.....	26
3.4.2. FGF-23 Proteininin Etki Mekanizmaları	26
3.4.3. FGF-23 Proteininin Klinik Etkisi.....	28
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.1. Hasta Seçimi ve Yöntem.....	30
4.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışılması.....	30
4.3. Örneklerin Biyokimyasal Analizi	31
4.4. İstatistiksel Analizler	32
5. BULGULAR.....	33
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Demografik özelliklere göre tanımlayıcı istatistikler ve <i>p</i> değerleri.....	33
Tablo 2.	Hastaların rutin parametrelerine göre tanımlayıcı istatistikler ve <i>p</i> değerleri	34
Tablo 3.	FGF-23, α -Klotho ve prolaktin düzeyleri ve <i>p</i> değerleri	35
Tablo 4.	FGF-23 ve α -Klotho hormonlarının ROC eğrisi sonuçları.....	38
Tablo 5.	FGF-23 ve α -Klotho ölçümleri ile biyokimya ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Klotho'nun yapısı	8
Şekil 2. Klotho'nun çoklu işlevi	10
Şekil 3. Klotho eksikliğinin hastalıklar ile ilişkisi	11
Şekil 4. Pankreastaki α -Klotho'nun metabolik rolleri	21
Şekil 5. Karaciğer ve yağ dokusunda α -Klotho'nun metabolik rolleri	22
Şekil 6. Beyinde α -Klotho'nun metabolik rolleri	23
Şekil 7. α -Klotho aracılı metabolizma düzenlemesi	24
Şekil 9. FGF-23'ün farklı organ ve hücrelerdeki etkisi	27
Şekil 10. FGF-23 için kutu bıyık grafiği	36
Şekil 11. α -Klotho için kutu bıyık grafiği	36
Şekil 12. Prolaktinoma için kutu bıyık grafiği	37
Şekil 13. FGF-23 ve α -Klotho hormonlarını tanı performansı için elde edilen ROC eğrisi	37

KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrat Derece
α-Klotho	: Alfa Klotho
aa	: Amino Asit
ADAM10	: Disintegrin ve Metalloproteinaz Alanı İçeren Protein 10
ADAM17	: Disintegrin ve Metalloproteinaz Alanı İçeren Protein 17
APP	: Amiloid Omurilik Sıvısı
Aβ	: β -Amiloid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
cm	: Santimetre
CKD	: Kronik Böbrek Hastalıkları
CRP	: C-Reaktif Protein
CVD	: Kardiyovasküler Hastalıklar
DA	: Dopamin Agonistleri
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi
ER	: Estrogen Receptor
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
GH	: Büyüme Hormunu
GnRH	: Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HgB	: Hemoglobin
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Testi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
Kd	: Denge Sabiti
kDa	: Kilodalton
L	: Litre
MEN1	: Çoklu Endokrin Neoplazi Tip 1
mg	: Miligram
miRNA	: MikroRNA
mL	: Mililitre
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa β
NFT	: Nörofibriler Yumak
ng	: Nanogram
nL	: Nanolitre
OD	: Otonom Disrefleksi
pg	: Pikogram
PitNET	: Pituitar Nöroendokrin Tümör
PRL	: Prolaktin
PTH	: Paratiroid Hormonu
RNA	: Riboz Nükleik Asit
ROS	: Çoklu Reaktif Oksijen
T1D	: Tip 1 Diyabet
T2D	: Tip 2 Diyabet

TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormun
U	: Ünite



1. ÖZET

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 VE α -KLOTHO DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Prolaktinoma, hipofiz bezinin en sık görülen hormon aktif tümörlerinden biridir ve genellikle hiperprolaktinemi ile seyretmektedir. Prolaktin fazlalığı, metabolik süreçler üzerinde de etkili olmaktadır. Bu çalışmada prolaktinoma ve hiperprolaktinemi tanılı bireylerde Alfa-Klotho (α -Klotho) ve Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatür taranmasında prolaktinomalı hastalarda FGF-23 ve α -Klotho düzeylerini araştıran bir çalışmanın yapılmadığı görülmüştür. Bu amaç doğrultusunda 30 sağlıklı birey, 29 prolaktinomalı hasta ve 14 hiperprolaktinemili hasta olmak üzere toplam 73 kişinin kan örneklerinde çalışma yapılmıştır. FGF-23 ve α -Klotho protein düzeyleri Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi (ELISA) yöntemi ile ölçülmüştür. Serum FGF-23 ve α -Klotho düzeylerinin prolaktinomalı ve hiperprolaktinemili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p<0.05$). Prolaktinomanın tanı ve takibinde genellikle MR çekimi ile yapılmaktadır. FGF-23 ve α -Klotho düzeylerinin prolaktinomalı hastaların tanı ve takibinde kullanılmasının spesifikliği ve duyarlılığı ROC ile bakılmış ve yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prolaktinomalı daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar ile FGF-23 ve α -Klotho düzeyleri ölçülerek hem tanı hem de tedavi takibi yapılabilir. Prolaktinoma tanılı hastalarda FGF-23 ve α -Klotho ölçülmesi ile ilgili daha çok hastanın yer aldığı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prolaktinoma, Hiperprolaktinemi, Alfa Klotho, FGF-23

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 AND α -KLOTHO LEVELS IN PATIENTS WITH PROLACTINOMAS

Prolactinoma is one of the most common hormone-active tumors of the pituitary gland and generally presents with hyperprolactinemia. Prolactin excess also impacts metabolic processes. This study aimed to investigate the relationship between Alpha-Klotho (α -Klotho) and Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) levels in individuals diagnosed with prolactinoma and hyperprolactinemia. A literature review revealed no studies investigating FGF-23 and α -Klotho levels in patients with prolactinoma. For this purpose, blood samples from a total of 73 individuals were studied: 30 healthy individuals, 29 patients with prolactinoma, and 14 patients with hyperprolactinemia. FGF-23 and α -Klotho protein levels were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). It was observed that serum FGF-23 and α -Klotho levels were significantly increased in patients with prolactinoma and hyperprolactinemia compared to the healthy control group ($p < 0.05$). The diagnosis and follow-up of prolactinoma are generally carried out by MRI. The specificity and sensitivity of using FGF-23 and α -Klotho levels in the diagnosis and follow-up of patients with prolactinoma were evaluated with ROC analysis and found to be high. By conducting studies with a larger number of prolactinoma patients, the measurement of FGF-23 and α -Klotho levels could be used for both diagnosis and treatment monitoring. Further studies involving a greater number of patients are needed to evaluate the role of FGF-23 and α -Klotho measurements in prolactinoma.

Keywords: Prolactinoma, Hyperprolactinemia, Alpha Klotho, FGF-23

3. GİRİŞ

Prolaktinomlar özellikle üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın hipofiz nöroendokrin adenomu türüdür (Lee ve ark., 2024). Prolaktinomanın genel prevalansı 100.000 kişide 50 vaka ve yılda 100.000 kişide 3-5 vaka şeklindedir. Prolaktinoma hipogonadal kişilerde daha fazla görülür, bu durum yüksek prolaktin seviyelerinin kisspeptin nöronları aracılığıyla gonadotropik hormonların merkezi inhibisyonuna neden olmasından kaynaklanmaktadır (Chanson ve Maiter, 2019). Prolaktinomada diğer hipofiz tümörlerinin aksine birinci basamak tedavi, geleneksel olarak cerrahiden ziyade farmakolojik olmaktadır. Bu tercih genellikle tümörün boyutunu küçülten ve çoğu hastada prolaktin seviyelerini normalleştiren dopamin agonistlerinin (DA'ların) etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Ancak bu, iyileştirme için yer olmadığı anlamına gelmez. Tedavi süresi ve ilaç yan etkileri genellikle hastalar arasında uyum sorunlarına yol açar. Cerrahi tekniklerdeki ve moleküler biyolojideki son gelişmeler, hassas tıbbın geliştirilmesine zemin hazırlayarak prolaktinomlar için daha esnek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine olanak sağlamaktadır (Lee ve ark., 2024).

3.1. Prolaktinoma

Prolaktinoma, hipofiz bezinin en sık görülen salgı tümörü olup tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturur (Daly ve Beckers, 2020). Kesin etiyojisi bilinmemekle birlikte bu tümörlerin çoğu, sporadik olarak ortaya çıkar ve ailevi bozuklukların bir bileşeni de olabilir. 10 mm'den küçük tümörler mikroadenom olarak sınıflandırılırken daha büyük olanlar makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenomlar, makroadenomlardan daha yaygındır (%57.4'e %42.6) (Daly ve ark., 2006). Serum prolaktin (PRL) seviyelerinin normal aralığın olağan üst sınırının üzerinde olması

hiperprolaktinemi olarak adlandırılır (Aliberti ve ark., 2021). Hiperprolaktineminin klasik belirtileri ve semptomları arasında hipogonadizm, galaktore, adenom kitle etkileri ve görme alanı kaybı bulunur. Hiperprolaktinemide yaş ve cinsiyetin de klinik görüntü üzerinde etkisi vardır. Ergenlik öncesi dönemde en sık görülen belirtiler baş ağrısı, büyüme geriliği ve görme alanındaki kusurlar iken ergenlik döneminde galaktore, hipogonadizm veya ergenlik durması daha tipiktir (Lafferty ve Chrousos, 1999).

3.1.1. Prolaktinomanın Epidemiyolojisi

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturan prolaktinoma, tüm işlevsel pituiter nöroendokrin tümörlerin (PitNET) en sık görülenidir (Chanson ve Maiter, 2019). Üreme çağındaki kadınlarda prolaktinomanın görülme sıklığı 10/100.000'dir. Prolaktinoma, en sık 30 yaş civarı kadınlarda görülürken menopoz sonrası dönemde olan kadınlarda da görülebilir (Kars ve ark., 2009). Mikroprolaktinomlar ise genellikle kadınlarda yaşamlarının üçüncü ile beşinci on yılında daha sık oluşur. Bununla birlikte makroprolaktinomların prevalansı erkeklerde ve yaşlı kadınlarda daha yüksektir (Ciccarelli ve ark., 2005). Hiperprolaktinemili erkek hastalar nispeten nadirdir ve klinik semptomların olmaması nedeniyle hastalığın teşhisi daha uzun sürer (Kars ve ark., 2009).

3.1.2. Prolaktinomanın Etyopatogenezi

Prolaktinomalar, somatik mutasyona uğramış hipofiz laktotroflarının monoklonal genişlemesinden kaynaklanır. Hipofiz tümör dönüştürücü geninin aşırı ifadesi ve *FGF-4R* genindeki mutasyon, esas olarak prolaktinoma olmak üzere hipofiz adenomunda tespit edilmiştir (Araújo ve ark., 2018). Prolaktinomalar ailesel ve sporadik olmak üzere iki alt gruba ayrılır. (Pieterman ve Valk, 2022). Prolaktinomların çoğu sporadik kökenlidir ancak ailevi sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada ailesel prolaktinoma ve diğer hipofiz adenomları tanımlanmıştır (Atluri ve ark., 2018). Ailesel

vakalar arasında bilinen nedensel mutasyon *çoklu endokrin neoplazi tip 1 (MEN1)*'de gerçekleşir (Pieterman ve Valk, 2022). MEN1'li hastaların %15 ile %60'ına kadarında hipofiz adenomu olabilir ve bunların çoğu prolaktinomadır (Atluri ve ark., 2018). *MEN1* gen mutasyonu sporadik prolaktinomalarda da nadiren görülebilir (Pieterman ve Valk, 2022). Prolaktinomanın, *MEN1* dışında *PRKARIA* (Carney kompleksi), *CDKN1B* (*MEN4*) veya *AIP* (*FIPA*) genlerinde mutasyona sahip ailelerde de görüldüğü bildirilmiştir (Scherthaner-Reiter ve ark., 2016).

Prolaktinomalar, birden fazla organ sisteminde geniş etkilere sahiptir. Aşırı PRL üretimi, insülin ve glikoz metabolizmasıyla ilgili bozuklukların ortaya çıkmasını hızlandırabilir. Yüksek PRL düzeyleri, obez hastalarda insülin direnci indeksinin (HOMA-IR) artırır ve insülin duyarlılığı indeksinin azalmasını teşvik eder. PRL konsantrasyonundaki artış, hiperprolaktinemi olan hastalarda bozulmuş glikoz toleransı ve hiperinsülineminin patogenezi birbirine bağlar (Creemers ve ark., 1991). Hiperprolaktineminin insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, kilo alımı, obezite, sistemik arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler hastalık (CVD) riskini artırdığı söylenebilir (Klibanski, 2010).

3.1.3. Prolaktin Hormonunun Biyolojik Önemi ve Prolaktinoma Tanısı

Polaktin, ön hipofiz bezindeki laktotroftan salgılanır. Bu peptit hormon, inhibitör olarak hipotalamik dopamin, uyarıcı olarak da tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve östrojen tarafından düzenlenir. Yemek, egzersiz ve uyku, serum PRL seviyelerini artırır. Ayrıca adet döngüsü, gebelik ve kadın hormon tedavisi gibi süreçlerde gerçekleşen kadın cinsiyet hormonundaki değişimler, meme bezi gelişimi ve doğum sonrası süt salgılanması üzerinde olumlu bir etkisi olan PRL serum düzeyini etkileyebilir (Melmed ve ark., 2011). Kadınlarda bazal serum PRL düzeyleri özellikle dalgalanmaya meyilli olduğundan

tekrarlanabilirliği sağlamak için birden fazla ölçüm yapılmalıdır (Soto-Pedre ve ark., 2017). Hiperprolaktinemi kadınlarda galaktore ve amenore, erkeklerde gonadal sistemin baskılanmasına, sıklıkla fark edilmeyen azalmış bir libidoya veya ergenliğe neden olabilir (Sonigo ve ark., 2012; Al Dahmani ve ark., 2022). Galaktore, PRL'nin meme bezleri üzerindeki doğrudan etkisinden, amenore ise hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve hipofiz gonadotropin salgısının baskılanmasından kaynaklanır (Sonigo ve ark., 2012). Hiperprolaktinemi sonucunda erkeklerde sıklıkla makrotümörlerle ilişkili baş ağrısı ve görme alanı bozukluğu gibi şikayetler meydana gelir. Hipogonadizm, makroprolaktinoma olan erkeklerde yaygın bir hipopituitarizm biçimidir (Al Dahmani ve ark., 2022). Hiperprolaktineminin bilinen nedenleri arasında prolaktinoma dışında ilaçlar, akromegali (büyüme hormonu üreten PitNET), hipotalamik ve hipofiz sapı lezyonları, primer hipotiroidizm ve böbrek yetmezliği de yer alır. Şiddetli hiperprolaktinemi (>200 ng/mL) vakalarında PRL seviyesindeki herhangi bir yükselme durumunda prolaktinomanın varlığı düşünülmelidir (Soto-Pedre ve ark., 2017). PRL düzeyindeki hafif bir yükselme durumunda ilaç kaynaklı hiperprolaktinemi akıllara getirilmelidir. İlaç kaynaklı hiperprolaktineminin nedenleri arasında anti-ülser, antiemetik, antihipertansif ve psikotropik ilaçlar ayrıca östrojenler bulunur. Serumdaki PRL seviyesindeki artışın, ilaç kaynaklı olup olmadığının belirlenmesi için hastaya verilen ilaç kesilebilir ya da PRL seviyelerinin 48-96 saat içinde normal aralığa dönüp dönmediğinin görülmesi için başka ilaçlarla değiştirilebilir (Molitch, 2008). Büyüme hormonu (GH) üreten PitNET'lerin neredeyse yarısı aynı anda PRL salgılar. Hipotalamus ve hipofiz sapındaki tümörler, inflamasyon, granüloamatöz ve vasküler hastalıklar gibi organik bir lezyon hiperprolaktinemiye neden olabilir. Bundan dolayı bu hastalıkları elemek gerekir. Hipotalamik dopamin tarafından inhibe edici düzenleme, PRL salgılanmasının baskın bir düzenleyici mekanizmasıdır. Hipotalamus veya hipofiz

sapındaki kitle lezyonları, PRL'nin dopamin inhibisyonunun yetersiz olmasına neden olarak hiperprolaktinemiye yol açar. Primer hipotiroidizmde negatif geri bildirim düzenlemesinin serbest bırakılması, hipotalamik TRH salgılanmasının artmasına ve hiperprolaktinemiye yol açabilir. Hiperprolaktinemisi olan hastalarda klinik semptom görülmezse makroprolaktinemi olasılığı düşünülmelidir. Makroprolaktin, PRL ve anti-PRL antikorlarının bir kompleksi olan yüksek molekül ağırlıklı PRL'den oluşur ve belirgin şekilde azalmış biyolojik etkinlik gösterir. Bu durumda anti-PRL antikorları, polietilen glikol tedavisiyle çıkarıldıktan sonra serum PRL düzeyleri yeniden ölçülmelidir (Fahie-Wilson ve Smith, 2013). Alta yatan nedensel hastalıklar bulunamazsa idiyopatik hiperprolaktinemi tanısı konulmaktadır. Serum PRL düzeyleri, uzun süreli takipten sonra çoğu idiyopatik vakada stabildir (Martin ve ark., 1985). Prolaktinoma, PitNET'leri tespit eden manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme ile teşhis edilir (Frieze ve ark., 2002). Mikrotümörler genellikle basit MRI taramalarında belirgin olmasa da gadolinyum kontrastlı MRI yardımıyla çoğu vakada açıkça tespit edebilir (Melmed ve ark., 2011).

3.1.4. Prolaktinomanın Tıbbi Tedavisi

Prolaktinoma tedavisinin hedefleri hiperprolaktinemiye baskılayarak ve tümörün boyutunu küçülterek hipogonadizmi ortadan kaldırmaktır. Prolaktinomalarda birinci basamak tedavi, farmakoterapidir. DA'lar, mikrotümörler (çapı <1 cm), makrotümörler (çapı >1 cm) veya dev tümörler (çapı >4 cm) dahil olmak üzere hemen hemen tüm prolaktinomaların birincil tedavisini temsil eder. İki veya daha fazla yıllık DA tedavisinden sonra serum PRL düzeylerinin normale dönmesi ve hipofiz tümörlerinin kaybolması durumunda dozajın azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Bromokriptin veya kabergolin gibi DA'lar, PRL'nin salgılanmasını baskılamada ve tümör

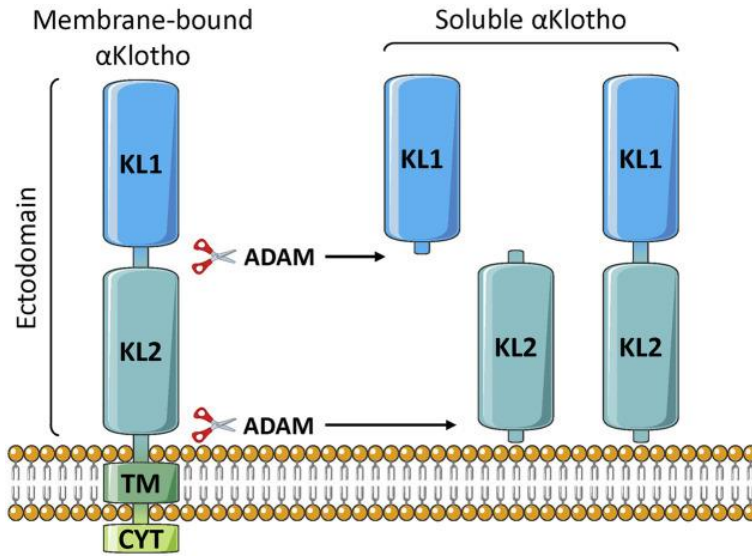
boyutunu küçültmede oldukça etkilidir (Gillam ve ark., 2006). Bromokriptin ile tedavi edilenlerin %59'u normal PRL'ye ulaşmış, %52'sinde adet döngüsü düzelmiş ve %12'sinde yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır (Webster ve ark., 1994). Uzun etkili DA (kabergolin), küçük aralıklı dozlarda (haftada bir kez 0.25-0.5 mG) önemli yan etkilere neden olmadan etkili olduğundan klinik uygulamada sıklıkla kullanılır (Gillam ve ark., 2006). Kabergolin ile tedavi edilen kadın hastaların %83'ü normal PRL'ye ulaşmış, %72'sinde adet döngüsü düzelmiş ve %3'ünde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir (Webster ve ark., 1994). Faje ve ark. (2016)'nın yaptıkları bir çalışmada kabergolinin, mikroprolaktinoma hastalarının %92'sinde, makroprolaktinoma hastalarının ise %77'sinde serum PRL seviyelerini normalize ettiği gösterilmiştir. Kistik prolaktinomaların ilaç tedavisine dirençli olduğunun düşünülmesine rağmen son zamanlarda kabergolinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

3.2. Klotho Geni

Farelerde 1997 yılında keşfedilen *Klotho* geni, ismini "yaşam ipliğini ören" anlamına gelen Yunan tanrıçasından almıştır (Buendía ve ark., 2016). İnsanlarda 5. kromozomda bulunan bu gen, sıçan ve fare genomlarına homolog olan *PDS5B* ve *STARD13* genleri arasında yer alır. *Klotho* geninde beş ekzon ve dört intron bulunur. *Klotho* gen ifadesi proinflamatuvar durumlar, anjiyotensin II, aktive B hücrelerinin nükleer faktör κ hafif zincir güçlendiricisi (NF- κ B) sinyalizasyonu, matris metalloproteinazlar ve dehidratasyon durumları ve diyabetik nefropati gibi belirli durumlara yanıt olarak aşağı düzenlenir. Diğer taraftan D vitamini, Peroksisom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör Gamma (PPAR- γ) sinyal yolağı, losartan, statinler, fosinopril, eritropoietin ve rapamisin ise *Klotho* gen ifadesini yukarı düzenler (Kanbay ve ark., 2023).

3.2.1. *Klotho Proteininin Moleküler Özellikleri*

Klotho, insanlarda çok kısa bir intrasitoplazmik segmente (10 aa) sahip, 1.012 aa (130 kDa) büyüklüğünde tek geçişli bir membran proteininden oluşur (Xu ve Sun, 2015). Hücre dışı alan KL1 ve KL2 olmak üzere iki alandan oluşur ve membranda bulunan ADAM10 ve ADAM17 (α -sekretazlar) proteazlar tarafından kesilebilir (Şekil 1). Kesilen kısım, endokrin hormon görevi yapan çözünür α -Klotho (s-Klotho) şeklinde vücut sıvılarına salınır. Ek bir kesim işlemi sonucunda daha küçük KL1 veya KL2 parçaları serbest bırakabilir (Mencke ve ark., 2017). ADAM10 ve ADAM17 enzimlerinin ifade düzeyi- örneğin, insülin, büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle- çeşitli şekillerde artırılabilir. Buna karşılık, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler), ADAM proteinleri inhibe eder (Murphy, 2009). Klotho'nun kristal yapısı, FGF reseptörlerine (özellikle FGF-R1c'ye) ve FGF-23'e bağlanma bölgeleri rapor edilmiştir. s-Klotho için spesifik bir reseptör tanımlanmamıştır fakat bu proteinin birçok hücre tipinde yaygın olarak dağılmış FGF-R'ler ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β) reseptörü gibi bazı reseptörlere bağlandığı rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2018).



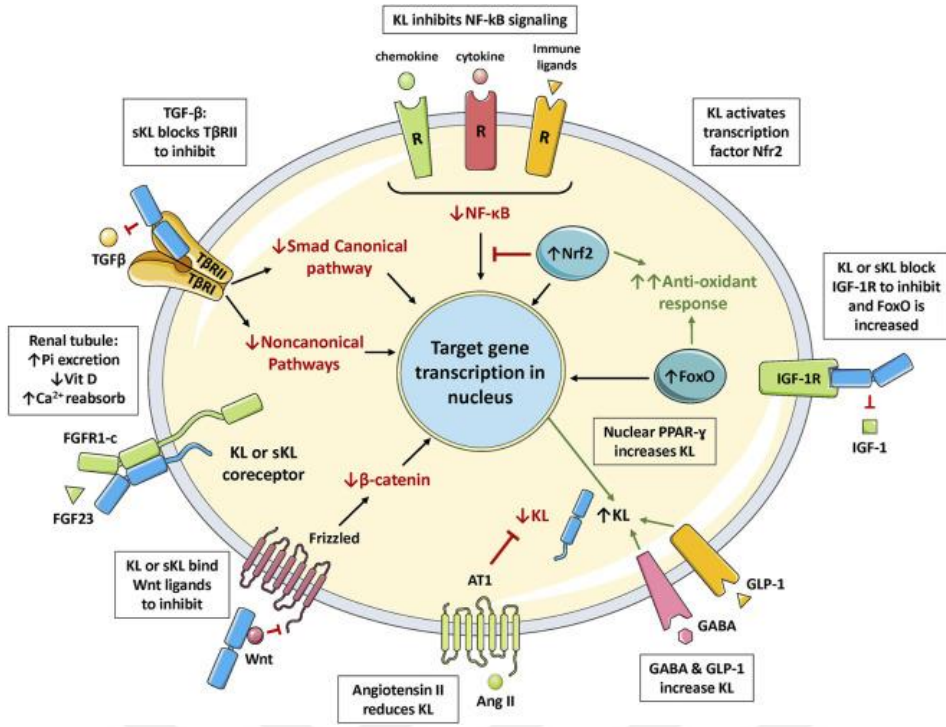
Şekil 1. Klotho'nun yapısı (Dalton ve ark., 2017)

Membrana bağlı form tek geçişlidir ve iki ekstraselüler alandan (KL1 ve KL2), bir transmembran segmentinden (TM) ve kısa bir sinyal vermeyen sitoplazmik kuyruktan (CYT) oluşur. Çözünebilir form, genellikle ADAM10 veya ADAM17 enzimleri tarafından proteolitik bölünme sonucunda üretilir ve dolaşımda bulunan ana form olan büyük çözünür form (s-Klotho) serbest bırakılır. Bağımsız KL1 ve KL2 parçaları üretmek için daha fazla bölünebilir ancak bunlar ya minör ya da plazmada tespit edilemeyen formlardır.

3.2.2. Klotho Proteininin İşlevsel Özellikleri

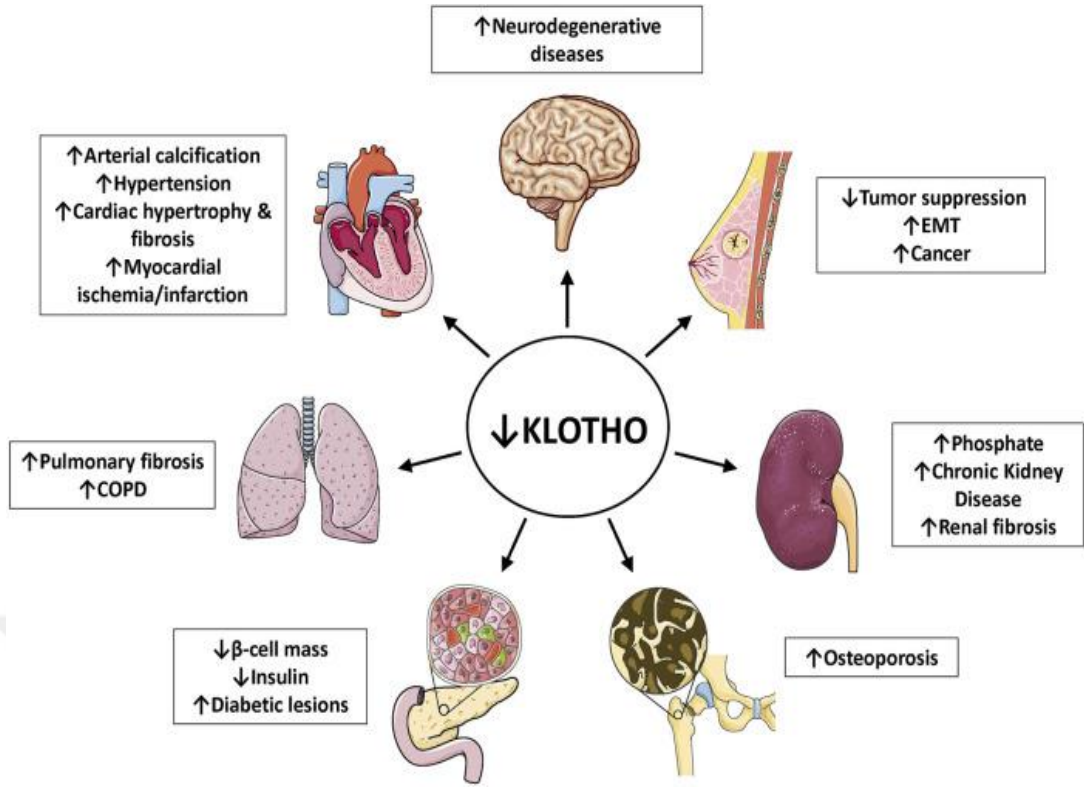
Farelerde 1997 yılında tanımlanan Klotho proteini yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir (Kuro-o ve ark., 1997). Bu proteinin eksikliği, hipomorfik Klotho aleli (Kl kl/kl) veya Klotho geninin tamamen yok edildiği (Kl -/-) mutant farelerde gözlemlendiği gibi yaşlanmanın çeşitli özelliklerine sahip bir sendroma neden olur. Klotho eksikliği olan farelerde bodur büyüme, böbrek hastalığı, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, vasküler kalsifikasyon, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, organ fibrozu, çoklu organ atrofisi, osteopeni, akciğer hastalığı, bilişsel bozukluk ve kısa ömür görülür. Klotho geninin aşırı ekspresyonu ise tam tersi etkilere sebep olur (Kurosaki ve ark., 2005). Klotho ekspresyonu yaş, böbrek yetmezliği, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar nedeniyle azalır (Espuch-Oliver ve ark., 2022). Serum Klotho düzeylerindeki yaşa bağlı düşüşün, erkeklerde ve

kadınlarda benzer olduğu bildirilmiştir. Özellikle Amerikalı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada serumdaki düşük Klotho düzeylerinin ölüm oranında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kresovich ve ark., 2022). Klotho, FGF-23 için zarla çevrili bir koreseptör veya birçok işlevi olan çözünür bir endokrin aracı olarak görev yapabilir (Şekil 1) (Dalton ve ark., 2017). Yaşa bağlı böbrek fonksiyonunun bozulması, Klotho yetersizliğine ve yaşlanma fenotipine büyük ölçüde katkıda bulunan hiperfosfatemiye neden olur. Klotho, böbreği korur ve fosfat atılımını destekler (fosfatürik etki), ayrıca FGF-23'ten bağımsız olarak çeşitli şekillerde yaşlanmayla bağlantılı olan en az dört yolağı [TGF- β , İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1'i (IGF-1), Nükleer Faktör Kappa Beta (NF- $\kappa\beta$)'yı ve Wnt/ β -katenin] engeller (Şekil 2). Klotho, yaşlanma ve hastalıkla ilgili çeşitli biyolojik süreçler üzerinde önemli etkilere sahiptir (Şekil 3) (Kuro-O, 2021). Bunlara örnek olarak Klotho'nun FGF-23'e bağlı fosfat, kalsiyum ve D vitaminini düzenlemesi, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip olması, kronik fibrozisi önlemesi, kalp ve damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi, kanser karşıtı (tümör baskılayıcı) aktiviteye sahip oluşu, diyabet ile ilgili metabolik düzenleyici işlevleri, apoptozis ve yaşlanma karşıtı kök hücreleri koruması ayrıca nörodejeneratif hastalıklara (Alzheimer ve diğerleri) karşı koruma özelliği verilebilir (Kuro-O, 2018).



Şekil 2. Klotho'nun çoklu işlevi (Kuro-o, 2021)

FGF-23, D vitamini metabolizmasını düzenlemek, fosfat atılımını (fosfatürik etki) ve kalsiyum geri emilimini artırmak için böbrek tübülündeki Klotho/FGF-R1c reseptörüne bağlanır. Klotho, TGF-β etkisini engellemek için TGF-β reseptörüne (TβRII bileşeni) bağlanır. Klotho, aktif formun nükleer translokasyonunu önleyerek inflamatuvar NF-κB yolağının aktivasyonunu engeller ayrıca Nrf2 yolunda sinyallemeyi artırır, böylece birden fazla antioksidan enzimi indükler ve NF-κB'yi inhibe eder. Klotho, IGF-1 reseptör sinyallemesini engeller, bu, forkhead box (FoxO) ve antioksidan yanıtlarının aktivasyonunu artırır. Klotho ayrıca çözünür Wnt ligandlarına bağlanarak Wnt yolağının aktivasyonunu engeller. Klotho'nun ifadesi, PPAR-γ aktivasyonu ayrıca GLP-1 ve GABA stimülasyonu ile artarken AT1 reseptörünün anjiyotensin II (Ang II) aktivasyonu ile baskılanır. Ang II: Anjiyotensin II, Ca²⁺: Kalsiyum iyonu, FoxO: Çatallı Kutu Proteini O, GABA: Gama-Aminobütirik Asit; GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit 1, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1, IGFR: IGF-1 Reseptörü, NF-κB: Nükleer Faktör κB, Nrf2: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2, Pi: İnorganik Fosfat, PPAR-γ: Peroksisom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör γ, sKL: Çözünür αKlotho, TGF-β: Dönüştürücü Büyüme Faktörü β, TβRII: TGF-β Reseptörü Tip II, Vit D: D Vitamini



Şekil 3. Klotho eksikliğinin hastalıklar ile ilişkisi (Kuro-O, 2021)

Düşük Klotho seviyeleri hiperfosfatemi, kronik böbrek hastalıkları (CKD), CVD'ler, nörodejeneratif hastalıklar, çeşitli kanser türleri, pulmoner fibroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kemik hastalığı ve diyabet (pankreasındaki azalmış β hücre kütlesi) ile bağlantılıdır. EMT: Epitel-Mezenkimal Geçiş, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

3.2.3. Klotho Proteininin Vücutta Üretildiği Yerler

Klotho esas olarak böbrekte (renal tübüller) ifade edilir ancak beyinde (koroid pleksus, BOS ve nöronlar), pankreasın β hücrelerinde, kan damarlarında ve ciltte de üretilir. Son çalışmalar bu proteinin, periferik kanda bulunan dolaşım hücrelerinde ifade edildiğini göstermiştir (Martín-Núñez ve ark., 2022). Nefrektomili kemirgenler ve böbrek-spesifik Klotho gen delesyonu olan fareler üzerinde yapılan bir çalışma da dolaşımdaki Klotho'nun ana kaynağının böbrek olduğu ortaya koyulmuştur. Klotho'nun böbreklerde başta distal kıvrımlı renal tübüller olmak üzere proksimal hatta tübüllerde

üretildiği ve her iki bölgede üretilen proteinin zara bağlı formunun benzer miktarlarda olduğu bildirilmiştir (Lindberg ve ark., 2014; Andrukhova ve ark., 2012).

3.2.4. *Klotho Proteinini İfadesinin Düzenlenmesi*

Klotho ifadesi farklı dokularda değişkenlik göstermekte olup bu proteinin ifadesini etkileyen birkaç faktör belirlenmiştir. Böbrekte dolaşım stresi, hipertansiyon, oksidatif stres ve diyabet gibi fizyolojik ve patolojik koşullar altında Klotho proteininin ifade düzeyi değişebilir. İnflamatuar bozukluklarda ifadesi genellikle baskılanan Klotho, potansiyel bir inflamasyon biyobelirteci olabilir (Wu ve Chen, 2022). CKD gibi durumlarda Klotho transkripsiyonunun güçlü bir negatif düzenleyicisi olan FGF-23 ifadesinin artmasıyla Klotho ifadesi azalır. Klotho geni, bir dizi epigenetik mekanizma aracılığıyla kanser hücrelerinde sıklıkla susturulur. Klotho promotörü GC açısından zengin olup Deoksiriboz Nükleik Asit (DNA) metilasyonuna tabidir ve tümörlerde DNA hipermetilasyonu ile susturulabilir. Klotho ayrıca MikroRNA (miRNA)'lar tarafından düzenlenir ve bunun kanserde önemli olduğu görülmektedir (Abolghasemi ve ark., 2019).

3.2.5. *Klotho Proteininin FGF-23 ve FGF-R'ler ile Etkileşimleri*

Klotho'nun hücre dışı alanı, FGF-23 için yüksek afiniteli bir reseptör oluşturmak üzere FGF-R1c, -3c veya -4'e (tüm reseptör tirozin kinazları) bağlanır (Şekil 2). Adlandırma açısından FGF-19, FGF-21 ve FGF-23 genellikle endokrin FGF'ler (eFGF'ler) olarak adlandırılır. Çünkü bu protein formları suda çözünürler, dolaşıma girerler ve hedef bölgeye uzaktan etki edebilirler (Phan ve ark., 2021). Klotho'nun membrana bağlı ve çözünür formları, FGF-23 için koreseptör olarak işlev görebilir. Klotho olmadan FGF-23'ün reseptöre olan afinitesi oldukça düşüktür (Saar-Kovrov ve ark., 2021). FGF-R1c'nin aktivasyonu, böbrekteki fosfat ve kalsiyum metabolizmasını düzenler. Bu, proksimal renal tübüldeki sodyum-fosfat taşıyıcıları olan NPT-2a ve NPT-

2c'nin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir, böylece inorganik fosfatın (Pi'nin) reabsorpsiyonu (fosfatürük etki) azalır (Erben, 2018). FGF-23, Klotho'dan bağımsız bir şekilde paratiroid hormonun (PTH'nin) salgılanmasını azaltır, bu da fosfat-kalsiyum dengesini etkiler (Ben-Dov ve ark., 2007).

3.2.6. Klotho Proteininin TGF- β 'yi Engellemesi

TGF- β ; hücrel yaşlanmayı, immünolojik bozukluğu, fibrozu ve yaşa bağlı diğer patolojileri teşvik eden, yaşlanmayla ilişkilendirilen pleiotropik bir sitokindir. Klotho'nun temel koruyucu işlevlerinden biri, büyük ölçüde TGF- β 'yi bloke etme yeteneğine atfedilen fibrozun (pulmoner, renal veya kardiyak fibroz) önlenmesidir (Mikula-Pietrasik ve ark., 2022). Klotho, TGF- β bağlanmasını ve reseptör sinyallemesini bloke eden tip II TGF- β reseptörüne (T β RII) bağlanır. Yaşlanan farelerin böbreklerinde Klotho seviyeleri düşerken, TGF- β ve sinyal moleküllerinin seviyesi artar. s-Klotho proteini, TGF- β sinyallemesini engeller ve böbrek fibrozuna karşı korur (Doi ve ark., 2011). Bir çalışmada ilgili reseptöre bağlanarak TGF- β 'yi inhibe eden Klotho türevi bir peptidin (30 amino asit) böbrek fibrozuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Bahsedilen çalışma Klotho'nun in vivo TGF- β aktivitelerini baskılayabileceğine dair kanıt sağlamaktadır (Yuan ve ark., 2022).

3.2.7. Klotho Proteininin NF- κ B'yi Engellemesi

İnflamasyonun, bazen "inflammaging" olarak adlandırılan bir süreçte yaşlanmaya önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik, düşük dereceli inflamasyon kalıcı doku hasarına yol açabilir. Örneğin, çeşitli tiplerdeki inflamatuvar değişiklikler ateroskleroz, CKD, diyabet ile ilişkili organ hasarı ve Alzheimer ile ilişkilendirilmiştir. Klotho, FGF-23'ten bağımsız görünen anti-inflamatuvar aktivitelere sahiptir. NF- κ B yolağı B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PML'ler)

tarafından aracılık edilen bağışıklık veya inflamatuvar yanıtları başlatmada önemli bir rol oynar ayrıca hücre çoğalmasını teşvik ederken bağışıklık hücrelerinin ve diğer hücre tiplerinin apoptozunu engeller (Roberti ve ark., 2022). Klotho, NF-κB yolağının aktivasyonunu baskılar (Buendía ve ark., 2015). Klotho'nun başlıca inhibitör işlevleri, NF-κB sinyallemesini engelleme yeteneğinden kaynaklanır. Bu durumda Klotho, diğer mekanizmalar da geçerli olabilmesine rağmen NF-κB'nin nükleer translokasyonunu önüyor gibi görünmektedir., Klotho, endotel hücrelerinde Tümör Nekroz Faktör α (TNF- α)'nın neden olduğu NF-κB'nin aktivasyonunu baskılamaktadır (Maekawa ve ark., 2009).

3.2.8. Klotho Proteininin Diyet ve Obezite ile İlişkisi

Klotho, diyabetli hastaların pankreaslarındaki β adacıklarında tükenmiştir. Tip 1 diyabetli (T1D) ve tip 2 diyabetli (T2D) deneklerde -özellikle hastalığın ilerlemiş olduğu durumlarda- dolaşımdaki Klotho seviyelerinin düştüğünü bildirilmiştir (Nie ve ark., 2017). Klotho'nun obezitenin gelişmesinde de önemli bir role sahip olduğu bulunmuştur. Obez kişilerde BOS Klotho seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. Diyabete yatkın farelerde Klotho'nun intraserebroventriküler enjeksiyonu, gıda alımını azaltmış, glikoz homeostazını iyileştirmiş ve vücut ağırlığını düşürmüştür. Bu durum, nöronlardaki FGF-R sinyallemesiyle ilişkilendirilmiştir (Landry ve ark., 2020). Hem nöronlar hem de astrositler hedeflenerek bu hücrelerde PI3K (nöronlar) veya ERK (astrositler) aracılığıyla FGF-R sinyallemesi belgelenmiştir. Araştırmalarda Klotho'nun sistemik ve BOS konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmamıştır, ayrıca BOS'ta Klotho düzenlemesinin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, dolaşımdaki Klotho'nun, metabolizmada önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (Rao ve ark., 2019).

3.2.9. Klotho Proteininin Tümör Baskılayıcı Rolü

Klotho'nun tümör baskılayıcı bir molekül olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Klotho ifadesi, incelenen hemen hemen tüm kanser türlerinde baskılanır veya susturulur. Klotho pozitif tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. Klotho'nun baskılanması, diğer tümör baskılayıcı genler ile aynı mekanizma tarafından gerçekleştiriliyor gibi görünmektedir. Örneğin, bu baskılanma promotör bölgelerinde DNA hipermetilasyonunu, histon modifikasyonlarını ve miRNA'ları içerir. Deneysel tümör modellerinde Klotho'nun in vivo veya in vitro anti-tümör etkilerinin olduğu gözlenmiştir (Rubinek ve Wolf, 2016). Klotho'nun anti-tümör etkileri meme, pankreas, kolon ve mide kanserlerine ek olarak hepatosellüler karsinom gibi birçok kanser türünde gösterilmiştir. Örneğin, pankreas kanserinde Klotho'nun zayıf bir şekilde ifade edildiği kaydedilmiştir. Klotho'nun aşırı ifadesi veya s-Klotho ile tedavi, pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini engellemiştir (Abramovitz ve ark., 2011).

3.2.10. Klotho Proteini ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Düşük Klotho seviyeleri, nörodejeneratif hastalık, bilişsel bozukluk ve güçsüzlük ile ilişkilidir. Örneğin, huzurevi sakinlerinde düşük serum Klotho düzeyi, zayıf bilişsellik, güçsüzlük, bağımlılık ve sık düşmeler ile ilişkilendirilmiştir (Sanz ve ark., 2021). Klotho'nun beyindeki rolü iyi anlaşılmamıştır ancak nöroprotektif olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. Klotho, merkezi sinir sisteminde (MSS'de) koroid pleksus tarafından üretilir ve BOS'ta bulunur, ayrıca hipokampus de dahil olmak üzere gri madde alanlarında nöronlar ve oligodendrositler tarafından baskın bir şekilde ifade edilir (Fung ve ark., 2022). Beyindeki Klotho ifadesi yaşlanan kişilerde ve erken Alzheimer hastalığında azalır. Alzheimer hastalığında beyin morfolojik olarak β -amiloid ($A\beta$) plaklarının fazlalığı ve nörofibriler yumakları (NFT'ler) oluşturan Tau proteininin nöronal

agregasyonu ile karakterizedir. Bu maddelerin nöronlar için toksik olduğu öne sürülmüştür. Klotho, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresine karşı nöronal direnç sağladığı, ayrıca A β ve NFT'lerin toksisitesine karşı hücreleri koruduğu düşünülmektedir (Zeldich ve ark., 2014). Klotho'nun otofajiyi iyileştirdiği, bunun da Alzheimer gibi nörodejeneratif durumlara karşı koruma sağlayabileceği öngörülmektedir. Klotho'nun ayrıca oligodendrositik miyelin üretimine ve beyaz cevher bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Klotho'nun, Alzheimer hastalığının dışında NF- κ B aktivasyonunu içeren diğer nörodejeneratif hastalıkların bazılarında inflamatuvar bir bileşen görevi olduğuna dair kanıtlar vardır (Ju Hwang ve ark., 2019).

3.2.11. Klotho Proteinin Tedavisinde İlaç Kullanımı

Klotho'nun yaşlanmaya ve çoklu hastalıklara karşı faydaları göz önüne alındığında klinik öncesi modellerde bildirildiği gibi insanlarda uygulama bulmak oldukça ilgi çekicidir. İnsanlarda plazma Klotho seviyelerinin yaş, CKD, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi durumlarda azaldığı iyi bilinmektedir. Bu, göz önünde bulundurularak güvenli bir şekilde Klotho'nun plazmadaki normal seviyesine ulaşması sağlanmalıdır. Çalışmalarda bununla ilgili bazı ilaçların belirli hastalıklardaki potansiyel uygulamaları belirlenmiştir. Tedavideki ana etki, Klotho seviyelerinde normalin üzerinde olmaktan ziyade normale yaklaşan veya eşit bir artış olmasıdır. Klotho tedavisinde kullanılacak ilaçlara statinler, pentoksifilinler, rapamasin ve everolimus örnek olarak verilebilir (Soo ve ark., 2020).

3.3. Alfa Klotho Proteini

Yaklaşık 24 yıl önce α -Klotho geni, kromozom 13'teki tek bir genin mutasyonunun hızlı ve erken yaşlanma fenotipine yol açtığını ortaya koyan bir çalışmayla keşfedilmiştir (Kuro-o ve ark., 1997). α -Klotho'nun aşırı ekspresyonunun kemirgenlerde

yaşam süresini %20-30 oranında uzattığı, ayrıca çeşitli nörolojik, metabolik, kardiyovasküler, ozmolar ve kanser ile ilişkili hastalıklar veya bozukluklarda terapötik potansiyeli keşfedildiği günden beri araştırılmaktadır (Kurosu ve ark., 2005). TD2 ve obezitesi olan insanlarda BOS ve plazma α -Klotho konsantrasyonlarının azaldığı, bunun da α -Klotho'nun biyoyararlanımının azalmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Ancak α -Klotho'nun metabolik düzenlemedeki rolü, kısmen çeşitli fizyolojik işlevleri ve insülin aktivitesi üzerindeki paradoksal etkileri nedeniyle karmaşıktır (Leon ve ark., 2017).

3.3.1. Alfa Klotho Proteininin Yapısı

α -Klotho geninin RNA ekleme varyantları, bir transmembran veya salgılanmış α -Klotho proteini kodlar. Transmembran α -klotho 1014 amino asitten oluşan 130 kDa moleküler ağırlığa sahip bir proteindir. α -Klotho'nun N-ucunda bir sinyal dizisi, C-ucuna yakın bir bölgede transmembran heliks alanı, ikisinin arasında iki dahili tekrar dizileri (KL1 ve KL2) ve küçük bir hücre içi alan bulunur (Matsumura ve ark., 1998). Salgılanan α -Klotho yalnızca KL1 alanı ve N-uçtan oluşur, ayrıca 550 amino aside sahip olup 65 kDa ağırlığındadır. Hem transmembran hem de salgılanan α -Klotho, beta-glukuronidaz ve siyalidaz ile aynı homolojiye sahip KL1 ve KL2 alanları sayesinde enzimatik aktivite gösterir (Tohyama ve ark., 2004). Transmembran α -Klotho'nun KL1 alanı ile transmembran alanı (α kesimi), KL1 ve KL2 alanları (β kesimi) arasında proteolitik bölünmeye uğrayarak sırasıyla dolaşıma tam veya kısa formda salınabilir (Chen ve ark., 2007). α -Klotho TNF- α ve APP ile benzer şekilde ADAM ailesinin üyeleri (bir disintegrin ve metalloproteaz) 10 ve 17 ve β APP dönüştürücü enzim 1 (BACE-1) tarafından bölünür. Spesifik bir α -Klotho reseptörü keşfedilmemiş olsa da hem bölünen hem de salgılanan α -Klotho, çeşitli dokularda farklı hormonal işlevler sergiler (Bloch ve ark., 2009).

Transmembran α -Klotho bölünmesini neyin düzenlediği hakkında çok az şey bilinmektedir fakat insülin, bu süreci PI3 kinaz sinyalleme yoluyla artırabilir. α -Klotho'nun keşfedilen ilk metabolik fonksiyonlarından birinin insülin sinyallemesini engellemek olduğu düşünüldüğünde bu bilgiler fizyolojik açıdan önemli bir negatif geri bildirim döngüsünü düşündürülebilir (Utsugi ve ark., 2000).

3.3.2. Alfa Klotho Proteini İfadesinin Düzenlenmesi

α -Klotho öncelikli olarak böbreklerde ve beyin koroid plexusunda ifade edilir, ancak hipofiz bezi, plasenta, iskelet kası, yağ dokusu, mesane, pankreas, testis, yumurtalık, kolon ve akciğerlerde az miktarda ifade edildiği tespit edilmiştir (Olauson ve ark., 2017). α -Klotho'nun çeşitli fizyolojik işlevleri göz önüne alındığında düzenlenmesinde birçok yedek mekanizmanın rol oynadığı sonucuna varılabilir, ancak şu anda α -Klotho ifadesinin dokuya özgü düzenlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. Kemirgen ve hücre kültürü çalışmalarında adipositlerde ve böbrek hücrelerinde α -Klotho gen ifadesini yukarı düzenleyen transkripsiyon faktörünün peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör gama olduğu belirlenirken, böbreklerde bu genin negatif düzenleyicilerinin estradiol, HMG-CoA redüktaz ve anjiyotensin II (bir anjiyotensin 1 reseptörü aracılığıyla) gibi moleküller olduğu gösterilmiştir (Mitani ve ark., 2002). Dolaşımdaki α -Klotho seviyelerinin düzenlenmesini araştıran çalışmalar büyük ölçüde gözlemseldir ve karışık sonuçlar üretir. Örneğin, bir çalışmada plazma α -Klotho konsantrasyonlarının diürenal olarak dalgalandığı, öğlen saatlerinde yüksek, gece yarısında ise düşük konsantrasyonlarda olduğu belirlenmiş ancak diürenal bir değişiklik gözlenmemiştir (Tan ve ark., 2015). Literatür taramalarında plazma α -Klotho konsantrasyonlarının insanlarda yaşla ters orantılı olduğu tutarlı bir şekilde görülmektedir. α -Klotho ekspresyonunun kemirgenlerde oksidatif stres, endotel

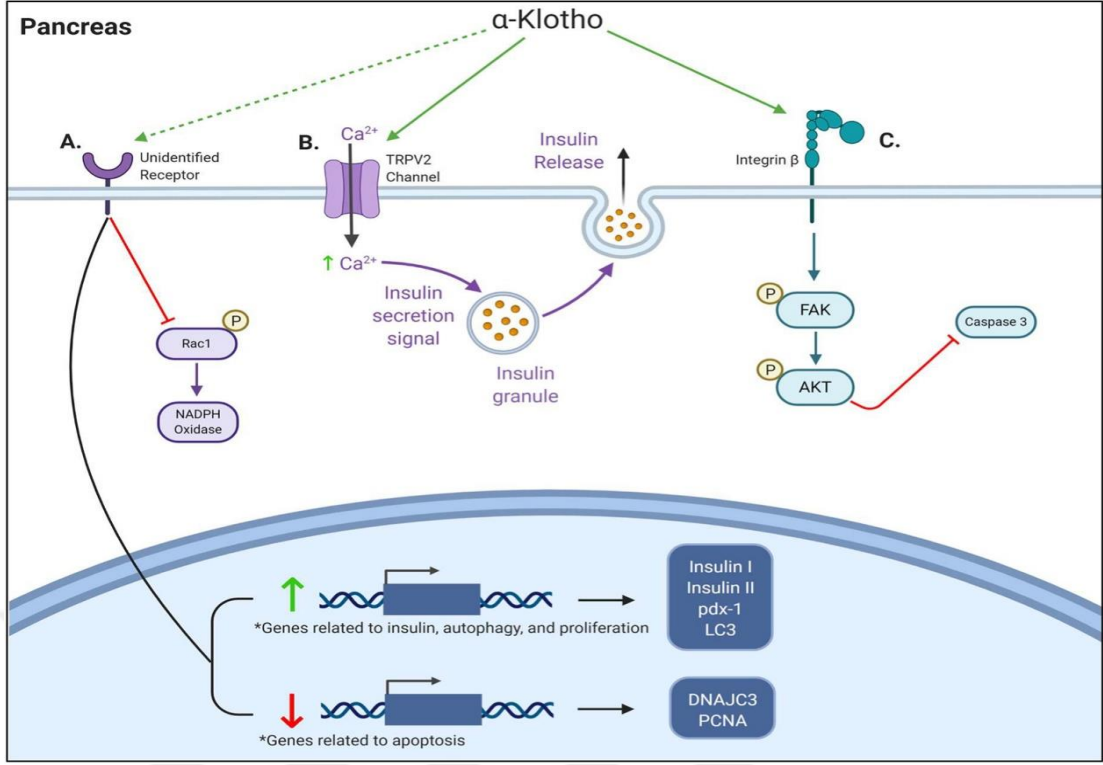
disfonksiyonu ve ateroskleroz ile negatif yönde bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Plazma α -Klotho konsantrasyonları, CVD ve T2D dahil olmak üzere birçok hastalık durumunda azalır, bu da metabolik bozuklukların patolojisinde α -Klotho'nun olası bir rolünü düşündürmektedir (Nie ve ark., 2017). Plazma α -Klotho konsantrasyonları yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve fosfat seviyeleri ile pozitif, trigliseritler ve FGF-23 konsantrasyonları ile negatif ilişkilidir (Semba ve ark., 2011). α -Klotho, BOS ve kanda iki bağımsız havuz olarak işlev görür ancak ikisi arasında hiçbir korelasyon yoktur ve BOS'ta önemli ölçüde daha az α -Klotho vardır (Kunert ve ark., 2017). BOS α -Klotho konsantrasyonlarını inceleyen bir çalışmada günlük varyasyonun olmadığı, kadınlarda seviyelerin azaldığı, α -Klotho konsantrasyonlarının yaş ile negatif, FGF-23 ile de pozitif korelasyona sahip olduğu belirlenmiştir (Emami Aleagha ve ark., 2015).

3.3.3. Alfa Klotho Proteininin Fonksiyonları

Belirli bir α -Klotho reseptörü tanımlanmamış olsa da α -Klotho'nun vücutta çeşitli işlevlere sahip olduğu keşfedilmiştir. α -Klotho'nun en iyi belgelenmiş işlevi, böbreklerde D vitamini, fosfat ve kalsiyum homeostazını düzenlemedeki rolüdür. α -Klotho, FGF-23'ü FGF-R'lere bağlayan önemli bir iskele proteinidir, bu olmadan FGF-23→FGF-R afinitesi oldukça düşüktür (Mohammadi ve ark., 2005). Proksimal böbrek tübülünde α -Klotho→FGF-23→FGFR sinyali sırasıyla D vitamininin biyoaktif formunun sentezinden ve parçalanmasından sorumlu enzimler olan 25-hidroksivitamin D 1- α -hidroksilazın gen ifadesini azaltarak, 1.25-dihidroksivitamin D 24-hidroksilazınkini ise artırarak D vitamini düzeylerini azaltır. Bu sinyal mekanizması, yüksek D vitamini seviyelerine yanıt olarak negatif bir geri bildirim döngüsünün çalışmasını, fosfat reabsorpsiyonunun α -Klotho aracılı aşağı, kalsiyum reabsorpsiyonunun ise yukarı düzenlenmesini sağlayabilir (Kuro-o ve ark., 2006).

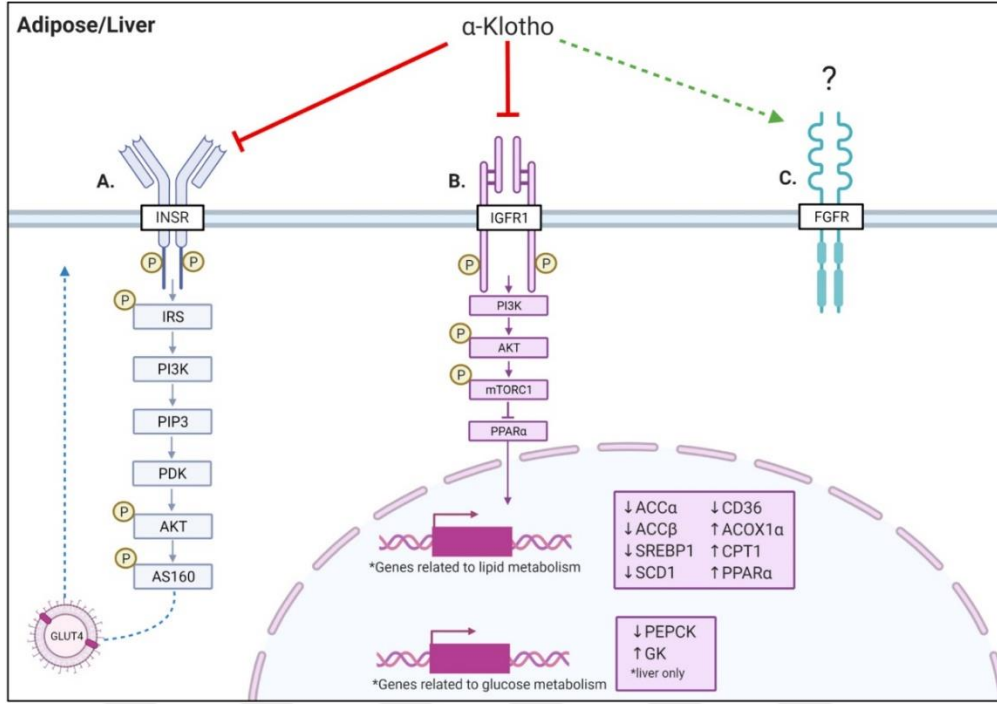
3.3.4. *Alfa Klotho, FGF-23 ve FGF-R Kompleksi*

α -Klotho'nun T1D, T2D ve obezitenin tedavisinde veya önlenmesinde terapötik potansiyeli önemlidir. Ancak hedef dokulardan hücre yüzeyi reseptörüne ve hücre içi sinyallemeye kadar uzanan moleküler mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır. FGFR'lerin periferik α -Klotho'nun metabolik işlevlerine katılımı, gelecekteki araştırmalar için umut verici olabilir. Örneğin, karaciğerden türetilen FGF-21 ve bağırsaktan türetilen FGF-19 ligandları aracılığıyla metabolik olarak aktif çeşitli dokularda FGF-R aktivasyonunun güçlü antidiyabetik ve anti-obezite etkileri ortaya çıkarılabilir (Hill ve ark., 2019). Karaciğerdeki aşağı akış FGF-19/FGF-21→FGF-R sinyallemesi, protein 1 aracılı termojenezi ayırır, gastrointestinal lipid Emilimini azaltır, sistemik insülin duyarlılığını iyileştirir ve lipogenez ile ilişkili gen ifadesini baskılar (Yie ve ark., 2012). Diğer taraftan farklı FGF ligandlarına yanıt olarak akış aşağı FGF-R sinyallemesindeki farklılıklar ve müteakip fizyolojik etkiler yeterince anlaşılmamıştır. α -Klotho, metabolik etkilerinin bir kısmını FGF-23 aracılığıyla veya bağımsız olarak FGF-R'leri aktive ederek ortaya çıkarabilir. Bu, özellikle artan FGF-R aktivitesinin etkilerinin çoğunun, daha önce açıklanan periferik α -Klotho rollerine benzer olduğu düşünüldüğünde α -Klotho aracılı metabolik düzenlemenin altında yatan moleküler mekanizmalara ışık tutmaktadır. Bunlara yüksek enerji harcaması, artan lipid oksidasyonu ve iyileştirilmiş glikoz düzenlemesi dahildir (Antonellis ve ark., 2019). α -Klotho ile etkileşime girdiği bilinen farklı FGF-R izoformlarının (FGF-R'ler 1c, 3c ve 4) doku veya hücreye özgü genetik manipülasyonunu gerçekleştirmek için Crispr aracılı gen düzenleme veya indüklenebilir CreLoxP kullanan gelecekteki çalışmalar, metabolizmada homeostatik ve düzensiz α -Klotho işlevinin altında yatan karmaşık mekanizmaların açığa çıkarılmasında son derece etkili olacaktır (Chartoumpekis ve ark., 2011).



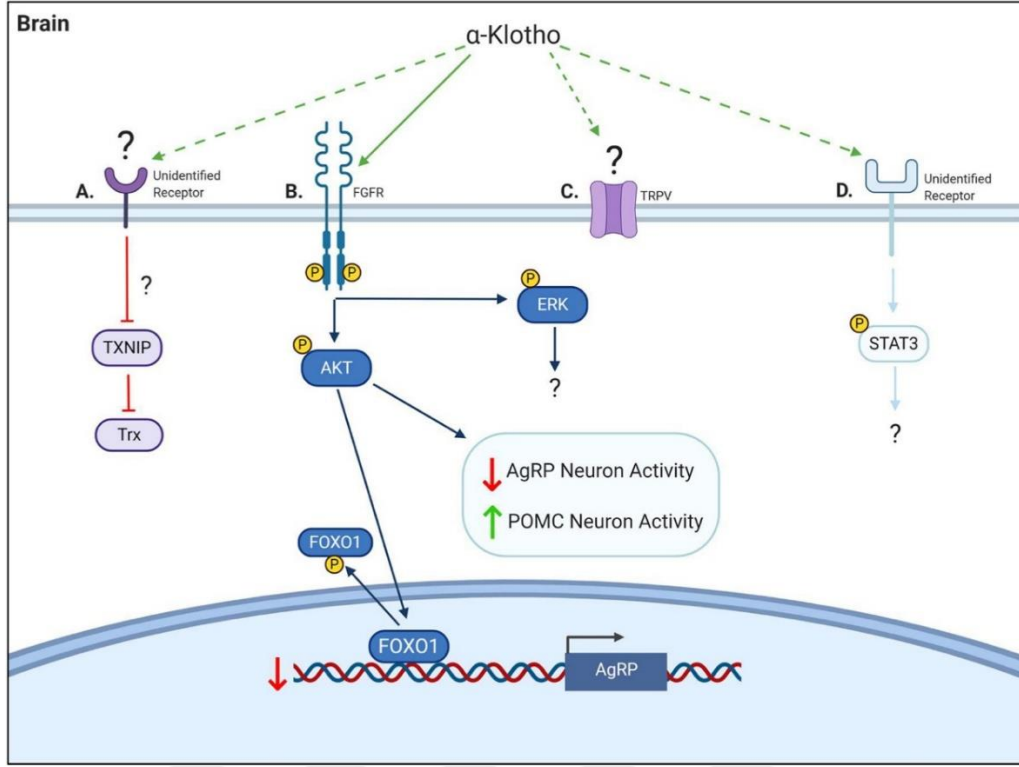
Şekil 4. Pankreastaki α -Klotho'nun metabolik rolleri (Landry ve ark., 2021).

(A) α -Klotho, tanımlanamayan bir reseptör aracılığıyla Rac1 fosforilasyonunu ve NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ederek pankreas β hücrelerini oksidatif stresten korur. α -Klotho ayrıca insülin, otofaji ve β hücre proliferasyonu ile ilgili genlerin transkripsiyonunu artırırken, apoptoz ile ilgili genleri azaltır. (B) α -Klotho, TRPV2 kanallarının membran lokalizasyonunu ve ardından gelen kalsiyum girişini artırarak insülin salgılanmasını kolaylaştırır. (C) α -Klotho, kaspaz 3 aracılı apoptozu inhibe etmek için integrin β 'yi ve ardından gelen FAK→AKT sinyallemesini aktive eder. Ras1: Ras ile ilişkili C3 Botulinum Toksini Substratı 1, NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat, PDX-1: Pankreas ve Duodenum Homeobox 1, LC3: Mikrotübül ilişkili Protein 1A/1B-Hafif Zincir 3, DNAJC3: DNAJ Homolog Alt Aile Üyesi 3 Öncüsü, PCNA: Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni, TRPV: Geçici Reseptör Potansiyeli Katyon Kanalı Alt Ailesi V, FAK: Fokal Yapışma Kinazı, AKT : Protein Kinaz B.



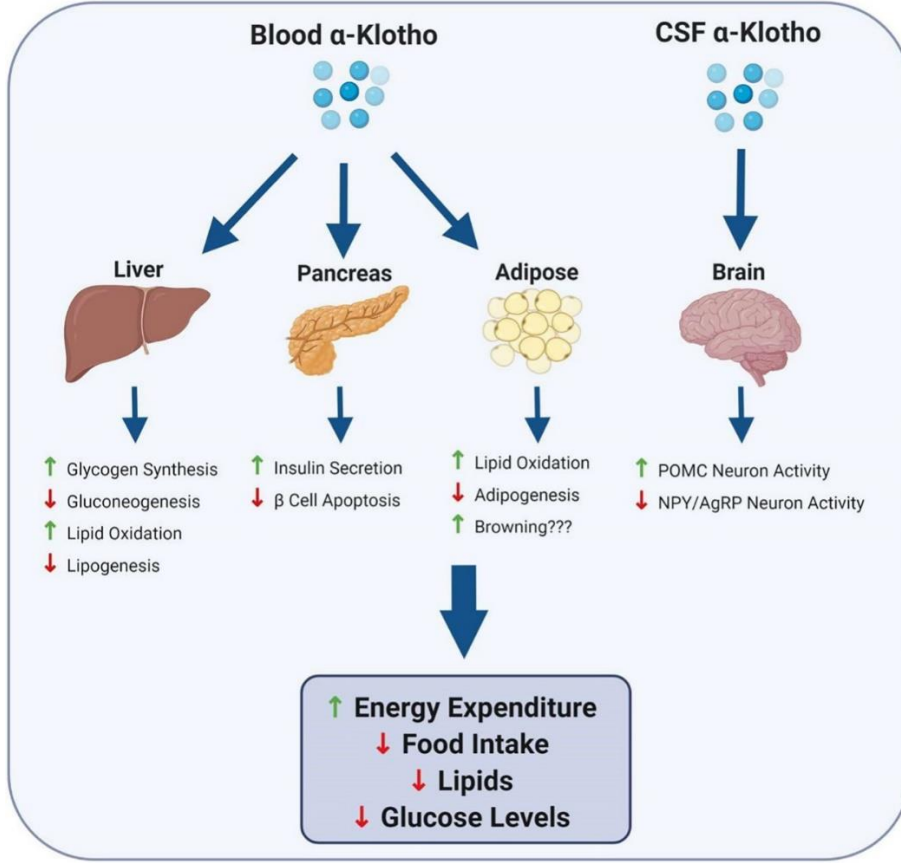
Şekil 5. Karaciğer ve yağ dokusunda α -Klotho'nun metabolik rolleri (Landry ve ark., 2021)

(A) α -Klotho, insülin sinyalleşmesinin negatif düzenleyicisidir. (B) α -Klotho, lipid oksidasyonu ile ilgili genlerin ifadelerini artıran, lipojenik genlerinkini ise azaltan PPAR α 'yı aktive etmek için IGFR1 sinyalleşmesini inhibe eder. Karaciğerde α -Klotho glukoneojenik gen ifadesini azaltırken, glukokinaz mRNA'sını artırır. (C) α -Klotho ayrıca FGF-R'ler aracılığıyla karaciğer/yağ metabolizmasını düzenleyebilir. INSR: İnsülin Reseptörü, IRS: İnsülin Reseptörü Substratı, PI3K: Fosfoinozitol 3-Kinaz, PIP3: Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfat, PDK: Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfata Bağımlı Kinaz, AKT: Protein Kinaz B, AS160: AKT Substratı 160kD, GLUT4: Glukoz Taşıyıcı 4, IGFR1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü 1, mTORC1: Rapamisin Kompleksinin Memeli Hedefi 1, PPAR: Peroksisom Proliferatör-Aktivatör Reseptörü, ACC: Asetil-CoA Karboksilaz, SREBP1: Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein 1, SCD1: Stearoyl-CoA Desatüraz 1, CD36: Farklılaşma Kümesi 36, ACOX1: Asil-CoA Oksidaz 1, CPT1: Karnitin Palmitoiltransferaz 1, PEPCK: Fosfoenolpiruvat Karboksikinas, GK: Glukokinaz, FGF-R: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü.



Şekil 6. Beyinde α -Klotho'nun metabolik rolleri (Landry ve ark., 2021)

(A) α -Klotho, TXNIP'yi inhibe ederek TRX protein aktivitesini artırabilir. (B) α -Klotho, FGF-R→AKT sinyalizasyonu yoluyla hipotalamik nöron aktivitesini ve gen ifadesini düzenler. (C) α -Klotho, TRPV kanalları yoluyla kalsiyum akışını ve müteakip membran potansiyelini düzenleyebilir. (D) α -Klotho, tanımlanmamış bir reseptör yoluyla STAT3 sinyalizasyonunu aktive eder. TXNIP: Ttiyoredoksin ile Etkileşen Protein, TRX: Ttiyoredoksin, FGF-R: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü, AKT: Prrotein Kinaz B, ERK: Hücre Dışı Düzenlenmiş Kinaz, FOXO1: Çatalı Kutu O1, TRPV: Geçici Reseptör Potansiyeli Katyon Kanalı Alt Ailesi V, STAT3: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3.



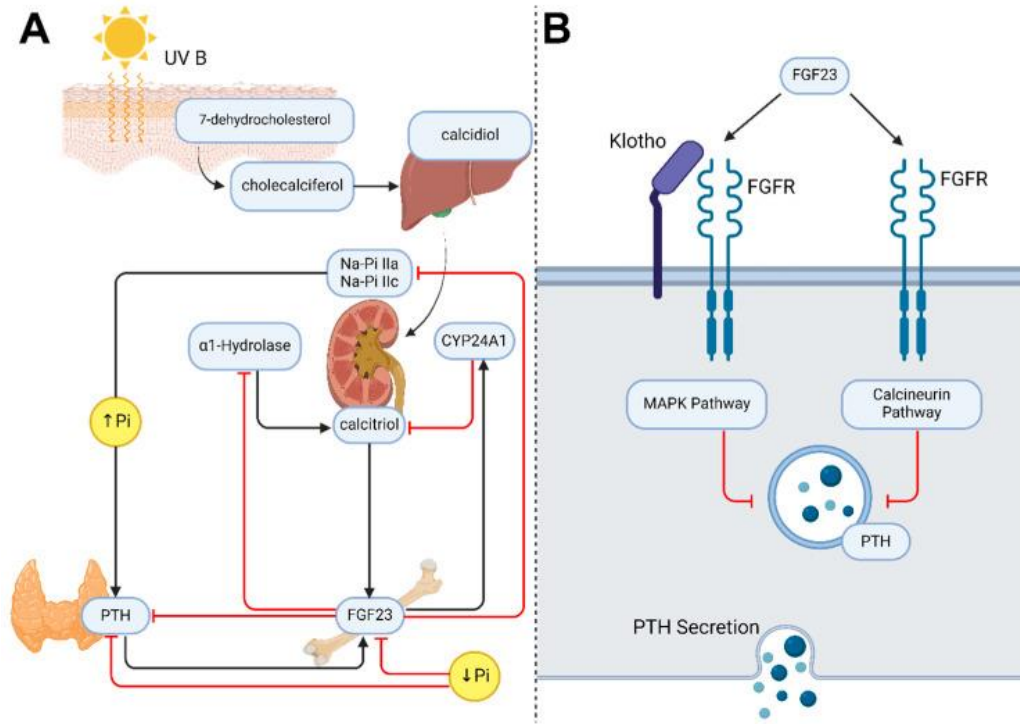
Şekil 7. α -Klotho aracılı metabolizma düzenlemesi (Landry ve ark., 2021)

AgRP: Agouti ile ilgili peptit, CSF: Serebrospinal Sıvı, NPY: Nöropeptit Y, POMC: Pro-opiomelanokortin

3.4. FGF-23 Proteini

FGF-23, fosfor metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu fibroblast büyüme faktörü ailesine ait bir proteindir (Château ve ark., 2010). 251 aminoasitten oluşan bu protein, esas olarak kemikte-özellikle osteoblastlar ve osteositlerde- ifade edilir ancak karaciğer, beyin, kalp, tiroid, bağırsak ve iskelet kası gibi organlarda da ifade edilebilir (Agoro ve White, 2023; Lin ve ark., 2019). FGF-23, renal fosfat reabsorpsiyonunun güçlü bir inhibitörü olarak etki etmektedir. Bu protein, renal fosfat atılımını indükler ve proksimal tübülde bulunan sodyum ilişkili fosfat taşıyıcılarının -NaPi-IIa ve NaPi-IIc'nin- yüzey ifadesini azaltır. Ayrıca böbrek düzeyinde FGF-23, kalsitriol oluşumu için anahtar enzim olan sitokrom P450 ailesi 27 alt ailesi B üyesi 1'in (CYP27B1) ifadesini azaltır. Bu

etkiler α -Klotho ko-reseptörü tarafından ortaya çıkarılır (Latic ve Erben, 2022) (Şekil 8). FGF-23'ün fosfat metabolizması üzerindeki etkileri iyi belirlenmiş olsa da son araştırmalarda bu molekülün, böbrek sistemi dışındaki diğer fizyolojik sistemler üzerindeki pleyotropik etkileri olduğu belirlenmiştir (Smith ve ark., 2019). FGF-23'ün kemik yeniden şekillenmesi üzerindeki lokal etkilere sahip olduğu, FGF-23 konsantrasyonunun, böbrek hastalığı olan veya olmayan hastalarda kemik kırılabilirliği ve kırık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Isakova ve ark., 2016). FGF-23, kardiyovasküler düzeyde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Bu proteinin ayrıca demir metabolizması, bağışıklık tepkisi ve glikoz metabolizması gibi önemli süreçlerde de rol oynadığı gösterilmiştir (van der Vaart ve ark., 2013).



Şekil 8. FGF-23'ün klasik etkileri (Li ve ark., 2016)

(A) FGF-23'ün etki mekanizması. (B) FGF-23'ün sinyal yolları. CYP24A1: Sitokrom P450 ailesi 24 alt ailesi A üyesi 1, FGFR: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü, MAPK: Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz, Na: Sodyum, Pi: İnorganik fosfat, PTH: Paratiroid Hormonu, UV: Ultraviyole B

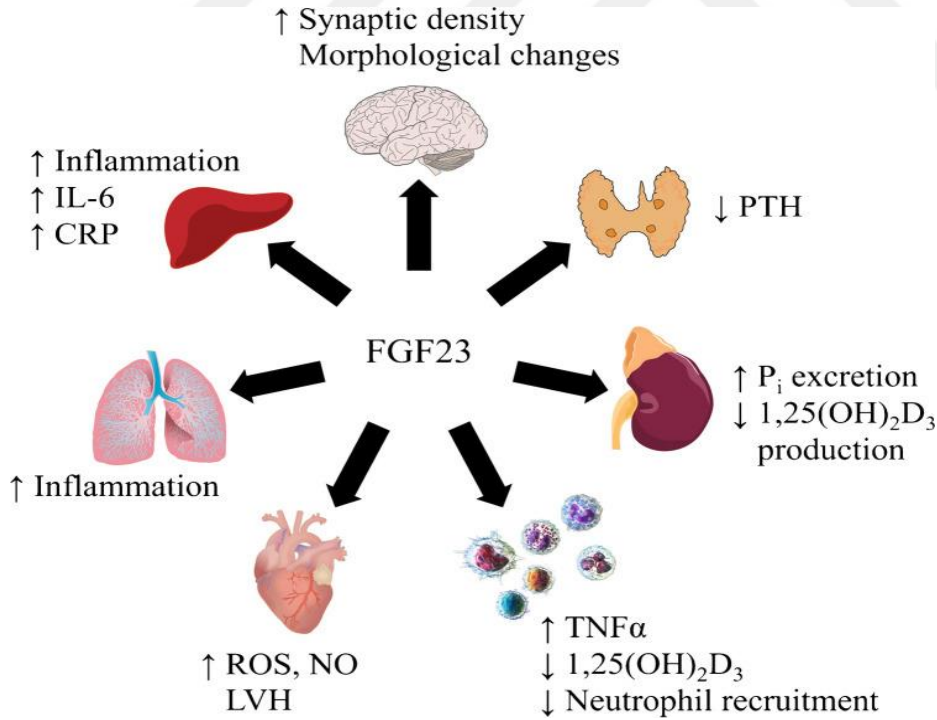
3.4.1. FGF-23 Proteininin Kökeni ve Yapısı

İnsanlarda 12p3.3'te bulunan FGF-23 geni, 251 amino asitten oluşan 32 kDa'lık bir glikoproteini kodlayan üç ayrı ekzon ve iki introndan oluşur. Bu tam uzunluktaki protein, biyolojik olarak aktif bir hormon olarak kabul edilir, fakat bazı C-uç parçaları da biyolojik aktiviteye sahip olabilir. C-uç alanı (12 kDa), IFGF-23'ün FGF-R/Klotho kompleksine bağlanmasını inhibe eden bir kofaktör görevi görür. Olgun protein dolaşıma salındığında IFGF-23 (25–FGF-23–251) ve c-terminal FGF-23 (25–FGF-23–179) olmak üzere iki farklı izoform şeklinde görülebilir (Johnson ve ark., 2017). FGF-23, embriyonik gelişim ve metabolik işlevlerde rol oynayan bir protein ailesine aittir. Hepsi, ortak ata gen olan FGF-13 benzeri genden türemiştir. FGF ailesi FGF-1'den FGF-23'e kadar yapısal ve evrimsel olarak benzer 22 üyeden oluşur ve bu üyeler ~120 kalıntılı bir yapısal alanı korur. FGF-15 ve FGF-19'un omurgalılarda ortolog proteinler olması dikkat çekicidir (Itoh ve ark., 2015). FGF ailesi filogenetik olarak işlevlerine göre intrakrin, parakrin veya kanonik ve endokrin FGF olmak üzere üç alt gruba ayrılan yedi gen alt ailesine ayrılabilir. İntrakrin grup, FGF reseptöründen bağımsız bir yolla hücre içinde hareket eden FGF-11 ve FGF-14 proteinlerini içerir. Kanonik alt grup, kofaktör olarak heparin ve heparan sülfat içeren tirozin kinaz FGF-R'nin bağlanması ve aktivasyonu yoluyla otokrin ve parakrin bir şekilde hareket eder (Ornitz ve Itoh, 2015).

3.4.2. FGF-23 Proteininin Etki Mekanizmaları

FGF-23'ün temel işlevleri, 1α -hidroksilaz inhibisyonu yoluyla serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyelerini düşürmek ve 24-hidroksilaz aktivitesini artırmaktır. Bu protein ayrıca sodyum fosfat ko-taşıyıcıları-NaPi2a ve NaPi2b- yoluyla fosfat proksimal tübüler rezorpsiyonunu inhibe ederek fosfatüriyi artırır. PTH, FGF-23'e benzer şekilde renal proksimal tübüllerdeki fırça kenar zarından NaPi2 ko-taşıyıcılarının internalizasyonunu

sağlayarak renal idrar fosfat atılımını düzenler (Jacquillet ve Unwin, 2019). Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)'nin erken evrelerinde PTH'deki artış kısmen 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinden kaynaklanır. FGF-23'ün yükselmesi, renal üretimi azaltarak ve katabolizmayı artırarak 1,25(OH)₂D₃ seviyelerini düşürür. Erken KBY'de görülen FGF-23 seviyesindeki artış, serum PTH seviyesinin artış nedenini açıklayabilir. FGF-23'ün dokuya özgü işlevleri FGF-R'ye ve bazı durumlarda kofaktörü olan α -Klotho'ya bağlıdır. Şimdiye kadar FGF-R 1 ile 4 olmak üzere dört farklı FGF-R tanımlanmıştır. Bu farklı reseptörlerin dağılımına dayanarak FGF-23'ün, böbrekleri, paratiroid bezini, karaciğeri, kalbi, kemiği, bağışıklık sistemini ve muhtemelen diğer organları hedef aldığı söylenebilir (Şekil 9). sKlotho sadece FGF-R'nin FGF-23'e bağlanma yeteneğini 20 kat artırmakla kalmaz aynı zamanda FGF-R ve FGF-23 arasında daha yakın bir yakınlık sağlayan bir iskele görevi görerek kompleksin stabilitesini artırır (Xie ve ark., 2015).



Şekil 9. FGF-23'ün farklı organ ve hücrelerdeki etkisi (Rausch ve Föller, 2022)

CRP: C-Reaktif Protein, FGF-23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23, Pi: İnorganik fosfat, IL-6: İnterlökin-6, LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, PTH: Paratiroid Hormonu, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, TNF α : Tümör Nekroz Faktörü α .

3.4.3. *FGF-23 Proteininin Klinik Etkisi*

CKD, FGF-23 seviyesindeki sekonder artışın ana nedenidir. CKD'nin erken evrelerinde başlayan FGF-23'teki artış, fosfatın idrarla atılımını artırır, bu da fosfatın azalmış filtrasyonunu telafi eder. FGF-23, fosfat atılımı dışında böbrek hastalığının ilerlemesiyle bağımsız olarak ilişkilidir (Mace ve ark., 2015). Bu nedenle FGF-23 yalnızca CKD'nin sonucu değil aynı zamanda CKD'nin ilerlemesinin de bir nedenidir. Diyaliz hastalarında FGF-23 seviyeleri son derece yüksek olabilir. Böbrek naklinden sonra Klotho seviyelerinin iyileştirilmesiyle birlikte FGF-23 hızla azalır. FGF-23 ayrıca böbrek nakli olan kişilerde yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir (Baia ve ark., 2013). FGF-23 bu nedenle üremik toksin olarak düşünülmelidir. Bu proteinin seviyesinde zaman içerisinde artış eğilimi olan hastaların en kötü sonuç riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek FGF-23 seviyelerinin kalp, kemikler, karaciğer ve bağışıklık sistemi gibi farklı organlar üzerindeki zararlı etkileri, FGF-23'ün potansiyel bir terapötik hedef olup olmadığını sorgulamamıza yol açmaktadır (Isakova ve ark., 2018).

α -Klotho yaşlanmayla ilişkili bozukluklar, diyabet, kanser, arterioskleroz ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere birden fazla metabolik süreci yöneten endokrin fibroblast büyüme faktörü reseptör komplekslerinin temel bir bileşenidir. FGF-23 ise fosfor metabolizmasını düzenleyen önemli bir hormondur ve α -Klotho proteini ile birlikte etkili olarak çalışmaktadır. Klotho proteini, özellikle FGF-23 ile etkileşerek fosfor ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Bu iki molekül arasındaki ilişki, özellikle kemik-mineral metabolizması ve yaşlanma süreçleriyle doğrudan ilişkilidir. Ancak prolaktin düzeylerinin bu sistemler üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle prolaktinomaya sahip bireylerde FGF-23 ve α -Klotho seviyelerinin belirlenmesi, hastalığın olası sistemik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Bu çalışmanın temel amacı, prolaktinomali ve hiperprolaktinemili hastalarda bulunan labaratuvar değerleri arasında ayırım yapmak amacıyla FGF-23 ve α -Klotho düzeylerinin değerlendirilerek hastalığın patofizyolojisiyle olan ilişkisini araştırmaktır. Prolaktinoma, hipofiz bezinin prolaktin hormonunu aşırı salgılaması sonucu ortaya çıkan ve hormonal dengenin bozulmasına yol açan bir tümördür. Son yıllarda endokrin ve mineral metabolizmasında rol oynayan yeni biyobelirteçlerin hastalık süreçlerindeki yerini anlamak, tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlayabilecek önemli gelişmelerdendir. Bu bağlamda çalışmamız, prolaktinoma tanısı almış bireylerde bu iki biyobelirtecin serum düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak farklılıkları ortaya koymayı hedeflemektedir. Elde edilen bulgular sayesinde hastalığın metabolik etkileri hakkında yeni bilgiler edinilmesi ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutulması amaçlanmaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

Bu çalışma, Elazığ Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 30.01.2025 tarih ve 2025/02-46 sayılı onayı alınarak yapılmıştır. Örnekler, Elazığ Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Endokrinoloji polikliniğine 30.01.2025-30.05.2025 tarihleri arasında yoğun baş ağrısı, aşırı kilo alımı, adet düzensizliği, azalmış libido ve kemik yoğunluğunda azalma gibi şikayetlerle başvuran prolaktinoma tanısı konulmuş 29 prolaktinomali ve hiperprolaktinemi tanısı olup prolaktinoma tespit edilmemiş 14 hiperprolaktinemili hastadan alınmıştır. Çalışmaya ayrıca 30 sağlıklı kontrol örneği olmak üzere 17-65 yaş arası toplam 73 kişi dahil edilmiştir. Hastalar anamnez, fiziki muayene, serum PRL düzeyleri ve hipofiz MR sonucuna göre değerlendirilmiştir. Hastalardan çalışma için örnek alınmadan önce "Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" düzenlenmiştir.

4.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışılması

Örnekler, Elazığ Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Endokrinoloji polikliniği tarafından toplanmıştır. Hastalardan 5 mL kan örneği alınmıştır. Toplanan örnekler, Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda 20 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Örnekler, serum kısmı ayrıldıktan sonra ependorf tüplere konulmuş, ardından çalışma yapılncaya kadar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda -20°C'de muhafaza edilmiştir. Hastalar, hiperprolaktinemili ve prolaktinomali şeklinde iki ayrı gruba ayrıldıktan sonra sağlıklı kontrol grubuyla birlikte serumdan FGF-23 ile α -Klotho düzeylerine bakmak için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

4.3. Örneklerin Biyokimyasal Analizi

Çalışmada bakılan biyokimyasal parametreler, poliklinik şartlarında rutin olarak bakılan tetkikler içinden ve hasta dosyalarından alınmıştır. Plazma AST, ALT, ALP, GGP, CK, CK-MB, LDH, total kolesterol, HDL, LDL, CRP, üre, ürik asit, kreatinin, WBC, HgB, total protein, albümin ve total bilirubin düzeyleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki biyokimya otoanalizöründe (Siemens ADVIA Chemistry XPT System, Almanya) ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum örneklerinde α -Klotho ve FGF-23 düzeylerinin değerlendirilmesi için 201-12-0060 (Human) FGF-23 ve SUNRED 201-12-2782 (Human) KLOTHO katalog numaralı ticari ELISA kitleri temin edilmiştir. Testte kullanılan ELISA kitlerinin ölçüm aralığı FGF-23 ve α -Klotho için sırasıyla 10 pg/mL-1500 pg/mL ve 0.1 ng/mL-20 ng/mL şeklindedir. ELISA kitlerinin sensitivitesi FGF-23 ve α -Klotho için sırasıyla 5.147 pg/mL ve 0.05 ng/mL'dir. FGF-23 ve α -Klotho için çalışmada toplam beş adet standart kullanılmış olup bu standartlar 1'den 5'e kadar numaralandırılmıştır. Standartlar 5 nolu standardı oluşturan 120 μ L orijinal standardın aynı oranda yani 120 μ L standart dilüentin eklenmesi ve diğer standartların seri dilüsyonla seyreltilmesiyle standartlar hazırlanmıştır. FGF-23 için standart konsantrasyonları sırasıyla 800 pg/mL, 400 pg/mL, 200 pg/mL, 100 pg/mL ve 50 pg/mL şeklindeyken α -Klotho için sırasıyla 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1.5 ng/mL ve 0.75 ng/mL'dir. Tüm kuyucuklara hazırlanan konsantrasyonlarda toplam 50 mL standart ve örnekler eklenmiştir. Standart kuyucukların dışındaki diğer kuyucuklara 40 mL örnek (serum), 10 mL antikoru ve 50 μ L Streptavidin-HRP eklenmiştir. Yapışkan membran ile pleytin üstü kapatılıp 37 °C'de 1 saat inkubasyon yapılmıştır. 30X yıkama solüsyonu 30 kez dilüe edilmiştir (son konsantrasyon 1X olmuştur). 1 saatlik inkubasyon sonunda kuyucukların içindeki sıvılar dökülüp her kuyucuk, hazırlanan 1X'lik yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmıştır. Daha sonra kör de

dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 50 µL kromojen A ve B eklenerek 37 °C’de 10 dakika inkubasyon yapılmıştır. Son olarak tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu dahil edilerek 15 dk içinde pleyt okuyucuda Otonom Disrefleksi (OD) değerinin 450 nm olduğu dalga boyunda okuma yapılmıştır. Okuma sonucunda standartların konsantrasyonları ve OD değerlerine göre standart bir grafik elde edilmiş olup örneklerin OD değerlerinden yola çıkılarak konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır.

4.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlemler ortalama ve minimum-maksimum olarak özetlenmiştir. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanılmıştır. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Prolaktinoma grubunu “tümör olmayanlar” yani kontrol grubundan ayırt edebilecek bir tanı testi performans değerlendirmesi için ROC analizi uygulanmıştır. Böylece α-Klotho ve FGF-23 hormon seviyelerinin tanı performansı ve kesim değerleri elde edilmiştir. FGF-23 ve α-Klotho hormonları ile biyokimyasal ölçümler arasındaki ilişki Sperman Korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 19 ile 60 arasında değişmekte olan 73 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 73 hastanın 14 (%19.2)'ü hiperprolaktinemi, 29 (%39.7)'u prolaktinoma ve 30 (%41.1)'u kontrol grubundadır. Bu hastalara ait demografik verilere göre tanımlayıcı istatistikler ve *p* değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik özelliklere göre tanımlayıcı istatistikler ve *p* değerleri

		Gruplar			<i>p</i> değeri
		Hiperprolaktinemi (n=14)	Prolaktinoma (n=29)	Kontrol (n=30)	
Cinsiyet	Erkek	1 (7.1)	8 (27.6)	10 (33.3)	0.177
	Kadın	13 (92.9)	21 (72.4)	20 (66.7)	
Yaş (Yıl)*		24.5 (19.0-50.0) ^a	37.0 (20.0-60.0) ^b	32.0 (18.000-59.000) ^a	<0.001
VKİ (kg/m ²)*		22.428 (17.578-28.345)	25.712 (15.822-35.714)	24.167 (17.782-33.333)	0.080
Sigara	Yok	12 (85.7)	27 (93.1)	28 (93.3)	0.655
	Var	2 (14.3)	2 (6.9)	2 (6.7)	

Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (min-max) kullanılmıştır. ^a Kontrol grubuna göre, ^b Hiperprolaktinemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişimleri göstermek için kullanılmıştır. *p*<0.05 olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 1'e göre yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (*p*<0.001). Post-hoc analiz sonuçlarına göre prolaktinoma grubu (medyan: 37 yıl) hem hiperprolaktinemi (24.5 yıl) hem de kontrol grubundan (32 yıl) anlamlı olarak daha yaşlı çıkmıştır.

Tablo 2'de çalışmaya katılan hastaların rutin biyokimya parametrelerinin dağılımının anlamlılığı ve tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların rutin parametrelerine göre tanımlayıcı istatistikler ve *p* değerleri

	Gruplar			<i>p</i> değeri
	Hiperprolaktinemi (n=14)	Prolaktinoma (n=29)	Kontrol (n=30)	
Glukoz (mg/dL)	91.50 (82.00-101.00)	85.00 (71.00-119.00)	89.00 (74.00-99.00)	0.190
AST (U/L)	19.00 (13.00-34.00)	20.00 (12.00-32.00)	20.00 (12.00-43.00)	0.723
ALT (U/L)	16.00 (9.00-75.00)	13.00 (8.00-51.00)	21.00 (5.00-70.00)	0.405
ALP (U/L)	63.50 (57.00-320.00)	64.50 (38.00-215.00)	77.00 (46.00-198.00)	0.346
GGT (U/L)	14.00 (8.00-64.00)	11.00 (5.00-42.00)	12.00 (4.00-65.00)	0.580
LDH (U/L)	182.50 (136.00-264.00)	209.00 (124.00-406.00)	173.00 (120.00- 259.00)	0.355
Total Kolesterol (mg/dL)	158.50 (14.00-175.00)	173.00 (127.00-225.00)	162.00 (108.00- 246.00)	0.163
LDL (mg/dL)	96.50 (53.00-115.00)	97.00 (52.00-166.00)	90.50 (20.00-148.00)	0.882
HDL (mg/dL)	42.00 (32.00-88.00)	47.50 (21.00-79.00)	47.50 (25.00-81.00)	0.642
CRP (mg/L)	3.11 (3.11-8.64)	3.14 (3.06-18.30)	3.34 (3.02-39.00)	0.758
Üre (mg/dL)	25.50 (13.00-34.00)	27.00 (16.00-88.00)	26.00 (16.00-43.00)	0.514
Kreatinin (mg/dL)	0.70 (0.55-0.89)	0.70 (0.53-1.78)	0.75 (0.50-1.08)	0.275
Ürik Asit (mg/dL)	4.20 (3.00-7.90)	4.50 (2.10-17.10)	4.00 (2.90-6.40)	0.455
CK (U/L)	77.00 (11.00-583.00)	76.00 (25.00-348.00)	93.00 (32.00-183.00)	0.258
CK-MB (U/L)	15.95 (14.30-35.00)	16.55 (10.18-44.80)	23.00 (13.60-48.00)	0.362
WBC (10⁹/µL)	7.40 (4.36-10.97)	6.86 (5.19-9.51)	7.14 (3.35-10.00)	0.966
HgB (g/dL)	13.55 (11.20-15.00)	13.00 (10.40-16.80)	14.05 (7.90-17.90)	0.048
Total Protein (g/dL)	7.25 (6.16-7.90)	7.20 (6.10-8.30)	7.35 (6.80-8.80)	0.641
Albumin (g/dL)	4.50 (4.11-5.10)	4.65 (3.88-5.20)	4.80 (4.30-5.50)	0.053
Total Bilirubin (mg/dL)	0.60 (0.40-1.50)	0.50 (0.20-1.24)	0.50 (0.30-1.20)	0.317

Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (min-max) kullanılmıştır Farklı harfler, grup karşılaştırmalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmektedir. ^a Kontrol grubuna göre; ^b Hiperprolaktinemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişimleri göstermek için kullanılmıştır. *p*<0.05 olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir. ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C Reaktif Protein, CK: Kreatin kinaz, GGT: Gama-Glutamil Transferaz, HgB: Hemogloblin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, WBC: Beyaz Kan Hücresi

Tablo 2’den elde edilen bulgulara göre gruplar arasında biyokimya ölçümlerinin dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak HgB ölçümünün medyan dağılımının sınırda anlamlı olduğu görülmüştür (*p*=0.048). Bu ölçümün medyanı en yüksek kontrol grubunda [14.05 (7.90-17.90)] ve en düşük ise prolaktinoma grubunda

ölçülmüştür [13.00 (10.40-16.80)]. Ancak yapılan post-hoc testlerle çoklu karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3'te FGF-23, α -Klotho ve prolaktinoma hormon ölçümlerine göre dağılım tanımlayıcıları ve p değerleri verilmiştir.

Tablo 3. FGF-23, α -Klotho ve prolaktin düzeyleri ve p değerleri

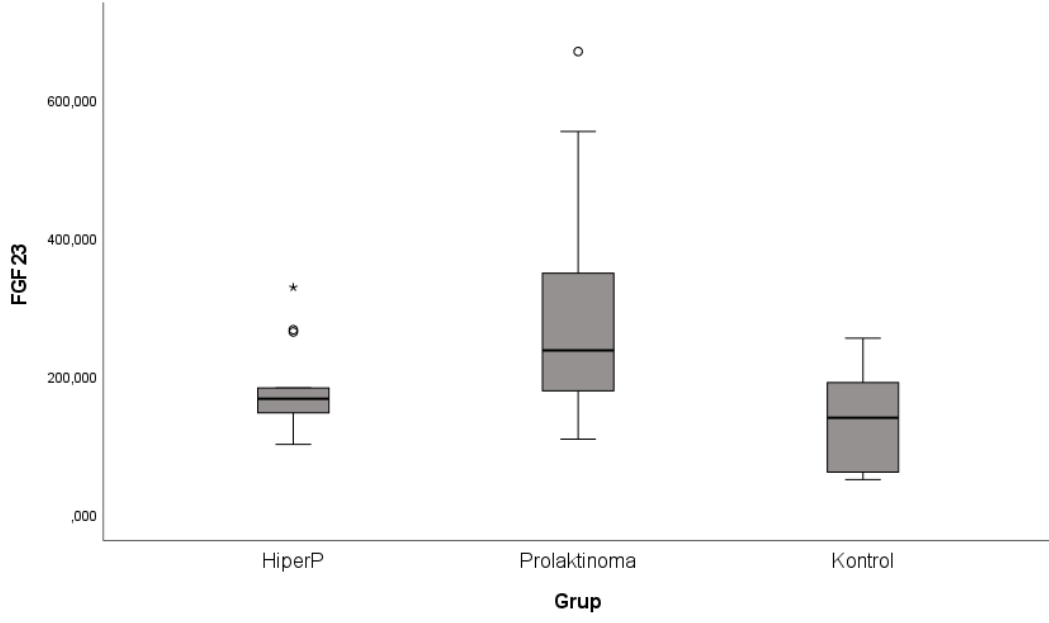
	Gruplar			p değeri
	Hiperprolaktinemi (n=14)	Prolaktinoma (n=29)	Kontrol (n=30)	
FGF-23 (pg/mL)	166.20 (100.3-327.2) ^{ab}	236.10 (107.7-667.9) ^a	138.75 (49.4-253.6) ^b	<0.001
α-Klotho (pg/mL)	2.244 (1.432-5.139) ^a	2.908 (1.376-6.257) ^b	2.204 (0.149-4.917) ^a	0.001
Prolaktin (ng/mL)	34.90 (21.7-59.0) ^a	48.80 (7.3-283.0) ^a	8.60 (1.5-18.2) ^b	<0.001

Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (min-max) kullanılmıştır. ^a Kontrol grubuna göre; ^b Hiperprolaktinemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişimleri göstermek için kullanılmıştır. $p<0.05$ olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir. FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü 23

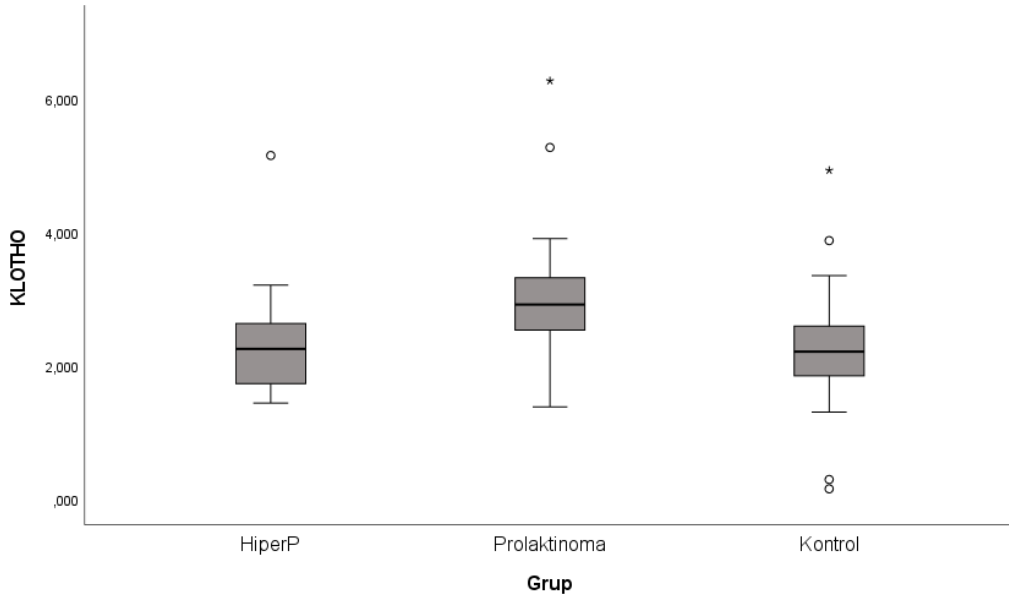
Tablo 3'e göre FGF-23 düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Post-hoc analiz sonuçlarına göre prolaktinoma grubunda FGF-23 düzeyi [medyan: 236.10 (107.7–667.9) pg/mL] istatistiksel olarak en yüksek, kontrol grubunda ise [medyan: 138.75 (49.4–253.6) pg/mL] en düşüktür. Prolaktinoma grubu kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (post-hoc: $p<0.001$). Ancak prolaktinoma ile hiperprolaktinemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (post-hoc: 0.075).

α -Klotho düzeylerine göre dağılımın anlamlılığı incelendiğinde en az bir grupta farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.001$). Bu anlamlılığın çoklu karşılaştırmasında prolaktinoma [2.908 (1.376-6.257)] grubuna göre hiperprolaktinemi [2.244 (1.432-5.139)] ve kontrol [2.204 (0.149-4.917)] gruplarının medyan dağılımının daha düşük olduğu ve farkın anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla p değeri 0.038 ve

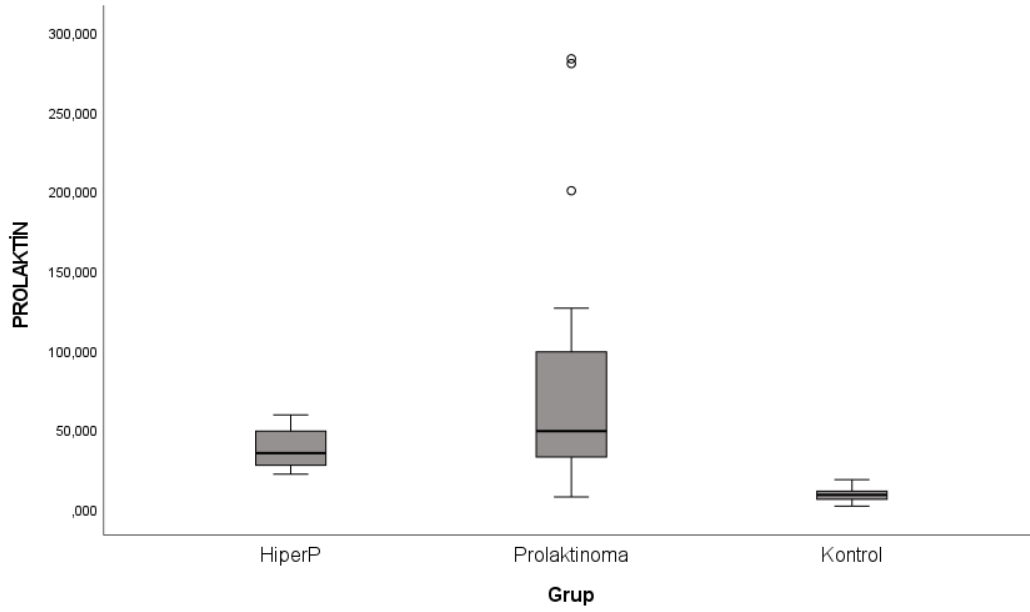
0.001). Bu üç parametrenin medyan değerlerine göre dağılımları, Şekil 10, 11 ve 12’de kutu bıyk grafikleri ile görsel olarak ortaya konulmuştur.



Şekil 10. FGF-23 için kutu bıyk grafiği

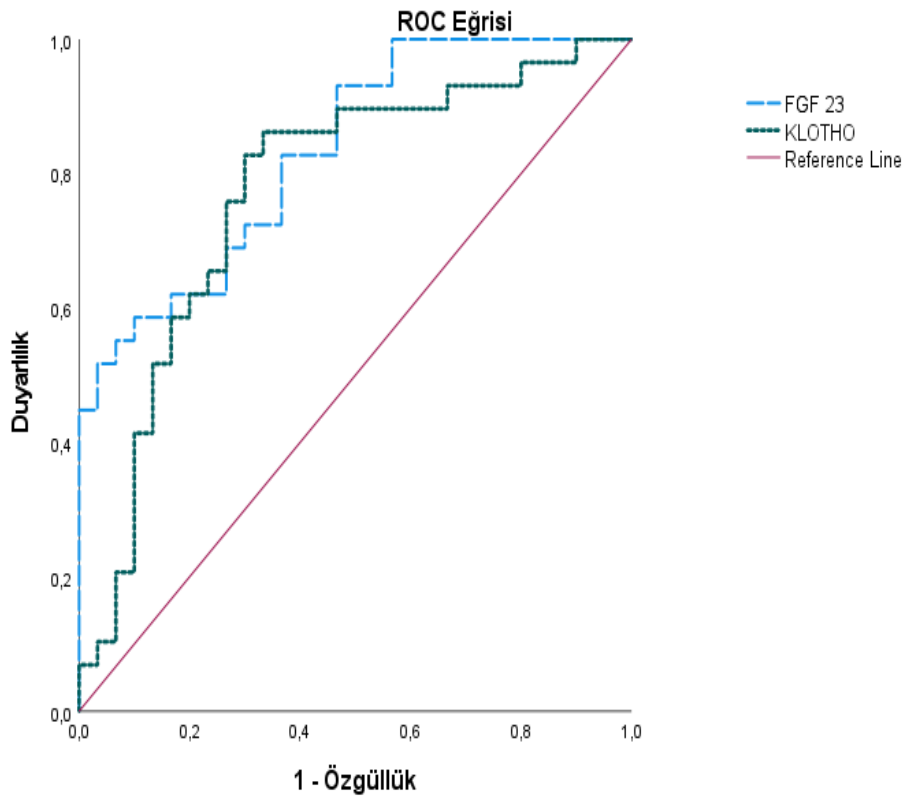


Şekil 11. α -Klotho için kutu bıyk grafiği



Şekil 12. Prolaktinoma için kutu bıyık grafiği

Prolaktinoma grubunu “tümörü olmayanlar” yani kontrol grubundan ayırt edebilmek adına yapılan ROC analizi Şekil 13’te gösterilmiştir.



Şekil 13. FGF-23 ve α -Klotho hormonlarını tanı performansı için elde edilen ROC eğrisi

Tablo 4. FGF-23 ve α -Klotho hormonlarının ROC eğrisi sonuçları

ROC Eğrisi Altında Kalan					
Değişkenler	Alan	Standart Hata	<i>p</i> değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
FGF-23	0.832	0.051	<0.001	0.733	0.932
α -Klotho	0.774	0.063	<0.001	0.650	0.897

Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (min-max) kullanılmıştır. FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü 23

FGF-23 ölçümünün kontrol grubuna göre tümörü olan yani prolaktinoma grubuna göre yapılan ROC eğrisi altında kalan alan değeri 0.832 (0.733-0.932) olarak elde edilmiştir ($p<0.001$). Benzer şekilde α -Klotho hormonunun ROC eğrisi altında kalan alan değeri 0.774 (0.650-0.897)'dir ($p<0.001$). Her iki tanı testi için yapılan ROC analizine bağlı olarak elde edilen kesim değerleri (kesme değeri) FGF-23 ve α -Klotho için sırasıyla 180.85 (hassasiyet 0.724, özgüllük 0.700) ve 2.522 (hassasiyet 0.759, özgüllük 0.733) şeklindedir.

Tablo 5. FGF-23 ve α -Klotho ölçümleri ile biyokimya ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		FGF-23	α -Klotho
α -Klotho	r	0.210	
	p	0.074	
Glikoz	r	-0.038	-0.163
	p	0.751	0.169
AST	r	-0.133	-0.076
	p	0.262	0.522
ALT	r	-0.038	-0.043
	p	0.748	0.719
ALP	r	0.036	-0.084
	p	0.833	0.623
GGT	r	0.128	-0.028
	p	0.415	0.859
LDH	r	0.149	0.092
	p	0.301	0.524
Total Kolesterol	r	0.035	0.075
	p	0.807	0.604
LDL	r	0.045	0.056
	p	0.744	0.683
HDL	r	-0.267	0.045
	p	0.061	0.755
CRP	r	-0.229	-0.045
	p	0.140	0.773
Üre	r	0.219	0.029
	p	0.063	0.808
Kreatinin	r	-0.100	-0.135
	p	0.399	0.256
Ürik Asit	r	-0.061	-0.074
	p	0.707	0.648
CK	r	-0.013	-0.025
	p	0.939	0.883
CK-MB	r	-0.155	0.027
	p	0.460	0.897
WBC	r	-0.185	0.027
	p	0.118	0.820
HgB	r	-0.257*	-0.234*
	p	0.028	0.046
Total Protein	r	-0.161	-0.239
	p	0.274	0.102
Albumin	r	0.062	-0.159
	p	0.629	0.210
Total Bilirubin	r	0.109	-0.127
	p	0.469	0.400
Prolaktin	r	0.481**	0.269*
	p	<0.001	0.021

Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (min-max) kullanılmıştır. AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin Aminotransferaz; ALP: Alkalen Fosfataz; GGT: Gama-Glutamil Transferaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz; LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; CRP: C Reaktif Protein; CK: Kreatin kinaz; WBC: Beyaz Kan Hücresi; HgB: Hemoglobin

FGF-23 ve α -Klotho ölçümleri ile biyokimya ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 5'te değerlendirilmiştir. Bu tabloya göre hem FGF-23 hem de α -Klotho hormonları ile HgB ve prolaktin ölçümleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. FGF-23 ve α -Klotho hormonları arttıkça HgB ölçümü düşük düzeyde de olsa azalış göstermiştir [FGF-23 için

korelasyon katsayısı -0,257 ($p=0.028$), α -Klotho düzeyleri için korelasyon katsayısı -0.234 ($p=0.046$)]. FGF-23 hormonu ile prolaktin arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (korelasyon katsayısı 0.481, $p<0.001$). α -Klotho hormonu ile prolaktin düzeyleri arasında ise düşük düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur (korelasyon katsayısı 0.269, $p=0.021$).



6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Prolaktinoma hastalarında insülin direnci ve metabolik bozukluklar yaygındır. α -Klotho, insülin sinyalizasyonunda ve glikoz metabolizmasında düzenleyici rol oynayarak oksidatif stres ve insülin reseptör duyarlılığı üzerinde koruyucu etkiler gösterir. Klotho'nun, insülin ve IGF-1 reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu baskılayarak IRS proteinlerinin aktivitesinin ve PI3-kinaz ile olan ilişkisinin azalmasına, dolayısıyla insülin ve IGF-1 sinyalleşmesinin inhibisyonuna neden olduğu ifade edilmiştir (Kurosu ve ark., 2005). Bu çalışmada serum α -Klotho düzeylerinin prolaktinoma hastalarında hem kontrol hem de hiperprolaktinemi gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.001$). α -Klotho yükselmesinin, prolaktinoma ile ilişkili insülin direnci fenotipinde telafi edici bir fizyolojik yanıtı yansıttığı olabileceği düşünülmektedir. Metabolik stresin erken evrelerinde α -Klotho ekspresyonunun adaptif olarak arttığı, ancak kronik hiperprolaktinemide bu yanıtın baskılanabileceği belirtilmiştir.

Klotho geninin keşfi, endokrin FGF'ler ve çeşitli metabolik süreçleri düzenleyen Klothos tarafından aracılık edilen birden fazla yeni endokrin eksen tanımlanmıştır. Klotho proteininin transmembran formu, FGF-23 için bir yardımcı reseptör olarak işlev görür. Transmembran Klotho'nun fosfat, kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir. Klotho proteininin hücre dışı alanı kesilerek endokrin faktör olarak işlev gördüğü sistemik dolaşıma salınır. Salgılanan Klotho proteini insülin, IGF-1 ve Wnt dahil olmak üzere birden fazla iyon kanalını ve büyüme faktörü sinyal yolağını kontrol eder (Kuro-o, 2009). Buna göre FGF-23'ün, hücrelerde bulunan düzenleyici faktörlerin yüksek derecede birbirine bağımlı olduğu karmaşık bir ağın parçası olduğu anlaşılmaktadır. Plazma FGF-23 konsantrasyonunu etkileyen birçok patoloji göz önüne alındığında FGF-23 düzenlemesinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. FGF-23'ün

endokrin etkileri günümüzde iyi bilinmektedir, ancak farklı dokulardaki çoklu parakrin etkiler daha az çalışılmıştır. Hem fizyolojik hem de patofizyolojik koşullar altında FGF-23 düzenlemesi, transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası mekanizmalar dahil olmak üzere iyi tanımlanmamıştır. Özellikle birçok hastalıkta gözlemlenen plazma FGF-23 konsantrasyonundaki artışın yalnızca hastalığı mı gösterdiği yoksa FGF-23'ün kalpte gözlemlendiği gibi hastalığın ilerlemesine aktif olarak katkıda bulunup bulunmadığı henüz birçok durumda net değildir (Rausch ve Föller, 2022). Bu çalışmada prolaktin düzeyleri prolaktinoma grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmış ve prolaktin ile FGF-23 arasında orta düzeyde ($r=0.481$), α -Klotho ile ise zayıf düzeyde ($r=0.269$) pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuçlar, hormonların prolaktin düzeylerinden etkilenebileceğini veya ortak fizyopatolojik mekanizmalardan etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca FGF-23 ve α -Klotho düzeyleri hemoglobin (Hgb) ile negatif korelasyon göstermiştir (FGF-23: $r=-0.257$, $p=0.028$; α -Klotho: $r=-0.234$, $p=0.046$). Bu durum, bu hormonların artışının Hgb düzeyinde azalma eğilimi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

α -Klotho'nun memelilerde yaşlanmayı baskılayan bir gen olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür. Kurosu ve ark. (2005)'nin bir çalışmasında, α -Klotho geninin aşırı ifadesinin, yaşam süresini uzatabileceği bildirilmiştir. α -Klotho'nun genetik varyantları, insanlarda uzun ömür ile ilişkilendirilmiştir (Arking ve ark., 2002). Bir çalışmada α -Klotho gen ifadesindeki bir kusurun, erken yaşlanmaya benzer bir sendroma yol açtığı kayıtlara geçirilmiştir (Kurosu ve ark., 2005). Mevcut çalışmada prolaktinoma grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (medyan 37 yıl). Yaşın hormonal yanıtlar üzerindeki etkisi karıştırıcı faktör olarak değerlendirilip ilerleyen çalışmalarda yaş uyumlu analizlerin yapılması önerilmektedir.

Rudman ve ark. (2023), hipogonadal erkeklerde prolaktinoma tanısından önce hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlemlemiş ve bunun hiperprolaktinemi başlangıcının erken bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Çalışmalarında, düşük hemoglobin ile tanı arasındaki sürenin medyan 6,1 yıl olduğu ve hemoglobin düşüşünün hipogonadal semptomların ortaya çıkmasından ortalama 4 yıl önce başladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da prolaktinoma tanısı alan erkek hastalarda tanı öncesi dönemde hemoglobin düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu görüldü (HB düşüş süresi: X yıl; hipogonadal semptom başlangıcına kadar geçen süre: Y yıl). Bulgularımız, hemoglobin düşüşünün özellikle santral hipogonadizmi olan erkeklerde tanı öncesi dönemde saptanabilecek önemli bir biyobelirteç olabileceği ve bu sayede hastalık süresinin daha doğru değerlendirilebileceği yönündeki literatür verilerini desteklemektedir.

Kadınlarda hiperprolaktinemi ve anemi birlikteliğini inceleyen Gul ve ark. (2025), kısırlık tanısı almış 310 kadında prolaktin düzeyleri ve hemoglobin değerlerini değerlendirmiştir. Birincil infertil kadınlarda ortalama serum prolaktin seviyeleri ikincil infertil kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ($31,85 \pm 29,46$ ng/mL'ye karşı $22,97 \pm 18,24$ ng/mL; $p = 0,009$) ve anemi prevalansının oldukça yaygın olduğu tespit edilmiştir (%53,8). Araştırmacılar, prolaktin düzeyleri ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamakla birlikte, her iki durumun da kadın kısırlığında potansiyel katkı sağlayan faktörler olabileceğini ve üreme çağındaki kadınlarda düzenli tarama ile erken müdahalenin önemini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları, hiperprolaktineminin hematolojik parametrelerde değişikliklere yol açabileceğini ve bu değişimlerin üreme sağlığı üzerine olası olumsuz etkiler taşıdığını göstererek, literatürde hem erkek hem de kadın popülasyonlarında bildirilen bulgularla uyum göstermektedir.

Prolaktinoma, dopaminin hipofiz bezindeki prolaktin salgılayan hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalmasıyla ortaya çıkan bir tümördür. Dopamin düzeylerinin azalması veya dopamin etkisinin bozulması, prolaktin seviyelerinin yükselmesine ve tümör oluşumuna neden olabilir. Bu nedenle dopamin-prolaktin ilişkisi, prolaktinoma gelişiminde temel bir mekanizmadır. Literatürde α -Klotho'nun dopamin sistemi ile ilişkisine dair doğrudan kanıtlar sınırlı olmakla birlikte bazı çalışmalarda Klotho proteininin, dopamin üreten nöronlarda koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Bu durum, α -Klotho'nun dolaylı yollardan dopamin metabolizmasını etkileyebileceği hipotezini desteklemektedir. Mevcut çalışmada saptanan α -Klotho yüksekliğinin, dopamin salınımını azaltarak prolaktin artışına katkıda bulunabileceği olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, α -Klotho düzeylerindeki artışın prolaktinoma gelişiminin bir sonucu olabileceği de ihtimal dahilindedir. Hipofiz bezindeki tümöral süreçler doğrudan ya da dolaylı olarak Klotho üretimini artırabilir. Bu nedenle α -Klotho'nun sadece bir belirteç mi yoksa tümör gelişiminde aktif rol oynayan bir faktör mü olduğu sorusu önem taşımaktadır. Bu çalışmada prolaktinoma patofizyolojisinde dopamin-prolaktin eksenine ile α -Klotho arasında olası bir etkileşimi ilk kez ortaya konulmuş olup bu ilişkiyi doğrulamak için dopamin düzeyleri, dopamin reseptör ifadesi ve α -Klotho'nun moleküler etkilerinin detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Chen ve ark. (2013), Klotho'nun, beynin olgunlaşmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir. Koroid pleksus tarafından salgılanan Klotho peptidinin, miyelin bütünlüğünü korumada ve yaşlanan beyinde miyelin dejenerasyonunu önlemede rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Fare modellerinden elde edilen bulgular, insanlar ve fareler arasında klotho'da %80 benzerlik olduğu için insanlarla ilgili olabileceğini söylemişlerdir (Shiraki-Iida ve ark., 1998). Klotho mutant farelerde

bozulmuş biliş ve anormal beyin patolojisi gözlemlemişlerdir (Uchida ve ark., 2001). Klotho V/V genotipi, İskoçya'da Lothian Doğum Kohortu 1921 ve Aberdeen Doğum Kohortu 1936'nın birleşik analizinde yaşlı kadınlarda bozulmuş bilişsel yetenekle bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (Deary ve ark., 2005). Bir çalışmada BOS Klotho konsantrasyonlarının, Alzheimer hastalığı olan yaşlı yetişkinlerde normal bilişsel yeteneğe sahip yaşlı yetişkinlere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada BOS Klotho konsantrasyonlarının, erkeklerde ve yaşlılarda sırasıyla kadınlara ve gençlere kıyasla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Semba ve ark., 2014). Son yıllarda α -Klotho'nun MSS'deki rollerine ilişkin yapılan araştırmalar, hipotalamusun ARC'sine odaklanmaktadır (Landry ve ark., 2021).

Semba ve ark. (2011), düşük plazma Klotho düzeyinin, CVD ile ilişkili olduğunu ve yaşlı bireylerde ölüm oranının bağımsız bir öngörücüsü olabileceğini kayıtlara geçirmişlerdir.

Park ve ark. (2021), 2013-2017 yılları arasında 6.056 prolaktinoma ve 584 CD vakasını tanımlayan HIRA veritabanını kullanarak Kore'de ülke çapında nüfusa dayalı prolaktinoma ve CD epidemiyolojisini araştırmışlardır. Araştırmacılar prolaktinoma insidansını milyonda 23.5, prevalansını ise milyonda 82.5 vaka olarak bulmuşlardır. CD insidansı ve prevalansı da sırasıyla milyonda 2.3 ve milyonda 9.8 vaka olarak tespit edilmiştir. Ayrıca tedavi edilen prolaktinomalı hastalarının sağkalım oranının, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla biraz daha yüksek ancak aradaki farkın önemsiz olduğuna değinmişlerdir. Tedavi edilen CD hastalarının sağkalım oranının ise tedavi edilmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu göstermişlerdir.

Küçük indolent mikroadenomlardan büyük, invaziv makroadenomlara ve nadir durumlarda agresif metastatik kanserlere kadar uzanan biyolojik olarak çeşitli tümörler olabilen prolaktinomalar tedaviye en duyarlı PitNET'lerdir (Inder ve Jang, 2022). Ancak

prolaktinomanın yönetimi oldukça karmaşık olup tıbbi disiplinler arası çok yönlü bir yaklaşımı gerektirmektedir (Yogeeta ve ark., 2024). Prolaktinoma hastalarının çoğu, temozolomidin ve kabergolin gibi DA'lar yardımıyla tedavi edilebilirlerken bazı hastaların tedavisinde cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulabilmektedir (Fukuhara ve ark., 2022). Hipofiz cerrahisindeki gelişmeler mikroadenomlu, invaziv olmayan makroadenomlu veya hamile kalmak isteyen hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak DA direnci veya DA intoleransı olan kişiler için de uygun olan cerrahi yöntemlerin kullanılmasına neden olmuştur. Ancak, bu ameliyatların uzman bir hipofiz nörocerrahi uzmanı tarafından yapılması gerekmektedir (Inder ve Jang, 2022). Prolaktinomanın tedavisinde farmakolojik ve cerrahi yöntemlerin yanı sıra radyasyon tedavisindeki son gelişmelere rağmen ilaçların yan etkileri, tedaviye direnç ve uzun vadeli etkinlik gibi önemli zorluklar ile karşılaşmaktadır. Bu gibi zorlukların üstesinden gelinerek ve sağlık profesyonelleri arasında iş birlikleri teşvik edilerek prolaktinoma tedavisinde daha etkili bir şekilde yol alabilir ve prolaktinomadan etkilenen bireyler için bakım kalitesi artırılabilir (Yogeeta ve ark., 2024).

Yüksek FGF-23 seviyeleriyle ilişkili geniş etki listesi göz önüne alındığında FGF-23'ü klinik bir hedef olarak düşünmek makul olacaktır. FGF-23'ü hedef alan yeni bir monoklonal antikör olan Burosumab, X'e bağlı hipofosfatemisi olan hastalarda faydalar göstermiştir (Carpenter ve ark., 2018). FGF-23'ün tamamen bloke edilmesinin diyalizde olmayan CKD'de zararlı olup olmayacağı belirsizliğini korumaktadır. Deneysel çalışmalar, FGF23'ün nötralizasyonunun fosfat ve D vitamini yükselmesine neden olduğunu ve bunun da vasküler kalsifikasyona yol açtığını göstermiştir (Shalhoub ve ark., 2012). Diyaliz hastalarında diyet müdahaleleri hiperfosfatemi için birinci basamak tedavi olmalıdır (Tsai ve ark., 2018). Ancak bu popülasyonda çok kısıtlayıcı diyetler yetersiz beslenmeye yol açabilir. Bu nedenle fosfat kontrolü için fosfat bağlayıcılar gereklidir.

Kalsiyumsuz fosfat bağlayıcıların kullanımı FGF-23 seviyelerini düşürmeye yardımcı olurken kalsiyum içeren bağlayıcıların FGF23'ü artırması muhtemeldir (Block ve ark., 2019). Bu durum, kalsiyum içeren bileşiklerin kullanımını sınırlamak için bir başka nedendir. EVOLVE çalışmasının post-hoc analizi, sinakalsetin yalnızca PTH'yi değil aynı zamanda FGF-23'ü ve kardiyovasküler olayları da azalttığını göstermektedir (Moe ve ark., 2015).

Mevcut çalışmada prolaktinomali ve hiperprolaktinemili bireylerde FGF-23 ve α -Klotho hormon düzeyleri karşılaştırılmış, her iki hormon da özellikle prolaktinoma grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. FGF-23'ün ROC analizi sonucu AUC değeri 0.832, α -Klotho'nun ise 0.774 olarak hesaplanmış, bu da her iki hormonun prolaktinoma tanısında potansiyel yardımcı biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. Ancak FGF-23'ün tanı performansı α -Klotho'ya göre biraz daha yüksek bulunmuştur.

α -Klothonun, birçok hastalığın tedavisinde yeni bir hedef ve klinik öncesi bir belirteç olabileceği düşünülmek ile birlikte insanlarda bu molekülün terapötik potansiyelini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle bu kapsamda α -Klotho'nun olumsuz yan etkilerinin ve bu proteine karşı direnç geliştirme potansiyellerinin belirlenmesi için hayvan modellerinde kapsamlı doz-cevap ve zaman seyri deneylerine ihtiyaç vardır. Ayrıca α -klothonun dokuya özgü fonksiyonlarının ve hücre içi mekanizmalarının çoğu henüz keşfedilmemiştir. Dokuya özgü işlev kazanımı ve kaybı yaklaşımlarını kullanan gelecekteki araştırmalar, bu karmaşık proteinin çeşitli metabolik eylemlerinin ayrıntılı bir şekilde çözümlenmesinde oldukça etkili olacağı öngörülmektedir (Landry ve ark., 2021).

Sonuç olarak mevcut çalışmadan elde edilen bulgular FGF-23 ve α -Klotho hormon düzeylerinin prolaktinoma varlığında anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. FGF-23 özellikle güçlü bir tanı aracı olarak öne çıkarken α -Klotho daha özgül ve

potansiyel olarak patofizyolojide aktif rol oynayan bir belirteç olabilir. Tedavi öncesi ve sonrası dönemde FGF-23 ve α -Klotho protein düzeylerinin izlenmesi, prolaktinoma mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir ve yeni tanı ile tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir. İleriye dönük prospektif ve longitudinal çalışmalarda bu hormonların tanı, prognostik ve takipteki rollerinin daha net ortaya konması önemlidir. Alfa klotho düzeylerindeki artışın metabolik bir kompensasyon olarak yorumlanması mümkündür. Bu durum adiponektin gibi metabolik düzenleyicilerle benzerlik göstermektedir.



7. KAYNAKLAR

- Abolghasemi, M., Yousefi, T., Maniati, M., & Qujeq, D. (2019). The interplay of Klotho with signaling pathway and microRNAs in cancers. *Journal of cellular biochemistry*, 120(9), 14306–14317. <https://doi.org/10.1002/jcb.29022>
- Abramovitz, L., Rubinek, T., Ligumsky, H., Bose, S., Barshack, I., Avivi, C., Kaufman, B., & Wolf, I. (2011). KL1 internal repeat mediates klotho tumor suppressor activities and inhibits bFGF and IGF-I signaling in pancreatic cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17(13), 4254–4266. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2749>
- Agoro, R., & White, K. E. (2023). Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nature reviews. Nephrology*, 19(3), 185–193. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00665-x>
- Al Dahmani, K. M., Almalki, M. H., Ekhzaimy, A., Aziz, F., Bashier, A., Mahzari, M. M., & Beshyah, S. A. (2022). Proportion and predictors of Hypogonadism Recovery in Men with Macroprolactinomas treated with dopamine agonists. *Pituitary*, 25(4), 658–666. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01242-y>
- Aliberti, L., Gagliardi, I., Dorizzi, R. M., Pizzicotti, S., Bondanelli, M., Zatelli, M. C., & Ambrosio, M. R. (2021). Hypeprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine*, 72(3), 928–931. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02497-w>
- Andrukhova, O., Slavic, S., Odörfer, K. I., & Erben, R. G. (2015). Experimental Myocardial Infarction Upregulates Circulating Fibroblast Growth Factor-23. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 30(10), 1831–1839. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2527>
- Andrukhova, O., Zeitz, U., Goetz, R., Mohammadi, M., Lanske, B., & Erben, R. G. (2012). FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone*, 51(3), 621–628. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.015>
- Antonellis, P. J., Droz, B. A., Cosgrove, R., O'Farrell, L. S., Coskun, T., Perfield, J. W., 2nd, Bauer, S., Wade, M., Chouinard, T. E., Brozinick, J. T., Adams, A. C., & Samms, R. J. (2019). The anti-obesity effect of FGF19 does not require UCP1-dependent thermogenesis. *Molecular metabolism*, 30, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.006>
- Araújo, C., Marques, O., Almeida, R., & Santos, M. J. (2018). Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine*, 62(2), 470–476. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1703-4>
- Arking, D. E., Kresova, A., Macek, M., Sr, Macek, M., Jr, Arking, A., Mian, I. S., Fried, L., Hamosh, A., Dey, S., McIntosh, I., & Dietz, H. C. (2002). Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(2), 856–861. <https://doi.org/10.1073/pnas.022484299>

- Atluri, S., Sarathi, V., Goel, A., Boppana, R., & Shivaprasad, C. (2018). Etiological Profile of Galactorrhoea. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(4), 489–493. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_89_18
- Baia, L. C., Humalda, J. K., Vervloet, M. G., Navis, G., Bakker, S. J., de Borst, M. H., & NIGRAM Consortium (2013). Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(11), 1968–1978. <https://doi.org/10.2215/CJN.01880213>
- Ben-Dov, I. Z., Galitzer, H., Lavi-Moshayoff, V., Goetz, R., Kuro-o, M., Mohammadi, M., Sirkis, R., Naveh-Many, T., & Silver, J. (2007). The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*, 117(12), 4003–4008. <https://doi.org/10.1172/JCI32409>
- Bloch, L., Sineschekova, O., Reichenbach, D., Reiss, K., Saftig, P., Kuro-o, M., & Kaether, C. (2009). Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase. *FEBS letters*, 583(19), 3221–3224. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.09.009>
- Buendía, P., Carracedo, J., Soriano, S., Madueño, J. A., Ortiz, A., Martín-Malo, A., Aljama, P., & Ramírez, R. (2015). Klotho Prevents NFκB Translocation and Protects Endothelial Cell From Senescence Induced by Uremia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(10), 1198–1209. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu170>
- Buendía P, Ramírez R, Aljama P, Carracedo J. Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitam Horm*. 2016; 101:119-150. doi:10.1016/bs.vh.2016.02.005
- Burlacu, M. C., Maiter, D., Duprez, T., & Delgrange, E. (2019). T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine*, 63(2), 323–331. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3>
- Carpenter, T. O., Whyte, M. P., Imel, E. A., Boot, A. M., Högl, W., Linglart, A., Padidela, R., Van't Hoff, W., Mao, M., Chen, C. Y., Skrinar, A., Kakkis, E., San Martin, J., & Portale, A. A. (2018). Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *The New England journal of medicine*, 378(21), 1987–1998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714641>
- Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(2), 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Chartoumpekis, D. V., Habeos, I. G., Ziros, P. G., Psyrogiannis, A. I., Kyriazopoulou, V. E., & Papavassiliou, A. G. (2011). Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 17(7-8), 736–740. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00075>
- Château, M. T., Araiz, C., Descamps, S., & Galas, S. (2010). Klotho interferes with a novel FGF-signalling pathway and insulin/Igf-like signalling to improve longevity and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Aging*, 2(9), 567–581. <https://doi.org/10.18632/aging.100195>
- Chen, C. D., Podvin, S., Gillespie, E., Leeman, S. E., & Abraham, C. R. (2007). Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(50), 19796–19801. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709805104>

- Chen, C. D., Sloane, J. A., Li, H., Aytan, N., Giannaris, E. L., Zeldich, E., Hinman, J. D., Dedeoglu, A., Rosene, D. L., Bansal, R., Luebke, J. I., Kuro-o, M., & Abraham, C. R. (2013). The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(5), 1927–1939. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2080-12.2013>
- Chen, G., Liu, Y., Goetz, R., Fu, L., Jayaraman, S., Hu, M. C., Moe, O. W., Liang, G., Li, X., & Mohammadi, M. (2018). α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature*, 553(7689), 461–466. <https://doi.org/10.1038/nature25451>
- Ciccarelli, A., Daly, A. F., & Beckers, A. (2005). The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*, 8(1), 3–6. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5079-0>
- Creemers, L. B., Zelissen, P. M., van 't Verlaat, J. W., & Koppeschaar, H. P. (1991). Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta endocrinologica*, 125(4), 392–396. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1250392>
- Dalton, G. D., Xie, J., An, S. W., & Huang, C. L. (2017). New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Frontiers in endocrinology*, 8, 323. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00323>
- Daly, A. F., & Beckers, A. (2020). The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 49(3), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
- Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A., & Beckers, A. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(12), 4769–4775. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
- Deary, I. J., Harris, S. E., Fox, H. C., Hayward, C., Wright, A. F., Starr, J. M., & Whalley, L. J. (2005). KLOTHO genotype and cognitive ability in childhood and old age in the same individuals. *Neuroscience letters*, 378(1), 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.12.005>
- Doi, S., Zou, Y., Togao, O., Pastor, J. V., John, G. B., Wang, L., Shiizaki, K., Gotschall, R., Schiavi, S., Yorioka, N., Takahashi, M., Boothman, D. A., & Kuro-O, M. (2011). Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *The Journal of biological chemistry*, 286(10), 8655–8665. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.174037>
- Emami Aleagha, M. S., Siroos, B., Ahmadi, M., Balood, M., Palangi, A., Haghighi, A. N., & Harirchian, M. H. (2015). Decreased concentration of Klotho in the cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 281, 5–8. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.02.004>
- Erben R. G. (2018). Physiological Actions of Fibroblast Growth Factor-23. *Frontiers in endocrinology*, 9, 267. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00267>
- Espuch-Oliver, A., Vázquez-Lorente, H., Jurado-Fasoli, L., de Haro-Muñoz, T., Díaz-Alberola, I., López-Velez, M. D. S., de Haro-Romero, T., Castillo, M. J., & Amaro-Gahete, F. J. (2022). Reference Values of Soluble α -Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18-85 Years. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2415. <https://doi.org/10.3390/jcm11092415>

- Fahie-Wilson, M., & Smith, T. P. (2013). Determination of prolactin: the macroprolactin problem. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 27(5), 725–742. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.002>
- Faje, A., Chunharojrith, P., Nency, J., Biller, B. M., Swearingen, B., & Klibanski, A. (2016). Dopamine Agonists Can Reduce Cystic Prolactinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(10), 3709–3715. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2008>,
- Franceschi, C., Garagnani, P., Morsiani, C., Conte, M., Santoro, A., Grignolio, A., Monti, D., Capri, M., & Salvioli, S. (2018). The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>
- Frieze, T. W., Mong, D. P., & Koops, M. K. (2002). "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 8(4), 296–303. <https://doi.org/10.4158/EP.8.4.296>
- Fukuhara, N., Nishiyama, M., & Iwasaki, Y. (2022). Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers*, 14(15), 3604. <https://doi.org/10.3390/cancers14153604>,
- Fung, T. Y., Iyaswamy, A., Sreenivasamurthy, S. G., Krishnamoorthi, S., Guan, X. J., Zhu, Z., Su, C. F., Liu, J., Kan, Y., Zhang, Y., Wong, H. L. X., & Li, M. (2022). Klotho an Autophagy Stimulator as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review. *Biomedicines*, 10(3), 705. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030705>
- Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G., & Colao, A. (2006). Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*, 27(5), 485–534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- Glezer, A., Santana, M. R., Bronstein, M. D., Donato, J., Jr, & Jallad, R. S. (2023). The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1018090. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1018090>
- Gul, Y., Sadiq, N., Iqbal, S., Tahir, M., Khan, H., & Ahmed, M. (2025). High Prolactin and Anemia as Factors in Female Infertility: A Cross-Sectional Study in Infertile Women of Balochistan, Pakistan. *Cureus*, 17(5), e84368. <https://doi.org/10.7759/cureus.84368>
- Hill, C. M., Laeger, T., Dehner, M., Albarado, D. C., Clarke, B., Wanders, D., Burke, S. J., Collier, J. J., Qualls-Creekmore, E., Solon-Biet, S. M., Simpson, S. J., Berthoud, H. R., Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2019). FGF21 Signals Protein Status to the Brain and Adaptively Regulates Food Choice and Metabolism. *Cell reports*, 27(10), 2934–2947.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.022>
- Inder, W. J., & Jang, C. (2022). Treatment of Prolactinoma. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(8), 1095. <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>
- Isakova, T., Cai, X., Lee, J., Katz, R., Cauley, J. A., Fried, L. F., Hoofnagle, A. N., Satterfield, S., Harris, T. B., Shlipak, M. G., Sarnak, M. J., Ix, J. H., & Health ABC Study (2016). Associations of FGF23 With Change in Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 31(4), 742–748. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2750>
- Isakova, T., Cai, X., Lee, J., Xie, D., Wang, X., Mehta, R., Allen, N. B., Scialla, J. J., Pencina, M. J., Anderson, A. H., Talierco, J., Chen, J., Fischer, M. J., Steigerwalt, S. P., Leonard, M. B., Hsu, C. Y.,

- de Boer, I. H., Kusek, J. W., Feldman, H. I., Wolf, M., ... Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators (2018). Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 29(2), 579–590. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070772>
- Ito, N., & Fukumoto, S. (2021). Congenital Hyperphosphatemic Conditions Caused by the Deficient Activity of FGF23. *Calcified tissue international*, 108(1), 104–115. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00659-6>
- Itoh, N., Ohta, H., & Konishi, M. (2015). Endocrine FGFs: Evolution, Physiology, Pathophysiology, and Pharmacotherapy. *Frontiers in endocrinology*, 6, 154. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00154>
- Jacquillet, G., & Unwin, R. J. (2019). Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 471(1), 83–98. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2231-z>
- Johnson, K., Levine, K., Sergi, J., Chamoun, J., Roach, R., Vekich, J., Favis, M., Horn, M., Cao, X., Miller, B., Snyder, W., Aivazian, D., Reagan, W., Berryman, E., Colangelo, J., Markiewicz, V., Bagi, C. M., Brown, T. P., Coyle, A., Mohammadi, M., ... Magram, J. (2017). Therapeutic Effects of FGF23 c-tail Fc in a Murine Preclinical Model of X-Linked Hypophosphatemia Via the Selective Modulation of Phosphate Reabsorption. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(10), 2062–2073. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3197>
- Ju Hwang, C., Choi, D. Y., Park, M. H., & Hong, J. T. (2019). NF-κB as a Key Mediator of Brain Inflammation in Alzheimer's Disease. *CNS & neurological disorders drug targets*, 18(1), 3–10. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170807130011>
- Kanbay M, Copur S, Ozbek L, et al. Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease-a comprehensive review from the ERA CKD-MBD working group. *Clin Kidney J*. 2023;17(1):sfad276. Published 2023 Nov 3. doi:10.1093/ckj/sfad276
- Kars, M., Souverein, P. C., Herings, R. M., Romijn, J. A., Vandenbroucke, J. P., de Boer, A., & Dekkers, O. M. (2009). Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(8), 2729–2734. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0177>
- Khan, A. M., Chirinos, J. A., Litt, H., Yang, W., & Rosas, S. E. (2012). FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(12), 2017–2022. <https://doi.org/10.2215/CJN.02160212>
- Klibanski A. (2010). Clinical practice. Prolactinomas. *The New England journal of medicine*, 362(13), 1219–1226. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0912025>
- Kresovich, J. K., & Bulka, C. M. (2022). Low Serum Klotho Associated With All-cause Mortality Among a Nationally Representative Sample of American Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 77(3), 452–456. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab308>
- Kunert, S. K., Hartmann, H., Haffner, D., & Leifheit-Nestler, M. (2017). Klotho and fibroblast growth factor 23 in cerebrospinal fluid in children. *Journal of bone and mineral metabolism*, 35(2), 215–226. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0746-y>

- Kuro-o M. (2006). Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(4), 437–441. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232885.81142.83>
- Kuro-o M. (2009). Klotho and aging. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(10), 1049–1058. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.02.005>
- Kuro-O M. (2018). Molecular Mechanisms Underlying Accelerated Aging by Defects in the FGF23-Klotho System. *International journal of nephrology*, 2018, 9679841. <https://doi.org/10.1155/2018/9679841>
- Kuro-O M. (2021). Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clinical science (London, England : 1979)*, 135(15), 1915–1927. <https://doi.org/10.1042/CS20201453>
- Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-Iida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., & Nabeshima, Y. I. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655), 45–51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., Kawaguchi, H., Shimomura, I., Takayama, Y., Herz, J., Kahn, C. R., Rosenblatt, K. P., & Kuro-o, M. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5742), 1829–1833. <https://doi.org/10.1126/science.1112766>
- Lafferty, A. R., & Chrousos, G. P. (1999). Pituitary tumors in children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(12), 4317–4323. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6215>
- Landry, T., Laing, B. T., Li, P., Bunner, W., Rao, Z., Prete, A., Sylvestri, J., & Huang, H. (2020). Central α -Klotho Suppresses NPY/AgRP Neuron Activity and Regulates Metabolism in Mice. *Diabetes*, 69(7), 1368–1381. <https://doi.org/10.2337/db19-0941>
- Landry, T., Shookster, D., & Huang, H. (2021). Circulating α -klotho regulates metabolism via distinct central and peripheral mechanisms. *Metabolism: clinical and experimental*, 121, 154819. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154819>
- Latic, N., & Erben, R. G. (2022). Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Nutrients*, 14(23), 5186. <https://doi.org/10.3390/nu14235186>
- Lee, M. H., Hong, J. W., Kim, K., Ku, C. R., & Lee, E. J. (2024). Elucidating Clinical Queries for Tailored Therapy in Patients with Prolactinoma. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 39(6), 819–826. <https://doi.org/10.3803/EnM.2024.2057>
- Leifheit-Nestler, M., Grabner, A., Hermann, L., Richter, B., Schmitz, K., Fischer, D. C., Yanucil, C., Faul, C., & Haffner, D. (2017). Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(9), 1493–1503. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw454>
- Leon, J., Moreno, A. J., Garay, B. I., Chalkley, R. J., Burlingame, A. L., Wang, D., & Dubal, D. B. (2017). Peripheral Elevation of a Klotho Fragment Enhances Brain Function and Resilience in Young, Aging,

- and α -Synuclein Transgenic Mice. *Cell reports*, 20(6), 1360–1371. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.024>
- Li, D. J., Fu, H., Zhao, T., Ni, M., & Shen, F. M. (2016). Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle. *Metabolism: clinical and experimental*, 65(5), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.009>
- Lin, C. H., Chang, C. K., Shih, C. W., Li, H. Y., Chen, K. Y., Yang, W. S., Tsai, K. S., Wang, C. Y., & Shih, S. R. (2019). Serum fibroblast growth factor 23 and mineral metabolism in patients with euthyroid Graves' diseases: a case-control study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 30(11), 2289–2297. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05116-1>
- Lindberg, K., Amin, R., Moe, O. W., Hu, M. C., Erben, R. G., Östman Wernerson, A., Lanske, B., Olauson, H., & Larsson, T. E. (2014). The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25(10), 2169–2175. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111209>
- Mace, M. L., Gravesen, E., Hofman-Bang, J., Olgaard, K., & Lewin, E. (2015). Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney international*, 88(6), 1304–1313. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.231>
- Maekawa, Y., Ishikawa, K., Yasuda, O., Oguro, R., Hanasaki, H., Kida, I., Takemura, Y., Ohishi, M., Katsuya, T., & Rakugi, H. (2009). Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine*, 35(3), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9181-3>
- Martin, T. L., Kim, M., & Malarkey, W. B. (1985). The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 60(5), 855–858. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-5-855>
- Martín-González, C., Gómez-Bernal, F., Quevedo-Abeledo, J. C., Ferrer-Moure, C., Espelosín-Ortega, E., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2023). Alpha-Klotho protein in systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 41(1), 41–47. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/salgon>
- Martín-Núñez, E., Pérez-Castro, A., Tagua, V. G., Hernández-Carballo, C., Ferri, C., Pérez-Delgado, N., Rodríguez-Ramos, S., Cerro-López, P., López-Castillo, Á., Delgado-Molinos, A., López-Tarruella, V. C., Arévalo-Gómez, M. A., González-Luis, A., Martín-Olivera, A., Morales-Estévez, C. C., Mora-Fernández, C., Donate-Correa, J., & Navarro-González, J. F. (2022). Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. *Scientific reports*, 12(1), 8422. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12548-z>
- Matsui, I., Oka, T., Kusunoki, Y., Mori, D., Hashimoto, N., Matsumoto, A., Shimada, K., Yamaguchi, S., Kubota, K., Yonemoto, S., Higo, T., Sakaguchi, Y., Takabatake, Y., Hamano, T., & Isaka, Y. (2018). Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney international*, 94(1), 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.018>

- Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., & Nabeshima, Y. (1998). Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 242(3), 626–630. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.8019>
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A., & Endocrine Society (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(2), 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Mencke, R., Harms, G., Moser, J., van Meurs, M., Diepstra, A., Leuvenink, H. G., & Hillebrands, J. L. (2017). Human alternative Klotho mRNA is a nonsense-mediated mRNA decay target inefficiently spliced in renal disease. *JCI insight*, 2(20), e94375. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94375>
- Mikuła-Pietrasik, J., Rutecki, S., & Książek, K. (2022). The functional multipotency of transforming growth factor β signaling at the intersection of senescence and cancer. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 79(4), 196. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04236-y>
- Mitani, H., Ishizaka, N., Aizawa, T., Ohno, M., Usui, S., Suzuki, T., Amaki, T., Mori, I., Nakamura, Y., Sato, M., Nangaku, M., Hirata, Y., & Nagai, R. (2002). In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 39(4), 838–843. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000013734.33441.ea>
- Moe, S. M., Chertow, G. M., Parfrey, P. S., Kubo, Y., Block, G. A., Correa-Rotter, R., Drüeke, T. B., Herzog, C. A., London, G. M., Mahaffey, K. W., Wheeler, D. C., Stolina, M., Dehmel, B., Goodman, W. G., Floege, J., & Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators* (2015). Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*, 132(1), 27–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876>
- Mohammadi, M., Olsen, S. K., & Ibrahimi, O. A. (2005). Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine & growth factor reviews*, 16(2), 107–137. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.008>
- Molitch M. E. (2008). Drugs and prolactin. *Pituitary*, 11(2), 209–218. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>
- Murphy G. (2009). Regulation of the proteolytic disintegrin metalloproteinases, the 'Sheddases'. *Seminars in cell & developmental biology*, 20(2), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.09.004>
- Nie, F., Wu, D., Du, H., Yang, X., Yang, M., Pang, X., & Xu, Y. (2017). Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 31(3), 594–598. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.008>
- Olauson, H., Mencke, R., Hillebrands, J. L., & Larsson, T. E. (2017). Tissue expression and source of circulating α Klotho. *Bone*, 100, 19–35. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.043>
- Ornitz, D. M., & Itoh, N. (2015). The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 4(3), 215–266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>

- Park, J. S., Yun, S. J., Lee, J. K., Park, S. Y., & Chin, S. O. (2021). Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Prolactinomas and Cushing's Disease in Korea. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 36(3), 688–696. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1000>
- Phan, P., Saikia, B. B., Sonnaila, S., Agrawal, S., Alraawi, Z., Kumar, T. K. S., & Iyer, S. (2021). The Saga of Endocrine FGFs. *Cells*, 10(9), 2418. <https://doi.org/10.3390/cells10092418>
- Pieterman, C. R. C., & Valk, G. D. (2022). Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical endocrinology*, 97(4), 409–423. <https://doi.org/10.1111/cen.14727>
- Quarles L. D. (2012). Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nature reviews. Endocrinology*, 8(5), 276–286. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.218>
- Raappana, A., Koivukangas, J., Ebeling, T., & Pirilä, T. (2010). Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(9), 4268–4275. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0537>
- Rao, Z., Landry, T., Li, P., Bunner, W., Laing, B. T., Yuan, Y., & Huang, H. (2019). Administration of alpha klotho reduces liver and adipose lipid accumulation in obese mice. *Heliyon*, 5(4), e01494. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01494>
- Rausch, S., & Föller, M. (2022). The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 474(3), 281–292. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02668-w>
- Roberti, A., Chaffey, L. E., & Greaves, D. R. (2022). NF-κB Signaling and Inflammation-Drug Repurposing to Treat Inflammatory Disorders?. *Biology*, 11(3), 372. <https://doi.org/10.3390/biology11030372>
- Rubinek, T., & Wolf, I. (2016). The Role of Alpha-Klotho as a Universal Tumor Suppressor. *Vitamins and hormones*, 101, 197–214. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.03.001>
- Rudman Y, Duskin-Bitan H, Richter I, et al. Hemoglobin decline as a signal for hyperprolactinemia onset prior to prolactinoma diagnosis in hypogonadal men. *Andrology*. 2023;11(7):1398-1407. doi:10.1111/andr.13428
- Saar-Kovrov, V., Donners, M. M. P. C., & van der Vorst, E. P. C. (2021). Shedding of Klotho: Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 617842. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617842>
- Sanz, B., Arrieta, H., Rezola-Pardo, C., Fernández-Atutxa, A., Garin-Balerdi, J., Arizaga, N., Rodriguez-Larrad, A., & Irazusta, J. (2021). Low serum klotho concentration is associated with worse cognition, psychological components of frailty, dependence, and falls in nursing home residents. *Scientific reports*, 11(1), 9098. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88455-6>
- Schernthaner-Reiter, M. H., Trivellin, G., & Stratakis, C. A. (2016). MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology*, 103(1), 18–31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
- Semba, R. D., Cappola, A. R., Sun, K., Bandinelli, S., Dalal, M., Crasto, C., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2011). Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 66(7), 794–800. <https://doi.org/10.1093/gerona/gle058>

- Semba, R. D., Cappola, A. R., Sun, K., Bandinelli, S., Dalal, M., Crasto, C., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2011). Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1596–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x>
- Semba, R. D., Moghekar, A. R., Hu, J., Sun, K., Turner, R., Ferrucci, L., & O'Brien, R. (2014). Klotho in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 558, 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.058>
- Shalhoub, V., Shatzken, E. M., Ward, S. C., Davis, J., Stevens, J., Bi, V., Renshaw, L., Hawkins, N., Wang, W., Chen, C., Tsai, M. M., Cattley, R. C., Wronski, T. J., Xia, X., Li, X., Henley, C., Eschenberg, M., & Richards, W. G. (2012). FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *The Journal of clinical investigation*, 122(7), 2543–2553. <https://doi.org/10.1172/JCI61405>
- Shiraki-Iida, T., Aizawa, H., Matsumura, Y., Sekine, S., Iida, A., Anazawa, H., Nagai, R., Kuro-o, M., & Nabeshima, Y. (1998). Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS letters*, 424(1-2), 6–10. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00127-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00127-6)
- Smith, E. R., Holt, S. G., & Hewitson, T. D. (2019). α Klotho-FGF23 interactions and their role in kidney disease: a molecular insight. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(23), 4705–4724. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03241-y>
- Sonigo, C., Bouilly, J., Carré, N., Tolle, V., Caraty, A., Tello, J., Simony-Conesa, F. J., Millar, R., Young, J., & Binart, N. (2012). Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *The Journal of clinical investigation*, 122(10), 3791–3795. <https://doi.org/10.1172/JCI63937>
- Soo, S. K., Rudich, P. D., Traa, A., Harris-Gauthier, N., Shields, H. J., & Van Raamsdonk, J. M. (2020). Compounds that extend longevity are protective in neurodegenerative diseases and provide a novel treatment strategy for these devastating disorders. *Mechanisms of ageing and development*, 190, 111297. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111297>
- Soto-Pedre, E., Newey, P. J., Bevan, J. S., Greig, N., & Leese, G. P. (2017). The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clinical endocrinology*, 86(1), 60–67. <https://doi.org/10.1111/cen.13156>
- Takenaka, T., Inoue, T., Miyazaki, T., Kobori, H., Nishiyama, A., Ishii, N., Hayashi, M., & Suzuki, H. (2017). Klotho suppresses the renin-angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(5), 791–800. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw340>
- Tan, S. J., Smith, E. R., Hewitson, T. D., Holt, S. G., & Toussaint, N. D. (2015). Diurnal variation and short-term pre-analytical stability of serum soluble α -klotho in healthy volunteers: a pilot study. *Annals of clinical biochemistry*, 52(Pt 4), 506–509. <https://doi.org/10.1177/0004563214563415>
- Tohyama, O., Imura, A., Iwano, A., Freund, J. N., Henrissat, B., Fujimori, T., & Nabeshima, Y. (2004). Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *The Journal of biological chemistry*, 279(11), 9777–9784. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312392200>

- Tsai, W. C., Wu, H. Y., Peng, Y. S., Hsu, S. P., Chiu, Y. L., Chen, H. Y., Yang, J. Y., Ko, M. J., Pai, M. F., Tu, Y. K., Hung, K. Y., & Chien, K. L. (2018). Effects of lower versus higher phosphate diets on fibroblast growth factor-23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 33(11), 1977–1983. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy005>
- Uchida, A., Komiya, Y., Tashiro, T., Yorifuji, H., Kishimoto, T., Nabeshima, Y., & Hisanaga, S. (2001). Neurofilaments of Klotho, the mutant mouse prematurely displaying symptoms resembling human aging. *Journal of neuroscience research*, 64(4), 364–370. <https://doi.org/10.1002/jnr.1087>
- Utsugi, T., Ohno, T., Ohyama, Y., Uchiyama, T., Saito, Y., Matsumura, Y., Aizawa, H., Itoh, H., Kurabayashi, M., Kawazu, S., Tomono, S., Oka, Y., Suga, T., Kuro-o, M., Nabeshima, Y., & Nagai, R. (2000). Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging. *Metabolism: clinical and experimental*, 49(9), 1118–1123. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.8606>
- Valea, A., Sandru, F., Petca, A., Dumitrascu, M. C., Carsote, M., Petca, R. C., & Ghemigian, A. (2022). Aggressive prolactinoma (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 23(1), 74. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10997>
- van der Vaart, A., Eelderink, C., van Beek, A. P., Bakker, S. J. L., van Dijk, P. R., & de Borst, M. H. (2023). Fibroblast Growth Factor 23, Glucose Homeostasis, and Incident Diabetes: Findings of 2 Cohort Studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 108(10), e971–e978. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad246>
- Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., & Scanlon, M. F. (1994). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *The New England journal of medicine*, 331(14), 904–909. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403>
- Xie, J., Yoon, J., An, S. W., Kuro-o, M., & Huang, C. L. (2015). Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(5), 1150–1160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040325>
- Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocrine reviews*, 36(2), 174–193. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1079>
- Yang, K., Nie, L., Huang, Y., Zhang, J., Xiao, T., Guan, X., & Zhao, J. (2012). Amelioration of uremic toxin indoxyl sulfate-induced endothelial cell dysfunction by Klotho protein. *Toxicology letters*, 215(2), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.10.004>
- Yie, J., Wang, W., Deng, L., Tam, L. T., Stevens, J., Chen, M. M., Li, Y., Xu, J., Lindberg, R., Hecht, R., Véniant, M., Chen, C., & Wang, M. (2012). Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/β-Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling. *Chemical biology & drug design*, 79(4), 398–410. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01325.x>

- Yogeeta, F., Rauf, S. A., Devi, M., Imran, K., Ahmed, R., Aruwani, P. K., Saad, M., Tooba, F., Hashmani, F. Z., Ibrahim, M., Kumar, N., Shah, H. H., Hussain, T., & Haque, M. A. (2024). Prolactinoma: Navigating the Dual Challenge of Side Effects and Treatment Strategies - A Comprehensive Review. *Annals of medicine and surgery* (2012), 86(8), 4613–4623. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002308>
- Yuan, Q., Ren, Q., Li, L., Tan, H., Lu, M., Tian, Y., Huang, L., Zhao, B., Fu, H., Hou, F. F., Zhou, L., & Liu, Y. (2022). A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling. *Nature communications*, 13(1), 438. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28096-z>
- Zeldich, E., Chen, C. D., Colvin, T. A., Bove-Fenderson, E. A., Liang, J., Tucker Zhou, T. B., Harris, D. A., & Abraham, C. R. (2014). The neuroprotective effect of Klotho is mediated via regulation of members of the redox system. *The Journal of biological chemistry*, 289(35), 24700–24715. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.567321>



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatma Zehra YILDIRIM ARI	
Program/Anabilim Dalı: Tıp Programı/Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	
Eğitim Bilgileri	
Lisans: İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A. D.	
Araştırma Deneyimi	
1	Eliza Testi, Deney Hayvanları Çalışması, Farmasötik İlaçlar
İş Deneyimi	
1	Elazığ Özel Hayat Hastanesi (2016-2017)
2	Bartın Devler Hastanesi (2017-2019)
3	S. B. Ü. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2019-2021)
4	Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü (2021-2024)
5	Limon Eczanesi (2024-...)
Akademik Eserler Listesi	
No	Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser Künyesi
1	Yıldırım Arı, F. Z., Altuğ, A., Mızrak, M., Yılmaz, A., Kaymaz, T., & Gürsu, M. F. (2025). <i>Investigation of the relationship between Alpha Klotho and FGF23 in patients with hyperprolactinemia and prolactinoma.</i> 1st International Conference on Pioneer and Academic Research Congress- Haziran 2025, Konya, Türkiye.