



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDULHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NORMAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE SAHİP
HİPERPROLAKTİNEMİLİ BİREYLERDE
TRİGLİSERİD/HDL ÖLÇÜMÜ İLE METABOLİK
SENDROM RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ece Seçgin Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDULHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NORMAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE SAHİP
HİPERPROLAKTİNEMİLİ BİREYLERDE
TRİGLİSERİD/HDL ÖLÇÜMÜ İLE METABOLİK
SENDROM RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ece Seçgin Demir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kaplan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PROLAKTİN	3
2.1.1. Prolaktin Sentezi ve Tipleri.....	3
2.1.2. Sekresyon, Etki Mekanizması ve Görevleri	4
2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ	7
2.2.1. Etiyoloji.....	8
2.2.1.1. İlaçlar.....	8
2.2.1.2. Makroprolaktinemi.....	9
2.2.1.3. Spesifik Hastalıklar	9
2.2.1.4. Prolaktinoma	10
2.2.1.5. Hipotalamo-hipofizer Lezyonlar	12
2.2.1.6. Ailesel Nedenler	13
2.2.1.7. İdiopatik	13
2.2.2. Tedavi.....	14
2.2.2.1. Medikal Tedavi	15
2.2.2.2. Cerrahi.....	19
2.2.2.3. Radyoterapi	20
2.2.2.4. Gözlem	20

2.3. METABOLİK SENDROM.....	21
2.3.1. Tanım ve Kriterler	21
2.3.2. Prevelans	23
2.3.3. Risk Faktörleri.....	23
2.3.4. İnsülin Direnci.....	25
2.3.5. Plazma Aterojenik İndeks	29
2.4. PROLAKTİNİN METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİ ÜZERİNDE ETKİLERİ	30
2.4.1. Yağ Metabolizmasındaki Etkileri.....	30
2.4.2. Glukoz Metabolizmasındaki Etkileri	31
2.4.3. Vücut Ağırlığına Olan Etkileri	32
2.4.4. İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri.....	33
2.4.5. Vasküler Sistem Üzerinde Etkileri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. ETİK KURUL İZNİ	36
3.2. OLGULAR.....	36
3.2.1. Çalışmanın Özellikleri.....	36
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	36
3.2.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri.....	36
3.2.4. Klinik Değerlendirme ve Laboratuvar Bulguları	37
3.3. İSTATİSTİK	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bize aktarma konusunda asla yorulmayan ve her zaman daha ileriye gidebilmemiz için durmaksızın emek sarf eden saygıdeğer büyüğüm, klinik şefimiz ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa KAPLAN'a,

Bilgi birikimiyle iç hastalıkları eğitimimize büyük katkısı olan hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU'na,

Asistanlığım boyunca klinisyenliğe dair kazanımlarımda desteği olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Başak ÇAKIR GÜNEY'e,

Tez sürecimde bilgi ve yönlendirmeleriyle doğru yolda ilerlememi kolaylaştıran sayın Uzm. Dr. İsmail ENGİN'e,

Tezimi tamamlarken motivasyon desteği ve tecrübeleriyle yaptığı katkılardan ötürü sayın Uzm. Dr. Çağla EYÜPLER AKMERCAN'a,

Yıllardır dostluğuyla her zaman bana destek olan ve bu zor süreci aşmamda yeri doldurulamaz bir çaba sarf etmiş arkadaşım Dr. Ecem SİNMEZ'e, samimiyeti ve desteğini her zaman hissettiğim çocukluk arkadaşım Dr. Övgü ÇETİN'e,

Kliniğimizde bir anne misali hepimize kucak açan sayın Esen DEMİRELİ'ye,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, uzman ve yan dal uzmanı büyüklerim ile saygıdeğer hocalarıma,

Emekleri sayesinde şu an olduğum yerde olabildiğim sevgili annem, babam, kardeşlerim, eşimin sevgili ailesi ve her koşulda yanımda olduğunu bildiğim canım eşim Dr. Doğan DEMİR'e,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ece SEÇGİN DEMİR

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
DM	: Diabetes Mellitus
Glu	: Glukoz
GLUT 4	: “Glucose transporter type” 4 Glukoz transporter tip 4
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPRC	: G protein kenetli reseptör
HDL	: “High-density lipoprotein” (yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HG	: Hasta grubu
HOMA-IR	: “Homeostasis model assessment – insulin resistance”
IL	: İnterlökin
KG	: Kontrol grubu
LDL	: “Low-density lipoprotein” (düşük yoğunluklu lipoprotein)
NAFLD	: “Non-alcoholic fatty liver disease” Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
PAİ	: Plazma aterojenik indeks
PEG	: Polietilen glikol
PRL	: Prolaktin
RNA	: Ribonükleik asit
T. KOL	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: “Very low density lipoprotein” (çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Prolaktinomalarda semptom ve bulgular.....	12
Tablo 2.	Hiperprolaktinemi etiyolojileri.....	14
Tablo 3.	Hiperprolaktinemi Tedavi Endikasyonları	15
Tablo 4.	Prolaktinomada Cerrahi Tedavi Endikasyonları	20
Tablo 5.	Prolaktinoma Yönetimi	21
Tablo 6.	NCEP:ATPIIIa 2001 Metabolik Sendrom Kriterleri	22
Tablo 7.	IDF 2005 Metabolik Sendrom Kriterleri.....	22
Tablo 8.	Tüm vakaların klinik ve demografik özellikleri.....	39
Tablo 9.	HG ve KG vakaların yaş değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 10.	HG ve KG vakaların cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	40
Tablo 11.	HG vakaların klinik özellikleri.....	40
Tablo 12.	HG ve KG arasında kilo, boy, VKİ değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13.	HG ve KG arasında biyokimya değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 14.	HG ve KG arasında PAİ değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 15.	HG ve KG vakalarının PAİ değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi.....	43
Tablo 16.	ROC Eğrisi Altında Kalan Alan.....	44
Tablo 17.	PAİ için kesme puanı sensitivite ve spesifisitesi.....	44
Tablo 18.	HG ve KG arasında HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 19.	HG ve KG vakalarının HOMA-IR değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi.....	46
Tablo 20.	HG ve KG vakaların PRL değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi	47

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. HG ve KG arasında yapılan LOG10(PAI) kesme puanı 44



ÖZET

NORMAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE SAHİP HİPERPROLAKTİNEMİLİ BİREYLERDE TRİGLİSERİD/HDL ÖLÇÜMÜ İLE METABOLİK SENDROM RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Prolaktin reproduktif sistem, immün sistem, glukoz, yağ ve kemik metabolizmaları üzerinde çoğu tanımlanmış birçok işlevi bulunan peptid yapılı bir hormondur. Hiperprolaktineminin yağ oranında artış ile kilo alımı, insülin sekresyon ve direncinde artış, aterojenik lipidlerde artış, endotelyal disfonksiyon ve subklinik inflamasyon gibi sonuçlara neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu durumların başta metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık olmak üzere birçok probleme zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu çalışmada TG/HDL oranının 10 tabanında logaritması ile hesaplanan PAİ değeri aracılığıyla hiperprolaktineminin metabolik sendrom açısından riskinin değerlendirilmesi ve literatüre bu amaçla kullanılabilecek farklı bir parametre sunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olup 63 hiperprolaktinemi hastası ve 55 sağlıklı kontrol olmak üzere 118 birey ile yapılmıştır. Bireylerin rutin poliklinik kontrolleri sırasında kaydedilmiş anamnezleri, boy ile kilo ölçümleri ve yapılan tetkikleri geçmişe dönük incelendi. Kronik hastalıkları, ilaçları, boy, kilo, VKİ, glukoz, insülin, prolaktin, TSH, ALT, kreatinin, WBC, total kolesterol, LDL, HDL, TG değerleri kaydedildi, HOMA-IR ve PAİ değerleri hesaplandı. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR: Çalışmamızda hiperprolaktinemi hastalarında insülin, VKİ, LDL, TG, total kolesterol, HOMA-IR ve PAİ anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da PAİ değeri kilo, VKİ, LDL, ALT ve WBC değerleri ile pozitif korelasyon göstermiş olup bu ilişki hasta grubunda daha güçlüdür. Hasta grubunda PAİ, yaş ve total kolesterol ile de pozitif korele görülmüştür. Prolaktin düzeyi ile bu parametreler arasında korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunda prolaktin düzeyi ile TG negatif korele, HDL pozitif korele bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunu ayırt edecek PAİ düzeyi 0,13 olarak saptanmıştır.

SONUÇ: Hiperprolaktinemi hastalarında insülin direnci ve dislipidemi saptanmıştır. PAİ, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı yüksek ve birçok metabolik sendrom ilişkili parametreyle korele bulunmuştur. Bu hastalarda metabolik sendrom riskinin artacağı öngörülebilir ve risk değerlendirirken serumda glukoz, insülin, lipid değerleriyle birlikte PAİ de bakılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Hiperprolaktinemi, metabolik sendrom, trigliserid/HDL oranı



ABSTRACT

EVALUATION OF METABOLIC SYNDROME RISK BY TRIGLYCERIDE/HDL MEASUREMENT IN HYPERPROLACTINEMIC INDIVIDUALS WITH NORMAL BODY MASS INDEX

AIM: Prolactin is a peptide hormone with many defined functions on the reproductive system, immune system, glucose, fat and bone metabolisms. There is evidence that hyperprolactinemia results in increased adiposity and weight gain, increased insulin secretion and resistance, increased atherogenic lipids, endothelial dysfunction, and subclinical inflammation. These conditions are known to prepare the ground for many problems, especially metabolic syndrome and cardiovascular disease. In this study, it is aimed to evaluate the risk of hyperprolactinemia in terms of metabolic syndrome through the AIP value calculated by the base 10 logarithm of the TG/HDL ratio and to present a different parameter that can be used for this purpose in the literature.

MATERIALS AND METHODS: Our study was a retrospective and single-center study with 118 subjects, including 63 hyperprolactinemia patients and 55 healthy controls. Individuals' medical histories, height and weight measurements, and examinations performed during routine outpatient follow-up were reviewed retrospectively. Chronic diseases, medications, height, weight, BMI, glucose, insulin, prolactin, TSH, ALT, creatinine, WBC, total cholesterol, LDL, HDL, TG values were recorded, HOMA-IR and AIP values were calculated. The IBM SPSS 22.0 program was used in the analysis, and the level of statistical significance was determined as $p < 0.05$.

RESULTS: In our study, insulin, BMI, LDL, TG, total cholesterol, HOMA-IR and AIP were significantly higher in hyperprolactinemia patients. In both groups, AIP value was positively correlated with weight, BMI, LDL, ALT and WBC values, and this relationship was stronger in the patient group. In the patient group, AIP was also positively correlated with age and total cholesterol. No correlation was found between prolactin level and these parameters. In the control group, TG was negatively correlated with prolactin level, and HDL was positively correlated. The AIP level for differentiating between the patient and control groups was determined to be 0.13.

CONCLUSION: Insulin resistance and dyslipidemia have been identified in patients with hyperprolactinemia. AIP was found to be significantly higher compared to healthy individuals and correlated with many metabolic syndrome-related parameters. It can be predicted that the risk of metabolic syndrome will increase in these patients, and it is recommended to consider AIP along with serum glucose, insulin, and lipid values when assessing the risk.

Keywords: Hyperprolactinemia, metabolic syndrome, triglyceride/HDL ratio



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prolaktin vücutta başta reproduktif sistem ve laktasyon olmak üzere birçok mekanizmada düzenleyici rolü olan bir hormondur. Sıklıkla laktasyon üzerindeki etkileriyle tanımlansa da aslında glukoz, yağ ve kemik metabolizması ve immün sistem üzerinde önemli işlevlere sahiptir. Prolaktin ön hipofizden salgılanmakla birlikte salgılanması üzerinde çok sayıda faktörün inhibitör ve stimulator etkisi mevcuttur. Prolaktin sekresyonunda artış bu faktörlerin dengesinin bozulması veya adenom gibi hipersekresyon mekanizmalarının oluşması ile görülmektedir. Hiperprolaktinemi hipotalamus ve hipofizer hormonal aksın en sık bozukluklarından biridir. Fizyolojik ve patolojik birçok sebebi bulunmaktadır. Gebelik, laktasyon, stress, egzersiz gibi fizyolojik sebeplerin yanında hipotalamus veya hipofiz sap destrüksiyonlarına, adenoma bağlı hipofizer hipersekresyon, kronik böbrek hastalığı, siroz, hipotiroidizm gibi sistemik hastalıklara veya bazı ilaçlara sekonder olabilmektedir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilen bu patoloji asemptomatik olabilmekte, semptomatik ise de cinsiyet ve yaşa göre farklı semptom ve bulgular vermektedir.

Cinsiyete göre değişmekle birlikte hiperprolaktinemi gonadal fonksiyonların bozulması, infertilite, kemik kitlesinde kayıp, libido azalması, galaktore, oligomenore veya amenore, impotans gibi belirti ve bulgularla sonuçlanabilmektedir. Hiperprolaktinemisi olan bireylerde yapılan çalışmalar sonucunda prolaktin yüksekliğinin aynı zamanda yemede artış ile kilo alımı[1, 2], yüksek VKİ, insülin direnci[3, 4] ve yüksek aterojenik lipid seviyeleri[2] ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yine birçok çalışmada hastalarda uygulanan tedavilerin sonucunda bu parametrelerde düzelme görülmüştür.

Hiperprolaktinemi yağ ve glukoz metabolizmasında yarattığı bu değişimler ve neden olduğu düşük dereceli inflamasyon ile metabolik sendroma ve akselere ateroskleroza zemin hazırlamaktadır.

Hiperprolaktineminin insülin direnci, metabolik sendrom, ateroskleroz gibi patolojilerle ilişkisi birçok çalışmada detaylandırılmıştır. Bu çalışmalarda aralarındaki ilişkinin aydınlatılması amacıyla HOMA-IR, plazma açlık insülin

seviyesi, bel çevresi, VKİ gibi çok sayıda laboratuvar ve antropometrik parametreler kullanılmıştır. PAİ'nin sadece kardiyovasküler risk değil, metabolik riski de anlamlı tanımlayabilecek bir parametre olduğu çalışmalarca gösterilmiştir. Güncel literatüre bakıldığında hiperprolaktinematik bireyleri metabolik bozukluklar açısından PAİ ile değerlendiren bir çalışma olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın amacı hiperprolaktinematik bireylerde metabolik riski ve PAİ'nin metabolik sendrom için diğer kullanılan parametrelerle korelasyonunu tanımlamak, PAİ kullanarak metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık açısından riski eş zamanlı belirlemek ve bu bireylere erken müdahale ile hiperprolaktineminin metabolik etkileriyle neden olduğu morbiditeler ve mortalitelerin azaltılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROLAKTİN

2.1.1. Prolaktin Sentezi ve Tipleri

Prolaktin ön hipofiz bezinden salgılanan, vücutta laktasyon başta olmak üzere çok sayıda görevi olan, peptid yapıda bir hormondur. Ön hipofiz bezindeki asidofilik laktotrop hücreler tarafından üretildiği bilinmektedir. Molekül ilk kez 1971 yılında büyüme hormonundan yapısal olarak ayrıştırılarak farklı bir hormon olarak tanımlanmıştır[5]. İnsan genomunda 6. Kromozom üzerinde bir gen ile kodlandığı belirlenmiştir [6]. 23 kDa moleküler kitlesi olan, 199 aminoasitten oluşan bir peptiddir [7]. Ancak farklı boyutta birkaç formu da mevcuttur.

Sağlıklı insanda prolaktinin kan dolaşımında en sık bulunan formu 23kDa moleküler ağırlığa sahip monomerik formdur (m-PRL). Diğer formlar “big” (45-60 kDa) ve “big-big” (>100 kDa) prolaktindir. Monomerik form en aktif formu olmakla birlikte dolaşımdaki prolaktinin de %85’idir. Monomerik prolaktinin kovalent etkileşimle bağlanmasıyla “big” prolaktin oluşmaktadır. “Big-big” prolaktin sistemik dolaşımdaki prolaktinin <%1’idir. Makro moleküller plazmada dominant hale gelirse bu durum makroprolaktinemi olarak tarif edilir. Endotel bu büyük moleküllerin geçişine izin vermez, reseptörle etkileşimde bulunamadıklarından etkinlikleri yoktur.

Ölçümde en sensitif metod jel filtrasyon kromatografisi olmakla birlikte günlük pratikte pahalı olması ve zor uygulanması nedeniyle tercih edilmemektedir. Makroprolaktinemi saptanması amacıyla kullanılan en yaygın metod polietilen glikol (PEG) ile çöktürme metodudur. Prolaktin düzeyi belirlendikten sonra PEG ile çöktürme işlemi uygulanır. <%40 çöküyor ise makroprolaktinemi yokluğundan, >%60 çöküyor ise makroprolaktineminin varlığından söz edilebilir. Ara değerler gri zon olup hastanın klinik bulguları klinisyenin değerlendirmesinde önem taşır. Anti-prolaktin antikorların makroprolaktinemi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir[8].

2.1.2. Sekresyon, Etki Mekanizması ve Görevleri

Prolaktin sentezi fetüste yaklaşık olarak 12. Haftada başlar. Hipofiz hariç prolaktince en zengin kaynak plasentadır. Plasentada desidua hücrelerince salgılanmaktadır. Prolaktinin hipofizden sekresyonu gün içerisinde pulsatildir. Maksimum düzey sabaha karşı REM uykusundadır, düzeyi öğleden sonraya doğru azalır. Yarılanma ömrü 50 dakika olup klirensin %25'i böbrekten %75'i karaciğerden olmaktadır.

Normal düzeyleri sağlıklı yetişkin kadınlarda 10–25 µg/ L, erkeklerde 10–20 µg/ L'dir. Prolaktin salgılatıcı faktörler(PRF) ve prolaktin inhibitor faktörler(PIF) prolaktin salınımı üzerinde ana kontrole sahiptirler. Bu faktörler hipotalamustan sekrete edilmektedirler. Dopamin en güçlü prolaktin inhibitör faktörlerdendir. Dopaminin GPRC ailesinden multipl sayıda reseptörü mevcuttur, klasik olarak iki grupta incelenirler. D1 reseptörü adenilat siklaz aktivitesini uyarmakta ve D2 reseptörü inhibisyonda görev almaktadır. D3, D4 ve D5 reseptörleri sonradan tanımlanmış olup prolaktine etkileri daha düşüktür.

Bu reseptörlerden D2 hipofizde baskın şekilde eksprese edilen reseptör olup bu reseptörün aktivasyonu siklik adenozin monofosfatı (CAMP) azaltır. Hücre zarı hiperpolarize olur ve voltaj duyarlı kalsiyum kanalları kapanarak hücre içerisinde kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Böylece salgı granülleri eksositoza uğrayamaz, olay prolaktin salgılanmasının azalmasıyla sonuçlanır. Bu etkisini gerek normal laktotrof hücreler gerek adenomdaki laktotrof hücreler üzerinde gösterir. Dopaminin seviyesinin herhangi bir nedenle azalması prolaktin seviyesinde artışa yol açmaktadır. Dopamin prolaktin üretimini RNA transkripsiyon aşamasında da doğrudan inhibe etmektedir. Bu sebeplerle dopamin agonisti kullanım hiperprolaktinemi tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Hipotalamusun prolaktin salınımı üzerinde başka moleküller aracılığıyla da etkileri bulunmaktadır. Vazoaktif intestinal peptid(VIP), GnRH, TRH gibi bazı hormonlar da prolaktin salınımı üzerinde etkilidirler. TRH, intravenöz uygulandıktan yaklaşık yarım saat sonra prolaktin salgısını artırır, ancak mekanizması net değildir. Öte yandan glukokortikoidler ile tiroidden sentezlenen hormonlar prolaktin salgısını

azaltmaktadır. Prolaktin ön hipofiz dışında hipotalamus, timus, dalak, periferik lenfosit, plasenta, uterus, meme epitelinde de üretilmektedir[9].

Prolaktin reseptörü (PRLR) sitokin reseptör ailesi sınıf-1 alt grubu içerisinde yer almaktadır. Bu reseptör overler, meme, merkezi sinir sistemi, akciğer, timus bezi, hipofiz bezi, adrenal bez, çizgili kas dokusu, böbrek, uterus, karaciğer, deri ve dalakta bulunmaktadır[10]. Bu reseptörlere ligandın bağlanmasıyla janus kinaz (JAK) aktifleşir, sinyal ileti ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) ailesinde çeşitli basamaklarda fosforilasyonlara neden olur. STAT üyeleri hücre çekirdeğine ulaşır hedef genlerde transkripsiyonu aktive ederler. Böylece prolaktin hedef hücrelerde görevli olduğu değişiklikleri gerçekleştirebilmektedir.

Prolaktinin öncelikli görevi laktasyonu devam ettirmek ve gerek üreme fonksiyonları gerek de cinsel dürtüyü baskılamaktır. Bu fonksiyonların amacı emzirmenin devamlılığını ve sürecin bir gebelik ile bölünmemesini garanti altına almaktır. Prolaktin reseptörlerinin homozigot mutasyona uğradığı bireylerde süt üretimi görülmemesi prolaktinin laktogenezde zaruriyetini ortaya koymaktadır. Prolaktin gonatotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) baskılamak suretiyle hem kadınlarda hem erkeklerde gonadal steroidogenezi inhibe eder. Prolaktin overlerde folikülogenezi durdurup granüloza hücrelerindeki aromataz aktivitesini bozarak hipoöstrojenizm ve anovulasyona neden olur. Erkeklerde ise LH sekresyonunun azalması düşük testosteron seviyesi ve azalmış spermatogeneze sebep olur. Bu değişiklikler erkeklerde düşük libido ve infertilite ile sonuçlanır.

Prolaktin seviyesi yemek yemek, cinsel aktivite, minor veya major cerrahi girişimler, egzersiz yapmak, akut myokard enfarktüsü ve diğer stres seviyesini artıran faktörlerde yükselebilmektedir. Kadınlarda meme başı uyarısı prolaktin sekresyonunu artırmakta, erkeklerde ise artışa neden olmamaktadır[11]. Özellikle gebelik döneminde plasentadan salgılanan prolaktinin de etkisiyle seviyesi 10 kata kadar artmakta, doğumdan sonraki haftalarda ise düşüş göstermektedir. Emzirmek prolaktin seviyesinin yüksek kalmasına neden olur, meme emildiğinde ise kısa süreli (30-45 dakika) artışlar görülür. İzleyen zamanlarda prolaktin seviyeleri bebeğin emzirildiği zamanlar dışında normal seviyesine iner. Bu hipotalamusta nöral afferent yolların aktivasyonuna verilen cevabın azalmasıyla açıklanabilmektedir.

Menstrüel döngü boyunca prolaktin seviyesinin sikluslar arasında değiştiğini savunan çalışmalar olsa da bu ilişki net açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda prolaktin düzeyleri ovulasyonda ve luteal fazda özellikle de siklus ortasında yüksek bulunmuştur[12]. Bu sonuç periovulatuvar östrojen yüksekliğine bağlanmıştır. Ancak bu bulgular net bir şekilde kanıtlanamamıştır. Prolaktinin ovulasyonda gerekli olmadığı düşünülmektedir. Prolaktin düzeyini baskılayan medikasyon alan kadınlarda ovulasyon görüldüğü bilinmektedir.

Normal ve gebe hiperprolaktinematik bireylerde yemek yedikten sonraki ilk saatte prolaktin düzeylerinde bir yükselme görülmüştür. Prolaktinoması olan bireylerde bu yükselme görülmez. Bu bulgu prolaktini stimüle eden ana faktörlerden birinin gıdalardan metabolize edilen aminoasitler olduğunu düşündürmüştür [13].

Prolaktin vücutta birçok sistemde görev alır. Süt üretimi, memenin gelişmesi ve boyutunda artış, süt sekresyonunun süreğenliği gibi fonksiyonlarda tiroidden salgılanan hormon, parathormon, progesteron gibi birçok hormonal birlikte rol oynar[9]. Prolaktin, yüksek progesteron düzeyi, bölgesel parakrin büyüme faktörleri gibi karmaşık hormonal düzenleyiciler meme dokusunda laktogeneze katkıda bulunur.

Prolaktinin menstrual döngünün fazına göre luteal fonksiyonlar üzerinde farklı etkileri vardır. Gebelikte progesteronun sentezlenmesi ve luteal hücrelerde hipertrofi için mutlaka gereklidir. Korpus luteumda ise luteolitik görevi vardır. CD3 pozitif lenfositler yoluyla hücre apoptozisini uyararak bu fonksiyonu gerçekleştirdiği bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda sıçanlarda çiftleşme varlığı veya yokluğu ile ilişkili luteolitik veya luteotrofik etkisi olduğu gözlemlenmiştir[14]. Prolaktin aynı zamanda oositler ve granuloza hücrelerinde de reseptörü aracılığıyla multipl görevi vardır[15].

Farklı sistemler üzerindeki etkileri ile emzirmenin devamlılığının sağlanmasına yönelik görevler alır. Gastrointestinal emilimi, kalsiyumun kemik dokudan ayrılmasını, safra asitlerinin artışı stimüle eder. Pulsatil düzey artışları oreksijenik yolların stimülasyonu ile beslenmenin artışı sağlar. Gebelikteki sürekli prolaktin yüksekliği merkezi sinir sistemi üzerinde leptin razistansına sebep

olarak iştah artırıcı etkide bulunur[16]. Medial preoptik çekirdek üzerinde etkisiyle annelik içgüdüünün gelişmesine katkıda bulunur [12]. Anksiyolitik bir etkisi mevcuttur, stres yanıtını ve anksiyöz davranışları düzeyiyle ilişkili şekilde azaltır[17].

Prolaktin reproduktif sistem dışında metabolik ve immün regulatuar görevler de almaktadır. Fizyolojik immün mekanizmalar ve otoimmünite gibi durumlarda immün yanıtların regüle edilmesinde görevi olduğu bilinmektedir[18]. Astrosit ile oligodendrositlerin mitoz bölünmelerini stimüle ettiği saptanmıştır[19].

Prolaktinin henüz net çözümlenememiş görevlerinden biri su ve elektrolit geçişlerinde olan düzenleyici rolüdür. Yapılan araştırmalarda osmotik basıncın düzenlenmesi üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır[20].

Prolaktinin, büyüme hormonu ile plasental laktojenin anjiyogenezi stimüle edici özellikleri mevcutken[21], 14 ve 16 kDa fragmanların anjiyogenezi inhibe edici özellikleri olduğu bilinmektedir[22].

Prolaktin düzeyi yüksek kişilerde osteokalsinin düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Osteokalsin, osteoblastik çizgi hücrelerden sekrete edilen, 5 kDa boyutunda, kemik üretim proteini olarak tanınan bir hormondur[23]. Kemikte mineralleşme ve enerji metabolizmasında görev alır. Osteokalsinin adipoz doku, kas doku ve karaciğerde insülin sensitivitesini artırdığı bilinmektedir. Prolaktin seviyesi normale döndüğünde osteokalsinin de düzeyinin yükseldiğı belirlenmiştir[24, 25].

2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ

Uyandıktan en az iki saat sonra veya gün içerisinde rastgele bir saatte ölçülen prolaktin düzeyi erkeklerde 20 µg/L, kadınlarda 25 µg/L ve üzerinde ise kişide hiperprolaktinemi söz konusudur[8]. Bu ölçüm sırasında kişinin yatar pozisyonda olması, meme başı uyarısı verilmemiş olması, stressiz bir ortamda olması önerilmekle birlikte günün herhangi bir zamanı yapılacak ölçümün de tanı için anlamlı olduğu ifade edilmektedir.

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık bozukluklarının başında gelmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde prevelans %0.4 saptanmış olup reproduktif sistemde problemler nedeniyle tetkik edilen kadınlarda prevelans %17'ye kadar yükselebilmektedir. Doğum planlama kliniklerinde prevelans %5 iken primer amenoreik kadınlarda %9 saptanmış, polikistik over sendromu nedeniyle takip edilenlerde ise %17 olduğu görülmüştür[26].

Hipotalamo-hipofizer aksta dopamin etkisinin azalmasına veya yok olmasına bağlı ortaya çıkabileceği gibi birlikte bazı vakalar idiyopatik olabilmektedir. Kişilerde prolaktin yüksekliğine bağlı belirti ve/veya bulgular olabileceği gibi asemptomatik de olabilirler. Genellikle kadınlarda galaktore, oligomenore veya amenore; erkeklerde ise lipido kaybı, impotans, infertilite gibi bulgular söz konusudur. Prolaktin seviyesiyle bazı gonadal fonksiyonların bozukluğu arasında da korelasyon olduğu bilinmektedir. Prolaktinde hafif artış (20-50 µg/L) progesteron sekresyonunda azalmaya ve dolayısıyla luteal fazda kısalmaya yol açarken, orta seviyede artış (50-100 µg/L) amenore ve oligomenoreye neden olur.

2.2.1. Etiyoloji

Prolaktin yüksekliği bulunan kişilerde tüm fizyolojik ve patolojik sebepler ile ilaç öyküleri değerlendirmeye alınmalıdır. Kadınlarda ilk olarak fizyolojik bir prolaktin yüksekliği sebebi olan gebelik ekarte edilmelidir. Laktasyon varlığı öğrenilmelidir. Prolaktin seviyesinin yüksekliği çoğu zaman etiyolojiye dair fikirler vermektedir. >100 µg/L ve üzeri prolaktin düzeyleri en sık prolaktinomalarda görülmektedir. Genellikle >250 µg/L ise prolaktinoma, 50-300 µg/L ise mikroprolaktinoma, 200-500 µg/L ise makroprolaktinoma (genelde 500 µg/L'yi aşar), 25-100 µg/L (genellikle <200 µg/L) ise antipsikotik ilaç, östrojen preparatı veya idiyopatik, 25-150 µg/L (nadiren >150 µg/L) ise hipofiz sap basısına bağlı olabileceği düşünülür.

2.2.1.1. İlaçlar

Klinik pratikte en yaygın etiyolojilerden biri dopaminin sekresyon veya etkisini bozan medikasyonlardır. İlaçlardan en sık hiperprolaktinemi yapanların

başında antidepresanlar (trisiklik antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri) antipsikotikler (butirofenon, fenotiazin) ve trankilizan ajanlar gelmektedir. Verapamil dopamin sekresyonunu, metil dopa ise dopamin üretimini engelleyerek prolaktin seviyesinde artışa neden olmaktadır. Östrojen preparatları, TRH preperatı, antiandrojen ajanlar, kokain, metoklopramid, ranitidin ve domperidon da prolaktin üretimini artırır.

Prolaktin yüksekliğinin ilaca bağlı olduğundan şüpheleniliyorsa ilacın 72 saat alınmaması sonrası ölçüm tekrarlanabilir. İlaç değiştirilebiliyor ise değiştirildikten sonra prolaktin seviyesinin kendisinden normalize olması beklenmektedir, hiperprolaktinemiye spesifik tedavi endikasyonu yoktur. İlacın endikasyonu mutlak devam gerektiriyorsa prolaktin seviyesinde daha az etki yapan alternatif bir ajana geçilmesi amacıyla hasta psikiyatri birimine konsülte edilmelidir. Hastalara dopamin agonist tedavi verilecek ise psikotik bulgulara artış yaşanabileceği hakkında psikiyatristler bilgilendirilmelidir. İlacın kesilmesi mümkün değilse veya prolaktin yüksekliğine ek nörolojik semptomlar ve/veya bulgular mevcutsa hipofizde kitle varlığı tetkik edilmelidir[27, 28].

2.2.1.2. Makroprolaktinemi

Laboratuvar bulgularında prolaktin yüksekliği mevcut olan ancak klinik bulgusu olmayan hastalarda makroprolaktinemi akla gelmelidir. PEG ile çöktürülme işlemi yaptıktan sonra makroprolaktinemi saptanmış ise herhangi bir ileri tetkik ve tedaviye gerek yoktur. Yapılan vaka serilerinde benign bir patoloji olduğu ortaya konmuştur. Ancak makroprolaktinemisi olan hastalar yanlış şekilde klinik olarak diğer hiperprolaktinemiler gibi değerlendirilip tedavi başlanabilmektedir, bu nedenle bu durumun farkındalığı oldukça önemlidir.

2.2.1.3. Spesifik Hastalıklar

Primer hipotiroidi vakalarında da minimal düzeyde bir prolaktin yükselmesi görülebilir. En muhtemel sebep TRH seviyesinde yükselme olup bu şekilde saptanan hiperprolaktinemi tiroid hormon replasmanı ile normale döner. Bir diğer hiperprolaktinemi nedeni de kronik böbrek hastalığıdır. Prolaktin klirensinin düşüşü ve sekresyonunun hipotalamus düzeyinde etkileniminin bir sonucu olduğu

düşünülmektedir [29]. Sirotik hastalarda da %20 oranında prolaktin yüksekliği saptanmaktadır. Olası neden östrojen ve androjenlerin dengesinin değişmesi ve dopaminerjik inhibitor mekanizmadaki değişikliklerdir.

2.2.1.4. Prolaktinoma

Hastalarda hipotiroidi, PKOS mevcut olup olmadığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önüne alındıktan sonra görüntüleme ile prolaktinoma açısından görüntüleme ile değerlendirme yapılmalıdır. Hipofiz en iyi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenir. Bu yöntemde kontrast madde olarak gadolinyum kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı mikroadenomlarda ve büyük adenomların yayılımını göstermede daha düşüktür.

Prolaktinomalar, hipofiz adenomları içinde en sık görülenlerdir. Erişkinlerde prevelans yaklaşık %0,01'dir. 20-50 yaş aralığında kadın bireylerde daha yaygınken, 5. dekattan sonra cinsiyetler arasında prevelans farkı görülmez[27].

Prolaktinomalar mikro ve makroprolaktinoma olarak boyutlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Büyüklükleri 1cm'den küçük olanlara mikroprolaktinoma, büyüklükleri 1cm'den büyük olanlara ise makroprolaktinoma adı verilmektedir. Normal bireylerde de hipofiz MR görüntülemesinde mikroadenom bulunma olasılığı %10'dur. Hipofiz MR görüntülemesinin normal saptanması mikroadenom varlığını ekarte ettirmez.

Mikroprolaktinomalarda klinik daha çok hiperprolaktinemi bulgu ve semptomlarıyla kendini gösterirken, makroprolaktinomalarda bası etkisi de belirgin olabilmektedir. Bası bulguları baş ağrısı, kranyal sinir felçleri, görme alanında bozulmalar, hipofizin sekretuar yetersizlikleridir. Bu nedenle makroadenom saptanmış bireylerde görme alanı muayenesi ve ön hipofiz tetkikleri de yapılmalıdır. Premenopozal kadınlarda ortaya çıkan semptomlar daha kolay fark edilebilir olduğundan hiperprolaktinemi şüphesi genellikle reproduktif sisteme ait semptomlar aracılığıyla doğar. Postmenopozal kadınlarda ise klinikte bu semptomlarla karşılaşılmasa hastaların daha çok bası bulguları ile başvurmasına veya prolaktinomanın insidental olarak saptanmasına neden olur. Erkeklerde ise libidoda düşüş ve impotans gibi şikayetler göz ardı edilebildiği ve sağlık kuruluşuna

başvurunun toplumsal nedenlerle ertelenebildiği gerçeği bu kişilerde şüphenin daha çok bası semptomlarına sekonder oluşmasına yol açmaktadır. Muhtemelen bu nedenlerle erkeklerde makroadenomlar kadınlara oranla daha yaygın saptanmaktadır[30-32]. Erkeklerde kitle etkisine bağlı görme alanında defektler ve hipofiz yetersizlikleri öncelikli şikayetler olmaktadır. Bunun sebepleri tanıda gecikme veya cinsiyetle ilişkili tümör gelişimi farklılıkları olabilmekle birlikte bu konuda henüz net bir sonuç elde edilememiştir[33]. Hiperprolaktinemisi olan kadınların yaklaşık %25'inde vertebrada kemik kaybı mevcuttur. Tedavi sonrasında kemik mineral yoğunluğu artar ancak normale dönmeyebilir. Erkeklerde testosteron azalışına sekonder kılılarda azalma, kas kuvvetinde azalma, halsizlik de görülebilir. İmpotans testosteron seviyesi doğal olsa bile ortaya çıkabilir.

Prolaktinomalar genelde sporadik olmakla birlikte multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) sendromunun komponenti olarak görülen az sayıda vaka mevcuttur.

Prolaktinomaların hemen hemen tamamı benign karakterdedir. Oldukça seyrek olarak malign karakter ve metastaz görülebilir[34]. Biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olarak malign prolaktinoma tanısı kesinleştirebilecek net kriterler henüz ortaya konmamıştır. Ki-67 indeksi $<3\%$ saptanması, mitotik oran >2 ve p53 ekspresyonunuda pozitiflik olması malign potansiyel düşündürür. Tedaviye rağmen çok hızlı büyüyen bir hipofizer kitle muhtemelen malign olarak değerlendirilse de net malignite tanısı ancak merkezi sinir sistemi veya uzak metastaz görüldüğünde konabilmektedir. Bu durumda bir hastadan beklenen ortalama survi yaklaşık 12 aydır. Tedavide sistemik kemoterapinin etkinliği oldukça sınırlı olup en çok temozolomid ile tecrübe mevcuttur. Bunun dışında kitle bulguları var ise semptomatik cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir.

Ayrıca adenomun boyutu ile prolaktin seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Prolaktin seviyesi yüksek vakalarda hipofizdeki adenomun boyutu da daha düşük prolaktin düzeyi olan vakalara göre yüksek saptanmıştır. Prolaktin düzeyi hafif yüksekken saptanan bir adenoma kesin prolaktinoma denilemez. Hafif yükseklikler nonfonksiyonel bir adenomun hipofiz sapına yarattığı kitle etkisinden de doğabilmektedir. Büyük çaplı adenomlarda prolaktin seviyelerinde bir orantısızlık söz konusu ise laboratuvar ölçümlerinden kaynaklı değişimler mutlaka akla

gelmelidir. “Hook Effect” olarak bilinen durumda immunoradyometrik ölçüm metodlarından kaynaklanan gerçeği yansıtmayan bir prolaktin düşüklüğü görülebilmektedir. Örneğe 1/100 dilüsyon uygulanıp ölçüm tekrarlandığında gerçek sonuç elde edilebilmektedir. Makroprolaktinomlarda bu ikinci ölçüm sonrası düzeyin çok daha belirgin yüksekliği izlenir[8].

Tablo 1. Prolaktinomalarda semptom ve bulgular

Kadın	• Oligomenore veya amenore • Cinsel disfonksiyon • Kilo alma • İnfertilite • Osteopeni veya osteoporoz • Galaktore • Kitleye bağlı bası etkileri
Erkek	• İnfertilite • Libido azalması • İmpotans • Galaktore • Jinekomasti • Osteopeni veya osteoporoz • Güçsüzlük • Kitleye bağlı bası etkileri

2.2.1.5. Hipotalamo-hipofizer Lezyonlar

Hipotalamo-hipofizer lezyonlarda da, dopamin üretimi aksayabileceğinden, portal bölgede kan dolaşımı bozulabileceğinden veya laktotrop cevap düşebileceğinden prolaktin yükselebilmektedir. Prolaktin yüksekliği saptanmış bir hastada hipofizde adenom saptanmış ise bu lezyon prolaktinoma olmak mecburiyetinde değildir. Hipofizin diğer adenomları da gerek kitle etkisi gerekse TSH, GH veya ACTH sekresyonu ile birlikte prolaktin sekrete ederek prolaktin düzeyini artırabilirler. Hipotalamusun kitlesel lezyonları, infiltrasyonları, içerisinde kist oluşumu prolaktin seviyesini 30-100 civarına kadar artırabilir. Pek yaygın

olmayan bir şekilde boş sella sendromu veya bu bölgenin hipofizer lenfoma, histiositoz, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıkları da hiperprolaktinemiye yol açabilmektedir.

2.2.1.6. Ailesel Nedenler

Ailesel hiperprolaktinemi adı verilen heterozigot “germline” mutasyon ile ortaya çıkan bir durum da mevcuttur. Anamnezi detaylandırarak hastaların soygeçmişlerinin incelenmesi tanı koymada yardımcıdır.

2.2.1.7. İdiopatik

Tüm etiyolojilere dair değerlendirmeler yapıldıktan sonra hiperprolaktineminin nedeni bulunamadıysa bu duruma idiyopatik hiperprolaktinemi ismi verilir. Bu hastalarda prolaktin seviyesi sıklıkla $<100 \mu\text{g/L}$ görülmektedir[35]. Yapılan bir araştırmada idiyopatik hiperprolaktinemi tanısıyla 6 yıl takip edilen hastaların %10’unda hipofizde adenom geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların 6 yıllık takip süreçlerinde yaklaşık %33’ünün prolaktin seviyelerinin normalize olduğu, yüksek seyretmeye devam eden hastaların yaklaşık %50’sinde ise prolaktin seviyesinde değişiklik olmadığı görülmüştür[36, 37].

Tablo 2. Hiperprolaktinemi etiyolojileri[8]

Fizyolojik	Patolojik	
• Cinsel ilişki • Emzirme • Uyku • Stress • Egzersiz • Gebelik	Hipofiz	Hipotalamik/Hipofiz sap tahribatı
	• Prolaktinoma • Akromegali • Lenfositik hipofizit • Parasellar kitleler • Multipl hormon sekrete eden adenom • Fonksiyone olmayan makroadenom • İdiopatik • Travma • Cerrahi • Makroprolaktinemi	• İnfiltratif hastalıklar • Granülom • Rathke-kleft kisti • Radyoterapi • Travma Cerrahi • Kitleler
	Diğer Hastalıklar	Medikasyonlar
	• Hipotiroidi • Polikistik over sendromu • Epilepsi • Kronik böbrek hastalığı • Göğüs duvarına travma • Göğüs duvarında herpes zoster • Karaciğer sirozu • Yalancı gebelik	• Dopamin reseptör blokörleri • Dopamin sentez inhibitörleri • Antikonvülzanlar • Nöropeptidler • Anestezik ajanlar • Kolinergik ajanlar • Antihistaminikler • Opiatlar • Antihipertansifler • Östrojen preparatları • Nöroleptikler • Antipsikotikler

2.2.2. Tedavi

Prolaktin yüksekliğine bağlı gonadal disfonksiyon, galaktore, osteopeni veya osteoporoz gibi semptom ve/veya bulguların varlığı ile hipofizde adenoma sekonder nörolojik semptomların varlığı tedavide temel endikasyonlardır. Menstrual döngüsü

normal ve hafif düzeyde prolaktin yüksekliği olan kadınlarda gebe kalmakta problem söz konusu ise luteal disfonksiyon olabileceğinden tedavi uygulanması önerilmektedir. Herhangi bir semptom veya bulgu göstermeyen idiopatik hiperprolaktinemili kadınlar tedavisiz izlenebilir.

Hiperprolaktineminin prolaktinomalardan kaynaklandığı durumlarda prolaktin düzeyinin normal aralığa gelmesi birincil hedeflerden biridir. Prolaktin düzeyinin normal aralıkta tutulmasının, normal seviyenin altına düşürülmesine kıyasla fertilizasyon başarısı üzerinde daha efektif olduğu bilinmektedir[28, 38, 39]. Kitlenin boyutunun azaltılması ise özellikle makroadenomlarda önem taşımaktadır. Adenom sellanın dışına doğru uzanmakta, optik kiazmada bası etkisi oluşturmakta, çevre dokuya invazyon yapıyorsa boyutta ve bası semptomlarında artış riski daha yüksektir. Makroadenomların tamamının tedavi edilmesi, mikroadenomlarda ise bazı endikasyonlar var ise tedavi uygulanması dünya genelinde kabul görmüştür. Mikroadenomlu bireylerde, özellikle kişide belirgin şikayet oluşturan galaktore, pubertede gecikme, infertilite, osteopeni veya osteoporoz gelişmesi tedavi endikasyonlarıdır. Yapılan bir çalışmada mikroadenomların 4-6 yıllık takibinde %95'inin boyutunun stabil kaldığı, kalan kısmının ise çap artışı sebebiyle tedavi endikasyonu doğduğu saptanmıştır[40, 41]. Kişide ön hipofize dair diğer yetersizlikler de söz konusu ise bunların da tedavi edilmesi gerekebilir.

Tablo 3. Hiperprolaktinemi Tedavi Endikasyonları

Kitle basısına sekonder	Prolaktin yüksekliğine sekonder
• Baş ağrısı • Görme alanı defektleri • Hipopitüiterizm • Kranyal sinir hasarı	• Hipogonadizm (oligomenore, amenore, infertilite, impotans) • Hirsutizm • Galaktore • Osteopeni/osteoporoz

2.2.2.1. Medikal Tedavi

1. basamak tedavi genellikle medikal tedavidir. Medikal tedavide en sık tercih edilenler dopamin D2 reseptörleri üzerine etkili olarak dopamin agonist olarak görev yapan bromokriptin ile kabergolindir[42, 43]. Hücre içinde erken dönemde sekresyonun inhibisyonu, geç dönemde gen transkripsiyonu ve prolaktin üretiminin

engellenmesi ile hücre boyutlarında azalma sağlarlar. Ek olarak perivasküler alanda fibrozis ile hücrede kısmi nekroz etkisi[44] ve kronik dönemde adenom üzerinde sitotoksikite gösterirler[45]. Yapılan çalışmalarda bu ajanların tümör boyutlarında önemli derecede azalma yapabildikleri gösterilmiştir[46].

Medikal tedaviden beklenti adenom çapında küçülme, gonadal işleyişte iyileşme, galaktorenin ortadan kalkması, kemik yoğunluğunda azalmanın engellenmesi ve fertilitenin kazanılması ile devam etmesidir[8].

Kabergolin prolaktin üzerinde seçici, uzun süreli ve güçlü inhibitör etkisi olan bir ergolin türevidir. Prolaktin sekresyonunu doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiği bilinmektedir. Kabergolin bromokriptine kıyasla tolerasyonunun daha iyi olması ve prolaktin seviyesi ile kitlenin boyutunun azalması üzerinde daha güçlü olumlu etkileri olması sebebiyle daha sık kullanılmaktadır[43]. Bromokriptine dirençli vakalarda da etkili olması kabergolinin önemli bir olumlu özelliğidir. Kabergolin ve bromokriptinin etkilerinin karşılaştırıldığı, mikroadenoma sahip 459 hiperprolaktinemili ve amenoreik kadının dahil edildiği bir çalışma sonucunda kabergolinin %83 hastada prolaktin seviyesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bromokriptin alanlarda ise bu oran %52'dir[47]. Ek olarak, kabergolinin kalıcı hiperprolaktinemi, galaktore ve amenore olasılığını bromokriptine kıyasla daha belirgin azalttığı 6 gözlemsel ve 3 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz aracılığıyla gösterilmiştir(RR sırayla 2.88, 3.41, 1.85)[48]. Bir başka çalışmada kabergolin 455 hastanın %86'sında prolaktin seviyesini normale indirmiştir. Bu oran mikroprolaktinoması olan veya idiopatik saptanmış hastalarda %92, makroprolaktinoması olanların %77'dir. Hastaların %13'ünde advers etkiler gözlenmiş ancak sadece dörtte biri bu sebeple tedaviyi bırakmıştır. Başlangıçta kabergolin doz ortalaması haftada 1mg, kontroller sonrasında ise haftada 0.5mg'a kadar azaltılmıştır. Makroprolaktinoması olan hastaların prolaktin düzeylerini normalize edebilmek için gereken ortalama doz idiopatik veya mikroprolaktinoması olan hastaların iki katı saptanmıştır (sırasıyla 1mg/hafta 0.5mg/hafta)[49]. Başka bir çok merkezli çalışma göstermiştir ki diğer ajanlarla tedavi edilen hastaların %60'ında, öncesinde başka tedavi verilmemiş hastaların %82,3'ünde kabergolin tedavisiyle tümör çapında küçülme gözlenmiştir[50]. Kadınlarla yapılan çalışmalarda

olumlu sonuçlar alınmış olmasına rağmen erkeklerde yeterli veri mevcut değildir. De Rosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kabergolinin sperm sayısında ve kalitesinde artışı sağladığı ve bunu bromokriptine kıyasla daha erken dönemde gerçekleştirdiği ortaya konmuştur[51]. Ayrıca bazı çalışmalarda kabergolinin hiperprolaktinemi dışında Cushing hastalığı, akromegali, nonfonksiyonel adenomlar ve az sayıda vakada Nelson sendromunda da etkili olduğu saptanmıştır.

Kabergolinin prolaktin üzerindeki etkisi hayvan modellerinde 2-8 saat içinde ortaya çıkmakta ve >72 saat devam etmektedir[52, 53]. Tek doz kabergolin 0.6mg/kg verilmesi sıçanlarda prolaktin üzerinde 6 günlük bir etki yapmaktayken bromokriptinin tek doz 0.6mg/kg uygulanması yalnızca 6 saat etki yapmaktadır[54]. Yapılan çalışmalarda sağlıklı erkek gönüllülerde tek doz kabergolin verildikten sonra inhibisyonun doz ile ilişkili olduğu, en düşük etkin dozun ise 0.2mg olduğu görülmüştür. En fazla etki 5. saatten sonra ortaya çıkmış ve düşük dozlar (<0.3mg) 4 gün etki sağlarken, daha yüksek dozlar (0.4-0.6mg) 7 gün veya daha uzun süre etkili olmuştur[55]. Menstrual siklusu düzenli olan sağlıklı kadınlara uygulanan 0.4mg kabergolinin prolaktin üzerindeki etkisi 24 saat kadar sürmüş, 0.6mg uygulanmasıyla ise etkisi 5 güne kadar uzamıştır[56]. Normal erişkin bireylere kabergolin uygulandıktan sonra büyüme hormonu, kortizol ve TSH, LH seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir[55].

Bromokriptin ise yarı sentetik ergot türevidir. D1 antagonizması, D2 agonizması gösterir. Kısa yarı ömrü nedeniyle 8-12 saatte bir kullanılmalıdır[57]. Prolaktin düzeylerinde ve gonadal fonksiyonlarda normalleşme ve adenom boyutlarında azalma sağlamaktadır. En yaygın advers etki bulantı ve emezistir, daha seyrek advers etkiler uyku hali, bacaklarda kramplar, parmaklarda ağrı olmaksızın vazospazmlar, anksiyete, halüsinasyonlar, konfüzyon, uyku problemleri, paranoya, ksbu görme, depresyon, görüşte bulanıklık, parestezidir[47]. Hastaların %12'sinde yan etkiler nedeniyle tedaviye intolerans bildirilmiştir. İlacın kademeli doz artışı yapılarak terapötik doza çıkarılması ve yemeklerle alınması tolerasyonu artırmaktadır. Tedavi dozu 2.5-15mg/gün olup daha yüksek dozlarda dahi dirençle karşılaşılan vakalar olmuştur[57]. Johnston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama 3.7 bromokriptin tedavisi alan hastaların %93.3'ünde (n=14) tedavi

sonlandırıldıktan 5-14 hafta sonra relaps gelişmiştir[58]. Başka bir çalışmada 4.9 yıl bromokriptin ile tedavi gören hastaların tedavi sonlandırıldıktan sonraki 1 yıllık takipleri sonucu %92'sinde (n=11) tekrar hiperprolaktinemi meydana gelmiş, %8'inde (n=1) adenom çapında büyüme gözlenmiştir[59].

Dopamin agonistlerinin gebelikte teratojenite veya istenmeyen diğer sonuçlarla bir ilişkisi saptanamamıştır. Ancak kabergolinin kullanımı ile ilgili veriler yetersiz olduğundan 1 ay önceden veya gebelik saptanınca kesilmesi uygun bulunmaktadır. Bromokriptin gebelik planlayan kadınlarda öncelikle tercih edilen tedavidir[38].

Hiperprolaktinematik hastalarda gerek prolaktin seviyesini normale döndürmedeki başarısı, gerek gonadal disfonksiyonun düzeltilmesi, gerekse adenom çapında küçülme konusunda etkinliği kabergolin kullanımını daha avantajlı kılmaktadır. Ayrıca haftada 2 kere alınması ve advers etki profilinin daha ılımlı olması sebebiyle de tedaviye uyum ve yüksek dozlarda tolerasyon daha kolay sağlanmaktadır. Bütün bu bilgilerin ışığında kabergolinin medikal tedavide ilk seçenek olması düşünülebilir.

Kinagolid, lisurid ve tergurid gibi nonergot deriveleri ile pergolid gibi ergot deriveleri de tedavide kullanılabilmektedir. Metergolin kadınlarda gonadal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olan bir serotonin antagonistidir. Bu ajanın erkeklerde etkileri net değildir[27].

Pergolid kalp kapak hastalığına yol açma riski taşıdığından ABD'de 2007 yılından beri kullanılmamaktadır. Tedavide kinagolidin kabergolin gibi başarılı olduğu bilinmektedir[8].

Prolaktin düzeyi ilaç tedavisiyle günler içinde azalmaya başlamakla birlikte normale dönmesi birkaç ayı bulabilmektedir. Bromokriptinle tedavi başarı yüzdesi %70-80, kabergolin ile %80-90 gibi yüksek oranlardadır.

Kemik kütle kaybının ön planda olduğu kadın hastalarda kemik kütlesinin geri kazanımında gonadal fonksiyonların normale döndürülmesi, prolaktin düzeyinin normale döndürülmesine göre daha önem taşımaktadır[60]. Prolaktin yüksekliği ne

kadar erken yaşta başlar ise(örneğin adölesan dönem) kemik yoğunluğu açısından o kadar kötü sonuçlarla karşılaşılacağı öngörülmektedir. Colao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre adölesan dönemde prolaktinoma nedeniyle kabergolin, kinagolid ve bromokriptin tedavisi uygulanan hastalarda prolaktin düzeyleri normale gelmesine karşın kemik kütleinde bir farklılık gözlenmemiştir[24].

2.2.2.2. Cerrahi

Cerrahi girişim, medikal tedaviye yanıtız, advers etkiler sebebiyle medikal tedaviyi tolere edemeyen veya medikal tedaviye rağmen bası bulguları gelişen hastalarda endikedir. Bunlar dışında nörolojik bulguları olan kistik makroprolaktinomalar ve nörolojik bulgulara yol açan anstabil hipofizer apopleksi gelişimi, hastanın cerrahi tedaviyi yeğlemesi, makroadenomu olan kadınlarda çocuk istemi olması ile gebelikte dopamin agonisti kullanımından fayda görmeyip makroadenomun çapının artmaya devam etmesi diğer endikasyonlardan bazılarıdır[27, 61].

Adenomlarda en yaygın kullanılan yaklaşım transsfenoidal cerrahi olup[62] elde edilecek sonuç işlemi gerçekleştiren cerrahın tecrübesi ve adenomun boyutu ile ilişkilidir[63, 64].

Vaka serilerinde cerrahi tedavi sonrası mikroadenomlarda yaklaşık %75, makroadenomlarda yaklaşık %34 oranında kür sağlandığı saptanmıştır. Mikroadenomlarda nüks oranı %18.2 iken makroadenomlarda biraz daha yüksek olup %22.8 bulunmuştur. Makroadenom boyutu büyük ve kavernoöz sinüse invaze olmuş ise kür elde edilemediği bildirilmiştir[38, 65]. Adenom boyutu daha küçük, prolaktin seviyesi daha düşük ($<200 \mu\text{g/L}$) ve amenoreik dönem daha kısa olan hastalarda cerrahi tedavi diğer hastalara kıyasla daha olumlu sonuçlar vermiştir. Operasyon sonrasında çok düşük seyreden prolaktin seviyesi uzun dönemde iyi sonuç alınacağını bir göstergesidir[63, 66]. Öncesinde dopamin agonisti ile tedavi edilmiş ve dopamin agonisti tedavisi almamış hastalarda operasyon sonrasında başarı oranı tartışmalıdır. Dopamin agonisti sonrası cerrahide başarı oranının düştüğüne dair çalışmalar[67] ile bu görüşte olmayan farklı çalışmalar[68, 69] mevcuttur. En

muhtemel sebep dopamin agonistlerinin yarattığı fibrozis sonucunda kitlenin eksizyonu esnasında güçlükler yaşanmasıdır.

Transsfenoidal yaklaşımda mortalite ve mortalite mikroadenomlarda sırasıyla %0,6 ve %3,4 , makroadenomlarda ise sırasıyla %0,9 ve %6.5'tir. Olası komplikasyonlar körlük, menenjit, apse oluşumu, 3. kranyal sinir felci, rinore, damar hasarı ve felç gelişimidir[70, 71].

Tablo 4. Prolaktinomada Cerrahi Tedavi Endikasyonları

– Dopamin agonistlerine direnç
– Dopamin agonistlerin tolere edilememesi
– Dopamin agonist tedaviye rağmen bası bulguları
– Anstabil klinikte hipofizer apopleksi
– Hasta tercihi
– Antipsikotikler kesilemeyecek olup dopamin agonist verilmesi gerekenler
– Makroadenomu olan kadınlarda çocuk istemi

2.2.2.3. Radyoterapi

Bir diğer tedavi seçeneği radyoterapi olup yalnızca medikal tedaviye yanıtız, operasyon sonrası kür elde edilememiş hastalar veya malign özellikte prolaktinomalarda endikedir[61]. Tedavi seçenekleri olarak konvansiyonel radyoterapi, “gamma knife” veya “linear accelerator” gibi tek doz radyoterapiler veya stereotaktik radyoterapi kullanılabilir. Medikal veya cerrahi tedavilerin akabinde verilen konvansiyonel radyoterapiden sonra %34 vakada prolaktin normalleşmektedir. Tek doz stereotaktik tedavi sonrası ise bu oran %31'e düşmektedir. Tedavi sonrasında optik sinir hasarı, hipofizer yetmezlik, pareziler, diğer nörolojik disfonksiyonlar ve sekonder beyin neoplazilerin sıklığı yükselebilmektedir[27, 61].

2.2.2.4. Gözlem

Prolaktinomanın tedavi edilmemesinin getirdiği sonuçlar kesin değildir. Yine de mikroprolaktinomaların makroprolaktinomaya dönüşme olasılıklarının düşük olduğu bilinmektedir[36, 72].Tedavi endikasyonları olmayan mikroprolaktinomaları

olan hastalar belirli aralıklarla hipofiz MRG ve prolaktin düzeyleri ölçümleriyle tedavisiz takip edilebilirler.

Tablo 5. Prolaktinoma Yönetimi [8]

• Tedavisiz takip	Aseptomatik mikroprolaktinomalar Postmenopozal dönemde mikroprolaktinomalar Çocuk istemi olmayan mikroprolaktinomalar
• Medikal tedavi	Dopamin agonist ajanlar
• Cerrahi tedavi	
• Radyoterapi	
• Temozolomid	Tedaviye cevap vermeyen, agresif/malign adenomlar

2.3. METABOLİK SENDROM

2.3.1. Tanım ve Kriterler

Metabolik sendrom (Sendrom X, insülin direnç sendromu, polimetabolik sendrom), insülin direncinin neden olduğu abdominal obezite, glukoz metabolizmasında disregülasyon (insülin direnci veya diabetes mellitus), hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. 1988 yılında Reaven tarafından belirli risk faktörlerinin genellikle beraber ortaya çıktığı ve bu faktörlerin kardiyovasküler hastalık olasılığında artışa sebep olduğu ortaya konmuştur[73]. Metabolik sendromun kriterlerinin ilk kez 1998 yılında WHO tarafından resmi tanımı yapıldığından bu yana yeni araştırmalar ile farklı nitelikler kazandığı olmuştur. Metabolik sendromun major özellikleri santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi, hiperglisemi ve hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır[74] .

NCEP:ATPIIIa (“National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III”) 2001 tarafından belirlenen kriterler aşağıda tabloda yer almaktadır.

Tablo 6. NCEP:ATPIIIa 2001 Metabolik Sendrom Kriterleri

Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlası var ise;
– Santral obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm) – Hipertrigliseridemi (TG $\geq$ 150 mg/dL veya spesifik ilaç kullanımı) – Düşük HDL seviyesi (kadınlarda <40 mg/dL, erkeklerde <50 mg/dL veya spesifik ilaç kullanımı) – Hipertansiyon (sistolik kan basıncı $\geq$ 135 mm Hg veya diyastolik $\geq$ 85mm Hg veya spesifik ilaç kullanımı) – Açlık plazma glukozu $\geq$ 100 mg/dL veya spesifik ilaç kullanımı veya önceden tanılanmış tip 2 DM

Metabolik sendrom tanısında IDF (International Diabetes Foundation)'nin 2005 yılında yayınladığı kriterler de kullanılabilmektedir.

Bunlar aşağıda tabloda verilmiştir;

Tablo 7. IDF 2005 Metabolik Sendrom Kriterleri

– Santral obezite (Avrupalı erkeklerde bel çevresi $\geq$ 94cm kadınlarda $\geq$ 80cm)
Ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi:
– HDL erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL – Trigliserid $\geq$ 150 mg/dL – Kan basıncı $\geq$ 135/85 mmHg – Açlık plazma glukozu $\geq$ 100 mg/dL veya tip 2 DM

Metabolik sendrom kriterlerinden en zorlu olanı bel çevresi tanımını belirlemek olmuştur. Bel çevresi ölçümünde visseral ve subkutanöz yağ dokusu birlikte ele alınmaktadır. Visseral yağ doku ise insülin direnci, DM gelişimi ve KVVH gelişimiyle en güçlü birlikteliği olan belirteçtir. Bundan doğan sonuç da aynı bel ölçümüne sahip ancak subkutanöz ve visseral yağ doku dağılımı farklı olan kişilerde risk oranının farklı olabileceğidir. Bu sebeple yapılan araştırmalar ve uluslararası toplantılar ışığında özellikle santral obezitenin tanımlanmasında toplum ve ülkeye özgü değerlendirmeler yapılması gerektiği belirlenmiştir.

İnsülin direncinde genetik faktörler önem taşımaktadır[75]. Etnik kökenin metabolik sendrom gelişim riskine katkısı vardır. Afro-Amerikan, hispanik, yerli Amerikan ve Asya kökenli kişilerde sıklığı daha fazladır.

2.3.2. Prevelans

Metabolik sendrom prevelansı incelenen toplumun etnik kökeni, yaş ve hangi tanı kriterlerinin baz alındığına göre değişmektedir. Genel olarak metabolik sendrom prevelansı yaş ile artmaktadır. ABD’de metabolik sendrom prevelansı NCEP ATPIII kriterleri göz önüne alındığında yaklaşık %35’tir. Tüm dünyada sanayileşmenin artması ile birlikte obezite oranı artmış, bu da özellikle popülasyonun yaşlanmasıyla birlikte metabolik sendromun artmasına neden olmuştur. Ayrıca çocukluk çağında da obezitenin artması metabolik sendromun daha erken yaşlarda ortaya çıkışını da artırmıştır.

ABD’de Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması (NHANES) aracılığıyla elde edilen 2012-2016 verilerine bakıldığında metabolik sendrom prevelansı %34.7 saptanmıştır. Erkekler ve kadınlar arasındaki oran benzerdir. Metabolik sendrom prevelansının tüm yaş gruplarında yükselme trendinde olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde, Abacı ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı ve 6 çalışmadan oluşan bir meta analizde, ülkemizde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %32.9, IDF kriterlerine göre %43.3’tür[76].

Bu yüksek prevelansı metabolik sendromu çağımızın önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline getirmektedir.

2.3.3. Risk Faktörleri

Santral obezite sendromun ana özelliği oluşturmakta ve metabolik sendrom prevelansı bel çevresi ile adipozitede artış ile sıkı bir ilişki göstermektedir. Bununla birlikte normal kiloda olup da insülin direnci mevcut olan kişiler de mevcuttur. Bu fenotip özellikle Hindistan, Güneydoğu Asya ve Orta Amerika’da kendini göstermektedir.

Sedanter yaşam, genetik olarak yatkın kişilerde adipoz dokuda artışa, HDL’de düşüşe, trigliseridlerde, glukozda ve kan basıncında yükselmeye neden olabilmektedir.

Metabolik sendromla ilişkili spesifik bir gen tanımlanmış değildir. Ancak çok sayıda genetik varyasyonlar metabolik sendromla ilişkilendirilmektedir. Bu lokuslar vücut ağırlığı ve kompozisyonu, insülin direnci, dislipidemi ve lipoprotein metabolizmasında bozukluklar ile ilişkilendirilse de birçoğunun halen fonksiyonu bilinmemektedir.

Yaşlanma da metabolik sendroma yatkın veren etkenlerden biridir. ABD popülasyonunda 60 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %50’sinde metabolik sendrom olduğu bilinmektedir. Yaş ile sıklıkta artış tüm dünyada metabolik sendrom adına ortak özelliklerin başında gelmektedir.

Tip 2 DM veya glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %75’inde metabolik sendrom mevcuttur. Metabolik sendromun tip 2 DM veya glukoz intoleransı ile birlikte varlığı, yalnızca tip 2 DM veya glukoz intoleransına sahip olanlara kıyasla kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

Metabolik sendroma sahip bireylerin kardiyovasküler hastalık sebepli ölüm riski sahip olmayanlara kıyasla 2 kat fazladır. Ayrıca akut myokard enfarktüsü veya inme riskleri de 3 kat artmıştır[74]. Kardiyak rehabilitasyon ve hayat tarzında uygun değişiklikler (beslenme, fiziksel aktivite ve egzersiz, kilo kaybı gibi) ile metabolik sendrom prevelansı düşürülebilir.

Lipodistrofinin metabolik sendromla çift yönlü bir ilişkisi vardır, genellikle metabolik sendrom gelişmesi ile ilgili olup metabolik sendromlu kişilerde de oldukça yaygındır. Hem genetik lipodistrofiler (Berardinelli-Seip konjenital lipodistrofisi, Dunnigan ailesel kısmi lipoditrofisi) hem de kazanılmış distrofiler (HIV ilişkili lipodistrofi ve anti retroviral ilişkili lipodistrofi) insülin direncinin artmasına neden olurlar.

2.3.4. İnsülin Direnci

Metabolik sendromun patofizyolojisini aydınlatmada en kabul edilen hipotez insülin direncidir. Periferik dokularda insüline olan duyarlılığın azalması sonucunda, glukoz ve lipid metabolizmasının normal işleyişinin normal insülin düzeyiyle sağlanamamasıdır. Temelde dokunun insüline verdiği biyolojik yanıtın bozulmasıdır. Bu yanıt bozukluğu metabolik (glukoz, protein, yağ metabolizmaları düzeyinde) veya mitojenik (gen transkripsiyonunda değişiklik, hücrenin büyüme ve farklılaşmasında bozulma, DNA sentezinin etkilenmesi) olabilir[77]. İnsülinin salgılanmasından sonra hedef hücrelerde görevlerini gerçekleştirmesine kadar olan süreçte herhangi bir anomali insülin direnciyle sonuçlanabilmektedir[78].

İnsülin hücrelerdeki reseptörüne bağlanmak suretiyle etkisini gösterir. Reseptör hücre membranında bulunur ve 2 alfa ile 2 beta subunitlerinden oluşmuş protein yapıda bir reseptördür. İnsülin alfa subüniteye bağlanarak etkisini başlatır. Beta subünitin transmembran kısmı sinyal iletimini, hücre içindeki diğer kısmı ise tirozin kinaz aktivitesini yerine getirir. Sinyal iletimi insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), insülin reseptör substrat-2 (IRS-2), reseptöre bağlı büyüme faktör bağlayan protein 1 (gab 1) ve SH2 bağlayan protein (shc) aracılığıyla olur. Gerçekleştireceği etkinliğe göre intraselüler sinyal aktarımı devam ederek hedef moleküle ulaşır. Metabolik görevlerini fosfatidilinozitol 3 (PI-3) ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarıyla gerçekleştirir. IRS-1 fosforile olarak PI-3 kinaz yolunu aktive ettiğinde GLUT 4 yağ ve kas dokuda hücre membranına yerleşerek glukoz transportunu sağlar. İnsülin direnci gelişen vakalarda özellikle miyositlerde GLUT 4 translokasyonu belirgin derecede düşük saptanmış, kas ve karaciğerde glukozun hücreye GLUT 4 aracılığıyla taşınımı ve fosforilasyonunun bozulduğu görülmüştür.

İnsülin direncini değerlendirme amacıyla kullanılan altın standart birkaç test mevcuttur. Bunlar hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, açlık plazma insülin yoğunluğu, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve “homeostasis model assesment” (HOMA) indeksidir.

Genetik yatkınlığa ek olarak patogeneizde tartışılan çok sayıda etken mevcuttur. Obeziteye sekonder proinflamatuvar durum, lipotoksisite ve

glukotoksisite, adipoz dokudan üretilen sitokinlerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri gibi faktörlerin patogeneizde yer aldığı bilinmektedir.

İnsülin direnci postprandial hiperinsülinemi ile başlar, açlık hiperinsülinemisi ile devam eder, en nihayetinde hiperglisemi ile sonuçlanır. İnsülinin ana hedef dokuları karaciğer, adipoz doku ve kas dokudur. İnsülin direncine en çok katkı yapan faktörlerden biri sistemde dolaşan yağ asitlerinin fazlalığıdır. Plazmada albümine bağlı dolaşan yağ asitlerinin çoğu adipoz dokudaki trigliserid depolarından elde edilen yağ asitleridir. Dokudaki bu trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi ile aynı zamanda serbest yağ asitleri de üretilmektedir. İnsülin hem anti-lipolitik etki gösterir hem de lipoprotein lipaz aktivitesini stimüle eder. Yağ dokuda lipolizin inhibisyonu insülin mekanizmasındaki en sensitif basamaktır. Dolayısıyla insülin direnci belirdiğinde, artan lipoliz sonucu daha fazla serbest yağ asitleri oluşacak, bu durum da insülinin anti-lipolitik etkisini daha da azaltacaktır. Dolaşımda çok fazla miktarda yağ asidi dolaşması substrat miktarında doygunluk sağlayarak, negatif sinyal ile insülin direnci yaratacaktır. Normal şartlarda insülin karaciğerde glukoneojenezi inhibe eder, iskelet kasına GLUT 4 aracılığıyla glukoz alımını sağlar. Yağ asitlerinin fazlalığı dokularda insülin aracılı glukoz alımını bozarak hem kardiyak hem iskelet kasında trigliserid şeklinde birikime neden olur. Karaciğerde de yağ asidi akışının artması glukoneogenezin, dolayısıyla hem trigliserid hem glukoz üretiminin artışına ve bu moleküllerin karaciğerde birikmelerine yol açar. LDL ile trigliseridlerde artış, HDL’de düşüş görülür. İnsülin direnci ile ilişkili olduğu bilinen hastalıklar öncesinde de belirtildiği üzere lipodistrofiler, polikistik over sendromu, tip 2 DM, gestasyonel DM ve obezitedir[79].

Metabolik sendromun patofizyolojisinin temelinde ise bu insülin direnci ve dolaşımda artan glukoz ve serbest yağ asitleri bulunmaktadır. Sistemik dolaşımda artmış olan bu moleküller pankreastan insülin sekresyonunun artmasına yani hiperinsülinemiye yol açar. Hiperinsülinemi sodyum geri Emiliminde artış ile sempatik sinir sisteminde aktivasyona ve sonuç olarak hipertansiyonda belirginleşmeye neden olur.

Aşırı serbest yağ asidi üretiminin bir sonucu olarak proinflamatuvar durum gelişir. Adipositler ve makrofajlardan artmış interlökin- 6 (IL-6) ve tümör nekroz

faktör α (TNF- α) salgılanması inflamatuvar durumu ve adipoz dokudan lipoliz yoluyla serbestleşen yağ asitlerini artırarak insülin direncinin derinleşmesine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda TNF- α ve reseptörlerinin olmamasının diyetle bağlı obez ve leptin eksikliğine bağlı obez sıçanlarda insülinin hassaslaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir[80]. İnsanda adipoz dokudan TNF- α sekresyonunun vücut kitle indeksi, yağ yüzdesi ve insülin sekresyonunda artışa neden olduğu, kişinin kilo vermesiyle de TNF- α düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir[81]. TNF- α 'nın I kappa B kinaz beta ve sitokin sinyal yolağı gibi insülin direnciyle alakalı mekanizmaları aktive ettiği, insülin reseptörü, insülin reseptör substrat I (IRS 1), adiponektin, GLUT 4 ile PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktif reseptör - γ) ekspresyonlarında düzenleme yaptığı, bu mekanizmalar aracılığıyla insülin direnci üzerinde etkinliğini gösterdiği bilinmektedir[82]. Tedavide PPAR- γ agonistleri kullanılması TNF α üzerinden yağ ve glukoz metabolizmasında düzeltici etki yapabilir[83].

IL-6 ise yağ hücrelerine glukoz alımını ve karaciğerde glikojen sentezini azaltır, miyotübüllerde glikoz alımı ile insülin aracılığı glikojen üretimini artırır. Karaciğerde glukoz üretimine etkisi henüz net açıklanamamıştır. İnsülin direnci ve obezitede IL-6 düzeyinin yükseldiği bilinmektedir[83]. IL-6 ve diğer sitokinler hepatik glukoz ve VLDL üretimini, kan basıncı yüksekliğini ve kas dokuda insülin direncini artırır. İnsülin direnci hepatik trigliserid birikimini artırdığından alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına da zemin hazırlar. Bütün bunlara ek olarak sitokinler ve serbest yağ asitlerinin karaciğerden fibrinojen ve adipositlerden plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini de artırması protrombotik durumla sonuçlanır.

Dolaşımdaki sitokin seviyelerinin yükselmesi karaciğerden C-reaktif protein (CRP) üretimine yol açar. İnflamatuvar sitokinler ile inflamasyonda artış insülin direnci ve tip 2 DM gelişiminde rol oynamaktadır[7, 84]. Neden sonuç ilişkisi net aydınlatılamamış olsa da olsa CRP ve tip 2 DM gelişmesi arasında tutarlı bir ilişki saptanmıştır[85]. Benzer ilişki insülin ile de mevcut olup açlık insülin seviyesiyle CRP'nin düzeyleri korele görülmüştür[86].

Adiponektin gibi anti-inflamatuvar ve insülin hassaslaştırıcı sitokinlerin üretiminin azalması da metabolik sendrom patogenezinde katkıda bulunur. Adiponektin adipogenez sırasında oluşan ve adipoz dokudan en çok sekrete edilen proteinlerin başında gelmektedir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda insülin direnci ve obezite gelişiminde düzeyinin düştüğü belirlenmiştir[87]. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da adipokinin düzeyleri insülin direnci, tip 2 DM, metabolik sendrom ve adipoz doku kitlesiyle ters orantılı ve insülin sensitivitesi ile doğru orantılı bulunmuştur[88]. Adiponektinin 2 reseptörü aracılığıyla (adiponektin reseptör 1 ve 2) 5' AMP-aktif protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör aktif reseptör α (PPAR- α) başta olmak üzere muhtemelen daha belirlenmemiş birçok mekanizma üzerinden insülin sensitivitesini artırıcı etkisini göstermektedir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral ajanlardan olan tiazolidinedionlar, adiponektin üretimi ve sekresyonunu artırarak hipergliseminin düzeltilmesine katkıda bulunurlar. İnsülin direncinin obeziteye sekonder geliştiği durumlarda adiponektin ve reseptörlerinin fonksiyonlarının azaldığı bilinmektedir[88].

Yapılan çalışmaların ışığında bu moleküllerin glukoz ve yağ metabolizması düzenlenmesi hususunda birbirleriyle ilişkide olduğu saptanmıştır. Adiponektin ile TNF- α arasında bir denge kurulduğu ve bu moleküllerin birbirlerinin üretimleri ile aktivitelerini düzenlediği görülmüştür[89]. Yine TNF- α ve IL-6'nın bazı adipokinlerin regülasyonunda görevli olduğu bilinmektedir[88].

Leptin direnci gelişmesi de bir başka patolojik basamak olabilir. Fizyolojik olarak leptin iştahı azaltır, enerji harcanımını artırır ve insülin sentivitesini artırır. Buna ek olarak, leptinin nitrik oksit (NO) ilişkili mekanizmalar ile kardiyak ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Obezite geliştiğinde hiperleptinemi ve leptin direnci ortaya çıkmaktadır. Bu değişimin inflamasyon, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalık bulgularında katkısı olduğu bilinmektedir.

Oksidatif stres teorisi yaşlanma ile birlikte metabolik sendroma yatkınlığın artışı arasında ilişkiyi açıklamaktadır. Obezite veya tip 2 DM gibi insülin direncinin görüldüğü bireylerde yapılan çalışmalarda defektif mitokondriyal oksidatif

fosforilasyon sonucu trigliserid ve diğer lipid moleküllerin kas, karaciğer ve pankreatik beta hücreleri gibi diğer dokularda biriktiği sonucuna ulaşmıştır.

Bağırsak mikrobiotasının da obezite ve onla ilişkili metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülse de net mekanizma henüz anlaşılamamıştır.

Bütün bu değişimlerin etkisiyle gelişen hiperglisemi ve glukozun yarattığı toksisite, protrombotik ve proinflamatuvar durumlar akselere ateroskleroz ile sonuçlanır.

2.3.5. Plazma Aterojenik İndeks

Plazma aterojenik indeksi (PAİ), plazmadaki aterojenik ve anti-aterojenik lipid moleküllerinin birbirleriyle ilişkilerini ve bu moleküllerden doğan aterosklerotik riski yansıtan bir parametredir. Daha küçük ve yoğun LDL moleküllerinin biyobelirteci olarak çalışılmıştır[90]. PAİ, trigliseridin HDL'ye oranının 10 tabanında logaritması ile hesaplanır. >0.21 yüksek riski, 0.11-0.21 orta riski ve <0.11 ise düşük riski yansıtır.

Plazma aterojenik indeksi (PAİ) bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür[91]. PAİ değeri arttıkça ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı metabolik komplikasyon riski artmaktadır. Bazı çalışmalarda TG/HDL oranının koroner plak oluşumuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir[92].

Obezite ve metabolik sendromun lipoprotein profili ve lipid oranları aracılığıyla kardiyovasküler risk üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 240 kadın 3 gruba bölünmüştür. Grup 1 kontrollerden, grup 2 metabolik sendromu olmayan obez kadınlardan, grup 3 ise metabolik sendromlu obez kadınlardan oluşmaktadır. Antropometrik ölçümler ve lipid değerleri ile lipid oranları elde edilmiştir. Grup 1 ve Grup 3 lipoprotein profilleri benzerken Grup 3'ün Grup 1'e kıyasla trigliserid, HDL ve PAİ değerleri yüksek bulunmuştur. Grup 3, Grup 2'yle kıyaslandığında ise trigliserid, PAİ oranının yüksek ve HDL düşük görülmüştür. Kardiyovasküler risk ile PAİ arasında, yalnızca lipid değerlerinin değerlendirilmesine kıyasla daha kuvvetli bir ilişki bulunmuştur[93].

Otuz iki çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemeye göre PAİ ile bel çevresi, trigliserid düzeyi, HDL düzeyi ve insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. PAİ göreceli daha düşük bulunan kişiler metabolik sendrom parametreleri açısından değerlendirildiklerinde, PAİ daha yüksek bulunan kişilere kıyasla daha sağlıklı saptanmışlardır[94]. Kutlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde ve metabolik sendromu olanlarda PAİ'nin anlamlı derecede yüksek çıktığı saptanmıştır[95].

2.4. PROLAKTİNİN METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİ ÜZERİNDE ETKİLERİ

2.4.1. Yağ Metabolizmasındaki Etkileri

Yağ dokusu, yağ depolanması ve yağ asitlerinin serbestleştirilmesinin yanı sıra birçok adipokin molekülü salgılayarak enerji metabolizmasını düzenleyici rol alan sistemlerden biridir. Daha önce de detaylı bahsedildiği üzere visseral yağ dokusu hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi gibi birçok metabolik sendrom komponentinin gelişiminde roller alır. Subkutanöz yağ dokusuna kıyasla visseral yağ dokudan daha fazla IL-6, daha az adiponektin ve leptin salgılanır. Bu nedenle metabolik sendrom ile daha yakın ilişkide olduğu bilinmektedir. Sıklıkla yenidoğanda bulunan ve yaş arttıkça miktarı azalan kahverengi yağ dokusu ve yetişkinlerde predominant olan beyaz yağ dokusunun prolaktin reseptörleri birbirinden farklı olup her iki dokuda da lokal prolaktin sekrete edici özellik bulunmaktadır. Prolaktin otokrin ve parakrin etkileri ile adipoz dokuda transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu düzenler[96]. Prolaktinin hem lipogenez inhibisyonu[97] hem de stimülasyonuna[1, 98] neden olduğu konusunda farklı görüşler mevcuttur. Kahverengi yağ dokuda ERK 1, ERK 2, Jak 2, Stat 3, Stat 5 gibi moleküllerin ekspresyonunu artırarak insülin indüklü fosfoinozitol 3 kinazı (PI3K) aktive eder.

Yapılan çalışmalarda adipositlerin salgıladığı adiponektinin, kas dokuda glukoz kullanımını, yağ asidi oksidasyonunu ve karaciğerde insülin hassasiyetini artırdığı, hepatik glukoz çıkışını azalttığı, monositlerin adezyonu ile makrofajların vasküler duvarda köpük hücrelerine dönüşümü inhibe ettiği bilinmektedir[99-101].

Adiponektinin interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler üzerine inhibisyon etkisi görülmüştür, bununla birlikte prolaktinin de düzeyiyle ilişkili olarak insan yağ dokuda IL-6 salgılanmasını inhibe ettiği belirtilmektedir[102]. Aynı zamanda in vitro şekilde insan adipoz dokuda ile in vivo şekilde sıçanlarda adiponektin üzerinde inhibisyon etkisi olduğu da görülmüştür[103, 104].

Prolaktinomalı kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla total, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış ve HDL kolesterol seviyesinde düşüş gözlenmiştir[2, 105-108]. Bundan dolayı prolaktin düzeyleriyle lipid fraksiyonları arasında doğrusal ilişki olduğu söylenebilir[107, 109]. Buna ek olarak hiperprolaktinemili kadınlarda önemli bir apolipoprotein A-I ve A-II düşüşü olduğu bulunmuştur[110]. Bu hastalarda prolaktin fazlalığına bağlı karaciğerde apolipoprotein sentezinin bozulması muhtemel mekanizma olabilir.

2.4.2. Glukoz Metabolizmasındaki Etkileri

Prolaktinin pankreasta β hücre rezervi ve insülin salgısı üzerinde de düzenleyici rolü mevcuttur. Beta hücreleri üzerinde stimülatuar etkisinden dolayı insülin sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Hayvan modellerinde prolaktin reseptörü olmayan sıçanlarda beta hücre yoğunluğu ile kitlesinin gelişmediği görülmüştür. Petryk ve arkadaşlarının insan beta hücre kültürleriyle yapılan çalışmasında, bu hücrelere sağlanan rekombinant prolaktin ile sayılarında ve sekresyonlarında artış olduğu saptanmıştır[111]. Prolaktinin hem insanların hem sıçanların beta hücrelerinde proliferasyonu, insülin gen transkripsiyonunu ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırdığı bilinmektedir[111-114].

Prolaktin yüksekliğinin glukoz intoleransı ve insülin direnci gelişiminde etkin olduğu başka yollar da vardır. Reis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hiperprolaktinemiye maruz kalan sıçanlarda cerrahi stres ilişkili ve kontrol grubuna kıyasla daha uzun süren hiperglisemi saptanmıştır[115]. Prolaktinoması olan hastalarda insülin seviyelerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve bu hastalarda insülin yanıtının da azaldığı görülmüştür[116].

Prolaktin yüksekliğinin hastaların ortalama üçte birinde (farklı serilerde %23-50 ifade edilmektedir) metabolik sendroma yatkınlık yaratacağı bilinmektedir[117].

Hiperprolaktinemi de dopamin agonisti tedavisinin metabolik sendrom prevelansı üzerinde etkisi birkaç çalışmada ele alınmıştır. Esas olarak kabergolin ile 6-60 ay tedavi almış hastalarda metabolik sendrom prevelansında %5 düşüş olduğu saptanmıştır[118]. Bu sonuç tedaviye eş zamanlı prolaktin düşüşüyle birlikte elde edilen kilo kaybı ve glukoz ve yağ metabolizmasındaki düzelmelere bağlı olabilir. Ancak dopamin agonistlerinin de direkt beta hücreleri ve adipositler üzerinde iyileştirici etkisinin olması söz konusu olabilir[119]. Dopamin agonist tedavinin metabolik yararları, öncesinde prolaktin yüksekliği olmasa dahi kendini göstermektedir. Diyabetik ve prolaktin seviyesi normal hastalarda, hem kabergolin hem bromokriptin kullanımı sonrası glukoz profilinde önemli derecede düzelme saptanmıştır[120-126].

2.4.3. Vücut Ağırlığına Olan Etkileri

Hiperprolaktinemi ile vücut ağırlığında artış arasında pozitif bir ilişki olduğundan daha önce de bahsedilmişti. İnsanlarda özellikle kronik yüksek prolaktin düzeyi maruziyeti kiloda artışa sebep olmaktadır[127, 128]. Prolaktinoması olan kişilerin VKİ ve bel çevreleri sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Buna karşılık prolaktinomalı bireylerle diğer hipofizer adenomlu bireyler arasında antropometrik olarak fark izlenmemiştir (adenom diğer hipofiz hormonları açısından fonksiyonel olsun veya olmasın)[129]. Kilo üzerindeki etkisinin patogenezi net anlaşılamasa da en muhtemel sebepler lipogenezin uyarılması ve merkezi sinir sistemindeki dopamin sisteminin bozukluğudur[1]. Yükselen prolaktin seviyesi hipotalamusta dopamin üretimi ve sekresyonunu artırarak pozitif geri dönüşlü (feed back) etki yapar. Bu prolaktin homeostazisinin korunmasında gerekli bir mekanizmadır. Gebelik, emzirme ve prolaktinoma vakalarında hipotalamustaki bu dopaminerjik yanıt prolaktin seviyesinin yükselmesine direnç kazanır ve dopaminerjik yanıt düşer[130]. Bu durumun hiperprolaktinemili hastalarda kilo artışına ek katkıda bulunduğu düşünülmektedir. D2 antagonistleri kullanımında yeme alışkanlığında ve kiloda artış görülmesi bunun sonucudur. Bu hastalarda kilo artışıyla orantısız ilişkili prolaktin yüksekliği mevcuttur.[131, 132]. Yapılan çalışmalarda, hayvan modellerine dopamin agonisti ve antipsikotik tedaviler birlikte verildiğinde prolaktin seviyesi normal tutulmuş ve ağırlıkta da artış görülmemiştir[133].

Posawetz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktinoması olan erkek bireylerin kontrollere kıyasla vücutta yağ depolanmasına daha yatkın olduğu anlaşılmıştır[134]. Bu yağlanma vücudun beklenen bölgelerinde veya beklenmedik bölgelerinde olabilmektedir. Epikardiyal adipoz doku visseral yağın bir belirteci ve kardiyovasküler risk indikatörü olarak kabul edilmektedir. Prolaktinoması olan bireylerle ve sağlıklı kontrollerin kardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonları benzer olsa bile prolaktinomali bireylerde epikardiyal adipoz doku kalınlığının kontrollere kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur[135].

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obez bireylerin pozitron emisyon tomografilerinde (PET) striatal çekirdekdeki D2 reseptörlerinde downregülasyonun vücut kitle indeksi ile ters ilişkili olduğu görülmüştür, bu durum anormal yeme alışkanlıklarının devam edilmesiyle ilişkilendirilmiştir [98]. Bu tür hastalarda prolaktin normale döndüğünde kilo verilmesi söz konusu olabilmektedir ancak prolaktin normalizasyonu sonrası kilo kaybının tüm hastalarda olacağına dair yeterli bir kanıt yoktur. Yine kilo verilmesi prolaktin düzeyinin hızlı normale dönmesiyle de iyi korele değildir. Prolaktinoması olan kişilerde normalin üstünde ağırlık yaklaşık %10-25 hastada görülür, erkek bireyler ve kitle çapı daha büyük olanlarda daha belirgin olduğu bilinmektedir. Tersine bir ilişkinin de mevcut olduğu söylenebilir, prolaktin düzeyi normal ancak obez veya kısa sürede çok kilo alan kadınlarda da prolaktin düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek görülmüştür.

2.4.4. İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Prolaktinin immün sistem üzerinde de düzenleyici rolü mevcuttur. Prolaktin seviyesi yüksek seyreden kişilerde düşük seviyede bir inflamasyon olduğu bilinmektedir. Hs-CRP (hs-CRP “high sensitive c reactive protein”) seviyelerinin artışı prolaktinomali hastalarda gözlenmiş bir başka durumdur[25].

Prolaktinin T süpresör lenfositleri inhibe ettiği[136], B lenfosit ve antikör üretimini indüklediği[137], T hücrelerinin makrofaj aktive edici faktör üretimini artırdığı ile T ve B lenfositlerinin gelişiminde görev aldığı görülmüştür. Prolaktin salınımı IL-2, IFN gama (interferon gama), IL-6 ve TNF alfa (tümör nekroz faktör alfa) gibi sitokinler ile stimüle olur. Histamin, bradikinin ve trombosit aktive edici

faktör de prolaktin salgılanması üzerinde etki eder[138]. Bromokriptin tedavisi alan prolaktinomali hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla NK (“natural killer” doğal öldürücü) hücrelerin fonksiyonunda düşüş tespit edilmiştir[139]. Hiperprolaktinemi hastalarında bromokriptin verildiğinde NK hücre aktivitesinin normale döndüğü, bromokriptin verilmediğinde bu hücrelerin aktivitesinin düştüğü görülmüştür. Buna karşın prolaktinin in vitro şartlarda mononükleer hücrelerin aktivitesinde değişiklik yaratmadığı saptanmıştır. NK hücreleri ve prolaktinin bu etkileşimleri prolaktinin immünmodülatör fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir[140].

Hiperprolaktinemi IL-4 ve IL-6 gibi sitokinlerin mRNA miktarını artırır, immünglobulin ve otoantikor yapımını indükler. Otoreaktif B lenfositlerinin negatif seçimini inhibe eder[141]. Bu nedenle hiperprolaktinemili kişilerde otoimmün hastalık sıklığı artmıştır. Sistemik lupus eritematozusun mikroprolaktinomaya bağlı semptomatik hiperprolaktinemilerde arttığına dair bulgular mevcuttur[142].

2.4.5. Vasküler Sistem Üzerinde Etkileri

Prolaktinin insanlar dahil farklı canlı türlerinde su ve tuz dengesine katkıları olduğu bilinmektedir[15, 143]. Hipertansiyonlu kadınlar[144] ve normotansif gebelerde[145] yapılan çalışmalarda prolaktin düzeylerinin arteriyel kan basıncında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Postmenopozal kadınları kapsayan bir kohort çalışmasında normal aralıkta bile olsa gündüz yüksek seyreden prolaktin düzeyinin hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur[146]. Preeklampsili gebelerde idrar prolaktin seviyesi normal gebelere kıyasla yüksektir ve antianjiyojenik prolaktin fragmanları (14–16 kDa) yalnızca şiddetli preeklampsi yaşayanlarda görülmüştür[147, 148]. Hipertansif kadınlardan doğan yenidoğanların kord kanında prolaktin düzeyleri yüksektir[149]. Prolaktin dışında dopaminin de hipertansiyonda rolü bulunmaktadır. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada dopamin bağımlı mekanizmaların disregülasyonunun da hipertansiyona neden olan faktörlerden biri olduğu görülmüştür[150]. Normal aralıkta prolaktin seviyelerinin dahi kan basıncı değerleri ve arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu saptanmıştır[151]. Farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur, idiopatik hiperprolaktinemili hastalar ile kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada santral ve periferel kan basınçları ile arteriyel sertlik açısından fark görülmemiştir[152].

Dolaşımdaki veya lokal prolaktin immün hücreler, fibroblastlar, perisitler ve düz kas hücrelerinde otokrin/parakrin etki göstererek bu hücrelerde proliferasyon, dilatasyon, permeabilitede stimülasyon veya inhibisyon yapmaktadır[153]. Bu zıt etkiler farklı prolaktin tipleri tarafından yürütülür. 23 kDa ağırlığında prolaktin anjiyogenezi artırırken[154] bazı proteolitik izoformlar (vazoinhibinler) antianjiyogenik özellik taşırlar[155, 156]. Prolaktin JAK2-STAT5 yoluyla aracılığıyla[157] endotelial hücrelerde migrasyon, invazyon ve tüp oluşumu ile sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu sağlayarak[158] damar geçirgenliğini azaltır. Ayrıca prolaktin fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi proanjiyogenik moleküllerin ekspresyonunu da stimüle eder. Bu bulgular prolaktinin yalnızca sistemik görevlerinin değil anjiyogeneizde otokrin/parakrin pozitif etkileri olduğunu desteklemektedir[159, 160].

Bütün bu kanıtların ışığında hiperprolaktineminin insülin direnci, adipogenez, düşük seviyeli inflamasyon, endotelial disfonksiyon, aterojenik lipidlerde artış ve yağ dokudan zengin kilo alımına neden olarak metabolik sendrom oluşumuna zemin hazırladığı ve tedavi edildiğinde de metabolik parametrelerde düzelme olacağı öne sürülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 13.10.2022 tarihli, 15/37 sayılı etik kurul onamı alınmıştır (Ek.1).

3.2. OLGULAR

3.2.1. Çalışmanın Özellikleri

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza 01/12/2020 ve 01/12/2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvurmuş erişkin hastalar dahil edilmiştir. Yaşları 18-55 arasında değişmekte olan toplam 118 kişi katılmıştır. Bu kişilerin 63'ü hasta, 55'i ise kontrol grubundadır. Çalışmanın katılımcılarından 16'sı erkek 102'si kadındır.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18 yaş ve üzeri bireyler,
2. Prolaktin düzeyleri serumda 25 µg/L ve üzeri saptanan kadın bireyler ile 20 µg/L ve üzeri saptanan erkek bireyler,
3. Vücut kitle indeksi normal (19-25 kg/m²) bireyler,
4. Çalışmaya katılmayı onaylayan bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir.
5. Aynı tarihlerde belirtilen polikliniklere başvurmuş kişilerden 18 yaş üzeri, vücut kitle indeksi ile prolaktin seviyesi normal, bilinen kronik hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı onaylayanlar kontrol grubuna dahil edilmişlerdir.

3.2.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

1. 18 yaş altı bireyler,
2. VKİ 19kg/m² ve altı ile 25 kg/m² ve üzeri bireyler,

3. Postmenopozal dönemdeki kadın bireyler,
4. Gebe veya postpartum dönemdeki kadın bireyler,
5. Araştırmaya şahsen olur veremeyecek psikiyatrik rahatsızlığı olan kişiler,
6. Diabetes Mellitus tanılı bireyler,
7. Antidiyabetik, antilipidemik ve psikiyatrik ilaç kullanımı olan bireyler,
8. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler dahil edilmemiştir.

3.2.4. Klinik Değerlendirme ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmada 01/12/2020-01/12/2022 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran hastaların kaydedilmiş anamnezleri, rutin tetkik ve tedavileri sırasında bakılmış laboratuvar parametreleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastaların başvuruda istenen tetkikleri ve geçmişe yönelik tetkikleri taranmıştır. Hastaların açlık plazma glukozu (mg/dL), açlık insülin(mU/L), total kolesterol(mg/dL), HDL(mg/dL), LDL(mg/dL), trigliserid(mg/dL), kreatinin(mg/dL), ALT(U/L), TSH(mU/L), lökosit sayısı(uL), prolaktin(µg/L), HOMA-IR tetkikleri not alınmıştır. HOMA-IR, glukoz(mg/dL) X insülin(mU/L) / 405 formülü ile hesaplanmıştır. PAİ, TG/HDL oranının 10 tabanında logaritması alınarak elde edilmiştir. Boy(m), kilo(kg), VKİ(kg/m²) değerleri ile bilinen kronik hastalıkları, rutin kullandıkları ilaçları kaydedilmiştir. 18 yaşından büyük, vücut kitle indeksi normal (19-25 kg/m²) ve prolaktin düzeyleri normal, bilinen kronik hastalığı olmayan bireyler de bahsi geçen parametreleri not alınarak ve tetkikleri geçmişe dönük taranarak kontrol grubuna dahil edilmişlerdir.

3.3. İSTATİSTİK

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Araştırmada değerlendirilen HG ve KG vakaların yaş, kilo ve boy, biyokimya, PAİ, HOMA-IR medyan değerlerinin ve ortalamalarının karşılaştırılması Bağımsız Gruplar t testi ve Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Araştırmada

değerlendirilen HG ve KG vakaların cinsiyet, PRL oranları Ki-Kare Analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Araştırmada değerlendirilen HG ve KG vakalarının PAİ, HOMA-IR, PRL değerlerinin kilo ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelenmiştir. Hasta grubunu kontrol grubundan ayırt etmek için hesaplanan LOG10(PAİ) kesme puanı ROC analizi ile belirlenmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 118 kişiden 16'sı erkek 102'si kadındır. Katılımcıların 63'ü hasta, 55'i kontrol grubundadır. Hasta grubunda 11 erkek 52 kadın katılımcı, kontrol grubunda ise 5 erkek 50 kadın katılımcı yer almaktadır. Yaşları 18-55 arasında değişmekle birlikte hasta grubunun yaş ortalaması 28, kontrol grubunun yaş ortalaması 26'dır.

Tablo 8. Tüm vakaların klinik ve demografik özellikleri

	Ort.	SS.
Yaş	28,31	7,99
Kilo (kg)	60,44	8,73
Boy (m)	1,66	0,08
VKİ (kg/m ²)	21,84	1,97
Glukoz (mg/dL)	87,44	7,30
İnsülin (mU/L)	7,68	3,77
T.Kol (mg/dL)	171,29	31,49
HDL (mg/dL)	58,61	15,50
LDL (mg/dL)	95,16	26,72
TG (mg/dL)	87,90	58,74
Kreatinin (mg/dL)	0,72	0,14
ALT (U/L)	14,55	7,83
WBC (uL)	7232,03	1866,28
PRL (µg/L)	38,87	35,25
TSH (mU/L)	2,22	1,57
PAİ	0,13	0,29
HOMA-IR	1,67	0,88

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma.

Araştırmada değerlendirilen tüm vakaların ortalama yaşları $28,31 \pm 7,99$, kiloları (kg) $60,44 \pm 8,73$ kg, boyları $1,66 \pm 0,08$ m, VKİ'leri $21,84 \pm 1,97$ kg/m², glukoz değerleri $87,44 \pm 7,30$ mg/dL, insülin değerleri $7,68 \pm 3,77$ mU/L, total kolesterol değerleri $171,29 \pm 31,49$ mg/dL, HDL değerlerinin $58,61 \pm 15,50$ mg/dL, LDL değerleri $95,16 \pm 26,72$ mg/dL, TG değerleri $87,90 \pm 58,74$ mg/dL, kreatinin değerleri

0,72±0,14 mg/dL, ALT değerleri 14,55±7,83 U/L, WBC sayıları 7232,03±1866,28 uL, PRL düzeyleri 38,87±35,25 µg/L, TSH düzeyleri 2,22±1,57 mU/L, PAİ değerleri 0,13±0,29 ve HOMA-IR değerleri 1,67±0,88 olarak bulunmuştur.

Tablo 9. HG ve KG vakaların yaş değerlerinin karşılaştırılması

	HG		KG		Z	p
	Med.	%25-75	Med.	%25-75		
Yaş	28,00	22,00-35,00	26,00	22,00-29,00	-1,751	0,080

Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre kontrol ve hasta grubu vakalar arasında yaş medyan değerleri istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermemektedir. (Z=-1,751, p=0,080)

Tablo 10. HG ve KG vakaların cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

		HG		KG			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	11	17,5	5	9,1	X2	p
	Kadın	52	82,5	50	90,9	1,76	0,185

X2=Ki-Kare Testi

Ki-Kare Testine göre araştırmada değerlendirilen kontrol ve hasta grubu vakalar arasında cinsiyet oranları istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermemektedir. (X2=1,76, p=0,185)

Tablo 11. HG vakaların klinik özellikleri

		n	%
Kronik Hastalık	HPRL (nedeni öğrenilemeyen)	31	49,2
	HPRL (hipofiz adenomuna bağlı)	32	50,8
İkinci Kronik Hastalık	Yok	47	82,5
	Var	11	17,5
İlaçlar	Yok	37	58,7
	Asetilsalisilik asit	1	1,6
	Siproteron+etinil estradiol	1	1,6
	Kabergolin	20	31,8
	Levotiroksin	8	12,7
	Bromokriptin	1	1,6
	Drospirenon+etinil estradiol	2	3,2
	Didrogesteron	1	1,6
	Kolşisin	1	1,6

Araştırmada değerlendirilen hasta grubu vakaların 31'inde (%49,2) nedeni öğrenilemeyen HPRL ve 32'sinde (%50,8) hipofiz adenomuna bağlı HPRL olduğu, 11'inde (%17,5) ek diğer bir hastalığın olduğu (ankilozan spondilit, ailesel akdeniz ateşi, graves hastalığı); 1'inin (%1,6) asetilsalisilik asit, 1'inin (%1,6) siproteron+etinil estradiol, 20'sinin (%31,8) kabergolin, 8'inin (%12,7) levotiroksin, 1'inin (%1,6) drospirenon+etinil estradiol, 1'inin (%1,6) bromokriptin, 1'inin (%1,6) didrogesteron, 1'inin (%1,6) kolşisin kullandığı bulundu. 7 hastanın (%11,1) birden fazla ilaç kullandığı görüldü. Yalnızca progesteron preparatı kullanan hasta infertilite nedeniyle, östrojen ve progesteron kombine preparatı kullanan hastalar ise kontrasepsiyon amacıyla kullanmaktaydılar.

Tablo 12. HG ve KG arasında kilo, boy, VKİ değerlerinin karşılaştırılması

	HG		KG		t	p
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
KİLO (kg)	61,00	9,07	59,80	8,36	0,743	0,459
BOY (m)	1,65	,08	1,67	,07	-1,195	0,234
VKİ (kg/m ²)	22,25	1,96	21,38	1,89	2,451	0,016

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi.

Bağımsız gruplar t testine göre hasta grubu vakaların VKİ ortalamalarının kontrol grubu vakaların VKİ ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (t=2,451, p=0,016) bulundu.

Tablo 13. HG ve KG arasında biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

	HG		KG		Analiz	p
	Ort./Med.	SS./%25-75	Ort./Med.	SS./%25-75		
Glu (mg/dL)	88,15	7,80	86,62	6,66	t=1,139	0,257
İnsülin (Mu/L)	7,90	5,40-11,50	6,60	4,30-8,40	Z=-2,738	0,006
T.Kol (mg/dL)	177,37	34,39	164,32	26,42	t=2,285	0,024
HDL (mg/dL)	56,40	13,75	61,14	17,07	t=-1,671	0,097
LDL (mg/dL)	101,11	30,70	88,35	19,41	t=2,655	0,009
TG (mg/dL)	81,00	63,00-111,60	65,00	49,80-90,70	Z=-2,242	0,025
Kre (mg/dL)	0,71	0,67-0,81	0,66	0,60-,74	Z=-2,718	0,007
ALT (U/L)	13,00	11,00-19,00	12,00	9,00-16,30	Z=-1,608	0,108
WBC (uL)	7403,02	1977,09	7036,18	1727,82	t=1,066	0,289
PRL (µg/L)	53,00	31,50-66,50	15,00	11,60-18,10	Z=-9,271	<0,001
TSH (mU/L)	2,19	1,69-2,97	1,64	1,28-2,38	Z=-3,081	0,002

Mann Whitney U testine göre hasta grubu vakaların insülin, TG, kreatinin, TSH medyan değerleri kontrol grubu vakaların insülin ($Z=-2,738$, $p=0,006$), TG ($Z=-2,242$, $p=0,025$), kreatinin ($Z=-2,718$, $p=0,007$), TSH ($Z=-3,081$, $p=0,002$) medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksektir.

Bağımsız Gruplar t testine göre hasta grubu vakaların LDL ve total kolesterol ortalamalarının kontrol grubu vakaların LDL ($t=2,655$, $p=0,009$) ve total kolesterol ($Z=2,285$ $p=0,024$) ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 14. HG ve KG arasında PAİ değerlerinin karşılaştırılması

	HG		KG		t	p
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
PAİ	0,19	0,31	0,07	0,24	2,42	0,017

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi.

Bağımsız Gruplar t testine göre hasta grubu vakaların PAİ ortalamalarının kontrol grubu vakaların PAİ ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($t=2,42$, $p=0,017$) görülmüştür.

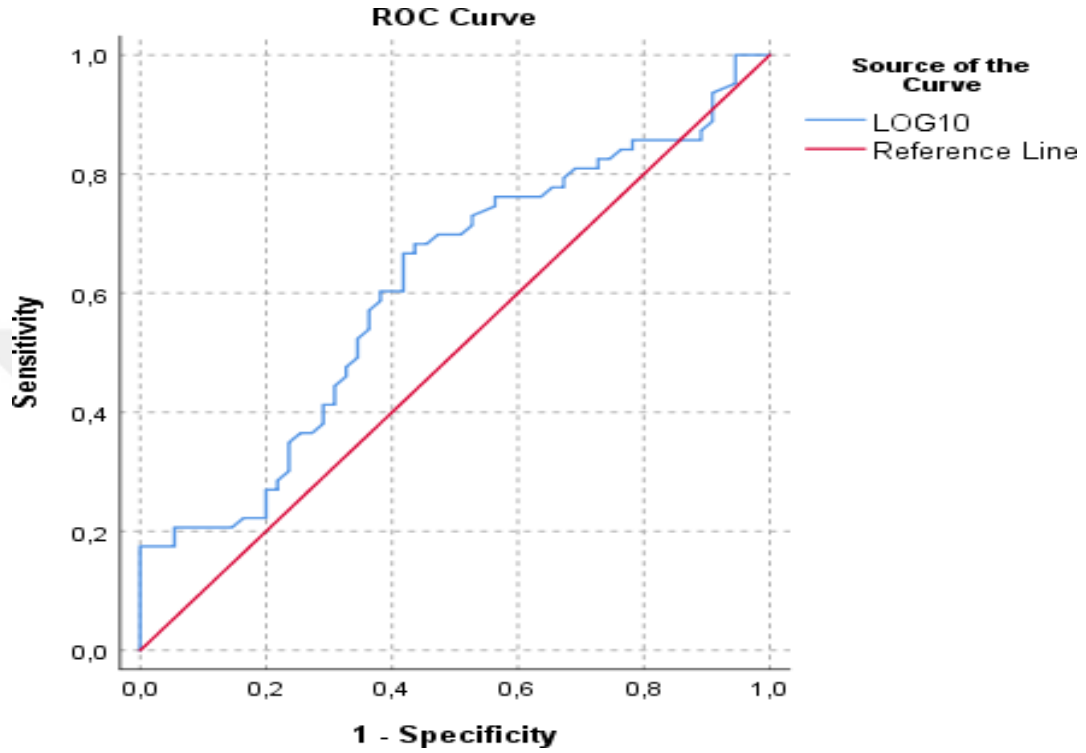
Tablo 15. HG ve KG vakalarının PAİ değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi

		HG PAİ	KG PAİ
Yaş	r	0,382	0,024
	p	0,002a	0,859a
KİLO (kg)	r	0,317	0,287
	p	0,011a	0,034a
BOY (m)	r	0,186	0,159
	p	0,143a	0,245a
VKİ (kg/m ²)	r	0,318	0,279
	p	0,011a	0,039a
Glu (mg/dL)	r	0,033	-0,059
	p	0,798a	0,671a
İnsülin (Mu/L)	r	0,241	0,064
	p	0,057b	0,641b
T.Kol (mg/dL)	r	0,441	0,002
	p	<0,001a	0,986a
LDL (mg/dL)	r	0,427	0,343
	p	<0,001a	0,010a
Kre (mg/dL)	r	0,071	0,171
	p	0,581b	0,213b
ALT (U/L)	r	0,412	0,277
	p	0,001b	0,041b
WBC (uL)	r	0,326	0,291
	p	0,009a	0,031a
PRL (µg/L)	r	-0,060	0,118
	p	0,641b	0,389b
TSH (mU/L)	r	0,074	0,074
	p	0,565b	0,592b

a=Pearson Korelasyon Analizi, *b*=Spearman Korelasyon Analizi

Pearson Korelasyon Analizine göre hasta grubundaki vakaların PAİ değerleri ile yaş ($r=0,382$, $p=0,002$), kilo ($r=0,317$, $p=0,011$), VKİ ($r=0,318$, $p=0,011$), total kolesterol ($r=0,441$, $p<0,001$), LDL ($r=0,427$, $p<0,001$), WBC ($r=0,326$, $p=0,009$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon mevcuttur. Kontrol grubundaki vakaların ise PAİ değerleri ile kilo ($r=0,287$, $p=0,034$), VKİ ($r=0,279$, $p=0,039$), LDL ($r=0,343$, $p=0,010$), WBC ($r=0,291$, $p=0,031$) değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon mevcuttur.

Spearman Korelasyon Analizine göre hem hasta grubundaki vakaların hem de kontrol grubundaki vakaların PAİ değerleri ile ALT değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. (Hasta grubu $r=0,412$, $p=0,001$, kontrol grubu $r=0,277$ $p=0,041$)



Grafik 1. HG ve KG arasında yapılan LOG10(PAİ) kesme puanı

Tablo 16. ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

Test Sonuç Değişkeni	Alan	SE	p	CI%95	
				AL	ÜL
LOG10 (PAİ)	,611	,052	,034	,509	,713

h=Standart hata, GA=Güven Aralığı, AL=Alt limit, ÜL=Üst Limit.

Tablo 17. PAİ için kesme puanı sensitivite ve spesifisitesi

Kesme Puanı	Sensitivite	Spesifisite
0,1334	0,603	0,618

ROC analizine göre eğri üzerinde olan alanın %61 olduğu ($p=0,034$, $AL=0,509-0,713$), hasta grubunu kontrol grubundan ayırt etmek için hesaplanan

kesme puanın 0,13 olduğu, buna ek olarak duyarlılık (0,603) ve özgünlük (0,618) değerlerinin düşük olduğu bulundu.

Tablo 18. HG ve KG arasında HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

	HG		KG		t	p
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
HOMA-IR	1,91	1,01	1,40	0,60	3,28	0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi.

Hasta grubu vakaların HOMA-IR ortalamaları, kontrol grubu vakaların HOMA-IR ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksektir. (t=3,28, p=0,001)

Tablo 19. HG ve KG vakalarının HOMA-IR değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi

		HG HOMA-IR	KG HOMA-IR
Yaş	r	-0,235	-0,068
	p	0,064a	0,621a
Kilo (kg)	r	0,153	0,179
	p	0,231a	0,192a
Boy (m)	r	0,147	-0,011
	p	0,252a	0,935a
VKİ (kg/m ²)	r	0,110	0,309
	p	0,392a	0,022a
TG (mg/dL)	r	0,199	0,059
	p	0,118b	0,668b
HDL (mg/dL)	r	-0,209	-0,069
	p	0,101a	0,617a
T.Kol (mg/dL)	r	-0,188	-0,138
	p	0,140a	0,314a
LDL (mg/dL)	r	-0,146	-0,136
	p	0,254a	0,322a
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,242	-0,175
	p	0,056b	0,202b
ALT (U/L)	r	0,305	0,046
	p	0,015b	0,736b
WBC (uL)	r	0,100	-0,068
	p	0,435a	0,620a
PRL (µg/L)	r	0,046	-0,042
	p	0,723b	0,758b
TSH (mU/L)	r	-0,005	-0,046
	p	0,969b	0,739b
PAİ	r	0,164	0,051
	p	0,198a	0,710a

a=Pearson Korelasyon Analizi, b=Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizine göre hasta grubundaki vakaların HOMA-IR değerleri ve ALT değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon mevcuttur. (r=0,305, p=0,015)

Pearson Korelasyon Analizine göre kontrol grubundaki vakaların HOMA-IR değerleri ile VKİ değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r=0,309$, $p=0,022$)

Tablo 20. HG ve KG vakaların PRL değerlerinin yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya parametreleri ile ilişkisi

		HG PRL	KG PRL
Yaş	rho	0,221	0,118
	p	0,082	0,389
Kilo (kg)	rho	-0,174	-0,083
	p	0,173	0,547
Boy(m)	rho	-0,107	-0,184
	p	0,405	0,180
VKİ (kg/m ²)	rho	-0,068	0,064
	p	0,595	0,641
Glukoz (mg/dL)	rho	0,058	-0,068
	p	0,653	0,624
İnsülin (mU/L)	rho	0,041	0,001
	p	0,748	0,996
T.Kol (mg/dL)	rho	-0,100	-0,010
	p	0,436	0,944
HDL (mg/dL)	rho	-0,090	0,273*
	p	0,482	0,044
LDL (mg/dL)	rho	0,009	-0,202
	p	0,946	0,139
TG (mg/dL)	rho	-0,110	-0,276*
	p	0,392	0,042
Kreatinin (mg/dL)	rho	-0,222	-0,340*
	p	0,081	0,011
ALT (U/L)	rho	-0,236	-0,320*
	p	0,063	0,017
WBC (uL)	rho	0,108	0,086
	p	0,400	0,532
TSH (mU/L)	rho	-0,220	-0,030
	p	0,084	0,830

rho=Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman Korelasyon Analizine göre kontrol grubundaki vakaların PRL değerleri ile HDL değerleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu ($r=0,273$, $p=0,044$), PRL değerleri ile TG ($r=-0,276$, $p=0,042$), kreatinin ($r=-0,340$, $p=0,011$), ALT ($r=-0,320$, $p=0,017$) değerleri arasında ise anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hiperprolaktinemili bireylerde vücut kitle indeksi, trigliserid, total kolesterol, LDL, HOMA-IR, serum insülin düzeyi ve PAİ sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Yine her iki grubun boy ve kilo değerleri incelendiğinde hasta grubunun daha kilolu ve kısa olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Buna karşın hasta grubunda vücut kitle indeksi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Prolaktinin kilo alımı yönünde etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olup bu sonuç önceki çalışmaları destekler niteliktedir[1, 127, 161-163]. Yol açtığı yağ oranında artış ve kilo alımı, bu bireyleri abdominal obezite ile tetiklendiği bilinen metabolik sendrom açısından daha riskli hale getirmektedir.

Hiperprolaktinemi hastalarında kilo alımının muhtemel patofizyolojik mekanizmaları dopaminerjik tonda düşüş[1, 77, 98, 164], leptin direnci[1, 165, 166], adiponektin seviyelerinde azalma[104], hipotalamik basıncın artması[128] veya hipogonadizm[167] olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaklaşık yarısının hipofiz adenomuna sekonder hiperprolaktinemi olduğu göz önüne alındığında bu patofizyolojilerden biri veya birkaçının beraber etken olduğu söylenebilir.

Buna karşılık VKİ veya alınan kilo miktarının prolaktin yüksekliğiyle doğrusal bir ilişkisi olduğuna dair veri yoktur. Dos Santos Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktin seviyesi yüksekliğiyle VKİ arasında korelasyon bulunmamıştır[168]. Hiperprolaktineminin tedavisi sonrası kilo kaybı, ne başlangıç prolaktin seviyesinin yüksekliğiyle ne de tedavi sonrası değişen prolaktin seviyesiyle orantılı değildir[127]. Kilo kaybı miktarına etki eden mekanizmalar henüz tamamen aydınlatılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda serum prolaktin seviyeleriyle insülin, HOMA-IR veya lipid profili arasında da korelasyon bulunmamıştır[168]. Aydın ve arkadaşlarının 58 PKOS'lu hastayı sağlıklı kontrollerle kıyasladıkları bir çalışmada hasta grubunda prolaktin ile TG, LDL ve insülin arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur[169]. Çalışmamızda da prolaktin ile kilo, VKİ, glukoz, insülin, total kolesterol, LDL, PAİ

arasında korelasyon görülmemiştir. Bu durum bu moleküllerin birbirleriyle kompleks ilişkisinin bir sonucu olabilir.

Çalışmamızda serum insülin seviyesinin kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunması prolaktinin glukoz metabolizmasını negatif yönde etkileyerek insülin direncine yol açtığını desteklemektedir. Kronik hiperprolaktineminin insanlarda insülin sekresyonunda bozukluğa yol açarak postprandial insülin salgısını ve glukoz insülin yanıtını artırdığı çalışmalarca tanımlanmıştır[170-172]. Prolaktin fazlalığının farklı serilerde %23-50 arasında değişmekle birlikte hastaların yaklaşık üçte birinde metabolik sendroma yol açtığı bilinmektedir[117]. Dopamin agonistleriyle değişik sürelerde tedavinin metabolik sendrom prevalansında düşüşe yol açtığı bulunmuştur. Dopamin agonistlerinin prolaktin düşüşü sağlaması ve buna bağlı olarak glukoz-insülinemik profili düzeltmesinin yanında direkt glukoz metabolizması üzerinde de etki göstermesi halen araştırılan bir konudur. Hiperprolaktinemiye bağlı bozulan glukoz metabolizmasının getirdiği sonuçlar bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, akselere ateroskleroz veya metabolik sendrom gibi çok sayıda metabolik problemin habercisi olabilmektedir.

Çalışmamızda hiperprolaktineminin trigliserid ve LDL gibi aterojenik özellikleri olan lipid moleküllerini artırdığı gözlemlenmiştir. Ling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; prolaktin, yağ dokuda lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya neden olarak trigliserid seviyesinde artışa yol açmaktadır [173]. Pala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hiperprolaktinematik hastalarda LDL ve TG kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuş, 6 aylık kabergolin tedavisi sonrası total kolesterol, LDL ve TG’de düzelme görülmüştür[2]. Hiperprolaktineminin dislipidemiye neden olduğu muhtemel diğer mekanizmalar hipogonadizme yol açması, makroprolaktinomalardan kaynaklandığı bazı vakalarda büyüme hormonu sekresyonunda bozulmaya yol açması[172] veya kilo alımı ile obeziteye yol açmasıdır[174].

Aterojenik lipid moleküllerin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık oluşumunda yarattığı riskler iyi bilinmektedir. Kardiyovasküler risk altındaki bireylerde LDL düzeylerinin sıkı kontrol altında tutulması hem primer hem sekonder korumada önemli bir yere sahiptir[175]. Birçok epidemiyolojik ve randomize

kontrollü çalışmada plazma LDL düzeyindeki değişikliklerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile doğrusal bir ilişkisi olduğu ortaya konmuştur[176-182]. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinde azalmanın LDL düzeyindeki düşüş ile doğru orantılı olduğu görülmüştür[183-185]. Prolaktinin reseptör düzeyinde aterojenik lipidlerin artışına zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda prolaktin antagonisti (Del1-9-G129R-hPRL) ile prolaktin reseptör sinyali azaltığında LDL, VLDL ve total kolesterolde azalma gözlenmiş, HDL düzeyinde değişiklik olmamıştır[186]. Hiperprolaktineminin neden olduğu dislipideminin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişimi patogenezinde yer alması olasıdır.

Hasta grubunda PAİ değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Hiperprolaktineminin neden olduğu PAİ yüksekliği, yarattığı insülin direnci ve dislipidemik etkilerine bağlı olabilir. PAİ ve metabolik sendrom ilişkisini açıklayan birçok çalışma mevcuttur. Dağ ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada obez adölesanlarda PAİ, HOMA-IR, insülin seviyesi, insülin direnci, ve vücut kitle indeksinin doğru orantılı olduğu görülmüştür[187]. Temelde insülin direnci ve hiperinsülinemi zemininde gelişen tip 2 DM'de, insülin eksikliğine bağlı gelişen tip 1 DM'ye kıyasla PAİ değeri daha yüksek saptanmış olup[188] bu çalışmadan PAİ değerinin insülin direnciyle pozitif ilişkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Metabolik sendroma sahip kadınların ağırlıkları, VKİ, bel çevreleri, kalça çevreleri, açlık insülin, HOMA indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, trigliserid, leptin seviyeleri ile PAİ değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur[189]. Kammar- Garcia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PAİ > 0.21 değerinin hiperkolesterolemi, miks hiperlipidemi, hiperürisemi ve metabolik sendrom ile kuvvetli ilişkili olduğu görülmüştür[190]. Bu kanıtların ışığında hiperprolaktinemili bireylerde PAİ yüksekliğinin metabolik sendrom riskini yansıtabileceği düşünülmektedir.

Hasta grubunda PAİ değerinin yaş ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Trigliseridlerin yaşlanma ile yükselme eğiliminde olduğu, erkeklerde 50-59 yaşlarında, kadınlarda 60-69 yaşlarında maksimum düzeye ulaştığı bilinmektedir[191]. HDL düzeyleri yaşlanma ile birlikte farklılık göstermemektedir[192]. Buna ek olarak apolipoprotein B yaşlanma ile birlikte

progresif artmaktadır. LDL kolesterolün artışı da bu durum ile ilişkilidir. Hasta grubunda PAİ değerinin yaş ile birlikte artması hem yaşlanma hem hiperprolaktineminin getirdiği dislipideminin sinerjistik etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Metabolik sendrom prevelansının da yaş ile birlikte arttığı bilindiğinden bu paralellik hiperprolaktinemi hastalarında PAİ'nin değerlendirme amacıyla kullanılabileceğini desteklemektedir.

PAİ hem hasta hem kontrol grubunda kilo, VKİ ve LDL ile de korele bulunmuştur. Kilo artışı ve adipogenezin aterojenik lipidler üzerinde negatif etkisi bilinmektedir. Adipoz dokudan salgılanan adiponektinin antiaterojenik ve antidiyabetik etkileri bulunmaktadır. Adiponektin enerji sarfını indükleyerek kilo kaybı yaratır; kaslarda glukoz harcanımı, kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder, glukonejenezini inhibe eder. Visseral beyaz adipoz doku artıp yağ hücreleri hipertrofiye olduğunda adiponektin azalır. Adipoz dokudan salgılanan bir başka molekül olan leptin de termoregülatuar yanıtı düzenleyerek enerji metabolizmasında görev alır[193]. Termogenezis yoluyla besin alımından bağımsız şekilde kilo kaybını stimüle eder[194]. Leptin sinyalleri hipotalamusa ulaştığında oroksijenik ile anoreksijenik peptidlerin dengeleri düzenlenir, bu sayede besin alımı azaltılır ve enerji harcanımı artar[195]. Kilo artışıyla adipoz dokudan salgılanan bu moleküllerin dengelerinin değişmesiyle enerji harcanımı ve lipidlerin seviyelerinde değişiklikler görülmektedir. Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezite ve PAİ arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmış, PAİ'nin obeziteyi değerlendirme konusunda kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir[196]. Çalışmamızda hasta grubunda PAİ ile kilo, VKİ ve LDL ilişkisi kontrol grubuna kıyasla daha güçlü bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi hiperprolaktineminin kilo ve enerji metabolizmasına daha önce bahsedilen negatif etkileridir.

Hasta grubunda PAİ ile total kolesterol arasında da pozitif korelasyon mevcuttur. Hiperprolaktineminin trigliserid ve LDL üzerinde etkileri iyi bilinirken HDL üzerindeki etkileri konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Heshmati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hiperprolaktinematik bireylerde HDL kontrollere kıyasla düşük saptanmıştır[106]. 15 hiperprolaktinematik hastanın dahil edildiği küçük bir randomize kontrollü çalışmada ise bu kişilerde kontrollere kıyasla HDL

düşüklüğü görülmemiş ve kabergolin tedavisi sonrası HDL düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır[25]. Bizim çalışmamızda da hiperprolaktinematik hastalarla sağlıklı kontroller arasında HDL düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda prolaktinin trigliserid düzeyinde artışa neden olması ile HDL düzeyi üzerinde etkisinin olmaması total kolesterol düzeyinde pozitif korelasyona yol açmış olabilir.

PAİ, çalışmamızda gerek hasta gerek kontrol grubunda glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri ile korelasyon göstermemiştir. PAİ ve gluko-insulinematik parametrelerin ilişkisi halen tartışmalıdır. Obez adölesanlarda HOMA-IR ve PAİ değerleri sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek saptanmış olmakla birlikte PAİ ve HOMA-IR arasında bir korelasyon bulunmamıştır[187]. PAİ, insülin direncini değerlendirmede tek başına güvenilir bulunmamıştır, HOMA-IR ve QUICKI gibi parametrelerle beraber kullanılarak insülin direncinin dışlanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir[197]. Bu konuda farklı görüşler de mevcuttur. Diyabetik olmayan bireyler ile prediyabet ve diyabetes mellitus tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada PAİ, sistolik ve diastolik kan basınçları, açlık plazma glukozu, HbA1c ve 2. saat plazma glukozu ile güçlü derecede ilişkili bulunmuştur. PAİ değerinin diyabet ve metabolik sendrom parametreleriyle önemli bağlantısından ötürü prediyabetik ve diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirme amacıyla kullanılması önerilmektedir[198]. PAİ ile hesaplanan kardiyovasküler risk $HOMA-IR \geq 2.5$ olan kişilerde $HOMA-IR < 2.5$ olan kişilere kıyasla yaklaşık 5.6 katına çıkmaktadır[199]. PAİ değerinin metabolik sendromun komponentlerinden biri olan bel çevresiyle ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüş ve bel çevresinde artışın PAİ değerinde %20.8 yükselmeye yol açtığı saptanmıştır. Bu kanıtlara dayanarak PAİ değeri ile insülin direnci parametrelerinin beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Prolaktinin premenopozal ve postmenopozal kadınlarda endotelyal disfonksiyonda rolü olduğu bilinmektedir. Georgiopoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktin sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği ile arteriyel sertlikle ilişkili bulunmuştur[151]. Dopamin agonisti ile tedavi edilen prolaktinoma hastalarında HDL düzeylerinin arttığı, TG düzeylerinin, karotid intima media

kalınlığının, CRP ve homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Dopamin agonisti tedavisinin kesilmesi vasküler parametrelerde negatif değişiklikler ve plazma fibrinojen düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu bağlamda hiperprolaktinematik kişilerin inflamasyon, aterojenik lipidlerde artış, vasküler endotelyal disfonksiyon gibi durumların sinerjistik etkisiyle aterosklerotik kalp hastalığına yakalanma riskinin daha fazla olduğunu, hiperprolaktineminin düzeltilmesi halinde de bu riskte azalma olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da PAİ ve ALT düzeyleri arasında anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde yapılan bir çalışmada, PAİ ile VKİ, bel çevresi, ALT ve lipid profili arasında pozitif korelasyon saptanmış olup tüm katılımcılar değerlendirildiğinde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını predikte etmede en anlamlı parametrenin PAİ olduğu görülmüştür[200]. Dong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PAİ obez olmayan hastalarda da NAFLD ile pozitif korele bulunmuş olup NAFLD için bağımsız bir risk faktörüdür[201]. İnsülin direnci ile VKİ, bel çevresi, lipid profili ve NAFLD arasında olan ilişki hasta grubunda HOMA-IR ile ALT arasında bulunan pozitif korelasyonu da açıklamaktadır. Bu bulgular göz önüne alındığında hiperprolaktinematik hastalarda NAFLD sıklığının artacağı öngörülebilmektedir.

Hasta grubunda daha güçlü bir ilişki olmak üzere her iki grupta da PAİ ve WBC arasında anlamlı seviyede korelasyon mevcuttur. İnflamasyon ile PAİ ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, akut pankreatit hastalarında PAİ ile WBC ve CRP arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Bu popülasyonda PAİ ile hastalık şiddeti de korele saptanmıştır[202]. İnflamatuvar parametrelerle PAİ ve kardiyovasküler sağlık ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada WBC ve CRP parametrelerinden oluşan inflamatuvar skor, PAİ ve kardiyovasküler sağlık skoru arasında önemli derecede negatif korelasyon bulunmuştur. İnflamatuvar skor azaldıkça kardiyovasküler sağlık skoru artmaktadır[203]. Hipertansif bireylerde asemptomatik organ hasarına etki eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada ortalama sistemik immün-enflamasyon indeksi (trombosit sayısı X nötrofil sayısı/lenfosit sayısı) ve PAİ düzeyleri asemptomatik organ hasarı gelişmiş hastalarda daha yüksek görülmüştür. Artan sistemik immün-enflamasyon indeksi ve

PAİ asemptomatik organ hasarının bağımsız prediktörüdür[204]. Prolaktinin immün sistem üzerinde lenfosit sağkalımı ve proliferasyonunu stimülasyonu, otoantikörlerin negatif seçiliminin inhibe edilmesi, antikor üretiminin artırılması gibi etkileri mevcuttur. İmmün hücrelerin çoğu prolaktin reseptörü eksprese eder. Prolaktinin reseptörüne bağlandığı makrofajlarda IFN gama, IL-1 β , IL-12, makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α), monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1) ve IFN-gama-indüklenilir protein-10 (IP-10) gibi inflamatuvar moleküller ile reaktif oksijen türlerinin sekresyonu artar. Çalışmamızda hasta grubunda PAİ ile WBC arasında daha güçlü anlamlı korelasyon bulunması prolaktinin bu pro-inflamatuvar etkilerinin bir yansıması olabilir.

Hasta grubunu kontrol grubundan ayırt etmek için PAİ değeri 0,13 hesaplanmış olup bu değer literatürde kabul gören PAİ düşük ve orta risk sınırına (0,11) oldukça yakındır. Bununla birlikte sensitivite %60 ve spesifisite %61 olup düşüktür.

Dopamin agonistleri ile uygunsuz yüksek dozda tedavinin bir sonucu olarak hipoprolaktinemi görülebilir. Bu durum genellikle asemptomatiktir[205]. Çoğunlukla tek klinik bulgu doğum sonrasında laktasyonun olmamasıdır[206]. Bununla birlikte seksüel disfonksiyonu olan erkekler ile yapılan bir çalışmada prolaktin konsantrasyonları en düşük çeyrek dilimde olanlarda metabolik sendrom prevelansının daha fazla olduğu görülmüştür[207]. Krysiak ve arkadaşlarının[208] yaptığı bir çalışmada prolaktin eksikliği olan genç kadınlarda metabolik etkileri de olduğu bilinen testosteron üretiminin de azaldığı bulunmuştur. Hipofizer yetmezliği olan hastalarda (özellikle kadınlar) glukokortikoidler, seks steroidleri, levotiroksin ve bazen büyüme hormonu ile tedavi edilmelerine karşın esas olarak kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklara bağlanan artmış mortalite görülmektedir[209]. Statin tedavisinin normal ve düşük prolaktin düzeylerinde metabolik etkilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada hipoprolaktinematik kişilerde total testosteron daha düşük, insülin direnci, hs-CRP ile fibrinojen seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Atorvastatin tüm gruplarda LDL ve hs-CRP düzeylerini düşürse de bu etkisi hipoprolaktinematik olan grupta daha azdır[210]. Çalışmamızda da kontrol grubunda prolaktin ile TG negatif korele, HDL pozitif korele bulunmuştur. Bu durum düşük

prolaktin seviyelerinin de aterojenik lipidlerin artışına neden olarak metabolik komplikasyonlara yol açabileceğini desteklemektedir. Ayrıca normal sınırlarda prolaktinin ALT ile de negatif korele bulunması, düşük prolaktin seviyesinin yol açtığı insülin direnci ve dislipidemiyle NAFLD gelişimini yansıtır olabilir. Çalışmamızda sadece hiperprolaktinematik hastaların değil normoprolaktinematik hastaların da prolaktin seviyesi düştükçe metabolik risklere maruz kalabileceği saptanması güncel literatür verileriyle örtüşmektedir.

Çalışmamızın hiperprolaktinemisinin VKİ, LDL, TG, HOMA-IR yüksekliği ile olan ilişkisine dair bulguları da literatürle uyumaktadır. Yine PAİ ile kilo, VKİ, LDL, ALT ve WBC arasında saptanan pozitif korelasyon pro-aterojenik lipidlerin adipoz doku ile çok yönlü ilişkisine, subklinik inflamasyona neden olmalarına ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıyla olan bağlantılarına dair güncel kanıtları desteklemektedir. Bu klinik durumların metabolik sendrom patogeneğinde de yer aldığı göz önüne alındığında PAİ değerinin klinik kullanımda anlamlı veriler sağlayacağı düşünülmektedir.

PAİ özellikle kardiyovasküler risk konusunda kullanılan bir parametre olup hiperprolaktinemi hastalarında metabolik sendromu predikte etmek amacıyla kullanıldığı bir literatüre rastlanmamıştır. Çalışmamızda hiperprolaktinematik hastalarda PAİ değerinin anlamlı yüksek saptanması güncel literatüre uyumlu bir katkı olmuştur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendromun hem moleküler hem klinik komponentleri kompleks ilişkilerle birçok noktada kesişmektedir. Hiperprolaktinemi hakkında bilinen güncel kanıtların ışığında hem kardiyovasküler riskin hem metabolik sendrom riskinin sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Her iki durumu da predikte edebilecek bir parametrenin kullanılması bu hastaların daha doğru ve hızlı değerlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

Önceki araştırmalara benzer olarak bizim araştırmamızda da hiperprolaktinematik kişilerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkan insülin, VKİ, LDL, PAİ gibi parametrelerle prolaktin düzeyi arasında korelasyon bulunmaması prolaktinin bazı etkilerini in vitro ölçülemeyen alt tipleri veya reseptör düzeyinde

ekspresyon deęiřiklięi gibi farklı yollar ile gerçekleřtirdięini dūřündürmektedir. Bu konuda daha fazla arařtırmaya ihtiyaç vardır.

Kronik bōbrek hastalığı, hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı gibi sistemik hastalıklarda prolaktin dūzeyinin etkilenebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen hasta ve kontrol gruplarının tamamında TSH ve kreatinin değerleri normal sınırlarda olmakla birlikte bu parametreler hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yūksək saptanmıştır. Hasta grubunda hipotiroidi tanılı ancak levotiroksin ile ōtiroid durumunda olan 8 hastanın yer alması veya TRH uyarısının artışı bunun sebebi olabilir. Hasta ve kontrol grubunda hiçbir bireyin kronik bōbrek hastalığına sahip olmadığı gōz ōnūne alındığında kreatinin anlamlı yūksəklięi eldeki verilerle açıklanamamaktadır.

Çağımızın sorunu obezite bir halk sağlığı tehdidi olarak gōrūlmekte ve obezitenin yol açtığı metabolik problemler git gide artmaktadır. Hiperprolaktineminin de glukoz ve yaę metabolizmasında negatif etkileri nedeniyle bu sorunun būyūmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu durum, hiperprolaktinemi hastalarında hızlı ve doğru değerlendirme sağlayabilecek parametreler elde etme yolunda çalışmalar yapılmasını gerekli kılmıştır. Glukoz, insūlin, HbA1c, HOMA-IR gibi parametreler bu kişilerde glukoz-insulinemik profili değerlendirme amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Lipid profilini değerlendirme amacıyla ise TG, LDL, HDL, apolipoproteinler gibi molekūller kullanılmakla birlikte, tek başlarına değerlendirmek yerine oranlamalarının kullanılmasının kardiyovaskūler risk konusunda daha aydınlatıcı olduğu bilinmektedir. PAİ ile diğer parametrelerin birlikte kullanımı ile bu kişilerde hem kardiyovaskūler riski hem de bozulmuş glukoz metabolizmasının getirdiği riski belirlemede daha kesin sonuçlar elde edilebilecektir.

Çalıřmamızın hiperprolaktinematik hasta popūlasyonunda PAİ ile metabolik sendrom riski deęerlendirme konusunda literatūrde ilk olması, hasta ve kontrol gruplarının sayıca yeterli, yař ve cinsiyet yōnūnden anlamlı farklılık tařımaması ōzellikleriyle gūlū olduęunu dūřünmekteyiz. Ancak çalıřmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hiperprolaktinematik hastalarda kreatinin seviyelerinin saęlıklı popūlasyona kıyasla anlamlı yūksək bulunması ōrneklemin bu parametre için kūlū

olmasından ötürü olabilir. Bu parametrenin daha detaylı araştırılması için dizaynı ona göre yapılmış ve daha büyük örneklem içeren bir araştırmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak retrospektif bir çalışma olduğundan metabolik sendrom komponentlerinden olan bel çevresi ve sistolik ile diyastolik kan basınçları mevcut verilerden elde edilemediğinden bu parametrelerin bulgulara katkısı incelenememiştir. Ayrıca incelenen klinik durumlarla yakından ilişkili olan sigara içiciliği de yine verilerden elde edilemediğinden çalışmaya değişken olarak dahil edilememiştir. Hasta grubunda bazı bireylerin ankilozan spondilit, ailesel Akdeniz ateşi gibi inflamasyonla seyreden bazı hastalıklarının bulunması da hiperprolaktinematik bireylerde özellikle PAİ ile inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiperprolaktinematik hastalarda glukoz ve yağ metabolizmasına ilişkin sık değerlendirilen VKİ, LDL, TG, PAİ, HOMA-IR gibi parametreler sağlıklı popülasyona kıyasla daha kötü sonuçlanmıştır. Bu bulgular hiperprolaktinematik hastaların kardiyovasküler ve metabolik sendrom bakımından daha riskli olduklarına işaret etmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar dünya ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Metabolik sendromun ise artan obeziteye bağlı sıklaştığı ve kardiyovasküler hastalıklar dahil mortalite ve morbiditelere yol açtığı bilinmektedir. Lipid profili taramaları yaş ve risk faktörleri ile ek hastalıklara göre sıklığı değişken olmakla birlikte rutin yapılmakta ve ayaktan hasta takibi sırasında en sık ve kolay bakılan parametrelerin başında gelmektedir. Tedavi yaklaşımlarını belirleyebilmek adına farklı risk grupları belirlenmiş olup lipid hedefleri de risk grubuna göre değişmektedir. Hiperprolaktinematik bireylerde artan kardiyovasküler ve metabolik riskler bu taramaların sıklığının artırılması veya eşik değerlerin değiştirilmesi konusunda motive edici bir faktör olabilir. Bu hastaların değerlendirilmesi sırasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler, sistolik ve diyastolik kan basınçları, serumda lipid ve gluko-insulinemik profil ile birlikte PAİ değerinin de göz önüne alınması daha doğru ve hızlı değerlendirmeye yardımcı olabilir. Böylece bu bireylerde metabolik sendrom riski azaltımına yönelik adımların daha erken süreçte atılması ve bu hastalıkların neden olduğu mortalite ve morbiditelerin sıklığının azaltılması hedeflenebilir.

Hipofiz adenomu olmayan asemptomatik hiperprolaktinemi hastalarının tedavisiz takip yerine, metabolik ve kardiyovasküler risk azaltımı için normoprolaktinemiye sağlamak amacıyla tedavi edilmesi düşünülebilir.

Hipoprolaktineminin yol açtığı metabolik bozukluklardan ötürü dopamin agonist ile agresif tedaviden kaçınılması, prolaktinin normal aralığın orta düzeyinde tutulması önerilebilir.

Bu konularda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Doknic, M., et al., *Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine*. Eur J Endocrinol, 2002. 147(1): p. 77-84.
2. Pala, N.A., et al., *Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline*. Diabetol Metab Syndr, 2015. 7: p. 99.
3. Kanazawa, M., et al., *Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania*. World Rev Nutr Diet, 2005. 94: p. 1-12.
4. Landgraf, R., et al., *Prolactin: a diabetogenic hormone*. Diabetologia, 1977. 13(2): p. 99-104.
5. Derneği, T.E.v.M., *Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2016.
6. Owerbach, D., et al., *The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans*. Science, 1981. 212(4496): p. 815-6.
7. Cooke, N.E., et al., *Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons*. J Biol Chem, 1981. 256(8): p. 4007-16.
8. Derneği, T.E.v.M., *Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2022.
9. Freeman, M.E., et al., *Prolactin: structure, function, and regulation of secretion*. Physiol Rev, 2000. 80(4): p. 1523-631.
10. Nagano, M. and P.A. Kelly, *Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction*. J Biol Chem, 1994. 269(18): p. 13337-45.
11. Carlson, H.E., *Prolactin stimulation by protein is mediated by amino acids in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. 69(1): p. 7-14.
12. Bridges, R.S., et al., *Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I*. Endocrinology, 1997. 138(2): p. 756-63.
13. Franchimont, P., et al., *Prolactin levels during the menstrual cycle*. Clin Endocrinol (Oxf), 1976. 5(6): p. 643-50.
14. Kuranaga, E., et al., *Fas/Fas ligand system in prolactin-induced apoptosis in rat corpus luteum: possible role of luteal immune cells*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. 260(1): p. 167-73.
15. Bole-Feysot, C., et al., *Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice*. Endocr Rev, 1998. 19(3): p. 225-68.

16. Naef, L. and B. Woodside, *Prolactin/Leptin interactions in the control of food intake in rats*. Endocrinology, 2007. 148(12): p. 5977-83.
17. Georgescu, T., et al., *The Prolactin Family of Hormones as Regulators of Maternal Mood and Behavior*. Front Glob Womens Health, 2021. 2: p. 767467.
18. Buskila, D. and Y. Shoenfeld, *Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases*. Isr J Med Sci, 1996. 32(1): p. 23-7.
19. DeVito, W.J., et al., *Prolactin-stimulated mitogenesis of cultured astrocytes*. Endocrinology, 1992. 130(5): p. 2549-56.
20. BH, *Prolactin and osmoregulation*. Am Zool, 1975. 15(937): p. 49.
21. Struman, I., et al., *Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(4): p. 1246-51.
22. Clapp, C., et al., *The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis*. Endocrinology, 1993. 133(3): p. 1292-9.
23. Koçak, T. and N. Tek, *OSTEOKALSİN VE ENERJİ METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ*. 2021.
24. Colao, A., et al., *Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 52(3): p. 319-27.
25. Serri, O., et al., *The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64(4): p. 366-70.
26. Sebanti, G., *Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion*. 1998, Grossman A, ed. Clinical Endocrinology: Oxford, UK. p. 138-147.
27. Mancini, T., F.F. Casanueva, and A. Giustina, *Hyperprolactinemia and prolactinomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37(1): p. 67-99, viii.
28. Veldhuis, J.D., et al., *Divergent influences of the structurally dissimilar calcium entry blockers, diltiazem and verapamil, on thyrotropin- and gonadotropin-releasing hormone-stimulated anterior pituitary hormone secretion in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. 60(1): p. 144-9.
29. Mah, P.M. and J. Webster, *Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management*. Semin Reprod Med, 2002. 20(4): p. 365-74.
30. Ciccarella, A., A.F. Daly, and A. Beckers, *The epidemiology of prolactinomas*. Pituitary, 2005. 8(1): p. 3-6.
31. Gillam, M.P., et al., *Advances in the treatment of prolactinomas*. Endocr Rev, 2006. 27(5): p. 485-534.

32. Mindermann, T. and C.B. Wilson, *Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 41(3): p. 359-64.
33. Ciccarelli, A., et al., *PRL secreting adenomas in male patients*. Pituitary, 2005. 8(1): p. 39-42.
34. Prosser, P.R., et al., *Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I*. Ann Intern Med, 1979. 91(1): p. 41-4.
35. Bachelot, A. and N. Binart, *Reproductive role of prolactin*. Reproduction, 2007. 133(2): p. 361-9.
36. Schlechte, J., et al., *The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. 68(2): p. 412-8.
37. Sluijmer, A.V. and R.E. Lappohn, *Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia*. Fertil Steril, 1992. 58(1): p. 72-7.
38. Biller, B.M., et al., *Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(6): p. 2338-43.
39. Haddad, P.M. and A. Wieck, *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management*. Drugs, 2004. 64(20): p. 2291-314.
40. Melmed, S., *Update in pituitary disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(2): p. 331-8.
41. Naidich, M.J. and E.J. Russell, *Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. 28(1): p. 45-79, vi.
42. De Camilli, P., D. Macconi, and A. Spada, *Dopamine inhibits adenylate cyclase in human prolactin-secreting pituitary adenomas*. Nature, 1979. 278(5701): p. 252-4.
43. Prabhakar, V.K. and J.R. Davis, *Hyperprolactinaemia*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008. 22(2): p. 341-53.
44. Bevan, J.S., et al., *Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage*. Endocr Rev, 1992. 13(2): p. 220-40.
45. Gen, M., et al., *Necrotic changes in prolactinomas after long term administration of bromocriptine*. J Clin Endocrinol Metab, 1984. 59(3): p. 463-70.
46. Webster, J., *Clinical management of prolactinomas*. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 1999. 13(3): p. 395-408.
47. Webster, J., et al., *A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group*. N Engl J Med, 1994. 331(14): p. 904-9.
48. Wang, A.T., et al., *Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev, 2012. 1: p. 33.

49. Verhelst, J., et al., *Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(7): p. 2518-22.
50. Colao, A., et al., *Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(6): p. 2247-52.
51. De Rosa, M., et al., *Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine.* Eur J Endocrinol, 1998. 138(3): p. 286-93.
52. Jochle, W., et al., *Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats.* J Reprod Fertil Suppl, 1989. 39: p. 199-207.
53. Verstegen, J.P., et al., *Abortion induction in the cat using prostaglandin F2 alpha and a new anti-prolactinic agent, cabergoline.* J Reprod Fertil Suppl, 1993. 47: p. 411-7.
54. Eguchi, K., et al., *In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors.* Endocr J, 1995. 42(2): p. 153-61.
55. Pontiroli, A.E., et al., *Selective and extremely long inhibition of prolactin release in man by 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'-allyl-ergoline-8'-beta-carbonyl)-urea-diphosphate (FCE 21336).* Br J Clin Pharmacol, 1987. 23(4): p. 433-8.
56. Melis, G.B., et al., *Dose-related prolactin inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal, and hyperprolactinemic women.* J Clin Endocrinol Metab, 1987. 65(3): p. 541-5.
57. Webster, J., *A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation.* Drug Saf, 1996. 14(4): p. 228-38.
58. Johnston, D.G., et al., *Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerised tomography.* Lancet, 1984. 2(8396): p. 187-92.
59. van 't Verlaat, J.W. and R.J. Croughs, *Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size.* Clin Endocrinol (Oxf), 1991. 34(3): p. 175-8.
60. Klibanski, A. and S.L. Greenspan, *Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea.* N Engl J Med, 1986. 315(9): p. 542-6.
61. Casanueva, F.F., et al., *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas.* Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65(2): p. 265-73.

62. Oki, Y., *Medical management of functioning pituitary adenoma: an update*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014. 54(12): p. 958-65.
63. Amar, A.P., et al., *Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery*. J Neurosurg, 2002. 97(2): p. 307-14.
64. Thomson, J.A., et al., *Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery*. BMJ, 1994. 309(6966): p. 1409-10.
65. Molitch, M.E., *Medical treatment of prolactinomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. 28(1): p. 143-69, vii.
66. Nelson, A.T., Jr., H.S. Tucker, Jr., and D.P. Becker, *Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas*. J Neurosurg, 1984. 61(3): p. 577-80.
67. Landolt, A.M., et al., *Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas?* Lancet, 1982. 2(8299): p. 657-8.
68. Tyrrell, J.B., et al., *Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results*. Neurosurgery, 1999. 44(2): p. 254-61; discussion 261-3.
69. Weiss, M.H., et al., *Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors: surgical implications*. Neurosurgery, 1983. 12(6): p. 640-2.
70. Laws, E.R., Jr. and K. Thapar, *Pituitary surgery*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. 28(1): p. 119-31.
71. Sudhakar, N., A. Ray, and J.A. Vafidis, *Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature*. Br J Neurosurg, 2004. 18(5): p. 507-12.
72. Jeffcoate, W.J., et al., *Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 45(3): p. 299-303.
73. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. 37(12): p. 1595-607.
74. Jameson, F., Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo, in *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2022, McGraw Hill. p. 11474-11496.
75. Grundy, S.M., N. Abate, and M. Chandalia, *Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake?* Am J Med, 2002. 113 Suppl 9B: p. 25S-29S.
76. Abaci, A., et al., *[Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018. 46(7): p. 591-601.
77. *Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association*. Diabetes Care, 1998. 21(2): p. 310-4.

78. Krentz, A.J., *Insulin resistance*. BMJ, 1996. 313(7069): p. 1385-9.
79. Lois, K., et al., *The impact of insulin resistance on woman's health and potential treatment options*. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1205: p. 156-65.
80. Uysal, K.T., et al., *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function*. Nature, 1997. 389(6651): p. 610-4.
81. Jellema, A., J. Plat, and R.P. Mensink, *Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state*. Eur J Clin Invest, 2004. 34(11): p. 766-73.
82. Zeyda, M. and T.M. Stulnig, *Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review*. Gerontology, 2009. 55(4): p. 379-86.
83. Souza, S.C., et al., *TNF- α induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes*. J Cell Biochem, 2003. 89(6): p. 1077-86.
84. Haffner, S.M., *Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state*. Am J Cardiol, 2003. 92(4A): p. 18J-26J.
85. Duncan, B.B. and M.I. Schmidt, *The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes*. Diabetes Technol Ther, 2006. 8(1): p. 7-17.
86. Yudkin, J.S., et al., *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. 19(4): p. 972-8.
87. Hu, E., P. Liang, and B.M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J Biol Chem, 1996. 271(18): p. 10697-703.
88. Rabe, K., et al., *Adipokines and insulin resistance*. Mol Med, 2008. 14(11-12): p. 741-51.
89. Tilg, H., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity*. Nat Metab, 2021. 3(12): p. 1596-1607.
90. Dobiasova, M. and J. Frohlich, *The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL))*. Clin Biochem, 2001. 34(7): p. 583-8.
91. Dobiasova, M., *[AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]*. Vnitr Lek, 2006. 52(1): p. 64-71.
92. Nair, D., et al., *Association of total cholesterol/ high-density lipoprotein cholesterol ratio with proximal coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography*. Prev Cardiol, 2009. 12(1): p. 19-26.

93. Essiarab, F., et al., *Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome*. Ethn Dis, 2014. 24(2): p. 207-12.
94. Liou, B., R.J. Webb, and F. Amirabdollahian, *The Association between the Atherogenic Index of Plasma and Cardiometabolic Risk Factors: A Review*. Healthcare (Basel), 2023. 11(7).
95. Kutlu R, O.A., *The Effects of Smoking on Metabolic Syndrome and Atherogenic Index of Plasma: A Case-Control Study*. Medical Bulletin of Haseki, 2018. 56: p. 50-7.
96. Nanbu-Wakao, R., et al., *Prolactin enhances CCAAT enhancer-binding protein-beta (C/EBP beta) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) messenger RNA expression and stimulates adipogenic conversion of NIH-3T3 cells*. Mol Endocrinol, 2000. 14(2): p. 307-16.
97. Brandebourg, T., E. Hugo, and N. Ben-Jonathan, *Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions*. Diabetes Obes Metab, 2007. 9(4): p. 464-76.
98. Wang, G.J., et al., *Brain dopamine and obesity*. Lancet, 2001. 357(9253): p. 354-7.
99. J.G. Nells, J.M.O., *"Inflamed fat: what starts the fire?"*. J Clin Invest, 2006. 116: p. 33-35.
100. Koleva, D.I., M.M. Orbetzova, and P.K. Atanasova, *Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance*. Folia Med (Plovdiv), 2013. 55(1): p. 25-32.
101. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. Br J Nutr, 2004. 92(3): p. 347-55.
102. Ben-Jonathan, N., et al., *Focus on prolactin as a metabolic hormone*. Trends Endocrinol Metab, 2006. 17(3): p. 110-6.
103. Combs, T.P., et al., *Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin*. Diabetes, 2003. 52(2): p. 268-76.
104. Nilsson, L., et al., *Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. 331(4): p. 1120-6.
105. Ben-Jonathan, N. and E. Hugo, *Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions*. Adv Exp Med Biol, 2015. 846: p. 1-35.
106. Heshmati, H.M., G. Turpin, and J.L. de Gennes, *Chronic hyperprolactinemia and plasma lipids in women*. Klin Wochenschr, 1987. 65(11): p. 516-9.
107. Medic-Stojanoska, M., et al., *Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia*. Med Hypotheses, 2015. 84(4): p. 321-6.
108. Pelkonen, R., J. Salmi, and B.A. Lamberg, *Interrelationship between TSH- and prolactin secretion in patients with prolactinoma and autoimmune thyroiditis*. Acta Endocrinol (Copenh), 1982. 100(2): p. 184-8.

109. Berinder, K., et al., *Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy*. Pituitary, 2011. 14(3): p. 199-207.
110. Oravec, S., et al., *Decreased apolipoprotein levels in women with hyperprolactinemia related to increased estradiol level: effect of hepatic lesion?* Endocrinol Exp, 1985. 19(4): p. 312-6.
111. Petryk, A., et al., *Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2*. J Endocrinol, 2000. 164(3): p. 277-86.
112. Brelje, T.C., et al., *Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy*. Endocrinology, 1993. 132(2): p. 879-87.
113. Fleenor, D.E. and M. Freemark, *Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5*. Endocrinology, 2001. 142(7): p. 2805-10.
114. Sorenson, R.L., T.C. Brelje, and C. Roth, *Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy*. Endocrinology, 1993. 133(5): p. 2227-34.
115. Reis, F.M., et al., *Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress*. Life Sci, 1996. 58(2): p. 155-61.
116. Seki, K. and I. Nagata, *Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma*. Gynecol Obstet Invest, 1991. 31(4): p. 222-5.
117. Auriemma, R.S., et al., *The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases*. Expert Rev Endocrinol Metab, 2018. 13(2): p. 99-106.
118. Auriemma, R.S., et al., *Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas*. Neuroendocrinology, 2013. 98(4): p. 299-310.
119. Pirchio R, G.C., Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, *Metabolic Effects of Prolactin*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. 13: p. 1015520.
120. Bahar, A., et al., *Effects of cabergoline on blood glucose levels in type 2 diabetic patients: A double-blind controlled clinical trial*. Medicine (Baltimore), 2016. 95(40): p. e4818.
121. Cincotta, A.H., T.A. MacEachern, and A.H. Meier, *Bromocriptine redirects metabolism and prevents seasonal onset of obese hyperinsulinemic state in Syrian hamsters*. Am J Physiol, 1993. 264(2 Pt 1): p. E285-93.

122. Cincotta, A.H. and A.H. Meier, *Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects*. Diabetes Care, 1996. 19(6): p. 667-70.
123. Cincotta, A.H., B.C. Schiller, and A.H. Meier, *Bromocriptine inhibits the seasonally occurring obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, and impaired glucose tolerance in the Syrian hamster, Mesocricetus auratus*. Metabolism, 1991. 40(6): p. 639-44.
124. Holt, R.I., A.H. Barnett, and C.J. Bailey, *Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication*. Diabetes Obes Metab, 2010. 12(12): p. 1048-57.
125. Kamath, V., et al., *Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women*. Diabetes Care, 1997. 20(11): p. 1697-701.
126. Pijl, H., et al., *Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2000. 23(8): p. 1154-61.
127. Creemers, L.B., et al., *Prolactinoma and body weight: a retrospective study*. Acta Endocrinol (Copenh), 1991. 125(4): p. 392-6.
128. Schmid, C., et al., *Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma*. Swiss Med Wkly, 2006. 136(15-16): p. 254-8.
129. Altuntas, S.C., et al., *Markers of Metabolic Syndrome in Patients with Pituitary Adenoma: A Case Series of 303 Patients*. Horm Metab Res, 2019. 51(11): p. 709-713.
130. Ben-Jonathan, N. and R. Hnasko, *Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor*. Endocr Rev, 2001. 22(6): p. 724-63.
131. Baptista, T., et al., *Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved?* Can J Psychiatry, 2001. 46(9): p. 829-34.
132. Baptista, T., et al., *Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation*. Pharmacopsychiatry, 1997. 30(6): p. 256-62.
133. Baptista, T., M. Parada, and L. Hernandez, *Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved?* Pharmacol Biochem Behav, 1987. 27(3): p. 399-405.
134. Posawetz, A.S., et al., *Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study*. BMC Endocr Disord, 2021. 21(1): p. 81.
135. Yazici, D., et al., *Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question*. J Clin Ultrasound, 2021. 49(8): p. 870-877.

136. Vidaller, A., et al., *T-cell dysregulation in patients with hyperprolactinemia: effect of bromocriptine treatment*. Clin Immunol Immunopathol, 1986. 38(3): p. 337-43.
137. Spangelo, B.L., et al., *Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin*. Immunopharmacology, 1987. 14(1): p. 11-20.
138. Palestine, A.G., et al., *Bromocriptine and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat*. J Clin Invest, 1987. 79(4): p. 1078-81.
139. Matera, L., et al., *Modulatory effect of prolactin on the resting and mitogen-induced activity of T, B, and NK lymphocytes*. Brain Behav Immun, 1992. 6(4): p. 409-17.
140. Gerli, R., et al., *Reduced number of natural killer cells in patients with pathological hyperprolactinemia*. Clin Exp Immunol, 1986. 64(2): p. 399-406.
141. Borba, V.V., G. Zandman-Goddard, and Y. Shoenfeld, *Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019. 33(6): p. 101324.
142. Pauzner R, U.M., Gladman DD, *Prolactin levels in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1995(35): p. 239.
143. Breves, J.P., et al., *Osmoregulatory actions of prolactin in the gastrointestinal tract of fishes*. Gen Comp Endocrinol, 2020. 298: p. 113589.
144. Tanaka, S., et al., *Plasma prolactin levels in patients with essential hypertension, malignant hypertension and secondary hypertension*. Jpn J Med, 1985. 24(1): p. 19-23.
145. Oney, T., O. Bellmann, and H. Kaulhausen, *Relationship between serum prolactin concentration, vascular angiotensin sensitivity and arterial blood pressure during third trimester pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 1988. 243(2): p. 83-90.
146. Zhang, L., G.C. Curhan, and J.P. Forman, *Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women*. J Hypertens, 2010. 28(7): p. 1400-5.
147. Leanos-Miranda, A., et al., *Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia*. Hypertension, 2013. 61(5): p. 1118-25.
148. Leanos-Miranda, A., et al., *Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(7): p. 2492-9.
149. Alawad, Z.M. and H.L. Al-Omary, *Maternal and cord blood prolactin level and pregnancy complications*. Pak J Med Sci, 2019. 35(4): p. 1122-1127.
150. Zeng, C., et al., *Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. 294(2): p. H551-69.

151. Georgiopoulos, G.A., et al., *Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors*. Hypertension, 2009. 54(1): p. 98-105.
152. Koca, A.O., et al., *Is idiopathic mild hyperprolactinemia a cardiovascular risk factor?* Niger J Clin Pract, 2021. 24(2): p. 213-219.
153. Corbacho, A.M., G. Martinez De La Escalera, and C. Clapp, *Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis*. J Endocrinol, 2002. 173(2): p. 219-38.
154. Zamora, M., et al., *Thrombin Cleaves Prolactin Into a Potent 5.6-kDa Vasoinhibin: Implication for Tissue Repair*. Endocrinology, 2021. 162(12).
155. Raut, S., S. Deshpande, and N.H. Balasnor, *Unveiling the Role of Prolactin and its Receptor in Male Reproduction*. Horm Metab Res, 2019. 51(4): p. 215-219.
156. Macotella, Y., et al., *Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin*. J Cell Sci, 2006. 119(Pt 9): p. 1790-800.
157. Yang, X., K. Meyer, and A. Friedl, *STAT5 and prolactin participate in a positive autocrine feedback loop that promotes angiogenesis*. J Biol Chem, 2013. 288(29): p. 21184-21196.
158. Rosas-Hernandez, H., et al., *Prolactin and blood-brain barrier permeability*. Curr Neurovasc Res, 2013. 10(4): p. 278-86.
159. Triebel, J., et al., *Principles of the prolactin/vasoinhibin axis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015. 309(10): p. R1193-203.
160. Clapp, C., et al., *Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins*. Adv Exp Med Biol, 2015. 846: p. 83-95.
161. Delgrange, E., J. Donckier, and D. Maiter, *Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients?* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. 50(2): p. 271.
162. Serri, O., et al., *Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas*. Fertil Steril, 1986. 45(4): p. 572-4.
163. Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte, *The effects of hyperprolactinemia on bone and fat*. Pituitary, 2009. 12(2): p. 96-104.
164. Naliato, E.C., et al., *Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 67(6): p. 845-52.
165. Baptista, T., et al., *Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones*. Pharmacopsychiatry, 2000. 33(3): p. 81-8.
166. Gualillo, O., et al., *Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue*. Endocrinology, 1999. 140(11): p. 5149-53.

167. Tchernof, A., E.T. Poehlman, and J.P. Despres, *Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy*. Diabetes Metab, 2000. 26(1): p. 12-20.
168. dos Santos Silva, C.M., et al., *BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists*. Obesity (Silver Spring), 2011. 19(4): p. 800-5.
169. Aydin G.A, O.H.G.T., *The relationship between prolactin and adipose tissue and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome*. The European Research Journal, 2020. 6(5): p. 517-526.
170. Foss, M.C., et al., *Peripheral glucose metabolism in human hyperprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. 43(6): p. 721-6.
171. Kim, S.Y., et al., *Direct relationship between elevated free testosterone and insulin resistance in hyperprolactinemic women*. Korean J Intern Med, 1993. 8(1): p. 8-14.
172. Pelkonen, R., E.A. Nikkila, and B. Grahne, *Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 1982. 16(4): p. 383-90.
173. Ling, C., et al., *Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(4): p. 1804-8.
174. Glezer, A., et al., *The interplay between prolactin and cardiovascular disease*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. 13: p. 1018090.
175. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2020. 41(1): p. 111-188.
176. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet, 2010. 376(9753): p. 1670-81.
177. Emerging Risk Factors, C., et al., *Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction*. JAMA, 2012. 307(23): p. 2499-506.
178. Willer, C.J., et al., *Discovery and refinement of loci associated with lipid levels*. Nat Genet, 2013. 45(11): p. 1274-1283.
179. Ference, B.A., et al., *Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis*. J Am Coll Cardiol, 2012. 60(25): p. 2631-9.
180. Holmes, M.V., et al., *Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease*. Eur Heart J, 2015. 36(9): p. 539-50.

181. Nikpay, M., et al., *A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease*. Nat Genet, 2015. 47(10): p. 1121-1130.
182. Silverman, M.G., et al., *Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2016. 316(12): p. 1289-97.
183. Bade, B.C. and C.S. Dela Cruz, *Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention*. Clin Chest Med, 2020. 41(1): p. 1-24.
184. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet, 2005. 366(9493): p. 1267-78.
185. Ference, B.A., et al., *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. Eur Heart J, 2017. 38(32): p. 2459-2472.
186. van der Sluis, R.J., et al., *Prolactin receptor antagonism uncouples lipids from atherosclerosis susceptibility*. J Endocrinol, 2014. 222(3): p. 341-50.
187. Dag, H., F. Incirkus, and O. Dikker, *Atherogenic Index of Plasma (AIP) and Its Association with Fatty Liver in Obese Adolescents*. Children (Basel), 2023. 10(4).
188. Aksit E, Y.O., Aydin AH, Aydin F, *Comparison of Plasma Atherogenic Index Between Diabetes Mellitus Types* Journal of Awareness, 2018. 3.
189. Koleva DI, A.-G.P., Orbetzova MM, Atanassova IB, Nikolova JG, *Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Indexes and Leptin/Adiponectin Ratio in Women with Metabolic Syndrome*. International Journal of Pharmaceutical and Medical Research 2015. 3(5).
190. Kammar-Garcia, A., et al., *Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2020. 34(1): p. 22-27.
191. Ozturk S. , K.M., *Hyperlipidemia in Older Patients and Methods of Treatment*. Turkish Journal of Geriatrics, 2010: p. 41-46.
192. Ghandehari, H., S. Kamal-Bahl, and N.D. Wong, *Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004*. Am Heart J, 2008. 156(1): p. 112-9.
193. Rezai-Zadeh, K., et al., *Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake*. Mol Metab, 2014. 3(7): p. 681-93.

194. Commins, S.P., et al., *Leptin selectively reduces white adipose tissue in mice via a UCP1-dependent mechanism in brown adipose tissue*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 280(2): p. E372-7.
195. van Swieten, M.M., et al., *The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus*. J Chem Neuroanat, 2014. 61-62: p. 207-20.
196. Zhu, X., et al., *Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China*. Lipids Health Dis, 2018. 17(1): p. 37.
197. Dogan H.O, D.I., *Assessment of the relationship between insulin resistance, atherogenic index of plasma and white blood cell count: A data mining study*. Cumhuriyet Medical Journal, 2017. 39(2): p. 479-486.
198. Akbas E.M, D.L., Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas N, Timuroglu A, Tahirler H., *Association Between Atherogenic Index of Plasma, Blood Pressure and Impaired Glucose Metabolism; Results of Diabetes Screening in a Tertiary Healthcare Center*. Archives of Basic and Clinical Research, September 2020. 2(3).
199. Sayın S, K.R., Kocak A, *The relationship between atherogenic index of plasma and major risk factors of cardiovascular disease in obese and non obese individuals* The European Research Journal, 2019. 5(4): p. 678-685.
200. Wang, Q., et al., *Atherogenic index of plasma is a novel predictor of non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study*. Lipids Health Dis, 2018. 17(1): p. 284.
201. Dong, B.Y., et al., *The value of the atherogenic index of plasma in non-obese people with non-alcoholic fatty liver disease: a secondary analysis based on a cross-sectional study*. Lipids Health Dis, 2020. 19(1): p. 148.
202. Cho, S.K., et al., *Atherogenic Index of Plasma Is a Potential Biomarker for Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study*. J Clin Med, 2020. 9(9).
203. Mazidi, M., et al., *Association of ideal cardiovascular health metrics with serum uric acid, inflammation and atherogenic index of plasma: A population-based survey*. Atherosclerosis, 2019. 284: p. 44-49.
204. Altıntaş MS, R.İ., *Leukocyte and lipid-based inflammation indices as predictors of asymptomatic organ damage in treatment-naïve and newly diagnosed hypertension patients*. . Northwestern Med J. , 2022. 2(3): p. 145-154.
205. Crosignani, P.G., *Current treatment issues in female hyperprolactinaemia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. 125(2): p. 152-64.
206. Bernard, V., J. Young, and N. Binart, *Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease*. Nat Rev Endocrinol, 2019. 15(6): p. 356-365.

207. Corona, G., et al., *Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction*. J Sex Med, 2009. 6(5): p. 1457-66.
208. Krysiak, R., K. Kowalcze, and B. Okopien, *Sexual function and depressive symptoms in young women with hypoprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 2020. 93(4): p. 482-488.
209. Higham, C.E., G. Johannsson, and S.M. Shalet, *Hypopituitarism*. Lancet, 2016. 388(10058): p. 2403-2415.
210. Krysiak, R., K. Kowalcze, and B. Okopien, *Cabergoline-Induced Hypoprolactinemia May Attenuate Cardiometabolic Effects of Atorvastatin: A Pilot Study*. Cardiology, 2022. 147(5-6): p. 497-506.

