



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA SERUM
OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROTİK
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Züleyha CAN ERDİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA SERUM OMENTİN-1
DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROTİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Züleyha CAN ERDİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TEŞEKKÜR	v
KISALTMA LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PROLAKTİN	2
2.1.1 Prolaktinin laktasyon üzerine olan etkisi.....	2
2.1.2 Prolaktinin overler üzerine etkisi.....	3
2.1.3 Prolaktinin testisler üzerine etkisi	3
2.1.4 Prolaktinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	4
2.2 HİPERPROLAKTİNEMİ.....	5
2.2.1 Makroprolaktinemi	6
2.2.2 Kanca(Hook) Etki.....	7
2.3 PROLAKTİNOMA	8
2.3.1 Klinik Bulgular.....	8
2.3.2 Tanı.....	9
2.3.3 Tedavi.....	9
2.3.4 Takip.....	10
2.4 PROLAKTİNOMA VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM.....	10
2.4.1 Dislipidemi	11
2.4.2 Obezite.....	11
2.4.3 Ateroskleroz	12

2.4.4 Epikardiyal Yağ Doku	14
2.4.5 Karotis İntima Media Kalınlığı	15
2.4.6 Serum Omentin-1	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1 HASTA SEÇİMİ	17
3.1.1 Hasta Grubu	17
3.1.2 Kontrol Grubu	17
3.2 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER	18
3.3 KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIK ÖLÇÜMÜ	18
3.4 EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	19
3.5 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	19
3.6 İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	19
4. BULGULAR	20
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	20
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun KİMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	22
4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun EYDK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	23
4.4 Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Omentin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	25
4.5 Hastaların Tedavi Sonrasında Değerlendirilmesi	27
4.6 Tedavi Sonrası Hasta ve Kontrol Grubunun Değerlendirilmesi	28
4.7 Kontrol Grubunda Prolaktin Düzeyleri ile Aterosklerotik Belirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi	29
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	37

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri	6
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri	22
Tablo 3. KİMK'in tek değişkenli korelasyon analizi.....	23
Tablo 4. EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi	24
Tablo 5. Cinsiyete göre EYDK kıyaslaması.....	24
Tablo 6. Tümör boyutuna göre EYDK kıyaslaması	25
Tablo 7. EYDK için adimsal regresyon analizi sonuçları	25
Tablo 8. Serum omentin-1 düzeylerinin tümör boyutuna göre kıyaslanması	26
Tablo 9. Serum omentin-1 düzeylerinin cinsiyete göre kıyaslanması.....	27
Tablo 10. Omentin-1 için adimsal regresyon analizi sonuçları	27
Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri.....	28
Tablo 12. Tedavi sonrası hastaların kontrol grubu ile değerlendirilmesi.....	29
Tablo 13. Kontrol grubunda prolaktinin tek değişkenli korelasyon analizi	30
Tablo 14. Kontrol grubunda EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prolaktin ve vazoinhibinler	4
Şekil 2. Makroprolaktinemi, IgG'ye bağlı PRL ve anti-PRL otoantikorları.....	7
Şekil 3. Kanca etkisi	8
Şekil 4. Disfonksiyone epikardiyal yağ doku.....	15



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinde her zaman bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, her konuda bana yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN'a,

Bilgi ve birikimlerini sabırla bizlere aktaran İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Oktay BİLGİR'e, Prof. Dr. Arif YÜKSEL'e, Prof. Dr. Erhan TATAR'a ve Doç. Dr. İsmail DEMİR'e,

Çalışmanın tüm süreci boyunca ve biyokimyasal analizinde verdikleri destek için Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Giray BOZKAYA'ya ve Dr. Gizem ERCAN'a,

Değerli ekokardiyografik değerlendirmeleri için Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Uz. Dr. Mustafa Özgür CEYLAN'a,

Değerli ultrasonografik değerlendirmeleri için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Zehra Hilal ADIBELLİ'ye ve Dr. Hamza Eren GÜZEL'e,

Çalışmanın istatistiksel analizinde verdiği önemli katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Timur KÖSE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve katkılarını esirgemeyen Uz. Dr. Cansu ATMACA MUTLU'ya, Dr. Fatma Özge GÜRSOY'a ve Dr. Nejla ÖZKAN YILDIRIM'a,

Büyük bir keyifle çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve servis hemşirelerimize,
Her adımda yanımda olan değerli aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Züleyha CAN ERDİ

KISALTMA LİSTESİ

APG	: Açlık plazma glukozu
BKO	: Bel kalça oranı
DA	: Dopamin agonistleri
DEXA	: Dual-enerji x-ray absorbsiyometri
DM	: Diabetes Mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EYD	: Epikardiyal yağ doku
EYDK	: Epikardiyal yağ doku kalınlığı
E2	: Östrojen
FMD	: Akım aracılı dilatasyon (Flow mediated dilatation)
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GH	: Büyüme hormonu
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatik modelle değerlendirilen insülin direnci (Homeostasis model assessment of insulin resistance)
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OxLDL	: Okside düşük dansiteli lipoprotein
PEG	: Polietilen-glikol
PRL	: Prolaktin
PRL-R	: Prolaktin reseptörü
SAD	: Subkutanöz adipoz doku
SF-36	: Short Form-36
TG	: Trigliserit

TKOL : Total kolesterol
TSH : Tiroid stimulan hormon
VAD : Visseral adipoz doku
VKI : Vücut kitle indeksi



PROLAKTİNOMALI HASTALARDA SERUM OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Literatürde prolaktinomali hastalarda subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler riskin arttığına dair veriler bulunmakla birlikte bu konu netlik kazanmamıştır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı yeni bir aterosklerotik belirteç olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı, prolaktinoma tanılı hastaları lipid profili, vücut yağ dağılımı ve subklinik ateroskleroz belirteçleri(epikardiyal yağ doku kalınlığı, karotis intima media kalınlığı, serum omentin-1 düzeyleri) yönünden benzer klinik özelliklere sahip kontrol grubu ile kıyaslamak ve literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran, prolaktinoma hastalığı teşhis edilen 32 hasta ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi(VKİ), sigara öyküsü ve klinik özellikler açısından benzer 32 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hipofizer cerrahi ve radyoterapi öyküsü olmayan yeni tanı prolaktinomali hastalar tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu serum omentin-1 düzeyleri, lipid profili, vücut yağ oranı, epikardiyal yağ doku kalınlığı(EYDK) ve karotis intima media kalınlığı(KİMK) yönünden kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hastaların 25'i mikroprolaktinoma, 7'si makroprolaktinoma tanılıydı ve 25'i kadın, 7'si erkekti. 15'i kadın, 5'i erkek toplam 20 hasta tedavi sonrası yeniden değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda benzer omentin-1 düzeyleri tespit edildi (sırasıyla $27,68 \pm 27,63$ ng/mL ve $25,75 \pm 25,52$ ng/mL, $p=0,368$). Tedavi sonrası altıncı ayda değerlendirilen 20 hastanın omentin-1 düzeyleri ortalama $27,84 \pm 24,47$ ng/mL idi ve tedavi öncesine göre anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,526$). EYDK hasta grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit edildi(sırasıyla ortanca 4mm[1,7-10] ve ortanca 3 mm[1,1-7], $p=0,021$). Hastaların tedavi sonrası altıncı ayda EYDK'si ortanca 3,1 mm(1,5-8,5) saptandı ve anlamlı gerileme tespit edildi ($p=0,036$). Tedavi sonrası EYDK düzeyleri kontrol grubu ile benzer tespit edildi ($p=0,248$). KİMK hasta ve kontrol grubunda benzer tespit edildi (sırasıyla

ortanca 0,55 mm[0,35-0,95] ve ortanca 0,55 mm[0,35-0,80], p=0,723). Tedavi sonrası değerlendirmede KİMİK ortanca 0,50 mm (0,35-0,75) idi ve tedavi öncesine göre anlamlı gerileme tespit edildi (p=0,040). Hastaların ortanca vücut yağ oranı %31,45 (11,6-47,9), kontrol grubunun ortanca vücut yağ oranı %30,2 (14,9-49,2) tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,445). Hasta ve kontrol grubunda total kolesterol(tkol), düşük dansiteli lipoprotein(LDL), yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) ve trigliserit(TG) düzeyleri benzer tespit edildi (p=0,079, p=0,200, p=0,056, p=0,243; sırasıyla). Açlık plazma glukozu(APG) kontrol grubunda anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla 94,16±10,08 mg/dLve 89,91±10,29 mg/dL, p=0,016).

Sonuç: Prolaktinomalı hastalarda kontrol grubuna göre EYDK artmış saptanmıştır. Ancak serum omentin-1 düzeyleri ve KİMİK kontrol grubu ile benzer tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında EYDK, KİMİK ve VKİ anlamlı olarak gerilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Prolaktinoma, Omentin-1, Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı, Karotis İntima Media Kalınlığı, Aterosklerozis.

EVALUATION OF SERUM OMENTIN-1 LEVELS AND ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA

ABSTRACT

Aim: In previous studies, findings regarding the increased risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with prolactinoma were reported, but has not been clarified yet. Epicardial adipose tissue thickness is used as a new atherosclerotic marker. The aim of our study is to compare patients with prolactinoma with a control group with similar clinical features in terms of lipid profile, body fat distribution and subclinical atherosclerosis markers (epicardial adipose tissue thickness, carotid intima media thickness, serum omentin-1 levels) and contribute to the literature.

Methods: 32 patients diagnosed with prolactinoma in Izmir Bozyaka Training and Research Hospital Internal Medicine/ Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic and 32 control groups similar in terms of age, gender, body mass index(BMI), smoking history and clinical features were included in the study. Patients with newly diagnosed prolactinoma without a history of pituitary surgery and radiotherapy were evaluated before and 6 months after treatment. Patients and control groups were compared according to their serum omentin-1 levels, lipid profile, body fat ratio, epicardial adipose tissue thickness (EATT) and carotid intima-media thickness (CIMT).

Results: 25 of the patients were diagnosed with microprolactinoma, 7 with macroprolactinoma, and 25 were female and 7 were male. A total of 20 patients, 15 female and 5 male, were re-evaluated after the treatment. Similar omentin-1 levels were detected in the patients and control groups ($27,68 \pm 27,63$ ng/mL and $25,75 \pm 25,52$ ng/mL, $p=0,368$; respectively). The mean omentin-1 levels of 20 patients evaluated at the six month after treatment were $27,84 \pm 24,47$ ng/mL, and no significant difference was found compared to pre-treatment ($p=0,526$). EATT was found to be higher in the patient group compared to the control group (median 4 mm[1,7-10] and median 3 mm[1,1-7], $p=0,021$; respectively). The median EATT of the patients was 3,1 mm(1,5-8,5) in the six month after treatment, and significant regression was detected ($p=0,036$). EATT levels after treatment were similar to the

control group ($p=0,248$). CIMT was similar in the patient and control groups (median 0,55[0,35-0,95] mm and median 0,55 mm[0,35-0,80], $p=0,723$; respectively). In the post-treatment evaluation, the median CIMT was 0,50 mm (0,35-0,75) and significant regression was detected compared to the pre-treatment ($p=0,040$). The median body fat rate of the patients was 31,45% (11,6-47,9), the median body fat rate of the control group was 30,2% (14,9-49,2), and there was no significant difference between the two groups ($p=0,445$). Total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and triglyceride (TG) levels were found to be similar in the patients and control groups ($p=0,079$, $p=0,200$, $p=0,056$, $p=0,243$; respectively). Fasting plasma glucose (FPG) was found to be significantly higher in the control group ($94,16\pm 10,08$ mg/dL and $89,91\pm 10,29$ mg/dL, $p=0,016$; respectively).

Conclusion: EATT was found to be increased in patients with prolactinoma compared to the control group. However, serum omentin-1 levels and CIMT were found to be similar to the control group. EATT, CIMT and BMI decreased significantly after treatment.

Keywords: Prolactinoma, Omentin-1, Epicardial Fat Tissue Thickness, Carotid Intima Media Thickness, Atherosclerosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktinoma hipofizin laktotrof hücrelerinden kaynaklanır ve en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur (1). Tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturur. Prolaktin, laktasyon dışında da pek çok dokuda etkisi olan pleotrofik bir hormondur (2). Suprafizyolojik düzeyde prolaktin düzeylerinin kötü metabolik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair bulgular vardır. Yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemi dislipidemi, ateroskleroz, hiperkoagülopati, insülin direnci, endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Karotis intima media kalınlığı(KİMK), endotelyal ve vasküler disfonksiyon ile pozitif korelidir ve erken aterosklerozun bir belirtecidir (3). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktinomalı hastalarda KİMK artmış bulunmuştur (4). Epikardiyal yağ doku metabolik olarak aktiftir ve artmış epikardiyal yağ düşük dansiteli lipoprotein(LDL) kolesterol, açlık insülini, adiponektin ile korelidir ve metabolik sendrom ile ilişkilidir (5).

Bel çevresi ölçümü vücut yağ dağılımını belirlemede kullanılan klasik bir antropometrik parametredir. Bununla birlikte bel çevresi hem visseral adipoz doku(VAD) hem subkutanöz adipoz dokudan(SAD) oluşur (7,8). Visseral adipoz doku adipositokin artışına, inflamasyona, insülin direncine neden olur ve daha olumsuz metabolik olayların nedeni olan ektopik yağ olarak kabul edilir (7). Omentin-1 mezotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde, özellikle VAD ve epikardiyal yağ dokuda eksprese edilir (8). Yapılan deneysel çalışmalarda omentin-1'in insülin duyarlılığının korunmasında önemli rol oynadığı, anti-enflamatuar, anti-aterosklerotik etkilere sahip olduğu gösterilmiş ve serum konsantrasyonlarının azalması olumsuz kardiyovasküler sonuçlarımlar ile ilişkilendirilmiştir (8).

Prolaktinomanın ateroskleroz üzerine etkisiyle ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda prospektif olarak prolaktinomalı hastalar ve klinik özellikler bakımından benzer kontrol grubu değerlendirilerek prolaktinomanın metabolik ve aterosklerotik etkilerinin değerlendirilmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PROLAKTİN

Prolaktin(PRL) ön hipofiz laktotrof hücrelerinden salgılanan tek zincirli polipeptit bir hormondur (2). 199 aminoasitten oluşur ve 23 kDa molekül ağırlığındadır. Başlıca görevi laktasyonu sağlamaktır. Ancak prolaktinin sadece ön hipofiz bezinden salgılanmadığı, laktasyon dışında 300'den fazla biyolojik aktiviteye sahip olduğu artık bilinmektedir (9).

Prolaktin hormonu sirkadiyen bir ritme sahiptir ve uyku sırasında daha yüksek ve uyanıklık sırasında daha düşük seviyelerde salgılanır (10). PRL'nin sentezi ve salgılanması dopamin tarafından inhibisyon mekanizmasıyla düzenlenir. Dopamin hipofiz laktotrof hücrelerinde D2 ve D4 reseptörlerine bağlanarak prolaktin sekresyonunu düzenler (11). Dopamin PRL gen ekspresyonunu azaltarak PRL sekresyonunu ve laktotrof hücre proliferasyonunu azaltır.

PRL etkilerini transmembran bir protein olan prolaktin reseptörü (PRL-R) üzerinden gösterir. PRL-R hematopoetik sitokin reseptör süperaillesinin bir üyesidir (12).

Prolaktin, büyüme hormonu(GH) ve plasental laktojeni kodlayan genler, gen duplikasyonu ile ortak bir atasal genden evrimleşmiştir (9). İnsan genomundaki kromozom 6'da bulunan tek bir gen prolaktini kodlamaktadır (13). Prolaktin gen transkripsiyonu iki bağımsız promoter bölge tarafından düzenlenir (14). Proksimal bölge hipofize özgü ekspresyonu yönetirken, süper distal promoter bölge ekstrapituiter ekspresyondan sorumludur (9,14,15). Ekstrapituiter PRL vücutta hemen hemen her dokuda üretilir ve bir sitokin rolü üstlenir, bu ekstrapituiter salınım ve etkilerinden dolayı prolaktin pleotrofik bir hormondur (15,16). Prolaktinin ekstrapituiter etkileri günden güne daha fazla tanımlanmaktadır ve fonksiyonel özellikleri daha da artacak gibi görünmektedir.

PRL-R ise insan genomundaki kromozom 5'te bulunan tek bir gen tarafından kodlanmaktadır, ağırlıklı olarak meme ve over dokusunda bulunur ancak periferik dokularda da PRL-R eksprese edilmektedir (17).

2.1.1 Prolaktinin laktasyon üzerine olan etkisi

Prolaktinin esas etkisi laktasyonu sağlamasıdır. Laktasyon türlerin devamlılığı açısından hayati öneme sahiptir. Hamilelikte hormon seviyelerinin yükselmesi ile memede yapısal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Gebeliğin ilk dokuz haftasında korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanır, ilerleyen haftalarda ise bu rolü plasenta üstlenir

(18). Artan östrojen memede duktal-lobüler proliferasyonu indükler ve ön hipofiz bezindeki laktotrof hücreleri uyarak PRL salgılatır, gebeliğin yirminci haftasında meme bezleri PRL uyarımı nedeniyle süt bileşenlerini üretmeye yetecek kadar gelişmiştir (19). Ancak dolaşımdaki yüksek progesteron ve östrojen seviyeleri süt salgısını engeller (20).

Emzirme nöroendokrin bir reflektir; omurilik, beyin sapı ve talamustaki duyuşal röleler aracılığıyla meme başından hipotalamusa somatosensoriyel ileti ile annede doğrudan PRL üretimini tetikler ve sonuç olarak memede süt üretilir. Laktasyon sırasında prolaktin sekresyonunun kritik özelliği, yavrular tarafından uyarılan emme uyarısının girmesidir. Prolaktin, emzirmenin miktarı ve süresi ile paralel, doğrudan taleple ilişkili üretilen süt üretimini tetikler. Ancak emmeye bağlı prolaktin salımına aracılık eden yolu oluşturan bileşenler ve bunların düzenleyicileri tam olarak bilinmemektedir (21).

2.1.2 Prolaktinin overler üzerine etkisi

İnsandaki menstrual siklus folliküler, ovulatuar ve luteal fazdan oluşmaktadır. Folliküler fazda FSH ve yüksek östrojen seviyeleri hakimdir. Ovulatuar fazda büyük bir LH yükselmesi ve daha küçük bir FSH dalgası hakimdir. Luteal fazda korpus luteum tarafından üretilen östrojen ve progesteron hakimdir. Rodentlerdeki adet döngüsü insandaki adet döngüsüne benzerdir fakat insanlarda rodentlerde görülen preovulatuar PRL artışı izlenmez (22,23). Prolaktin rodentlerde luteal steroidogeneizde önemli rol alır ve korpus luteum devamlılığını sağlar (24). PRL-R olmayan farelerde progesteron ve östrojenin azaldığı, preimplantasyonun gerçekleşmediği ve gebelik meydana gelmediği görülmüştür (25). Ancak PRL'nin bu etkileri insan overlerinde gösterilememiştir ve prolaktinin overler üzerindeki fizyolojik etkisi henüz netleşmemiştir (26). Bununla birlikte insan overi menopoz öncesi dönemde, menopoz sonrası dönemden daha yüksek olarak kendi prolaktinini eksprese eder (22). Bu durum prolaktinin otokrin ve parakrin etkiler ile ovulasyon üzerinde düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek PRL seviyeleri overdeki estradiol ve progesteron sentezini azaltır (27). PRL fazlalığı kadınlarda oligo-amenoreye ve infertiliteye yol açar (28). Tipik olarak bu hastalar amenore, düşük libido ve cinsel işlev bozukluğu ile başvurur.

2.1.3 Prolaktinin testisler üzerine etkisi

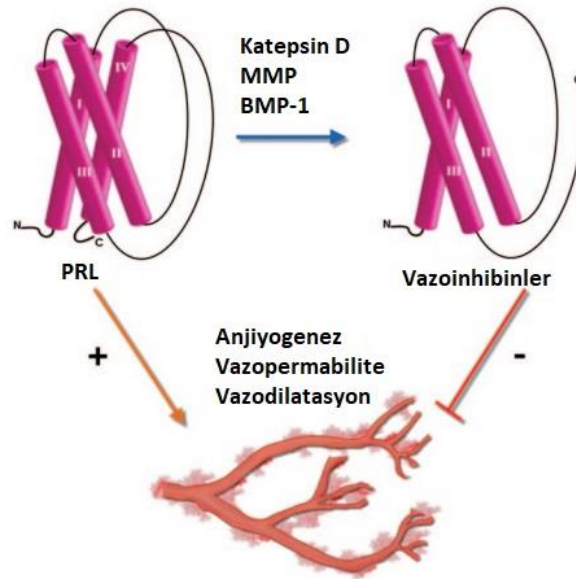
Prolaktinin erkek üreme sistemindeki fizyolojik etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda testislerde prolaktin ve prolaktin reseptörü varlığı ortaya konmuştur, bu

nedenle spermatogenez sırasında olası bir rolü olduğu düşünülmektedir (29). Prolaktinin, gonadotropinlerin hipofizden salınmasını düzenleyerek veya testislerdeki Leydig hücreleri üzerindeki LH reseptörlerinin konsantrasyonunu doğrudan artırarak gonad fonksiyonunu dolaylı olarak kontrol ettiğine inanılmaktadır (29).

Hiperprolaktinemili erkeklerde gonadotropin pulsatilitesi ve düzeyleri bozular, ek olarak hem başlangıç hem de hCG ile uyarılan testosteron seviyeleri genellikle azalır (30) . Bu hastalar sıklıkla düşük libido, erektil disfonksiyon, infertilite gibi cinsel işlev bozuklukları ile başvururlar (31,32).

2.1.4 Prolaktinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Prolaktinin endotel üzerine doğrudan etkileri değerlendirildiğinde esas olarak anjiyogenezde rol aldığı tespit edilmiştir. Vasküler endotel hücrelerde prolaktin eksprese edilir (33). Prolaktin anjiyogenezini indüklemektedir. Katepsin D, matris metaloproteazlar (MMP) ve kemik morfogenetik protein-1 (BMP-1) gibi proteazlar, PRL molekülünü farklı yerlerden bölerek çeşitli fragmanlar oluşturur. Bu peptidlere inhibitör vasküler etkileri olan PRL'den türetilmiş N-terminal fragmanlarının tüm ailesini ifade etmek için "vazoinhibinler" adı verilmektedir (Şekil 1-Clapp ve ark.'dan alınmıştır) (34). Vazoinhibin olarak adlandırılan bu prolaktin fragmanları endotelial hücreler üzerinde bağlanma bölgelerine sahiptir ve güçlü bir anjiyogenez inhibitörüdür, ek olarak kaspaz aktivasyonu yoluyla endotel hücrelerinin apoptozunu indüklediği bulunmuştur (35).



Şekil 1. Prolaktin ve vazoinhibinler (Kaynak 34'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır)

Prolaktinin endotel hücreleri üzerine olan fizyolojik etkilerinin yanısıra hiperprolaktineminin metabolik etkileri sonucu endotel disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülmekte ve kötü kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir. Yavuz ve ark. tarafından hiperprolaktinemili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada akım aracılı dilatasyon(FMD) yöntemiyle ölçülen endotel fonksiyonun sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptandığı ve bromokriptin tedavisi ile iyileştiği rapor edilmiştir (36). Bu çalışmada yapılan regresyon analizinde serum prolaktin ve östrojen düzeylerinin hiperprolaktinmik hastalarda endotel disfonksiyonu için bağımsız risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir ve endotel disfonksiyonunun hiperprolaktinemi, düşük östrojen konsantrasyonları veya insülin direncine bağlı olabileceği belirtilmiştir (36).

2.2 HİPERPROLAKTİNEMİ

Hiperprolaktinemi, dolaşımdaki PRL seviyelerinin normal referans sınırından yüksekliği olarak tanımlanır (37). Prolaktin yüksekliği fizyolojik, hipotalamik-hipofizer dopaminerjik yolların farmakolojik veya patolojik kesintisine bağlı ya da idiopatik olabilir. Etiyolojiye bakılmaksızın, hiperprolaktinemi hipogonadizm, infertilite ve galaktore ile sonuçlanabilir veya asemptomatik kalabilir (38).

Hiperprolaktinemi tanısı koymak için kan alınırken aşırı bir stres olmaması halinde tek bir serum PRL ölçümünün yeterli olabileceği belirtilmektedir ve dinamik testler önerilmemektedir (39). Ancak bireysel düzeyde dolaşımdaki PRL'nin optimal konsantrasyonu bilinmemektedir ve teşhis koymak için tekrarlanan PRL ölçümleri gerekli olabilir (37).

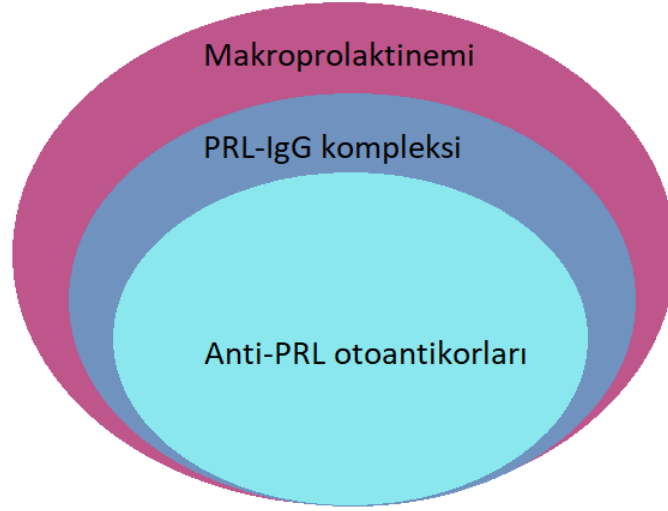
Hiperprolaktinemi saptandığında öncelikle fizyolojik, patolojik ve ilaca bağlı yükseklikler dışlanmalıdır. Fiziksel ve psikolojik stres, prolaktin salgılanmasını artırır, ancak nadiren 40 µg/L'yi aşar. Hamilelik sırasında prolaktinde 10 kat artış olur ve egzersiz, öğünler ve göğüs duvarının uyarılmasından sonra seviyeler yükselir (40). Prolaktin seviyeleri etiyoloji açısından bir fikir verebilmektedir. Makroadenomlar tipik olarak 250 µg/L üzerinde prolaktin seviyelerine neden olurlar (41). Genel olarak ilaca bağlı prolaktinemde prolaktin seviyeleri 25-100 µg/L düzeylerindedir (42). Metoklopramid, fenotiyazinler, butirofenonlar ve risperidon gibi bazı ilaçlar 100 µg/L'yi aşan prolaktin seviyelerine yol açabilir (43,44). Ayrıca mikroadenomlarda da önemli yükseklikler meydana gelebileceği gibi prolaktin düzeyindeki minimal yükseklikler bile bir prolaktinoma varlığı ile ilişkili olabilir (1). Hiperprolaktinemi nedenleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri

Fizyolojik Nedenler	Patolojik Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Gebelik ve emzirme• Meme uyarımı• Stres• Cinsel ilişki• Egzersiz yapmaktır	<ul style="list-style-type: none">• Fonksiyone hipofiz tümörleri<ul style="list-style-type: none">i) Prolaktinomalarii) Miks GH/PRL ve adrenokortikotrofik hormon/PRL adenomları• Hipofiz sapı kesisi• Non-fonksiyone hipofiz adenomu• Kraniofarenjiyom• Germinomlar• Meningiomlar• Empty sella(boş sella) sendromu• Lenfositik hipofizit
<p>Farmakolojik Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Antipsikotikler<ul style="list-style-type: none">i) Fenotiyazinler, haloperidolii) Risperidon• Antidepresanlar<ul style="list-style-type: none">i) Trisiklik ve tetrasiklik ajanlarii) Monoamin oksidaz inhibitörleriiii) Seçici serotonin geri alım inhibitörleri• Anti-emetikler<ul style="list-style-type: none">i) Metoklopramid, domperidon• Antihipertansifler<ul style="list-style-type: none">i) Metildopa, verapamil• Opiyatlar<ul style="list-style-type: none">i) Morfin, metadon• Diğerleri<ul style="list-style-type: none">i) Östrojenler, Kokain, Simetidin	<p>Diğer Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Primer hipotiroidizm• Kronik böbrek yetmezliği• Şiddetli karaciğer yetmezliği• Polikistik over sendromu• Göğüs duvarı lezyonları (travma, cerrahi, herpes zoster)

2.2.1 Makroprolaktinemi

Makroprolaktinemi, serumda PRL'nin ana moleküler formu olarak büyük bir PRL (makroprolaktin) varlığı ve hiperprolaktinemi semptomlarının olmaması ile karakterizedir (45). Prolaktinin başlıca dolaşımdaki formu, moleküler ağırlığı 23 kDa olan küçük PRL'dir, geri kalanı büyük PRL (50 kDa) ve büyük-büyük PRL'den (150 kDa) oluşur (46). Monomerik ya da küçük PRL sağlıklı popülasyonda ve prolaktinomalı hastalarda dolaşımdaki toplam PRL'nin %80-95'ini oluşturmaktadır. Makroprolaktin, büyük ölçüde immünoglobulin G(IgG), özellikle anti-PRL otoantikörleri ile oluşan bir PRL kompleksidir (Şekil 2- Shimatsu ve Hattori'den uyarlanarak alınmıştır) (45).



Şekil 2. Makroprolaktinemi, IgG'ye bağlı PRL ve anti-PRL otoantikoru (Kaynak 45'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır)

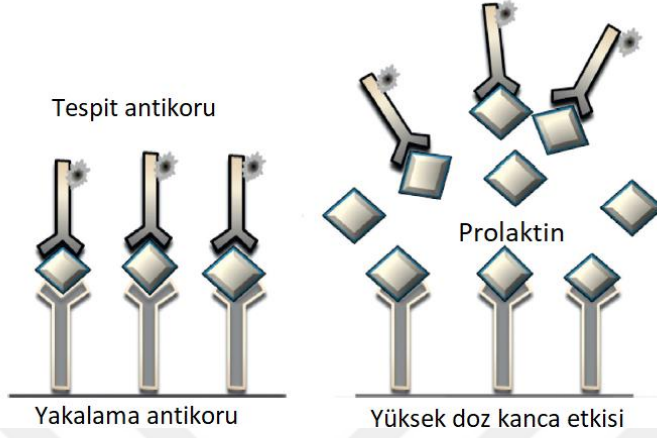
Makroprolaktinemi, farklı etiyolojilere sahip heterojen bir durumdur; makroprolaktinin %87'si PRL-IgG kompleksi ve %67'si otoantikora bağlı PRL'dir. Makroprolaktineminin taraması polietilen-glikol (PEG) çöktürme yöntemi ile gerçekleştirilir ve doğrulayıcı ve kalitatif incelemeler jel kromatografisi, protein A/G kolonu ve I¹²⁵-PRL bağlanma çalışmalarını içerir (47).

Makroprolaktineminin genel popülasyonda %3.68 oranında olduğu raporlanmıştır (48). Ancak hiperprolaktinemili hastalarda, makroprolaktinemi prevalansı %10-25 düzeylerine ulaşmaktadır (49). Makroprolaktinemi prevalansı kadın ve erkekler arasında farklı değildir ve yaşlılarda artma eğilimindedir. Yanlış tanı ve tedavilerin önüne geçmek için hiperprolaktinematik hastalarda makroprolaktin taraması yapılmalıdır.

2.2.2 Kanca(Hook) Etki

Makroadenomlu hastaların yaklaşık %5'inde çok yüksek prolaktin seviyeleri iki bölgeci immünoradyometrik testte kullanılan antikorları aşırı doyurarak antikor kaybına ve yanlışlıkla düşük prolaktin değerlerine yol açar (41). Bu fenomene kanca(hook) etkisi adı verilir. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için numunenin 1:100 oranında seyreltilmesi önerilir (49). Seyreltme sonrasında prolaktin değerleri artar. Tüm numunelerin bu yöntemle analizi pratik olmadığından özellikle makroadenomlu hastalarda bu fenomen göz önünde bulundurulmalıdır. Büyük prolaktinomalarda tercih edilen tedavi yöntemi çoğunlukla bir dopamin agonisti olduğu için, bu kanca etkisinin tanınmaması ciddi sonuçlara yol açabilir ve

ciddi kitle etkilerine sahip diğer makroadenomlardaki gibi nöroşirürjik olarak tedavi edilmesine neden olabilir (50). Kanca etkisi Şekil 3'te (Romijn'den alınmıştır) özetlenmiştir (50).



Şekil 3. Kanca etkisi (Kaynak 50'den Türkçeleştirilerek alınmıştır)

2.3 PROLAKTİNOMA

Prolaktinoma en sık görülen sekretuar hipofiz adenomudur ve hipofizin laktotrof hücrelerinden kaynaklanır. Tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturur ve prevalansı 1 milyonda 100 olarak tahmin edilmektedir (32). Prolaktinoma kadınlarda daha sık görülür ve özellikle üreme çağında pik yapar. Prolaktinomalar boyutlarına göre mikroprolaktinoma (<1 cm) ve makroprolaktinoma (≥1 cm) olarak sınıflandırılır. Prolaktin seviyeleri genellikle tümör boyutu ile orantılıdır. Kadınlar daha sıklıkla mikroprolaktinoma, erkekler ise makroprolaktinoma ile başvurur (39). Genellikle benign seyirli tümörler olup medikal tedaviye iyi yanıt verirler. Ancak bazen çevre doku invazyonu yapabilirler ve tedaviye dirençli olabilirler. Prolaktinomalar bazen de çoklu endokrin neoplazi sendromu tip I (MEN I)'in bir bileşeni olabilir (39).

2.3.1 Klinik Bulgular

Prolaktinomanın klinik bulguları prolaktin yüksekliğine veya yer kaplayıcı etkisine bağlı ortaya çıkar. Kadınlarda oligomenore, galaktore, infertiliteye; erkeklerde ise libido azalması, impotans, erektil disfonksiyon, jinekomasti ve infertiliteye neden olabilir (38). Kadınlarda prolaktinomaların çoğu tanı anında küçüktür ve nörolojik defisitler nadirdir, erkeklerde ise tanı anında daha büyük olma eğilimindedir ve sadece kitle etkisine bağlı

semptomlar ile başvurabilirler (51). Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda genellikle makroadenom saptanır ve hastalar baş ağrısı, görme bozuklukları(görme alanı defekti) gibi kitle etkileri ve hipogonadizm ile başvururlar. Ayrıca erkekler en yüksek dev prolaktinoma (≥ 4 cm) insidansına sahiptir (52).

Hiperprolaktinemiye bağlı GnRH sekresyonunun bozulması sonucu FSH ve LH inhibe olur, östrojen ve testosteron seviyeleri azalır ve hipogonadizm meydana gelir. Hiperprolaktinemisi ve hipogonadizmi olan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla kemik kütlelerinin ve spinal kemik mineral içeriğinin %20-30 azaldığı izlenmiştir ancak hipogonadizmi olmayan bireylerde bu etki izlenmez (53).

2.3.2 Tanı

Aşırı venöz ponksiyon stresi olmadığı sürece tek bir prolaktin ölçümü hiperprolaktinemi tanısı için yeterli olabilmektedir (39). Asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda ilaç kullanımı, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, hipofiz ve parasellar tümörler ekarte edilmeli ve makroprolaktin değerlendirilmelidir (1). Çok büyük bir hipofiz tümörü ile hafif yükselmiş prolaktin seviyesi saptandığında kanca etkisi göz önünde bulundurulmalı ve serum seyreltilerek prolaktin seviyesi yeniden çalışılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz bezi ve perisellar yapıların incelenmesi için en çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir (54). Makroprolaktinomalar kontrastsız MRG'de kolayca görülebilirken, mikroprolaktinomaları tanımlamak için gadolinyum kontrastı gerekli olabilir ve birçok merkezde hipofiz görüntüleme için standart protokolün bir parçası haline gelmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme yapılamadığı durumlarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi yapılabilir ancak adenom yapısı açısından MRG kadar detaylı bilgi vermez (55). Görüntüleme teknikleri ile tümörün boyutu, yayılımı, tümördeki kistik ve nekrotik komponent değerlendirilmelidir.

2.3.3 Tedavi

Dopamin agonistleri(DA) ile medikal tedavi her yaş, cinsiyet ve tümör boyutu için birinci basamak tedavi seçeneğidir (52). Medikal tedaviye dirençli hastalara, akut başlangıçlı görme kaybı olan hastalara, iskemik apopleksi veya beyin omurilik sıvısı sızıntısı gibi akut tümör komplikasyonları olan hastalara cerrahi rezeksiyon önerilebilir (52). Bunun yanısıra asemptomatik mikroprolaktinomalı hastaların tedavisiz izlemi önerilebilmektedir (1). Adet

düzensizliği olan ve gebelik istemi olmayan mikroadenomlu kadın hastalar dopamin agonistleri veya yan etkisi daha az olması nedeniyle oral kontraseptiflerle tedavi edilebilir (1).

Kabergolin, bromokriptin ve kinagolid ile karşılaştırıldığında üstün etkinliği göz önüne alınarak tercih edilen DA olarak kabul edilmiştir (56). Genel olarak, DA'leri prolaktinoma tedavisinde iki ana hedefe ulaşmada çok iyi sonuçlar sunar: 1- Prolaktin seviyelerinin normalleşmesi (galaktore ve hipogonadotropik hipogonadizmden kaçınmak için); 2- Tümör küçülmesi (bası belirtisi ve semptomlarını önlemek için). Bu iki tedavi hedefine de kabergolin verilen hastaların %90'ında ve bromokriptin verilen hastaların %70-80'inde ulaşılmaktadır (56).

2.3.4 Takip

Adenom boyutu, prolaktin seviyesi ve tedavi süresi dopamin agonistleri ile remisyon başarısını etkileyen parametrelerdir. Normoprolaktinemi sağlanan ve tümör küçülmesi elde edilen hastalarda iki yıllık tedavi sonrasında DA güvenli bir şekilde kademeli olarak kesilebilir (1). Kalıntı bir adenom varlığında hiperprolaktinemi nüks riski ikiye katlanmıştır, tedavi kesildiği esnada maksimal tümör çapı ≤ 3.1 mm olan hastaların, bu eşik üzerindekilere göre daha uzun bir hiperprolaktinemi remisyon süresine sahip oldukları gösterilmiştir ve nüks riski, rezidüel tümör kitlesinin her milimetresi için yaklaşık %20 olarak hesaplanmıştır (56). Tedavi öncesi prolaktin seviyelerinin, DA'ların kesilmesi sırasında tümör kalıntısı boyutundan bağımsız olarak nüks riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Mikroprolaktinomalarda hipofiz MRG kontrolü 1 yıl sonra, makroprolaktinomalarda tedaviye başladıktan 3 ay sonra ve tümör boyutu stabilleşince 6 ayda bir yapılması önerilir (55).

2.4 PROLAKTİNOMA VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Prolaktinomanın vücut kitle indeksi(VKİ), lipid ve karbonhidrat metabolizması, endotelial fonksiyon ve ateroskleroz üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (57). Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran ve adipositlerden salgılanan bir hormon olup prolaktin adiponektin salgısını azaltmaktadır (58). Yapılan çalışmalarda hiperprolaktinematik hastalarda insülin seviyeleri ve homeostatik modelle değerlendirilen insülin direnci(HOMA-IR) sağlıklı kontrollere kıyasla artmış bulunmuştur (37,59).

Prolaktinomanın hafif derece inflamasyona neden olarak kardiovasküler sistem üzerine etkiler yaptığı düşünülmektedir. İnançlı ve ark. tarafından yapılan çalışmada

prolaktinomali hastalarda kabergolin tedavisi sonrasında yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein (hsCRP) ve homosistein düzeylerinin anlamlı olarak gerilediği saptanmıştır (60). Yapılan başka bir çalışmada yeterli süre kabergolin tedavisi alan ve tedavi kesilen prolaktinomali hastalarda tedavi kesildiği anda ve sonraki bir yıllık takipte fibrinojen gibi bazı aterosklerotik risk belirteçlerinin arttığı, relaps hiperprolaktinemi gelişen hastalarda KİMK ve HDL düzeylerinin remisyondakilere göre daha kötü olduğu bulunmuştur (61). Toulis ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada da prolaktinoma tanılı erkek hastalarda daha yüksek kardiovasküler hastalık(KVH) insidası gözlenmiş ancak prolaktinoma tanılı kadın hastalarda artmış KVH ile ilgili bir kanıt saptanmamıştır (62).

2.4.1 Dislipidemi

Yapılan çalışmalarda hiperprolaktineminin lipid metabolizmasında olumsuz değişikliklere yol açtığı saptanmıştır ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Prolaktin seviyelerindeki artışın lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı, östrojen seviyelerini düşürerek kadınlarda dislipidemiye yol açtığı, obeziteye neden olarak olumsuz metabolik profile katkıda bulunduğu öngörülmektedir (63).

Çoğu çalışmada prolaktinomali hastalarda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein(LDL) seviyeleri artmış saptanmıştır (64-66). Bazı çalışmalarda da plazma trigliserit seviyeleri yüksek saptanmıştır (66,67). Jiang ve ark. tarafından yapılan çalışmada prolaktin seviyeleri trigliserit ile pozitif korele ve HDL ile negatif korele saptanmıştır (4). Yapılan çalışmaların genel bir zeti olarak bakıldığında prolaktinoma hastalarının orta düzeyde yüksek plazma total kolesterol ve LDL düzeylerine sahip olduğu, trigliserit seviyelerinin değişmediği veya arttığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) düzeylerinin değişmediği veya azaldığı görülmektedir (63).

2.4.2 Obezite

Prolaktinomali hastaların başlangıçtaki kilo artışı şikayeti oldukça çarpıcıdır. Colao ve ark. tarafından yapılan çalışmada yeni hiperprolaktinemi tanısı almış 219 hasta incelendiğinde makroprolaktinomali kadınların %94'nde, mikroprolaktinomali kadınların %59'unda ve tümöral olmayan hiperprolaktinemili kadınların %53'nde kilo alımının bir başvuru semptomu olduğu bulunmuştur (68). Aynı çalışmada başvuru anında kilo alımı semptomu erkekler için makroprolaktinomalarda %53 ve mikroprolaktinomalarda %19 saptanmıştır. Greenman ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 42 prolaktinoma tanılı ve 36 non-

fonksiyone makroadenom tanılı hasta karşılaştırılmıştır ve kilo alımı şikayetinde anlamlı farklılık bulunmuştur (69).

Prolaktin ile yağ birikimi arasında nedensel ilişkiler olabileceği bazı deneysel verilerle desteklenmektedir, ancak bu ilişki oldukça karmaşıktır ve prolaktin konsantrasyonları ile kilo üzerindeki etkiler arasında bir doz yanıt eğrisi olduğuna dair bir kanıt yoktur (70). Dikkat çekici bir şekilde, makroprolaktinomalı hastalarda genel popülasyona kıyasla obezite sıklığı artmış ve mikroprolaktinomalı hastaların VKİ'si normal popülasyona daha yakın bir dağılıma sahip olarak raporlanmıştır (71). Pala ve ark. tarafından 19 prolaktinoma hastasında yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi açısından benzer kontrol grubu ile kıyaslandığında prolaktinoma hastaları dual enerji x-ray absorpsiyometri(DEXA) ile değerlendirmede önemli ölçüde daha yüksek gövde yağına sahip olduğu gösterilmiştir (66). Aynı çalışmada kabergolin tedavisinden 6 ay sonra hastalarda anlamlı kilo kaybı izlenmiş ve obezite prevalansı %36.8'den %21'e düşmüştür. Dopamin agonistleri ile tedavi sonrasında özellikle makroprolaktinomalı hastalarda kilo azalması rapor edilmiştir (70).

2.4.3 Ateroskleroz

Ateroskleroz orta ve büyük arterlerin multifokal, lipidlerle beslenen, kronik immunoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır (72). Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın gelişiminde rol alan ana hücrelerdir. Aterosklerotik lezyonlar sağlam fakat sızdıran, aktive olmuş ve işlevsiz bir endotelin altında gelişmeye başlar. Plazma molekülleri ve lipoprotein partikülleri, endotelyal yüzeyden potansiyel olarak aterojenik lipoproteinlerin tutulduğu ve modifiye edildiği(oksidasyon gibi) subendotelyal alana geçerek sitotoksik, proinflamatuvar, kemotoksik ve proaterojenik hale gelir. Oksitlenmiş lipidler, ateroskleroz gelişiminin en erken başlatıcı faktörleri arasındadır (73). Plazma bölmesinde oksidasyondan korunan LDL, arter duvarında hücre dışı matris proteinleri tarafından tutulduğunda enzimatik ve enzimatik olmayan değişikliklere duyarlı hale gelir (74). Miyeloperoksidaz, nitrik oksit sentaz ve 15-lipoksijenaz (15-LO) yolakları LDL'nin aterojenik modifikasyonunda rol oynamakla birlikte esas sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir.

Monositler arter duvarına sızarak makrofajlara farklılaşır ve oksitlenmiş LDL'yi (OxLDL) alır, kolesterol yüklü “köpük hücrelerinin” ve aterosklerotik plakların oluşumuna yol açar. Yapılan çalışmalarda hiperlipidemisi ve ateroskleroza bulunan hastalarda dolaşımdaki monositlerin sayısı artmış bulunmuştur ve plak boyutu ile ilişkili saptanmıştır

(75). Gelişmekte olan aterosklerotik lezyonlarda lipoprotein birikimi, endotelial aktivasyon ve inflamatuvar yanıtlar, düz kas hücrelerinin “aktivasyonu” veya “fenotipik değişimi” ile sonuçlanır (76). Düz kas hücreleri, hücre proliferasyonuna uğrarlar ve media tabakasından intima tabakasına göç ederek dışa doğru damar yeniden şekillenmesi ve plak stabilizasyonunda faydalı olduğuna inanılan proteinlerin üretimini arttırırlar. Düz kas hücreleri tarafından üretilen interstisyel kollajen ve elastin dahil olmak üzere hücre dışı matris molekülleri plağı kaplayan fibröz bir başlık oluşturur (77). Bu başlık tipik olarak, bazıları ölen (örneğin apoptoz yoluyla) ve hücre dışı olarak biriken köpük hücre koleksiyonunun üzerinde bulunur. Ölü hücrelerin yetersiz temizlenmesi (eferositoz olarak bilinen bir süreç) hücre artıklarının ve hücre dışı lipidlerin birikmesini destekleyerek, nekrotik çekirdek olarak adlandırılan lipid açısından zengin bir havuz oluşturur.

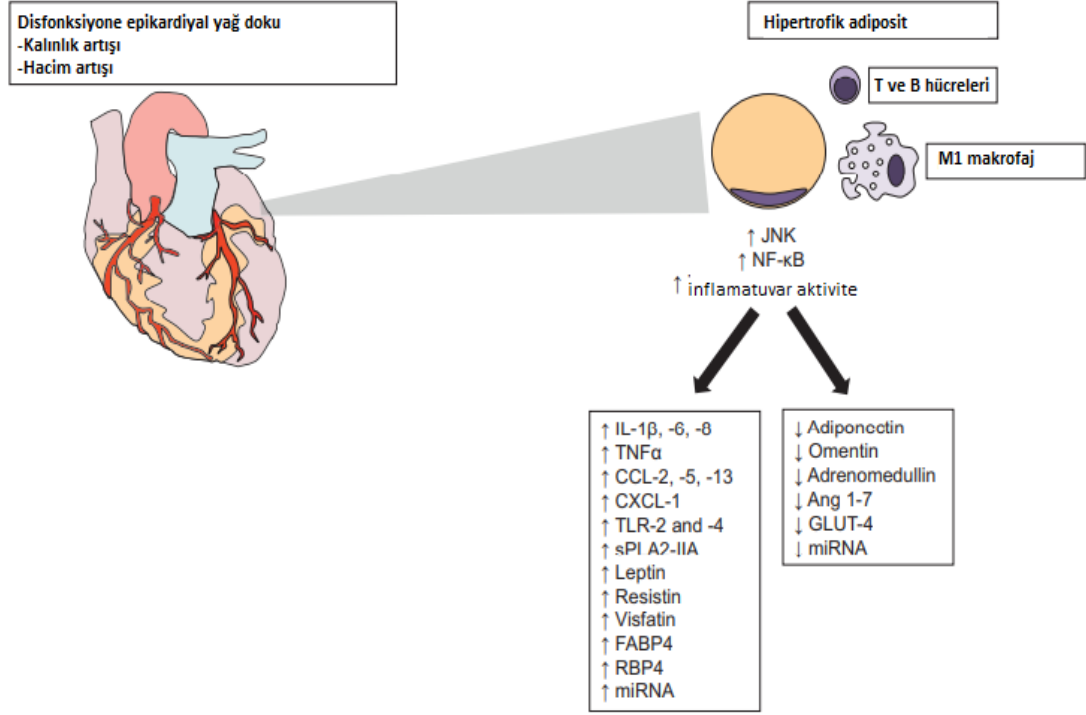
İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar damar lümeninin ilerleyici daralması sonucu iskemik semptomlara yol açabilse de, miyokard enfarktüsü ve inme ile sonuçlanan akut kardiyovasküler olayların genellikle plak yırtılması ve trombozdan kaynaklandığı düşünülmektedir (72). Ateroskleroz çözülmeyen bir inflamatuvar durumdur ve monositler aterosklerotik lezyonlar ilerledikçe plaklara girmeye ve makrofajlara farklılaşmaya devam eder. Makrofajlar, plak morfolojisindeki, özellikle nekrotik çekirdek oluşumu ve fibröz başlık incilmesi gibi boyuttan bağımsız değişikliklere katkıda bulunur ve bu plağı karakterize eder. Trombüs genellikle plağın fiziksel olarak bozulmasından sonra ortaya çıkar, en yaygın olarak fibröz kapağın kırılması, plak çekirdeğindeki prokoagülan materyalin kandaki pıhtılaşma proteinlerine maruz kalması trombozu tetikler. Yırtılan plaklar tipik olarak, az sayıda düz kas hücreli ancak bol makrofajlı ve ince, kollajenden fakir fibröz kapaklara sahiptir (77).

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en önde gelen ölüm nedenlerindedir ve çoğunun altında yatan neden aterosklerozdur. Ateroskleroz özellikle artmış(modifiye) LDL seviyeleri ve hiperlipidemi ile bağlantılıdır ancak çok daha komplikedir (75). Ateroskleroza erken belirlemek ve bu belirteçlere göre tedavi hedefleri oluşturmak kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığı(KİMK) ve epikardiyal yağ doku ölçümleri erken ateroskleroz ve kardio-metabolik risk belirteci olarak göze çarpmaktadır (3,78).

2.4.4 Epikardiyal Yağ Doku

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalbin viseral yağ deposudur ve karın içi yağ ile aynı embriyogeneze sahiptir, her ikisi de kahverengi yağ dokusundan gelişir (5). Yetişkin insan kalbinde, EYD genellikle atriyovenriküler ve interventriküler oluklarda bulunur (79). Küçük yağ odakları da atriumların serbest duvarları boyunca ve iki uzantının çevresinde subepikardiyal olarak yer alır. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça ventriküller arasındaki boşluğu kademeli olarak doldurur, bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar. Epikardiyal yağ doku kalınlığı(EYDK) ekokardiyografi veya bilgisayarlı tomografi(BT) ile görüntülenebilir ve ölçülebilir (80,81).

Epikardiyal yağ koroner arterlerin dalları tarafından beslenir, yağ deposu ile miyokardı ayıran hiçbir kas fasyası yoktur. İki doku aynı mikro dolaşımı paylaştığından, epikardiyal yağ ile miyokard arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmektedir ve epikardiyal yağ hem zararlı hem de koruyucu roller atfedilmiştir. Normal fizyolojik koşullar altında, epikardiyal yağ bir tampon olarak yağ asitlerini absorbe eder ve miyokard ile koroner arterler üzerindeki toksik etkilerini önler, yüksek talep zamanlarında yağ asitlerini miyokardiyuma yönlendirerek yerel bir enerji kaynağı olarak fonksiyon görür (79). Obezite, insülin direnci, diyabet ve vasküler hasar gibi metabolik stres koşulları altında ise EYD, proinflamatuvar ve profibrotik bir fenotipe doğru kayar (Şekil 4- Ansaldo ve ark.'dan uyarlanarak alınmıştır) (82). Bu koşullarda EYD hipertrofiye uğrar, trigliserit depolanmasının bozulması sonucu lipoliz ve inflamasyon meydana gelir. Metabolik sendromlu (MetS) hastalarda daha kalın ve işlevsiz bir EYD, koroner ve miyokardiyal hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde doğrudan rol oynar (82).



Şekil 4. Disfonksiyone epikardiyal yağ doku (Kaynak 82'den Türkçeleştirilerek alınmıştır)

2.4.5 Karotis İntima Media Kalınlığı

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK), ultrasonografik olarak aterosklerotik plak dahil olmak üzere karotis arter duvar kalınlığının non-invaziv ölçümüdür (83). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, KİMK'in sublinik aterosklerozun bir belirteci olduğunu ve KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (83). KİMK ölçümü için her bir ana karotis arterin 1 cm distalinden görüntü alınır, uzak duvarın intima ve medya katmanlarının kalınlığı bir uçtan diğerine tekniği kullanılarak üç kez ölçülür (84). KİMK değeri sağ ve sol ana karotisten elde edilen değerlerin ortalaması alınarak hesaplanır.

Lorenz ve ark. tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada KİMK ve klinik sonuçları arasında pozitif, sağlam ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (85). Ancak aynı çalışmada tekrarlı ölçümlerden elde edilen bireysel KİMK progresyonu ile kardiyovasküler risk arasında ilişki bulunamamıştır. Kardiyovasküler risk sınıflandırmasında KİMK ölçümünün değeri hala tartışılmaktadır ancak non-invaziv olması, tekrarlayan ölçümler elde edilebilmesi ve deneyim zenginliği nedeniyle sublinik aterosklerozun tayini ve takibi için yaygın olarak kullanılan görüntüleme teknikleri arasında yer almaya devam etmektedir (83,86).

2.4.6 Serum Omentin-1

Visseral adipoz doku(VAD) ve endotelden salgılanan, adiponektin ailesinin bir üyesi olan omentin-1 anti-inflamatuar etkiye sahiptir ve dolaşımdaki omentin-1 konsantrasyonu, bel çevresi, insülin direnci ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif koreledir (87). Obezite ve metabolik sendrom VAD artışı ile karakterizedir ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6, anjiyotensinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, resistin gibi birçok adipositokin üretiminin artması yoluyla insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (8). VAD ayrıca adiponektin, omentin ve vaspin gibi metabolik bozuklukları ve obeziteye bağlı komplikasyonları azaltan faydalı adipositokinleri de az miktarda üretir.

Daha önce bahsedildiği gibi, epikardiyal yağ doku kalbin visseral yağ dokusu olup kalınlaşmış disfonksiyone hale geldikçe salgılanan omentin-1 düzeyleri azalır (82). Koroner aterosklerozu olanlarda ve kalp yetmezliği vakalarında artmış kardiyak olay (rehospitalizasyon, ölüm) olan kişilerde daha düşük seviyelerde omentin-1 düzeyleri tanımlanmıştır (88).

Prolaktinoma hastalarında bugüne kadar metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar olsa da mevcut literatürde prolaktinomalı hastalarda serum omentin düzeyleri ile aterosklerotik risk faktörlerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Haziran 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 64 olgu dahil edildi ve hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na sunulmuş olup 12.02.2020 tarih ve 286 Karar No'su ile onay almıştır. Çalışmamız için İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Mayıs 2020 tarih ve 15345988 sayılı izin alındı ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun yürütüldü. Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılara araştırma öncesi bilgi verilerek yazılı onam formları alındı.

3.1 HASTA SEÇİMİ

3.1.1 Hasta Grubu

Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine yeni başvuran ve prolaktinoma hastalığı tanısı alan 32 hasta dahil edildi. 18 yaşından küçük hastalar, kontrolsüz diabetes mellitus(DM), kontrolsüz hipertansiyon(HT), gebelik, aktif enfeksiyonu veya inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan glukoz, lipid profili, follikül stimüle edici hormon(FSH), luteinizan hormon(LH), tiroid stimulan hormon(TSH), östrojen(E2), testosteron, insülin düzeyleri görüldü. Hastaların klinik öyküleri, sigara kullanım öyküleri, soygeçmiş özellikleri, DM, HT, hashimoto öyküleri ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Hastalardan rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere venöz kan örneği alınarak santrifüj edildi ve -80 °C'de saklandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiyografi ile EYDK, ultrasonografi ile KİMK ve TANİTA ile vücut yağ dağılımı ölçüldü.

3.1.2 Kontrol Grubu

Kontrol grubu İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takipli veya yeni başvuran hastalar arasından daha önce çalışmaya dahil edilmiş prolaktinoma hastalarına yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanım öyküsü, DM ve HT tanılarının varlığına göre bire bir eşleşecek şekilde oluşturuldu. Kontrolsüz DM, kontrolsüz HT'u olan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu hastalardan glukoz, lipid profili, FSH,

LH, TSH, E2, testosteron, insülin düzeyleri görüldü. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu hastalardan rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere venöz kan örneği alınarak santrifüj edildi ve -80 °C’de saklandı. Çalışmaya alınan kontrol grubu olguların ekokardiyografi ile EYDK, ultrasonografi ile KİMK ve TANİTA ile vücut yağ dağılımı ölçüldü.

3.2 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Hasta ve kontrol grubunun venöz kanları 8 mL’lik vakumlu ve jel seperatörlü tüplere (BD Vacutainer SST™ II Advance) alındı. Kan örnekleri 30 dakika pıhtılaşması için beklendikten sonra dakikada 3000 devir olmak üzere 10 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüj edildi. Rutin testler Beckman Coulter AU 2700 biyokimya otoanalizöründe fotometrik yöntemle ve UniCel DxI 800 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle hazır ticari kit kullanılarak çalışıldı. Kalan serumlar otomatik pipetle ependorflara aktararak Human ITLN1(Intelectin 1/Omentin) düzeyleri çalışılana kadar -80 °C’de saklandı.

Human ITLN1(Intelectin 1/Omentin) düzeyleri ölçümü için sandviç enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışan ticari bir kit (Elabscience Biotechnology Co. Ltd, USA) kullanıldı (Catalog No: E-EL-H2028). Kitin duyarlılığı: 0.38 ng/mL, CV<%10 idi. Çalışmalar kit prospektüsünde yazan talimatlara göre yapıldı.

3.3 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIK ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlığı(KİMK) ölçümleri hastanemiz Radyoloji Kliniğinde, Toshiba Aplio 300 marka ultrasound cihazı ile aynı hekim tarafından yapıldı. KİMK incelemesi sırasında ölçümler hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilip 11 MHz’lik prob kullanılarak gri skalada inceleme yapıldı. İncelemede supraklavikuler çentikten mandibular açığa kadar her iki ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter görüntüledi. Bifurkasyon noktasının 1 cm distalinden, lümen intima ve media-adventisya ayırımına kadar olan kısımdan bir uçtan diğerine tekniği kullanılarak 3 kere ölçüm yapıldı. Bu ölçümlerin ortalaması alındı, KİMK sağ ve sol KİMK ölçümünün ortalamasından elde edildi. B-mod inceleme ile ve yalnızca uzak(arka) duvar değerlendirildi.

3.4 EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubuna 2.5-MHz fazlı transduser kullanılan digital ekokardiyografi cihazı (TOSHIBA, TA700) ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından belirlenen ilkelere göre inceleme yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda ve 3 kardiyak siklus boyunca elde edilen görüntüler eşliğinde incelendi. Parasternal uzun aksta, sağ ventrikül serbest duvarından her iki ventrikül kollapsıyla eş zamanlı olarak EYDK ölçüldü. Tüm ölçümler deneyimli tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından ve hastaların klinik durumu hakkında bilgi verilmeden yapıldı. Aynı bölgeden yapılan maksimum dört değerın ortalaması alınarak EYDK belirlendi.

3.5 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların vücut ağırlığı ve vücut yağ oranı TANİTA BC-418 MA model vücut kompozisyon analizatörü ile ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun vücut yağ oranı % olarak değerlendirildi. VKİ kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Bel çevresi, ekspiryum sonunda ve arkus kostaryum ile spina iliaka anterior superior arası mesafenin ortasından ölçüldü. Kalça çevresi, ayaklar omuz genişliğinde açık ve dik pozisyonda iken yandan bakıldığında en geniş olduğu yerden ölçüldü. Antropometrik ölçümlerin tamamı tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

3.6 İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya median (minimum–maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde ile gösterildi. Numerik değişkenlerin normal dağılışa uyumu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Ki Kare testi ya da Fisher’s Exact test ile araştırıldı. Numerik değişkenler büyük oranda normal dağılıma uymadığından non-parametrik testler kullanıldı. Numerik değişkenler için Mann-Whitney U testi yapıldı. Hasta grubu kendi içinde tedavi öncesi-sonrası eşleşmiş örnekler için Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Numerik değişkenler arası doğrusal ilişki varlığı Spearman’s rank korelasyon analizi ile incelendi. Çoklu analiz için hatanın normalitesine bakıldı ve adımsal lineer regresyon yöntemi kullanıldı. Tüm hipotez testleri 0.05 tip 1 hata düzeyinde gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde yeni prolaktinoma tanısı alan 32 hasta ve hastalarla yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve klinik öyküleri birebir eşleşecek şekilde 32 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların hipofizer cerrahi ve radyoterapi öyküsü yoktu.

Hastaların ortanca yaşı 40 (19-49) yıl, kontrol grubunun ortanca yaşı 40 (19-54) yıl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,638$). Hasta ve kontrol grubunun %78,1'i kadın ve %21,9'u erkekti. Hastaların %78,1'nin mikroprolaktinoması ve %21,9'nun makroprolaktinoması vardı. Hastaların %65,6'sı sigara içmiyordu, %21,9'u sigara içiyordu ve %12,5'u sigarayı bırakmıştı. Kontrol grubunun %65,6'sı sigara içmiyordu, %18,8'i sigara içiyordu ve %15,6'sı sigarayı bırakmıştı. Sigara kullanım öyküsü açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,910$). Hasta ve kontrol grubunda %3,1 diabetes mellitus(DM), %3,1 prediyabet mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunda %6,3 hipertansiyon(HT) mevcuttu. Hasta grupta %9,4 ve kontrol grubunda %12,5 hashimoto vardı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=1,000$). Her iki grupta da başka bir hastalık öyküsü bulunmuyordu. Her iki grupta da hiç bir katılımcı lipid düşürücü tedavi almıyordu.

Hasta grubunun ortanca VKİ'si $25,75 \text{ kg/m}^2$ (17,2-42,4), kontrol grubunun ortanca VKİ'si $26,25 \text{ kg/m}^2$ (18,3-40,7) tespit edildi. VKİ açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,867$). Obezite açısından değerlendirdiğimizde $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar hastaların %31,3'ünü, kontrol grubunun ise %28,1'ini oluşturuyordu ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,784$). Hastaların ortanca vücut yağ oranı %31,45 (11,6-47,9), kontrol grubunun ortanca vücut yağ oranı %30,2 (14,9-49,2) tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,445$). Vücut yağ oranı erkek ve kadınlarda ayrı olarak değerlendirildiğinde hem erkeklerde hem de kadınlarda kontrol grubu ile anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,391$ ve $p=0,502$; sırasıyla).

Hasta grubunun ortanca bel çevresi 87,5 cm(62-119) ve kontrol grubunun ortanca bel çevresi 85 cm(68-118) tespit edildi. Bel çevresi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,731$). Hasta grubunun ortanca kalça çevresi 105,5 cm(84-134), kontrol grubunun ortanca kalça çevresi 105 cm(89-136) tespit edildi. Kalça çevresi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,794$). Bel kalça oranı(BKO) hasta

grupta ortalama $0,83\pm 0,07$, kontrol grubunda ortalama $0,82\pm 0,08$ tespit edildi. Bel-kalça oranı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,611$).

Biyokimyasal incelemede prolaktin düzeyleri hasta grupta ortalama $89,91\pm 59,04$ ng/mL, kontrol grubunda ortalama $13,22\pm 6,68$ ng/mL idi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Açlık plazma glukozu (APG) hasta grupta ortalama $89,91\pm 10,29$ mg/dL, kontrol grubunda $94,16\pm 10,08$ mg/dL idi ve kontrol grubunda anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,016$). Hasta ve kontrol grubunda diyabeti, prediyabeti, hipertansiyonu, sigara kullanım öyküsü (halen içmekte olan ve bırakmış) olanlar dışlanarak iki grup yeniden değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($88,38\pm 7,14$ ve $90,05\pm 7,01$, $p=0,185$). Hasta grupta ortanca total kolesterol (tkol) $204,5$ mg/dL (118-316), ortanca LDL 123 mg/dL (54-226), ortanca HDL $52,5$ mg/dL (39-79), ortanca trigliserit (TG) 99 mg/dL (37-185) iken kontrol grubunda ortanca tkol 227 mg/dL (139-299), ortanca LDL 137 mg/dL (71-183), ortanca HDL 58 mg/dL (38-84), ortanca TG $110,5$ mg/dL (45-250) olarak tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,079$, $p=0,200$, $p=0,056$, $p=0,243$; sırasıyla). Hasta grupta ortalama TSH $2,16\pm 1,28$ μ IU/mL, ortanca FSH $5,43$ mIU/mL (0,28-15,43), ortanca E2 $78,18$ pg/mL (4,66-304,5), kontrol grubunda ortalama TSH $1,95\pm 1,21$ μ IU/mL, ortanca FSH $5,23$ mIU/mL (2,86-35,64), ortanca E2 $96,82$ pg/mL (12,3-414) saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,444$, $p=0,717$, $p=0,295$; sırasıyla). Hasta grupta ortanca LH $3,17$ mIU/mL (0,09-11,05), ortanca testosteron $1,63$ ng/mL (1-3,6), kontrol grubunda ortanca LH $5,07$ mIU/mL (1,12-50,65), ortanca testosteron $4,82$ ng/mL (3,41-5,53) saptandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,032$, $p=0,017$; sırasıyla). Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Her iki grupta biyokimyasal parametrelerin tek değişkenli korelasyon analizlerini incelediğimizde glukoz düzeyleri tkol, LDL, TG ile pozitif korele tespit edilmiştir ($p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,001$; sırasıyla). LDL düzeyleri yaş, glukoz, bel, kalça, BKO, VKİ ile pozitif korele tespit edilmiştir ($p=0,009$, $p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,028$, $p=0,006$, $p=0,021$; sırasıyla). HDL düzeyleri östrojen ve LH ile pozitif korele, vücut yağ oranı, bel, kalça, BKO, VKİ, insülin ile negatif korele tespit edilmiştir ($p=0,014$, $p=0,028$, $p=0,027$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,024$; sırasıyla).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

ÖZELLİK	HASTA (N:32)	KONTROL(N:32)	P DEĞERİ
Yaş (Yıl)	40 (19-49)	40 (19-54)	0,638
Cinsiyet (K/E)	25/7	25/7	1,000
VKİ (kg/m ²)	25,75 (17,2-42,4)	26,25 (18,3-40,7)	0,867
Vücut yağ oranı (%)	31,45 (11,6-47,9)	30,2 (14,9-49,2)	0,445
Sigara (%)	21,9	18,8	0,910
DM (%)	3,1	3,1	1,000
Prediyabet (%)	3,1	3,1	1,000
HT (%)	6,3	6,3	1,000
Hashimoto	9,4	12,5	1,000
Bel (cm)	87,5 (62-119)	85 (68-118)	0,731
Kalça (cm)	105,5 (84-134)	105 (89-136)	0,794
Bel Kalça Oranı	0,84 (0,68-0,98)	0,83 (0,7-1,00)	0,611
Prolaktin (ng/mL)	89,91±59,04	13,22±6,68	<0,001
Glukoz (mg/dL)	89,91±10,29	94,16±10,08	0,016
Total kolesterol(mg/dL)	204,5 (118-316)	227 (139-299)	0,079
Trigliserit (mg/dL)	99 (37-185)	110,5 (45-250)	0,243
LDL (mg/dL)	123 (54-226)	137 (71-183)	0,200
HDL (mg/dL)	52,5 (39-79)	58 (38-84)	0,056
İnsülin (µU/mL)	7,61 (2,44-21,99)	6,12 (3,26-30,79)	0,638
HOMA-IR	1,70 (0,5-7,2)	1,5 (0,6-7,5)	0,979

VKİ:Vücut Kitle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, BKO: Bel-kalça oranı, LDL:Low Dansity Lipoprotein HDL:High Dansity Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun KİMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Karotis intima media kalınlıkları hasta grupta ortanca 0,55 mm(0,35-0,95) ve kontrol grubunda ortanca 0,55 mm(0,35-0,80) olarak saptandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,723). KİMK yaş, EYDK, VKİ, vücut yağ oranı, bel çevresi, kalça çevresi ve BKO ile korele saptandı. KİMK'in diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. KİMK'in tek değişkenli korelasyon analizi

	KİMK (mm)	
	R	P değeri
Yaş(yıl)	0,575**	<0,001
EYDK (mm)	0,483**	<0,001
VKİ (kg/m ²)	0,533**	<0,001
Vücut yağ oranı (%)	0,300*	0,021
Bel çevresi (cm)	0,523**	<0,001
Kalça çevresi (cm)	0,459**	<0,001
BKO	0,449**	<0,001

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tedavi sonrası değerlendirmede KİMK ortanca 0,50 mm(0,35-0,75) idi ve tedavi öncesine göre anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,040).

4.3 Hasta ve Kontrol Grubunun EYDK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ doku kalınlığı hasta grupta ortanca 4 mm(1,7-10) ve kontrol grubunda ortanca 3mm(1,1-7) saptandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,021). EYDK yaş, KİMK, VKİ, vücut yağ oranı, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, insülin, HOMA-IR ile pozitif korele ve HDL ile negatif korele saptandı. EYDK'nın diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 4'te verilmiştir.

Tedavi sonrası altıncı ayda 18 hastanın kontrol EYDK'si değerlendirildiğinde ortanca 3,1 mm(1,5-8,5) saptandı ve anlamlı gerileme tespit edildi (p=0,036).

Tablo 4. EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi

	EYDK (mm)	
	R	P değeri
Yaş(yıl)	0,502**	<0,001
KİMK (mm)	0,483**	<0,001
VKİ (kg/m ²)	0,575**	<0,001
Vücut yağ oranı (%)	0,290*	0,027
Bel çevresi (cm)	0,602**	<0,001
Kalça çevresi (cm)	0,566**	<0,001
BKO	0,479**	<0,001
İnsülin (µU/mL)	0,354**	0,005
HOMA-IR	0,327**	0,009
HDL	-0,312*	0,013

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Erkek ve kadınlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde 7 erkek hastanın ortanca EYDK'si 6 mm(2-10), 24 kadın hastanın ortanca EYDK'si 3,5 mm(1,7-9) idi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,064). Tedavi sonrası değerlendirmede erkeklerde EYDK'da anlamlı değişiklik tespit edilmezken kadınlarda EYDK'da anlamlı gerileme tespit edildi (p=0,581, p=0,033; sırasıyla). Cinsiyete göre EYDK ölçümleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Cinsiyete göre EYDK kıyaslaması

	Tedavi öncesi EYDK (mm)	Tedavi sonrası EYDK (mm)	P1*
Erkek	6 (2-10)	5,4 (1,5-8,5)	0,581
Kadın	3,5 (1,7-9)	3 (1,8-6)	0,033
P2**	0,064	0,489	

*P1: Tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

**P2: Erkek ve kadınların kıyaslaması

Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalar EYDK açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde 24 mikroadenomlu hastanın ortanca değeri 4 mm(2-10), 7 makroadenomlu hastanın ortanca değeri 4 mm(1,7-8) idi ve her iki grup arasında anlamlı

farklılık tespit edilmedi ($p=0,602$). Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalar tedavi sonrası değerlendirildiğinde EYDK 14 mikroadenomlu hastada ortalama 3,6 mm(1,8-6,3), 4 makroadenomlu hastada ortalama 2,4 mm(1,5-8,5) idi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,312$). Tedavi sonrası değerlendirmede makroadenomlu hastalarda anlamlı değişiklik tespit edilmezken mikroadenomlu hastalarda anlamlı düşüş tespit edildi ($p=0,785$, $p=0,010$; sırasıyla). Tümör boyutuna göre EYDK ölçümleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Tümör boyutuna göre EYDK kıyaslaması

	Tedavi öncesi EYDK (mm)	Tedavi sonrası EYDK (mm)	P1*
Mikroadenom	4 (2-10)	3,6 (1,8-6,3)	0,010
Makroadenom	4 (1,7-8)	2,4 (1,5-8,5)	0,785
P2**	0,602	0,312	

*P1: Tedavi öncesi ve sonrası kıyaslama

**P2: Tümör boyutuna göre kıyaslama

Hasta grup için bağımlı değişkenin EYDK olduğu; yaş, prolaktin seviyeleri, APG, tkol, HDL, TG, KİMK, TSH, bel ve kalça çevresi, BKO, VKİ, insülin, HOMA-IR dahil edilerek oluşturulan modelde adımsal regresyon analizi yapıldığında EYDK artışı için en önemli faktör bel çevresi olarak tespit edilmiştir ve Tablo 7’de özetlenmiştir ($r^2=0,309$, $p=0,001$).

Tablo 7. EYDK için adımsal regresyon analizi sonuçları

Model	Beta katsayısı	R ²	P değeri
Bel çevresi	0,556	0,309	0,001

4.4 Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Omentin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Omentin-1 düzeyi hasta grupta ortalama $27,68\pm 27,63$ ng/mL, kontrol grubunda ortalama $25,75\pm 25,52$ ng/mL olarak tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,368$). Omentin-1 düzeyleri vücut yağ oranı ile negatif korele tespit edilmiştir ($r=-0,431$, $p=0,001$).

Tedavi sonrası altıncı ayda değerlendirilen 20 hastanın omentin-1 düzeyleri ortalama $27,84\pm 24,47$ ng/mL idi ve tedavi öncesine göre anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,526$).

Mikroprolaktinomali ve makroprolaktinomali hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında serum omentin-1 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edildi ve makroprolaktinomali hastaların serum omentin-1 düzeyleri daha yüksekti ($p=0,049$). Mikroprolaktinomali 25 hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $23,1\pm 24,67$ ng/mL iken makroprolaktinomali 7 hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $44,01\pm 33,34$ ng/mL tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında değerlendirilen 16 mikroprolaktinomali hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $22,93\pm 22,97$ ng/mL iken tedavi sonrası değerlendirilen 4 makroprolaktinomali hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $47,47\pm 22,59$ ng/mL idi ve yine her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,047$). Hem mikroprolaktinomali hem makroprolaktinomali hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,796$, $p=0,465$; sırasıyla). Tümör boyutuna göre serum omentin-1 düzeyleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Serum omentin-1 düzeylerinin tümör boyutuna göre kıyaslanması

	Tedavi öncesi Omentin-1 (ng/mL)	Tedavi sonrası Omentin-1 (ng/mL)	P1*
Mikroadenom	$23,1\pm 24,67$	$22,93\pm 22,97$	0,796
Makroadenom	$44,01\pm 33,34$	$47,47\pm 22,59$	0,465
P2**	0,049	0,047	

*P1: Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma

**P2: Mikroadenom ve makroadenomlu hastaların kıyaslanması

Serum omentin-1 seviyeleri erkek ve kadınlarda ayrı olarak değerlendirildiğinde erkeklerde anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,006$). Omentin-1 düzeyleri 7 erkek hastada ortalama $57,22\pm 33,20$ ng/mL iken 25 kadın hastada ortalama $19,4\pm 19,61$ tespit edildi. Tedavi sonrası değerlendirilen 5 erkek hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $58,88\pm 12,5$ iken tedavi sonrası değerlendirilen 15 kadın hastanın omentin-1 düzeyi ortalama $17,49\pm 17,59$ idi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,005$). Hem erkeklerde hem kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası omentin-1 düzeylerinde farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,686$, $p=0,650$; sırasıyla). Cinsiyete göre serum omentin-1 düzeyleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Serum omentin-1 düzeylerinin cinsiyete göre kıyaslanması

	Tedavi öncesi Omentin-1 (ng/mL)	Tedavi sonrası Omentin-1 (ng/mL)	P1*
Erkek	57,22±33,20	58,88±12,5	0,686
Kadın	19,4±19,61	17,49±17,59	0,650
P2**	0,006	0,005	

*P1: Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma

**P2: Kadın ve erkek hastaların kıyaslanması

Hasta grup için bağımlı değişkenin omentin-1 olduğu; yaş, prolaktin, APG, tkol, LDL, HDL, TG, EYDK, KİMK, TSH, bel ve kalça çevresi, BKO, VKİ, insülin, HOMA-IR dahil edilerek oluşturulan modelde adimsal regresyon analizi yapıldığında omentin-1 düzeyi için en önemli değişkenler sırasıyla vücut yağ oranı, VKİ ve LDL olarak tespit edilmiştir. Omentin-1 için adimsal regresyon analizi sonuçları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Omentin-1 için adimsal regresyon analizi sonuçları

Model	Beta katsayısı	R ²	P değeri
Vücut yağ oranı	-0,953	0,448	0,002
VKİ	0,636		
LDL	-0,299		

4.5 Hastaların Tedavi Sonrasında Değerlendirilmesi

Otuziki hastadan oluşan prolaktinomali grupta 3 hasta takiplerine devam etmedi, 4 hastaya tedavi endikasyonu olmaması nedeniyle tedavi verilmedi, 5 hastanın çalışma süresi nedeniyle tedavi sonrası 6.ay kontrolü yapılamadı. Yirmi hasta kabergolin ile tedavi sonrası 6.ayda tekrar değerlendirildi, hastaların 15’i kadın, 5’i erkekti. Tedavi sonrası değerlendirilen 20 hastanın 16’sı mikroprolaktinoma, 4’ü makroprolaktinoma tanılıydı. 6.ay kontrolünde değerlendirilen iki hastanın prolaktin düzeyleri tedavi hedefinde değildi.

Tedavi sonrasında prolaktin seviyeleri, VKİ, EYDK ve KİMK ölçümlerinde anlamlı gerileme izlendi (p<0,001, p=0,049, p=0,036, p=0,040; sırasıyla).

Tedavi sonrasında omentin, APG, tkol, LDL, HDL, TG, vücut yağ oranı, bel, kalça, BKO, HOMA-IR ölçümlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,526, p=0,287, p=0,641,

p=0,161, p=0,184, p=0,681, p=0,587, p=0,077, p=0,125, p=0,139, p=0,687; sırasıyla). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri

ÖZELLİK	HASTA (N:32)	TEDAVİ SONRASI HASTA (N:20)	P DEĞERİ
Prolaktin (ng/mL)	89,91±59,04	21,21±24,54	<0,001
Omentin (ng/mL)	27,68±27,63	27,84±24,47	0,526
EYDK (mm)	4 (1,7-10)	3,1 (1,5-8,5)	0,036
VKİ (kg/m²)	25,75(17,2-42,4)	25,6 (19,7-37,4)	0,049
Vücut yağ oranı (%)	31,45(11,6-47,9)	30,30 (19-46,3)	0,587
Bel (cm)	87,5 (62-119)	90 (70-122)	0,077
Kalça (cm)	105,5 (84-134)	106 (95-127)	0,125
Bel Kalça Oranı	0,84 (0,68-0,98)	0,81 (0,74-0,96)	0,139
Glukoz (mg/dL)	89,91±10,29	91,85±(11,71)	0,287
Total kolesterol (mg/dL)	204,5 (118-316)	185,5 (135-267)	0,641
Trigliserit (mg/dL)	99 (37-185)	85 (43-235)	0,681
LDL (mg/dL)	123 (54-226)	113,5 (85-172)	0,161
HDL (mg/dL)	52,5 (39-79)	52 (35-73)	0,184
İnsülin (µU/mL)	7,61 (2,44-21,99)	8,18 (2,4-22,74)	0,737
HOMA-IR	1,70 (0,5-7,2)	1,85 (0,5-5,7)	0,687
KİMK (mm)	0,55 (0,35-0,8)	0,50 (0,35-0,75)	0,040

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, BKO: Bel-kalça oranı, LDL:Low Dansity Lipoprotein HDL:High Dansity Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, KİMK: Karotis intima media kalınlığı.

4.6 Tedavi Sonrası Hasta ve Kontrol Grubunun Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi sonrasındaki değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında prolaktin, omentin-1, glukoz, HDL, TG, EYDK, KİMK, vücut yağ oranı, VKİ, bel, kalça, BKO, HOMA-IR ölçümlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,821, p=0,498, p=0,327, p=0,112, p=0,372, p= 0,248, p=0,219, p=0,815, p=0,700, p=0,509, p=0,529, p=0,652, p=0,829; sırasıyla). Kontrol grubunun tkol ve LDL düzeyleri tedavi sonrası hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p=0,041, p=0,032; sırasıyla). Tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 12’de değerlendirilmiştir.

Tablo 12. Tedavi sonrası hastaların kontrol grubu ile değerlendirilmesi

ÖZELLİK	TEDAVİ SONRASI HASTA (N:20)	KONTROL GRUBU (N:32)	P DEĞERİ
Prolaktin (ng/mL)	21,21±24,54	13,22±6,68	0,821
Omentin (ng/mL)	27,84±24,47	25,75±25,52	0,498
EYDK (mm)	3,1 (1,5-8,5)	3 (1,1-7)	0,248
KİMK (mm)	0,52 (0,35-0,75)	0,55 (0,35-0,8)	0,219
VKİ (kg/m²)	26,25 (18,3-40,7)	26,25 (18,3-40,7)	0,700
Bel (cm)	90 (70-122)	85 (68-118)	0,509
Kalça (cm)	106 (95-127)	105 (89-136)	0,529
BKO	0,81 (0,74-0,96)	0,83 (0,7-1,00)	0,652
Glukoz (mg/dL)	91,85±11,71	94,16±10,08	0,327
Total kolesterol (mg/dL)	185,5 (135-267)	227 (139-299)	0,041
Trigliserit (mg/dL)	85 (43-235)	110,5 (45-250)	0,372
LDL (mg/dL)	113,5 (85-172)	137 (71-183)	0,032
HDL (mg/dL)	52 (35-73)	58 (38-84)	0,112
İnsülin (µU/mL)	8,18 (2,4-22,74)	6,12 (3,26-30,79)	0,985
HOMA-IR	1,85 (0,5-5,7)	1,5 (0,6-7,5)	0,829

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, BKO: Bel-kalça oranı, LDL:Low Density Lipoprotein HDL:High Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

4.7 Kontrol Grubunda Prolaktin Düzeyleri ile Aterosklerotik Belirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde prolaktin düzeyleri EYDK, KİMK, VKİ, bel ve kalça çevresi, BKO, yaş ile negatif korele tespit edilmiştir (p=0,025, p=0,006, p=0,029, p=0,002, p=0,002, p=0,046, p<0,01, p=0,021; sırasıyla). Kontrol grubundaki prolaktinin tek değişkenli korelasyon analizi Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Kontrol grubunda prolaktinin tek değişkenli korelasyon analizi

	Prolaktin (ng/mL)	
	R	P değeri
EYDK (mm)	-0,403*	0,025
KİMK (mm)	-0,472**	0,006
VKİ (kg/m ²)	-0,387*	0,029
Bel çevresi (cm)	-0,531**	0,002
Kalça çevresi (cm)	-0,361*	0,046
BKO	-0,591**	<0,001
Yaş	-0,406*	0,021

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde EYDK prolaktin, HDL, testosteron düzeyleri ile negatif korele; yaş, KİMK, vücut yağ oranı, bel, kalça, BKO, VKİ ile pozitif korele tespit edilmiştir (p=0,025, p=,0,018, p=0,037, p=0,007, p=0,004, p=0,030, p<0,001, p=0,001, p=0,001, p<0,001; sırasıyla). Kontrol grubundaki EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Kontrol grubunda EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi

	EYDK (mm)	
	R	P değeri
Prolaktin (ng/mL)	-0,403*	0,025
HDL (mg/dL)	-0,422*	0,018
Testosteron (ng/mL)	-0,900*	0,037
Yaş	0,472**	0,007
KİMK (mm)	0,501**	0,004
Vücut yağ oranı (%)	0,391*	0,030
Bel çevresi (cm)	0,688**	<0,001
Kalça çevresi (cm)	0,574**	0,001
BKO	0,573**	0,001
VKİ (kg/m ²)	0,615**	<0,001

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aterosklerozun erken dönem belirteci olduğu düşünölen EYDK yeni tanı prolaktinomalı hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ve tedavi sonrasında EYDK'nın anlamlı olarak gerilediği ve kontrol grubuna benzer olduğu bulunmuştur.

Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeni prolaktinoma tanısı almış ve tedavi altındaki hastalar kontrol grubu ile kıyaslanmış ve prolaktinomalı grupta EYDK anlamlı yüksek saptanmıştır (89). Bu çalışmada diyabeti, hipertansiyonu olanlar dışlanmış ve hiç bir katılımcı sigara içicisi değildir. Bizim çalışmamıza kontrol altında diyabeti, hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalar benzer klinik öykü olan kontroller ile eşleşecek şekilde dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada daha fazla hasta değerlendirilmesine rağmen (67 hasta, 57 kontrol grubu), hasta grupta hem tedavi alan hem tedavi almayanların bulunması ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmamızda tedavi öncesi EYDK'da cinsiyete göre anlamlı farklılık tespit edilmemekle birlikte anlamlılık düzeyi sınırda kaldığından ($p=0,064$) cinsiyetin EYDK üzerine etkisinin dışlanamayacağını ve daha büyük örneklerde gözlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde APG düzeyleri kontrol grubunda anlamlı yüksek çıkmıştır ancak DM, HT, sigara öyküsü olanlar dışlanarak yeniden değerlendirme yapıldığında bu anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır ($p=0,185$). Ayrıca çalışmamızda glukoz düzeyleri subklinik ateroskleroz belirteci olarak düşünölen omentin-1 düzeyleri, EYDK ve KİMK üzerine anlamlı etkide bulunmamıştır.

Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-II (TURDEP-II)'de obezite sıklığı genel toplumda %35 bulunmuş olup (90) çalışmamızda da $BMI \geq 30$ olan bireyler hastaların %31,3'ünü, kontrol grubunun ise %28,1'ini oluşturuyordu ve bu açıdan hasta ve kontrol grubumuz Türkiye prevalansına benzerdir. Çalışmamızda tedavi sonrasında hastalarda anlamlı VKİ düşüşü tespit edilmiştir. Pala ve ark. tarafından yapılan çalışmada da prolaktinomalı hastalarda kabergolin tedavisinden 6 ay sonra VKİ'de anlamlı azalma bildirilmiştir (66). Bu çalışmada ek olarak APG, tkol, LDL, TG düzeylerinde, bel çevresi, BKO ve toplam vücut yağ oranında anlamlı düşüş izlenmiş olup bizim çalışmamızda bu parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Doknic ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde prolaktinomalı hastalar tedavi sonrası değerlendirildiğinde VKİ'de anlamlı düşüş izlenmiştir (91).

Jiang ve ark. tarafından yapılan çalışmada prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna göre KİMİK artmış ve prolaktin düzeyleri ile korele saptanmıştır (4). Çalışmamızda KİMİK prolaktinomali hastalarda ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir ve prolaktin düzeyleri ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. İnancılı ve ark. tarafından yapılan çalışmada da prolaktinomali hastalarda tedavi sonrası KİMİK’de anlamlı gerileme bildirilmiştir (60). Çalışmamızda tedavi sonrası KİMİK anlamlı düzeyde gerilemiştir (p=0,040). Ayçiçek Doğan ve ark. tarafından yapılan çalışmada da uygun süre tedavi sonrası kabergolin kesilen hastaların izleminde relaps gelişen hastalarda remisyon dakilere göre KİMİK’in anlamlı derecede artmış olduğu bildirilmiştir (61).

Serum omentin-1 anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif bir adipokin olup VKİ, bel çevresi, insülin direnci ve koroner arter hastalığı ile negatif koreledir (92). Ulaşılabilen literatürde prolaktinomali hastalarda serum omentin-1 düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda prolaktinomali hastalarda ve kontrol grubunda serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Tedavi sonrası serum omentin-1 düzeylerinin değerlendirmesinde de hem tedavi öncesi değerlerle hem kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak hastalar tümör boyutuna göre değerlendirildiğinde makroprolaktinomali hastalarda omentin-1 düzeylerinin anlamlı yüksekliği oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca tedavi sonrasında mikroprolaktinomali hastalarda EYDK’da anlamlı düşüş tespit edilirken makroprolaktinomali hastalarda anlamlı değişiklik görülmemiştir. Çalışmamızda kısıtlı sayıda makroprolaktinomali hasta değerlendirilebilmiştir, bu nedenle omentin-1 düzeyleri ve EYDK düşüşü hakkında kesin bir yorum yapılamamaktadır. Ancak prolaktinin pleotrofik bir hormon olduğu göz önünde bulundurulursa mikroadenomlu hastalarda EYDK düşüşü sağlanmasına rağmen omentin-1 düzeylerinin değişmemesi ve makroprolaktinomali hastalarda daha yüksek omentin-1 seviyeleri bulunması hiperprolaktinemiye karşı geliştirilmiş adaptif bir kardiyoprotektif yanıtın sonucu olabilir. Ayrıca makroprolaktinomali hastaların daha uzun süre ve daha yüksek dozlarda tedavi ihtiyacı olduğu düşünülürse EYDK kalınlığını gözlemlemek için daha uzun süreler gerekebilir, bu açıdan çalışma süremiz makroprolaktinomali hastaların EYDK değişiminin değerlendirmesinde bir kısıtlılık oluşturabilir.

Literatürde daha önce yeni tanı prolaktinoma hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında EYDK ve serum omentin-1 düzeyleri değerlendirilmemiş olup çalışmamızda ilk defa değerlendirilmiştir ve çalışmamızın orijinalliğini oluşturmaktadır.

Deneyisel çalışmalarda prolaktinin yağ hücrelerinde lipoprotein lipazın aktivitesini azaltarak adipöz doku üzerine doğrudan bir etkisi olabileceği gösterilse de bu gözlemlerin herhangi bir klinik korelasyonu olup olmadığını söylemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (53). Naliato ve ark. tarafından yapılan kesitsel çalışmada tedavi almakta olan premenapozol non-obez prolaktinomali kadınlarda DEXA ile ölçülen vücut yağ oranı kontrollerle benzer saptanmıştır (93). Naliato ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada yeni tanı prolaktinomali erkek hastalarda, dopamin tedavisi altındaki normal prolaktin seviyelerine sahip prolaktinomali hastalar ile benzer VKİ'ye sahip kontrol grubuna kıyasla DEXA ile ölçülen total vücut yağ oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Posawetz ve ark. tarafından yapılan 21 yeni tanı prolaktinoma hastasının değerlendirildiği retrospektif çalışmada DEXA ile ölçülen total vücut yağ oranı kontrol grubuna kıyasla benzer saptanmış olup erkekler ayrıca analiz edildiğinde kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek vücut yağ oranı olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda toplam vücut yağ oranı prolaktinomali hasta grubunda ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir ve tedavi sonrasında anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir ($p=0,445$, $p=0,587$; sırasıyla). Ayrıca erkek ve kadın hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde de total vücut yağ oranı kontrol grubu ile benzer saptanmıştır ($p=0,391$, $p=0,502$; sırasıyla).

Çalışmalarda sıklıkla prolaktinomali hastalarda kontrollere kıyasla tkol ve LDL seviyelerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir (66,94). Jiang ve ark. ile Arslan ve ark. tarafından yapılan iki farklı çalışmada tkol ve LDL seviyeleri hasta ve kontroller arasında farklılık göstermezken trigliserit düzeyleri prolaktinomali hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (4,67). Çalışmamız daha önceki çalışmalarda gösterilmiş prolaktinomali hastalarda bozulmuş lipid profili verilerini desteklememektedir, prolaktinomali hastalar ile kontrol grubu arasında lipid düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yakın zamanda Yazıcı ve ark. tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde tkol, LDL, HDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca kabergolin ile tedavi sonrasında prolaktinomali hastalarda lipid profilinde iyileşme bildirilmiştir (60,94-96). Ancak bizim çalışmamızda kabergolin ile tedavi sonrasında lipid düzeylerinde anlamlı iyileşme gözlenmemiştir.

Prolaktinomali hastalarda kontrollere kıyasla artmış insülin direnci bildirilmiştir (67). Ayrıca çeşitli çalışmalarda tedavi sonrasında HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direncinde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (60,95,97). Ancak bizim çalışmamızda prolaktinomali hastalar ve kontrol grubu benzer HOMA-IR düzeylerine sahipti ve tedavi sonrasında da

HOMA-IR düzeylerinde iyileşme izlenmedi. Berinder ve ark. tarafından yapılan çalışmada da prolaktinoma tanısı alıp tedavi başlanan hastaların tedavi sonrası 6. ay kontrolünde HOMA-IR düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde HOMA-IR düzeylerinde prolaktinomali hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (66,89,94).

Son yıllarda fizyolojik düzeydeki prolaktinin de metabolik ve kardiyovasküler etkileri olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle başvuran 2531 erkek hastada yapılan bir çalışmada hipoprolaktinemili bireylerde daha yüksek erektil disfonksiyon prevalansı yanısıra bu bireylerde yüksek vücut kitle indeksi, artmış diabetes mellitus prevalansı, dislipidemi gibi daha kötü metabolik profil saptanmıştır (98). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde düşük prolaktin hormon seviyeleri metabolik sendromla ilişkili bulunmuş ve SF-36 ile yaşam kalitesi değerlendirmesinde genel sağlık alt alan skorları daha düşük genel sağlıkla ilişkili bulunmuştur (99).

Fizyolojik PRL yüksekliğinin (yüksek beşte birlik dilim) bağımsız olarak major advers kardiyak sonlanımlardan koruduğu, düşük prolaktin seviyelerinin ise olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından prediktör olduğu gözlenmiştir (100). Başka bir çalışmada, fazla kilolu veya obez hastalarda dolaşımdaki PRL seviyelerinin normal kilolu insanlara kıyasla önemli ölçüde arttığı ve PRL düzeyleri ile HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (101). Kesin olmamakla birlikte fizyolojik olarak yüksek bir PRL seviyesinin metabolik bozukluklara karşı bazı yararlı etkiler gösterebileceği öngörülmektedir (102). Bizim çalışmamızda da kontrol grubundaki prolaktin düzeyleri EYDK, KİMK, VKİ, bel ve kalça çevresi, BKO, yaş ile negatif korele tespit edilmiştir ($p=0,025$, $p=0,006$, $p=0,029$, $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,046$, $p<0,001$, $p=0,021$; sırasıyla). Çalışmamız bu açıdan fizyolojik prolaktin yüksekliğinin daha olumlu metabolik profil ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda DM, HT komorbidleri bulunan hastalar ile sigara içen hastaların bulunması ve hasta sayısı çalışmamızın kısıtlılıklarındadır. Ancak kontrol grubu bu klinik özellikler bakımından birebir eşleşecek şekilde oluşturulmuştur. Ayrıca 6 aylık takip süresi de hiperprolaktinemisi şiddetli ve hastalık yükü daha fazla olan makroprolaktinomali olgular için kısıtlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda subklinik aterosklerozun bir belirteci olduğu düşünülen EYDK tedavi almamış prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası prolaktinomali hastalarda EYDK gerilemiş ve kontrollere benzer

düzeğe ulaşmıştır. KİMİK hasta ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiş ve tedavi sonrasında hastalarda KİMİK anlamlı olarak gerilemiştir. Ayrıca kontrol grubundaki fizyolojik prolaktin seviyelerinin de EYDK, KİMİK, bel çevresi ve bel kalça oranı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Prolaktinomalı hastalar ve kontrol grubu arasında serum omentin-1 düzeyleri arasında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası anlamlı farklılık bulunmazken, hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde makroprolaktinomalı hastaların daha yüksek omentin-1 düzeylerine sahip olması oldukça şaşırtıcı bir bulgudur. Ancak bu konuda yapılacak daha fazla hastanın dahil edildiği ve örneklemin genişletildiği, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Prolaktinoma hastalarında serum omentin-1 düzeyleri ve aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. EYDK ekokardiyografik yöntemle değerlendirilmiş olup, tedavi almayan prolaktinomalı hasta grubunda EYDK kontrollere kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Yapılan regresyon analizinde EYDK'yı etkileyen en önemli faktör bel çevresi olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrası değerlendirilen EYDK anlamlı olarak gerilemiş ve kontrol grubu ile benzer tespit edilmiştir.
2. KİMK ultrasonografik yöntemle değerlendirilmiş, prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında KİMK anlamlı olarak gerilemiştir.
3. Serum omentin-1 seviyeleri prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir. Prolaktinomalı hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde makroprolaktinomalı hastalarda serum omentin-1 seviyeleri anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Yapılan regresyon analizinde omentin-1 düzeyi için en önemli değişkenler sırasıyla vücut yağ oranı, VKİ ve LDL olarak tespit edilmiştir.
4. Lipid profili (tkol, LDL, HDL, TG düzeyleri) prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda benzer tespit edilmiştir.
5. Total vücut yağ oranı vücut kompozisyon analizatörü yöntemiyle değerlendirilmiş, prolaktinomalı hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Prolaktinomalı hastalarda tedavi sonrasında VKİ'de anlamlı düşüş tespit edilmiştir.
6. Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde prolaktin düzeyleri EYDK, KİMK, VKİ, bel ve kalça çevresi, BKO, yaş ile negatif korele tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:273-88.
2. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*. 2017;57:199-213.
3. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev V V., Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174:1591-1619.
4. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: A pilot study. *Pituitary*. 2014;17(3):232-9.
5. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2:536-43.
6. Rallidis LS, Baroutsi K, Zolindaki M, Karagianni M, Varounis C, Dages N, et al. Visceral adipose tissue is a better predictor of subclinical carotid atherosclerosis compared with waist circumference. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1083-8.
7. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124:e837-41.
8. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol*. 2017;7(3):765-781.
9. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews*. 2000;80:1523-631.
10. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-NonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(4).
11. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019;8(12):2203.
12. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: Growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. *Endocrine Reviews*. 1994;15:627-49.
13. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science*. 1981;212(4496).
14. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin - Not only lactotrophin a “new” view of the “old” hormone. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012;63:435-43.
15. Harvey S, Martínez-Moreno CG, Luna M, Arámburo C. Autocrine/paracrine roles of extrapituitary growth hormone and prolactin in health and disease: An overview. *General and Comparative Endocrinology*. 2015;220:103-11.
16. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects. *Endocr Rev*. 1996;17(6):639-69.
17. Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):341-53.
18. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Grankvist K, Lakso H-Å, Idahl A, et al. Hormone

- concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):146.
19. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. p. 3–7.
 20. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis: The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):35–52.
 21. Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;502:110679.
 22. Ben-Jonathan N, Lapensee CR, Lapensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? 2008; Available from: www.endo-society.org
 23. Egli M, Leeners B, Kruger THC. Prolactin secretion patterns: Basic mechanisms and clinical implications for reproduction [Internet]. *Reproduction*. BioScientifica; 2010;140 [cited 2021 Jan 19]. p. 643–54. Available from: www.reproduction-online.org
 24. Albarracin CT, Gibori G. Prolactin action on luteal protein expression in the corpus luteum. *Endocrinology*. 1991;129(4).
 25. Binart N, Helloc C, Ormandy CJ, Barra J, Clé Ment-Lacroix P, Baran N, et al. Rescue of Preimplantatory Egg Development and Embryo Implantation in Prolactin Receptor-Deficient Mice after Progesterone Administration. *Endocrinology*. 2000;141:2691-7.
 26. Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;356:80-7.
 27. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouch H. Prolactin Directly Inhibits Basal as well as Gonadotropin-Stimulated Secretion of Progesterone and 17 β -Estradiol in the Human Ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(6).
 28. Molitch ME, Reichlin S. Hyperprolactinemic disorders. *Disease-a-Month*. 1982;28(9).
 29. Raut S, Deshpande S, Balasinor NH. Unveiling the Role of Prolactin and its Receptor in Male Reproduction. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51.
 30. Tritos NA, Klibanski A. Prolactin and Its Role in Human Reproduction. In: *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition*. 2019.
 31. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, diagnosis, and management. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2002;20:365-74.
 32. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: Pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31:506-10.
 33. Clapp C, López-Gómez FJ, Nava G, Corbacho A, Torner L, Macotela Y, et al. Expression of prolactin mRNA and of prolactin-like proteins in endothelial cells: Evidence for autocrine effects. *J Endocrinol*. 1998;158(1).
 34. Clapp C, Thebault S, Macotela Y, Moreno-Carranza B, Triebel J, de la Escalera GM. Regulation of Blood Vessels by Prolactin and Vasoinhibins. *Adv Exp Med Biol*. 2015;846:83-95.
 35. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: An update on the distribution, regulation, and functions. *Molecular Endocrinology*. 2014;28(5):622-33.
 36. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin Ö, et al. Endothelial function, insulin

- sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):187-93.
37. Andersen M, Glintborg D. Metabolic syndrome in hyperprolactinemia. *Front Horm Res.* 2018;49:29-47.
 38. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1219-26.
 39. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265-73.
 40. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2035-41.
 41. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141-6.
 42. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings.* 2005;80(8):1050-743.
 43. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2000;22(9):1085-96.
 44. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2000;6(6):425-9.
 45. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;2012.
 46. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Da Conceição Freitas M. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19.
 47. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, Shimatsu A. Macroprolactinaemia in patients with hyperprolactinaemia: Composition of macroprolactin and stability during long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(6):792-7.
 48. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: Prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):702-8.
 49. Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. *Pituitary.* 2020;23(1):9-15.
 50. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:185-95.
 51. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary.* 2020;23(1):52-7.
 52. Lopes MBS. Pathology of prolactinomas: any predictive value? *Pituitary.* 2020;23(1):3-8.
 53. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary.* 2009;12(2):96-104.
 54. Varlamov E V., Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary.* 2020;23(1):16-26.
 55. Hipofiz Çalışma Grubu H. TEMD Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019. Ankara; 2019. 5-8 p.
 56. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? *Pituitary.* 2020;23(1):38-44.
 57. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine.* 2018;59:16-29.
 58. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Brammert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(4):1120-6.

59. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(4):341-6.
60. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine.* 2013;44(1):193-9.
61. Doğan BA, Arduç A, Tuna MM, Nasıroğlu NI, Işık S, Berker D, et al. Evaluation of atherosclerosis after cessation of cabergoline therapy in patients with prolactinoma. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(6):440-7.
62. Toulis KA, Robbins T, Reddy N, Balachandran K, Gokhale K, Wijesinghe H, et al. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(1):71-76.
63. Feingold K, Brinton EA, Grunfeld C. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. *Endotext [Internet].* 2020 Mar 9. PMID: 28121116.
64. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4):502-7.
65. Perić B, Kruljac I, Šundalić S, Pećina HI, Jović A, Štefanović M, et al. Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: Could DHEA-S and growth hormone be the missing link? *Endocr Res.* 2016;41(3):200-6.
66. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7(1):99.
67. Arslan M, Topaloglu O, Sahin M, Tural E, Gungunes A, Cakir E, et al. Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma. *Endocr Pract.* 2014;20(5):447-51.
68. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):325-31.
69. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):547-53.
70. Sobrinho LG, Horseman ND. Prolactin and human weight disturbances: A puzzling and neglected association. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2019;20:197-206.
71. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. 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):254-8.
72. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
73. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(8):1216-1227.
74. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The road ahead. *Cell.* 2001;104(4):503-16.
75. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells. *Current Opinion in Lipidology.* 2016;27(3):209-15.
76. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis.

- Journal of Cell Biology. 2015;209(1):13-22.
77. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
 78. Iacobellis G. Epicardial fat: A new cardiovascular therapeutic target. *Current Opinion in Pharmacology*. 2016;27:13-8.
 79. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9; quiz 1417-8.
 80. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BDM, Woomert CA, et al. Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):767-71.
 81. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10.
 82. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;278:254-260.
 83. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness. *European Heart Journal*. 2010;31(14):1682-9.
 84. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111; quiz 189-90.
 85. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
 86. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:w13705.
 87. Çelik M, Nar R, Nar G, Sökmen E, Günver G. Serum omentin-1 levels in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2021;35(3):290-295.
 88. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of epicardial adipose tissue in health and disease: A matter of fat?. *Compr Physiol*. 2017;7(3):1051-1082.
 89. Yazici D, Sunbul M, Yasar M, Deyneli O, Yavuz D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question. *J Clin Ultrasound*. 2021. (Online ahead of print).
 90. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
 91. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: An insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77-84.
 92. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomedical Papers*. 2017;161:31-40.

93. Naliato ECO, Violante AHD, Caldas D, Filho AL, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):845-52.
94. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, Aberer F, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):81.
95. Dos Santos Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity*. 2011;19(4):800-5.
96. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199-207.
97. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):299-310.
98. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. Hypoprolactinemia: A new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(5):1457-66.
99. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. Low Prolactin Is Associated with Sexual Dysfunction and Psychological or Metabolic Disturbances in Middle-Aged and Elderly Men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014;11(1):240-53.
100. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, et al. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2011;34(3):217-24.
101. Liu J, Wang Q, Zhang L, Fu J, An Y, Meng H, et al. Increased Prolactin is an Adaptive Response to Protect Against Metabolic Disorders in Obesity. *Endocr Pract*. 2021;27(7):728-735.
102. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(3):233-48.