



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMA VAKALARINDA OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ İLE PROLAKTİN DEĞERLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mammadhasan MAMMADOV

KAYSERİ-2023



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMA VAKALARINDA OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ İLE PROLAKTİN DEĞERLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Mammadhasan MAMMADOV**

**Danışman
Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2023-12041 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisine ve çalışma prensibine hayran olduğum ve uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Kürşad Ünlühizarcı'ya, tez sürecinde büyük katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Didem Barlak Ket'iye, Dr. Öğr. Üyesi Merve Başol Göksülük'e ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini gördüğüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez süresince her daim desteğini hiss ettiğim değerli dostum Dr. Enes Veziroğlun'a, Çetin ailesine ve 4 yıl boyunca yardımları ve dostluklarıyla yanımda olan, sevincime ortak olan asistan, hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatıma girdiğinden itibaren tüm zorlukları kolaylaştıran, uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezim sürecinde beni motive eden ve yükümü paylaşan hayat arkadaşım, sevgili eşim Almaz Guliyeva'ya ve değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipofiz bezi, Hipofiz adenomları	3
2.2. Prolaktin hormonu ve biyolojik etkileri.....	5
2.3. Hiperprolaktinemi.....	7
2.4. Makroprolaktinemi	10
2.5. Prolaktinoma	11
2.5.1. Prolaktinoma’nın Epidemiyolojisi.....	11
2.5.2. Prolaktinomada Klinik Prezantasyon	11
2.5.3. Prolaktinoma’da Tanı.....	12
2.5.4. Kanca etkisi (Hook etkisi)	13
2.5.5. Hiperprolaktinemi Tedavisi	13
2.5.6 Prolaktinoma Tedavisi.....	14
2.5.7. Gebe hastalara yaklaşım	17
2.6. Oksidatif stres	18
2.6.1 Serbest Radikaller	18
2.6.2. Antioksidan Savunma Sistemi	19
2.6.3 Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi	20
2.6.3.1 Myeloperoksidaz (MPO)	21
2.6.3.2 Serbest TiyoL	21
2.6.3.3 Pirrolize Proteinler	21
2.6.3.4 Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP).....	22
2.6.3.5 Protein Karbonil Bileşikleri (PCC)	23
2.6.3.6 Total antioksidan kapasite (TAK) , Total oksidan kapasite (TOK)....	23

3. MATERYAL METOD	25
3.1. Çalışma Grubu	25
3.2. Çalışma Planı	26
3.3. Gereç	26
3.3. Yöntem	27
3.3.2. Biyokimyasal Çalışma.....	27
3.3.2.1. Miyeloperoksidaz Aktivitesi Tayini.....	27
3.3.2.2. Tiyol Tayini	28
3.3.2.3. Pirrolize Protein Tayini.....	28
3.3.2.4. AOPP Tayini.....	28
3.3.4 Oksidatif Stres Göstergeleri.....	29
3.5. İstatistiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR	48
ONAY.....	62

KISALTMALAR

PRL	: Prolaktin
TRH	: Tiroid rilizing hormon
TSH	: Tiroid stimülan hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
FSH	: Follikül sitimülan hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
LH	: Luteinizan hormon
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
DA	: Dopamin agonisti
MPO	: Myeloperoksidaz
TAS	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidan kapasite
AOPP	: Protein ileri oksidasyon ürünleri
PCC	: Protein karbonil bileşikleri
İGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RNS	: Reaktif azot türleri
PEG	: Polietilenglikol
PKOS	: Polikistik over sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
VİP	: Vazoaktif intestinal polipeptit
PTHrP	: Paratiroid hormon ilişkili protein
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
KAH	: Koroner arter hastalığı

Mi	:	Miyokard enfarktus
U/L	:	Ünite/litre
µmol/L	:	Mikromol/litre
pg/ml	:	Pikogram/mililitre
mmol/L	:	Milimol/litre



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hiperprolaktinemi nedenleri (3 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)	8
Tablo 2.	PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu (3 nolu literatürden yararlanılmıştır)	11
Tablo 3.	Prolaktinoma: klinik belirtiler (27 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)	12
Tablo 4.	Metabolizma sırasında üretilen ROS ve RNS radikalleri	19
Tablo 5.	Antioksidanlar (kaynak (76)'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır).....	20
Tablo 6.	Oksidatif stres parametreleri	29
Tablo 7.	Gruplara göre hormon sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.....	32
Tablo 8.	Gruplara göre lipid sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.....	33
Tablo 9.	Gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.	34
Tablo 10.	Kadınlarda gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin ve PRL, Estradiol, FSH, LH düzeylerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 11.	Erkeklerde gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin ve PRL, Testesteron, FSH, LH düzeylerinin değerlendirilmesi	36
Tablo 12.	Tedavi öncesi hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli ve prolaktin ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 13.	Tedavi sonrası hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli ve prolaktin ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hipofiz bezi anatomisi.....	3
Şekil 2.	Ön hipofiz hormonları ve fonksiyonları.....	4
Şekil 3.	Hiperprolaktinemi etyolojisi ve beklenen prolaktin aralığı (28 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)	9
Şekil 4.	Hiperprolaktinemi (kaynak (30)'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır)	10
Şekil 5.	Hook etkisi (41 nolu literatürden yararlanılmıştır)	13
Şekil 6.	Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları (69 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)	18
Şekil 7.	Dihidropiridin ve Pirrolize Protein oluşumu (86 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)	22
Şekil 8.	PCC Oluşum Mekanizmaları (96 nolu literatürden yararlanılmıştır)	23

PROLAKTİNOMA VAKALARINDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ İLE PROLAKTİN DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Prolaktinoma en sık rastlanılan hipofiz tümörüdür. Hem erkek hem de kadınlarda görülmektedir. Her iki cinsten de gonadotropin releasing hormon ve bunun azalmış etkinliği ile hipofizer gonadotropin sekresyonunu azaltarak kadınlarda oligo-amenore, erkeklerde (sekonder) hipogonadizm ile uyumlu klinik tablolara yol açar. Genellikle dopamin agonisti ilaçlar ile hastaların semptomları düzelir, istisnai durumlarda cerrahi tedavi ve radyoterapi de yapılabilir.

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu indükleyen oksidasyon işlemlerinin yoğunluğu ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliğe oksidatif stres denir. Serbest oksijen radikalleri mitokondrial solunum zincirinin normal fizyolojik olayları sırasında sürekli oluşur. Bu serbest oksijen radikalleri lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısını bozabilir, sinyallerin iletimi, hücre farklılaşması ve apoptozda rol oynar ve bir dereceye kadar oksidatif hasara neden olabilir ve birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynar.

Amaç: Literatürde hiperprolaktinemi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen son derece az çalışma bulunması nedeni ile bu konunun araştırılmasına amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2021-2023 tarihleri arasında prolaktinoma tanısı alan 20 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma sırasında, hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez, kontrol grubundan bir kez kan alındı. Ayrılan serum örneklerinin bir kısmında, aynı gün prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron, serbest T3, serbest T4, TSH, kortizol, ACTH, IGF-1, lipid paneli, BUN, Kreatinin, Na⁺, K⁺, AST, ALT, total protein ve albümin ölçümü yapıldı. Rutin analizler dışındaki ölçümlerde kullanılacak olan serum ve plazma örnekleri de küçük hacimlere bölünerek, alikotlar halinde ependorf tüplerde, çalışma günlerine kadar -80°C'de dondurularak saklandı. Saklanan plazma ve serum örneklerinde protein oksidasyonuna ve total oksidan ve anti-oksidan kapasiteye bakılarak, sağlıklılarla ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumları birbiri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubun vücut kitle indeksi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası hastaların prolaktin değerlerinde anlamlı azalma, T4, E2, FSH, LH, İGF-1 düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipid paneli karşılaştırıldığında; tedavi sonrası dönemde total kolesterol değerinde anlamlı düşüş saptandı. Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK), myeloperoksidaz (MPO), protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) değerlerinde fark saptanmazken; kontrol grubunda tiyol düşük, protein karbonil bileşikleri (PCC) ve pirrolize protein yüksek bulundu. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında tiyol düzeylerinde artış, pirrolize protein, PCC, AOPP düzeylerinde düşüş saptandı.

Sonuç: Genel olarak bulgularımız; prolaktinomalı hastalarda oksidatif stresin görüldüğünü ve prolaktinoma tedavisinin oksidatif stresi azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda oksidatif stresi farklı yönlerden gösteren bütün parametrelerde değişiklik olmamış, örneğin TAK, TOK ve MPO düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Daha uzun süreli tedavi ile yapılan çalışmalar, prolaktinoma ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklamaya ilave katkılar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Hipogonadizm, Amenore, Prolaktinoma, Oksidatif stres

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS PARAMETERS AND PROLACTIN LEVELS IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA

ABSTRACT

Introduction: Prolactinoma is the most common pituitary tumor. It is seen in both men and women. Gonadotropin-releasing hormone and its decreased activity in both sexes Pituitary gonadotropin secretion decreases, resulting in oligo-amenorrhea in women and (secondary) in men. It causes clinical conditions compatible with hypogonadism. Generally , patients' symptoms improve with dopamine agonist drugs; in exceptional cases, surgical treatment and radiotherapy may also be performed. The imbalance between the intensity of oxidation processes that induce the formation of free oxygen radicals and antioxidant defense mechanisms is called oxidative stress. Free oxygen radicals are constantly formed during normal physiological events of the mitochondrial respiratory chain. These free oxygen radicals can physiological events of the mitochondrial respiratory chain. These free oxygen radicals can disrupt the structure of lipids, proteins and nucleic acids, are involved in the transduction of signals, cell differentiation and apoptosis, and can cause oxidative damage to some degree and are involved in the pathogenesis of many autoimmune diseases.

Objective: Since there are very few studies examining the relationship between hyperprolactinemia and oxidative stress in the literature, it was aimed to investigate this issue.

Material and methods: 20 patients diagnosed with prolactinoma and 20 healthy volunteers in Erciyes University Faculty of Medicine between 2021 and 2023 were included in the study. During the study, blood was taken from the patients twice, before and after the treatment, and once from the control group, and the blood samples were collected in anticoagulant (EDTA/heparin) and plain tubes in accordance with the biochemical measurements to be made; Within 60 minutes, it was centrifuged at 2000 g at 4°C for 10 minutes. In some of the separated serum samples, prolactin, FSH, LH, estradiol, total testosterone, free T3, free T4, TSH, cortisol, ACTH, IGF-1, lipid panel, BUN, Creatinine, Na⁺, K⁺, AST, ALT, Total protein and albumin were measured. Serum and plasma samples to be used in measurements other than routine analyzes were

divided into small volumes and stored in aliquots in Eppendorf tubes, frozen at -80°C until the working days. Both lipid and protein oxidation were prone in the stored plasma and serum samples. and total oxidant and anti-oxidant capacity, the pre- and posttreatment conditions of healthy patients and patients were compared with each other.

Results: There was no statistically significant difference between the body mass index of the patient and control groups. A significant decrease in prolactin levels and a significant increase in T4, E2, FSH, LH, IGF-1 levels were found after treatment. When the lipid panel of the patients before and after treatment was compared, a significant decrease was found in total cholesterol value in the posttreatment period. When the pre-treatment oxidative stress parameters of the control group and the patients were compared, no difference was found in TAC, TOC, MPO, AOPP values, whereas thiol was low and PCC and pyrolyzed protein were high in the control group. When the pre and post-treatment levels of the patients were compared, there was an increase in thiol levels and a decrease in pyrolyzed protein, PCC and AOPP levels.

Conclusion: In general, our findings suggest that oxidative stress is associated with prolactinoma and prolactinoma treatment may be effective in reducing oxidative stress. However, in our study, there was no change in all parameters indicating oxidative stress from different aspects, for example, no significant change was found in TAC, TOC and MPO levels. Studies with longer term treatment may provide additional contributions to explain the relationship between prolactinoma and oxidative stress.

Key words: Hypogonadism, Amenore, Prolactinoma, Oxidative stress

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prolaktinoma en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomu olup, fonksiyonel hipofiz tümörlerinin büyük bir kısmını (%47-66'sını) oluşturmaktadır (1). İnsidansı 100.000 de 4-7, prevalansı 100.000 de 75-115'dir. Prolaktinoma 20 ile 50 yaş kadınlar arasında sık görülür, cinsiyet oranı 10:1 teşkil etmektedir. Prolaktinoma kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise daha çok makroprolaktinoma şeklinde saptanır (2). Çoğunlukla benign olmalarına karşın nadiren çevre dokulara yayılan ve tedaviye rağmen yayılıma devam eden invaziv tipleri de vardır. Prolaktinomada klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar.

Hiperprolaktinemisi olan reproduktif dönemdeki kadınlarda ilk olarak gebelik dışlanmalıdır. Ayrıca hiperprolaktineminin diğer nedenleri gözden geçirilerek hastaların kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalı ve hiperprolaktinemi ilişkili olup olmaması açısından değerlendirilmelidir. Eğer hasta özellikle antidepresan, antipsikotik ilaçlar kullanıyorsa bu ilaçlar kesilmeli, belli bir aradan sonra tekrar prolaktin (PRL) ölçümü yapılmalıdır. Hiperprolaktinemiye sebep olacak hipotiroidi, siroz, kronik böbrek yetmezliği, polikistik over sendromu (PKOS) gibi sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılmalıdır. Radyolojik tetkik için ilk tercih gadolinyumlu manyetik rezonans (MRG) görüntülemesidir. Hastalarda ilk tedavi seçeneği dopamin agonistleri ile tedavi etmektir. Diğer tedavi seçenekleri cerrahi ve radyoterapidir (3).

Son yıllarda prolaktin yüksekliği ve düşükliğünün laktasyon ve reproduktif sistemler dışında, diğer sistemleri de etkilediği gösterilmiş olup oksidatif stresle hiperprolaktinemi ilişkisin araştıran yeterli veri yoktur ve bu amaçla çalışmanın yapılmasına karar verildi.

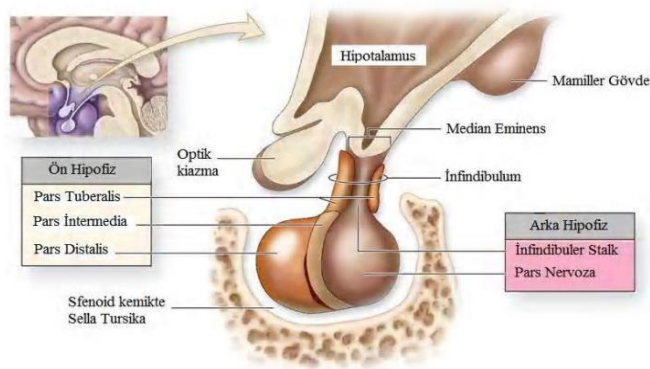
Çalışmamızda, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde teşhis edilen prolaktinoma hastaları oksidatif stres yönünden incelenmiş olup, total oksidan ve anti-oksidan kapasiteye bakılarak, sağlıklılarla ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumları birbiri ile karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

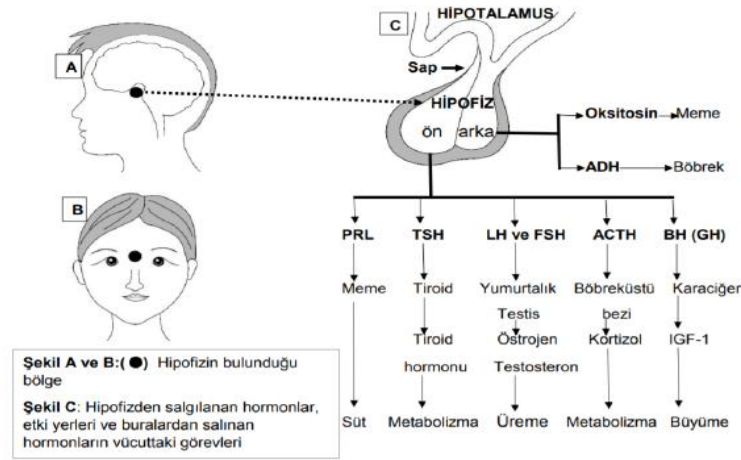
2.1. Hipofiz bezi, Hipofiz adenomları

Hipofiz bezi kafatasının tabanında sella turcica’da yer alır ve 2 lobdan (ön ve arka) oluşmaktadır. Ön lob (adenohipofiz) orofarenks’den (Rathe kesesi) köken alır, arka lobdan daha büyüktür ve toplam hipofiz hacminin yaklaşık üçte ikisini temsil eder. Hipofiz bezi yetişkinlerde kabaca enine çapta 12 mm ve ön-arka çapta 8 mm’dir ve genellikle 0.5 ila 1 gr ağırlığındadır. Ön hipofiz pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia, arka hipofiz ise pars nervosa, median eminans ve infundibular stalk gibi bölümlerden oluşmaktadır (4,5) (Şekil 1).



Şekil 1. Hipofiz bezi anatomisi

Adenohipofizde 5 ayrı hücre tipi (somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tiotrop ve gonadotrop) bulunmaktadır ve her biri farklı hormon sentezi gerçekleştirmektedir. Ön hipofiz hormonları ve fonksiyonları Şekil 2’de belirtilmiştir.



Şekil 2. Ön hipofiz hormonları ve fonksiyonları

Hipofiz sapı (stalk) hipotalamusu hipofiz bezine bağlar. Hipotalamustan salgılanan düzenleyici hormonlar hipofiz bezinin ön lobuna portal sistemle götürülür. Hipofiz, sistemik dolaşıma özel düzenleyici hormonların salgılanması yoluyla adrenalleri, gonadları ve tiroid bezini kontrol eder. Arka lob (nörohipofiz), üçüncü ventrikülün tabanından hipotalamusun bir uzantısı olarak gelişir. Arka hipofiz hormonlarını salgılayan hücrelerin gövdeleri arka hipofiz bezinde yerleşmezler. Bunlar magnoselüller nöronlar adını alan ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde yer alan büyük nöronlardır. Sentezlenen hormonlar hipotalamustan arka hipofiz bezine uzanan sinir liflerinin aksoplazması içinde beze taşınırlar.

Hipofiz fonksiyonundaki anormallikler uygun olmayan aşırı hormonal sekresyon veya yetersiz hormonal sekresyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Hormonal hipersekresyon belirli bir sendromun (Cushing, Akromegali gibi) karakteristik fiziksel ve biyokimyasal bulgularıyla sonuçlanır. Hormonal hiposekresyonda ise hipopituitarizmin bulguları görülmektedir. Bazı hipersekresyon sendromları önemli morbiditeye neden olur ve yaşam süresini kısaltır. Hipofiz bezinin patolojilerine birincil olarak iyi huylu hipofiz tümörleri (adenomlar) neden olur ve bunlar normal hipofiz fonksiyonlarının bozulmasına, hormonal hipersekresyona-hiposekresyona ve çevredeki yapılar üzerine kitle etkisine neden olabilmektedirler. Diğer sellar lezyonlar, kistler ve adenomatoz olmayan tümörler de kitle etkisine ve hipofiz fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Klinik olarak ilgili çevre yapıların bilinmesi çok önemlidir.

Dura, hipofiz bezini çevreler ve sella (diyafram sella) üzerinde bir çatı oluşturmaya devam eder. Kavernöz sinüsler, kranial sinirlerden 3, 4, 6 ve beşinci kranial sinirin birinci ve ikinci dallarını içerir. Optik kiazma, diyaframa sellanın yaklaşık 5 ila 10 mm yukarısında yer alır. Hipofiz bezinin inflamasyonu, tümörle tutulumu bu yapıların sıkışmasına yol açarak bitemporal hemianopsiye (optik kiazmanın sıkışması), ekstraoküler kas disfonksiyonuna (3, 4 veya 6. sinir felçleri) veya ipsilateral yüz ağrısına neden olur (5).

Hipofiz adenomları en sık görülen intrakraniyal lezyonlardır ve fonksiyonel veya nonfonksiyonel adenomlar olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Prolaktinomlar fonksiyonel hipofiz tümörlerinin büyük bir kısmını (%47-66'sını) oluşturmaktadır (1). Prolaktinomada tümör gelişiminden sorumlu mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Embriyolojik gelişim sırasında hipofizer laktotrop kök hücrelerini etkileyerek genetik mutasyonlar ve daha sonrasındaki gelişim evrelerinde çeşitli faktörlerin de etkisiyle oluşan prolaktin salgılayan hücrelerdeki kontrolsüz proliferasyonun prolaktinomaya sebep olduğu düşünülmektedir (6) .

2.2. Prolaktin hormonu ve biyolojik etkileri

Prolaktin ön hipofizin laktotrof hücrelerinden salgılanan 199 aminoasitten oluşan ve 23 kDa molekül ağırlığında olan tek zincirli polipeptit bir hormondur. İlk defa 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. Prolaktin geni insanda 6p22.2-p21.2 kromozomu üzerinde yerleşir ve bu genin 5 kodlayıcı ekzonu vardır (*4 intron ve 1 kodlayıcı olmayan ekzon*) (7). Laktasyondan sorumlu olan prolaktin epizodik salınır ve hormonun salınımı hipotalamustan salgılanan PRL salgılatıcı ve inhibe edici faktörlerin kontrolü altındadır. Uyku sırasında en yüksek, uyanıklık halinde en düşük seviyelerde olur. Prolaktin ayrıca nörotransmitter, büyüme faktörü veya immünoregülatör olarak da rol oynayabilmektedir. Prolaktinin 3 farklı formu bulunmaktadır; monomerik (23.5 kDa), big (45-60 kDa), big-big (>100 kDa). Monomerik form biyolojik olarak aktiftir, tüm ölçümlerin %85'ni oluşturur (1,8-11). Laktotrof hücreler dışında prolaktin meme bezi, desidua, prostat, over, yağ dokusu, timus, lenfatik sistem, cilt gibi dokulardan da sentezlenip salgılanmaktadır. Dolaşımdaki yarı ömrü 20-50 dakika olup böbrek ve karaciğer tarafından vücuttan uzaklaştırılmaktadır (8,12-15).

Prolaktinin sentezi ve salgılanması dopamin tarafından inhibisyon mekanizmasıyla düzenlenir. Dopamin laktotrof hücrelerde D2 ve D4 reseptörlerine bağlanarak PRL sekresyonunu düzenler (7). Prolaktin inhibe edici faktörler arasında GABA, somatostatin, asetilkolin, nörotensin, INF- γ , endotelin-3 inhibitörü bulunmaktadır. Prolaktin salgısını TRH, VIP, EGF, E2, oksitosinin artırdığı bilinmektedir (8,10-13).

Prolaktinin normal değer aralığı 5-20 ng/mL'dir. Kadınlarda erkeklerden biraz yüksek olup 25 ng/mL'nin altındadır. Aşırı bir stres olmadıkça kan alınırken tek bir PRL ölçümü tanı koymada yeterlidir. Egzersiz, uyku, emosyonel ve fiziksel stres, meme veya göğüs duvarı uyarıları, koitus ve yüksek proteinli diyet PRL seviyesinde artışa neden olabilir (3).

Prolaktin etkilerini transmembran bir protein olan prolaktin reseptörü (PRL-R) üzerinden gösterir. PRL-R hematopoetik sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir (16). Prolaktinin 300'den fazla biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. PRL kromozom 6'da bulunan tek bir genle kodlanmaktadır (17). Prolaktin gen transkripsiyonu iki bağımsız promotor bölge tarafından düzenlenmektedir. Proksimal bölge hipofize özgü ekspresyonu yönetirken, süper distal promoter bölge ekstrapituiter ekspresyondan sorumludur. Ekstrapituiter PRL vücutta birçok dokuda üretilir ve bir sitokin rolü üstlenir. Prolaktin ekstrapituiter salınım ve etkilerinden dolayı prolaktin pleotrofik bir hormon olarak değerlendirilir (16,18-21). Laktasyon ve gonadal fonksiyonlarda rol almasının yanında; kardiovasküler, metabolizma, tiroid fonksiyonları üzerinde, immun yanıtta, angiogenezde, osmalaritenin sağlanmasında, kemik metabolizması ve immün sistem regülasyonu gibi pek çok yerde biyolojik etkisi olduğu bilinmektedir (15). Hiperprolaktinemi durumlarında GnRH sekresyonunun bozulması sonucu FSH ve LH salınımı inhibe olur, overlerdeki östrojen (E2) ve progesteron sentezi azalır, buna bağlı olarak oligo-amenore, düşük libido, cinsel işlev bozukluğu semptomları görülür. Prolaktinin erkek üreme sistemindeki fizyolojik etkileri henüz netlik kazanmamış olup, yüksek PRL'nin erkek gonadotropin pulsallitesi ve düzeylerini bozarak testosteron seviyelerinin azalmasına, sonuç olarak erkeklerde düşük libido, erektil disfonksiyon, jinekomasti ve infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (12,22-24).

Yüksek prolaktin konsantrasyonlarının metabolizma ve kardiovasküler sistem üzerinde etkisi bilinmektedir. Hiperprolaktinemi kilo alımı, insulin direnci, kolesterol metabolizmasında bozukluklara neden olmaktadır. Adipoz dokuda bulunan PRL-R ile lipogenezin uyarılması, lipoprotein lipazın inhibisyonu kanda LDL kolesterol miktarının artmasına neden olarak aterosklerotik olaylara yatkınlık yaratır, kardiovasküler mortalite ve morbidite açısından yüksek risk oluşturur. Hiperprolaktinemi diğer yandan adiponektin üretimini inhibe ederek insulin direncini artırır, sonuç olarak bu durum kilo alımına, hiperglisemiye, tip 2 diabetes mellitusa neden olur. Prolaktin direkt ve indirekt mekanizmalarla kemik metabolizmasında rol oynamaktadır. Osteoblastlarda bulunan PRL-R doğrudan kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Prolaktin yüksekliğinde kemik mineral yoğunluğundaki azalma sekonder hipogonadizm sonucu ortaya çıkan östrojen azalmasına bağlı olarak gelişmektedir. Östrojenin osteoblastlarda osteoprotegerin'i (OPG) artırarak RANK-RANKL etkileşimini önlediği ve osteoklast aktivitesinde azalmaya yol açtığı, ayrıca kalsiyumun renal ve intestinal metabolizmasına etki ettiği bilinmektedir. Hiperprolaktinemide parathormun ilişkili peptid (PTHrP) salgılanmasına bağlı olarak da osteoporoz ve kırık riskinde artış gösterilmiştir (25).

Prolaktinin iştahı düzenleyen oreksijenik-anoreksijenik sistemler üzerinde etkileri vardır, bu nedenle hiperprolaktinemili hastalarda hiperfaji gelişebilir ve bunun sonucunda kilo alımı ve metabolik bozukluklar ortaya çıkabilir (26).

2.3. Hiperprolaktinemi

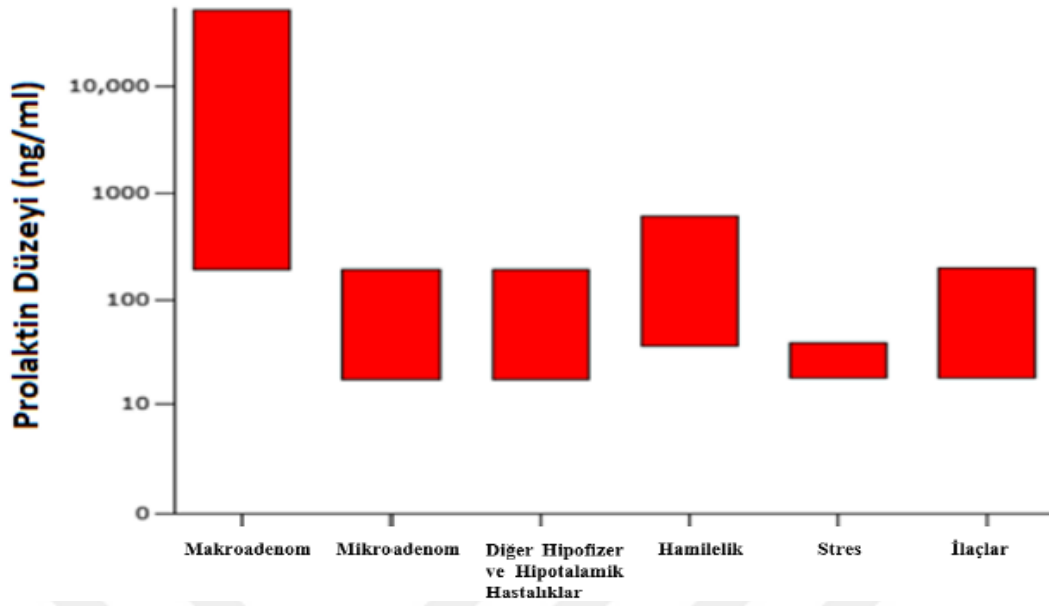
PRL düzeyinin erkeklerde 20 ng/mL, kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde bulunması hiperprolaktinemi olarak tanımlanmaktadır. Hiperprolaktinemi farklı nedenlere bağlı gelişebilmektedir (Tablo 1) .

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri (3 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

Fizyolojik Koitus Egzersiz Laktasyon Gebelik Uyku Stress Patolojik Hipotalamik-hipofizer sap hasarı Granülomalar İnfiltrasyonlar Radyoterapi Rathke kleft kisti Travma (Sap kesisi , suprasellar cerrahi) Tümörler (Kraniyofarenjiyom, germinom, hipotalamik metastaz, meningiom, suprasellar büyüyen kitle) Hipofizer nedenler Akromegali İdiopatik * Lenfositik hipofizit veya parasellar kitle Makroprolaktinemi** Nonfonksiyone makroadenom Çoklu hormon salgılayan adenom Prolaktinoma Cerrahi Travma	Sistemik hastalıklar Nörojenik göğüs duvarı travması , cerrahi , zona Hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Siroz Kranial ışınlama Epilepsi Polikistik over sendromu Yalancı gebelik Farmakolojik Anestezikler Antikonvülsanlar Antidepresanlar 1-trisiklik (klorimipramin , amitriptilin) 2-selektif serotonin reuptake inhibitörleri (fluoksetin) H2 antihistaminikler (simetidin , ranitidin) Antihipertansifler (labetalol , rezerpin , verapamil) Kolinerjik agonistler Dopamin reseptör blokerleri (metaklorpramid , haloperidol) Dopamin sentez inhibitörleri Östrojen içeren preparatlar Nöroleptikler (haloperidol , klorpromazin , risperidon) Antipsikotikler Nöropeptidler Opiat ve opiat antagonistleri (eroin , methadon , morfin)
* İdiopatik hipofizer neden burada görüntülenemeyen mikroprolaktinomlar için kullanılmıştır ** Bir kısım prolaktinomalar da (big-big Prl salgılayarak) makroprolaktinemiye neden olabilmektedir	

Hiperprolaktinemi ve amenorenin en sık nedeni gebeliktir, ancak egzersiz, fiziksel ve duygusal stres, meme ucunun uyarılması gibi diğer fizyolojik koşullar da PRL düzeylerini yükseltebilir. Gebelik dışındaki fizyolojik nedenlerde PRL düzeyi nadiren 40 ng/ml'yi geçebilmektedir. Patolojik nedenler arasında prolaktinomalar en yaygın olanıdır. İlaçlara bağlı görülen hiperprolaktinemide ise prolaktin genellikle 200 ng/ml altında saptanmakta, ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiyazinler bu düzeyi aşan prolaktin seviyelerine yol açabilmektedir.

Prolaktinomalarda adenom boyutu ile prolaktin düzeyi orantılı olup 1 cm'den küçük adenomlar genel olarak < 200 ng/ml'nin, 2 cm'den büyük olanlar ise > 1000 ng/ml değerlerine sahip olabilmektedir (8,27). Bununla birlikte non-fonksiyone hipofiz adenomları hipofiz sapını etkileyerek makroadenom dahi olsalar ılımlı hiperprolaktinemiye yol açarlar.



Şekil 3. Hiperprolaktinemi etyolojisi ve beklenen prolaktin aralığı (28 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

Hiperprolaktinemi saptanan kadınlarda ilk olarak gebelik dışlanmalıdır, her iki cinsten fizyolojik, farmakolojik ve diğer patolojik nedenler gözden geçirilmelidir. Bu nedenler dışlandıktan sonra hastalar görüntüleme açısından değerlendirilmelidirler. Bazı hastalarda PRL-R geninde heterozigot germline mutasyona bağlı olarak “ailesel hiperprolaktinemi” görülebilmektedir. Hastalardan alınan detaylı anamnez ailesel hiperprolaktinemi tanısını koymada yol gösterici olabilir. Hiperprolaktinemi semptomatik ve asemptomatik olabilir (3).

Hiperprolaktinemi hastalarının %8-43’ünde hipotiroidizm eşlik edebilir. Glukokortikoidler prolaktin gen ekspresyonunu ve prolaktin salınımını baskılar, bu nedenle adrenal yetmezliği olan hastalarda hiperprolaktinemi bulunabilir. Kronik böbrek yetmezliği artmış PRL sekresyonu ve azalmış renal klirens ile hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Sirozlu hastalarda azalmış PRL sekresyon inhibisyonu ve artmış östrojen seviyeleri hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Meme ucu stimulyasyonu, göğüs duvarı ve servikal kord lezyonları, mastektomi ve torakotomi, pirsing, jeneralize tonik-klonik nöbetler (epileptik aktivitenin temporal lobdan hipotalamo-hipofizer eksene yayılması) sonrası da hiperprolaktinemi görülmüştür. Ektopik prolaktin salgılanması son derece nadirdir ve prolaktin düzeyleri >

200 ng/ml olan, normal sella MRG ve kombine sekonder nedenler dışlanan olgularda düşünülmelidir. Prolaktinomalar genellikle sporadik olarak ortaya çıkarlar, bazen ise ailesel endokrin neoplazilerde görülürler (8,29).



Şekil 4. Hiperprolaktinemi (kaynak (30)'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır)

2.4. Makroprolaktinemi

Normal prolaktinin çok az bir kısmını makroprolaktin oluşturmaktadır (<%1). Asemptomatik olup, biyokimyasal olarak hiperprolaktinemi saptanan olgularda makroprolaktinemi de akla gelmelidir. Dolaşımdaki prolaktinin %50'den fazlasını multimerik prolaktin oluşturmuşsa makroprolaktinemiden söz edilir. Makroprolaktin reseptör düzeyinde etki edemeğinden hastalarda genellikle biyolojik etkiler ortaya çıkmaz, ancak hastaların %20'sinde galaktore, %45'inde oligo-amenore görülebilmektedir. Hiperprolaktinemisi olup asemptomatik tüm hastaların serum örneklerinde makroprolaktinemi bakılmalıdır. Makroprolaktineminin kadınlar ve erkekler arasında prevalansı farklı olmayıp, yaşla birlikte artma eğilimindedirler. Anti-prolaktin otoantikörleri makroprolaktineminin ana nedenidir. Bazı vaka bildirimlerinde otoimmün hastalıklarla makroprolaktinemi arasındaki ilişki olduğu görülmüştür, özellikle Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve SLE hastalarında sık görülebilmektedir (31).

Makroprolaktineminin tayini için günümüzde en sık kullanılan PEG ile çöktürme yöntemidir (Tablo 2). En hassas yöntem ise jel filtrasyon kromatografisidir. Diğer tanısal yöntemler ise protein A/G kolonu ve I¹²⁵-PRL bağlanma çalışmalarını içermektedir (2,32,33).

Tablo 2. PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu (3 nolu literatürden yararlanılmıştır)

< %40	Makroprolaktinemi yok
% 40-60	Gri zon
> %60	Makroprolaktinemi var

2.5. Prolaktinoma

2.5.1. Prolaktinoma'nın Epidemiyolojisi

Prolaktinoma fonksiyonel hipofiz tümörlerinin büyük bir kısmını (%47-66'sını) oluşturmaktadır (1). İnsidansı 100.000 de 4-7, prevalansı 100.000 de 75-115'dir. Prolaktinoma 20 ile 50 yaşlı kadınlar arasında sık görülür, cinsiyet oranı 10:1 teşkil etmektedir. Yaşamın beşinci dekadından sonra prolaktinoma prevalansı her iki cinsten benzer olup otopsi serilerinde cinsler arasında eşit olarak dağılım görülmektedir. Hem erkek hem de kadınlarda görülmekte olup prolaktin üreten adenomlar ve karsinomlar olarak sınıflandırılmaktadır. Meningeal, serebrospinal veya uzak metastazların olması karsinom olarak değerlendirilir ve nadir görülmektedir. Büyük çoğunluğu benign olan prolaktinomalar hormon üretimine ya da kitle etkisine bağlı semptomlara neden olabilir (34). Semptomların şiddeti prolaktin yüksekliği ve kitle boyutu ile orantılı ilişkilidir. Prolaktinomalar boyutlarına göre mikroprolaktinoma (<1 cm) ve makroprolaktinoma (>1cm) olarak ayrılmaktadırlar (35). Kadınlar sıklıkla mikroprolaktinoma, erkekler ise makroprolaktinoma ile baş vururlar. Makroprolaktinomada serum PRL düzeyleri genellikle >250 ng/ml üzeri olur.

2.5.2. Prolaktinomada Klinik Prezantasyon

Prolaktin değerlerinin yüksek olması infertilite ile sonuçlanabilen hipogonadizm semptomlarına neden olduğu gibi; hipofizdeki büyük adenom da çevre dokulara baskıya, nörolojik bulgulara, görme bozukluklarına neden olabilmektedir (Tablo 3). Premenopozal kadınlarda oligomenore/amenore, galaktore ve infertilite gibi hipogonadizm bulguları vardır. Oysa postmenopozal kadınlarda bu klinik bulguların yokluğu nedeniyle prolaktinoma bası semptomları (baş ağrısı, görme alan defekti,

hipopituitarizm semptomları) ile ortaya çıkar veya tesadufi olarak saptanır. Erkekler ise hiperprolaktinemi semptomlarından daha çok makroadenomun bası semptomları ile başvurduklarında tanı alırlar, bununla birlikte erektil disfonksiyon, libido azalması da görülebilir. Endokrin organ tümörlerinin son WHO sınıflandırmasında erkeklerdeki prolaktinomalar nüks riski yüksek tümörler arasında sınıflandırılmıştır (36-38).

Tablo 3. Prolaktinoma: klinik belirtiler (27 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

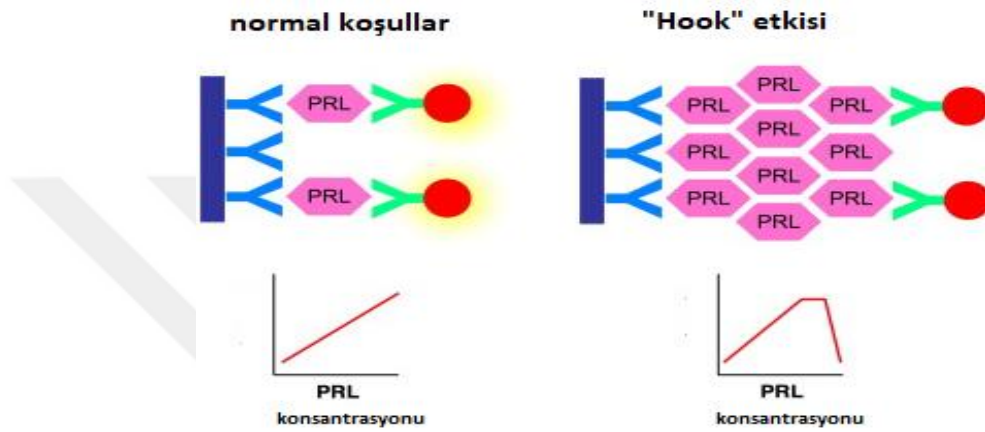
Hiperprolaktinemi	Kitle etkileri	Eşlik eden durumlar
Galaktore	Görme bozuklukları	Osteoporoz
Oligomenore	Hipopituitarizm	Dislipidemi
Erektil disfonksiyon	Baş ağrısı	Glukoz metabolizma bozukluğu
İnfertilite, Libido azalması	Kranial hipertansiyon	
Kilo alma	Koma	

2.5.3. Prolaktinoma'da Tanı

Klinik olarak prolaktinoma düşünülen hastalarda ilk olarak prolaktin değerleri ölçülür. Gebelik açısından insan koryonik gonodotropini, primer hipotiroidi açısından TSH, böbrek hastalıkları açısından serum kreatini istenilmeli ve makroprolaktinemi dışlanmalıdır. Hiperprolaktinemisi olanların %25'inde makroprolaktinemi olduğu bildirilmiştir (30). Yüksek prolaktin seviyeleri doğrulandıktan sonra ve diğer nedenler dışlandıktan sonra sellar görüntüleme yapılır. Nonfonksiyone hipofiz adenomları hipofiz sapı üzerinde bası oluşturarak PRL yüksekliğine neden olabilir, bu nedenle sadece PRL kan düzeyine bakarak hipofizdeki olası kitle büyüklüğü hakkında yorum yapılmamalıdır. Prolaktinomanın tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme ile birlikte konulmalıdır. Radyolojik tetkik için ilk tercih gadolinyumlu manyetik rezonans (MRG) görüntülemesidir. MRG ile tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir. MR yapılamadığı durumda intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilir, ancak bu görüntüleme adenomun yapısal özelliği hakkında MR kadar detaylı bilgi vermez (39,40).

2.5.4. Kanca etkisi (Hook etkisi)

Makroadenomlu hastaların yaklaşık %5’inde çok yüksek PRL seviyeleri iki bölge immünoradyometrik testte kullanılan antikorları aşırı doyurarak antikor kaybına ve yanlışlıkla düşük PRL değerlerinin ölçümüne yol açır, buna “kanca etkisi” denilir. Kanca etkisini ortadan kaldırmak için 1:100 oranında numunenin seyretilmesi önerilir (28,40,41).



Şekil 5. Hook etkisi (41 nolu literatürden yararlanılmıştır)

2.5.5. Hiperprolaktinemi Tedavisi

Hiperprolaktineminin nedenine göre tedavi planlaması yapılmalıdır. İlaça bağlı hiperprolaktinemide, asemptomatik hastalarda ilaç kesilmemelidir. Semptomatik hastalarda ilaç kesilmesi mümkün değilse hastalar başka alternatif tedaviler açısından değerlendirilmelidirler. Antidepresan veya antipsikotik ilaçlar kullanan hastalar için psikiyatriyle görüşülmelidir. Hipotiroidiye bağlı hiperprolaktinemilerde Levotiroksin tedavisi verilmektedir. Levotiroksin tedavisiyle prolaktin düzeylerinde ve hipofiz bezin hiperplazisinde gerileme görülmektedir. İlaç dozu azaltılamıyor ve kesilemiyorsa hipofizer kitle ekartasyonu için MRG yapılmalıdır. Hipogonadizm açısından hormon replasmanı veya düşük doz dopamin agonisti (DA) tercih edilebilir (42).

2.5.6 Prolaktinoma Tedavisi

Mikroadenomu veya idiyopatik hiperprolaktinemisi olan, asemptomatik veya rahatsız edici düzeyde olmayan galaktore varlığında östrojen ve testosteron düzeyi de normale hastalar 6-12 aylık periotlarda PRL seviyesinin ve klinik bulguların takibi ile tedavisiz izlenmektedir. Hipogonadizm, rahatsız edici düzeyde galaktore, büyük adenom ve buna bağlı bası semptomları, hastanın gebelik isteği gibi durumlar prolaktinoma tedavisine başlamanın başlıca endikasyonlarıdır.

Diger hipofizer adenomlardan farklı olarak prolaktinomalarda ilk tedavi DA ile yapılmaktadır. DA'lerinden ergot türevi olan kabergolin ilk, bromokriptin ise ikinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Kabergolin D2 reseptörlerine, bromokriptin ise D1 ve D2 reseptörlerine bağlanarak PRL hormon sekresyonunu inhibe etmektedir. Medikal tedavide kullanılan diger ilaçlar (kinagolid, pergolid, lisurid) fazla yan etkileri nedeniyle günümüzde nadiren tercih edilmektedirler. Prolaktinoma tedavisinin amacı hormon hipersekresyonuna bağlı semptomları geri döndürmek, tümör bası etkisine bağlı nörolojik ve görsel sorunları azaltmak, kitle boyutunu küçültmek, kemik mineral dansitesini korumak, nüks ve hastalığın ilerlemesini önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (43-45). Dopamin agonistleri hem mikroadenom, hem de makroadenom tedavisinde etkili ajanlardır. Makroadenomlu hastalarda tedaviye daha yüksek dozlarda başlanması ve hızla doz artırılması önerilmektedir. Kabergolinin daha çok tercih edilmesinin nedeni PRL düzeylerini düşürmede, tümör boyutunu küçültmede, semptomları yok etmede, iyi tolere edilebilirliği ve daha az yan etkilerinin olması çalışmalarda kanıtlanmıştır (46). Bu durum kabergolinin dopamin reseptörlerine daha yüksek afinite ile bağlanması ile açıklanabilir.

Kabergolin ile tedavi haftada 1 veya 2 kez 0.5 mg dozunda başlanır ve haftalık maksimum dozun 3.5 mg ve üzeri olduğu durumlar nadir de olsa görülmektedir. Bromokriptin ile tedaviye 0.625-1.25 mg/gün olarak tek doz başlanır ve haftalık 1.25 mg doz artırılarak, genelde günde iki veya üç kez 2.5 mg'lık bir doza ulaştırılır. Medikal tedavinin GİS yan etkilerinden kaçınmak için ilacın tok karnına ve gece yatmadan önce alınması önerilmektedir (47,48).

Mikroadenomlu hastaların %90-95'inde tümör boyutunda artış görülmez, adenom boyutunun küçülmesi tedavi hedeflerinden değildir. Mikroadenomlu hastalarda tedavinin ilk hedefi gonadal fonksiyonları iyileştirmek ve fertilizasyonu sağlamaktır. Medikal tedaviyle PRL düzeyleri üst sınırdan kalsa bile gonadal fonksiyonlar normalleşebileceğinden bu hastalarda PRL düzeyinden ziyade biyolojik yanıt da gözönünde bulundurulmalıdır. En az 2 yıl DA ile tedavi edilen, serum PRL düzeyleri yükselmeyen ve MRG'de adenom izlenmeyen hastalarda doz azaltılarak tedaviye devam edilebilir veya kesilebilir (42,49). Doz azaltılırken PRL değeri normalin üzerine çıkarsa DA'ne bir önceki dozda devam edilmeli ve ilaç kesilmemelidir. Mikroadenomlu hastalarda tedavinin birinci yılında hipofiz MRG ile kitle boyutu incelenmelidir.

Makroadenomlu hastaların çoğunda medikal tedaviyle tümör küçülmesi genelde tedavi başlangıcından itibaren bir veya iki ay içinde gözlemlenir. Tümör boyutunun küçülmesiyle ön hipofiz fonksiyonları ve premenopozal kadınların %90'ında adet düzensizliği düzelir. Makroadenomlu hastalarda medikal tedavi ile görme defektleri düzelebilmektedir, bu nedenle görme alanı defekti olması makroadenomlu hastalarda acil cerrahi endikasyonu değildir. Makroadenomlarda da tedaviyi kesmek ikinci yılın sonunda düşünülebilir. Tedaviye ara verilmesi bazen tümörün tekrardan büyümesine ve PRL düzeyinin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle makroadenomlu hastalarda ilaç dozu azaltılarak veya kesildiğinde hastaları yakın takip etmek gerekir. Hipogonadizme bağlı amenoreesi olan, fertilité isteğı olmayan mikroadenomlu hastalarda oral kontraseptif (OKS) kullanılabilmektedir, ancak makroadenomlu hastalarda tek başına OKS kullanımı önerilmemektedir (42). Makroadenomlu hastalarda ise tedavinin 3. ayında kontrol görüntüleme yapılmalıdır. Medikal tedaviyle genellikle bir haftadan sonra semptomlar düzelebilmektedir. Zamanla premenopozal kadınlarda düzenli menstruasyon, erkeklerde ise semen kalitesinde düzelme, her iki cinsiyette de kemik mineral yoğunluğunda artış görülmektedir (50).

Dopamin agonistlerinin bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, psikoz, postural hipotansiyon, nazal dekonjesyon, plevral efuzyon, uykusuzluk, dürtü kontrol bozuklukları gibi tedaviyi sınırlayan çeşitli yan etkileri vardır. Kabergolin alan prolaktinomali hastalarda kalp kapakçığı anormalliklerinin oranı üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yüksek doz kabergolin tedavisiyle ilişkili spesifik kardiyak

valvülopati riskinin arttığına dair veriler mevcuttur. Kabergolin > 2 mg hafta dozundan yüksek doz kullanan hastaların 12-24 ayda bir ekokardiyografi ile takip edilmesinde öneriler bulunmaktadır (51).

Tedavi sırasında çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Medikal tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkmasıyla dozun tedavi için optimal düzeye yükseltilememesi veya ilacın bırakılmak zorunda kalınması durumunda diğer DA tedavisine geçildiğinde de yan etkilerin devam etmesi ilaç intoleransı olarak değerlendirilmektedir (52,53). Medikal tedaviye yanıtsızlığın diğer nedeni ise ilaç direncidir, tanım için kesin bir maksimum doz bulunmamakla birlikte kabergolin 3 mg/hafta, bromokriptin 15 mg/gün dozları kabul edilmektedir. Maksimum doz kullanımına rağmen 3-6 ay boyunca PRL değerlerinin normale gelmemesi ve adenomda büyüme olması veya %50 ve daha fazla küçülme sağlanmaması ilaç direnci olarak tanınlanmaktadır (54,55). Diğer bir olasılık ise, PRL değerinin normale gelmesi ve kitle boyutunda küçülme olmasına rağmen hastalarda semptomların devam etmesidir. Dopamin agonist direnci kabergolin kullananlarda %10, bromokriptin kullananlarda ise %20-30 civarındadır (42). Erkek cinsiyet, tümörün büyüklüğü, agresifliği ve kalıtsal zeminde gelişimi bu dirençte rol oynamaktadır. Dirençli olgularda daha az sayıda dopamin D2 reseptörü ve östrojen reseptörü olduğu saptanmıştır. İlaç tedavisine direnç durumunda DA'leri arasında değişim yapılmaktadır.

Medikal tedaviye direnç veya intolerans gelişmesi, kitlenin büyümesi, hiperprolaktinemiye bağlı semptomların birkaç aylık tedaviden sonra devam etmesi, optik kiazmaya bası sonucunda görme defektlerinde artış cerrahi için endikasyon oluşturur. İntrakranial kanamaya bağlı hipofizer apopleksi ya da adenomun büyüyüp kafa tabanının erozyonuna neden olduğunda ortaya çıkabilen beyin ömürlük sıvısı sızıntısı gibi akut komplikasyonlarda transsfenoidal cerrahi uygulanmaktadır. Rinoresi olan hastalarda sıvı analizi yapılır ve sıvının BOS olduğu anlaşıldığında bakteriyel menenjit riski sebebiyle hızlı müdahale edilir. Kistik prolaktinomalarda yüksek DA direnci olduğu düşünülmektedir ve bu hastalarda ilk tercih olarak cerrahi önerilmektedir. Cerrahi tedavide transsfenoidal yaklaşım önerilmektedir. İntrakranial uzantıları olan büyük tümörler için kraniotomi gerekebilir (35,54).

Büyük adenomlarda, agresif prolaktinomalarda medikal ve cerrahi tedavi yeterli olmayabilir. Bu grup hastalarda radyoterapi (RT) düşünülmektedir. Radyoterapinin etkisini görmek genellikle yıllar alır, laktotrof hücreler diğer hipofiz tümörlerine göre RT'ye daha az duyarlıdır. Radyoterapinin amacı; medikal tedaviye dirençli büyük invaziv makroadenomların veya cerrahi sonrası rezidüel tümörün tekrar büyümesini engellemektir (2). Radyoterapinin hastaların 1/3'ünde etkili olduğu görülmüştür. RT tek doz, konvansiyonel ve stereotaktik şekilde uygulanabilir. Stereotaktik RT'de en sık kullanılan Gamma Knife Radyocerrahisidir (Şekil 4). RT sonrası hastalarda hipopituitarizm, optik nöropati, kranial nöropati, radyonekroz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (53,56). Agresif ve/veya malign prolaktinomalarda son seçenek olarak oral alkillayıcı ajan olan temozolomide kullanılmaktadır. İlacın etkinliği ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır (1).

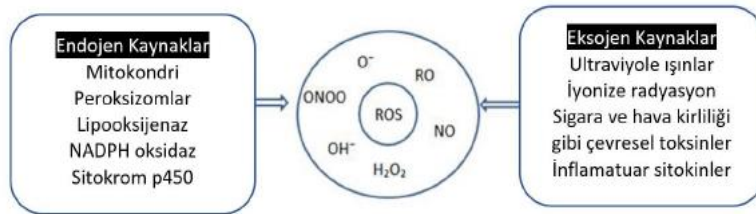
2.5.7. Gebe hastalara yaklaşım

Prolaktinoma vakalarının yüksek oranda üreme yıllarında ortaya çıkması nedeniyle, gebelikte prolaktinoma tedavisi sıklıkla karşılaşılan bir klinik senaryodur. Fizyolojik olarak gebelerde artan östrojen etkisiyle laktotrof hücrelerde hipertrofi/hiperplazi görülür ve gebe kadınlarda prolaktin düzeyi normal populyasyona göre 10 kat daha fazla olur. Gebe prolaktinomalı hastalarda rutin olarak PRL değerleri ölçülmemektedir. Mikroprolaktinomalı kadınlarda DA tedavisinin kesilmesi, makroprolaktinomalı kadınlarda ise tümörün büyüme riski mevcut olduğundan medikal tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (57). Mikroprolaktinomalı gebe hastalarda adenom boyutunda büyüme nadiren görülebilmekteyken, makroprolaktinomalı gebelerde tümör büyümesi riski yüksektir. Yeni başlayan baş ağrısı, görmede bir değişiklik olması görme testi sonrasında gadolinyum kullanmadan hipofiz MRG'sinin acil olarak yapılmasını zorunlu kılar (42,57). Bromokriptinin gebelikte kullanımı 1970'lerde açıklanmıştır. Bromokriptin kullanan ve rapor edilen 6000'den fazla gebelikde hiçbir olumsuzluk görülmemiştir (58). Kabergolin de güvenilir ilaç olup gebelerde kullanılabilir, fakat bununla ilgili daha az çalışma mevcuttur (59). Medikal tedaviye yanıt olmaması ve hipofizer apopleksi durumunda ikinci trimesterde cerrahi tedavi düşünülebilir.

2.6. Oksidatif stres

2.6.1 Serbest Radikaller

Oksidatif stres, serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki kritik denge bozulduğunda ortaya çıkan oksidatif hasar durumudur ve karmaşık patolojik bir mekanizma olarak kabul edilmiştir. Serbest radikal miktarının, bu radikalleri ortadan kaldırmaya yönelik antioksidan savunma kapasitesinin üzerinde olması halinde oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres bir çok hastalığın (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ateroskleroz, kanser, infertilite, dejeneratif nörolojik hastalıklar) patogenezinde rol oynadığı kanıtlanmıştır (60-63). Alkol, ilaçlar, çevresel kirleticiler ve ışımlar dahil birçok risk faktörü organizmada serbest oksijen radikallerinin artmasına ve sonucta oksidatif strese neden olabilir. Serbest radikaller endojen kaynaklar tarafından da üretilmektedir, bunlara miktokondriyal elektron taşıma zinciri, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazlar (NADPH), ksantin oksidaz, nitrik oksit sentaz aittir (64-67). Endojen kaynaklar tarafından fizyolojik süreçte az miktarda üretilen bu serbest radikaller sinyal verme ve antimikrobiyal savunma gibi işlevlerde rol oynadıktan sonra vücudun antioksidan sistemleri tarafından uzaklaştırılırlar (68,69).



Şekil 6. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları (69 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

Serbest radikallerin üretimi aerobik metabolizmaya sahip canlılarda normal bir süreçtir. Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya nötr olabilir. Yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı serbest radikallerin ömürleri çok kısa olmasına rağmen vücuda ciddi zararlar verirler. Bu serbest radikallerin oluşumu ve yok edilmesi arasında bir denge olduğu sürece organizmaya herhangi bir etki yapmaz. Antioksidan bileşenlerin yetersizliği serbest oksijen radikallerinin proteinlerin kovalent

modifikasyonuna neden olur, sonuc olarak protein oksidasyonu ve bu değişiklere bağlı olarak sinyal iletimi mekanizmaları, transport ve enzim sistemleri gibi çeşitli hücre fonksiyonlarının etkilenmesine yol açır. Serbest oksijen radikalleri nükleik asitlere de etki eder, etkilerini DNA'nı oluşturan nukleotidlerde bulunan pirimidin ve purin üzerinden gösterirler. DNA çift sarmalının ayrılmasına, sarmal içinde çapraz bağlanmalara veya nükleik asit baz değişimlerine neden olur, bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksisite ile sonuçlanır (70-72). Serbest radikallerin iki temel türü mevcuttur; reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species: ROS) ve reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogen species: RNS) (67,68).

Tablo 4. Metabolizma sırasında üretilen ROS ve RNS radikalleri

Reaktif oksijen türleri	Semboller	Reaktif azot türleri	Semboller
Radikaller		Radikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot -}$	Nitrik oksit	$NO^{\cdot}$
Hidroksil	$OH^{\cdot}$	Nitrojen dioksit	$NO_2^{\cdot}$
Alkoksil radikal	$RO^{\cdot}$	Radikal olmayanlar	
Peroksil Radikal	$ROO^{\cdot}$	Peroksinitritin	$ONOO^-$
Radikal olmayanlar		Nitrozil katyon	NO^+
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Nitroksil anyon	NO^-
Singlet oksijen	1O_2	Dinitrojen trioksit	N_2O_3
Ozon	O_3	Dinitrojen tetraoksit	N_2O_4
Organik peroksit	$ROOH$	Azotlu asit	HNO^2
Hipokloröz asit	$HOCl$	Peroksinitröz asit	$ONOOH$
Hipobrom asit	$HOBr$	Nitril klorür	NO^2Cl

Reaktif oksijen türleri hücrel iletişimde ve patojenlere karşı bağışıklıkta görev alan maddelerdir. Reaktif oksijen türleri antioksidan bileşenlerin yetersizliği, oksidatif süreçlerin fazlalığı sonrasında hücrede olmaları gereken seviyenin üstüne çıkarsa; yağ, protein ve DNA hasarına ve bu hasarın giderek artması sonucunda nekroz ya da apoptozise sebep olabilmektedir (73,74).

2.6.2. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidanlar, vücuttaki proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA gibi biyolojik ajanların oksidasyonunu önleyen ve geciktiren maddelerdir ve çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir (75).

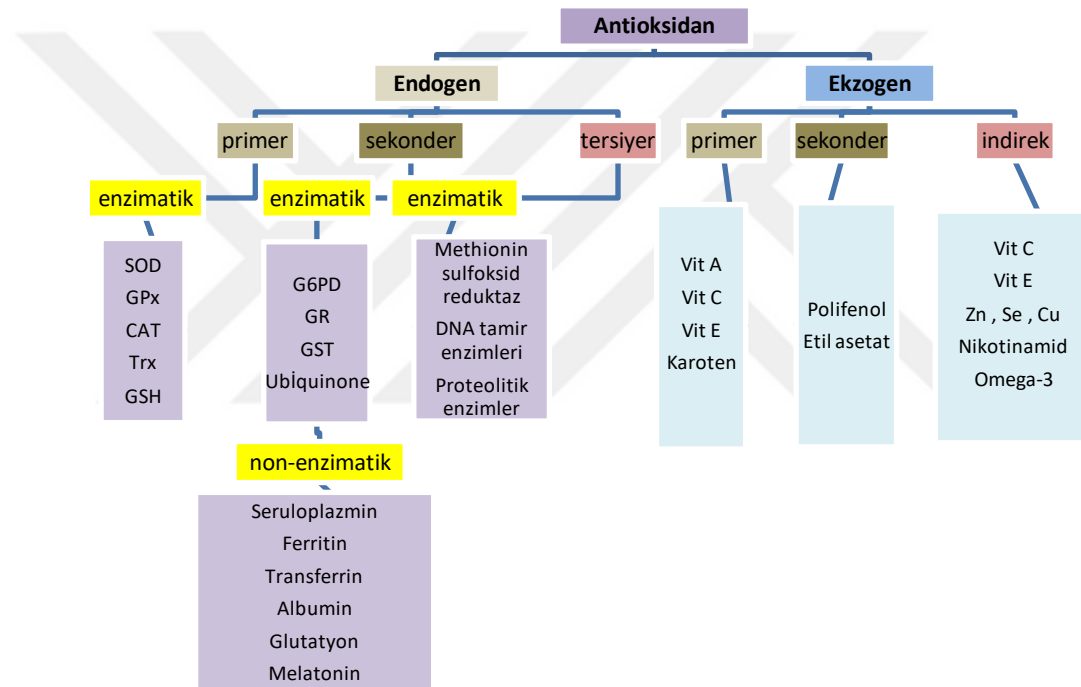
1-Vücuttaki oksidan seviyesini artıran faktörleri belirlemek ve bunlardan kaçınmak

2- ROS tarafından tetiklenen biyokimyasal tepkimeleri bir veya daha fazla aşamada durdurmak

3-Mediatörle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyona yapışmasını ve lezyonda aşırı birikmesini önlemek

Antioksidanlar endojen ve ekzogen olarak iki gruba ayrılır (Tablo 5).

Tablo 5. Antioksidanlar (kaynak (76)'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır)



SOD: superoksid dismutaz , **CAT:** katalaz , **GPx:** glutasyon peroksidaz , **Trx:** tioredoksin , **GR:** glutasyon reduktaz , **GSH:** redukte glutasyon , **G6PD:** glukoz 6 fosfat dehidrogenaz , **GST:** glutasyon S transferaz

2.6.3 Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi

Serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkiler ve oksidatif stresin gösterilmesinde bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (77). Oksidatif stresin gösterilmesinde daha stabil ve uzun ömürlü olan protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

2.6.3.1 Myeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofil granüllerinde bulunan ve fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynayan bir enzimdir. MPO her biri α -hafif ve β -ağır zincir içeren birbirine disülfid köprüsü ile bağlı iki alt üniteden (2×2) oluşmuş ve 146 kD ağırlığında, katyonik, mol başına iki demir atomu taşıyan, glikozile bir hemoproteindir. Hidrojen peroksit ile birlikte MPO; iyodür, bromür, klorür ve tiyosiyanat iyonları varlığında antibakteriyel etki gösterir (78,79).

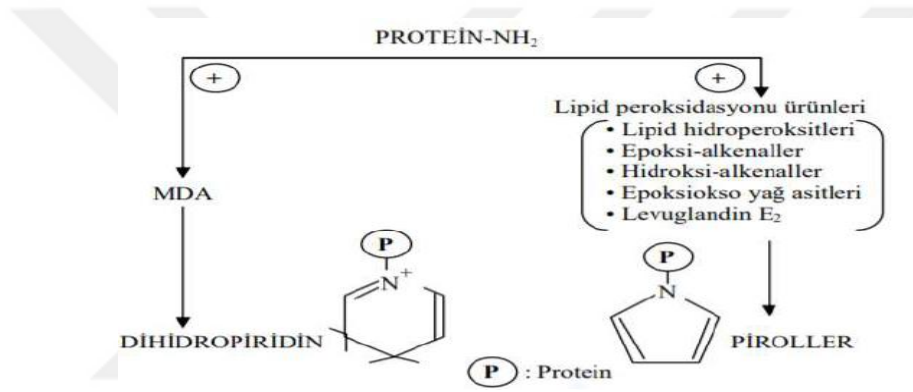
2.6.3.2 Serbest Tiyol

Tiyoller, diğer adlarıyla merkaptanlar, antioksidan savunma mekanizmaları içinde önemli bir yere sahiptir ve bu görevlerini aminoasit ve proteinlerle entegre olmuş sülfhidril (-SH) gruplarıyla sağlarlar. Plazma tiyol havuzunun büyük bir kısmını albümin ve protein tiyolleri, küçük bir kısmını ise düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sisteinil glisin, sistein (Cys), homosistein, glutatyon (GSH) ve gama glutamilsistein) oluşturur. Plazmadaki antioksidanlar içerisinde tiyol grupları yüksek konsantrasyonda bulunur ve bunun plazmadaki protein düzeylerinin yüksek olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Serbest tiyol grupları, çeşitli oksidanları indirgeyerek ve temizleyerek biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı korurlar. Oksidatif stres sonucunda pek çok proteinin yapısında bulunan sistein grubunun disülfid bağları oluşabilmektedir. Tiyol gruplarının disülfidlere ve diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, serbest radikallerin neden olduğu protein hasarının en erken gözlenebilen belirtisidir. Proteinlerdeki tiyol grupları antioksidan özelliklerini, peroksidasyonu başlatan oksidanları tutarak gösterir ve birçok hastalıkta plazma tiyol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (80-85).

2.6.3.3 Pirrolize Proteinler

Oksidatif strese bağlı açığa çıkan lipid peroksidasyon ürünleri ile proteinlerin serbest amino gruplarının etkileşimi sonucu oluşan pirrolize proteinlerin, hücre ve doku düzeyinde, organizmanın maruz kaldığı stresin gösterilmesinde bir “marker” olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA gibi dikarbonilik aldehytler ile 4-HNE, 4-hidroksi-2-alkenal ve 4,5-epoksi-2-alkenal gibi α,β -doymamış aldehytlerin genel özelliği; proteinlerin reaktif gruplarıyla etkileşerek,

proteinler üzerinde okside lipid/amino asit reaksiyon ürünü (oxidized lipid/amino acid reaction product; OLAARP) oluşturmalarıdır. OLAARP oluşumu, lipid peroksidasyonunun nihai sonucu olarak kabul edilmektedir. İmmünolojik yöntemlerle tanımlanan çok sayıda OLAARP içerisinde dihidropiridinler ve pirroller gibi sadece birkaçı, kimyasal-spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilebilecek stabiliteye sahiptirler. Pirrollerin üretimi, dihidropiridinlere göre daha yaygındır. Plazma albumin, globulinler, LDL ve kollajen gibi doku proteinlerinin pirrolizasyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir. Oksidatif stresle ilişkilendirilen böbrek yetmezliği, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi hastalıklarda pirrolize protein düzeyleri yüksek saptanmıştır (86-90).



Şekil 7. Dihidropiridin ve Pirrolize Protein oluşumu (86 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

2.6.3.4 Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP)

Oksidasyonla modifiye olmuş albumin türevleri, ilk kez Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, üremik hastaların plazmasında, yüksek derecede oksideproteinler olarak tanımlanmış ve “proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (advanced oxidation protein products; AOPP) olarak adlandırılmıştır. AOPP’nin sadece albuminden değil; fibrinojen ve lipoproteinler gibi diğer plazma proteinleriyle de oluştuğu yıllar içerisinde gösterilmiştir (91,92). Protein oksidasyonunun derecesini belirlemede AOPP duyarlı bir belirteçdir. AOPP, fizyolojik olarak, yaşam boyunca küçük miktarlarda oluşur, yaş ilerledikçe artar ve karaciğer, dalak yoluyla organizmadan atılır. Diğer taraftan AOPP’nin birçok hastalık ve patolojik durumlarda

arttığı bilinmektedir ve bu artan AOPP değerleri oksidatif stres ve enflamasyonun boyutunu ve oksidatif protein hasarını yansıtmaktadır (92,93).

2.6.3.5 Protein Karbonil Bileşikleri (PCC)

Karbohidrat, amino asitlerin ve lipidlerin oksidasyonu ile oluşan ve yapılarında aldehit veya keton grubu bulunan karbonil türevleri; reaktif karbonil bileşikleri (reactive carbonyl compounds; RCC) olarak adlandırılırlar. Reaktif karbonil bileşikleri proteinler, fosfolipid ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin fonksiyonel gruplarıyla etkileşerek modifiye yapılar oluşturabilirler. Organizmada RCC oluşum hızı ile yıkım ya da atılım hızı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak; RCC seviyelerinin artması ve RCC'lerin biyomoleküllere yaptığı toksik etkilerin tümü, "karbonil stres" olarak adlandırılmaktadır (94,95). Oksidatif stresin etkisiyle ortaya çıkan protein karbonilasyonu, direkt ve indirekt oksidatif modifikasyonlarla gerçekleşebilir. PCC oluşumu, irreversibl bir oksidatif protein modifikasyonudur ve onarılamayan karbonillenmiş proteinler proteolitik olarak yıkılırlar veya hasarlı modifiye protein yapıları şeklinde organizmada birikirler. Proteinlerdeki karbonil grubunun miktarı ile oksidatif stres kaynaklı protein hasarı arasında çok yüksek bir korelasyon mevcut ve PCC düzeylerinin tayini, oksidatif protein hasarının derecesini belirlemede iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (70,95,96).



Şekil 8. PCC Oluşum Mekanizmaları (96 nolu literatürden yararlanılmıştır)

2.6.3.6 Total antioksidan kapasite (TAK) , Total oksidan kapasite (TOK)

Oksidan ve antioksidan düzeylerinin tek tek incelenmesi ve oksidatif stresle ilgili kesin veriler oluşturulması oldukça zordur. Bu nedenle, oksidatif stresi çok yüksek bir

şekilde yansıtan total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan kapasite (TOK) kullanarak hesaplamak daha işlevseldir (97,98). Oksidan molekülleri birbirlerini etkilediğinden ortamdaki miktarları stabil değildir, bu nedenle oksidanların ayrı ayrı ölçümleri araştırmacılar ve klinisyenler için pratik ve ekonomik değildir. Total oksidan kapasite ölçümü bir kalorimetrik yöntemdir ve oksidanlar ferroz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla kümülatif olarak oksitler. Ferrik iyonlar asidik ortamda “xylenol turuncusu” ile renkli bir kompleks oluştururlar. Rengin yoğunluğu da spektrofotometri ile ölçülerek örnekteki toplam oksidan seviyesi (TOK) belirlenir (99). Oksidatif stresin derecesini yansıtan oksidatif stres indeksi (OSİ), TAS ile TOS oranlanarak hesaplanır (100).



3. MATERİYAL METOD

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TTU-2023-12041) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (06.10.2021 tarihinde 2021/663 karar numarası) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Mayıs 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran prolaktin yüksekliği olan ve prolaktinoma tanısı alan 20 olgu ile ek hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç veya gıda takviyesi almayan 20 sağlıklı kontrol grup dahil edildi ve hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Karaciğer sirozu, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, ilave hipofiz hormon eksikliği veya fazlalığı olan ve hiperprolaktinemiye neden olabilecek ilaç (antidepresan, antipsikotik, antihipertansif vb.) kullanımı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Hastalardan rutin poliklinik uygulamasının gereği olarak hipofiz MRG yapıldı ve acil cerrahi ihtiyacı olmayan hastalara kabergolin tedavisi (haftada 2 gün) başlandı. Hastalarda minimum 4-6 aylık kabergolin tedavisi sonrası istatistiksel analizler yapıldı. Rutin laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde bulunan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç ve sigara kullanmayan sağlıklı kişiler arasından, hasta grubunun yaş, vücut kitle indeksi ve

cinsiyet dağılımına benzer şekilde seçilen 20 gönüllü birey de kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Katılımcılardan hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları alındı.

3.2. Çalışma Planı

Çalışma sırasında, hastalardan kabergolin tedavisi öncesi ve sonrası (tedavinin 4 veya 6. ayları arasında) olmak üzere iki kez, kontrol grubundan bir kez kan alındı. Kan örnekleri, yapılacak biyokimyasal ölçümlere uygun şekilde, antikoagülanlı (EDTA/heparin) ve düz tüplerde toplanarak; 60 dk içerisinde, 4°C’de 2000 g’de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerinin bir kısmında aynı gün prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron, serbest T3, serbest T4, TSH, kortizol, ACTH, IGF-1, kan şekeri, vitamin D, lipid paneli, BUN, Kreatinin, Na, K+, AST, ALT, total protein ve albümin ölçümü yapıldı. Bu ölçümler çalışma kapsamında olmayıp prolaktinoma şüphesi/tanısı olan hastaların rutin olması gereken incelemeleridir. Rutin analizler dışındaki ölçümlerde kullanılacak olan serum ve plazma örnekleri, küçük hacimlere bölünerek, alikotlar halinde ependorf tüplerde, çalışma günlerine kadar -80°C’de dondurularak saklandı. Bahsedilen tüm cihazlar Biyokimya Anabilim Dalı bünyesinde bulunan cihazlardır ve bir öğretim üyesi nezaretinde ölçümler yapıldı.

3.3. Gereç

Biyokimyasal ölçümlerde, analitik saflıkta Sigma, Merck ve Amresco marka kimyasal maddeler kullanıldı. Çalışma sırasında saf su cihazları (MINIpure, EASYpure RF), spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), hassas terazi (AND GR200), pHmetre (WTW-330D/SET), etüv (Dedeoğlu), su banyosu (Köttermann), derin dondurucu (Newbrunswickscientific), manyetik karıştırıcı (Labor BrandHotplate Stirrer), vorteks (Velpscientific 2x3), buzdolabı (Arçelik), kronometre, mikro ELISA okuyucu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcı (BioTek ELx50), otomatik pipetler (Socorex, Nichipet EX, Genex Gamma), balon jojeler, polipropilen, cam ve ependorf tüpler, beher, mezür ve cam pipetler kullanıldı.

3.3. Yöntem

Çalışma gruplarına ait serum ve plazma örneklerinde yapılan analizler iki başlık altında toplandı.

3.3.1. Rutin Analizler

Kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, Na⁺, K⁺, lipid paneli, total protein ve albümin düzeyleri, Roche marka Cobas c702 otoanalizörde, uygun ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Serum LDL-C düzeyleri, Friedewald formülü ile hesaplandı:

$$\text{LDL-K} = \text{TK} - [\text{HDL-K} + \text{TG}/5]$$

Serum TG > 400 mg/dL olan hastalarda, LDL-C ölçümü, direkt LDL-C ölçüm kiti kullanılarak otoanalizörde yapıldı.

Serum prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron, serbest T3, serbest T4, TSH, kortizol, IGF-1 ve plazma ACTH düzeyleri, elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemle Roche Cobas e802 cihazında tayin edildi.

3.3.2. Biyokimyasal Çalışma

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan heparinli plazma örneklerinde, MPO aktivitesi ile tiyol düzeyleri tayin edildi. Serum örneklerinde de pirrolize protein, PCC (ELISA), AOPP (ELISA), TOK (Rel Assay marka kit, spektrofotometrik yöntem) ve TAK (Rel Assay marka kit, spektrofotometrik yöntem) seviyeleri ölçüldü.

3.3.2.1. Miyeloperoksidaz Aktivitesi Tayini

Plazma MPO aktivitesi tayininde kullanılan yöntemin prensibi; H₂O₂ varlığında, peroksidaz substratı olarak bilinen O-dianisidinin MPO tarafından oksidasyonuna dayanır. Ortamdaki enzim aktivitesiyle doğru orantılı olarak, zamana bağlı oluşan sarı-turuncu renkli oksidasyon ürününün renk şiddeti, spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda, optik dansite (OD) artışı şeklinde izlenir (101). Bir ünite MPO, standart deney şartlarında, dakikada bir mikromol O-dianisidinin oksidasyonunu katalizleyen enzim miktarı (Ü/L μmol O-dianisidin/dk/L) olarak tanımlandı. Plazma MPO aktivite değerleri, litre plazma başına ünite şeklinde verildi (Ü/L).

3.3.2.2. Tiyol Tayini

Plazma tiyol düzeylerinin tayininde kullanılan yöntemin prensibi; serbest tiyol gruplarının Ellman reaktifi [5,5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]'ni redüklemesiyle oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (102). Litre plazma başına mikromol olarak verildi ($\mu\text{mol/L}$).

3.3.2.3. Pirrolize Protein Tayini

Serum pirrolize protein düzeyleri, Hidalgo ve ark (86) tarafından geliştirilen ve Martinez-Cruz ve arkadaşları (103) tarafından modifiye edilen yöntemle tayin edildi. Yöntemin prensibi; pirrolize proteinlerin, asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta, reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, Ehrlich reaktifi (DMAB) ile etkileşimi sonucu oluşan mavi-mor renkli Ehrlich reaksiyon ürünlerinin renk şiddetinin, spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Serum pirrolize protein değerleri, mg protein başına verildi (nmol/mg protein).

3.3.2.4. AOPP Tayini

Serum AOPP düzeyleri, MyBiosource marka ELISA kiti (Katolog No: MBS028634) ile ölçüldü.

Yöntemin prensibi, antijen-antikor kompleksinin oluşumuna dayanmakta olup, serumda bulunan ölçmek istenilen analit (antijen), antikorla kaplı kuyucuklara bağlanır. Bağlanmayan antijen yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırılır. Enzimle işaretli antikor eklenmesiyle oluşan, antikor-antijen-işaretli antikor komplekslerinin (sandwich) enzim substratıyla inkübasyonunu takiben meydana gelen rengin şiddeti, serumda bulunan analit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Numune değerleri, standart seri konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans değerleri yardımıyla oluşturulan grafik dikkate alınarak hesaplandı. AOPP düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

3.3.2.5. Protein Karbonil Bileşikleri (PCC) Tayini

Serum PCC düzeyleri, My Biosource marka ELISA kiti (Katolog No: MBS2602535) ile ölçüldü. PCC düzeyleri pg/ml olarak verildi.

3.3.2.6. Total Oksidan Kapasite (TOK) Tayini

Serumda total oksidant kapasitenin ölçümü için kullanılan Rel Assay marka kitin ölçüm prensibi; örnekte bulunan oksidantların, ferröz (Fe^{2+}) iyonlarını okside ederek oluşturduğu ferrik (Fe^{3+}) iyonun asidik ortamda kromojenle yaptığı renkli kompleksin renk şiddetinin, spektrofotometrik olarak 530 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Serum TOK değerleri, litre başına mikromol hidrojen peroksit ekivalanı olarak verildi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekivalanı/L).

3.3.2.7. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Tayini

Serumda total antioksidant kapasitenin ölçümü için kullanılan Rel Assay marka kitin ölçüm prensibi; örnekte bulunan antioksidantların, koyu mavi-yeşil renkli 2,2'-azinobis 3-etil benztiazolin-6-sülfonat (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS formuna indirgemesi sonucu absorbanstaki değişimin, spektrofotometrik olarak 660 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Serum TAK değerleri, litre başına milimol Trolox ekivalanı olarak verildi (mmol Trolox ekivalanı/L).

3.3.4 Oksidatif Stres Göstergeleri

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan plazma ve serum örneklerinde çalışılan oksidatif stres parametrelerinin yorumu ile ilgili bilgiler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Oksidatif stres parametreleri

Parametre	Çalışma örneği	Açıklama
Miyeloperoksidaz (U/L) (MPO)	Heparinli plazma	Oksidan ajanları oluşturan, fagositik hücrelerde bulunan lizozomal enzim
Serbest tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	Heparinli plazma	Plazma antioksidanı
Protein ileri oksidasyon ürünleri ($\mu\text{mol/L}$) (AOPP)	EDTA'lı plazma	Protein oksidasyon ürünlerini göstermekte
Protein karbonil bileşikleri (pg/ml) (PCC)	Serum	Protein oksidasyon ürünlerini göstermekte
Pirrolize protein (nmol/mg protein)	Serum	Okside lipid/aminoasit reaksiyon ürünleri
Total oksidan kapasite ($\mu\text{mol/L}$) (TOK)	Serum	Toplam oksidan durum belirteci
Total antioksidan kapasite (mmol/L) (TAK)	Serum	Toplam antioksidan durum belirteci

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Science” (SPSS-22) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Samples test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hesaplamalar/analizler medical istatistik uzmanı nezaretinde kendisine çalışma hakkında bilgi verilerek yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

r	YORUM
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

4. BULGULAR

Gebelik, çalışmaya devam etmek istememe, altıncı ay kan numunesi vermeme gibi nedenlerle çalışma dışı kalan hastalardan sonra 20 hiperprolaktinemi'li hasta ve 20 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 40 kişide analizler yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun her birinde 7 erkek ve 13 kadın olmak üzere bireyler alınmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda 2 menopozlu kadın hasta olup 18 hasta daha önce hiç tedavi almamış, 2 hastanın ise geçmişte tedavi öyküsü vardı, ancak bu hastalar en az 6 aydır hiç tedavi almıyordu. Adet düzensizliği olan hastaların 7'inde tedavi sonrası adetler düzeldi.

Hasta ve kontrol grubunun yaşları (*hasta: 39,65±13,18 / kontrol: 38,60±12,50*) ve vücut kitle indeksleri (*hasta:30,00 (27,00-31,50) / kontrol:28 (27,00-31,50)*) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile elektrolit değerleri normaldi, klinik olarak hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, rakamsal veriler sunulmamıştır.

Beklendiği gibi kontrol grubu olgularının prolaktin değeri, hasta grubunun tedavi öncesi prolaktin değerine göre anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p<0,001$); tedavi sonrası prolaktin değeri ile anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile sonrası prolaktin değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası düşüş anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 7).

Gruplararası T3, TSH, kortizol, ACTH ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 değerleri karşılaştırıldığında

İGF-1 değerinde istatistiksel olarak yükseklik saptanırken ($p=0,014$); kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası değerlerde farklılık görülmemiştir. Klinik olarak ötiroid olmasına rağmen çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerinin T4 değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu olgularının T4 değeri, hasta grubunun tedavi öncesi T4 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p=0,015$); tedavi sonrası T4 değerine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile sonrası T4 değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$) (Tablo 7). İstatistiksel bir anlamlılık göstermekle birlikte yukarıda bahsedilen değişiklikler normal referans sınırları içerisinde değişiklikler olup önemli bir klinik anlamı olmadığını düşünmekteyiz.

Tablo 7. Gruplara göre hormon sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.

	Kontrol grubu (n=20)	Tedavi Öncesi Hasta (n=20)	Tedavi Sonrası Hasta (n=20)	¹ p	² p	³ p
Prolaktin , ng/mL	14,90 (10,73-26,60)	294,50 (158,00-470,00)	8,66 (4,24-31,65)	< 0,001 ^a	0,211 ^a	< 0,001 ^b
T3 , pg/mL	3,23 ± 0,39	3,08 ± 0,42	3,16 ± 0,60	0,252 ^c	0,635 ^c	0,472 ^d
T4 , ng/dL	1,18 (1,00-1,28)	1,00 (0,91-1,15)	1,07 (1,02-1,10)	0,015 ^c	0,157 ^a	0,044 ^b
TSH , μIU/mL	2,04 ± 0,72	1,60 ± 0,78	1,61 ± 0,86	0,067 ^c	0,091 ^c	0,944 ^d
ACTH , pg/mL	20,75 (13,85-32,00)	26,20 (16,83-37,08)	23,45 (16,33-37,55)	0,512 ^c	0,529 ^a	0,808 ^b
Kortizol , μg/dL	12,97 ± 5,25	10,6 ± 3,44	12,26 ± 4,66	0,100 ^c	0,652 ^c	0,108 ^d
IGF-1 , ng/mL	145,50 (103,50-195,25)	137,50 (103,25-177,00)	172,50 (126,25-209,25)	0,611 ^c	0,429 ^a	0,014 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75) olarak ifade edilmiştir.

Koyu renkli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Kısaltmalar: n, hasta sayısı; **T3**- Triiyodotironin; **T4**- Tiroksin, **İGF-1**- İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

^aMann-Whitney U test, ^bWilcoxon sıralı işaretler testi, ^cBağımsız örnekleme T testi, ^dBağımlı örnekleme T testi

¹Kontrol – Preop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ²Kontrol – Postop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ³Hastaların preop – postop değerleri arasındaki karşılaştırmayı ifade eder.

Gruplararası TG, LDL değerleri karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, hastaların tedavi sonrası total kolesterol değerlerinin azalması anlamlı bulunmuştur ($p=0,048$) (Tablo 8).

Kontrol grubunun HDL değerleri hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL değerleri ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda HDL değerlerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL değerlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre lipid sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.

	Kontrol grubu (n=20)	Tedavi Öncesi Hasta (n=20)	Tedavi Sonrası Hasta (n=20)	¹ p	² p	³ p
Trigliserid , mg/dL	110,50 (80,50-167,25)	131,50 (107,25-232,25)	151,00 (98,50-189,50)	0,121 ^a	0,231 ^a	0,151 ^b
Total Kolesterol , mg/dL	181,80 ± 34,33	187,75 ± 26,77	181,65 ± 25,60	0,545 ^c	0,988 ^c	0,048^b
LDL , mg/dL	96,80 (83,08-116,30)	108,65 (92,10-120,45)	101,85 (80,20-124,73)	0,445 ^a	0,925 ^a	0,264 ^b
HDL , mg/dL	53,30 ± 14,68	43,24 ± 8,37	43,79 ± 12,57	0,011^c	0,034^c	0,313 ^d

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75) olarak ifade edilmiştir.

Koyu renkli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Kısaltmalar: n, hasta sayısı; **LDL**- Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL**- Yüksek yoğunluklu lipoprotein

^aMann-Whitney U test, ^bBağımlı örnekleme T testi, ^cBağımsız örnekleme T testi, ^dWilcoxon sıralı işaretler testi

¹Kontrol – Preop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ²Kontrol – Postop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ³Hastaların preop – postop değerleri arasındaki karşılaştırmayı ifade eder.

Gruplararası TAK, TOK, MPO değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9). Kontrol grubu olgularının tiyol değeri, hasta grubunun tedavi öncesi tiyol değerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken (p=0,013); tedavi sonrası tiyol değerine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile sonrası tiyol değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası yükseklik anlamlı bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 9).

Kontrol grubu olgularının pirrolize protein ve protein karbonil bileşikleri (PCC) değerleri, hasta grubunun tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük saptanırken, tedavi sonrası pirrolize protein ve PCC değerlerine göre anlamlı farklılık görülmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrası pirrolize protein ve protein karbonil bileşikleri değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası düşüklük anlamlı bulunmuştur (Tablo 9).

Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ve sonrası AOPP ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, hastaların tedavi sonrası AOPP değerlerinin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,038) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesi.

	Kontrol grubu (n=20)	Tedavi Öncesi Hasta (n=20)	Tedavi Sonrası Hasta (n=20)	¹ p	² p	³ p
MPO , U/L	86,96 ± 26,24	99,45 ± 17,12	100,24 ± 19,57	0,083 ^a	0,078 ^a	0,873 ^b
Tiyol , μmol/L	384,61 ± 93,36	318,99 ± 63,11	399,13 ± 73,43	0,013^a	0,588 ^a	0,001^b
Pirrolize Protein , nmol/mg protein	0,38 ± 0,06	0,49 ± 0,14	0,40 ± 0,09	0,002^a	0,470 ^a	0,026^c
AOPP , μmol/L	6,14 (5,09-8,35)	6,03 (5,18-7,61)	5,65 (4,54-6,82)	0,989 ^d	0,445 ^d	0,038^b
PCC , pg/ml	3,98 (3,51-4,88)	4,81 (4,25-6,10)	3,85 (3,46-4,52)	0,020^d	0,678 ^d	<0,001^b
TOK , μmol/L	4,02 (3,46-4,25)	3,89 (3,27-4,80)	3,82 (3,29-4,40)	0,947 ^d	0,773 ^a	0,143 ^b
TAK , mmol/L	1,22 (1,17-1,30)	1,17 (1,06-1,27)	1,23 (1,15-1,33)	0,181 ^d	0,865 ^d	0,176 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75) olarak ifade edilmiştir.

Koyu renkli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Kısaltmalar: n, hasta sayısı; **MPO**- Myeloperoksidaz; **AOPP**- Protein ileri oksidasyon ürünleri; **PCC**- Protein karbonil bileşikler; **TOK**- Total oksidan kapasite; **TAK**- Total antioksidan kapasite

^aBağımsız örnekleme T testi, ^bBağımlı örnekleme T testi, ^cWilcoxon sıralı işaretler testi, ^dMann-Whitney U test.

¹Kontrol – Preop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ²Kontrol – Postop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ³Hastaların preop – postop değerleri arasındaki karşılaştırmayı ifade eder.

Vaka sayıları fazla olamamakla birlikte çalışmaya katılan kadın ve erkek bireylerde oksidatif stres parametreleri ve hormon düzeyleri cinsiyet kategorizasyonu yapılarak da değerlendirildi. Kadınlarda gruplara göre PRL, FSH, LH, estradiol değerleri ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiş olup, kontrol grubu olgularının prolaktin değeri, kadın hasta grubunun tedavi öncesi prolaktin değerine göre anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p<0,001$); tedavi sonrası prolaktin değerine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile sonrası prolaktin değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası düşüş beklendiği gibi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 10). Kadınlarda gruplararası FSH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası kadın bireylerin kontrol grubunda tedavi öncesine göre LH değeri istatistiksel olarak yüksek bulunurken ($p<0,001$); tedavi sonrası anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası kadınlarda LH değerleri karşılaştırıldığında LH değerinin arttığı görülmüştür ($p=0,009$) (Tablo 10). Kadın kontrol grubu olgularının

estradiol değeri, hasta grubunun tedavi öncesi E2 değerine göre yüksek saptanırken (p=0,016), kontrol grubu ile tedavi sonrası ve kadın hastaların tedavi öncesi ile sonrası E2 değerleri karşılaştırılırken anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kadın bireylerde gruplararası AOPP, TAK, TOK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubu ile kadın hastaların tedavi sonrası MPO değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası anlamlı yükseliş saptanırken (p=0,017); kontrol grubu ile tedavi öncesi ve hastaların tedavi öncesi ile sonrası MPO değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiyol değeri karşılaştırıldığında tedavi sonrası yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,028) (Tablo10). Pirrolize protein değeri kontrol grubu vakalarda hastaların tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı olarak düşüktü. Kadın kontrol grubunun PCC değeri hastaların tedavi öncesine göre düşükken, hastaların tedavi sonrası değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo10).

Tablo 10. Kadınlarda gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin ve PRL, Estradiol, FSH, LH düzeylerinin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu (n=13)	Tedavi Öncesi Hasta (n=13)	Tedavi Sonrası Hasta (n=13)	¹ p	² p	³ p
Prolaktin , ng/mL	17,10 (12,25-28,30)	236,00 (136,00-427,00)	9,81 (3,35-35,56)	<0,001 ^a	0,336 ^a	0,001 ^b
Estradiol , pg/mL	103,00 (67,10-228,00)	25,00 (19,90-40,60)	68,70 (27,35-181,00)	0,016 ^a	0,448 ^a	0,081 ^b
FSH , mIU/mL	5,02 (4,14-10,01)	4,05 (2,50-6,02)	5,52 (4,40-7,86)	0,091 ^a	0,880 ^a	0,087 ^b
LH , mIU/mL	9,64 (5,57-24,80)	2,42 (0,72-5,12)	5,68 (3,80-9,20)	<0,001 ^a	0,072 ^a	0,009 ^b
MPO , U/L	83,47 ± 27,27	100,76 ± 18,78	107,19 ± 18,94	0,072 ^c	0,017 ^c	0,328 ^b
Tiyol , μmol/L	387,88 ± 78,44	336,09 ± 65,46	405,54 ± 76,29	0,080 ^c	0,566 ^c	0,028 ^b
Pirrolize Protein , nmol/mg protein	0,38 (0,32-0,45)	0,46 (0,38-0,51)	0,40 (0,34-0,44)	0,039 ^a	0,628 ^c	0,075 ^b
AOPP , μmol/L	5,98 (3,54-8,46)	5,92 (5,24-7,26)	4,96 (4,34-7,37)	0,960 ^a	0,762 ^a	0,133 ^b
PCC , pg/ml	4,17 ± 0,77	5,15 ± 1,36	4,10 ± 1,01	0,037 ^c	0,830 ^c	0,004 ^b
TOK , μmol/L	4,07 (3,36-4,27)	3,46 (3,24-4,07)	3,67 (3,29-4,27)	0,204 ^a	0,395 ^c	0,701 ^b
TAK , mmol/L	1,23 ± 0,09	1,20 ± 0,13	1,21 ± 0,09	0,628 ^c	0,627 ^c	0,552 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75) olarak ifade edilmiştir.

Koyu renkli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Kısaltmalar: n, hasta sayısı; **FSH**- Follikül stimülan hormon; **LH**- Luteinizan hormon; **IGF-1**- İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

^aMann-Whitney U test, ^bWilcoxon sıralı işaretler testi, ^cBağımsızörnekleme T testi

¹Kontrol – Preop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ²Kontrol – Postop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ³Hastaların preop – postop değerleri arasındaki karşılaştırmayı ifade eder.

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de prolaktin değeri gruplararası karşılaştırılmış, kontrol grubu olgularının prolaktin değeri, tedavi öncesi prolaktin değerine göre anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p<0,001$); tedavi sonrası prolaktin değerine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile sonrası prolaktin değerleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi tedavi sonrası düşüş anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$) (Tablo 11). Testesteron değerinin kontrol grubunda ve tedavi sonrası hasta grubunda, FSH değerinin tedavi sonrası bireylerde, LH değerinin ise kontrol grubunda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Erkeklerde oksidatif stres parametrelerinden MPO, AOPP, TAK, TOK değerleri karşılaştırılırken istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir. Tiyoil değerinin tedavi sonrası erkek bireylerde yüksekliği ($p=0,028$), pirrolize protein değerinin ise kontrol grubunda düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$) (Tablo 11). Ayrıca erkeklerde gruplararası PCC değerleri karşılaştırılmış, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre PCC değerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,043$) (Tablo 11)

Tablo 11. Erkeklerde gruplara göre oksidatif stres parametrelerinin ve PRL, Testesteron, FSH, LH düzeylerinin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu (n=7)	Tedavi Öncesi Hasta (n=7)	Tedavi Sonrası Hasta (n=7)	¹ p	² p	³ p
Prolaktin , ng/mL	10,80 (7,72-14,40)	462,00 (266,00-470,00)	5,98 (5,23-30,60)	0,001^a	0,456 ^a	0,018^b
Testesteron , ng/dL	560,29 ± 214,19	183,40 ± 99,71	377,86 ± 118,92	0,001^c	0,072 ^c	0,028^b
FSH , mIU/mL	4,05 (3,27-9,82)	3,44 (1,80-3,93)	4,79 (4,51-5,36)	0,209 ^a	0,902 ^a	0,018^b
LH , mIU/mL	7,16 ± 3,40	2,62 ± 1,07	4,66 ± 1,63	0,006^c	0,104 ^c	0,063 ^b
MPO , U/L	93,45 ± 24,85	97,01 ± 14,55	87,33 ± 14,02	0,749 ^c	0,581 ^c	0,128 ^b
Tiyoil , μmol/L	360,70 (310,70-374,99)	284,99 (270,70-322,13)	385,00 (324,99-460,70)	0,053 ^c	0,535 ^c	0,028^b
Pirrolize Protein , nmol/mg protein	0,38 ± 0,06	0,52 ± 0,09	0,41 ± 0,14	0,005^c	0,621 ^c	0,204 ^b
AOPP , μmol/L	6,30 (5,69-8,40)	6,13 (5,11-8,94)	6,17 (4,87-6,30)	1,000 ^a	0,456 ^a	0,176 ^b
PCC , pg/ml	3,90 (3,50-5,43)	5,00 (3,97-5,33)	4,01 (3,60-4,76)	0,535 ^a	1,000 ^a	0,043^b
TOK , μmol/L	4,01 ± 0,79	5,21 ± 1,51	4,21 ± 0,81	0,088 ^c	0,653 ^c	0,128 ^b
TAK , mmol/L	1,28 ± 0,17	1,16 ± 1,14	1,29 ± 0,10	0,192 ^c	0,837 ^c	0,091 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75) olarak ifade edilmiştir.

Koyu renkli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Kısaltmalar: n, hasta sayısı; **FSH**- Follikül stimülan hormon; **LH**- Luteinizan hormon; **IGF-1**- İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

^aMann-Whitney U test, ^bWilcoxon sıralı işaretler testi, ^cBağımsız örnekleme T testi

¹Kontrol – Preop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ²Kontrol – Postop hasta grubu arasındaki karşılaştırmayı ifade eder, ³Hastaların preop – postop değerleri arasındaki karşılaştırmayı ifade eder.

Hasta grubunda tedavi öncesi oksidatif stres parametreleri ile prolaktin, lipid profili arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre; pirrolize protein ile prolaktin arasında pozitif yönlü orta düzeydeki ilişki anlamlı bulunmuştur ($r=0,450$) (Tablo 12). Tedavi öncesi total oksidan kapasite ile HDL arasında negatif yönlü orta düzeydeki ilişki anlamlı bulunmuştur ($r=-0,503$) (Tablo 12).

Tedavi öncesi MPO, tiyol, pirrolize protein, AOPP, PCC, TOK, TAK ile trigliserid, total kolesterol, LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi öncesi hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli ve prolaktin ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tedavi Öncesi Hasta		MPO U/L	Tiyol $\mu\text{mol/L}$	Pirrolize Protein nmol/mg protein	AOPP $\mu\text{mol/L}$	PCC pg/ml	TOK $\mu\text{mol/L}$	TAK mmol/L
Prolaktin , ng/mL	r	-0,398	-0,138	0,450*	-0,101	-0,083	0,224	-0,008
	p	0,082	0,561	0,046*	0,671	0,729	0,342	0,972
Trigliserid, mg/dl	r	0,101	-0,358	-0,238	0,206	0,096	0,142	-0,062
	p	0,671	0,121	0,312	0,383	0,689	0,549	0,794
Total Kolesterol , mg/dl	r	0,200	0,077	-0,444	-0,054	0,012	-0,245	0,341
	p	0,399	0,748	0,050	0,821	0,960	0,298	0,141
LDL , mg/dl	r	0,146	0,223	-0,344	-0,214	0,085	-0,276	0,319
	p	0,539	0,345	0,137	0,366	0,722	0,238	1,171
HDL , mg/dl	r	0,153	0,321	0,046	-0,265	-0,127	-0,503*	0,226
	p	0,520	0,168	0,848	0,259	0,593	0,024*	0,339

r-Spearman's Korelasyon Katsayısı

Kısaltmalar: **MPO**- Myeloperoksidaz; **AOPP**- Protein ileri oksidasyon ürünleri; **PCC**- Protein karbonil bileşikleri; **TOK**-Total oksidan kapasite; **TAK**- Total antioksidan kapasite; **LDL**- Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL**- Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tedavi sonrası AOPP, PCC ile TG arasında pozitif yönlü orta düzeydeki ilişki anlamlı bulunmuştur. MPO ile HDL arasında pozitif yönlü orta düzeydeki ilişki anlamlı bulunmuştur ($r=0,498$) (Tablo 13).

Tedavi sonrası MPO, tiyol, pirrolize protein, AOPP, PCC, TOK, TAK ile PRL, total kolesterol, LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tedavi sonrası hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli ve prolaktin ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Tedavi Sonrası Hasta		MPO U/L	Tiyol $\mu\text{mol/L}$	Pirrolize Protein nmol/mg protein	AOPP $\mu\text{mol/L}$	PCC pg/ml	TOK $\mu\text{mol/L}$	TAK mmol/L
Prolaktin , ng/mL	r	0,002	0,441	0,011	-0,032	-0,0336	-0,016	-0,171
	p	0,995	0,052	0,965	0,895	0,148	0,947	0,470
Trigliserid , mg/dl	r	-0,167	-0,144	-0,361	0,512*	0,504*	0,420	0,313
	p	0,482	0,546	0,118	0,021*	0,024*	0,065	0,179
Total Kolesterol , mg/dl	r	0,142	-0,059	-0,032	0,093	0,252	-0,293	0,400
	p	0,551	0,806	0,892	0,698	0,285	0,210	0,080
LDL , mg/dl	r	0,253	-0,104	0,072	-0,032	0,256	-0,378	0,158
	p	0,282	0,663	0,762	0,895	0,276	0,100	0,506
HDL , mg/dl	r	0,498*	0,357	0,200	0,005	-0,176	-0,267	-0,039
	p	0,025*	0,123	0,398	0,985	0,457	0,255	0,870

r-Spearman's Korelasyon Katsayısı

Kısaltmalar: **MPO**- Myeloperoksidaz; **AOPP**- Protein ileri oksidasyon ürünleri; **PCC**- Protein karbonil bileşikleri; **TOK**-Total oksidan kapasite; **TAK**- Total antioksidan kapasite; **LDL**- Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL**- Yüksek yoğunluklu lipoprotein

5. TARTIŞMA

Prolaktinoma'lar en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır. Prolaktinoma'lı hastalarda hiperprolaktineminin birincil nedeni, laktotrof hücreler tarafından aşırı ve otonomik prolaktin üretimidir. Makroprolaktinemi durumu haricindeki diğer durumlarda, hiperprolaktinemi, doğası gereği normal laktotrof hücreler tarafından prolaktin salgılanmasının veya nadiren prolaktin klirensinin azalmasının sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak mikro ve makroprolaktinomalarda kabergolin tercih edilen tedavidir, çünkü prolaktin düzeylerinin normalleştirilmesi ve adenom boyutunun küçültülmesi açısından daha etkilidir ve bromokriptine göre daha az yan etkiye sahiptir. Hiperprolaktineminin hem erkek hem de kadınlarda hipogonadizm ve metabolik bozukluklara neden olduğu kanıtlanmıştır, ancak prolaktin eksikliğinin sonuçları yeterince araştırılmamıştır (104). Çalışmamızda hiperprolaktinemisi olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kabergolin kullanılmıştır. Tedavi sonrası beklendiği şekilde prolaktin değerlerinde azalma görüldü ancak 3 hasta takipleri sırasında tedavi dirençli kabul edilerek opere oldu.

Pala ve arkadaşları kadın hiperprolaktinematik hastalarda yaptıkları çalışmada kabergolin ile tedavi sonrası PRL değerlerinde düşüş, estradiol değerlerinde artış gösterilmiş, FSH, LH değerlerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır (105). Dilek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da kabergolin sonrası E2 değerlerinde artış görülmüştür (106). Berezin ve arkadaşları erkek hiperprolaktinematik hastalarda yaptığı çalışmada ise tedavi sonrası hastalarda PRL değerinde düşüş, FSH, LH, testosteron değerlerinde artış tespit etmişlerdir (107). Yapılan başka bir çalışmada da (108) kabergolinle tedavi sonrası

erkeklerde testesteron değerlerinde artış saptanmıştır. Çalışmamıza katılan erkek bireylerde tedavi sonrası testesteron anlamlı derecede yükselirken kadınlarda E2 değeri istatistiki anlamlılığa erişmese de yükselme göstermiştir. Bu durum hiperprolaktinemi tedavisi ile gonadal hormonlardaki düzelmenin bir etkisi olarak yorumlanmıştır. Oksidatif stres parametrelerinin hepsinde olmasada bir kısmında düzelme olması hipogonad tablonun ortadan kalkması ile de ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda prolaktinomalı hastalarda düşük HDL, yüksek total kolesterol, trigliserit ve LDL değerleri tespit edilmiş, hiperprolaktineminin bozulmuş lipid profili ile ilişkisi gösterilmiştir (7). Çalışmamıza katılan kontrol ve hasta grubunun lipid profili karşılaştırıldığında kontrol grubunda LDL, TG, total kolesterol değerlerinin düşük (*istatiksel olarak anlamsız*), HDL değerinin ise daha yüksek olduğu (*istatiksel olarak anlamlı*) tespit edilmiştir. Serap ve arkadaşları (109) yaptıkları çalışmada prolaktinomalı hastalarda kabergolin ile tedavi sonrası LDL, total kolesterol değerlerinin azaldığını, HDL değerlerinin ise minimal yükseldiğini göstermiştir. Auriemma ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada ise HDL değerleri değişmezken, total kolesterol, LDL, TG değerlerinde düşüklük görülmüştür. Çalışmamıza katılan hastalarda total kolesterol değerlerinde tedavi sonrası istatiksel olarak anlamlı düşüklük saptanırken, tedavi sonrası hastaların TG, HDL, LDL değerlerinde istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamış olup daha uzun süreli tedavi ile daha etkin lipid profili kontrolü olabileceğini akla getirmektedir.

Oksidatif stres terimi, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki kritik dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan durumu tanımlar. Oksidatif stres lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere birçok moleküle zarar verir ve organizmanın antioksidan savunma mekanizmaları oksidatif stresin zararlarını önlemede yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif hasar oluşur ve hücre fonksiyonları önemli oranda aksar (111,112). Kas, karaciğer, kardiyovasküler, dejeneratif nörolojik hastalıklar, kanser, sepsis, böbrek yetmezliği, infertilite, yaşlanma gibi pek çok hastalığın önemli nedenleri arasında oksidatif stres gösterilmektedir (60-61).

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofil granüllerinde bulunan ve fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynayan bir enzimdir. MPO ile aşırı üretilen oksidanlar, akut veya kronik enflamasyonla ilgili birçok hastalıkta doku hasarına neden olmaktadır.

Hidrojen peroksit ile birlikte MPO; iyodür, bromür, klorür ve tiyosiyanat iyonları varlığında antibakteriyel etki gösterir (78-79). Birkaç çalışma MPO seviyeleri ile koroner arter hastalığının kapsamı arasındaki bağlantıyı göstermiştir. Zhang ve arkadaşları (113) bir vaka-kontrol çalışmasında dolaşımdaki MPO düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra hem lökosit hem de kan MPO seviyeleri KAH varlığı ile ilişkilendirilmiş, bu da MPO'nun ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ek olarak, akut MI sonrası hastalarda MPO'nun plazma seviyeleri, oksidasyon belirteci olarak karbonilasyon ürünleri ve 5 yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmıştır (114). MI hastalarında hem protein karbonilasyonu hem de MPO seviyeleri kontrollere göre daha yüksek saptanmış olup, yüksek MPO seviyeleri uzun süreli mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan diğer çalışmada ise MPO modifikasyonunun, sadece proaterojenik LDL partiküllerinin oluşumuna aracılık etmekle kalmayıp aynı zamanda antiaterojenik HDL partiküllerinin işlevini de inhibe ettiği görülmüştür (115). Enfeksiyonların veya enfeksiyöz olmayan ajanların (*örneğin asbest*) neden olduğu kronik inflamasyon, çoğalan hücrelerin genomik DNA'sının oksidatif hasarına neden olarak mutasyonlara ve kanser gelişimine neden olabilir. Yapılan çalışmalar MPO'dan türetilen oksidanların genotoksik olduğunu göstermiştir (116). Artan kanıtlar, nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde MPO kaynaklı oksidanlar da dahil olmak üzere oksidatif hasarın önemli bir rolüne işaret etmektedir. Altta yatan mekanizmanın, serbest radikallerin aşırı üretimi nedeniyle proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çeşitli hücre bileşenlerinde oksidatif hasarı içerdiğine ve hücresel fonksiyonların bozulmasına ve nihayetinde hücre ölümüne yol açtığına inanılmaktadır. Alzheimer hastalığı (117), Parkinson hastalığı (118) ve multipl skleroz (119) hastalarının etkilenen beyin dokularında MPO, MPO kaynaklı oksidanlar ve artmış lipid peroksidasyon seviyelerinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Literatürde MPO kaynaklı oksidanların kistik fibrozis, KOAH, mebranöz glomerulonefrit, diyabetik nefropati, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi pek çok hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda; kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası MPO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yine hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim gözlenmedi.

MPO değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında da fark olmaması, prolaktin hormonunun oluşturduğu gösterilen oksidatif strese bütün yolları etkilememiş olabileceği, bu arada da nötrofiller ve MPO üzerinde etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stresin oluşumunda, artmış oksidatif mekanizmaların yanı sıra; azalmış antioksidan sistemin varlığı da önemlidir. İntraselüler antioksidanlardan farklı olarak, plazmada bulunan başlıca antioksidanlar; ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir (80,81,120). Organizmada çeşitli sistem, organ ve dokularda oluşabilecek bazı hastalıklarda oksidatif strese bağlı olarak tiyol durumu ve antioksidan savunma sistemi olan tiyol-disülfid dengesi değişebilmektedir. Himmelfarb ve arkadaşları oksidatif strese sekonder gelişen tiyol kaybını “tiyol stres” olarak adlandırmışlardır. Tiyol grubunun okside olması protein oksidasyonunun göstergesi olarak düşünülebilir ve tiyol stresin belirlenmesi de hem antioksidan gücün kaybını hem de protein oksidasyonunun derecesini yansıtabilir (121). Sindirim sistemi hastalıklarında tiyol durumunda önemli değişiklikler görülür. Örneğin alkol alımına bağlı olarak karaciğerde ROS oluşumu artar (122) . Bu durumda alkol içenlerin serum protein tiyol düzeyleri azalır. Bir çalışma, helicobakter pylorili hastaların serum -SH düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (123). Bazı çalışmalar çölyak hastalığı, akut pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalığında doğal tiyol ve toplam tiyol seviyelerinin azaldığını ve disülfid seviyelerinin arttığını göstermiştir (124-126). Parkinson hastalığında oksidatif stres, hastaların substantia nigra'sındaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Substantia nigra'da bulunan nöronlarda tiyol antioksidan glutatyonun önemli ölçüde azaldığı ve bu azalma sonucunda mitokondriyal hasarın meydana geldiği belirlenmiştir. Alzheimer hastalarında da doğal tiyol ve toplam tiyol konsantrasyonlarının azaldığı belirlenmiştir (127). Kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendromda tiyol durumunda bir azalma rapor edilmiş, başka bir çalışmada akut böbrek yetmezliği olan hastalarda tiyol-sülfid dengesinin azaldığı ve bu dengenin disülfid yönüne kaydığı, toplam ve doğal tiyol konsantrasyonlarındaki azalmanın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (128-130). Tiyollerin meme, akciğer, kolorektal, prostat, servikal, endometrium ve mide kanserlerinin gelişimine karşı önleyici bir rol oynadığı bilinmektedir (131-134). Bizim çalışmamızda; kontrol grubu ile tedavi öncesi ve hastaların tedavi öncesi ile sonrası tiyol değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda ve tedavi sonrası hasta grubunda anlamlı derecede yükseklik saptandı.

Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise plazma tiyol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Prolaktinomalı hastalarda saptanan düşük tiyol düzeyi ve tedavi sonrası yükselmesi antioksidan sistemde bir düzelmeye işaret eder. Literatür taramamızda prolaktinomalı hastalarda plazma tiyol düzeyleri ile ilgili yapılan başka bir çalışmaya rastlanılmadığından mukayese yapılamamıştır.

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle biyomoleküllerin modifiye olduğu ve hasar gördüğü bilinmektedir (135). Lipit peroksidasyonunun toksisitesi, peroksidasyon sırasında üretilen, doymamış veya dikarbonilik aldehitlerin açığa çıkmasına bağlanabilir (86). Literatürde, patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığı öne sürülen ateroskleroz, Behçet, Alzheimer, Parkinson ve renal yetmezlik gibi hastalıklarda, pirrolize protein düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (136-138). Çalışmamızda; kontrol grubu ile tedavi öncesi ve hastaların tedavi öncesi ile sonrası pirrolize protein değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda ve tedavi sonrası hasta grubunda anlamlı derecede düşüklük saptandı. Literatürde prolaktinoma hastalarında serum pirrolize protein düzeylerinin yüksek bulunduğu bu ilk çalışmada; prolaktinoma hastalığında oksidatif stresin arttığı, başlıca hedefin proteinler olduğu ve pirrolize protein tayininin, oksidatif stresin gösterilmesinde bir belirteç olabileceği söylenebilir.

AOPP oksidatif stresin biobelirteçlerinden biri olup, ilk kez üremik hastaların plazmasında tespit edilmiştir (139). AOPP'nin birçok hastalık ve patolojik durumlarda arttığı bilinmektedir ve bu artan AOPP değerleri oksidatif stres ve enflamasyonun boyutunu ve oksidatif protein hasarını yansıtmaktadır (92,93). Ayrıca AOPP'nin alerjik rinit (140), şiddetli obezite (141-142), ateroskleroz (143), koroner arter hastalığı (144), ülseratif kolit (145) ve diğer hastalıklar (146-148) ile ilişkisi araştırılmıştır. Cojic ve ark (149) tip 2 DM hastalarında metforminle 3 aylık tedavi sonrası AOPP düzeylerinin azaldığını tespit etmişler. Hipogonadizmlili hastalarda yapılan bir çalışmada (150) testosteron tedavisi sonrası da AOPP'de düşüklük görülmüştür. Bizim çalışmamızda; kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ve sonrası AOPP değerleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Tedavi öncesi AOPP değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş gösterdi ki bu da prolaktinoma tedavisinin oksidatif stresi azaltmada olumlu etkileri olduğu yönünde değerlendirildi.

Oksidatif stresin, proteinleri modifiye ettiği bilinmektedir. PCC oluşumu, irreversibl bir oksidatif protein modifikasyonu olduğundan, onarılamayan karbonillenmiş proteinler; ya proteolitik olarak yıkılırlar ya da hasarlı-modifiye protein yapıları şeklinde organizmada birikirler (95). Oksidatif stres kaynaklı protein hasarı ile proteinlerdeki karbonil grubunun miktarı arasında çok yüksek bir korelasyon olduğundan; PCC düzeylerinin tayini, oksidatif protein hasarının derecesini belirlemede iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (70). Çalışmamızda; kontrol grubu ile tedavi öncesi ve hastaların tedavi öncesi ile sonrası protein karbonil bileşikleri değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda ve tedavi sonrası hasta grubunda anlamlı derecede düşüklük saptandı. Bu sonuçların da yukarıda gösterilen bazı parametrelerde olduğu gibi azalan prolaktin düzeyi ile oksidatif streste ki düzelmeyi desteklemektedir.

Vücudun antioksidan savunmasının önemli parametresi olan TAK, antioksidanların fonksiyonel toplamını temsil eden, hücre dışı antioksidan bariyerinin bir ölçüsüdür. Beta talesemili hastalarda yapılan bir çalışmada oksidatif stresin göstergesi olan TAK düzeyleri düşük saptanmıştır (151). Benzer şekilde hipogonadizm hastalarıyla yapılan bir çalışmada da TAK düzeyleri düşük saptanmıştır (152). Bu düşük TAK değerlerinin çeşitli hastalıkların patogenizinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca OSAS'lı hastaların da daha fazla ROS ürettiği ve daha düşük total antioksidan kapasiteye sahip olduğu bilinmektedir (153-156). OSAS'lı hastalarla yapılan bir çalışmada CPAP sonrası hastalarda TAK değerlerinin artışı görülmüştür (157).

Oksidatif hasar ürünlerinin ölçümü, oksidatif stresin doğrudan değerlendirmesini sağlayabilir (158,159). Bununla birlikte, farklı oksidan moleküllerinin ölçümü pratik olmadığından ve bunların oksidan etkileri toplamı daha fazla olabileceğinden, bir numunedeki toplam oksidan durumunun (TOK) lm yeni ve pratik bir yaklaşım sağlayabilir (99). Covid-19'lu hastalar ile yapılan bir çalışmada hastalarda TOK değerlerinin arttığı, TAK değerlerinin ise entubasyona kadar arttığı, entubasyon sonrası ise azaldığı gösterilmiştir (160). Yapılan birçok çalışmada ister serbest radikaller olsun ister antioksidanlar olsun bu parametrelerin hepsine tek tek bakılmıştır. Biz ise bu çalışmamızda, bunların genel toplamı olan TAK ve TOK değerlerini çalıştık. Çalışmamızda TAK ve TOK düzeylerini gruplararası karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Elde edilen bulgular verilen tedavinin kısa süreli olmasına

bağlı olabileceği gibi oksidatif stresin hep veya hiç prensibi ile hareket etmediği, farklı düzeylerdeki oksidatif olayların farklı şekillerde yansımaları olduğu şeklinde değerlendirilebilir.

Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; tedavi öncesi TOK ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı. Tedavi sonrası AOPP, PCC ile TG arasında pozitif, MPO ile HDL arasında negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli arasında bire bir korelasyon olmasa da, yine de bozulmuş lipid paneli ile artan oksidatif stres ve azalan antioksidanlar arasında ilişkinin olduğuna işaret etmektedir. Bu da lipidlerin prolaktinomalı hastalarda oksidatif stres biyomarkırları üzerinde önemli etkiye sahip olduğunu, oksidatif stresin hiperprolaktinemiye sekonder dislipidemi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız, prolaktinomalı hastalarda plazma/serumda MPO, AOPP, PCC, pirrolize protein, tiyol, TAK ve TOK düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuç olarak; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, prolaktinomalı hastalarda antioksidan sistemin göstergesi olan tiyol düzeylerinin düşük oluşu, pirrolize protein, PCC düzeylerinin ise yüksek oluşu prolaktinoma vakalarının artmış bir oksidatif strese maruz kaldığını ve hiperprolaktineminin tedavisi ile AOPP, PCC ve pirrolize protein değerlerinde düşüş olması, tiyol düzeyinde ise artış olması oksidatif stresin belirli ölçülerde geri döndüğünü göstermektedir. Ancak çalışmamızda MPO, TAK ve TOK düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamadık. Yapılan korelasyon analizinde tedavi öncesi prolaktin değerleri ile oksidatif stres parametreleri arasında sadece pirolize protein ile bir pozitif korelasyon tespit edilmiş, diğer parametreler ile bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durum da hiperprolaktineminin düzelmesinin kendisinin mi yoksa düzelen hipogonadal ortamın mı oksidatif strese azalmaya yol açtığı sorusunu gündeme getirmektedir çünkü daha önce yaptığımız bir çalışmada hipogonadizmin oksidatif stresi indüklediğini ve tedavi ile geri döndüğünü göstermiştik (150). Daha çok sayıda hasta ve uzun süreli tedavi ile yapılacak çalışmaların prolaktinoma ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklamada faydalı olacağı kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1. Medikal tedavi sonrası hem erkek hem de kadın hastalarda prolaktin değerlerinin düştüğünü, kadınlarda yüksek oranda adet düzensizliğinin, erkeklerde ise libido kaybı ve erektile disfonksiyonun azaldığını tespit ettik.
2. Medikal tedavide kabergolin kullanılmış olup, 3 hasta tedavi dirençli kabul edilerek opere oldu. Medikal tedaviye yanıtsız hiperprolaktinemi olgularında tanı anındaki ortalama serum PRL düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.
3. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prolaktinomalı hastalarda tedavi öncesi kadınlarda estradiol, erkeklerde testesteron, her iki cinstede FSH, LH değerlerinin düşük olduğu görüldü ve tedavi sonrası bu değerlerde artış saptandı.
4. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prolaktinoma hastalarında antioksidan sistemin göstergesi olan tiyol düzeyleri düşük bulunurken, PCC ve pirrolize protein düzeyleri ise yüksek bulundu. Bu bulgular hiperprolaktinemiye oksidatif stresin eşlik ettiğini göstermektedir.
5. Tedavi sonrası AOPP ve pirrolize protein değerlerinde düşüş, tiyol değerlerinde ise artış görüldü. Bu durum prolaktinoma tedavisinin oksidatif stresi azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir.
6. MPO, TAK ve TOK değerlerinde kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası

karşılaştırıldığında da fark olmaması prolaktin hormonunun MPO, TAK ve TOK üzerinde etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir.

7. Oksidatif stres parametreleri ile lipid paneli arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; tedavi öncesi total oksidan kapasite ile HDL arasında negatif yönlü korelasyon saptanırken, tedavi sonrası AOPP, PCC ile TG arasında ve MPO ile HDL arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Bu bulgular bozulmuş lipid paneli ile artan oksidatif stres ve azalan antioksidanlar arasında ilişki olduğunu, oksidatif stresin hiperprolaktinemiye sekonder dislipidemi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Olarescu NC, Gatto F, Gahete MD, et al. Aggressive and malignant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019;109:57-69.
2. Eschler DC, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018;59:16-29.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022;1.
4. JE Hall, ME Hall. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences 2020;15:929-938.
5. Hong GK, Gregory K, Payne SC, Jane JA. Anatomy, physiology, and laboratory evaluation of the pituitary gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49:21-32.
6. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8:7-15.
7. Ghoreschi ZAS, Akbari H, Mohsen SZ, Arefinia N, Mojtaba AJ, Asadikarim G. Recent findings on hyperprolactinemia and its pathological implications: a literature review. *J Investig Med* 2022;70:1443-51.
8. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 2019;8:2203.
9. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev* 2018;39:13-16.
10. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART* 2015; pp. 319-28.
11. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929-51.
12. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:506-10.
13. Levine S, Ozgul MD. Stress-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical approach. *Obstet Gynecol Int J* 2018;2018:10.1155/2018/9253083.

14. 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.
15. Freeman M, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-631.
16. Horseman ND, Yu-Lee L-Y. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin and hematopoietic cytokines. *Rev Endocr* 1994;15:5:627-49.
17. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The Prolactin Gene Is Located on Chromosome 6 in Humans. *Science* 1981;212:815-6.
18. Harvey S, Martínez-Moreno CG, Luna M, Arámburo C. Autocrine/paracrine roles of extrapituitary growth hormone and prolactin in health and disease: An overview. *Gen Comp Endocrinol* 2015;220:103-11.
19. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639-69.
20. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-631.
21. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut R, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin—not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol* 2012;63:435-43.
22. Raut S, Deshpande S, Balasinor NH. Unveiling the role of prolactin and its receptor in male reproduction. *Horm Metab Res* 2019;51:215-9.
23. Tritos NA, Klibanski A. Prolactin and its role in human reproduction. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Elsevier* 2019;58-74.
24. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin* 2015;44:71-78.
25. Doga M, di Filippo L, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary* 2020;23:314-321.
26. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol* 2022;13: 10.3389/fendo.2022.1002320.

27. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *Presse Med* 2021;50: 10.1016/j.lpm.2021.104080.
28. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141-6.
29. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, da Conceicao Freitas M. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019;109:7-19.
30. Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. *Pituitary* 2020;23:9-15.
31. Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda K, Blanco-Favela F. Detection of macroprolactinemia with the polyethylene glycol precipitation test in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. *Lupus* 2001;10:340-5.
32. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:152-64.
33. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol* 2012;2012: 10.1155/2012/167132.
34. Turgut S, Ilhan M, Turan S, et al. The role of p16 and MDM2 gene polymorphisms in prolactinoma: MDM2 gene polymorphisms may be associated with tumor shrinkage." *In Vivo* 2017;31:357-363.
35. Iglesias P, Diez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM* 2013;106:495-504.
36. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol* 2017;28:228-43.
37. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:675-9.
38. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613-9.
39. Kumar KH, Gaur S, Manoj S, Sen D. Microprolactinoma with visual field defect: An unsuspected etiology. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(Suppl1):S122.
40. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol* 2014;124:185-95.

41. Gillam MP, Molitch ME. Chapter 5-Prolactin. In: Melmed S, editor. The Pituitary (Third Edition). San Diego: Academic Press 2011;119-66.
42. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-88.
43. Jameson JL, De Groot LJ. Endocrinology: adult and pediatric E-Book: Elsevier Health Sciences 2015;2:91-104.
44. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. Pituitary 2017;20:464-70.
45. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: treatment and management strategies. J Clin Neurosci 2015;22:1568-74.
46. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2518-22.
47. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349:2035-41.
48. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas. Arch Endocrinol Metab 2018;62:236-63.
49. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65:265-73.
50. Castinetti F, Albarel F, Amodru V, et al. The risk of medical treatment of prolactinoma. Ann Endocrinol 2021;82:15-19.
51. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:906-13.
52. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2518-22.
53. Ježková J, Hána V, Kosák M, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. Pituitary 2019;22:411-21.

54. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019;109:42-50.
55. Gonzaga MDFDM, De Castro LF, Naves LA, et al. Prolactinomas resistant to treatment with dopamine agonists: long-term follow-up of six cases. *Front Endocrinol* 2018;9:625.
56. Mayo Clinic. Clinical tests and procedures. Stereotactic radiotherapy, April 27, 2019.
57. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* 2010;162:453-75.
58. Thomer M, Edwards C, Charlesworth M, et al. Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinemia. *Br Med J* 1979;2:771-4.
59. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, et al. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol* 2007;68:106-12.
60. Stefanis L, Burke RE, Greene LA. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 1997;10:299-305.
61. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-rotheneder M, Waeg G, Rabl H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991;23:573-81.
62. Mohan Kumar SM, Kasturi BS, Shin AC, et al. Chronic estradiol exposure induces oxidative stress in the hypothalamus to decrease hypothalamic dopamine and cause hyperprolactinemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R693-R9.
63. Veena BS, Upadhya S, Adiga SK, Pratap KN. Evaluation of oxidative stress, antioxidants and prolactin in infertile women. *Indian J Clin Biochem* 2008;23:186-90.
64. Schrutka L, Distelmaier K, Sulzgruber P, et al. Impaired high-density lipoprotein anti-oxidative function is associated with outcome in patients with chronic heart failure. *J Am Heart Assoc* 2016;12:10.1161/JAHA.116.004169.
65. Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary composition and cardiovascular risk: a mediator or a bystander? *Nutrients* 2018;10:1912.
66. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol* 2004;55:373-99.

67. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* 2015;4:180-3.
68. Miranda-Vilela AL, Alves PC, Akimoto AK, et al. Gene polymorphisms against DNA damage induced by hydrogen peroxide in leukocytes of healthy humans through comet assay: a quasi-experimental study. *Environ Health* 2010;9:21.
69. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, et al. The role of antioxidant enzymes in oxidative stress-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). *Med J SDU* 2019;26:362-9.
70. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994;233:357-63.
71. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-28.
72. Rumley A, Paterson J. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1998;35:181-200.
73. Ventura JJ, Cogswell P, Flavell RA, et al. JNK potentiates TNF-stimulated necrosis by increasing the production of cytotoxic reactive oxygen species. *Genes Evol* 2004; 18:2905-15.
74. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
75. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* 2020;37:10.1016/j.redox.2020.101799.
76. Riveros ME, Ávila A, Schruers K, Ezquer F. Antioxidant biomolecules and their potential for the treatment of difficult-to-treat depression and conventional treatment-resistant depression. *Antioxidants* 2022;11:540.
77. Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:373-84.

78. Vergnano M, Mockenhaupt M, Benzion-Olsson N, et al. Loss-of-function myeloperoxidase mutations are associated with increased neutrophil counts and pustular skin disease. *Am J Hum Genet* 2020;107:539-43.
79. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980;93:480-9.
80. Wayner D, Burton G, Ingold K, Barclay L, Locke S. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1987;924:408-19.
81. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280:1-8.
82. Dean RT, FU S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1-18.
83. Murphy MP, Packer MA, Scarlett JL, Martin SW. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *Gen Pharmacol* 1998;31:179-86.
84. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-38.
85. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005;77:598-625.
86. Hidalgo FJ, Alaiz M, Zamora RA spectrophotometric method for the determination of proteins damaged by oxidized lipids. *Anal Biochem* 1998;262:129-36.
87. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
88. Yoritaka A, Uchida K, Tanaka M, et al. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2696-701.
89. Zamora R, Alaiz M, Hidalgo FJ. Feed-back inhibition of oxidative stress by oxidized lipid/amino acid reaction products. *Biochemistry* 1997;36:15765-71.
90. Stefek M, Gajdosik A, Gajdosikova A, Krizanova L. p-Dimethylaminobenzaldehyde-reactive substances in tail tendon collagen of

- streptozotocin-diabetic rats: temporal relation to biomechanical properties and advanced glycation endproduct (AGE)-related fluorescence. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2000;1502:398-404.
91. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13.
 92. Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. *Pol Merkur Lekarski* 2010;281:166-9.
 93. Kalousová M, Zima T, Tesař V, Dusilová-Sulková S, Škrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005;579:37-46.
 94. Dalle-Donne I, Milzani A, Colombo R, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003;329:23-38.
 95. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:169-76.
 96. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220-4.
 97. Erel O, Muge H, Mehmet H. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133:563-6.
 98. Erel O novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-9.
 99. Erel O new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
 100. Sánchez-Rodríguez MA , Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans 2019;2019: 10.1155/2019/4128152.
 101. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982;78:206-9.
 102. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Clin Lab Med* 1993;121:257-62.
 103. Martínez-Cruz F, Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteins in human plasma induced by hydrogen peroxide. *Neurosci Lett* 2002;326:147-50.

104. Corona G, Rastrelli G, Comeglio P, et al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;17:533-45.
105. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:99.
106. Yavuz D, Yildiz E, Sezgin O, et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003;149:187-93.
107. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). *J Endocrinol Invest* 1995;18:436-40
108. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1704-11.
109. Inancil SS, Usluogullari A, Ustu Y, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine* 2013;44:193-9.
110. Auriemma RS, Vitale P, Granieri L, et al. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2015;101:66-81.
111. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc* 1996;96:693-702.
112. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652-9.
113. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2136-42.
114. Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1993-2000.

115. Shao B, Bergt C, Fu X, et al. Tyrosine 192 in apolipoprotein AI is the major site of nitration and chlorination by myeloperoxidase, but only chlorination markedly impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *J Biol Chem* 2005;280:5983-93.
116. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-63.
117. Green PS, Mendez AJ, Jacob JS, et al. Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2004;90:724-33.
118. Choi DK, Pennathur S, Perier C, et al. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci* 2005;25:6594-600.
119. Nagra RM, Becher B, Tourtellotte WW, et al. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997;78:97-107.
120. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Gardner DK, Slone DS, Craun ML. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Crit Care Med* 2005;33:1638-41.
121. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:2571-8.
122. Prakash M, Shetty JK, Tripathy S, Verma M, Vasudev S, Bhandary PV. Serum total thiol status in alcohol abusers. *J Biochem Mol Biol Biophys* 2008;3:48-51.
123. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, et al. Serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* infected subjects. *Atherosclerosis* 2008;196:270-4.
124. Kaplan M, Ates I, Yuksel M, et al. Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:120-126.
125. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, et al. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1229-31.
126. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:348-353.

127. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28:315-20.
128. Karthikeyan K, Sinha I, Prabhu K, Bhaskaranand N, Rao A. Plasma protein thiols and total antioxidant power in pediatric nephrotic syndrome. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c10-c4.
129. Prakash M, Shetty J, Rao L, Sharma S, Rodrigues A, Prabhu R. Serum paraoxonase activity and protein thiols in chronic renal failure patients. *Indian J Nephrol* 2008;18:13-6.
130. Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:593-8.
131. Gào X, Wilsgaard T, Jansen EH, et al. Serum total thiol levels and the risk of lung, colorectal, breast and prostate cancer: A prospective case–cohort study. *Int J Cancer* 2020;146:1261-7.
132. Sezgin B, Kinci MF, Pirinççi F, et al. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46:2423-9.
133. Sezgin B, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, Camuzcuoğlu H. Assessment of thiol disulfide balance in early-stage endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46:1140-7.
134. Hizal M, Sendur MA, Bilgin B, et al. Evaluation of dynamic serum thiol/disulfide homeostasis in locally advanced and metastatic gastric cancer. *Journal of Oncological Sciences* 2018;1:1-4.
135. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
136. Kaur K, Salomon RG, O'Neil J, Hoff HF. (Carboxyalkyl) pyrroles in human plasma and oxidized low-density lipoproteins. *Chem Res Toxicol* 1997;10:1387-96.
137. Sayre LM, Zelasko DA, Harris PL, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997;68:2092-7.
138. Castellani R, Smith M, Richey G, Perry G. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Brain Res* 1996;737:195-200.

139. Drüeke T, Descamps-Latscha B, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161:2524-32.
140. Aksoy F, Yıldırım YS, Veyseller B, Demirhan H, Özturan O. Serum levels of advanced oxidation protein products in response to allergen exposure in allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2012;91:E32-5.
141. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, Simó-Jordá R, Alonso-Iglesias E. Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:237-43.
142. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem* 2008;41:943-9.
143. Liu SX, Hou FF, Nagai R, et al. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1156-62.
144. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002;162:221-5.
145. Alagozlu H, Gorgul A, Bilgihan A, Tuncer C, Unal S. Increased plasma levels of advanced oxidation protein products (AOPP) as a marker for oxidative stress in patients with active ulcerative colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:80-5.
146. Iwao Y, Nakajou K, Nagai R, et al. CD36 is one of important receptors promoting renal tubular injury by advanced oxidation protein products. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1871-F80.
147. Anraku M, Kitamura K, Shintomo R, et al. Effect of intravenous iron administration frequency on AOPP and inflammatory biomarkers in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *Clin Biochem* 2008;41:1168-74.
148. Liu H, Han T, Tian J, et al. Monitoring oxidative stress in acute-on-chronic liver failure by advanced oxidation protein products. *Hepatol Res* 2012;42:171-80.

149. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a 6-month follow up randomized controlled study. *Front Endocrinol* 2021;12:10.3389/fendo.2021.610893.
150. Unluhizarci K, Sık SK, Ketici DB, Kose K, Hacıoglu A, Karaca Z. Treatment of male hypogonadism partially reverses oxidative stress in patients with hypogonadism. *Endocr J* 2020;67:935-40.
151. Tsamesidis I, Fozza C, Vagdatli E, Kalpaka A, Cirotto C, Pau M. Total antioxidant capacity in Mediterranean β -thalassemic patients. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:789-93.
152. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O. The association of total antioxidant capacity with sex hormones. *Scand Cardiovasc J* 2005;39:172-6.
153. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
154. Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:10.1155/2021/9681595.
155. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients. *J Clin Med* 2021;10:277.
156. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:581-6.
157. Hosseini H, Homayouni-Tabrizi M, Amiri H, et al. The effect of continuous positive airway pressure on total antioxidant capacity in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2023;27:1237-45.
158. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R431-R44.
159. Tarpey MM, Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite. *Circ Res* 2001;89:224-36.

160. Karkhanei B, Ghane ET, Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: Total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect* 2021;42:10.1016/j.nmni.2021.100897



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mammadhasan MAMMADOV'ya ait "Prolaktinoma Vakalarında Oksidatif Stres Parametreleri İle Prolaktin Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:../../2023

JÜRİ

İmza

Başkan :.....

Üye :

Üye :.....