

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

**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİDİT
VE DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SIKLIĞI, SERUM
BAFF/APRİL DÜZEYLERİ VE YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem KANBUROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA**

**ANKARA
ŞUBAT 2019**

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

**PROLAKTİNOMALI HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİDİT
VE DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SIKLIĞI, SERUM
BAFF/APRİL DÜZEYLERİ VE YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem KANBUROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA**

**ANKARA
ŞUBAT 2019**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen; sabırlı ve özenli dokunuşlarla dokunduğu her şeyi güzelleştiren tez danışmanım Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA'ya,

Asistanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, üzerimde emeği bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay ARINSOY ve tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, vakit geçirdiğimiz, acısıyla tatlısıyla bir çok anı biriktirdiğimiz başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık çalışanlarına,

Tez çalışmam süresince değerli katkılarından dolayı tez jürimdeki hocalarım Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER ve Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK'e

Tez çalışmamın immünolojik parametrelerinin analizine olan katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a, istatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD araştırma görevlisi Nazmiye KURŞUN'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her anımda bana inanan, güvenen en büyük destekçilerim olan annem, babam ve kardeşlerim başta olmak üzere tüm özel insanlara hayatımda oldukları için teşekkür ederim.

Dr. Özlem KANBUROĞLU

ANKARA, Şubat 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PROLAKTİN.....	4
2.1.1. Moleküler Özellikleri.....	4
2.1.2. Biyolojik Etkileri.....	6
2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ.....	11
2.2.1. Epidemiyolojisi	11
2.2.2. Nedenleri.....	12
2.2.3. Klinik Özellikleri	15
2.2.4. Laboratuvar Bulguları	16
2.2.5. Ayırıcı Tanı	19
2.3. PROLAKTİNOMA	19
2.3.1. Epidemiyolojisi	19
2.3.2. Patogeneze	20
2.3.3. Klinik Bulgular	21
2.3.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	23
2.3.5. Tedavi.....	25
2.4. MALİGN PROLAKTİNOMALAR	35

2.5. GEBELİK VE PROLAKTİNOMA	36
2.6. MENOPOZ VE PROLAKTİNOMA.....	38
2.7. HİPERPROLAKTİNEMİ VE OTOİMMÜNİTE	39
2.7.1 Hiperprolaktinemi ve SLE	42
2.7.2. Hiperprolaktinemi ve RA.....	43
2.7.3. Hiperprolaktinemi ve Çölyak Hastalığı	44
2.7.4. Hiperprolaktinemi ve SS	44
2.7.5. Hiperprolaktinemi ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları	45
2.8. PROLAKTİNOMA VE YAŞAM KALİTESİ.....	47
2.9. OTOİMMÜN HASTALIKLARDA BAFF VE APRIL'İN ROLÜ	48
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	51
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	51
3.2. İstatistiksel Yöntem	57
4. BULGULAR	58
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri....	58
4.2. Prolaktinomalı Hastaların Klinik Özellikleri.....	61
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Tiroid Ultrasonografi Bulguları	64
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Otoimmün Hastalık İlişkili Verileri	69
4.5. Prolaktinomalı Hastaların BAFF ve APRIL Düzeyleriyle İlgili Verileri ...	71
4.6. Yaşam Kalitesi, Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi	75
4.7. OİT Varlığına göre Prolaktinomalı Hastaların Verilerinin Değerlendirilmesi	79
4.8. Tiroid Otoantikor Pozitifliği Olan Prolaktinomalı Hastalar	82

4.9. Prolaktinomalı Hastaların Otoimmün Hastalık İlişkili Otoantikör Varlığına Göre Değerlendirilmesi	85
4.10. Prolaktinomalı Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi .	88
4.11. Korelasyon Analizleri	92
4.12. Regresyon Analizleri	95
5. TARTIŞMA.....	98
6. SONUÇLAR	119
6. KAYNAKLAR.....	122
8. ÖZET.....	132
9. SUMMARY	135
10. ÖZGEÇMİŞ.....	138

KISALTMALAR

ANA: Anti- nükleer antikor	DM: Diabetes Mellitus
ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor	D ₂ : Dopamin 2 reseptörü
Anti-dsDNA: Anti- double stranded DNA	eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
Anti-GBM: Anti-glomeruler bazal membrn	ECLIA: Elektrokemillüminesan immunabsorbsiyon
Anti-ssA: Anti- Sjögren sendrom A	EGF: Epitelyal growth faktör
Anti-ssB: Anti- Sjögren sendrom B	ELISA: Enzim Linked Immunosorbent Assay
Anti-sm: Anti- smooth muscle antikor	E ₂ : Estradiol
Anti-PRL: Anti- Prolaktin	FGF-2: Fibroblast growth faktör-2
Anti-Rnp: Anti-Ribonükleoprotein	FSH: Folikül stimüle edici hormon
Anti-Tg: Anti- tiroglobulin	GKSR: Gamma-knife sterotaktik radyocerrahi
Anti-TG: Anti-transglutaminaz	GnRH: Gonadotropin releasing hormon
Anti-TPO: Anti- tiroid peroksidaz	GVHD: Graft versus host disease
APRIL: A proliferation inducing ligand	HLA: Human Lökosit Antijen
BAFF: B cell activating factor	IFN: İnterferon
BAFF-R: BAFF reseptörü	IgG: İmmün globülin G(A,M)
BCMA: B cell maturation antigen	IL: İnterlökin
BLyS: B lenfosit stimülatörü	ITP: İmmün trombositopenik purpura
DA: Dopamin Agonisti	kDA: Kilo Dalton
DHEA: Dehidroepiandrosteron	

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

LH: Lüteinize edici hormon

mRNA: Messenger RNA

MEN-1: Medüller endokrin neoplazi-1

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

NO: Nitrik Oksit

NK: Naturel killer

NSC: Nöronal stem cell

OİT: Otoimmün tiroidit

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları

PRL: Prolaktin

PRLR: Prolaktin reseptörü

pSS: Primer Sjögren sendromu

PsA: Psöriatik artrit

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

SD: Standart deviasyon

SF-36: Short Form-36

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows

SS: Sistemik Skleroz

Th: T helper

TACI: Transmembrane activator and calcium modulator and cytophilin ligand interactor

TRH: Tirotropin releasing hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TGF-beta: Transforming growth hormon-beta

TNF: Tümör nekrozis faktör

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

VİP: Vazoaktif intestinal peptid

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipofiz bezinden PRL sekresyonunu düzenleyen başlıca faktörler (23) ...	6
Şekil 2. PRL'nin dolaşımdaki varyantları (50)	18
Şekil 3. PRLR'nin eksprese edildiği immün sistem hücreleri ve etkileri (86).....	41
Şekil 4. BAFF ve APRIL'in reseptörleri ve fonksiyonları (16)	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Prolaktinomalı hastaların ve kontrol grubunun demografik verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırmaları	59
Tablo 2. Prolaktinomalı hastaların klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	62
Tablo 3. Prolaktinomalı hastaların tanı esnasındaki başvuru şikayetlerine ilişkin dağılımlar.....	64
Tablo 4. Prolaktinomalı hastalar ve kontrol grubuna ait laboratuvar bulguları	66
Tablo 5. Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografi bulguları	68
Tablo 6. Prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda otoimmün hastalık ilişkili sorgulama	70
Tablo 7. Herhangi bir otoantikör (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda otoimmün hastalık ilişkili sorgulama	71
Tablo 8. Prolaktinomalı hastaların BAFF persentil düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	73
Tablo 9. Prolaktinomalı hastaların APRIL persentil düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	74
Tablo 10. Prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi.....	76
Tablo 11. Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunda anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi	77
Tablo 12. Remisyonunda olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 13. Aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomalı hastalarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi.....	78

Tablo 14. OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda yaşam kalitesinin karşılaştırılması	79
Tablo 15. OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması	80
Tablo 16. OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	81
Tablo 17. Tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda klinik özellikler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	83
Tablo 18. Tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması	85
Tablo 19. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda hastalık özelliklerinin karşılaştırılması.....	86
Tablo 20. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının karşılaştırılması	87
Tablo 21. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda BAFF ve APRIL düzeylerinin karşılaştırılması	88
Tablo 22. Remisyonda olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	89
Tablo 23. Aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	90
Tablo 24. Prolaktinomali hastaların tedavi süresi ile yaşam kalitesi ölçeklerinin korelasyon analizleri.....	92
Tablo 25. BAFF ve APRIL düzeyleri ile prolaktinomali hastaların klinik özellikleri arasındaki korelasyonlar.....	93
Tablo 26. BAFF ve APRIL düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyonlar	94

Tablo 27. Tedavi altında olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda PRL düzeyinin tiroid ile ilgili parametrelerle ilişkisi	95
Tablo 28. Prolaktinomalı hastalarda BAFF için çoklu regresyon analizleri	96
Tablo 29. Prolaktinomalı hastalarda APRIL için çoklu regresyon analizleri.....	96
Tablo 30. Prolaktinomalı hastalarda tiroid volümü için çoklu regresyon analizleri	97

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prolaktinoma, hipofiz bezindeki laktotrof hücrelerden gelişen, prolaktin (PRL) salgılayan ve en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur. Sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte, en sık 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Kadınlarda genellikle mikroadenom, erkeklerde ise makroadenom şeklinde saptanmaktadır (1-3).

Prolaktinomalı hastalar, genellikle hiperprolaktinemiye ve kitle etkisine bağlı bulgularla başvururlar. Kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı galaktore, oligo/amenore ve infertilite; erkeklerde libido kaybı, oligo/azoospermi ile ortaya çıkan hipogonadizm ve erektil disfonksiyon en sık görülen bulgulardır. Kitle etkisine bağlı bulgular ise adenom boyutuna göre değişmekle birlikte başlıca; görme alanı defektleri, baş ağrısı, oftalmopleji ve hipopitüitarizmi içerir (4, 5).

Prolaktinoma, patolojik hiperprolaktineminin en sık nedenidir. Hiperprolaktineminin diğer nedenleri; gebelik, emzirme, meme başı uyarımı, stres, uyku gibi fizyolojik nedenler; östrojen, antiandrojen, antidepresan gibi ilaçlar; hipofizer kaynaklı adenoma bağlı sap basısı, hipofizitler; primer hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, siroz, adrenal yetmezlik gibi sistemik hastalıklardır (5).

Prolaktinoma tedavisindeki hedefler; hiperprolaktinemi bulgularının düzelmesi için PRL düzeyinin normalleşmesi, adenom boyutunun küçülmesi ve büyümesinin engellenmesi, yaşam kalitesinin düzelmesidir (6).

Tedavide; ilk tercih tedavi olarak uygulanan dopamin reseptör agonistleri (DA) ile medikal tedavidir. Medikal tedaviye yanıtız veya makroadenoma bağı bası semptomları olan hastalar gibi seçilmiş kişilerde transsfenoidal cerrahi uygulanabilir. Nadiren, medikal ve cerrahi tedaviye yanıtız veya agresif davranışlı prolaktinomada cerrahi sonrası nüksleri azaltmak için uygulanan radyoterapi ve gamma knife da bir tedavi seçeneğidir (5, 7, 8).

Prolaktinomalı hastalarda; sekonder hipogonadizm, kitle basısına bağı bulgular, hipopituitarizm bulguları ve tedaviye bağı yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenebileceğı gösterilmiştir, bu nedenle yaşam kalitesinin iyileştirilmesi de tedavi hedefleri arasında bulunmaktadır (9).

PRL'nin ana rolü, postpartum dönemde laktasyonu sağlamaktır. Ayrıca meme bezlerinin büyümesine ve laktasyona hazırlanmasına da katkıda bulunur (2). PRL, yüksek konsantrasyonlarda gonadlarda luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak ovulasyonu engeller; bu durum sekonder hipogonadizmle sonuçlanır. Ayrıca insülin direncine yatkınlık oluşturur, kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda azalmaya neden olur (2, 10).

PRL, immün sistemde bir sitokin-hormon olarak görev yapar ve birçok dokuda otokrin-parakrin etki göstererek immünmodülasyonda rol alır. PRL reseptörleri (PRLR), tip 1 sitokin/hematopoietik reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve birçok immün sistem hücresi tarafından yaygın bir şekilde eksprese edilir (11, 12).

PRL'nin hematopoietik sitokin ailesinin üyeleri ile yapısal olarak benzer olması; T lenfositler, B-lenfositler ve makrofajlar üzerinde bulunan PRLR'ne bağlanarak proinflamatuvar bir rol oynaması; ayrıca immün hücreleri reseptörleri aracılığıyla uyarak immünoglobulin ve antikor üretimine neden olması, prolaktinomada yüksek PRL düzeylerinin otoimmün hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir (12, 13).

Yapılan çalışmalarda, hiperprolaktinematik kişilerde, bazı otoimmün hastalık belirteci olan otoantikorlarda artış olduğu ve PRL düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında pozitif korelasyon olabileceği tespit edilmiştir. Örneğin; sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında hiperprolaktineminin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve yüksek anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Sjögren's Sendrom A (anti-ssA), anti-Sjögren's Sendrom B (anti-ssB), anti-Smooth muscle (anti-Sm) ve anti-Ribonükleoprotein (anti-Rnp) antikorlarının titreleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (14).

Benzer şekilde PRL'in, otoimmün tiroid hastalıklarında (OİTH) sıklıkla saptanan otoantikorlar olan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorlarının sekresyonunu artırabileceği, bu nedenle sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarda olduğu gibi OİTH'da da hiperprolaktineminin rol oynayabileceği öne sürülmektedir (15).

Esas olarak monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş T lenfositler tarafından eksprese edilen BAFF (B cell activating factor) ve BAFF ile aynı yolak üzerinden etki gösteren homolog bir faktör olan APRIL (a proliferation inducing ligand)'in otoimmün hastalıkların patogenezinde rolleri olabileceği son yıllarda

yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Otoimmün hastalıklarda artan BAFF ve APRIL düzeylerinin; hastalık şiddeti ve patojenik otoantikör seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu durum, bu molekülleri terapötik hedefler olarak öne çıkarmaktadır (16, 17).

Çalışmamızda prolaktinomalı hastalarda OİTH başta olmak üzere otoimmün hastalık sıklığında meydana gelebilecek artışı, artmış otoimmüniteyi destekleyen BAFF ve APRIL düzeylerindeki değişiklikleri ve otoimmün hastalık belirteçleri ile olası ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca, prolaktinomalı hastalarda ve eşlik edebilecek otoimmün hastalık varlığında yaşam kalitesinde olumsuz yönde etkilenme olup olmadığını kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROLAKTİN

2.1.1. Moleküler Özellikleri

PRL, ön hipofiz bezinin laktotrof hücreleri tarafından salgılanan, 199 aminoasitten oluşan, 23 kDa ağırlığında tek zincirli polipeptid bir hormondur (6). Laktotrof hücreler, adenohipofizeal glandüler hücrelerin % 10-30'unu oluşturur ve dolaşımdaki PRL'nin ana kaynağıdır. İnsanlarda PRL, 6. kromozom üzerinde bulunan 6 ekson ve 4 introndan oluşan tek bir gen tarafından kodlanır. PRL, dolaşımda en sık % 85 oranında monomerik formda (23 kDa), daha az sıklıkta big-PRL (50 kDa) ve big big-PRL (150 kDa) olarak bulunur. Big-big PRL

makroprolaktin olarak da adlandırılır ve monomerik formdaki PRL'nin immünglobulin G (IgG) ile bağılı halidir (18).

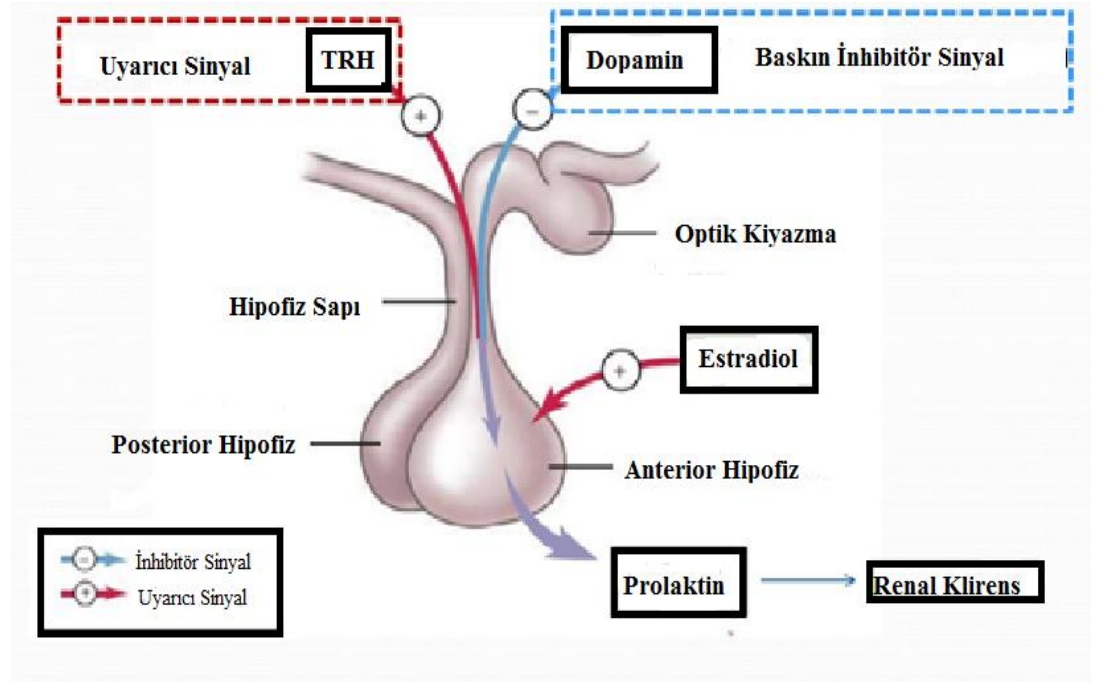
PRL, PRLR'ne bağlanarak etki gösterir ve bu reseptörler hematopoietik sitokin reseptörü süper ailesinin bir üyesidir. PRLR'ni kodlayan gen 5. kromozom üzerinde bulunur. PRLR; gonad, uterus, meme, karaciğer, böbrek, adrenal bez, beyin, kalp, hipofiz bezi, deri ve immün sistem hücreleri de dahil olmak üzere bir çok farklı dokuda bulunur ve bu reseptör çeşitliliği PRL'in dokulardaki farklı biyolojik etkilerinden sorumludur (19).

Hipofiz bezinden PRL sekresyonu pulsatildir, sirkadiyen ritimle salgılanır ve uyku sırasında en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır (6).

Hipofiz bezinden PRL sekresyonu dopaminin inhibitör kontrolü altındadır. Dopamin, tuberoinfundibuler ve tuberohipofizeal dopaminerjik sistem tarafından hipotalamusun arkuat ve paraventriküler çekirdeklerinde üretilir, hipotalamohipofizer portal sistem tarafından hipofizin laktotrof hücrelerine ulaşır ve dopamin tip 2 (D₂) reseptörleri aracılığıyla PRL sekresyonunu inhibe eder (20). PRL sekresyonunu inhibe ettiği bilinen diğer faktörler; endotelin-1, transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ve kalsitoninken; PRL sekresyonunu artıran başlıca faktörler tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), estradiol (E₂), fibroblast growth faktör-2 (FGF-2), epidermal growth faktör (EGF), oksitosin, vazopressin ve vazoaktif intestinal peptid (VIP)'tir (6, 21). Şekil-1'de hipofiz bezinden PRL sekresyonunun başlıca kontrol mekanizmaları gösterilmektedir.

E₂ iki şekilde PRL'nin sekresyonunu etkiler; birincisi doğrudan hipofiz bezinin laktotrof hücrelerinde PRL gen ekspresyonunu kontrol ederek ve PRL

salgılanmasının fizyolojik uyarıcı ve inhibitörlerine olan duyarlılığını değiştirerek; ikincisi ise hipotalamusta PRL sekresyonunu kontrol ettiği bilinen nöroendokrin özellikteki nöronların aktivitesini değiştirerek etki gösterir (22).



Şekil 1. Hipofiz bezinden PRL sekresyonunu düzenleyen başlıca faktörler (23)

2.1.2. Biyolojik Etkileri

2.1.2.1. Laktotrofik etkisi

PRL'nin ana rolü, postpartum dönemde laktasyonu (galaktopoietik etki) sağlamaktır. Gebe kadınlarda artan östrojen sekresyonu, hipofiz bezinde laktotrof hücrelerin çoğalmasını uyarır; artan PRL sekresyonu sonucu meme bezlerinin büyümesi (mammotrofik etki) uyarılır. E₂ ile birlikte progesteron, plasental

laktojen, insülin ve kortizol postpartum dönemde meme dokusunu laktasyona (laktojenik etki) hazırlar. Böylece PRL galaktopoietik, mammotrofik ve laktojenik etki gösterir (6, 18).

2.1.2.2. Reprodüktif Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi

PRL, düşük (fizyolojik) konsantrasyonlarda gonadotropin gibi davranan luteotrofik etkinlik gösterir, ancak; yüksek konsantrasyonlarda hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un normal pulsatil sekresyonunu inhibe eder, gonadlarda LH ve FSH reseptörlerinin duyarlılığını azaltır. Sonuç olarak baskılanmış LH ve FSH sekresyonu nedeniyle ovulasyon engellenir (6).

PRL'nin gonadlar üzerinde doğrudan etkileri de vardır. İnsan overlerinin incelendiği in vitro perfüzyon çalışmaları, PRL'nin progesteron ve E₂ sekresyonunu doğrudan baskıladığını göstermektedir. PRL, FSH'nin aromataz aktivitesi üzerindeki uyarıcı etkilerini antagonize ederek ve aromataz aktivitesini doğrudan inhibe ederek E₂ oluşumunu engeller (6, 18).

2.1.2.3. Tiroid Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisi

PRL sekresyonu; hipotalamohipofiz aksının kontrolü altındadır; PRL inhibitör faktör olarak da bilinen dopamin tarafından PRL sekresyonu inhibe edilirken yine hipotalamustan salgılanan ve esas görevi tiroid uyarıcı hormonu (TSH) uyarak tiroid hormon sentezi yapımına aracılık etmek olan TRH tarafından PRL sekresyonu artırılır. TRH'nın hem PRL geni üzerinde hem de TSH aracılığıyla tiroid bezi üzerinde uyarıcı etki göstermesi, hipotiroidizm ile hiperprolaktinemi

arasındaki ilişkiyi anlamamızı sağlar. Hipotiroidide hiperprolaktinemi prevalansı, kadınlarda erkeklere göre daha fazladır; çünkü E₂'nin, laktotroflardan TRH aracılı PRL salgılanması üzerinde trofik bir etkisinin olduğuna inanılmaktadır. Hipotiroidide azalan PRL klirensinin de hiperprolaktinemiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (24, 25).

Triiyodotironinin (T3), kemirgen hipofiz hücrelerinin laktotroflarındaki PRL messenger RNA (mRNA) seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle primer hipotiroidide dolaşımdaki T3 seviyelerinin azalması, hiperprolaktinemiye katkıda bulunabilir (26, 27).

PRL'nin meme bezleri ve hepatositler gibi birçok dokuda mitojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. TSH'nın tiroisitlerin büyümesi ve farklılaşması üzerine olan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, PRL ve TSH arasındaki ilişki, PRL'nin tiroistler üzerinde de mitojenik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. PRL'nin bu etkisini destekler nitelikte, PRL düzeyleri ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca PRL'nin, hormonal ve metabolik etkilerinin yanında immünmodülatör etkisiyle proinflamatuvar rol oynaması, immünglobülin ve otoantikör üretimine yol açması; otoimmün hastalık gelişimi ile olan ilişkisini açıklayabilir ve bu durum hiperprolaktinemisinin tiroid otoimmünitesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (28).

2.1.2.4. PRL'nin Diğer Hormonlar Üzerine Olan Etkileri

PRL'nin, adipoz dokuda lipoprotein lipaz ve yağ asidi sentetaz enzimlerini inhibe ederek lipogenezi baskıladığı; interlökin-6 (IL-6) ve adiponektin üretimini inhibe ederek gıda alımı, vücut ağırlığı artışı ve insülin direncini etkilediği ve tip 2 diabetes mellitusa (DM) yol açabileceği gösterilmiştir (10, 29-31).

PRL'nin pankreas ve adrenal bez üzerine de doğrudan etkileri olduğu bilinmektedir; bazı çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda iken pankreas beta hücresi proliferasyonunu arttırarak glukoz homeostazisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (6). Ayrıca, adrenal korteks hücreleri tarafından üretilen dihidroepiandrosteron (DHEA), kortizol ve aldosteron sekresyonunu arttırdığı da bilinmektedir (32).

PRL, ozmoregülasyonda da rol alır. Bağırsaktaki tüm segmentlerde su ve tuz emilimini artırıcı ve böbrekten Na^+ ve K^+ atılımını azaltıcı etki gösterir (6).

2.1.2.5. Kemikler Üzerine Olan Etkileri

Hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm büyük olasılıkla bilinen osteopenik etkilerin temel nedeni olmasına rağmen, çalışmalar osteoblastlardaki PRL reseptörleri nedeniyle PRL'nin kemik üzerinde doğrudan bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. PRL'nin insan osteoblast farklılaşmasının yanı sıra, mineralizasyon üzerinde de inhibe edici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (33).

E_2 , paratiroid hormonunun kemik yıkıcı etkisini önler, kalsitonin salgılanmasını ve dolayısıyla kemik oluşumunu destekler ve bağırsaktan kalsiyum

emilimini kolaylaştıran böbreklerde aktif D vitamini üretimini teşvik eder. Bazı alışmalar, PRL yüksekliği olup düşük serum E₂ düzeylerine sahip olan hastalarda, KMY’de belirgin azalma olduğunu göstermiştir (2).

2.1.2.6. Kardiyovasküler Sistem zerine Olan Etkileri

Hiperprolaktineminin; vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci gibi çeşitli metabolik ve kardiyovasküler parametreler üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (2).

PRL, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltır ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) için substrat ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin üretimini artırır, bu nedenle özellikle menopoz sonrası dönemde PRL yüksekliği esansiyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (2, 34).

Gebelik ilişkili hipertansiyon ve preeklampside artmış riner PRL atılımı olduğu gösterilmiş ve hipertansiyon patogenezinin PRL’nin vazokonstrktif etkisiyle ilişkili olabileceği öne srlmştir (35).

2.1.2.7. Merkezi Sinir Sistemi zerine Olan Etkileri

PRL, nrogeneze katkıda bulunur, nöronal kök hücrelerin (NSC) oğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü stimüle eder. PRL’nin glial progenitör ve oligodendrosit prekürsör hücreleri üzerinde proliferatif etkisi vardır ve merkezi sinir sistemi (MSS) miyelinizasyonuna katkısı olduğu bilinmektedir (36).

2.1.2.8. İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri

PRL, immün sistemde bir sitokin-hormon olarak görev yapar ve birçok dokuda otokrin-parakrin etkinin yanında hücre içi sinyalizasyon yolunu aynı reseptör ailesine ait diğer sitokinlerle paylaşır, bu sayede immünmodülasyonda rol alır (12, 37).

PRLR, tip 1 sitokin/hematopoietik reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve monositler, lenfositler, makrofajlar, naturel killer (NK) hücreler, granülositler ve timik epitelyal hücreler de dahil olmak üzere bir çok immün sistem hücresi tarafından eksprese edilir. Bu nedenle, PRL'nin reseptörüne bağlanması; immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, salgılanmasını ve hayatta kalmasını manipüle eden sinyal yollarını aktive eder. Bu molekül, immün sistem-nöroendokrin ağının ayrılmaz bir üyesidir; proinflamatuvar rol oynayarak immünglobulin ve otoantikor üretimine katkıda bulunur ve büyük ölçüde otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir (11, 12, 38).

2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ

2.2.1. Epidemiyolojisi

Kadınlarda 25 ng/mL ve erkeklerde 20 ng/mL'nin üstünde olacak şekilde kanda yüksek konsantrasyonda PRL bulunması hiperprolaktinemi olarak adlandırılır. Hiperprolaktinemi, hipotalamohipofiz aksının en sık görülen bozukluğudur (5, 21).

2.2.2. Nedenleri

Hiperprolaktinemi tanısında öncelikle makroprolaktin düzeyi ölçülmelidir. Hiperprolaktineminin nedenleri makroprolaktinemi dışlandıktan sonra üç ana kategoride incelenebilir; fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenler (5, 21, 39).

Fizyolojik nedenler;

- Gebelik
- Emzirme
- Meme başı uyarımı
- Uyku
- Stres (fiziksel egzersiz, hipoglisemi, miyokard infarktüsü, cerrahi, psikolojik)
- Koitus

Farmakolojik nedenler;

- TRH
- Dopamin reseptör antagonistleri: Fenotiazinler, haloperidol, metoklopramid
- Dopamin düzeyini azaltıcı ajanlar: Reserpine, alfa-metil dopa, opiatlar
- Histamin reseptör antagonistleri: Simetidin, ranitidin
- Serotonin geri alım inhibitörleri: Paroksetin, fluoksetin
- Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin, klorimipramin
- Nöroleptikler: Klorpromazin, risperidon, promazin, prometazin, vs.
- Antikonvülzanlar: Fenitoin

- Kalsiyum kanal blokerleri: Verapamil
- Östrojen, oral kontraseptif ve antiandrojenler

Patolojik nedenler;

- Hipofizer kaynaklı: Prolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı, lenfositik hipofizit, empty sella, makroadenom basısı
- Hipotalamohipofiz hasarı: Tümörler (kraniyofarenjiom ve menenjiyom), fonksiyonel olmayan hipofiz adenomları, travma, radyasyon
- İnflamatuar / granülomatöz hastalıklar: Sarkoidoz ve histiyositoz
- Sistemik hastalıklar: Hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, siroz, adrenal yetmezlik, polikistik over sendromu (PKOS)
- Genetik: PRL reseptör mutasyon inaktivasyonu
- İdiyopatik

Hiperprolaktineminin en önemli fizyolojik nedenleri hamilelik ve laktasyondur. Gebelikte PRL seviyeleri kişiye göre değişir, ancak E_2 konsantrasyonuna bağlı olarak 600 ng/mL'ye kadar çıkabilir. Doğumdan 6 hafta sonra anne emzirse bile E_2 konsantrasyonundaki azalma ile PRL konsantrasyonu normale dönebilir. Meme başı uyarıları, özellikle doğum sonrası ilk haftalarda emziren kadınlarda PRL yükselmesine neden olabilir. Strese bağlı bazı faktörler (fiziksel egzersiz, hipoglisemi, miyokard enfarktüsü, cerrahi), koitus ve uyku da artmış PRL salınımına katkıda bulunabilir (40, 41).

İlaçlar çeşitli mekanizmalarla hiperprolaktinemiye neden olur. PRL geninde artmış transkripsiyon (östrojenler), dopamin reseptörlerinin antagonize

edilmesi (risperidon, haloperidol, metoklopramid, domperidon ve sülfirid), dopamin seviyesinde azalma (reserpin ve metildopa), hipotalamik dopamin üretiminin azalması (verapamil ve morfin), dopamin geri alım inhibisyonu (trisiklik antidepresanlar, amfetaminler ve monoamin inhibitörleri) ve serotonin geri alım inhibisyonu (opiatlar ve paroksetin) bu mekanizmaların en önemlileridir. Bazı çalışmalar, risperidonun PRL seviyelerini 200 ng/mL'den fazla arttırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ilaca bağlı hiperprolaktinemiye PRL seviyeleri genellikle 25-100 ng/mL aralığındadır (42, 43).

Prolaktinoma, en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur ve patolojik hiperprolaktineminin ana nedenidir. İnfiltratif lezyonlar, hipofizit ve anevrizmalar hipofiz bezinde yer kaplayarak hiperprolaktinemiye neden olabilen diğer lezyonlardır (39).

Patolojik hiperprolaktinemi nonpituitier endokrin nedenlerden de kaynaklanabilir. Aşık ve subklinik primer hipotiroidili hastalarda hafif hiperprolaktineminin gelişebileceği bildirilmiştir (sırasıyla % 40 ve % 22). Hipotiroidizmde PRL artışının temel nedeni, PRL'nin TRH ile uyarılmasıdır. PRL klirensinde azalma ve dopamin etkilerine azalmış PRL duyarlılığı da diğer mekanizmalardır (44).

Adrenal yetmezlik, PRL artışına yol açabilecek başka bir endokrin bozukluktur. Glukokortikoidler, PRL salınımı üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduklarından, adrenal yetmezlikte PRL düzeylerinde (steroid replasmanı ile normalize edilen) bir artış gözlemlenebilir (39).

Endokrin sistem dışı patolojik hiperprolaktineminin diğer önemli nedenleri, kronik böbrek yetmezliği ve diyalizdir. Bu durumlarda hiperprolaktinemi; PRL'nin azalmış klirensi ve hipotalamik disregülasyondan kaynaklanan artmış üretimi ile ilişkili bulunmuştur (45).

Göğüs duvarı ve omurilik lezyonları (mastektomi, herpes zoster, tabes dorsalis ve servikal ependimoma) ve meme başı uyarımı da laktasyona benzer şekilde PRL salınım refleksine neden olarak PRL yükselmesine yol açabilir.

Daha nadiren ektopik PRL üreten tümörler bildirilmiştir. Bu tümörler renal hücreli karsinom, gonadoblastoma, uterin karsinom, kolorektal karsinom ve ovaryan teratomu içerir. Bununla birlikte, bu ektopik tümörler oldukça nadir olduğu için klinik olarak güçlü kanıt belirlenmedikçe ektopik odak taraması önerilmez (39).

Hiperprolaktineminin nedeni bulunamadığında, idiopatik hiperprolaktinemi terminolojisi kullanılır ve bu durum birçok hastada radyolojik tekniklerle tespit edilemeyen laktotrofik adenomlara bağlıdır (46).

2.2.3. Klinik Özellikleri

Hiperprolaktinemi kliniği, kadınlarda başlıca 3 bulgu ile kendini gösterir;

- Oligo/amenore ve anovulatuvar sikluslar; LH ve FSH pulsatil sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak
- Galaktore; PRL'nin laktotrofik etkisine bağlı olarak
- İnfertilite; hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak

Premenstrüel sendrom, disparonia, hirsutismus, anksiyete ve depresyon eğilimi olabilir. E₂ eksikliğine bağlı osteoporoz gelişebilir. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde hiperprolaktinemi asemptomatik olabilir, laktotrof adenoma bağlı hiperprolaktinemi ise kitle etkisine bağlı semptomlarla kendini gösterebilir. Erkeklerde hiperprolaktinemi, libido kaybına, oligo/azoospermi ile ortaya çıkan hipogonadizme ve erektil disfonksiyona neden olur. Azalmış testosteron seviyelerine bağlı osteoporoz görülebilir (4-6).

Hipofiz makroadenomuna bağlı hiperprolaktinemide; hipopituitarizm semptomları, artmış intrakraniyal basınç tarafından indüklenen baş ağrıları, optik kiazma kompresyonuna bağlı görme alanı defektleri ve kranial sinirlerin intrakavernöz segmentlerinin sıkışması (III, IV, oftalmik V₁, maksiller V₂, VI) ile sonuçlanan diplopi ve sella genişlemesi gözlenebilir. Nadiren, hidrosefali ve trigeminal nevraljili prolaktinoma vakaları bildirilmiştir (6).

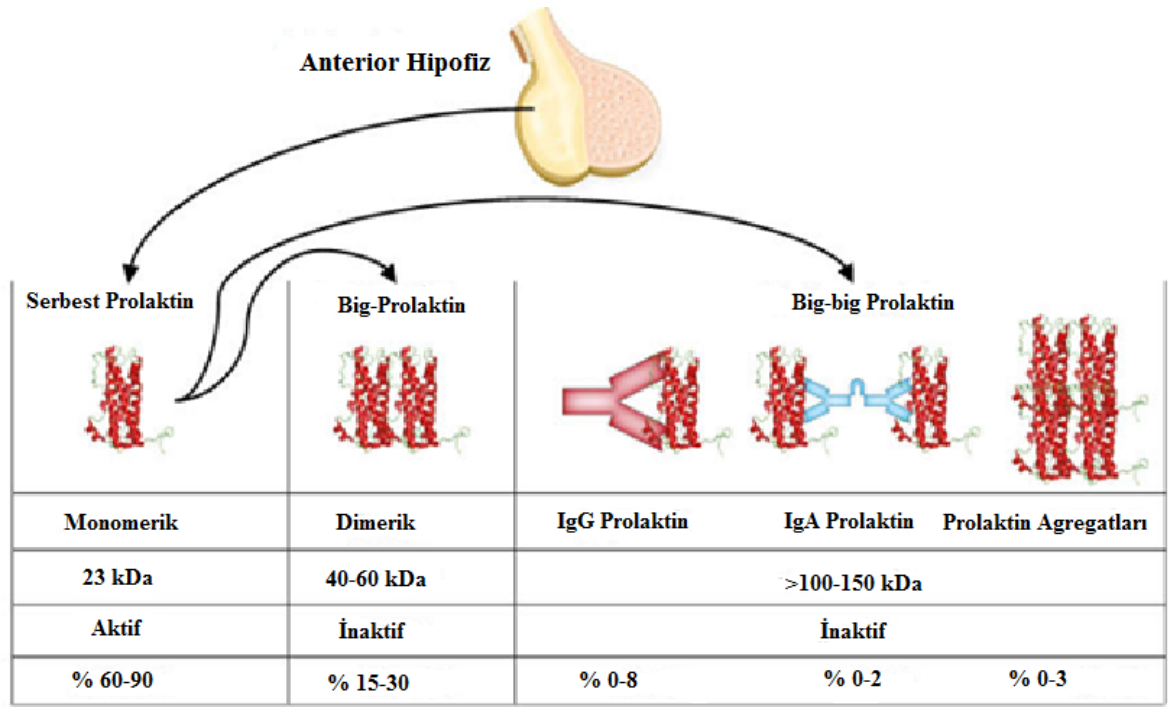
2.2.4. Laboratuvar Bulguları

Minimal stres koşullarında, sabah saatlerinde aç alınan tek serum örneği PRL düzeyini değerlendirmek için yeterli kabul edilmektedir (5). Hiperprolaktineminin tespitinde dinamik testlerin yeri yoktur. PRL düzeyinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken iki ana konu vardır; bunlar makroprolaktin düzeyi ve yüksek doz kanca etkisi (hook etkisi) dir (47).

2.2.4.1. Makroprolaktin

Dolaşımdaki PRL'nin üç varyantı vardır. Monomerik PRL 23 kDa ağırlığında dolaşımda en sık bulunan varyanttır (% 85) ve hiperprolaktinemide kanda yükselen formudur. İkinci büyük PRL varyantına big-PRL denir, 50 kDa ağırlığındadır ve dolaşımda daha az miktarda bulunur; PRL'nin kovalent olarak bağlı bir dimeri olarak kabul edilir. Üçüncü varyant olan makroprolaktin ise big-big PRL olarak da adlandırılan 150-170 kDa ağırlığında, monomerik PRL ve IgG'nin sadece sınırlı biyoyararlanıma sahip bir antijen-antikor kompleksinden oluşan formudur (Şekil-2) (18, 48, 49).

Makroprolaktin ölçümü için altın standart yöntem jel filtrasyon kromatografisidir, ancak zahmetli ve pahalı prosedürü nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Klinik pratikte polietilen glikol (PEG) ile çöktürme tekniği daha çok kullanılmaktadır. Genellikle PEG ile çöktürme sonrası bulunan 'recovery' % 40'ın altında ise makroprolaktinemi olarak kabul edilmektedir. Makroprolaktin, makroprolaktinemili birçok hastada tipik semptomların neden ortaya çıkmadığını açıklayan düşük biyoaktiviteye ve biyoyararlanıma sahip bir moleküldür (49).



Şekil 2. PRL'nin dolaşımdaki varyantları (50)

2.2.4.2. Yüksek Doz Kanca (Hook) Etkisi

Prolaktinomada dolaşımdaki PRL seviyesi genellikle tümör büyüklüğü ile ilişkilidir. PRL seviyeleri genellikle mikroadenomlarda <100 ng/mL ve makroadenomlarda >250 ng/mL saptanmaktadır. Ancak, büyük bir makroadenomda PRL seviyesinin beklenenden daha az yükseldiği tespit edilirse, "kanca etkisi" dikkate alınmalıdır. Bu durum, aşırı yüksek miktardaki PRL'nin antikorları doyurmasına ve yanlış düşük sonuçlara neden olmasına bağlıdır. Kanca etkisi 1:100 serum dilüsyonu ile düzeltilebilir ve bu işlemten sonra PRL seviyesinde dramatik bir artış beklenir (51, 52).

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Hiperprolaktinemi saptanan bir kişide öncelikle gebelik ve laktasyon dışlanmalıdır. PRL seviyelerinde yükselmeye neden olabilecek ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Uyku sırasında, meme ucu uyarılması sonrasında, ağır egzersizde ve koitus sırasında fizyolojik olarak PRL düzeyinin artacağı göz önünde bulundurularak hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri dışlanmalıdır. Tiroidektomi öyküsü veya ailede tiroid hastalığı bulunması hipotiroidizmi düşündürülebilir ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Makroadenom düşünüldüğü durumlarda kitle etkisine bağlı hipopituitarizm gelişebileceğinden diğer hipofiz fonksiyonları da uygun şekilde değerlendirilmelidir. Hiperprolaktineminin sekonder nedenleri düşünüldüğünde, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi de gereklidir (6, 53).

2.3. PROLAKTİNOMA

2.3.1. Epidemiyolojisi

Prolaktinoma, hipofiz bezindeki laktotrof hücrelerden gelişen, PRL salgılayan ve en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur. Tüm fonksiyonel hipofiz adenomlarının yaklaşık % 40'ını oluşturur. Çoğu küçük, intrasellar yerleşimli ve yavaş büyüyen tümörlerdir. PRL salgılayan karsinomlar daha nadir görülür (54, 55).

Prolaktinoma sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte, 20-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın: Erkek oranı yaklaşık 20:1'dir (21). İnsidansı 27/1.000.000, prevalansı 500/1.000.000'dur (3, 54, 56).

PRL üreten adenomlar, tümör boyutu 1 cm'den küçükse mikroprolaktinoma, 1- 4 cm arasında ise makroprolaktinoma ve boyutu 4 cm'den büyük ise dev prolaktinoma olarak sınıflandırılır. Mikroadenomlar daha sık görülür. Kadınlarda daha çok mikroadenom görülürken; erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda daha sık olarak makroadenom görülür ve kitle etkisi bulguları daha sık izlenir. Bunun olası nedeni premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadal semptomların adenom boyutu küçükken tanıya olanak sağlamasıdır (53, 56).

Prolaktinoma sıklıkla sporadik (% 95) olarak izlenir. Ancak % 5 oranında ailevi veya kalıtsal sendromlar içinde bulunabilir. Multiple Endokrin Neoplazi 1 (MEN-1) ve McCune Albright sendromu ile birliktelik gösterebilir. Kalıtsal formlar veya ailevi sendromlar içinde görülen prolaktinomalar, sporadik formlara göre agresif seyretme eğilimindedir (57).

2.3.2. Patogenez

PRL, tuberoinfundibular-hipofiz nöronlarından gelen dopaminerjik inhibitör tonus altındadır. Dopamin, D₂ reseptörü üzerinden (daha aktif olan kısa izoform) PRL gen transkripsiyonunu ve sekresyonunu azaltır; ayrıca laktotrofların proliferasyonunu da azaltır. Bununla birlikte; opioidler, kolesistokinin, bombesin, VIP, nörotensin ve nöropeptid Y gibi çeşitli faktörler dopaminin inhibitör tonusunu baskılayarak PRL sekresyonunu uyarır. E₂ doğrudan laktotroflar üzerine etkilidir; PRL sekresyonunu uyarır. Ayrıca D₂ reseptörünün daha az aktif uzun izoformunun ekspresyonunu arttırarak dopaminerjik aktiviteyi azaltıp PRL salgılanmasını uyarır (2, 18).

Prolaktinomaların patogenezeine ilişkin hipotezler arasında dopamin inhibisyonunun azalması (dopaminerjik reseptör veya postreseptör disregölasyona bağlı) mevcuttur. Bir diğer hipotezde ise tek bir glandüler hücrenin mutasyonundan (tümör başlangıcı) başlayıp takiben bir dizi mutasyon ve/veya tümör büyümesi ile ilerleyen klonal somatik mutasyonlar yer alır (58).

2.3.3. Klinik Bulgular

Prolaktinomada klinik bulgular; hiperprolaktinemiye bağlı bulgular ve kitle etkisine bağlı bulgular olarak ikiye ayrılır. Hiperprolaktinemiye bağlı bulgular daha sık görülür (3).

PRL'nin birincil işlevi laktojenik etkisidir, aynı zamanda gonadal fonksiyonlar üzerine de direkt ve dolaylı yollardan etkisi mevcuttur. PRL, GnRH'nın hipotalamik üretimini baskılayarak, LH ve FSH salımını inhibe eder. Bu durum gonadal steroidogenezisi bozar, hipogonadizm ve infertilite ile sonuçlanır (53).

Kadınlarda prolaktinomaya bağlı hiperprolaktineminin en sık görülen semptomları oligo/amenore, galaktore ve infertilitedir. Premenopozal kadınların yaklaşık % 90'ı oligo-amenore ile kendini gösterir ve galaktore ise yaklaşık % 80 oranında görülür. Premenopozal kadınlarda, galaktore ve amenore semptomlarının bulunması nedeniyle prolaktinoma tanısı daha küçük adenom (mikroadenom) boyutundayken ve hastalığın erken evrelerindeyken mümkün olabilir. Bununla birlikte, postmenopozal kadınlarda bu klasik klinik özellikler bulunmadığından

daha büyük adenomlar şeklinde ve semptomatik kitle etkisi ile daha sıklıkla ortaya çıkmaktadırlar (54, 55).

Prolaktinomanın nörolojik yapılar üzerindeki lokal kitle etkisine bağlı bulgular saptanabilir. Optik kiazmaya yakınlığından ötürü görme alanı defekti, makroadenoma bağlı baş ağrısı, kavernoöz sinüs invazyonu sonucu oftalmopleji, çok nadiren temporal lob epilepsisi ve basıya bağlı hipopituitarizm görülebilir. Adenomda kanamaya bağlı olarak ani gelişen kitle etkisi nadiren olabilir ve apopleksi olarak adlandırılır. Akut gelişen baş ağrısı, görme kaybı ve çift görme ile presente olmaktadır (4).

Erkeklerde prolaktinomaların % 80'i makroadenomlardır ve bu nedenle komşu yapılar üzerindeki kitlesel etki nedeniyle nörolojik belirtiler gösterir. Bunlar; baş ağrıları, görme bozukluğu, kraniyal nöropatiler veya hipofiz bezi ve sap hasarına bağlı hipopituitarizmi içerir. Görme alanı defektları ve hipopituitarizm, sırasıyla makroadenomu bulunan hastaların yaklaşık % 45 ve % 35'inde görülür (8, 53, 55). Galaktore ve jinekomasti erkeklerde çok nadirdir. Libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi semptomların daha silik kliniği, yetişkin erkeklerde tanı ve müdahaleyi geciktirebilir. Erkeklerde makroadenoma bağlı prolaktinoma sıklığının daha fazla olması bu tanısal gecikmeden kaynaklanabilir, fakat aynı zamanda tümör büyümesi ve mitotik aktivitedeki biyolojik farklılıklara da bağlı olabilir (59).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda, PRL'nin seks steroidleri üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle testosteron ve E₂ eksikliklerine bağlı uzun süreli hipogonadizm, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açar (39).

Nadir de olsa, çocuklarda ve adolesanlarda da prolaktinoma görülebilir. Daha çok makroadenom (% 60-80) olarak karşımıza çıkarlar ve kitle etkisi semptomları mevcuttur. Primer hipogonadizm ve gecikmiş ergenlik her iki cinsiyette de görülür ve kızlarda primer amenore ve galaktore görülebilir (60).

2.3.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Prolaktinoma tanısı, klinik özellikleri bulunan bir hastada kanda yüksek serum PRL konsantrasyonunu gösteren laboratuvar analizlerinin yanı sıra hipofiz bezinde adenom varlığını gösteren görüntüleme tekniklerini gerektirir (8, 39). Öncelikle, PRL yüksekliğinin olası fizyolojik nedenleri, klinik öykü ve muayene bulguları doğrultusunda ele alınmalıdır. Hasta, PRL seviyelerini arttırdığı bilinen bir ilaç alıyorsa mümkünse kesilmelidir veya PRL salgılanmasını arttırmayan alternatif bir ilaçla değiştirilmelidir. PRL seviyeleri 72 saat sonra tekrar değerlendirilmelidir (61). Böbrek veya karaciğer yetmezliğini dışlamak için rutin biyokimyasal parametreler, hipotiroidiyi dışlamak için tiroid fonksiyon testleri ve gebeliği dışlamak için gebelik testi istenmelidir (8).

Kadınlarda ve erkeklerde normal PRL seviyeleri sırasıyla 25 ng/mL ve 20 ng/mL'nin altındadır. Analiz yöntemine göre referans aralıkları farklı olabilmektedir, bu nedenle analiz yöntemine göre her laboratuvar anormal değerleri kendi referans aralığına göre yorumlamalıdır (5, 39). PRL'nin 100 ng/mL'ye kadar olan orta düzey yükselmeleri; prolaktinomalar dışındaki hipofiz makroadenomlarına bağlı sap basısı, antidopaminerjik ilaçlar, östrojen fazlalığı

veya fonksiyonel nedenlerden kaynaklı olabilir. Bununla birlikte, bir mikroadenom olasılığı göz ardı edilmemelidir (62).

Mikroadenomu olan hastalar genellikle 100-250 ng/mL arasında değişen serum PRL seviyelerine sahiptir. Öte yandan, 250 ng/mL'nin üzerindeki serum PRL seviyeleri tipik olarak bir makroadenoma işaret etmektedir. Dev prolaktinomalar (> 4 cm), kavernoöz sinüsü işgal edenler dahil olmak üzere, 1000 ng/mL'nin üzerinde PRL seviyeleri sergileme eğilimindedir. Serum PRL düzeyleri tipik olarak tümör büyüklüğünü öngörürken, bu değerler mutlak değildir ve PRL seviyeleri değişken olabilir (39).

Büyük bir hipofiz adenomu ile sadece hafif yükselmiş PRL konsantrasyonları gibi uyumsuz bir sonuç, ya nonfonksiyone bir makroadenomun suprasellar genişlemesi ve sap basısından ya da PRL analizindeki yüksek doz kanca etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu analitik artefakt, immünoanalizde uygunsuz antikor-PRL bağlanması nedeniyle yanlış-düşük PRL düzeyi belirlenmesine neden olur. Kanca etkisi 1:100 serum dilüsyonu ile düzeltilebilir ve bu işlemten sonra PRL seviyesinde dramatik bir artış beklenir (51, 52). Bir diğer yanıltıcı faktör, makroprolaktin varlığıdır. Makroprolaktin orta derecede yükselmiş PRL düzeyleri ve eksik veya atipik semptomları olan hastalarda ölçülmelidir (49).

PRL sekresyonunun; TRH stimülasyonu, L-dopa, domperidon ve insülin-hipoglisemi testi gibi dinamik testlerinin, hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha önce tarif edildiği gibi hiperprolaktineminin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla, bazal PRL

seviyelerinin ölçümü ve hipofiz bezi görüntülemesi prolaktinoma tanısı koymak için yeterlidir. Yani prolaktinoma tanısında dinamik testlerin yeri yoktur (5, 8, 39).

Mikroadenomlu hastalarda diğer hipofiz fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi genellikle gerekli değildir, ancak makroadenomlu hastalarda yapılmalıdır; çünkü hastaların yaklaşık % 35-45'inde ek defektler vardır. Suprasellar tümörün genişlemesi ve optik kiazmanın kompresyonunun acil tedavi gerektirmesi nedeniyle makroadenomlu tüm hastalarda görme alanı testi yapılması önerilir (8).

Hipofiz adenomu varlığının tespiti ve komşu yapılarla ilişkisini değerlendirmek için radyolojik görüntüleme amacıyla Gadolinium-manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrastlı bilgisayarlı tomografiye tercih edilir. Prolaktinoma tanısının kesin kanıtı histolojik analiz gerektirir, ancak nadiren cerrahi tedavi gerektirdiği için pratik uygulamada yeri yoktur (8).

2.3.5. Tedavi

Prolaktinomalı hastaların tedavisinde hedef 5 ana amaca yönelik olmalıdır (6, 8, 47);

- PRL düzeyinin normalize edilmesi ve hipogonadizm, infertilite ve osteoporoz gibi klinik sonuçların düzeltilmesi
- Adenom boyutunun küçülmesi, böylece görme alanı kusurlarının ve hipopituitarizmin giderilmesi
- Rezidü hipofiz fonksiyonlarının korunması

- Adenom boyutunun sürekli büyümesinin önlenmesi
- Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi.

Tedavi hedefleri mikro ve makroadenomlar için benzer olsa da, makroadenomlarda tedavinin daha fazla gerekliliği ve adenom boyutunun küçülmesi mutlaka hedeflenmelidir. Boyut artışı gösteren mikroadenomlar ve tüm makroadenomlar; gecikmiş puberte, infertilite, testosteron eksikliği, osteoporoz, oligo/amenore, akne ve hirsutismus, galaktore gibi gonadal ve cinsel işlev bozuklukları tedavi endikasyonlarını oluşturur (8).

Mikroadenom ve asemptomatik hiperprolaktinemi varlığında; medikal tedavi verilmeksizin hastalar takip edilebilir, ancak stabil bir klinik olduğu sürece adenom boyutunun takibi için yılda 1 kez hipofiz MRG kontrolü ve PRL seviyelerinin takibi yapılmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, tedavi edilmeyen mikroadenomlarda 8 yıllık süreçte önem arz eden boyutta tümör büyümesi gözlenmemiştir (7, 63).

Reproduktif çağıdaki ve gebelik planı olmayan kadınlarda, PRL düzeylerindeki artışın % 20-30 oranını geçmemesi ve adenom boyutunda artış olmaması şartıyla, oral kontraseptifler semptomları kontrol altına almak için güvenle kullanılabilir (64).

Prolaktinomada tedavi; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi olarak üç ana başlıkta toplanır.

2.3.5.1. Medikal Tedavi

Diğer hipofiz adenomlarının aksine prolaktinomalar medikal tedaviye çok iyi cevap verir ve genellikle ilk tercih medikal tedavidir. Tedavide DA ajanlar kullanılır. Dopamin, hem normal hem de tümörlü hipofiz laktotrofları tarafından eksprese edilen D₂ reseptörleri aracılığıyla PRL sekresyonunu inhibe eder (65).

Birinci jenerasyon DA; bromokriptin, daha az sıklıkla kullanılan lisurid ve pergoliddir. İkinci jenerasyon ilaçlar ise kabergolin ve quinagolidir. Bromokriptin, kabergolin ve pergolid ergot türevleridir ve quinagolide ergot olmayan bir türevidir. En yaygın kullanılan ilaçlar, bromokriptin ve kabergolindir (8).

Bromokriptin, klinik uygulamada kullanılan ilk DA'dır. D₁ reseptörü üzerine antagonist, D₂ reseptörü üzerine ise agonist özellikleri olan yarı sentetik bir ergot türevidir. Bromokriptin kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir ve bu nedenle günde 2-3 kez kullanılmak üzere reçete edilmelidir (5, 65).

Mikroadenomlar için bromokriptin; PRL konsantrasyonlarını normalleştirir, gonadal fonksiyonların düzelmesine katkıda bulunur ve hastaların % 60-80'inde adenom boyutunda azalma sağlar. Makroadenomlarda ise bromokriptin; hastaların sadece % 50-70'inde adenom boyutunu azaltmada etkilidir (65).

Bromokriptin tedavisinin dezavantajları, yan etkilerinin sık görülmesidir ve bu yan etki profili hastaların yaklaşık % 12'sinde tedavinin kesilmesine yol açmaktadır. Tüm ergot türevi DA'nin ortak yan etkileri olan bulantı, baş dönmesi, yorgunluk, kusma, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, uyku hali, halüsinasyon,

diskinezi, ağız kuruluğu, baş ağrısı konfüzyon vs. bromokriptinde daha sık gözlenir (47, 65). Yan etkileri azaltmak için ilacı düşük dozda başlayıp tedrici artırmak gerekir. Tokken alınması önerilir. Gebelik planlayan hastalarda uzun tecrübeler sonrası teratojen bir etkisi gösterilmemiştir (66).

D₂ reseptörünün spesifik bir agonisti olan kabergolin, daha yüksek etkinlik ve daha iyi tolere edilebilirlik nedeniyle prolaktinomada ilk tercih edilen DA'dır. Bromokriptin kullanımı mikroadenomların % 80'inde ve makroadenomların % 70'inde normal serum PRL düzeylerini sağlarken, kabergolin ile hastaların yaklaşık % 85'inde bu hedefe ulaşılmaktadır ve adenom boyutunda ise ortalama % 72-92'lik bir azalma bildirilmiştir (65). Kabergolin ile en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve postural hipotansiyondur. Nadiren burun tıkanıklığı, kramplar ve psikiyatrik bozukluklar gelişebilir ancak bu yan etki profili diğer DA'lara oranla daha az sıklıkta görülmektedir (5, 65).

Kabergolin, prolaktinomada kullanılan standart dozlardan daha yüksek dozlarda Parkinson hastalığında da kullanılmaktadır, yüksek dozlarda kullanımında valvülopati riski olduğu gösterilmiştir. Kabergolin, dopamin resptör agonisti olmasının yanında serotonin reseptörü olan 5HT_{2B}'nin de bir agonisti olduğu için valvül fibroblastlarının çoğalmasına ve sonuç olarak özellikle triküspit ve pulmoner kapakçıklarda kapak yetmezliğine neden olabilmektedir. Kabergolinin, hiperprolaktinemisinin tedavisinde kullanılan dozlarda, valvüler kalp hastalığı riski ile ilişkisi tartışmalıdır ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda kabergolin kullanımı ile ilişkili kapak yetmezliği riski görülmemiştir. Bununla birlikte, bazı yayınlarda triküspit kapakta hafif ve orta derecede regürjitasyon riski

ve triküspit yetmezliğı için doza bağı düşük de olsa bir risk artışı olduğı bildirilmiştir (67-70).

Bromokriptinin aksine kabergolin, haftada bir veya iki kez uygulama sağılayan 65 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Genel olarak, ortalama başlangıç dozu haftada iki kez 0.25- 0.5 mg'dır. Optimal doz 0.5-3 mg/haftadır (3, 8, 47).

Tüm DA'lar PRL seviyelerini normale döndürmede, erkek ve kadınlarda üreme fonksiyonunu geri getirmede ve hastaların çoğunda adenom boyutunu azaltmada etkilidir (8). Ancak özellikle kabergolin ve bromokriptin ile ilgili yapılan geniş karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, kabergolinin hasta tolerabilitesi ve kullanım kolaylığı, PRL düzeyini düşürme oranları, gonadal fonksiyonların düzelmesine olan etkisi ve adenom boyutunda azalma oranları açısından üstünlüğü kanıtlanmıştır (65).

İlaça bağılı hiperprolaktinemisi olan hastalar için birincil tedavi ilacı kesmek veya alternatif bir ilaca geçmektir. DA tedavisi genellikle böyle durumlarda önerilmemektedir ancak DA ile tedavi uygulanması gerekiyorsa sadece dikkatli bir psikiyatrik danışmanlıktan sonra düşünölmelidir (8, 47, 65).

Medikal tedavide kullanılan ilaçların tipik doz rejimleri aşağıdaki gibidir:

Bromokriptin:

- Başlangıç dozu 0.625-1.25 mg/gün
- Haftada bir 1.25 mg artış yapılarak ortalama doz 2-3 x 2.5 mg/gün'den max doz 3x10 mg/güne kadar çıkılabilir.

Kabergolin:

- Başlangıç dozu 0.25-0.5 mg/hafta
- 4-6 haftada bir bakılan PRL düzeyine göre doz tedricen artırılır
- Maksimum doz 3 mg/haftaya kadar çıkılabilir
- Nadir vakalarda 11 mg/hafta gibi yüksek dozlar gerekebilir (3, 6, 8).

DA tedavisinin takibinde; ilaç başlandıktan bir ay sonra semptomlar sorgulanmalı ve serum PRL düzeyi ölçülmelidir. Genellikle semptomlar bir hafta içinde gerilemeye başlar. PRL düzeyinde azalma saptanırsa takibinde 3-6 ayda bir PRL düzeyi istenir. PRL düzeyinde düşme gözlenmezse, tedavi dozunda artışa gidilmelidir. Bromokriptin kullanan hastalarda maksimum doza rağmen yeterli yanıt alınamazsa veya yan etkilerinden ötürü ilaç tolere edilemezse kabergolin ile ilaç değişimi yapılmalıdır (5).

Mikroadenomlu hastalarda yılda bir, makroadenomlu hastalarda PRL düzeyinde istenen düşüş olmazsa ve görme alanı etkilendiyse 3-6 ay sonra hipofiz MRG istenmelidir. Ancak klinik ve laboratuvar olarak yanıt alınamayan hastalarda MRG daha erken istenebilir. Makroadenomlu hastalarda ve optik kiyazmaya yakın adenomu olanlarda 3-6 ayda bir görme alanı muayenesi yapılmalıdır (47, 53, 62, 71).

2.3.5.1.1. Tedaviyi Sonlandırma

DA kullanan hastalarda medikal tedavinin sonlandırılması için aşağıdaki kriterlerin sağlanması gereklidir;

- PRL düzeyinin normal olması
- Adenom boyutunda en az % 50 ve daha fazla küçülme sağlanması veya adenomun tamamen kaybolması

Medikal tedavi ile PRL düzeyleri, günler içinde düşmeye başlar ancak normal düzeye gelmesi birkaç ay sürebilir. Adenom boyutundaki azalma ise haftalar içerisinde ortaya çıkmaktadır, en fazla küçülme ilk 3 ayda gözlenir, ancak genel olarak 6-12 aya kadar uzayabilir, bu nedenle daha uzun bir tedavi süresi gerektirebilir (3).

Mikroadenomlarda, normoprolaktinemi sağlandıktan sonra en az 1-2 yıl daha tedaviye devam etmek gerekir. Takipte PRL düzeyi normalse ve görüntülemelerde adenom boyutunda istenen azalma sağlanmışsa ilaç dozu azaltılarak kesilebilir.

Makroadenomlarda ise, en az 2 yıl süreyle DA almış, normoprolaktinemi sağlanmış ve adenom boyutunda % 50'den fazla azalma sağlanmış ise; kavernoöz sinüs invazyonu olmayan, optik kiazmaya 5 mm'den daha uzak olan hastalarda tedavi kesilmesi yine doz azaltılarak denenebilir (3).

Medikal tedavi sonlandırıldıktan sonraki 5 yıllık süreçte tüm hastalar nüks açısından yakın izlenmelidir. Tedavi sonlandırılması sonrası mikroadenomlu hastalarda % 30, makroadenomlu hastalarda % 36 oranında nüks görülebilir.

Nüksü belirleyen en önemli parametreler başlangıç PRL düzeyi ve adenom boyutudur (72).

PRL düzeyi; ilk yıl üç ayda bir kez, daha sonra yılda bir kez bakılmalıdır. PRL düzeylerinde artış olması halinde MRG'nin tekrarlanması önerilir. Tedavi sonlandırılmasından sonra nüks gözlenen hastalarda tekrar görüntüleme yapılmalı ve uygun DA tedavisi tekrar başlanmalıdır (71).

2.3.5.1.2. Medikal Tedaviye Yanıtsızlık

DA tedavisine yanıtsızlık iki şekilde tanımlanır;

- İlaç intoleransı; ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle dozun etkin maksimum doza çıkılamaması veya farklı bir DA ajana geçilmesine rağmen yan etkilerin sürmesi olarak tanımlanır.
- İlaç direnci; ilacın maksimum dozda kullanılmasına rağmen (en az 3 ay süreyle bromokriptin 15 mg/gün, kabergolin 3 mg/hafta) PRL düzeylerinin normalize olmaması ve adenom boyutunda büyüme olması veya adenom boyutunda % 50'den daha az küçülme olması olarak tanımlanır (71, 73, 74).

Bromokriptine direnç gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir. Bromokriptine dirençli hastalarda ilaç değişimi (kabergoline geçiş) önerilmektedir (75, 76).

Kabergolinin, daha önce diğer DA'lara dirençli ve yanıt vermeyen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle; bir medikal rejime dirençli olan hastalarda, başka bir DA'ya yapılan değişiklik, PRL seviyelerinde iyileşmeye

yol açabilir. DA direncinde yer alan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; reseptör sayısı ve ligand afinitesi ile ilgili tümör hücreleri üzerindeki dopamin reseptörlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (75).

2.3.5.2. Cerrahi Tedavi

Prolaktinomada DA tedavisinin yüksek etkinliği göz önünde bulundurulduğunda; cerrahi, nadiren ilk tercih tedavi olarak uygulanır. En sık kullanılan cerrahi yöntemi transsfenoidal cerrahidir.

Mutlak endikasyonlar (8):

- Kitle basısına bağlı olarak gelişen nörolojik semptom varlığı
- Ani bilinç kaybı, ani görme bozukluğu ve baş ağrısı kliniği ile gelişen hemoraji ve hipofiz enfarktüsü-apopleksi
- Kistik prolaktinoma
- Dev makroadenom
- Sfenoid sinüs invazyonuna bağlı beyin omurilik sıvısı kaçağı

Göreceli endikasyonlar;

- DA tedavisine karşı toleranssızlık veya kontrendikasyonlar
- Medikal tedaviye rağmen sebat eden kiazmal kompresyon
- Medikal tedaviye rağmen adenom boyutunun artması

Cerrahi tedavide başarı oranları büyük ölçüde beyin cerrahının deneyimine bağlıdır. Başarı oranları mikroadenomlarda % 75-90'a ulaşır, ancak makroadenomlarda % 18-80 arasında değişken bir orana sahiptir (5, 7). Cerrahi

öncesi PRL düzeyinin 200 ng/mL üzerinde olduğu hastalarda cerrahi remisyon ihtimalinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (77). Cerrahi sonrası komplikasyonlar; sellülit, menenjit, abse, sinüzit, diabetes insipidus, panhipopituitarizm, pnömosefali, n. abducens ve n. oculomotorius felci ve optik sinir zedelenmesidir. Mikroadenom cerrahisine kıyasla, makroadenom cerrahisi sonrası panhipopituitarizm daha sık görülür. Transsfenoidal cerrahiyi takiben genel mortalite oranı % 0.5'in altındadır (78).

2.3.5.3. Radyoterapi

Prolaktinomada radyoterapi, medikal ve cerrahi tedaviye dirençli olgularda, cerrahi tedavi sonrası nüksleri azaltmak için veya malign prolaktinomalı olgularda kullanılabilir. Prolaktinoma diğer hipofiz adenomlarına kıyasla daha az radyosensitiftir. Radyoterapi ile hem adenom boyutunda küçülme hem de klinik bulgularda azalma amaçlanmaktadır ancak normoprolaktinemi hastaların ancak % 30'unda sağlanabilmektedir. PRL seviyesinin normale dönmesi medikal ve cerrahi tedaviye göre hem daha az sıklıkta hem de daha geç sürede oluşur, 20 yıla kadar uzayabilir (3). Özellikle kavernoöz sinüs invazyonu olan, mikrocerrahi ile çıkarılma olasılığı düşük ve venöz pleksus kanaması, internal karotid arter yaralanması, kranial sinir hasarı gibi komplikasyonların gelişebileceği durumlarda radyoterapi uygulanması önerilmektedir (79).

Radyoterapi konvansiyonel veya stereotaktik (gamma-knife) şeklinde uygulanabilir. Adenom 3 cm'den büyük ise konvansiyonel radyoterapi seçilir. Radyoterapi sonrası da bazen doza bağlı olarak; hipopituitarizm, optik sinir hasarı,

serebrovasküler olay, bilişsel işlev bozuklukları, sekonder kraniyal malignensi gelişimi gibi komplikasyonlar görülebilir. Gamma-knife stereotaktik radyocerrahi (GKSR) yöntemi hipofiz adenomları için minimal invaziv alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. GKSR, görüntü kılavuzluğu ile yapılan, tek bir prosedürde uygulanan ve oldukça etkin bir terapötik müdahale sağlar. Böyle bir yaklaşım, daha geniş bir alana daha uzun süreli uygulanan radyoterapi gerekliliğini azaltır (71, 79, 80).

2.4. MALİGN PROLAKTİNOMALAR

Hipofiz karsinomlarının insidansı son derece düşüktür. Metastaz gelişmedikçe benign (invaziv) prolaktinomaları malign prolaktinomalarından ayırmak çok zordur. Genel olarak malign prolaktinomalar; ilerleyici baş ağrısı veya kranial sinir sıkışması gibi bası semptomları ve DA tedavisine direnç gibi atipik klinik bulgular ile kendini gösterir. Ayrıca proliferatif ki-67 indeksi ve p53 immünoreaktivitesi gibi histolojik parametreler, hipofiz adenomlarının biyolojik davranışları ile ilişkilidir. Hipofiz karsinomlarının başlangıçta büyük ancak benign adenomların transformasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (7).

Metastatik hastalık tanısından sonra, tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Temozolomid en etkili kemoterapötik ajan olarak görülmektedir. Bazı hastalarda oktreotid ile tedavi de bir seçenektir. Eğer tolere edilirse, DA ajanlara devam edilmelidir (8, 52).

2.5. GEBELİK VE PROLAKTİNOMA

Normal gebelik sırasında E₂, laktotrof hücre hiperplazisine neden olarak PRL sentezini ve sekresyonunu artırır. Normal gebelikler boyunca, gebeliğin ikinci ayından itibaren hipofiz hacminde % 136'ya varan bir artış görülür. Doğumdan sonra hipofiz bezi, altı ay içinde normal boyutuna hızla geri döner.

Gebelikte prolaktinoma seyri konusunda iki ana sorun ortaya çıkmaktadır;

- Gebeliğin prolaktinoma gelişimi ve adenom boyutu üzerindeki etkisi
- DA tedavisinin fetal gelişim üzerindeki etkisi.

Tedavi almayan prolaktinomalı hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı anovulasyon ve infertilite nedeniyle gebelik sağlanması zordur, ancak DA tedavisi ile bu olumsuz faktörler geri döndürülebilir (55). DA tedavisi alırken gebelik saptanan hastalarda PRL takibi yapılmaz, çünkü gebelikte PRL değerleri fizyolojik olarak yüksek saptanır. Tedavi planı adenom boyutuna göre yapılmalıdır. Prolaktinomalı kadınlarda gebelik sırasında adenom boyutunda büyüme görülebilir. Büyüme riski mikroadenomlarda % 2.4 iken daha önce 1 yıldan uzun süreli DA tedavi, cerrahi yapılmış veya radyoterapi almış makroadenomlu gebelerde % 4.8, daha önce etkin bir tedavi almamış makroadenomlu gebelerde ise % 21 civarındadır (3).

Mikroadenomlu hastalarda gebelik boyunca adenomun büyüme riski % 2.4 olduğundan; gebelik saptandığında DA tedavisi kesilebilir. Baş ağrısı ve görme bozukluğu olmayan mikroadenomlu hastalarda rutin görme alanı muayenesi ve

MRG görüntülemesine gerek yoktur. Üç ayda bir görme bozukluğu ve baş ağrısı gibi bası semptomları sorgulanır. Bası semptomları gelişmesi durumunda hastalarda görme alanı muayenesi ve/veya gadolinyumsuz MRG çekilerek adenom boyutuna bakılmalıdır. Adenomda büyüme varsa DA tedavisi tekrar başlanmalı ve tercihen bromokriptin kullanılmalıdır. Bununla birlikte, persistan görme alanı defektleri transsfenoidal cerrahi gerektirebilir (81-83).

Makroadenomu olan gebelerde, adenomun parasellar/suprasellar yayılımı ve optik kiazma/sinirler ile ilişkisi dikkate alınarak, DA tedavisini devam etme veya kesme kararı bireysel olarak yapılmalıdır. Ayrıca, 1-3 ayda bir görme alanı muayenesi yapılmalı ve bası semptomları sorgulanmalı, ilerleyici veya yeni gelişen görme alanı kusurları saptanan hastalarda gadolinyumsuz MRG çekilerek adenom boyutuna bakılmalıdır. Eğer adenom boyutunda artış doğrulanırsa, DA tedavisi tercihen bromokriptin başlanmalıdır. Bromokriptin tedavisine cevap vermeyen ve bromokriptin tedavisine rağmen görme alanında ilerleyici bozulmaların belgelendiği hastalarda tercihen ikinci trimesterde transsfenoidal cerrahi uygulanmalıdır (7, 74, 82, 83).

Gebelik sonrası laktasyon döneminde olan hastalarda PRL düzeyi takibi yapılmamalıdır. Emzirme kesildikten üç ay sonra hipofiz MRG ile kontrol önerilir. Gereği halinde tekrar DA başlanması açısından değerlendirilmelidir (82).

Prolaktinoma tanısı konan kadınların çoğunda, fertilitiyi sağlamak için hiperprolaktinemi tedavisi gerekecektir. Bu nedenle, gebeliğin en azından ilk 3-4 haftası boyunca fetusun DA ajanlara maruz kalacağı düşünülmektedir. Ayrıca, tüm DA ajanların insanlarda plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Yapılan

çalışmalarda gebelerde bromokriptinin; kabergolin ve quinagolide göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (81-83).

2.6. MENOPOZ VE PROLAKTİNOMA

Hiperprolaktinemi genellikle reproduktif çağdaki genç kadınları etkiler ve insidansının yaşla birlikte azalığına dair kanıtlar vardır. Bu durum E₂ konsantrasyonunda azalma ve dolayısıyla laktotrofik hücre uyarılmasının engellenmesinden kaynaklanmaktadır (2, 22).

Prolaktinomalar nadiren postmenopozal dönemde tanı alır ve amenore, galaktore gibi klasik hiperprolaktinemiyle ilişkili semptomlar mevcut değildir. Postmenopozal dönemde tanı almış prolaktinomalar, genellikle büyük ve invaziv makroadenomlardır, bu da yüksek PRL seviyelerine yol açar. Kitle bası semptomlarına ek olarak hastalarda obezite, bozulmuş lipid metabolizması ve insülin direnci gelişebilir. Diğer bir problem ise artmış PRL seviyesinin kemik mineralizasyonu ve osteoblast proliferasyonu üzerindeki olumsuz etkisidir (2, 22)

Genel olarak menopoza, prolaktinomaların doğal seyri üzerinde yararlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Menopoza yaklaşan kadınlarda mikroadenomlarda, azalmış over aktivitesine paralel olarak PRL sekresyonu da azalma eğilimindedir (2, 22).

Mikroadenomu olan kadınlarda, menopoza geliştiğinde DA tedavisini kesmek mümkün olabilir, ancak hipofiz adenom boyutunun takibi için periyodik kontrol önerilmektedir. Menopoza sonrası tanı alan makroadenomlu kadınlarda kitle bası semptomları varlığında DA ile medikal tedavi önerilmelidir.

Hiperprolaktineminin klasik bulguları bulunmayan ve kitle etkisi olmayan mikroadenom veya makroadenomlar söz konusu olduğunda, tedavi verilmeden izlenebilir ancak adenom boyut artışını değerlendirmek üzere periyodik MRG ile takip yapılması önerilmektedir.

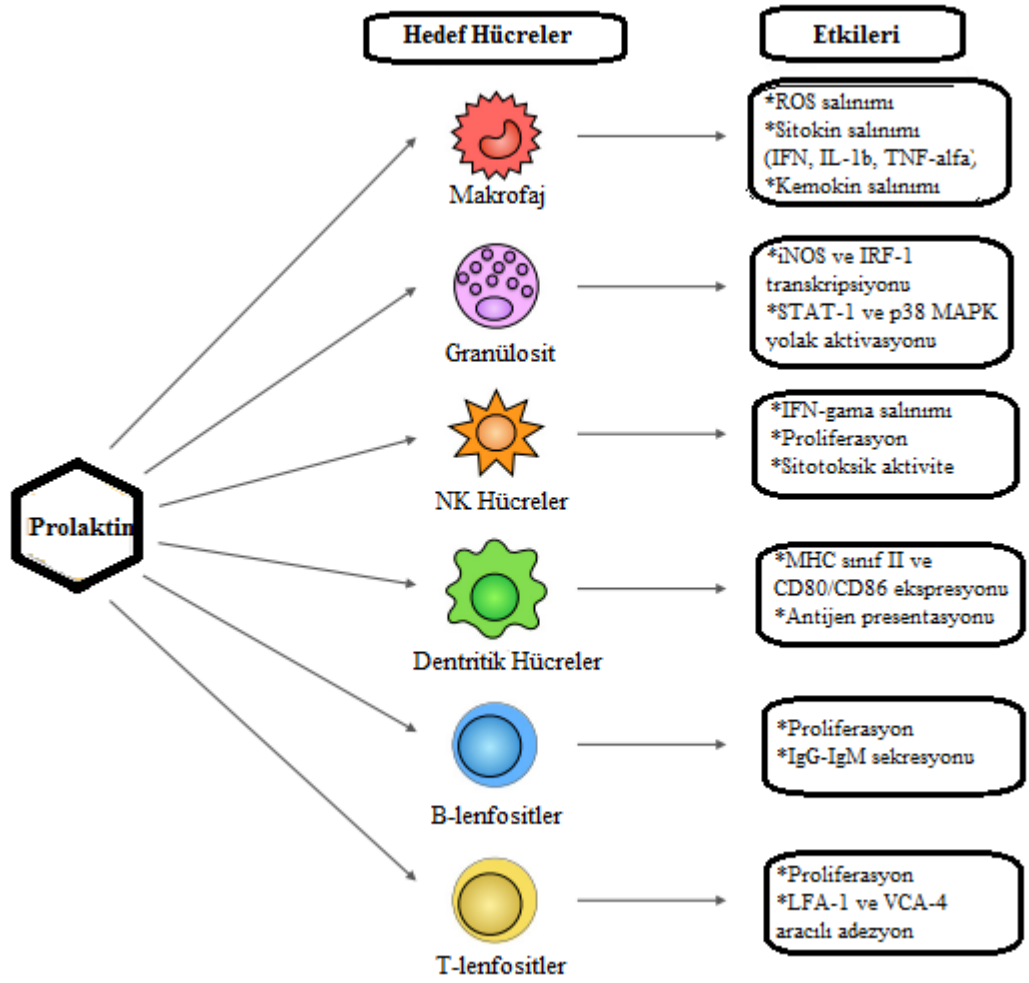
Düşük KMY ve/veya vertebra kırığı olan postmenopozal hiperprolaktinematik kadınlarda, hiperprolaktineminin sekonder osteoporozun bilinen bir nedeni olduğu düşünülürse tıbbi tedavi düşünülmelidir. Postmenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi tedavisinin KMY’da artışa yol açtığı kanıtlanmıştır (2, 5, 55).

2.7. HİPERPROLAKTİNEMİ VE OTOİMMÜNİTE

PRL, bir sitokin hormon olarak laktasyon ve gonadal işlevler üzerine olan birincil etkilerinin dışında, çeşitli organ ve dokularda otokrin ve parakrin etkiler göstererek; üreme, metabolizma, su ve elektrolit dengesi, büyüme ve gelişme, immün sistem modülasyonu ile ilgili işlevlere katılır. PRL’nin, otoreaktif B lenfositlerinin negatif seçimini spesifik olarak inhibe ederek immün sistemi uyarıcı etkisiyle otoimmüniteyi artırdığı öne sürülmektedir (12, 84).

PRLR, tip 1 sitokin/hematopoietik reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve monositler, lenfositler, makrofajlar, NK hücreler, granülositler ve timik epitelyal hücreler de dahil olmak üzere immün sistem hücreleri tarafından yaygın bir şekilde eksprese edilir (Şekil 3). Bu nedenle, PRL’nin reseptörüne bağlanması; immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, salgılanmasını ve hayatta kalmasını manipüle edecek olan sinyal yollarını aktive eder (12, 85) (86).

PRL seviyeleri ile B ve CD4-T lenfositlerinin sayısı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Hiperprolaktinemide; B hücresi klonal delesyonu bozulur, reseptör düzeni deregüle olur ve B hücrelerinin aktivasyonu için eşik değeri azalır, böylece oto-reaktivite artmış olur. PRL'nin, Th1 ve Th2 tipi sitokin üretimi üzerine etkileri vardır; IL-6 ve IFN- γ sekresyonunu artırır ve IL-2 seviyeleri üzerinde düzenleyici bir rol oynar (87, 88). Ayrıca, immunglobulin ve antikor üretimini artırır, majör histocompatibilite (MHC) kompleksi sınıf II'yi eksprese eden antijen sunan hücrelerin gelişimini uyarır ve CD86, CD80 ve CD40 co-stimülatör moleküllerin salınmasını uyarır (89).



Şekil 3. PRLR'nin eksprese edildiği immün sistem hücreleri ve etkileri (86)

ROS: Reaktif Oksijen Spesialleri, IRF-1: Interferon Regüle edici Faktör-1, STAT-1: Spesifik Transkripsiyon Faktörü-1, MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz, LFA-1: Lenfosit Fonksiyonu ilişkili Antijen-1, VCA-4: Verteks Komponenti ilişkili Antijen-4

Gebelik sırasında en belirleyici immünolojik adaptasyonlardan biri; Th1/Th17 proinflamatuvar yanıtından, Th2/T düzenleyici hücre (Treg) yanıtına doğru kaymadır. Bu da NK hücrelerin sitotoksitesini inhibe eder ve toleransını artırır. Bu nedenle, gebelik ve postpartum dönemde artan PRL düzeyleri ile ilişkili olarak, çeşitli otoimmün hastalıkların aktivitesinde farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (12, 90).

PRLR'nin, immun sistem hücreleri tarafından eksprese edilmesinin yol açtığı ve hiperprolaktinemide sıklığında artış olabileceği öne sürülen otoimmün hastalıklar; sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), primer Sjögren sendromu (pSS), sistemik skleroz (SS), psoriatik artrit (PsA) gibi sistemik otoimmün hastalıklar ve tip 1 DM, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, çölyak hastalığı, multipl skleroz (MS) gibi organa özgü otoimmün hastalıklardır (12).

2.7.1 Hiperprolaktinemi ve SLE

SLE, üreme çağındaki kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha sık görülür. Hafif ve orta şiddetteki hiperprolaktinemi, her iki cinsiyette de SLE hastalarının % 15-33'ünde gösterilmiştir (13). Monomerik PRL'nin (23 kDa) lupus aktivitesi ile ilişkili olduğu, makroprolaktini ifade eden PRL-anti-PRL immün komplekslerinin ise biyolojik olarak aktif olmayıp SLE hastalarında, hastalık aktivitesi üzerinde daha az etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (91). SLE hastalarında yapılan bir çalışmada, hiperprolaktineminin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve yüksek anti-dsDNA, anti-ssA, anti-ssB, anti-Sm ve anti-Rnp titreleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (92). SLE hastalarının serumunda anti-PRL antikorlarının varlığı, hastalık aktivitesinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (14). Ayrıca SLE'li hastalarda PRL ve özellikle anti-dsDNA otoantikor düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, komplikasyon riski (renal hasar, anemi, serozit) ile ilişkilendirilmiştir (14).

Hipofiz bezinden PRL sekresyonunu spesifik olarak inhibe eden DA olan bromokriptinin terapötik etkinliği, SLE olan hastalarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, PRL'nin SLE patogenezindeki rolünü anlamaya katkı sağlamıştır. PRL salgısının bromokriptinle inhibisyonunun, anti-dsDNA titrelerinde azalmaya yola açtığı ve hayvan modellerinde sağkalımı iyileştirdiği gözlenmiştir (93). Yine yapılan bazı çalışmalarda, hafif-orta şiddette aktif hastalığı olan SLE hastaları için bromokriptin tedavisinin, aktivite skorlarında anlamlı düzelme sağladığı gözlenmiştir (93). Diğer yandan yapılan bazı çalışmalarda ise; SLE'li hastalarda hipofiz bezinden PRL sekresyonunda bir değişiklik olmadığı, PRL artışının immün sistem hücreleri tarafından yapılan lokal üretime bağlı olduğu hipotezi öne sürülmüştür (94). PRL düzeyi ve SLE aktivitesi arasındaki korelasyon hakkındaki tartışmalı sonuçlar; çalışılan hasta gruplarının heterojenliği, SLE aktivitesini ölçmek için farklı indeks kullanımı, değişken hastalık süresi olan hastaların dahil edilmesi gibi çeşitli metodolojiler ile açıklanmıştır (94, 95).

Sonuç olarak; kanıtlar, SLE patogenezinde ve aktivitesinde PRL'nin rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir (12).

2.7.2. Hiperprolaktinemi ve RA

RA, tedavi edilmezse kıkırdak ve kemiğin progresif ve geri dönüşümsüz yıkımına yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır. PRL ve RA arasındaki ilişki, insan PRL geninin ve HLA bölgesinin yakın konumundan ortaya çıkmaktadır (12, 96).

Son alışmalarda RA'lı hastaların serum ve sinovyal sıvılarında PRL seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde sistemik veya immün sistem hücreleri tarafından lokal olarak salgılanan PRL'nin, hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12).

Fizyolojik bir durum olan gebelik ve emzirme ile ilişkili hiperprolaktineminin, RA'nın postpartum dönemde başlangıç, alevlenme veya nüks riskini artıracabileceği hipotezini destekleyen veriler vardır (97, 98).

2.7.3. Hiperprolaktinemi ve lyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklığın patogeneizde rol aldığı glutene duyarlı bir otoimmün enteropatidir. Serum PRL düzeyleri; hastalık aktivitesi, mukozal atrofi derecesi ve anti-transglutaminaz (anti-TG) antikorlarının serum konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yapılan bir çalışma, glutensiz bir diyeti takiben 6 ay sonra PRL seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir. Anti-TG antikorlarının azalmasıyla eşzamanlı olarak PRL'nin azalması, glutensiz diyet ve hormon seviyeleri ile doğrudan bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (12, 99, 100).

2.7.4. Hiperprolaktinemi ve SS

SS, mikrovasküler değişikliklerin gözlendiği, kollajen ve diğer matriks maddelerinin deri ve iç organlarda birikimi ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Sistemik sklerozlu hastaların % 13-59'unda yüksek PRL seviyeleri bildirilmiştir. Hormon düzeyleri ile cilt sklerozu, akciğer ve kardiyovasküler

tutulumun şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak, PRL'nin hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korele olduğu düşünülmektedir (12, 38, 96, 101).

Bu hastalıktaki PRL kaynaklarının, esas olarak artmış lenfositik sekresyon, antidepresanlar ve prokinetikler yoluyla gelişen ilaç indüksiyonu olduğuna inanılmaktadır (102).

2.7.5. Hiperprolaktinemi ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

OİTH başlıca Graves Hastalığı ve Hashimoto tiroiditini içerir (12). Diğer sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarda olduğu gibi OİTH'da PRL'nin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (11, 97, 103). Pelkonen ve ark.(104) hiperprolaktinemi ve OİTH arasındaki ilişkiyi ilk olarak ele almışlardır. Daha sonra, Ferrari ve ark.(105) tiroid otoantikor pozitifliğinin prevalansının prolaktinomali hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. O zamandan beri yapılan çalışmaların çoğu, hiperprolaktinemide OİTH sıklığının arttığını göstermiştir (106). Örnek verecek olursak; bir çalışmada prolaktinomali hastalarda otoimmün tiroidit (OİT) sıklığının % 29.9 (103); başka bir çalışmada % 13.4 (107) olduğu tespit edilmiştir, genel popülasyonla karşılaştırılmış ve prolaktinomada OİT sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Türkiye'de genel popülasyonda OİT (Hashimoto tiroiditi) % 3-15 sıklıkta görülmektedir (3) ve Türkiye'de prolaktinomali hastalarda OİT sıklığının ele alındığı çalışmalarda da kontrollere göre anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (106).

OİTH'da hem Th1 lenfosit profili (IFN- γ , IL-2 ve TNF- α) hem de Th2 lenfosit profili (IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10) otoimmünitenin indüklenmesinde rol oynar. PRL, hem Th1 hem de Th2 lenfositlerden sitokinlerin salınmasını uyarır (108).

IL-2 antijen sunumunda görev alan önemli bir sitokindir. IL-2 yolağının otoreaktif lenfositleri uyarak OİTH'na neden olduğu iddia edilmektedir. PRL, lenfositlerin yüzeyindeki ekspresyonunu uyarak IL-2'nin etkinliğini artırır, bu sayede de OİTH gelişimine katkıda bulunur. PRL ayrıca B-hücrelerinden antikor sekresyonu için gerekli olan Th2 lenfositlerini aktive ederek OİTH'da sıklıkla saptanan otoantikorlar olan anti-TPO ve anti-Tg salınmasına neden olur (15, 108, 109).

Hiperprolaktinemi, genetik olarak yatkın olan kişilerde Hashimoto tiroiditinin hipotiroidiye daha erken ve daha hızlı ilerlemesine neden olabilir. Prolaktinomali hastaların çoğunun üreme çağındaki kadınlar olduğu dikkate alındığında, gebelik sırasında tanı konmamış ve tedavi edilmemiş hipotiroidizmin fetal riskleri düşünülürse; OİTH'nın gebe kalmadan önce teşhis edilmesi çok önemlidir.

Çalışmalarda, hiperprolaktinemi için kullanılan DA tedavisinin OİTH üzerinde yararlı etkileri olup olmadığı araştırılmıştır, ancak sonuçlar tartışmalıdır. OİTH, tedavi edilmemiş hiperprolaktinemili ve naif prolaktinomali hastalarda DA ile tedavi edilen hiperprolaktinemili hastalara göre daha sık saptanmıştır (28, 110, 111). Benzer şekilde bazı çalışmalar bromokriptinle PRL sekresyonunun inhibe

edilmesinin SLE, RA, pSS gibi diğer otoimmün hastalıkların seyri üzerinde yararlı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (110, 112).

2.8. PROLAKTİNOMA VE YAŞAM KALİTESİ

Pitüiter adenomalı hastalarda, aşırı endojen hormon üretiminin tedaviyle normalize edilmesi ve hipopitüitarizmde optimal hormon replasman stratejilerine rağmen endokrin homeostaziste kalıcı kusurlar gelişebilir ve bu durum büyük ölçüde fizyolojik ve psikolojik bozukluklara ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilir (113-115). Yapılan çalışmalarda, akromegali ve Cushing hastalığında endojen hormon fazlalığının oluşturduğu klinik etkiler, nonfonksiyone de olsa hipofiz makroadenomlu hastalarda gelişen kitle etkisi semptomları ve hipopituitarizm, cerrahi ve radyoterapinin etkileri de dahil olmak üzere birçok faktör nedeniyle hastalarda yaşam kalitesinin etkilendiği gösterilmiştir. Prolaktinomalı hastalarda da benzer şekilde yaşam kalitesinin olumsuz etkilenebileceği düşünülmektedir (9, 113-116).

Prolaktinomada klinik sorunlar, temel olarak sekonder hipogonadizm ve kitle etkisi ile ilgili olduğundan, hem tanı hem de tedavi bu yönlerle odaklanmıştır. Prolaktinomalı hastaların iyilik hissi ve özellikle hiperprolaktinemi ve sekonder hipogonadizmin bu hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki oluşturabileceği göz ardı edilmemelidir ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi tedavi hedefleri arasında olmalıdır.

2.9. OTOİMMÜN HASTALIKLARDA BAFF VE APRIL'İN ROLÜ

B lenfosit stimülatörü (BLyS) olarak da adlandırılan BAFF (B cell activating factor), esas olarak monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş T lenfositleri tarafından eksprese edilen bir B lenfosit aktivasyon faktörüdür (17).

BAFF için üç reseptör tanımlanmıştır;

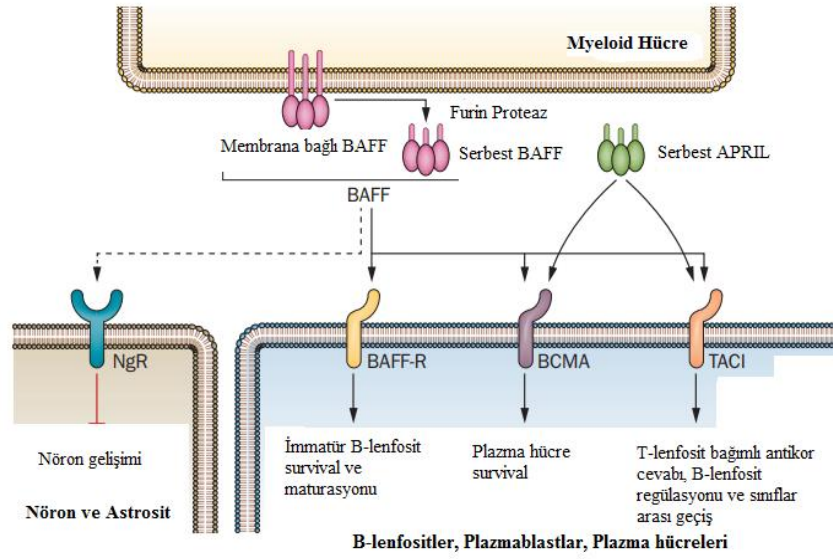
- BAFF-R (BAFF receptor)
- BCMA (B cell maturation antigen)
- TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cytophilin ligand interactor).

BAFF; bu reseptörler üzerinden B hücrelerinin hayatta kalma, farklılaşma, olgunlaşma, immünoglobulin sınıfları arasında geçiş ve antikor üretimi gibi fonksiyonları üzerinde düzenleyici rol oynar. BAFF-R esas olarak olgunlaşmamış B hücrelerinde ifade edilirken, TACI ve BCMA, sırasıyla olgunlaşmış bellek B hücreleri ve plazma hücrelerinde eksprese edilir (16, 17).

BAFF ile aynı yolak üzerinden etki gösteren; homolog bir faktör olan APRIL (a proliferation inducing ligand), BAFF ile heterotrimerler oluşturur ve BAFF aracılı B hücre aktivasyonunu artırır. BAFF ve APRIL, BCMA ve TACI ile etkileşime girebilir; oysa BAFF, BAFF-R için tek liganddır (Şekil-4) (16).

Hem BAFF hem de APRIL, B hücresi sağkalımını ve farklılaşmasını desteklese de, yukarıda tarif edildiği gibi, reseptörlerin çeşitlerine (BAFF-R, BCMA veya TACI) ve B hücrelerinin farklılaşma aşamasına göre karmaşık düzenleyici mekanizmalar vardır. B hücreleri üzerindeki etkisine ek olarak, son çalışmalar, BAFF'ın T hücresi aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını

da destekleyebileceğini göstermiştir. Bu etki mekanizmalarıyla BAFF ve APRIL'in, otoimmün hastalıkların patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir (16, 17, 117-119).



Şekil 4. BAFF ve APRIL'in reseptörleri ve fonksiyonları (16)

Birçok otoimmün hastalığın, BAFF/APRIL yolu dahil olmak üzere çeşitli patojenik yolları paylaştığı bilinmektedir. SLE, pSS, RA, immün trombositopeni (ITP), MS, SS, myeloperoksidaz anti-nötrofil sitoplazmik (ANCA) otoantikorla ilişkili böbrek vaskülit (sadece BAFF), myastenia gravis (sadece BAFF), graves hastalığı (sadece BAFF), otoimmün pankreatit (sadece BAFF) ve anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikor hastalığı olan hastalarda serum BAFF ve APRIL düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (117).

Otoimmün hastalıklarda artan BAFF ve APRIL düzeylerinin; hastalık şiddeti ve patojenik otoantikor seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu

durum, bu molekülleri terapötik hedefler olarak öne çıkarmaktadır (16, 17). Örneğin; SLE hastalarında artmış BAFF ve APRIL düzeylerinin, kısmen artmış IgG, IgM ve IgA düzeyleri ve daha yüksek anti-dsDNA antikor seviyeleri ile ilişkili olduğu ve serolojik belirleyiciler ile hastalık aktivasyonu arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde; seropozitif RA hastalarında serum BAFF düzeyleri romatoid faktörle (RF) pozitif korelasyon gösterirken, SS'de de BAFF düzeyi otoantikorların seviyesi ile koreledir (16, 17).

Bazı çalışmalarda serum BAFF ve APRIL düzeyleri ile otoimmün hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki rapor edilirken bazı çalışmalarda korelasyon saptanmaması; serum BAFF veya APRIL düzeylerinin SLE'de ve diğer otoimmün hastalıklarda bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda tartışmalara yol açmıştır (16, 118).

BAFF sisteminin B-lenfositler ve immün sistem üzerindeki rolü, sadece otoimmün hastalıklarda değil, aynı zamanda hematolojik ve lenfoid kanserler, enfeksiyonlar, transplantasyon/graft versus host hastalığı (GVHD), alerji ve yaygın değişken immün yetmezlik gibi diğer immünolojik alanlarda da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (117, 120).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 56 prolaktinomali kadın hasta ve 50 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Prolaktinomali hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri; menstrüel düzensizlik, galaktore, infertilite gibi sorunlarla başvurup yüksek PRL düzeyi olan ve bu yüksekliği açıklayacak hipofizer adenomu bulunması nedeniyle prolaktinoma tanısı almış; tedavi altında izlenen, tedavisiz takip edilen ve çeşitli nedenlerle tedavisiz kalan 18-60 yaş arası premenopozal kadın hastalar olarak belirlenmiştir. Gebelik, laktasyon dönemi, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve antidepresan, antipsikotik, oral kontraseptif kullanımı gibi nonpitüiter (sekonder) hiperprolaktinemiye neden olabilecek durumlar ve malignensi, kalp yetmezliği, nörolojik ve psikiyatrik hastalık bulunması dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri; genel sağlık kontrolü amacıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran kişiler ile hasta personeli ve yakınları arasından seçilen 18-60 yaş arası sağlıklı premenopozal kadınlar olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise; bilinen tiroid hastalığı, malignite, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, depresyon, otoimmün hastalık gibi ek sistemik hastalık olmaması, gebelik ve emzirme döneminde bulunmaması, oral kontraseptif, antidepresan, antipsikotik gibi ilaçlar kullanılmaması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik sayısı, sigara kullanımı, kullanılan ilaçlar ve geçmiş hastalık öyküleri kaydedilmiştir.

Prolaktinomalı hastaların tanı almasına hangi belirti ve bulguların yol açtığı sorgulanmış; hastalık süresi (yıl), tanı anındaki PRL düzeyi, takip sürecindeki en yüksek PRL düzeyi, tedavi durumu, tedavi süresi (ay), tedavide hangi ajanların hangi dozlarda kullanıldığı, adenom boyutu (mm) ve operasyon/gamma knife öyküleri kaydedilmiştir. Hastalar tedavi durumuna göre remisyonda olan ve olmayanlar olarak gruplandırılmış; tedavisiz takipte olan hastalar remisyonda olan gruba, tedavi altında olup düzenli takipte olan ve takibi çeşitli nedenlerle aksayıp tedavi ihtiyacı olmasına rağmen tedavisiz kalan hastalar remisyonda olmayan gruba dahil edilmiştir. Ayrıca hastalar, aktif tedavi alan ve almayan hastalar olarak da iki gruba ayrılmış; güncel tedavide ve geçmişte kullanılan ilaçlara yönelik doz ve süre sorgulaması yapılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda, hasta ve kontrol grubunda eşlik edebilecek otoimmün hastalık ve tiroid hastalığı ile ilgili belirti ve bulgular sorgulanmış; ayrıca ailede otoimmün hastalık ve guatr varlığı da sorgulamaya dahil edilmiştir.

Hasta grubunun tamamına ve kontrol grubundan 35 kişiye yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyini ölçmeye yönelik; SF-36 yaşam kalitesi ölçeği, beck depresyon ölçeği ve beck anksiyete ölçeği anketleri uygulanmıştır.

Tüm hasta ve kontrol grubuna uzman endokrinolog tarafından LOGIQ P6 renkli dopler ultrasonografi cihazıyla tiroid ultrasonografisi yapılmış;

katılımcıların tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, vaskülaritesi ve nodül varlığı değerlendirilmiştir. Tiroid volümü; her iki lobun longitudinal, transvers ve anteroposterior çaplarının ölçümü sonrası elipsoid formüle göre hesaplanmıştır (Longitudinal x Transvers x Anteroposterior x 0.524). Nodül varlığında boyut ve malignite riski değerlendirilmiş, riskli görülen nodüllerden tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) planlanmıştır; ancak 10 mm'den büyük ve ultrasonografik olarak malignite riski yüksek nodül bulunmaması nedeniyle hiçbir katılımcıya TİİAB yapılmamıştır.

Laboratuvar değerlendirmesinde; tüm prolaktinomali hastalarda ve kontrol grubundan 32 kişide güncel PRL, makroprolaktin recovery düzeyleri, vitamin B₁₂ düzeyi, menstrüel siklusun foliküler fazında FSH, LH, E₂ düzeyleri, otoimmün hastalık varlığı ile ilişkili belirteçler olan ANA, RF-IgM, anti-dsDNA, anti TG-IgA, anti-ssA varlığı ve artmış otoimmüniteyi destekleyebilecek BAFF ve APRIL düzeyleri incelenmiştir. Prolaktinomali hastaların ve kontrol grubunun tamamının tiroid fonksiyonlarını ve OİTH varlığını değerlendirmek için TSH, sT₃, sT₄, anti-TPO, anti-Tg düzeyleri incelenmiştir.

BAFF ve APRIL düzeyleri ile ANA, RF-IgM, anti-dsDNA, anti TG-IgA, anti-ssA antikorları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

- BAFF ölçüm yöntemi; ELISA (enzim linked immunosorbent assay) test sistemi ile kantitatif ölçüm esasına dayanır (eBioscience-Human BAFF Instant ELISA). Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir.

- APRIL ölçüm yöntemi; ELISA test sistemi ile kantitatif ölçüm esasına dayanır (eBioscience-Human APRIL Platinum ELISA). Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir.
- ANA ölçüm yöntemi; IgG sınıfı antikorların ELISA test sistemi ile kalitatif ölçümüne dayanır (ANA Detect; Orgentec-ORG 600). 0.515 altı değerler antikor negatifliğini, 0.515-0.764 arası değerler zayıf pozitifliği, 0.764 ve üzeri değerler antikor pozitifliğini ifade etmektedir; zayıf pozitiflik klinik olarak önem arz ettiğinden anlamlı kabul edilmiştir (121). SLE, pSS, SS ve birçok otoimmün hastalıkta saptanabilen otoantikordur (122).
- RF- IgM ölçüm yöntemi; IgM sınıfı antikorların ELISA test sistemi ile kantitatif ölçümüne dayanır (Orgentec-ORG 522M). 20 IU/mL'den küçük değerler antikor negatifliğini, 20 IU/mL ve üstü değerler antikor pozitifliğini ifade etmektedir. RA'da saptanan antikorlardandır (123).
- Anti-dsDNA ölçüm yöntemi; IgG sınıfı antikorların ELISA test sistemi ile kantitatif ölçümüne dayanır (Orgentec-ORG604). 20 IU/mL'den küçük değerler antikor negatifliğini, 20 IU/mL ve üstü değerler antikor pozitifliğini ifade etmektedir. SLE'de saptanan otoantikorlardandır (124).
- Anti-TG IgA ölçüm yöntemi; IgA sınıfı antikorların ELISA test sistemi ile kantitatif ölçümüne dayanır (Orgentec-ORG 540A). 10 IU/mL'den küçük değerler antikor negatifliğini, 10 IU/mL ve üstü

değerler antikor pozitifliğini ifade etmektedir. Çölyak hastalığında tarama testi olarak kullanılan otoantikordur (125).

- Anti-ssA ölçüm yöntemi; IgG sınıfı antikorların ELISA test sistemi ile kantitatif ölçümüne dayanır (Orgentec-ORG 508). 15 IU/mL'den küçük değerler antikor negatifliğini, 15-25 IU/mL arası değerler sınır değeri, 25 IU/mL ve üstü değerler antikor pozitifliğini ifade etmektedir. pSS'de sıklıkla saptanan otoantikorlardır (126).

Diğer hormonal ve biyokimyasal parametreler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

- PRL; ECLIA (elektrokemillüminesan immunabsorbsiyon) ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralığı 3.34-26.7 ng/mL'dir.
- Makroprolaktin recovery; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, <% 40 pozitif, % 40-60 gri zon, >% 60 negatif kabul edilmiştir.
- FSH; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları mid-foliküler faza göre 3.85-8.78 IU/L'dir.
- LH; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları mid-foliküler faza göre 2.12-10.89 IU/L'dir.
- E₂; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları mid-foliküler faza göre 25-115 pg/mL'dir.

- TSH; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 0.38-5.33 mIU/mL’dir.
- sT3; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 2.6-4.43 pg/mL’dir.
- sT4; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 0.61-1.12 ng/dL’dir.
- Anti-TPO; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 0-9 IU/mL’dir.
- Anti-Tg; ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 0-4 IU/mL’dir.
- Vitamin B₁₂ ECLIA ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiş, referans aralıkları 126.5-505 pg/mL’dir.

OİTH tanısı aşağıdaki iki parametre varlığında koyulmuştur;

- Tipik ultrasonografik değişiklikler; parankimde diffüz olarak ekojenitede azalma, parankim heterojenitesi, ve/veya vaskülarizasyonda azalma
- Tiroid otoantikor pozitifliği; anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği

VKİ; vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülüyle hesaplanmıştır.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 24074710 sayısıyla onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”

ile yapılacaklar hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olduklarına dair sözlü ve/veya yazılı olarak onam alınmıştır.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelenmiştir. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) değerleri; kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında T test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile incelenmiştir. BAFF ve APRIL düzeyleri persentiller ile dört çeyreğe ayrılmış ve belirtilen parametreler ile çeyrekler arasındaki ilişkiler ANOVA/ Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile hesaplanmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 56 prolaktinomali kadın hasta ve 50 kadın sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 106'ydı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Prolaktinomali hastaların yaş ortalaması 35.52 ± 9.00 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 34.84 ± 9.23 yıl olarak tespit edildi. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.70$). Prolaktinomali hastaların VKİ ortalaması 25.25 ± 4.11 , kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması 23.29 ± 3.67 bulundu. İki grubun VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.022$). Prolaktinomali hastaların VKİ ortalaması kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Prolaktinomali hastaların % 32.1'inde, kontrol grubunun ise % 8'inde OİT saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). Önceden varolan ve yeni tanı OİT açısından; hastaların % 23.2'sinde önceden bilinen OİT öyküsü varken kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde OİT öyküsü saptanmadı ($p<0.001$). Hastaların % 8.9'unda, kontrol grubunun % 8 'inde yeni tanı OİT tespit edildi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=1.00$).

Tablo 1. Prolaktinomali hastaların ve kontrol grubunun demografik verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırmaları

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=50)	p*
Yaş (yıl)	35.52 ± 9.00	34.84 ± 9.23	0.70
Boy (m)	1.63 ± 0.05	1.64 ± 0.06	0.29
Vücut Ağırlığı (kg)	67.04 ± 10.79	62.75 ± 10.24	0.06
VKİ	25.25 ± 4.11	23.29 ± 3.67	0.022
	n (%)	n (%)	
Bilinen OİT	13 (23.2)	-	<0.001
Yeni tanı OİT	5 (8.9)	4 (8)	1.00
OİT (bilinen+yeni tanı)	18 (32.1)	4 (8)	0.002
Hipotiroidi (Subklinik)	2 (3.6)	-	0.14
Primer hipotiroidi için LT ₄ tedavisi alan	13 (23.2)	-	<0.001
Hipertansiyon	1 (1.8)	-	1.00
Tip 2 DM	2 (3.6)	-	0.49
Otoimmün Olmayan Romatizmal Hastalık	3 (5.4)	-	0.24
Antihipertansif ilaç kullanımı	1 (1.8)	1 (2)	1.00
Oral Antidiabetik ilaç kullanımı	1 (1.8)	-	1.00
Sigara	12 (21.4)	5 (13.9)	0.36
Ailede Guatr Öyküsü	17 (30.4)	12 (33.3)	0.76

* T Test / Ki-kare/Fisher's Exact test

*Parametrik veriler mean ± SD olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda aşikar hipotiroidi saptanmamış olup; hastaların % 3.6'sında subklinik hipotiroidi saptandı. Kontrol grubunda subklinik hipotiroidi gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarında hipotiroidi görülme oranları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p=0.14$).

Hastaların % 35.7'si levotiroksin tedavisi alıyorken kontrol grubunda levotiroksin tedavisi alan yoktu. Hastaların % 23.2'si bilinen OİT nedeniyle; kalan % 12.5 hasta ise santral hipotiroidi ve tiroidektomi nedeniyle levotiroksin tedavisi alan hastalardı. Prolaktinomali hastalar ve kontrol grubunda yeni tespit edilen OİT vakalarının tamamı ötiroid olması nedeniyle levotiroksin ihtiyacı bulunmayan hastalardı.

Prolaktinomali hasta ve kontrol grubu arasında hipertansiyon, tip 2 DM, otoimmün olmayan romatizmal hastalık (3 hastada ankilozan spondilit mevcuttu) gibi kronik hastalık görülme oranları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde; antihipertansif, oral antidiabetik ve sigara kullanımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hastaların % 30.4'ünün birinci derece akrabalarında guatr bulunmakta, kontrol grubundaki bireylerin ise % 33.3'ünün birinci derece akrabalarında guatr bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarında birinci derece akrabalarında guatr olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.76$).

4.2. Prolaktinomalı Hastaların Klinik Özellikleri

Prolaktinomalı hastaların klinik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 2’de gösterilmiştir. Prolaktinomalı 56 hasta ele alındığında, hastaların ortalama hastalık süresi 7.07 ± 4.20 yıl, en kısa hastalık süresi 1 yıl iken en uzun ise 20 yıl (6 (1-20)) olarak tespit edildi. Hipofiz bezindeki adenom boyutu 8.05 ± 3.96 mm, en küçük boyuttaki adenom 2.5 mm en büyük adenom ise 20 mm’idi (7 (2.5 -20)). Hastaların % 67.9’u mikroadenoma, % 32.1’i makroadenoma sahipti.

Hastaların tanı esnasında bakılan PRL düzeyi 127 (61-10000) ng/mL’dir. 4 hastanın tanı anı PRL düzeyi bilgilerine ulaşılamadı. Bir hasta makroadenoma sahip olup tanı anı PRL düzeyi 10000 ng/mL’idi. Hastaların çalışmaya alındığı sırada bakılan güncel PRL düzeyleri ise 17.05 (0.30-98)’idi.

Hastaların % 57.1’inin aktif hastalığı olup tedavi altında takip edilmektedirler, % 28.6’sı uygun tedavi ile iyileşme sağlanmış remisyonda olan hastalardır. Hastaların % 14.3’ü ise remisyonda olmayıp; takiplerini aksatmaları, kendi isteğiyle tedaviyi bırakmaları gibi nedenlerden dolayı tedavi almayıp remisyonda olmayan hastalardır.

Remisyonda olmayıp aktif tedavi alan 32 hastanın tamamı kabergolin almaktaydı. Güncel tedavi olarak kabergolin kullanan hastaların ortalama tedavi süreleri 61.90 ± 47.74 aydır, ortalama tedavi dozu ise 1.52 ± 1.42 mg/hafta’dır. Kabergolin için kullanılmakta olan en düşük doz 0.5 mg/hafta olup, en yüksek kabergolin dozu ise 8 mg/hafta’dır. Şuan aktif tedavi almayıp geçmişte tedavi alan hastaların % 87.5’i kabergolin, % 8.3’ü bromokriptin, % 4.2’si ise farklı zamanlarda hem kabergolin hem de bromokriptin tedavisi alan hastalardır.

Tablo 2. Prolaktinomalı hastaların klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Prolaktinomalı hastalar (n=56)	Ortanca (Min-Max)
Hastalık Süresi (yıl)	6 (1-20)
Adenom Boyutu (mm)	7 (2.5 -20)
Kabergolin tedavi süresi (ay)	48 (1-240)
Kabergolin dozu (mg/hafta)	1 (0.5-8)
Bromokriptin tedavi süresi (ay)	27 (6-120)
Bromokriptin dozu (mg/gün)	2.5 (2.5-2.5)
Tanı Anı Prolaktin Düzeyi (ng/mL)	127 (61-10000)
Güncel Prolaktin Düzeyi (ng/mL)	17.05 (0.30-98)
	n (%)
Adenom Tipi	
Makroadenom	18 (32.1)
Mikroadenom	38 (67.9)
Remisyon durumu	
Remisyonunda olan (tedavi almayan)	16 (28.6)
Remisyonunda olmayan	
Remisyonunda olmayıp tedavi alan	32 (57.1)
Remisyonunda olmayıp tedavi almayan	8 (14.3)
Güncel tedavi	
Kabergolin	32 (100)
Bromokriptin	-
Geçmişte tedavi (şu an tedavi almayan)	
Kabergolin	21 (87.5)
Bromokriptin	2 (8.3)
Kabergolin+ Bromokriptin	1 (4.2)
Hipofiz Operasyon Öyküsü	9 (16.1)
Gamma Knife Öyküsü	2 (3.6)
OKS kullanımı	-
PKOS tanısı	1 (1.8)

Makroadenomu olan 18 hastanın 9'u (% 16.1) optik kiyazma basısı nedeniyle transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçirmiş olup, içlerinden 1 hastanın

rezidü adenomu olması nedeniyle 2 kez hipofiz operasyonu öyküsü mevcuttu. Aynı hastanın ikinci cerrahi sonrası da remisyon sağlanamaması nedeniyle gamma knife öyküsü de mevcuttu. Hastanın patoloji ve ki-67 indeksi bilgilerine ulaşılammıştır. Makroadenomu olan 2 (% 3.6) hastanın hipofiz operasyonu sonrası rezidü adenom nedeniyle gamma knife öyküsü mevcuttu.

Prolaktinomalı hastaların % 3.6'sında santral hipotiroidi mevcuttu. Bunun dışında hipopituitarizmi olan hasta yoktu. Bir hasta santral diabetes insipidus nedeniyle desmopressin kullanmaktaydı.

Hastaların % 35.7'sinin gebelik öyküsü olmayıp; 1 kez gebeliği olan hastalar % 21.4, 2 kez gebeliği olan hastalar % 28.6, 3 kez gebeliği olan hastalar % 12.5 ve 4 kez gebeliği olan hastalar % 1.8 sıklıktaydı. Başvuru esnasında OKS kullanan hasta olmayıp, tüm hastalar içinde yalnızca 1 hastanın PKOS öyküsü mevcuttu.

Prolaktinomalı hastaların tanı esnasındaki şikayetlerine ilişkin veriler Tablo 3'te gösterilmiştir. Başvuru şikayeti olarak amenore/oligomenoresi olan hastalarının oranı % 94.6, galaktore şikayeti olan hastaların oranı % 58.9 olup en sık başvuru şikayetlerini oluşturmaktaydı. Hirsutismus şikayeti olan hastaların oranı % 19.6, baş ağrısı şikayeti olan hastaların oranı % 33.9, görme bozukluğu şikayeti olan hastaların oranı da % 12.5'idi. Görme bozukluğu olan hastaların tamamı makroadenoma sahip ve görme alanı defekti olan hastalardı. İnfertilite nedeniyle araştırılırken prolaktinoma saptanan hasta oranı % 5.4'tü. Ayrıca hastaların biri kilo alma, biri de yüzde kızarma şikayeti nedeniyle araştırılırken prolaktinoma tanısı konmuştu.

Tablo 3. Prolaktinomali hastaların tanı esnasındaki başvuru şikayetlerine ilişkin dağılımlar

Başvuru Şikayetleri	Prolaktinomali Hastalar (n=56)
	n (%)
Amenore/Oligomenore	53 (94.6)
Galaktore	33 (58.9)
İnfertilite	3 (5.4)
Hirşutizm	11 (19.6)
Baş ağrısı	19 (33.9)
Görme bozukluğu	7 (12.5)

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Tiroid Ultrasonografi

Bulguları

Prolaktinomali hastalar ve kontrol grubuna ait laboratuvar bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Prolaktinomali hastaların ve kontrol grubunun menstrüel siklusun foliküler fazında bakılan FSH, LH, E₂ düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Prolaktinomali hastaların FSH düzeyi ortancası 5.8 (2.4-12.3) IU/mL, kontrol grubundaki bireylerin FSH düzeyi ortalancası 6.1 (2.1-16.4) IU/mL bulundu ($p=0.49$). Prolaktinomali hastaların LH düzeyi ortalancası 4.65 (0.80-13) IU/mL, kontrol grubundaki bireylerin LH düzeyi ortalancası 4.9 (0.79-22.3) IU/mL bulundu ($p=0.46$). Prolaktinomali hastaların E₂ düzeyi ortancası 60 (18-172) pg/mL kontrol grubundaki bireylerin E₂ düzeyi ortancası 68 (19-301) pg/mL bulundu ($p=0.19$).

Prolaktinomalı hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin vitamin B₁₂ düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda vitamin B₁₂ düzeyinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0.30). Prolaktinomalı hastaların vitamin B₁₂ düzeyi ortancası 205 (80-485) pg/mL olup, kontrol grubundaki bireylerin vitamin B₁₂ düzeyi ortancası 233 (78-920)'idi. Ancak iki grup arasında vitamin B₁₂ eksikliği değerlendirildiğinde; prolaktinomalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde vitamin B₁₂ eksikliğinin daha sık olduğu tespit edildi. Prolaktinomalı hastaların % 25.6'sında, kontrol grubunun ise % 9.1'inde vitamin B₁₂ eksikliği mevcuttu (p=0.016).

Otoimmün hastalık biyobelirteçleri olan otoantikörlerin varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında; ANA, RF-IgM, anti-dsDNA, anti-TG IgA, anti-ssA oranlarının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı tespit edilmedi (p>0.05). ANA pozitifliğinin (zayıf pozitiflik olan olgular da dahil edildi) hasta grubunda % 19.6, kontrol grubunda ise % 12.5 oranında bulunduğu gözlemlendi (p=0.50).

RF-IgM pozitifliğinin hasta grubunda % 5.4, kontrol grubunda ise % 3.1 oranında bulunduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (p=1.00). Anti-dsDNA ve anti-ssA pozitifliğinin (ara değer olan olgu olmadığı için dahil edilmedi) ise sadece hasta grubundan birer kişide olduğu (% 1.8), kontrol grubunda olmadığı tespit edildi (p=1.00). Anti-TG IgA'nın ise hem hasta hem de kontrol grubunda negatif olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. Prolaktinomalı hastalar ve kontrol grubuna ait laboratuvar bulguları

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=50)	p*
FSH (IU/L)	5.8 (2.4-12.3)	6.1 (2.1-16.4)	0.49
LH (IU/L)	4.65 (0.80-13)	4.9 (0.79-22.3)	0.46
E ₂ (pg/mL)	60 (18-172)	68 (19-301)	0.19
B ₁₂ (pg/mL)	205 (80-485)	233 (78-920)	0.30
BAFF (ng/mL)	0.32 (0.16-0.64)	0.32 (0.16-1.32)	0.94
APRIL (ng/mL)	5.05 (1.27-13.94)	4.13 (0.68-161.42)	0.63
	n (%)	n (%)	
B ₁₂ eksikliği	16 (25.6)	4 (9.1)	0.016
ANA pozitifliği	11 (19.6)	4 (12.5)	0.55
RF-IgM pozitifliği	3 (5.4)	1 (3.1)	1.00
Anti-dsDNA pozitifliği	1 (1.8)	-	1.00
Anti-TG-IgA pozitifliği	-	-	-
Anti-ssA pozitifliği	1 (1.8)	-	1.00
Anti-TPO pozitifliği	9 (16.1)	3 (6)	0.10
Anti-Tg pozitifliği	4 (7.1)	1 (2)	0.36
Herhangi bir otoantikor pozitifliği	21 (37.5)	9 (28.1)	0.25

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher's Exact test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Herhangi bir otoantikor (ANA, RF-IgM, anti-dsDNA, anti-TG IgA, anti-ssA, anti-TPO ve anti-Tg) pozitifliği hasta grubunda % 35.7 kontrol grubunda ise % 28.1 sıklıkta idi (p=0.25).

Otoimmün hastalık varlığını destekleyecek belirteçler olan BAFF ve APRIL düzeyleri değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubunda iki belirtecin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Prolaktinomalı hastaların BAFF düzeyi ortancası 0.32 (0.16-0.64) ng/mL, kontrol grubundaki bireylerin BAFF düzeyi ortancası 0.32 (0.16-1.32) ng/mL bulundu ($p=0.94$). Prolaktinomalı hastaların APRIL düzeyi ortancası 5.05 (1.27-13.94) ng/mL, kontrol grubundaki bireylerin APRIL düzeyi ortancası 4.13 (0.68-161.42) ng/mL bulundu ($p=0.63$).

Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroid ultrasonografi bulguları Tablo 5’te verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp ($p>0.05$), hasta grubunun yalnızca % 3.6’sında subklinik hipotiroidi olduğu, diğer hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin ötiroid olduğu saptandı. Tiroid fonksiyonları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Prolaktinomalı hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin tiroid otoantikorları olan anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri değerlendirildiğinde, prolaktinomalı hastaların anti-TPO düzeyi 0.6 (0.1-797) IU/mL, kontrol grubunun anti-TPO düzeyi 0.7 (0.1-203) IU/mL’idi; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.92$). Prolaktinomalı hastaların anti-Tg düzeyi 0.9 (0.1-214) IU/mL, kontrol grubunun anti-Tg düzeyi 0.9 (0.1-4.20) IU/mL’idi; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.23$). Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubundaki bireyler tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda % 19.6 oranında, kontrol grubunda ise % 8 oranında otoantikor pozitifliği mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.08$).

Tablo 5. Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografi bulguları

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=50)	p*
TSH (mIU/mL)	1.95 (0.39-5.40)	1.83 (0.52-4.89)	0.52
sT4 (ng/dL)	0.8 (0.59-1.12)	0.84 (0.60-1.19)	0.27
sT3 (IU/mL)	3.2 (0.3-4.3)	3.2 (2.6-4.1)	0.87
Anti-TPO (IU/mL)	0.6 (0.1-797)	0.7 (0.1-203)	0.92
Anti-Tg (IU/mL)	0.9 (0.1-214)	0.9 (0.1-4.20)	0.23
Tiroid Volümü (mL)	9.6 (5.9-25.7)	9.9 (4-22.39)	0.76
	n (%)	n (%)	
Tiroid Otoantikör Pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg)	11 (19.6)	4 (8)	0.08
Anti-TPO Pozitifliği	9 (16.1)	3 (6)	0.10
Anti-Tg Pozitifliği	4 (7.1)	1 (2)	0.36
Tiroid Parankim Heterojenitesi	20 (37.7)	11 (22)	0.08
Tiroid Parankim Ekojenitesinde Azalma	15 (28.3)	6 (12)	0.040
Tiroid Parankim Vaskülaritesinde Azalma	15 (28.3)	6 (12)	0.040
Tiroid Nodülü	10 (18.9)	5 (10)	0.20

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher's Exact test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Prolaktinomalı hastaların tiroid volümü 9.6 (5.9-25.7) mL, kontrol grubunun ise 9.9 (4-22.39) mL olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.76). Tiroid ultrasonografi bulguları değerlendirildiğinde ise;

tiroid parankim ekojenitesinin prolaktinomali hastaların % 28.3'ünde azaldığı, kontrol grubunda ise bu oranın % 12 olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu tespit edildi ($p=0.04$). Benzer şekilde tiroid parankim vaskülaritesinin prolaktinomali hastaların % 28.3'ünde azaldığı, kontrol grubunda ise bu oranın % 12 olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu tespit edildi ($p=0.04$). Tiroid nodülü varlığı prolaktinomali hastalarda % 18.9, kontrol grubunda ise % 10 oranındaydı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.20$).

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Otoimmün Hastalık İlişkili Verileri

Prolaktinomali 56 hastada ve kontrol grubuna dahil 36 kişide eşlik edebilecek otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulgu sorgulamasına ait veriler Tablo 6'da verilmiştir.

Hastaların % 28.6'sında, kontrol grubundaki bireylerin ise % 13.9'unda ekstremitelerde parestezi mevcuttu. Hasta ve kontrol gruplarında ekstremitelerde parestezi görülme oranları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p=0.10$).

Hasta ve kontrol gruplarında miyalji bulunma oranları arasında istatistiksel anlamda fark bulundu ($p=0.007$). Hastaların % 28.6'sında, kontrol grubundaki bireylerin ise % 5.6 'sında miyalji bulunmaktaydı. Benzer şekilde hasta grubunda artralji (% 30,4; $p=0.012$), ağız kuruluğu (% 16.1; $p=0.011$), unutkanlık (% 66.1; $p=0.005$), vertigo (% 26.8; $p=0.011$) ve denge kaybı (% 16.1; $p=0.010$) sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun cilt döküntüsü, göz kuruluğu, oral ve genital aft sorgulamalarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki hiç kimsede artrit mevcut değildi.

Tablo 6. Prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda otoimmün hastalık ilişkili sorgulama

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=36)	p*
	n (%)	n (%)	
Ekstremitelerde Parestezi	16 (28.6)	5 (13.9)	0.10
Miyalji	16 (28.6)	2 (5.6)	0.007
Artralji	17 (30.4)	3 (8.3)	0.012
Artrit	-	-	-
Cilt Döküntüsü	4 (7.1)	-	0.15
Ağız Kuruluğu	9 (16.1)	-	0.011
Göz Kuruluğu	7 (12.5)	1 (2.8)	0.14
Oral aft	9 (16.1)	2 (5.6)	0.19
Genital aft	1 (1.8)	-	1.00
Unutkanlık	37 (66.1)	13 (36.1)	0.005
Vertigo	15 (26.8)	2 (5.6)	0.011
Denge kaybı	9 (16.1)	1 (2.8)	0.010

*Ki-kare/Fisher's Exact test

Otoimmün hastalık belirteci olan otoantikorlardan herhangi bir tanesinin varlığında prolaktinomalı hastalarda otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulguların sorgulaması Tablo 7'de gösterilmiştir. Herhangi bir otoantikor pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulgularda istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda otoimmün hastalık ilişkili sorgulama

	Prolaktinoma+ Otoantikor (+) (n=21) n (%)	Prolaktinoma+ Otoantikor (-) (n=35) n (%)	p*
Ekstremitelerde Parestezi	5 (23.8)	11 (31.4)	0.54
Miyalji	5 (23.8)	11 (31.4)	0.54
Artralji	5 (23.8)	12 (34.3)	0.40
Artrit	-	-	-
Cilt Döküntüsü	1 (4.8)	3 (6.6)	1.00
Ağız Kuruluğu	2 (9.5)	7 (20)	0.45
Göz Kuruluğu	2 (9.5)	5 (14.3)	0.70
Oral aft	3 (14.3)	6 (17.1)	1.00
Genital aft	-	1 (2.9)	1.00
Unutkanlık	13 (61.9)	24 (68.6)	0.61
Vertigo	6 (28.6)	9 (25.7)	0.81
Denge kaybı	3 (14.3)	6 (17.1)	1.00

*Ki-kare/Fisher's Exact test

4.5. Prolaktinomalı Hastaların BAFF ve APRIL Düzeyleriyle İlgili Verileri

Prolaktinomalı hastaların klinik özellikleri ve bazı laboratuvar verilerinin BAFF düzeyleri ile olan ilişkisinin incelendiği veriler Tablo 8'de gösterilmiştir.

BAFF düzeyi için; 25. Persentil değeri = 0.268 ng/mL

50. Persentil değeri = 0.321 ng/mL

75. Persentil değeri = 0.374 ng/mL olarak bulunmuştur.

Bu persentillere göre BAFF düzeyleri 4 çeyreğe ayrılmıştır; 1. çeyrek (Q_1) < % 25 yani BAFF düzeyi 0.268 ng/mL'nin altında olan 16 hastayı, 2. çeyrek (Q_2)

% 25-% 50 yani BAFF düzeyi 0.268 – 0.321 ng/mL arasında olan 13 hastayı, 3. çeyrek (Q_3) % 50-% 75 yani BAFF düzeyi 0.321- 0.374 ng/mL arasında olan 12 hastayı, 4. çeyrek (Q_4) >% 75 yani BAFF düzeyi 0.321 ng/mL'nin üstünde olan 15 hastayı içermektedir.

Çeyreklere göre artan BAFF düzeyinin yaş ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi ($p=0.50$). BAFF düzeyi % 25 percentilin altında, % 25 - % 50 percentil arasında, % 50 - % 75 percentil arasında ve % 75 percentil değerinin üstünde olan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

BAFF düzeyi % 25 percentilin altında, % 25 - % 50 percentile arasında, % 50 - % 75 percentil arasında ve % 75 percentil değerinin üstünde olan hastaların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p=0.68$).

Benzer şekilde; BAFF düzeyi % 25 percentilin altında, % 25 - % 50 percentile arasında, % 50 - % 75 percentil arasında ve % 75 percentil değerinin üstünde olan hastaların hastalık süreleri, güncel tedavi süresi ve dozu, tanı anı PRL düzeyi, vitamin B₁₂ düzeyi, TSH sT4, sT4 ve tiroid otoantikor düzeyleri, tiroid volümü ve APRIL düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 8. Prolaktinomali hastaların BAFF persentil düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Q1 <%25 (n=16)	Q2 %25-%50 (n=13)	Q3 %50-%75 (n=12)	Q4 >%75 (n=15)	p*
Yaş (yıl)	37.06 ± 8.44	33.46 ± 10.02	33.42 ± 8.24	37.33 ± 9.42	0.50
VKİ	25.29 ± 3.79	25.00 ± 3.98	24.28 ± 4.81	26.21 ± 4.15	0.68
Hastalık Süresi (yıl)	4 (2-14)	6 (1-3)	7.5 (3-20)	9 (3-15)	0.17
Güncel tedavi süresi (ay)	48 (28-108)	46.5 (8-108)	63 (48-96)	84 (30-240)	0.16
Güncel tedavi dozu (mg/hafta)	1 (1-6)	1 (0.75-3)	0.87 (0.5-5)	1 (0.5-1.5)	0.36
Tanı anı prolaktin (ng/mL)	109 (67-217)	111 (76-10000)	202 (96-265)	129 (61-256)	0.07
B ₁₂ (pg/mL)	207.5 (80-477)	182 (109-393)	189 (90-389)	245 (105-485)	0.35
TSH (mIU/mL)	1.9 (0.4-5.4)	1.9 (0.49-2.5)	3.46 (0.9-5.4)	1.6 (0.39-3.5)	0.11
sT4 (ng/dL)	0.74 (0.59-1.1)	0.8 (0.68-1.09)	0.78 (0.63-1.12)	0.8 (0.64-1)	0.37
sT3 (pg/mL)	3.4 (2.9-4.3)	3.1 (2.69-3.7)	3.2 (0.3-3.7)	3.3 (2.66-4.3)	0.11
Anti-TPO (IU/mL)	1.35 (0.1-239)	0.4 (0.1-247)	0.45 (0.1-797)	0.6 (0.3-13.3)	0.31
Anti-Tg (IU/mL)	0.9 (0.1-214)	0.9 (0.1-2.1)	0.9 (0.1-115)	0.9 (0.1-1.30)	0.87
APRIL (ng/mL)	4.46 (1.49-7.13)	5.05 (1.87-5.75)	5.38 (1.27-13.79)	5.05 (2.01-13.94)	0.48
Tiroid volümü (mL)	9.82 (6-20.8)	9.5 (7.16-15.13)	8.6 (6.13-18.9)	9.82 (5.9-25.7)	0.76

*ANOVA/Kruskal Wallis Varyans Analizi

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max)

Prolaktinomalı hastaların klinik özellikleri ve bazı laboratuvar verilerinin APRIL düzeyleri ile olan ilişkisinin incelendiği veriler Tablo 9’da gösterilmiştir.

APRIL düzeyi için; 25. Persentil değeri = 3.422 ng/mL

50. Persentil değeri = 5.052 ng/mL

75. Persentil değeri = 5.551 ng/mL bulunmuştur.

Tablo 9. Prolaktinomalı hastaların APRIL persentil düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Q1 <%25 (n=16)	Q2 %25-%50 (n=14)	Q3 %50-%75 (n=12)	Q4 >%75 (n=14)	p*
Yaş (yıl)	33.44 ± 8.61	36.43 ± 9.68	37.25 ± 9.14	35.50 ± 9.16	0.70
VKİ	24.70 ± 4.23	26.19 ± 3.43	24.55 ± 3.19	25.54 ± 5.33	0.70
Hastalık Süresi (yıl)	5.5 (2-15)	6.5 (2-14)	7.5 (1-13)	6 (2-20)	0.88
Güncel tedavi süresi (ay)	48 (24-108)	84 (28-240)	54 (8-108)	48 (33-84)	0.14
Güncel tedavi dozu (mg/hafta)	1 (0.75-2)	1 (0.5-6)	1 (0.75-3)	1 (0.5-1.5)	0.56
Tanı anı prolaktin (ng/mL)	134.5(76-10000)	126.5(67-224)	109.5(61-241)	163 (70-265)	0.91
B ₁₂ (pg/mL)	194.5 (90-396)	299(99-477)	186 (80-485)	183 (87-340)	0.15
TSH (mIU/mL)	2.0 (0.49-5.39)	1.12 (0.39-4.5)	1.95 (1.1-5.4)	2.21 (0.4-3.7)	0.61
sT4 (ng/dL)	0.80 (0.64-1.03)	0.80 (0.59-1)	0.80 (0.7-1.09)	0.83 (0.63-1.12)	0.88
sT3 (pg/mL)	3.4 (2.66-4.3)	3.15 (2.7-4.1)	3.15 (0.3-4.3)	3.25 (2.7-3.7)	0.31
Anti-TPO (IU/mL)	1.35 (0.3-247)	0.6 (0.1-157.4)	0.5 (0.1-797)	0.45 (0.1-18)	0.08
Anti-Tg (IU/mL)	0.9 (0.1-115)	0.9 (0.1-2.10)	0.9 (0.2-4.2)	0.9 (0.1-214)	0.54
BAFF (ng/mL)	0.33 (0.16-0.55)	0.30 (0.19-0.6)	0.33 (0.25-0.64)	0.33 (0.22-0.41)	0.73
Tiroid volümü (mL)	9.77 (5.9-15)	8.85 (6-20.8)	9.59 (7.4-18.9)	9.83 (7.37-25.7)	0.79

*ANOVA/Kruskal Wallis Varyans Analizi

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Bu persentillere göre APRIL düzeyleri 4 çeyreğe ayrılmıştır; 1. çeyrek (Q_1) $< \% 25$ yani APRIL düzeyi 3.422 ng/mL'nin altında olan 16 hastayı, 2. çeyrek (Q_2) $\% 25$ - $\% 50$ yani APRIL düzeyi 3.422 – 5.052 ng/mL arasında olan 14 hastayı, 3. çeyrek (Q_3) $\% 50$ - $\% 75$ yani APRIL düzeyi 5.052 – 5.551 ng/mL arasında olan 12 hastayı, 4. çeyrek (Q_4) $> \% 75$ yani APRIL düzeyi 5.551 ng/mL'nin üstünde olan 14 hastayı içermektedir.

APRIL düzeyi $\% 25$ persentilin altında, $\% 25$ - $\% 50$ persentil arasında, $\% 50$ - $\% 75$ persentil arasında ve $\% 75$ persentil değerinin üstünde olan hastaların yaş, VKİ, hastalık süresi, güncel tedavi süresi ve dozu, tanı anı PRL düzeyi, vitamin B₁₂ düzeyi, TSH sT4, sT4 ve tiroid otoantikor düzeyleri, tiroid volümü ve BAFF düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.6. Yaşam Kalitesi, Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Prolaktinomalı hastaların ve kontrol grubunun yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Prolaktinomalı hastaların beck anksiyete ölçeği skoru 12 (0-43), kontrol grubunun ise 5 (2-12) olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Benzer şekilde beck depresyon ölçeği skorunun hasta grubunda daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edildi (10 (0-30) ve 7 (0-11); $p<0.001$).

Tablo 10. Prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=35)	p*
Beck Anksiyete Skoru	12 (0-43)	5 (2-12)	<0.001
Beck Depresyon Skoru	10 (0-30)	7 (0-11)	<0.001
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	90 (0-100)	95 (55-100)	0.08
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.86
Emosyonel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.60
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (20-90)	65 (15-85)	0.56
Ruhsal Sağlık	60 (24-96)	64 (24-80)	0.51
Sosyal İşlevsellik	87.5 (25-137.5)	75 (25-100)	0.040
Ağrı	77.5 (12.5-100)	77.5 (22.5-100)	0.36
Genel Sağlık Algısı	52.59±18.04	68.00±17.62	<0.001

* Mann Whitney U test/ T Test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ise sosyal işlevsellik skorunun prolaktinomalı hasta grubunda daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (87.5 (25-137.5) ve 75 (25-100); $p<0.040$). Genel sağlık algısının prolaktinomalı hasta grubunda daha düşük olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (52.59 ± 18.04 ve 68.00 ± 17.62 ; $p<0.001$).

Prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda anksiyete ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Prolaktinomalı hastalarda hafif-orta-şiddetli düzeyde anksiyete ve depresyon sıklığının kontrol grubuna göre daha sık olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 11. Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunda anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi

	Prolaktinoma (n=56)	Kontrol (n=35)	p*
	n (%)	n (%)	
Beck Anksiyete düzeyi			
Minimal	19 (33.9)	28 (80)	<0.001
Hafif	20 (35.7)	7 (20)	
Orta	11 (19.6)	-	
Şiddetli	6 (10.7)	-	
Beck Depresyon düzeyi			
Minimal	20 (35.7)	28 (80)	<0.001
Hafif	24 (42.9)	7 (20)	
Orta	11 (19.6)	-	
Şiddetli	1 (1.8)	-	

*Ki-kare/Fisher's Exact test

Tablo 12. Remisyonda olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi

	Remisyonda olan (n=16)	Remisyonda olmayan (n=40)	p*
Beck Anksiyete Skoru	10 (1-31)	12 (0-43)	0.74
Beck Depresyon Skoru	10 (3-28)	11 (0-30)	0.91
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	90 (0-100)	90 (0-100)	0.90
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.95
Emosyonel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.41
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (35-90)	60 (20-90)	0.69
Ruhsal Sağlık	62 (48-80)	60 (24-96)	0.61
Sosyal İşlevsellik	87.5 (50-137)	87.5 (25-137)	0.32
Ağrı Skoru	77.5 (45-100)	73.75 (12.5-100)	0.47
Genel Sağlık Algısı	52.37±19.15	53.12±15.48	0.89

* Mann Whitney U test/ T Test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Tablo 13. Aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi

	Aktif tedavi alan (n=32)	Aktif tedavi almayan (n=24)	p*
Beck Anksiyete Skoru	12 (0-43)	12.5 (1-31)	0.94
Beck Depresyon Skoru	11 (0-30)	10 (0-28)	0.93
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	90 (0-100)	90 (0-100)	0.75
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.95
Emosyonel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.51
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (20-90)	60 (35-90)	0.76
Ruhsal Sağlık	60 (24-96)	60 (24-84)	0.85
Sosyal İşlevsellik	81.25 (25-137.5)	87.5 (25-137.5)	0.14
Ağrı Skoru	77.5 (12.5-100)	73.75 (22.5-100)	0.67
Genel Sağlık Algısı	51.09±19.83	54.58±15.53	0.47

* Mann Whitney U test/ T Test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Remisyonda olan ve olmayan prolaktinomali hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 12); beck anksiyete ölçeği skorunun, beck depresyon ölçeği skorunun ve SF-36 yaşam kalitesi ölçek skorlarının iki grup arasında istatistiksel anlamda farklı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Benzer şekilde aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda da beck anksiyete ölçeği skorunun, beck depresyon ölçeği skorunun ve SF-36 yaşam kalitesi ölçek skorlarının iki grup arasında istatistiksel anlamda farklı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

4.7. OİT Varlığına göre Prolaktinomali Hastaların Verilerinin

Değerlendirilmesi

OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastaların bekl anksiyete, bekl depresyon ve SF-36 yaşam kalitesi ölçek skorlarının karşılaştırılması Tablo 14’te gösterilmiştir. Tüm skorlarda iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14. OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda yaşam kalitesinin karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ OİT (+) (n=18)	Prolaktinoma+ OİT (-) (n=38)	p*
Beck Anksiyete Skoru	14 (1-34)	9 (0-43)	0.08
Beck Depresyon Skoru	14 (0-28)	10 (0-30)	0.17
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	82.5 (0-100)	90 (0-100)	0.26
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.87
Emosyonel Rol Güçlüğü	66.7 (0-100)	100 (0-100)	0.06
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (35-85)	60 (20-90)	0.83
Ruhsal Sağlık	60 (40-84)	60 (24-96)	0.83
Sosyal İşlevsellik	81.2 (50-100)	87.5 (25-137)	0.39
Ağrı Skoru	73.7 (12.5-100)	77.5 (22.5-100)	0.79
Genel Sağlık Algısı	51.11 ± 17.02	53.29 ± 18.68	0.67

* Mann Whitney U test/ T Test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Tablo 15. OİT olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ OİT (+) (n=18)	Prolaktinoma+ OİT (-) (n=38)	p*
	n (%)	n (%)	
Beck Anksiyete düzeyi			0.21
Minimal	3 (16.7)	16 (42.1)	
Hafif	7 (38.9)	13 (34.2)	
Orta	5 (27.8)	6 (15.8)	
Şiddetli	3 (16.7)	3 (7.9)	
Beck Depresyon düzeyi			0.42
Minimal	4 (22.2)	16 (42.1)	
Hafif	10 (55.6)	14 (36.8)	
Orta	4 (22.2)	7 (18.4)	
Şiddetli	-	1 (2.6)	

*Ki-kare/Fisher's Exact test

OİT olan ve olmayan prolaktinomalı hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri minimal-hafif-orta-şiddetli olarak kategorize edilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 15). OİT olan % 38.9 hastanın hafif düzey anksiyetesi ve % 55.6 hastanın hafif düzey depresyonu mevcuttu, OİT olmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında OİT olan hasta grubunda oran daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.21$ ve $p=0.42$). OİT olmayan hasta grubunda anksiyete ve depresyon düzeyi sıklıkla minimal düzeyde (% 42.1 ve % 42.1) olmakla birlikte, OİT olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0.21$ ve $p=0.42$). Şiddetli anksiyete düzeyi OİT bulunan hasta grubunda % 16.7, bulunmayan grupta ise % 7.9 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.21$). Şiddetli depresyon düzeyi ise OİT olan grupta olmayıp, OİT olmayan grupta % 2.6'ydı ($p=0.42$).

OİT olan prolaktinomali hastalar ile OİT olmayan prolaktinomali hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırıldığı veriler Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ OİT (+) (n=18)	Prolaktinoma+ OİT (-) (n=38)	p*
Prolaktin güncel (ng/mL)	19 (1.8-98)	15.1 (0.3-88)	0.36
B ₁₂ (pg/mL)	157 (90-485)	234.5 (80-477)	0.15
BAFF (ng/mL)	0.33 (0.19-0.62)	0.32 (0.16-0.64)	0.93
APRIL (ng/mL)	4.16 (1.27-13.79)	5.05 (1.35-13.94)	0.51
Tiroid volümü (mL)	10.41 (5.9-20.8)	9.19 (6-25.7)	0.046
	n (%)	n (%)	
B12 Eksikliği	8 (44.4)	8 (21.1)	0.07
ANA	5 (27.8)	6 (15.8)	0.30
RF-IgM	1 (5.6)	2 (5.3)	1.00
Anti-dsDNA	1 (5.6)	-	0.32
Anti-TG IgA	-	-	-
Anti-ssA	1 (5.6)	-	0.321

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher’s Exact test

*Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda güncel PRL düzeyi, BAFF ve APRIL düzeyleri benzer bulundu (p=0.93 ve p=0.51). Vitamin B₁₂ düzeyinin OİT olmayan prolaktinomali hastalarda daha yüksek olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı tespit edildi (p=0.15). Benzer şekilde vitamin B₁₂ eksikliğinin OİT olan grupta % 44.4 olup daha yüksek bir oranda olduğu, diğer grupta % 21.1 olduğu saptanmış ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı tespit edildi (p=0.07).

OİT olan prolaktinomali hastalarda tiroid volümü 10.41 (5.9-20.8) mL ve OİT olmayan prolaktinomali hastalarda ise 9.19 (6-25.7) mL olup; iki grup arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi, OİT olan grupta tiroid volümü ortalaması daha yüksek saptandı ($p=0.046$).

OİT olan grupta ANA pozitifliğinin % 27.8, RF-IgM pozitifliğinin % 5.6, anti-dsDNA pozitifliğinin % 5.6, anti-ssA pozitifliğinin % 5.6 oranında saptandığı ve bu oranların OİT olmayan gruba göre daha yüksek oranda olduğu saptandı; ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

4.8. Tiroid Otoantikor Pozitifliği Olan Prolaktinomali Hastalar

Tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) olan ve olmayan prolaktinomali hastaların hastalık ilişkili klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 17 ve Tablo 18’de verilmiştir.

Tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastalar ile olmayan prolaktinomali hastalar karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, hastalık süresi, adenom boyutu, tedavi süresi ve dozunun iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi ($p>0.05$). Tiroid otoantikor negatif olan grupta prolaktinoma tanısı konulduğu zamanki PRL değerinin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.004$).

Tablo 17. Tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda klinik özellikler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Tiroid Otoantikor pozitif Prolaktinoma (n=11)	Tiroid Otoantikor negatif Prolaktinoma (n=45)	p*
Yaş (yıl)	42 (28-47)	32 (21-45)	0.18
VKİ	25.5 (20.5-32.04)	25 (18.4-36.4)	0.71
Hastalık Süresi (yıl)	9 (2-14)	6 (1-20)	0.59
Adenom Boyutu (mm)	7 (3-12)	7 (2.5-20)	0.30
Güncel tedavi süre (kabergolin-ay)	78 (33-120)	51 (8-240)	0.40
Güncel tedavi dozu (kabergolin-mg/hafta)	1 (0.5-1)	1 (0.5-6)	0.40
Tanıda Prolaktin (ng/mL)	96 (67-10000)	166.5 (61-198)	0.004
BAFF (ng/mL)	0.30 (0.22-0.43)	0.34 (0.16-0.64)	0.19
APRIL (ng/mL)	3.72 (1.27-7.13)	5.05 (1.35-13.94)	0.34
B ₁₂ (pg/mL)	151 (90-269)	232 (80-485)	0.044
Tiroid Volümü (mL)	12.1 (7.85-20.8)	9.2 (5.9-25.7)	0.001
	n (%)	n (%)	
Remisyon durumu			
Remisyonda olan	4 (36.4)	12 (26.7)	0.71
Remisyonda olmayan	7 (63.6)	33 (73.3)	
B ₁₂ eksikliği	5 (45.5)	11 (24.4)	0.26

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher's Exact test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomalı hastaların vitamin B₁₂ düzeyi 151 (90-269) pg/mL olup, tiroid otoantikor negatif olan prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ düzeyi 232 (80-485) pg/mL idi. Tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomalı hastaların vitamin B₁₂ düzeyi ortalaması daha düşük olup; iki grup arasında istatistiksel anlamda fark mevcuttu (p=0.044). Vitamin B₁₂ eksikliği açısından bakacak olursak; tiroid otoantikor pozitifliği olan

grupta % 45.5 oranında, tiroid otoantikor negatif olan grupta ise % 24.4 oranında eksiklik söz konusuydu, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi ($p=0.26$).

Tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastaların tiroid volümünün, negatif olan prolaktinomali hastalara göre daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamda fark gösterdiği tespit edildi (12.1 (7.85-20.8) ve 9.2 (5.9-25.7) mL; $p=0.001$).

BAFF ve APRIL düzeylerinin tiroid otoantikor pozitifliği olan ve olmayan hasta gruplarında istatistiksel anlamda fark göstermediği gözlemlendi (BAFF 0.30 (0.22-0.43) ve 0.34 (0.16-0.64) ng/mL; $p=0.19$, APRIL 3.72 (1.27-7.13) ve 5.05 (1.35-13.94) ng/mL; $p=0.34$).

Tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastalarda beck anksiyete ölçeği skoru 16 (10-34), tiroid otoantikor negatif olan prolaktinomali hastalarda ise 9 (0-43) olup, iki grup arasında istatistiksel anlamda fark gözlemlendi ($p=0.01$). Benzer şekilde; beck depresyon ölçeği skoru ilk grupta 17 (9-28) ve ikinci grupta 10 (0-30) olup iki grup arasında istatistiksel anlamda fark mevcuttu ($p=0.002$).

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ise sadece emosyonel rol güclüğü açısından tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastaların skor ortalamasının daha düşük olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olduğu gözlemlendi (33.3 (0-100) ve 100 (0-100); $p=0.024$).

Tablo 18. Tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve/veya anti-Tg) olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

	Tiroid Otoantikor pozitif Prolaktinoma (n=11)	Tiroid Otoantikor negatif Prolaktinoma (n=45)	p*
Beck Anksiyete Skoru	16 (10-34)	9 (0-43)	0.010
Beck Depresyon Skoru	17 (9-28)	10 (0-30)	0.002
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	80 (0-100)	90 (0-100)	0.09
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (25-100)	100 (0-100)	0.80
Emosyonel Rol Güçlüğü	33.3 (0-100)	100 (0-100)	0.024
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (40-70)	60 (20-90)	0.90
Ruhsal Sağlık	60 (40-76)	60 (24-96)	0.67
Sosyal İşlevsellik	75 (50-100)	87.5 (25-137.5)	0.26
Ağrı Skoru	57.5 (12.5-100)	77.5 (22.5-100)	0.26
Genel Sağlık Algısı	51.82±13.09	52.78±19.17	0.98

* Mann Whitney U test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

4.9. Prolaktinomalı Hastaların Otoimmün Hastalık İlişkili Otoantikor

Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Otoimmün hastalık belirteçleri olan ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg otoantikorlarının herhangi bir tanesinin varlığında prolaktinomalı hastalarda klinik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiştir.

Herhangi bir otoantikor pozitifliği olan prolaktinomalı hastalar ile olmayan prolaktinomalı hastalar karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, hastalık süresi, tedavi süresi ve dozu, adenom boyutu, tanı anı PRL düzeyi ve remisyon durumunun iki grup arasında istatistiksel anlamda fark göstermediği saptandı ($p>0.05$).

Tablo 19. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ Otoantikor(+) (n=21)	Prolaktinoma+ Otoantikor(-) (n=35)	p*
Yaş (yıl)	38.05 ± 7.55	34.00 ± 9.55	0.10
VKİ	25.76 ± 4.21	24.95 ± 4.07	0.47
Hastalık Süresi (yıl)	7 (2-14)	6 (1-20)	0.74
Adenom Boyutu (mm)	8 (3-14)	7 (2.5-20)	0.58
Güncel tedavi süresi (kabergolin-ay)	63 (33-120)	48 (8-240)	0.34
Güncel tedavi dozu (kabergolin-mg/hafta)	1 (0.5-1)	1 (0.5-6)	0.70
Tanıda prolaktin (ng/mL)	104 (61-265)	177 (76-10000)	0.12
	n (%)	n (%)	
Remisyon durumu			
Remisyonunda olan	7 (33.3)	9 (25.7)	0.54
Remisyonunda olmayan	14 (66.7)	26 (74.3)	

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher's Exact test/t test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Benzer şekilde herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı

hastaların anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının karşılaştırılması Tablo 20’de gösterilmiştir.

Herhangi bir otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastalar ile olmayan prolaktinomali hastalar arasında beck anksiyete skoru, beck depresyon skoru ve SF-36 yaşam kalitesi ölçek skorlarının istatistiksel anlamda farkı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 20. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ Otoantikor(+) (n=21)	Prolaktinoma+ Otoantikor(-) (n=35)	p*
Beck Anksiyete Skoru	15 (0-34)	9 (1-43)	0.07
Beck Depresyon Skoru	14 (0-28)	10 (0-30)	0.41
SF-36 Skoru			
Fiziksel Fonksiyon	80 (0-100)	95 (0-100)	0.15
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	100 (0-100)	0.84
Emosyonel Rol Güçlüğü	66.7 (0-100)	100 (0-100)	0.12
Enerji/Canlılık/Vitalite	60 (25-90)	60 (20-90)	0.91
Ruhsal Sağlık	60 (24-84)	60 (24-96)	0.72
Sosyal İşlevsellik	87.5 (50-100)	87.5 (25-137.5)	0.54
Ağrı Skoru	67.5 (12.5-100)	77.5 (22.5-100)	0.41
Genel Sağlık Algısı	52.86±16.25	52.43±19.26	0.93

* Mann Whitney U test/T test

*Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Herhangi bir otoantikor pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastaların BAFF ve APRIL düzeylerinin karşılaştırıldığı veriler Tablo 21’de

verilmiştir. Herhangi bir otoantikor pozitifliği olan prolaktinomalı hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında BAFF ve APRIL düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı tespit edildi (BAFF için 0.30 (0.19-0.58) ve 0.32 (0.16-0.64) ng/mL; $p=0.53$, APRIL için 3.99 (1.87-7.13) ve 5.05 (1.35-13.94) ng/mL; $p=0.67$).

Tablo 21. Herhangi bir otoantikor (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, anti-TG IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda BAFF ve APRIL düzeylerinin karşılaştırılması

	Prolaktinoma+ Otoantikor(+) (n=21)	Prolaktinoma+ Otoantikor(-) (n=35)	p*
BAFF (ng/mL)	0.30 (0.19-0.58)	0.32 (0.16-0.64)	0.53
APRIL (ng/mL)	3.99 (1.87-7.13)	5.05 (1.35-13.94)	0.67

* Mann Whitney U test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

4.10. Prolaktinomalı Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Remisyonda olan prolaktinomalı hastalar ile remisyonda olmayan prolaktinomalı hastaların laboratuvar bulguları açısından değerlendirmeleri Tablo 22’de verilmiştir.

Vitamin B₁₂ düzeyinin remisyonda olan grupta daha yüksek olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı bulundu (241 (90-485) ve 194.5 (80-477) pg/mL; $p=0.32$). Benzer şekilde vitamin B₁₂ eksikliğinin remisyonda olan grupta % 18.8; remisyonda olmayan grupta % 32.5 olup;

remisyonda olmayan grupta daha sık olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı görüldü (p=0.35).

Tablo 22. Remisyonda olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Remisyonda olan (n=16)	Remisyonda olmayan (n=40)	p*
BAFF (ng/mL)	0.34 (0.19-0.64)	0.32 (0.16-0.60)	0.72
APRIL (ng/mL)	4.79 (1.27-6.83)	5.05 (1.35-13.94)	0.71
B ₁₂ (pg/mL)	241 (90-485)	194.5 (80-477)	0.32
TSH (mIU/mL)	2 (0.8-5.4)	1.9 (0.39-5.39)	0.99
sT4 (ng/dL)	0.8 (0.7-1.12)	0.8 (0.59-1.09)	0.46
sT3(pg/mL)	3.35 (2.8-4.3)	3.2 (0.3-4.1)	0.17
Anti-TPO (IU/mL)	1.2 (0.2-797)	0.55 (0.1-247)	0.12
Anti-Tg (IU/mL)	0.9 (0.1-115)	0.9 (0.1-214)	0.24
Tiroid volümü (mL)	8.77 (6-20.8)	9.75 (5.9-25.7)	0.21
	n (%)	n (%)	
B ₁₂ Eksikliği	3 (18.8)	13 (32.5)	0.35
Tiroid Otoantikor Pozitifliği	4 (25)	7 (17.5)	0.71

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher's Exact test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Remisyonda olan ve olmayan grupta TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinin benzer olduğu tespit edildi (p>0.05). Anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin iki grup arasında istatistiksel anlamda fark göstermediği; tiroid otoantikor pozitifliğinin her iki grupta benzer sıklıkta olduğu tespit edildi (p=0.12 ve p=0.24). Tiroid volümünün remisyonda olan grupta 8.77 (6-20.8) mL; remisyonda olmayan grupta 9.75 (5.9-25.7) mL olup iki grup arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı (p=0.21).

Remisyonunda olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda BAFF ve APRIL düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktu (BAFF için 0.34 (0.19-0.64) ve 0.32 (0.16-0.60) ng/mL; $p=0.72$, APRIL için 4.79 (1.27-6.83) ve 5.05 (1.35-13.94) ng/mL; $p=0.71$).

Prolaktinomali hastaların tedavi durumuna göre laboratuvar özellikleri Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Aktif Tedavi Alan (n=32)	Aktif Tedavi Almayan (n=24)	p*
BAFF (ng/mL)	0.32 (0.16-0.60)	0.33 (0.19-0.64)	0.80
APRIL (ng/mL)	5.01 (1.35-13.94)	5.05 (1.27-6.83)	0.95
B ₁₂ (pg/mL)	189 (105-477)	234 (80-485)	0.49
TSH (mIU/mL)	1.67 (0.39-5.39)	2.21 (0.8-5.4)	0.11
sT4 (ng/dL)	0.8 (0.63-1.09)	0.8 (0.59-1.12)	0.46
sT3(pg/mL)	3.2 (0.3-3.8)	0.3 (2.66-4.3)	0.27
Anti-TPO (IU/mL)	0.6 (0.1-247)	0.65 (0.1-797)	0.81
Anti-Tg (IU/mL)	0.9 (0.1-214)	0.9 (0.1-115)	0.41
Tiroid volümü (mL)	9.6 (5.9-25.7)	9.14 (6-20.8)	0.52
	n (%)	n (%)	
Tiroid Otoantikör Pozitifliği	6 (18.8)	5 (20.8)	1.00
B12 Eksikliği	11 (34.4)	5 (20.8)	0.26

* Mann Whitney U test/Ki-kare/Fisher’s Exact test

* Nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir

Aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda BAFF ve APRIL düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark yoktu (BAFF için 0.32 (0.16-0.60) ve

0.33 (0.19-0.64) ng/mL; $p=0.80$, APRIL için 5.01 (1.35-13.94) ve 5.05 (1.27-6.83) ng/mL; $p=0.95$).

Benzer şekilde aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalar arasında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeyleri, B₁₂ vitamin düzeyleri ve eksikliği, tiroid volümü açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ayrıca remisyonda olan/olmayan prolaktinomali hastalar, aktif tedavi alan/almayan prolaktinomali hastalar ve adenom boyutuna göre mikroadenomu/makroadenomu olan prolaktinomali hastalarda; OİT sıklığı, tiroid fonksiyonları, levotiroksin kullanımı ve tiroid nodülü sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tiroid nodülü olan prolaktinomali hastalarda tiroid volümünün nodülü olmayan hastalara göre daha fazla olduğu ve istatistiksel anlamda iki grup arasında fark olduğu saptandı (11.2 (8.5-18.9) ve 9.2 (5.9-25.7) mL; $p<0.05$).

Tiroid nodülü olan ve olmayan prolaktinomali hastalarda güncel PRL düzeyi, BAFF ve APRIL düzeyleri, vitamin B₁₂ düzeyi benzer saptandı ($p>0.05$). Vitamin B₁₂ eksikliği ve otoantikör pozitifliği değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

4.11. Korelasyon Analizleri

Prolaktinomalı hastalarda tedavi süresi ile anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Prolaktinomalı hastaların tedavi süresi ile yaşam kalitesi ölçeklerinin korelasyon analizleri

	Güncel tedavi süresi (ay)	
	r*	P
Beck Anksiyete Skoru	-0.341	0.010
Beck Depresyon Skoru	-0.358	0.007
SF-36		
Fiziksel Fonksiyon	0.143	0.29
Fiziksel Rol Güçlüğü	0.325	0.015
Emosyonel Rol Güçlüğü	0.330	0.013
Enerji/Canlılık/Vitalite	0.379	0.004
Ruhsal Sağlık	0.401	0.002
Sosyal İşlevsellik	0.359	0.007
Ağrı Skoru	0.297	0.026
Genel Sağlık Algısı	0.162	0.37

* Spearman's Korelasyon Katsayısı

Prolaktinomalı hastalarda tedavi süresi ile beck anksiyete ve beck depresyon puanları arasında negatif korelasyon saptandı; tedavi süresi uzadıkça anksiyete ve depresyon puanları azalmaktaydı ($p=0.01$ ve $p=0.007$). Prolaktinomalı hastalarda tedavi süresi ile SF-36 yaşam kalitesi ölçek parametrelerinden olan fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/vitalite, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve ağrı puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hastaların tedavi süreleri ile fiziksel

fonksiyon ve genel sağlık algısı puanları arasında ise korelasyon saptanmadı (p=0.29 ve p=0.37).

BAFF ve APRIL düzeyleri ile prolaktinomalı hastaların yaşı, VKİ, hastalık süresi, tedavi süresi, tedavi dozu, PRL düzeyi ve adenom boyutu özelliklerinin korelasyon analizleri Tablo 25’te verilmiştir.

Prolaktinomalı hastalarda BAFF düzeyleri ile hastalık süresi ve tedavi süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.023 ve p=0.036). BAFF düzeyi ile yaşı, VKİ, tedavi dozu, PRL düzeyi ve adenom boyutu arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 25. BAFF ve APRIL düzeyleri ile prolaktinomalı hastaların klinik özellikleri arasındaki korelasyonlar

	BAFF(ng/mL)		APRIL(ng/mL)	
	r*	p	r*	P
Yaş (yıl)	0.060	0.66	0.133	0.33
VKİ	0.003	0.98	0.352	0.008
Hastalık Süresi (yıl)	0.304	0.023	0.062	0.65
Güncel Tedavi süresi (Kabergolin-ay)	0.371	0.036	-0.111	0.54
Güncel tedavi dozu (Kabergolin-mg/hafta)	-0.154	0.39	-0.121	0.50
Güncel Prolaktin (ng/mL)	-0.075	0.58	-0.032	0.81
Adenom boyutu (mm)	-0.171	0.20	0.011	0.93

* Spearman’s Korelasyon Katsayısı/Pearson Korelasyon Katsayısı

Prolaktinomalı hastalarda APRIL düzeyi ile yalnızca VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.008); yaşı, hastalık süresi, tedavi süresi ve dozu, PRL düzeyi, adeom boyutu arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 26’da gösterilen tüm grupta, prolaktinomalı hasta grubunda ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak BAFF ve APRIL düzeyleri ile diğer verilerin korelasyon analizlerine göre; prolaktinomalı hasta grubunda APRIL düzeyi ile VKİ’nin pozitif korelasyon gösterdiği (p=0.008), prolaktinomalı hasta grubunda BAFF düzeyi ile E₂ düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (p=0.038).

Tablo 26. BAFF ve APRIL düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyonlar

	Tüm Grup				Prolaktinoma				Kontrol			
	BAFF		APRIL		BAFF		APRIL		BAFF		APRIL	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
Yaş (yıl)	0.035	0.74	0.075	0.48	-0.060	0.66	0.133	0.33	0.163	0.38	0.244	0.17
VKİ	0.028	0.79	0.152	0.15	0.003	0.98	0.352	0.008	0.137	0.46	0.278	0.12
Prolaktin (ng/mL)	-0.109	0.31	-0.005	0.96	-0.075	0.58	-0.032	0.81	-0.217	0.24	0.025	0.89
TSH (mIU/mL)	0.067	0.53	-0.007	0.95	0.010	0.94	0.018	0.89	0.211	0.25	-0.031	0.86
sT4 (ng/dL)	-0.030	0.78	0.029	0.78	-0.017	0.90	0.117	0.39	-0.066	0.72	-0.097	0.59
sT3 (pg/mL)	-0.035	0.74	-0.079	0.46	-0.047	0.73	-0.156	0.25	-0.023	0.90	0.021	0.91
Tiroid volüm (mL)	-0.021	0.85	0.122	0.26	0.037	0.79	0.089	0.52	-0.109	0.56	0.296	0.10
B ₁₂ (pg/mL)	0.021	0.84	-0.042	0.69	0.150	0.27	-0.064	0.64	-0.125	0.50	-0.018	0.92
FSH (IU/L)	-0.071	0.51	0.118	0.27	-0.030	0.82	0.200	0.13	-0.081	0.66	-0.022	0.90
LH (IU/L)	-0.059	0.58	0.135	0.21	0.052	0.70	0.194	0.15	-0.207	0.26	0.007	0.97
E ₂ (pg/mL)	0.021	0.84	0.083	0.44	0.278	0.038	-0.001	0.99	-0.340	0.06	0.188	0.30

* Spearman’s Korelasyon Katsayısı/Pearson Korelasyon Katsayısı

Tedavi altında olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda PRL düzeyi ile tiroid ile ilgili parametrelerin korelasyon analizleri Tablo 27’de verilmiştir. Tedavi altında olmayan prolaktinomalı hastalarda PRL düzeyi ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.027$).

Tablo 27. Tedavi altında olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda PRL düzeyinin tiroid ile ilgili parametrelerle ilişkisi

	Güncel PRL Düzeyi (ng/mL)			
	Aktif Tedavi Alan (n=32)		Aktif Tedavi Almayan (n=24)	
	r*	p	r*	P
TSH (mIU/mL)	0.001	0.99	0.258	0.22
sT3 (pg/mL)	0.063	0.73	-0.098	0.64
sT4 (ng/dL)	0.013	0.94	0.026	0.90
Anti-TPO (IU/mL)	0.170	0.35	-0.196	0.36
Anti-Tg (IU/mL)	0.214	0.24	0.164	0.44
Tiroid volümü(ml)	-0.155	0.40	0.470	0.027

* Spearman’s Korelasyon Katsayısı/Pearson Korelasyon Katsayısı

4.12. Regresyon Analizleri

Prolaktinomalı hastalarda BAFF düzeyi için belirleyici olabilecek faktörlerin ele alındığı regresyon analizi sonuçları Tablo 28’de özetlenmiştir. Korelasyon analizleri sonucunda BAFF ile anlamlı ilişkisi olduğu görülen hastalık süresi, güncel tedavi süresi ve E₂ düzeyi ile; klinik olarak etkili olabileceği düşünülen yaş, VKİ, OİT varlığı ve herhangi bir otoantikor pozitifliği değişkenleri ile oluşturulan modelde, BAFF için belirleyici faktörlerin hastalık süresi olduğu tespit edildi ($R^2=0.442$, $F=2.713$ $p=0.032$).

Tablo 28. Prolaktinomali hastalarda BAFF için çoklu regresyon analizleri

	Beta Katsayısı	95 % CI		p
Yaş (yıl)	-0.001	-0.005	0.003	0.59
VKİ	-0.007	-0.016	0.002	0.13
Hastalık süresi (yıl)	0.026	0.001	0.051	0.039
Güncel tedavi süresi (Kabergolin-mg/hafta)	0.000	-0.002	0.001	0.76
E ₂ (pg/mL)	0.001	0.000	0.001	0.13
Herhangi bir otoantikor pozitifliği	-0.050	-0.129	0.028	0.19
OİT varlığı	0.044	-0.041	0.129	0.29

Prolaktinomali hastalarda APRIL düzeyi için belirleyici olabilecek faktörlerin ele alındığı regresyon analizi sonuçları Tablo 29’da özetlenmiştir.

Tablo 29. Prolaktinomali hastalarda APRIL için çoklu regresyon analizleri

	Beta Katsayısı	95 % CI		p
Yaş (yıl)	-0.003	-0.106	0.100	0.94
VKİ	0.345	0.075	0.615	0.014
Hastalık süresi (yıl)	0.188	-0.551	0.928	0.60
Güncel tedavi süresi (Kabergolin-mg/hafta)	-0.023	-0.066	0.020	0.27
OİT varlığı	0.374	-2.866	2.119	0.76
Herhangi bir otoantikor pozitifliği	-1.056	-3.378	1.262	0.35

Korelasyon analizleri sonucunda APRIL ile anlamlı ilişkisi olduğu görülen VKİ ile; klinik olarak etkili olabileceği düşünülen yaş, hastalık süresi, tedavi süresi, OİT varlığı ve herhangi bir otoantikor pozitifliği değişkenleri ile oluşturulan modelde APRIL için belirleyici faktörün VKİ olduğunu tespit edildi

($R^2 = 0.345$, $F=2.227$, $p=0.014$). Diğer değişkenler sabit tutulduğunda VKİ bir birim arttığında APRIL’de 0.345 birim artış olmaktadır ($p=0.014$).

Prolaktinomali hastalarda tiroid volümüne etki edebileceği düşünülen faktörlerin ele alındığı çoklu regresyon analizi sonuçları Tablo 30’da özetlenmiştir.

Tiroid volümü için yaş, VKİ, hastalık süresi, adenom boyutu, güncel PRL düzeyi, TSH, anti-TPO ve anti-Tg değişkenleri ile kurulan regresyon modeli sonucunda tiroid volümü için belirleyici faktörlerin yaş, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri olduğu tespit edildi ($R^2 = 0.401$, $F=3.685$, $p=0.002$). Diğer değişkenler sabit tutulduğunda yaş 1 birim arttığında tiroid volümünün 0.145 birim arttığını, anti-TPO 1 birim arttığında 0.013 birim arttığını ve anti-Tg 1 birim arttığında ise 0.038 birim arttığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.04$, $p=0.01$).

Tablo 30. Prolaktinomali hastalarda tiroid volümü için çoklu regresyon analizleri

	Beta Katsayısı	95 % CI		p
Yaş (yıl)	0.145	0.033	0.256	0.012
VKİ	0.149	-0.095	0.393	0.22
Hastalık süresi (yıl)	-0.099	-0.349	0.151	0.42
Adenom boyutu (mm)	0.044	-0.200	0.288	0.71
PRL (ng/mL)	0.025	-0.014	0.063	0.20
TSH (mIU/mL)	-0.482	-1.377	0.412	0.28
Anti-TPO (IU/mL)	0.013	0.004	0.021	0.004
Anti-Tg (IU/mL)	0.038	0.009	0.066	0.010

5. TARTIŞMA

PRL salgılayan adenomlar, hiperprolaktineminin en sık patolojik nedenidir ve en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır. 20-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. Çalışmamızda prolaktinomali hastaların yaş ortalaması 35.52 ± 9.00 'du ve bulgular literatürle uyumluydu (3).

Çalışmamızda prolaktinomali hastaların tanı esnasında en sık başvuru şikayetleri % 94.6 menstrüel düzensizlik ve % 58.9 galaktoreydi. Literatürde Casanueva ve ark.'nın derlemesinde, prolaktinomanın % 90 oligo/amenore ve % 80 galaktore ile başvurduğu vurgulanmıştır (7). Çalışmaya alınan 56 prolaktinomali hastada infertilite nedeniyle başvuru sıklığı % 5.4 (3 hasta) olup hastaların % 64.3'ünün en az bir kez gebelik öyküsü mevcuttu. Literatüre bakıldığında kadın infertilitesinde % 7-20 sıklıkta hiperprolaktineminin rolü olduğu bilinmektedir ve hiperprolaktinemide tedaviyle fertilitenin sağlanması söz konusudur (127, 128).

Premenopozal kadınlarda prolaktinoma % 60 mikroadenom ve % 40 makroadenom olarak karşımıza çıkar (3). Çalışmaya alınan 56 prolaktinomali hastanın tanı anındaki hipofiz MRG bulgularına göre % 67.9'u mikroadenom, % 32.1'i makroadenoma sahip hastalardı ve bulgular literatürle benzerdi.

Prolaktinomali hastaların VKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. Literatürde hiperprolaktineminin kilo alımı ve metabolik sendrom gelişimi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (129, 130). Hasta grubundaki kontrole göre artmış VKİ'nin buna bağlı olabileceği düşünülebilir.

PRLR'nin immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilmesinden dolayı hiperprolaktinemide bazı sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarda artış olabileceği gösterilmiştir (12). Çalışmamızda organa özgü otoimmün hastalıklardan biri olan O T (Haşimoto tiroiditi) sıklığı prolaktinomalı hastalarda % 32.1; kontrol grubunda ise % 8'di ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde Elenkova ve ark. prolaktinomalı hasta grubunda O T sıklığını % 29.9 kontrol grubunda ise % 10.4 olarak tespit etmiştir (103). Bir başka çalışmada ise Pilli ve ark. prolaktinomalı hastalarda O T sıklığının % 13.4 kontrol grubunda ise % 6.3 olduğunu saptamıştır (107). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise Dogansen ve ark. prolaktinoma ve akromegalide O T sıklığını ele almış, prolaktinomalı hasta grubunda O T sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmiştir (106). Türkiye'de genel popülasyonda O T (haşimoto tiroiditi) % 3-15 sıklıkta görülmektedir **(3)**. Çalışmamızda da tespit edildiği gibi literatürle uyumlu olarak prolaktinomalı hastalarda artan O T sıklığının PRL'nin immün sistemi aktive edici özelliğinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Öte yandan prolaktinomalı hastaların hastalıkları nedeniyle takip altında olmaları ve O T'e yönelik tetkiklerin bu sayede daha kolay ve sık yapılabilmesinin de iki grup arasındaki bu farka sebep olabileceği de gözardı edilmemelidir.

Prolaktinomalı hasta ve kontrol grubunda ailede guatr öyküsü ele alındığında; kontrol grubunda aile öyküsünün daha sıktı; ancak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde Elenkova ve ark.'nın prolaktinomada O T sıklığını ele aldığı çalışmada da bizim bulgumuzla benzer şekilde sağlıklı kontrol

grubunda ailede OİT öyküsünün daha fazla olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir (103).

TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu. Onal ve ark.'nın hiperprolaktinematik hastalarda tiroid otoimmünitesinin ele alındığı çalışmasında TSH ve sT3 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu; ancak sT4 düzeylerinin hasta grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (15). Benzer şekilde Sayki Arslan ve ark.'nın çalışmasında TSH düzeylerinin naiv prolaktinomali hasta grubunda kontrol grubu ile benzer ancak sT4 düzeylerinin hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (28). Çalışmamızda OİT'i olan prolaktinomali hastaların % 23.2'si levotiroksin tedavisi almaktaydı, yeni tespit edilen OİT vakalarının tamamı ötiroid olması nedeniyle levotiroksin ihtiyacı olmayan hastalardı. Prolaktinomali 2 hastada (% 3.6) subklinik hipotiroidi mevcuttu ve ikisi de levotiroksin tedavisi alan hastalardı; hastaların kalanı ve kontrol grubunun tamamı ötiroiddi. Onal ve ark. ile Sayki Arslan ve ark.'nın çalışmalarında ise tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların levotiroksin tedavi durumu belirtilmediğinden çalışmamızla bu açıdan kıyaslama yapılamamıştır.

OİTH'da hem Th1 lenfosit profili (INF γ , IL-2 ve TNF- α) hem de Th2 lenfosit profili (IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10) otoimmünitenin indüklenmesinde rol oynar. PRL, hem Th1 hem de Th2 lenfositlerden sitokinlerin salınmasını uyarır (108). IL-2 antijen sunumunda görev alan önemli bir sitokindir. IL-2 yolağının otoreaktif lenfositleri uyatarak OİTH'na neden olduğu iddia edilmektedir. PRL, lenfositlerin yüzeyindeki ekspresyonunu uyatarak IL-2'nin etkinliğini artırır, bu

sayede de OİTH gelişimine katkıda bulunur. PRL ayrıca B-hücrelerinden antikor sekresyonu için gerekli olan Th2 lenfositlerini aktive ederek OİTH'da sıklıkla saptanan otoantikorlar olan anti-TPO ve anti-Tg salınmasına neden olur (15, 108, 109). Literatürdeki bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda tiroid otoantikorlarının varlığını ve düzeylerini değerlendirdik; anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri açısından prolaktinomali hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu; anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği açısından da iki grup benzerdi. Bu bulgularla uyumlu olarak Pilli ve ark.'nın çalışmasında prolaktinomali hastalarda OİT sıklığı kontrol grubuna göre daha sık olmasına rağmen; hasta ve kontrol grubu arasında tiroid otoantikor düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (107). Bir diğer çalışmada da Onal ve ark. hiperprolaktinemi hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitifliğini ele almış; iki grup arasında anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği açısından anlamlı fark saptamamıştır (15). Diğer yandan literatürde prolaktinomali hastalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Örneğin; Elenkova ve ark. prolaktinomali hastalarda hem anti-TPO hem de anti-Tg pozitifliğinin sağlıklı kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla olduğunu (103); Sayki Arslan ve ark. naiv prolaktinomali hastalarda hem anti-TPO hem de anti-Tg pozitifliğinin sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu (28); Dogansen ve ark. prolaktinomali hastalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin akromegalili hastalara göre daha sık olduğunu göstermişlerdir (106). Bir diğer çalışmada ise Kramer ve ark. SLE, RA ve hiperprolaktinemi tiroid otoantikor pozitifliğini ele almış; tedavi edilmemiş hiperprolaktinemi hastalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin SLE, RA ve sağlıklı

kontrol grubuna göre daha sık olduğunu tespit etmiştir (97). Çalışmamızda OİT sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen tiroid otoantikor düzeyi ve pozitifliği açısından fark olmayışının nedeninin; bilinen OİT olan % 23.2 prolaktinomali hastanın levotiroksin tedavisi altında olup tedavinin etkisiyle otoantikor üretiminin azalmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündük (131).

Tiroid ultrasonografi bulguları değerlendirildiğinde; çalışmamızda prolaktinomali hasta grubunda OİT varlığını destekler nitelikte tiroid parankim ekojenitesi ve vaskülaritesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Hem tiroid parankim ekojenitesinde hem de vaskülaritesindeki azalma prolaktinomali hasta grubunda % 28.3 kontrol grubunda ise % 12 sıklıktaydı ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tiroid nodülü varlığı prolaktinomali hasta grubunda % 18.9 kontrol grubunda ise % 10 sıklıktaydı ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürdeki benzer çalışmalara bakacak olursak Elenkova ve ark.'nın çalışmasında, prolaktinomali hastalarda tiroid parankimindeki diffüz değişikliklerin (hipoekojenite, heterojenite gibi) kontrol grubuna göre 5 kat daha sık görüldüğü ancak tiroid nodülü sıklığı açısından iki grup arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (103). Onal ve ark. ise prolaktinomali hastalarda tiroid parankim değişikliklerinin ve nodül sıklığının kontrol grubuna göre farklı olmadığını göstermiştir (15). Benzer şekilde Pilli ve ark. prolaktinomali hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda tiroid nodülü sıklığının benzer olduğunu göstermiştir (107). Dogansen ve ark.'nın prolaktinomali ve akromegalili hastaları ele aldığı çalışmada ise nodüler guatr varlığının akromegalili hastalarda daha sık olduğu vurgulanmış;

akromegalide guatr varlığı ve tiroid nodülü sıklığının growth hormon (GH) ve insülin-like growth faktör-1 (IGF-1)'in mitojenik ve antiapoptotik etkinliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (106). PRL'nin ise immünomodulator etkisi hakkında geniş kanıtlar vardır, ancak prolaktinomali hastalarda tiroid bezi morfolojisi ve nodüler guatr varlığı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. PRL'nin meme bezleri ve hepatositler gibi birçok dokuda mitojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir (132). PRL ve TSH arasındaki ilişki doğrultusunda, TSH gibi PRL'nin de tiroistler üzerinde etkili olabileceği akla gelmektedir. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalarla da benzer şekilde prolaktinomali hastalarda tiroid nodülü sıklığı açısından kontrollere göre anlamlı fark görülmemesi; PRL'nin tiroid bezi üzerindeki olası mitojenik etkilerini açıklayabilecek daha çok kanıtı ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

PRL'nin tiroid bezi üzerinde büyümeyi stimüle edici etkisi olabileceği, dolayısıyla tiroid volümünü arttırabileceği düşüncesinden yola çıkarak; prolaktinomali hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda tiroid volümünü araştırdık; ancak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. Benzer şekilde; remisyonda olan/ olmayan ve aktif tedavi alan/ almayan prolaktinomali hastalarda da gruplar arasında tiroid volümü benzer düzeydeydi. Korelasyon analizleri sonucunda aktif tedavi almayan prolaktinomali hastalarda PRL düzeyi ile tiroid volümü pozitif korelasyon göstermekteydi. Alt grup analizlerine bakıldığında; OİT olan prolaktinomali hastalarda olmayanlara göre, tiroid nodülü olan prolaktinomali hastalarda olmayanlara göre ve tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomali hastalarda olmayanlara göre tiroid volümü daha fazlaydı. Ayrıca

prolaktinomali hastalarda tiroid volümü üzerinde etkili olabilecek faktörleri ele aldığımızda; yaş, anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin pozitif yönde etkili olduğunu; PRL düzeyi, adenom boyutu, hastalık süresi, VKİ ve TSH'nın ise tiroid volümü üzerinde belirleyici faktörler olmadığını saptadık. Literatürde benzer bir çalışmada Sayki Arslan ve ark. naiv prolaktinomali hastalarda tiroid volümünün tedavi altında olan prolaktinomali hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Tiroid volümü üzerinde etkili olabilecek faktörlerin cinsiyet, TSH düzeyi, insülin direnci ve VKİ olabileceğini savunmuştur. Ayrıca PRL düzeyleri ile tiroid volümünün pozitif korelasyon gösterdiğini, PRL'deki 1 birim artışın tiroid volümünü 0.06 birim artırdığını; ancak PRL düzeyleri ile tiroid otoantikorları arasında korelasyon olmadığını göstermiştir (28). Bizim çalışmamızda da PRL düzeyleri ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen; PRL düzeyleri ile anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Literatürde başka bir çalışmada Dogan ve ark. prolaktinomali hastalarda tiroid volümü ve etkileyen faktörleri ele almış, prolaktinomali hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre tiroid volümünün daha fazla olduğunu ancak TSH, sT3, sT4, yaş VKİ, PRL düzeyi, adenom boyutu gibi faktörlerin tiroid volümü üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını bulmuşlardır, ayrıca çalışmamızda olduğu gibi tiroid nodülü olan prolaktinomali hastalarda tiroid volümünün daha fazla olduğunu göstermişlerdir (133). Elenkova ve ark. ile Onal ve ark.'nın çalışmalarında ise prolaktinomali hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid volümü açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (15, 103). Benzer şekilde Pilli ve ark. prolaktinomali hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda

tiroid volümünü benzer bulmuşlardır (107). Sayki Arslan ve ark.'nın çalışması ve çalışmamızda PRL düzeyleri ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon saptanması ve benzer birkaç çalışmada tiroid volümünün prolaktinomalı hastalarda daha fazla olması PRL'in tiroid bezi üzerinde büyümeyi stimüle edici etkisinin olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak çalışmamızda her ne kadar PRL düzeyi ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon saptansa da prolaktinomalı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda tiroid volümünün benzer olması; prolaktinomalı hastaların klinik özelliklerindeki çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir. Özellikle tedavi altında olan %57.1 hastanın PRL düzeylerinin yüksek olmaması bu durumda etkili bir faktör olabilir.

Prolaktinoma ve OİT birlikteliğini toparlayacak olursak; prolaktinomalı hastalarda OİT sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu; tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikor pozitifliği, tiroid volümü ve tiroid nodülü varlığı açısından iki grup arasında fark olmadığını; PRL düzeyleri ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak tiroid otoantikorlarıyla korelasyon bulunmadığını; prolaktinomalı hastalarda tiroid volümü üzerinde etkili olabilecek faktörlerin yaş, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri olabileceğini tespit ettik.

Çalışmamızda prolaktinomalı hastalarda görülebilecek diğer otoimmün hastalıklarla (SLE, RA, pSS, çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi) ilişkili özellikler de incelenmiştir. Prolaktinomalı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulgular sorgulandığında; miyalji, artralji, ağız kuruluğu gibi SLE, pSS ve RA ilişkili semptomlar ve unutkanlık, baş dönmesi, denge kaybı gibi vitamin B₁₂ eksikliğini düşündürecek semptomlar prolaktinomalı

hastalarda daha sık görülmekteydi. Ancak OİT olan ve olmayan prolaktinomali hastalar arasında bir fark olmadığı; ayrıca otoimmün hastalık belirteci olan otoantikorlardan herhangi bir tanesinin (ANA, anti-dsDNA, anti-ssA, antiTG-IgA, RF-IgM, anti-TPO, anti-Tg) pozitif olduğu prolaktinomali hastalar, otoantikor pozitifliği olmayan hastalarla kıyaslandığında da semptom ve bulgularda anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Özellikle otoantikor pozitifliği olan grupta bahsedilen semptom ve bulguların farklı olmayışı; otoantikor pozitifliğinin çeşitliliğinden ve sıklığının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca miyalji, artralji, ağız kuruluğu, unutkanlık gibi semptomların otoimmün hastalığa özgü semptomlar olmaması ve çeşitli hastalıklarda sıklıkla görülebileceği unutulmamalıdır.

Otoimmün hastalık belirteci olan otoantikorların varlığı ele alındığında; prolaktinomali hastalarda SLE, pSS, SS gibi bazı otoimmün hastalıklarda sıklıkla pozitif saptanan ANA pozitifliğinin % 19.6, RA'da sıklıkla saptanan belirteç olan RF-IgM pozitifliğinin % 5.4, SLE'ye spesifik bir otoantikor olan anti-dsDNA ve ve sıklıkla pSS'de saptanan otoantikor olan anti-ssA pozitifliğinin ise % 1.8 oranında olduğunu; kontrol grubunda ise bu oranların ANA için % 12.5, RF-IgM için % 3.1, diğer otoantikorların ise negatif olduğunu tespit ettik. Otoantikor pozitifliği saptanan olgularla tekrar iletişim kurarak immünolojik değerlendirme yapılması amacıyla uygun bölümlere yönlendirdik. Literatürde Buskila ve ark. hiperprolaktinemili kadınlarda otoantikor profilini ele almış ve 33 hiperprolaktinematik hastanın % 75.7'sinde herhangi bir otoantikor pozitifliği saptamış (bakılan otoantikorlar; anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) profili,

ANA ve ilişkili antikorlar, anti-dsDNA, anti-glomeruler bazal membran antikorları) (134). Çalışmamızda ise prolaktinomali hastalarda herhangi bir otoantikor pozitifliği olan hastaların oranı % 37.5, kontrol grubunda ise % 28.1'di ve iki grup arasında otoantikor sıklığı benzerdi. Biz çalışmamıza hiperprolaktineminin prolaktinoma dışı nedenlerini dahil etmedik ve tiroid otoantikor varlığını da değerlendirdik. Buskila ve ark.'nın çalışmasında ise katılımcıların çoğunun (% 82) mikro-makroprolaktinoma kaynaklı hiperprolaktinemi mevcuttu ancak prolaktinoma dışı hiperprolaktinemi nedenleri de değerlendirilmişti.

Otoimmün hastalıklarda hiperprolaktinemi ile ilgili çalışmaları inceleyecek olursak; Allen ve ark.'nın bağ doku hastalıklarında ANA profili ve PRL düzeylerini ele aldığı çalışmasında anti-dsDNA pozitifliği olan 50 yaş altı kadınların % 20'sinde PRL yüksekliği olduğu görülmüş (135). Jacobi ve ark. ise SLE'li hastalarda PRL düzeyini ve antikor titreleriyle olan ilişkisini ele almış, SLE'li hastaların % 28.3'ünde yüksek PRL düzeyi olduğunu ve PRL düzeyi ile ANA, anti-dsDNA titreleri arasında korelasyon olduğunu ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (136). Çalışmamızda 56 prolaktinomali hastanın sadece bir tanesinde anti-dsDNA pozitifliği mevcuttu, hastanın hipofiz bezinde 4 mm mikroadenomu olup tanı anı PRL düzeyi 177 ng/mL, tedavi altında PRL düzeyi ise 10 ng/mL idi. Bu nedenle PRL düzeyleri ile anti-dsDNA varlığını değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır. ANA pozitifliğinin ise test yöntemi ve titresiyle ilişkili olarak sağlıklı insanlarda da % 20-30 sıklıkta görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda elimizde olan sınırlı verilerle PRL

düzeyi ve ANA pozitifliği ilişkisi hakkında yorum yapmak güçtür. Prolaktinomali hasta grubunda anti-ssA pozitifliği olan 1 hasta mevcuttu ve hastanın otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulguları olmayıp güncel PRL düzeyi yüksek değildi, bu nedenle antikor pozitifliğiyle PRL düzeyi ilişkisini değerlendirmek güçtür. Ancak literatürde PRL düzeyinin pSS hastalarında kontrollere göre 1,3-2,4 kat yüksek olabileceği; ancak PRL düzeyleri ile hastalık süresinin, diğer otoantikörlerin düzeyinin ve fokus skorunun korele olmayabileceği vurgulanmaktadır (137, 138). Fojtikova ve ark. RA'lı hastalarda serum ve sinoviyal sıvıda artan PRL düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini ancak, PRL düzeyleri ile RF-IgM ve diğer otoantikörler arasında korelasyon olmadığını göstermiştir (139). Çalışmamızda RF-IgM pozitifliği olan 3 hastanın PRL düzeylerinin yüksek olmaması nedeniyle antikor pozitifliği ve PRL düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak güçtür. Literatürde çölyak hastalığı aktivitesiyle PRL düzeyleri arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (11, 140), ancak çalışmamızda çölyak hastalığının tarama testi olan anti-TG IgA pozitifliği hem hasta hem de kontrol grubunda saptanmamıştır. Literatürde benzer çalışmalarda otoimmün hastalık ve hiperprolaktinemi ilişkisine sıkça değinilmiştir. Genellikle otoimmün hastalık varlığında PRL düzeyleri değerlendirilmiş; hastalık aktivitesiyle, hastalık belirteci olan otoantikörlerle ilişkisine değinilmiştir. Biz çalışmamızda sadece prolaktinomali hastalarda tanı öncesi ve hastalık sürecinde yüksek PRL düzeylerine maruz kalmanın immün sistem üzerindeki etkilerini belirlediğimiz bazı otoantikör profiliyle ele almayı amaçladık. Ayrıca otoimmün hastalıkların kadınlarda erkeklere oranla daha sık

görülmesinden yola çıkarak çalışmamıza sadece kadın hastaları dahil ettik. Bu yönleriyle çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda herhangi bir otoantikor sıklığının prolaktinomali hastalarda ve kontrol grubunda benzer saptanması; ayrıca otoantikor pozitifliği saptanan hastaların çoğunun otoimmün hastalık belirtilerini taşıyor olması prolaktinoma ile otoimmün hastalık ilişkisini destekleyecek yeterli veri sağlamamaktadır. Otoimmün hastalık belirteci olan otoantikorlardan bir kısmının hastalığa spesifik olmayıp sağlıklı kişilerde de pozitif saptanabilmesi ve çalışmamızda bu nonspesifik otoantikor sıklığının spesifik otoantikora göre daha sık saptanması; çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki otoantikor pozitifliğinin benzer sıklıkta olmasının bir nedeni olabilir. Hastalığa spesifik otoantikor pozitifliği olan hasta sayısının az olması; prolaktinoma ile otoimmün hastalık ilişkisini ortaya koymak için daha fazla hastayı içeren vaka serileri ile farklı sonuçlar ortaya çıkabilir diye düşünmekteyiz. Ayrıca otoantikor pozitifliği saptanan kişilerin her ne kadar şu an otoimmün hastalık kliniği taşıyor olsalar da gelecekte otoimmün hastalık gelişip gelişmeyeceğini; ne kadar sürede ortaya çıkacağını tahmin etmenin bu verilerle mümkün olmayacağını düşünmekteyiz ve bu konuda hastaların klinik takiplerinin yapılması gerekliliği önem arz etmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda hiperprolaktineminin yaygın bir nedeni olan prolaktinomanın otoimmün hastalık gelişimi ile ilişkisini destekleyecek güçlü kanıtlar bulunmamıştır.

Pernisiyöz anemi, otoimmün patogeneze bağlı kronik atrofik gastrit (otoimmün gastropati) nedeniyle vitamin B₁₂ emilimini bozan; vitamin B₁₂

eksikliğinin en sık nedenlerinden biridir (141). Çalışmamızda prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük; benzer şekilde vitamin B₁₂ eksikliğinin de kontrol grubuna göre daha sık olduğunu tespit ettik. OİT olan prolaktinomalı hastalar ele alındığında vitamin B₁₂ eksikliğinin % 44.4 olup kontrol grubuna göre daha sık olduğunu ancak istatistiksel anlamda fark olmadığını tespit ettik; benzer şekilde tiroid otoantikor pozitifliği olan prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu ve vitamin B₁₂ eksikliğinin % 45.5 sıklıkta olup anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubuna göre daha sık olduğunu gözledik. Literatürde OİT olan vakaların 3'te 1'inde otoimmün gastropati eşlik edebileceği vurgulanmaktadır (142). Ancak hiperprolaktinemi ile vitamin B₁₂ düzeyi ve eksikliği arasındaki ilişki literatürde tanımlanmamıştır; hiperprolaktineminin otoimmün gastropati gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünülürse prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ eksikliği görülmesi beklenen bir sonuç olabilir; ancak vitamin B₁₂ eksikliğinin diğer nedenleri de göz önünde bulundurulmalı ve otoimmün kaynaklı etyoloji net bir şekilde ortaya koyulmalıdır. Çalışmamızda sadece vitamin B₁₂ düzeyi ve eksikliğini ele aldık, farklı gruplarda sıklığını araştırdık; ancak etiyolojik nedenlere yer veremedik. Anti-paryetal antikor düzeyi ile otoimmün etiyoloji açısından değerlendirme yapamamamız çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Sonuç olarak, bulgularımız prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ eksikliğinin sıklığında artış olabileceğini ve bu açıdan tarama yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

B-lenfositlerin maturasyon, proliferasyon ve farklılaşma basamakları üzerinde etkili olan BAFF ve APRIL yolaklarının otoantikor üretimi ve otoimmün hastalık gelişimi ile ilişkisi bilinmektedir (117). Çalışmamızda prolaktinomali hastalarda PRL'nin immünmodülatör etkisinin yol açabileceği otoimmün hastalık gelişimini destekleyebilecek belirteçler olan BAFF ve APRIL düzeylerini inceledik. Prolaktinomali hastalarda ve kontrol grubunda BAFF ve APRIL düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Hastaların klinik özellikleri ile değerlendirme yaptığımızda; remisyonda olan ve olmayan, aktif tedavi alan ve almayan prolaktinomali hastalarda da BAFF ve APRIL düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. BAFF ve APRIL düzeylerinin korelasyon analizleri sonucunda ise BAFF düzeyinin hastalık süresi ve güncel tedavi süresi ile pozitif korelasyonu olduğunu; PRL düzeyi, güncel tedavi dozu, adenom boyutu, yaş, VKİ gibi parametrelerle korelasyonu olmadığını gördük. APRIL düzeyinin ise VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Çoklu regresyon analizleri sonucunda ise hastalık süresinin BAFF düzeyi üzerinde; VKİ'nin de APRIL düzeyi üzerinde belirleyici bir faktör olabileceğini saptadık. Araştırdığımız kadarıyla literatürde bu ilişki yönünde herhangi bir bulgu saptamadık.

Cinsiyet, birçok otoimmün hastalık gelişimi için en belirleyici risk faktörlerinden biridir. Otoimmün hastalıkların prototipi sayılan SLE'de kadın erkek oranının 9:1 olduğu bilinmektedir. Female hormonların; özellikle E₂'nin birincil seks hormonu olarak üreme ve sekonder seks karakterleri gelişimi üzerine olan etkisinin dışında; otoantikor sentezi ve sitokin salınımı gibi immünolojik

mekanizmalarda görevi olup immünmodülatör etkisinin olduğu d    n lmektedir (143). E₂'nin nükleer estrojen reseptörleri (ER) olan ER-alfa ve ER-beta çeşitli immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. Özellikle ER-beta'nın B lenfositler tarafından eksprese edildiği bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda female hormonların B-lenfositler üzerinden otoimmüniteyi artırabileceği gösterilmiştir. Drehmer ve ark. 34 sağlıklı kadın ve erkekte BAFF ekspresyonunu ele almış; normal koşullarda kadın ve erkek arasında BAFF ekspresyonu arasında farklılık olmayıp hücreler E₂ ile uyarıldığında BAFF ekspresyonunda anlamlı artış olduğunu tespit etmiştir (143). Benzer  ekilde Fan ve ark. mürin modellerde E₂ ile BAFF ilişkisini ortaya koymuştur (144). Çalışmamızda prolaktinomalı hastalarda BAFF ile E₂ düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu; ancak E₂'nin BAFF üzerinde belirleyici bir faktör olmadığını saptadık.

Literatürde her ne kadar E₂ ve progesteronun BAFF ile ilişkisi ve immün yollar üzerindeki etkileri bilinse de PRL ile BAFF ilişkisi net bir şekilde ortaya konmamı tır. Ancak her iki belirtinin de immünmodülatör etkinliği nedeniyle otoimmün hastalık gelişimindeki rolleri bilinmektedir. Çalışmamızda prolaktinomanın O T dışı otoimmün hastalıklar ile net bir ilişkisi olmadığını saptadık, bu hasta grubunda BAFF/APRIL sisteminde de herhangi bir deği lik saptanmamış olması bulgumuzu destekler niteliktedir.

Prolaktinomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre O T'in daha sık görülmesinden yola çıkararak artan otoimmüniteyi desteklemek adına O T olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda BAFF ve APRIL düzeylerini ele aldık; ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Benzer şekilde tiroid otoantikor

pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomali hastalar arasında BAFF ve APRIL düzeylerinin farklı olmadığını gördük. Literatürde OİTH’da BAFF ve APRIL’in ele alındığı çalışmalara bakacak olursak; Fabris ve ark. OİTH’da BAFF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu; ancak Graves hastalığında Hashimoto tiroiditine göre daha yüksek düzeyler olduğunu göstermiştir. BAFF düzeyleri ile anti-TPO, anti-Tg ve TSH reseptör antikoru (TRAB) düzeyleri arasında korelasyon olmadığını; Hashimoto tiroiditinde TSH ile BAFF düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu saptamıştır. APRIL düzeylerinin de benzer şekilde OİTH’da daha yüksek olduğu; Hashimoto tiroiditinde BAFF ve APRIL düzeylerinin korele olduğu, APRIL’in sT4 ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak tiroid otoantikorlarıyla korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur (145). Lin ve ark. ise benzer şekilde OİTH’da BAFF düzeylerini ele almış, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde BAFF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığını saptamıştır. OİTH olan kadın hastalarda BAFF ile anti-TPO düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğunu saptamıştır (146). Vannucchi ve ark. Graves hastalığında BAFF düzeylerini ele almış hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre BAFF düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve BAFF ile anti-Tg düzeyleri arasında korelasyon olduğunu ancak anti-TPO ile korelasyon olmadığını saptamıştır (147). Literatürdeki örnekler OİTH bulunan hasta sayısı fazla olan vaka serileriyle yapılmış çalışmalar olup; çalışmamız OİT’i bulunan prolaktinomali hastalarda BAFF ve APRIL düzeylerinin ele alındığı tek çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen prolaktinomali hasta sayısının az olması ve

OİT varlığı her ne kadar kontrol grubuna göre daha sık olsa da bahsedilen korelasyonları saptamak için yeterli sayı olmaması nedeniyle literatürle benzer ilişkiler saptanamamış olabilir diye düşünmekteyiz.

Otoimmün hastalık belirtici olan otoantikordlardan herhangi bir tanesinin varlığında prolaktinomali hastalarda BAFF ve APRIL düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını gördük. Literatürde birçok çalışmada SLE, RA, pSS gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde BAFF ve APRIL'in rolüne değinilmiş; hastalık biyobelirteçleri olan anti-dsDNA, anti-ssA, RF-IgM gibi otoantikorlarla BAFF ve APRIL düzeyleri arasındaki ilişki ele alınmıştır (118). Araştırmamız literatürde hiperprolaktinemi ile BAFF/ APRIL sistemi arasındaki ilişkinin ele alındığı ilk çalışmadır.

Prolaktinomali hastalarda hiperprolaktinemi, sekonder hipogonadizm, kitleye bağlı bası bulguları, tedavi yan etkileri gibi nedenlerden dolayı yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda prolaktinomali hastaların anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi düzeylerini ele aldık. Prolaktinomali hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre beck anksiyete ve beck depresyon skorlarının daha yüksek olduğunu; yani anksiyete ve depresyon varlığının daha sık olduğunu tespit ettik. Hafif-orta-şiddetli düzey anksiyete ve depresyonun sağlıklı kontrol grubuna göre prolaktinomali hastalarda daha sık olduğunu; hasta grubunda en sık hafif düzeyde anksiyete ve depresyon olmasına rağmen özellikle şiddetli düzeyde anksiyetenin hasta grubunda % 10.7 sıklıkta olup kontrol grubunda olmadığını tespit ettik. Ayrıca SF-36 yaşam kalitesi ölçeği doğrultusunda prolaktinomali hastaların genel sağlık algısının kontrol grubuna

göre daha düşük olduğunu; buna rağmen sosyal işlevsellik skorunun ise daha yüksek olduğunu gözledik. Benzer çalışmalarda Baird ve ark. pitüiter adenomlu hastalarda SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesini ele almış; özellikle mental ve fiziksel fonksiyonlarda etkilenmenin en fazla olduğunu; çalışmamızla benzer şekilde genel sağlık algısının sağlıklı popülasyona göre daha düşük olduğunu göstermiştir (148). Johnson ve ark. ise farklı hipofiz adenom tipleri arasında ve sağlıklı kontrollerle kıyaslayarak yaşam kalitesini SF-36 ölçeği ile ele almış; akromegali, Cushing hastalığı ve prolaktinomada sağlıklı kontrollere göre yaşam kalitesinin anlamlı derecede bozulduğunu; prolaktinomada en çok etkilenen ölçütlerin ise zihinsel ölçütler olduğunu vurgulamıştır (9). Andela ve ark. tedavi altındaki prolaktinomali hastalarda yaşam kalitesinin daha çok bozulduğunu ve özellikle zihinsel ölçütlerde etkilenme olduğunu göstermiştir (115). Çalışmamızda prolaktinomali hastaların hastalık özelliklerine göre anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçeklerini değerlendirdik; hastalığın remisyonda olup olmaması veya tedavi altında olup olmamasının ölçek skorlarına bir etkisinin olmadığını gördük. Prolaktinomali hastaların çoğunluğunun (% 57.1) tedavi altında olan hastalar olmasını göz önünde bulundurarak yaptığımız korelasyon analizleri sonucunda prolaktinomali hastalarda tedavi süresi ile anksiyete ve depresyon skorlarında negatif yönlü korelasyon olduğunu tespit ettik; bu durum tedavi süresi uzadıkça hastaların anksiyete ve depresyonunun daha az düzeylerde olduğu anlamına gelip; hastaların tedavi ile semptomlarının kontrol altında olmasıyla, hastalığa ve tedavi sürecine adapte olmaları nedeniyle kaygılarının azalmasıyla açıklanabilir. Ayrıca tedavi süresi ile SF-36 ölçek parametreleri arasında pozitif

yönlü korelasyon olduğunu tespit ettik. Kars ve ark. mikroprolaktinomali kadın hastalarda SF-36 ve anksiyete-depresyon (HADS) ölçeklerini ele almış, prolaktinomali hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre SF-36 ölçeğinin sosyal işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü skorlarında ve HADS ölçeğinde anksiyete ve depresyon skorlarında anlamlı bozulma olduğunu göstermiş. Yaş, güncel tedavi, güncel PRL düzeyinin ise skorlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiş. Lineer regresyon analizleri sonucunda yaş, DA tedavi alımı ve DA tedavi süresinin SF-36 skorları üzerinde belirleyici faktörler olmadığını; anksiyete ve depresyon varlığının ise (HADS total skoru) SF-36 skorları üstünde belirleyici faktörler olabileceğini tespit etmiştir (113). Çalışmamızda da prolaktinomali hastalarda ölçek skorları üzerinde belirleyici olabilecek faktörleri inceledik ve benzer şekilde PRL düzeyi, tedavi alımı, tedavi süresi ve dozunun skorlar üzerinde belirleyici faktörler olmadığını gördük. Oliveira ve ark. DA tedavi altında olan mikroprolaktinomali hastalarda SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesini değerlendirmiş; sağlıklı kontrol grubuna göre prolaktinomali hastalarda tüm skorlarda anlamlı azalma olduğunu görmüş. Hastaları aldığı DA ajana göre gruplandırmış; bromokriptin alan hastalarda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı skorlarında kabergolin alan hastalara göre daha fazla azalma olduğunu tespit etmiştir. Skorlar ile yaş, güncel PRL düzeyi, tedavi süresi arasında korelasyon olduğunu; fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve ruhsal sağlık skorları üzerinde PRL düzeyinin belirleyici bir faktör olabileceğini tespit etmiştir (114). Literatürdeki çalışmaların çoğunda SF-36 ölçeği üzerinde durulmuştur; bizim

çalışmamızın önemli bir özelliği de SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine ek olarak anksiyete ve depresyon düzeylerini de değerlendirmiş olmamızdır.

Prolaktinomalı hastalarda eşlik eden OİT veya otoimmün hastalık varlığında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi düzeylerinde etkilenme olup olmayacağını değerlendirmek için farklı hasta gruplarında ölçekleri tekrar ele aldık; OİT olan prolaktinomalı hastalar ve olmayanlar arasında ölçek skorlarında anlamlı bir fark olmadığını gördük. Benzer şekilde herhangi bir otoantikör pozitifliği olan prolaktinomalı hastalar ile olmayan hastalar arasında da ölçek skorlarında anlamlı bir fark olmadığını gözledik. Ancak tiroid otoantikör pozitifliği olan prolaktinomalı hastalarda olmayan hastalara göre beck anksiyete ve beck depresyon skorlarının daha yüksek; SF-36 ölçeğinde emosyonel rol güçlüğü skorunun daha düşük olduğunu tespit ettik. Literatürde OİT varlığının yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin ele alındığı bir çalışmada Yalcin ve ark. OİT olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre beck anksiyete, beck depresyon skorlarının daha yüksek; SF-36 ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, genel sağlık algısı ve ruhsal sağlık skorlarının ise daha düşük olduğunu saptamış; ölçek skorları ile tiroid fonksiyonları ve anti-TPO düzeyleri arasında korelasyon olduğunu gözlemiştir (149). Çalışmamızda OİT olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarının benzer olması; prolaktinomalı hastalarda OİT varlığının ek bir olumsuzluk katmadığını, prolaktinoma varlığının skorlar üzerinde daha belirleyici bir rolü olduğunu düşündükmektedir. Öte yandan, OİT olan prolaktinomalı hastaların çoğunun

levotiroksin tedavisi altında ve ötiroid olması da bu hastalarda OİT'in yaşam kalitesinde olumsuz yönde bir etki saptanmamasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları açısından ilki cinsiyet olabilir. Otoimmün hastalıkların görülme sıklığı kadın cinsiyette daha fazla olduğundan cinsiyet farklılığının çalışma sonuçlarımızı etkilememesi için çalışmamıza sadece kadın hasta ve kontrol grubu alınmıştır. Fakat bu sınırlama hasta sayımızı kısmen azaltmıştır. Ayrıca sonuçlarımızı erkek hastalarla karşılaştıramamamıza neden olmuştur. Fakat bu durumun sonuçlarımızı etkilediğini düşünmemekteyiz. İkinci kısıtlılık da çalışmamızın kesitsel özelliğidir. Hastalarımızın prospektif bir şekilde uzun dönem takibi ile otoimmün hastalık gelişip gelişmeyeceğinin daha net olarak ortaya konabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca prolaktinomali hastalarda saptadığımız vitamin B₁₂ eksikliğinin sıklığındaki artışın otoimmün etiyojije bağılı olup olmadığının aydınlatılamaması çalışmamızın diğeri bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak; OİT ve vitamin B₁₂ eksikliğinin prolaktinomali hastalarda sağlıklı kontrol gurubuna göre daha sık olduğunu; ancak diğeri otoimmün hastalıkların sıklığında artış olmadığını; ayrıca prolaktinomali hastalarda anksiyete ve depresyon varlığının daha sık; genel sağlık algısının ise daha düşük olduğunu tespit ettik.

6. SONUÇLAR

- Prolaktinomalı kadın hastalarda OİT sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur; ancak tiroid otoantikörleri olan anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri ve pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- OİT varlığını düşündüren tiroid ultrasonografi bulguları prolaktinomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır; hasta grubunda tiroid parankim ekojenitesinde ve vasküleritesindeki azalma daha sıktır. Tiroid nodül sıklığı iki grup arasında benzerdir.
- Tiroid volümü, prolaktinomalı hastalarda ve kontrol grubunda benzerdir; ancak OİT olan, tiroid otoantikör pozitifliği olan ve tiroid nodülü olan prolaktinomalı hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha artmıştır.
- Tedavi almayan prolaktinomalı hastalarda PRL düzeyi ile tiroid volümü pozitif korelasyon göstermektedir; yaş, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri tiroid volümü için belirleyici faktörlerdir.
- Prolaktinomalı hastalarda VKİ sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- Prolaktinomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre otoimmün hastalık ilişkili semptom ve bulgular daha sık görülmektedir

- Prolaktinomalı hastalarda herhangi bir otoantikör pozitifliği % 37.5 sıklıktadır, kontrol grubunda ise bu oran % 28.1'dir ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.
- Prolaktinomalı hastalarda vitamin B₁₂ eksikliği sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmektedir; tiroid otoantikör pozitifliği olan prolaktinomalı hastalarda olmayanlara göre vitamin B₁₂ eksikliği daha sıktır.
- Prolaktinomalı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında BAFF ve APRIL düzeyleri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. OİT olan ve olmayan, herhangi bir otoanikör pozitifliği olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda BAFF ve APRIL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktur.
- Prolaktinomalı hastalar için hastalık süresi ve güncel tedavi süresi ile BAFF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastalık süresi BAFF için belirleyici bir faktördür.
- Prolaktinomalı hastalarda BAFF düzeyi ile E₂ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır; ancak E₂, BAFF için belirleyici bir faktör değildir.
- Prolaktinomalı hastalarda VKİ ile APRIL düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. VKİ, APRIL için belirleyici bir faktördür.
- Prolaktinomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre beç anksiyete ve beç depresyon skorları istatistiksel anlamda daha yüksektir; SF-36 ölçeğinin bir parametresi olan genel sağlık algısı skoru ise anlamlı şekilde

daha düşüktür. Ancak prolaktinomalı hastalarda remisyon durumuna, tedavi alımına ve adenom boyutuna göre yaşam kalitesi ölçek skorlarında anlamlı farklılık yoktur.

- OİT olan ve olmayan prolaktinomalı hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorları açısından anlamlı farklılık yoktur.
- Beck anksiyete, beck depresyon ve SF-36 yaşam kalitesi ölçek skorları ile tedavi süresi arasında çoğu skorlarda korelasyon bulunmaktadır. PRL düzeyi, tedavi alımı, tedavi süresi ve dozu ölçek skorları üzerinde belirleyici faktörler değildir.

6. KAYNAKLAR

1. Schlechte JA. Prolactinoma. New England Journal of Medicine. 2003;349(21):2035-41.
2. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. Endocrine. 2018;59(1):16-29.
3. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018.
4. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. Neurosurgical focus. 2004;16(4):E2.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(2):273-88.
6. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2015;31(7):506-10.
7. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clinical endocrinology. 2006;65(2):265-73.
8. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. European journal of clinical investigation. 2011;41(3):334-42.
9. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. Pituitary. 2003;6(2):81-7.
10. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Mizushiri S, Osonoi S, Yamaichi M, et al. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. PloS one. 2017;12(4):e0175204.
11. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. Autoimmunity reviews. 2012;11(6-7):A465-70.
12. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. Frontiers in immunology. 2018;9:73.
13. Andrea Glezer(1) DBP, Jozélio Freire de Carvalho(2). The prolactin role in systemic lupus erythematosus: where we are. Rev Bras Reumatol 2009;49(2):153-63. 2009.
14. Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. The Journal of rheumatology. 2001;28(7):1546-53.

15. Onal ED, Saglam F, Sacikara M, Ersoy R, Cakir B. Thyroid autoimmunity in patients with hyperprolactinemia: an observational study. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(1):48-52.
16. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(6):365-73.
17. Nakayamada S, Tanaka Y. BAFF- and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases. *Inflammation and regeneration*. 2016;36:6.
18. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3-16.
19. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine reviews*. 1998;19(3):225-68.
20. A. D. Adamson SF, S. Semprini, C. V. Harper, J. J. Mullins, M. R. H. White, and J. R. E. Davis. Human Prolactin Gene Promoter Regulation by Estrogen: Convergence with Tumor Necrosis Factor- α Signaling. *Endocrinology* 2008 February ; 149(2): 687–694. 2008.
21. Williams Textbook of Endocrinology. 13 ed 2016. 260-5 p.
22. Mallea-Gil MS, Manavela M, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, Danilowicz K, et al. Prolactinomas: evolution after menopause. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(1):42-6.
23. Jeon A. Regulation of Prolactin Secretion. *Health and Medicine*. 2013.
24. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clinical endocrinology*. 2003;58(2):185-91.
25. Sirohi T, Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(6):1279-82.
26. Davis JR, Lynam TC, Franklyn JA, Docherty K, Sheppard MC. Tri-iodothyronine and phenytoin reduce prolactin messenger RNA levels in cultured rat pituitary cells. *The Journal of endocrinology*. 1986;109(3):359-64.
27. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *European journal of internal medicine*. 2016;35:106-10.
28. Sayki Arslan M, Sahin M, Topaloglu O, Tural E, Karakose M, Gungunes A, et al. Hyperprolactinaemia associated with increased thyroid volume and autoimmune thyroiditis in patients with prolactinoma. *Clinical endocrinology*. 2013;79(6):882-6.
29. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;331(4):1120-6.

30. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes care*. 2013;36(7):1974-80.
31. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199-207.
32. Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(8):3103-11.
33. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(3):698-703.
34. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98-105.
35. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leanos R, Bermejo-Huerta S, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2492-9.
36. Sackmann-Sala L, Guidotti JE, Goffin V. Minireview: prolactin regulation of adult stem cells. *Molecular endocrinology*. 2015;29(5):667-81.
37. Anaya JM, Shoenfeld Y. Multiple autoimmune disease in a patient with hyperprolactinemia. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2005;7(11):740-1.
38. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, Vera-Lastra O, Navarro C. Prolactin and autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;40(1):50-9.
39. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(10):1562-7.
40. Wladimiroff JW, Brandt WM. The relationship between maternal plasma prolactin and cortisol concentration during labor. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1981;12(1):13-8.
41. N Sonino CN, C Ruini2, F Fallo1, M Boscaro3 and G A Fava2. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151 61–65. 2004.
42. Kristina I. Melkersson A-LHAJR. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*, 51, 317±324. 2000.
43. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *The mental health clinician*. 2016;6(4):185-90.

44. Zeliha Hekimsoy SK, Feyzullah Güçlü and Bilgin Özmen. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Journal* 2010, 57 (12), 1011-1015. 2010.
45. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1985;6(4):245-9.
46. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertility and sterility*. 1992;58(1):72-7.
47. Halperin Rabinovich I, Camara Gomez R, Garcia Mouriz M, Ollero Garcia-Agullo D, Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la S. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2013;60(6):308-19.
48. Kostrzak A, Warenik-Szymankiewicz A, Meczekalski B. The role of serum PRL bioactivity evaluation in hyperprolactinaemic women with different menstrual disorders. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(12):799-806.
49. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:167132.
50. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*2017.
51. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery*. 1998;42(4):913-5; discussion 5-6.
52. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, Skugor M, Reddy SK, Siraj ES, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *Journal of neuro-oncology*. 2006;79(1):41-3.
53. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1219-26.
54. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
55. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):2861-5.
56. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European journal of endocrinology*. 2003;148(3):325-31.
57. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*. 2007;157(4):371-82.
58. Pawlikowski M, Karasek M. Hyperprolactinaemia – The Essentials. *European Endocrinology*. 2006(1):53.
59. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? *Surgical neurology*. 2003;59(5):386-90; discussion 90-1.

60. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocrine development*. 2010;17:146-59.
61. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic proceedings*. 2005;80(8):1050-7.
62. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*. 2012;1:33.
63. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertility and sterility*. 1987;48(1):67-71.
64. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertility and sterility*. 1993;59(3):671-3.
65. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:469.
66. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(14):904-9.
67. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3777-84.
68. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review#: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1025-33.
69. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2012;15(1):44-9.
70. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *European journal of endocrinology*. 2012;167(1):17-25.
71. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(7):2247-9.
72. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clinical endocrinology*. 2007;67(3):426-33.
73. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2000;1(3):555-74.
74. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006;27(5):485-534.
75. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic

- cabergoline treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(3):876-83.
76. Filopanti M, Barbieri AM, Angioni AR, Colao A, Gasco V, Grottoli S, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and response to cabergoline therapy in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *The pharmacogenomics journal*. 2008;8(5):357-63.
 77. Charpentier G, de Plunkett T, Jedynak P, Peillon F, Le Gentil P, Racadot J, et al. Surgical treatment of prolactinomas. Short- and long-term results, prognostic factors. *Hormone research*. 1985;22(3):222-7.
 78. Laws ER, Jr., Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(1):119-31.
 79. Liu X, Kano H, Kondziolka D, Park KJ, Iyer A, Shin S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas. *Pituitary*. 2013;16(1):68-75.
 80. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):800-4.
 81. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(1):99-116, vi.
 82. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *European journal of endocrinology*. 2010;162(3):453-75.
 83. Molitch ME. Prolactinomas and pregnancy. *Clinical endocrinology*. 2010;73(2):147-8.
 84. Saha S, Gonzalez J, Rosenfeld G, Keiser H, Peeva E. Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(6):1743-52.
 85. Thoreau E, Petridou B, Kelly PA, Djiane J, Mornon JP. Structural symmetry of the extracellular domain of the cytokine/growth hormone/prolactin receptor family and interferon receptors revealed by hydrophobic cluster analysis. *FEBS letters*. 1991;282(1):26-31.
 86. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(3):223-30.
 87. Buckley AR. Prolactin, a lymphocyte growth and survival factor. *Lupus*. 2001;10(10):684-90.
 88. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. *European cytokine network*. 2004;15(2):99-104.
 89. Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunology letters*. 2005;101(2):123-43.
 90. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *Journal of autoimmunity*. 2010;34(3):J287-99.

91. Leanos-Miranda A, Cardenas-Mondragon G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology*. 2006;45(1):97-101.
92. Zoli A, Ferlisi EM, Pompa A, Barini A, Altomonte L, Mirone L, et al. Basal and after-stimuli test for prolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;876:155-8.
93. Walker SE. Bromocriptine treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(10):762-8.
94. Jimena P, Aguirre MA, Lopez-Curbelo A, de Andres M, Garcia-Courtay C, Cuadrado MJ. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus*. 1998;7(6):383-6.
95. Koller MD, Templ E, Riedl M, Clodi M, Wagner O, Smolen JS, et al. Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1677-80.
96. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2002;1(6):360-4.
97. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Archives of medical research*. 2005;36(1):54-8.
98. Wu Q, Dan YL, Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Li XM, et al. Circulating levels of prolactin are elevated in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Postgraduate medicine*. 2018;1-7.
99. Delvecchio M, Faienza MF, Lonero A, Rutigliano V, Francavilla R, Cavallo L. Prolactin may be increased in newly diagnosed celiac children and adolescents and decreases after 6 months of gluten-free diet. *Hormone research in paediatrics*. 2014;81(5):309-13.
100. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression. *PloS one*. 2015;10(5):e0124040.
101. Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestations and activity. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002;61(6):703-9.
102. Vera-Lastra O, Jara LJ, Medina G, Rojas JL, Velaquez F, Ariza R, et al. Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenoma in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(6):1108-12.
103. Elenkova A, capital A CI, capital Ka CG, Natchev capital Ie C, Ivanova R, capital Ka CR, et al. Autoimmune hypothyroidism is three times more frequent in female prolactinoma patients compared to healthy women: data from a cross-sectional case-control study. *Endocrine*. 2017;57(3):486-93.
104. Pelkonen R, Salmi J, Lamberg BA. Interrelationship between TSH- and prolactin secretion in patients with prolactinoma and autoimmune thyroiditis. *Acta endocrinologica*. 1982;100(2):184-8.

105. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, Rampini P, Raiteri F, Benco R, et al. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemic disorders. *Acta endocrinologica*. 1983;104(1):35-41.
106. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Bilir BE, Yarman S. The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2016;29:45-9.
107. Pilli T, Cardinale S, Dalmiglio C, Secchi C, Fralassi N, Cevenini G, et al. Autoimmune thyroid diseases are more common in patients with prolactinomas: a retrospective case-control study in an Italian cohort. *Journal of endocrinological investigation*. 2018.
108. Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. *International journal of clinical & laboratory research*. 1991;21(2):152-8.
109. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *Journal of neuroimmunology*. 2000;109(1):47-55.
110. Watad A, Versini M, Jeandel PY, Amital H, Shoenfeld Y. Treating prolactinoma can prevent autoimmune diseases. *Cellular immunology*. 2015;294(2):84-6.
111. Buskila D, Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases. *Israel journal of medical sciences*. 1996;32(1):23-7.
112. McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001;31(1):21-32.
113. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *European journal of endocrinology*. 2007;157(2):133-9.
114. Cesar de Oliveira Naliato E, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, et al. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary*. 2008;11(3):247-54.
115. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary*. 2015;18(5):752-76.
116. Raappana A, Pirila T, Ebeling T, Salmela P, Sintonen H, Koivukangas J. Long-term health-related quality of life of surgically treated pituitary adenoma patients: a descriptive study. *ISRN endocrinology*. 2012;2012:675310.
117. Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine & growth factor reviews*. 2013;24(3):203-15.
118. Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *International reviews of immunology*. 2017;36(1):3-19.
119. Mackay F, Leung H. The role of the BAFF/APRIL system on T cell function. *Seminars in immunology*. 2006;18(5):284-9.

120. Szodoray P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjogren's syndrome. *Scandinavian journal of immunology*. 2005;62(5):421-8.
121. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *The American journal of medicine*. 2013;126(4):342-8.
122. Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(3):272-80.
123. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*. 2013;35(6):727-34.
124. de la Varga Martinez R, Rodriguez-Bayona B, Anez GA, Medina Varo F, Perez Venegas JJ, Brieva JA, et al. Clinical relevance of circulating anti-ENA and anti-dsDNA secreting cells from SLE patients and their dependence on STAT-3 activation. *European journal of immunology*. 2017;47(7):1211-9.
125. Leon F, Camarero C, R RP, Eiras P, Sanchez L, Baragano M, et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(8):849-53.
126. Menendez A, Gomez J, Escanlar E, Caminal-Montero L, Mozo L. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection. *Autoimmunity*. 2013;46(1):32-9.
127. Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ. Hyperprolactinemia--a significant factor in female infertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;139(3):264-7.
128. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(6):861-73.
129. Balbach L, Wallaschofski H, Volzke H, Nauck M, Dorr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC endocrine disorders*. 2013;13:12.
130. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:99.
131. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(7):755-60.
132. Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *The American journal of medicine*. 1993;95(6):637-44.
133. Dogan BA, Tasci T, Arduc A, Muslum Tuna M, Berker D, Guler S. Are there any causes for increased thyroid volume in women with prolactinoma? *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(5):595-600.
134. Buskila D, Berezin M, Gur H, Lin HC, Alosachie I, Terryberry JW, et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *Journal of autoimmunity*. 1995;8(3):415-24.

135. Allen SH, Sharp GC, Wang G, Conley C, Takeda Y, Conroy SE, et al. Prolactin levels and antinuclear antibody profiles in women tested for connective tissue disease. *Lupus*. 1996;5(1):30-7.
136. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus*. 2001;10(8):554-61.
137. Haga HJ, Rygh T. The prevalence of hyperprolactinemia in patients with primary Sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(6):1291-5.
138. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(8):537-42.
139. Fojtikova M, Tomasova Studynkova J, Filkova M, Lacinova Z, Gatterova J, Pavelka K, et al. Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(6):849-54.
140. Reifen R, Buskila D, Maislos M, Press J, Lerner A. Serum prolactin in coeliac disease: a marker for disease activity. *Archives of disease in childhood*. 1997;77(2):155-7.
141. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunologic research*. 2017;65(1):326-30.
142. Lam-Tse WK BM, Koeleman BP, Roep BO, Bruining MG, Aanstoot HJ, Drexhage HA. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003;1(1):22-37.
143. Drehmer MN, Suterio DG, Muniz YC, de Souza IR, Lofgren SE. BAFF Expression is Modulated by Female Hormones in Human Immune Cells. *Biochemical genetics*. 2016;54(5):722-30.
144. Fan H, Zhao G, Ren D, Liu F, Dong G, Hou Y. Gender differences of B cell signature related to estrogen-induced IFI44L/BAFF in systemic lupus erythematosus. *Immunology letters*. 2017;181:71-8.
145. Fabris M, Grimaldi F, Villalta D, Picierno A, Fabro C, Bolzan M, et al. BLyS and April serum levels in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(3):165-9.
146. Lin JD, Wang YH, Fang WF, Hsiao CJ, Chagnaadorj A, Lin YF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2016;462:96-102.
147. Vannucchi G, Covelli D, Curro N, Dazzi D, Maffini A, Campi I, et al. Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):E755-9.
148. Baird A, Sullivan T, Zafar S, Rock J. Quality of life in patients with pituitary tumors: a preliminary study. *Quality management in health care*. 2003;12(2):97-105.
149. Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, Bolayir B, Akturk M, Arslan E, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocrine journal*. 2017;64(4):425-9.

8. ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prolaktinin otokrin-parakrin etki yoluyla immünmodülasyonda rol aldığı ve otoimmün hastalık gelişimiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda prolaktinomali hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH-Haşimoto Tiroiditi) başta olmak üzere otoimmün hastalık sıklığında meydana gelebilecek artışı, artmış otoimmüniteyi destekleyen BAFF (B cell activating factor) ve APRIL (a proliferation inducing ligand) düzeylerindeki değişiklikleri ve otoimmün hastalık belirteçleri olan anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör IgM (RF-IgM), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Sjögren's Sendrom A (anti-ssA), anti-transglutaminaz IgA (anti-TG IgA) ile olası ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca, prolaktinomali hastalarda ve eşlik edebilecek otoimmün hastalık varlığında yaşam kalitesinde olumsuz yönde etkilenme olup olmadığını kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırdık. Çalışmaya 56 premenopozal prolaktinomali kadın hasta ve 50 premenopozal sağlıklı kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Prolaktinomali hastalarda otoimmün tiroidit (OİT) sıklığının kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu tespit edildi (% 32.1 ve % 8; $p=0.002$). Prolaktinomali hasta ve kontrol grubu arasında anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve/veya anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg) pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu (% 19.6 ve % 8; $p=0.08$). Tiroid volümü prolaktinomali hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p=0.76$). OİT varlığını destekleyen tiroid ultrasonografi bulguları olan tiroid parankim ekojenitesinde ve vaskülaritesinde azalma prolaktinomali hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sıklıkla (sırasıyla % 28.3 ve % 12; $p=0.04$).

Hasta ve kontrol grubunda nodüler guatr sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (% 18.9 ve % 10; $p=0.20$). Aktif tedavi almayan prolaktinomali hastalarda PRL düzeyleri ile tiroid volümü arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.470$, $p=0.027$). Prolaktinomali hastalarda yaş, anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin tiroid volümü üzerinde belirleyici faktörler olduğu tespit edildi ($p=0.012$, $p=0.004$, $p=0.010$). Prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna göre vitamin B₁₂ eksikliği daha sıktı (% 25.6 ve % 9.1; $p=0.016$). Herhangi bir otoantikor pozitifliği prolaktinomali hasta grubunda ve kontrol grubunda benzerdi (% 35.7 ve % 28.1; $p=0.25$). Pozitiflik saptanan otoantikorların çoğunluğu nonspesifik antikorlar idi. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde rolü olduğu öne sürülen BAFF ve APRIL düzeyleri prolaktinomali hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p>0.05$). Korelasyon analizlerinde BAFF'ın hastalık süresi, güncel tedavi süresi ve estradiol düzeyi ile ($p<0.05$); APRIL'in ise vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korele olduğu tespit edildi ($p=0.008$). Regresyon analizleri sonucunda hastalık süresinin BAFF için ($p=0.032$); VKİ'nin ise APRIL için belirleyici faktörler olduğu saptandı ($p=0.014$). Prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna göre beck anksiyete ve beck depresyon skorları anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). Prolaktinomali hastalarda kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon daha ciddi düzeydeydi ($p<0.001$). SF-36 yaşam kalitesi ölçek parametrelerinden genel sağlık algısı skoru prolaktinomali hasta grubunda kontrole göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0.001$). Prolaktinomali hastalarda güncel tedavi süresi ile anksiyete ve depresyon skorlarında negatif yönlü, SF-36 skorlarında ise pozitif yönlü korelasyonlar mevcuttu ($p<0.05$). Özetle çalışmamızda prolaktinomali hastalarda

OİT ve vitamin B₁₂ eksikliğinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olduğunu; ancak diğer otoimmün hastalık belirteçlerinin sıklığında anlamlı artış olmadığını ve otoimmüniteyi destekleyen BAFF ve APRIL düzeylerinde değişiklik olmadığını saptadık. Ayrıca prolaktinomalı hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığının daha fazla ve daha şiddetli düzeyde olduğunu ve genel sağlık algısının sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak araştırmamızda prolaktinomalı kadın hastalarda artmış OİT sıklığı, vitamin B12 eksikliği ve hayat kalitesinde bozulma saptarken, otoantikor pozitifliği hem de BAFF/APRIL düzeyleri açısından kontrol grubuyla benzer bulgular gözlemledik.

9. SUMMARY

Recent studies have suggested that prolactin (PRL) plays a role in immunomodulation through autocrine-paracrine effects and may be associated with the development of autoimmune diseases. In our study, we aimed to investigate incidence of autoimmune diseases especially autoimmune thyroid diseases (Hashimoto thyroiditis) in patients with prolactinoma, changes in BAFF (B cell activating factor) and APRIL (a proliferation inducing ligand) levels that support increased autoimmunity and markers of autoimmune diseases including anti nuclear antibody (ANA), rheumatoid factor IgM (RF-IgM), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti Sjogren's syndrom A (anti-ssA), anti-transglutaminase IgA (anti-TG IgA) as well as quality of life in patients with prolactinoma. Fifty-six premenopausal women with prolactinoma as the patient group and 50 premenopausal healthy women as the control group were included in the study. The prevalence of autoimmune thyroiditis (AIT) was significantly higher in the patients with prolactinoma than in the control group (32.1% and 8%; $p=0.002$). There was no significant difference between anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin antibody (anti-Tg) positivity between the patients with prolactinoma and the control group (19.6% and 8%; $p=0.08$). Thyroid volume was similar between the patient and the control group ($p = 0.76$). Decreased thyroid parenchyma echogenicity and vascularity in the thyroid ultrasonography which support AIT were more frequent in the prolactinoma group than in the control group (28.3% and 12%; $p=0.04$). There was no significant difference of the frequency of nodular goiter in the patient and

the control group (18.9% and 10%; $p=0.20$). There was a positive correlation between PRL levels and thyroid volume in patients without active treatment ($r = 0.470$, $p=0.027$). The determining factors for thyroid volume were age, anti-TPO and anti-Tg levels in the patients with prolactinoma ($p=0.012$, $p=0.004$, $p=0.010$). Vitamin B12 deficiency was more frequent in the patients with prolactinoma compared to the control group (25.6% and 9.1%; $p=0.016$). Any autoantibody positivity was similar in the patients with prolactinoma and the control group (35.7% and 28.1%; $p=0.25$). Most of the autoantibodies which were found to be positive were nonspecific antibodies. The levels of BAFF and APRIL were similar in the patients with prolactinoma and the control group ($p>0.05$). In the correlation analysis, BAFF level was found to be correlated with disease duration, active treatment duration and estradiol level ($p<0.05$); APRIL level correlated with body mass index (BMI) ($p<0.05$). In the regression analysis, the determining factor for BAFF was disease duration ($p=0.032$); and the determining factor for APRIL was BMI ($p=0.014$). Beck anxiety and beck depression scores were significantly higher in the patients with prolactinoma than in the control group ($p<0.001$). Anxiety and depression were more severe and general health perception score from SF-36 quality of life scale parameters was lower in the patients with prolactinoma than in the control group ($p<0.001$). There was a negative correlation between active treatment duration with anxiety and depression scores; and positive correlation with SF-36 scores in the patients with prolactinoma ($p<0.05$). In conclusion; we found in our study that, AIT and vitamin B12 deficiency were more frequent in the patients with prolactinoma than the control

group; however, we found that no significant increase in the positivity of other autoimmune disease markers and no change in the levels of BAFF and APRIL that support autoimmunity. We also found that the anxiety and depression were more frequent and severe; and the general health perception was lower in the patients with prolactinoma than the control group. In conclusion, in our study, we found increased frequency of OIT, vitamin B12 deficiency and impaired quality of life in women with prolactinoma. However, positivity of the markers of autoimmune diseases and serum BAFF/APRIL levels were observed to be unchanged in these patients.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	: Özlem
Soyadı	: Kanburoğlu
Doğum yeri ve tarihi	: Trabzon/ 10.09.1989
Eğitimi	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2014- Halen) Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)
Yabancı dil	: İngilizce
Üye olduğu bilimsel kuruluşlar	: -
Bilimsel etkinlikler	: -Uyuşturucu Madde Kullanımına Bağlı Rabdomiyoliz ve Oligürik Akut Böbrek Yetmezliği Olgusu, PS-094, 19. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Mayıs 2017 - Gitelman Sendromu ve Tüberküloza Bağlı Fokal Segmental Glomeruloskleroz Olgusu, PS-095, 19. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Mayıs 2017