

**TC  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA SERUM ASPROSİN  
DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE DİĞER METABOLİK VE  
HORMONAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Esra AYYILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Faruk KILINÇ**

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL \_\_\_\_\_

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

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

Doç. Dr. Faruk KILINÇ \_\_\_\_\_ Danışman

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki bütün değerli hocalarıma,

Çalıőmamın hazırlık aőamasında ve bütün süreçlerinde emeği geçen değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Faruk Kılınç'a, tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Nevzat Gözel hocama,

Hasta ve kontrol grupların sečilmesi, verilerimin toplanmasında emeği geçen asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm personele,

Meslek hayatımda depremlere, pandemiye denk gelen bu uzmanlık sürecinde sürekli desteklerini gördüğüm canım annem, babam, ablam, kardeőim ve canım yoldaőım Murat Dalgıç'a sonsuz teőekkürler...

## ÖZET

Prolaktin (PRL) hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur. Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır. Dolaşımdaki prolaktinin, glikozla uyarılan insülin sekresyonunu ve insülin direncini modüle ederek glikoz homeostazını değiştirdiği bilinmektedir. Deneysel çalışmalar PRL'nin adipoz dokusunda adiponektin ve IL-6 üretimini inhibe ederek gıda alımı, vücut ağırlığı artışı ve insülin direncini etkilediğini göstermiştir. Adipokinler adipoz dokudan salınan, tüm vücut homeostazında önemli rol oynayan biyoaktif moleküllerdir. Açlıkta hepatik glukoz çıkışı sağlayan ve oreksijenik etkili yeni bir adipokin olan asprosin, insülin direnci ile ilişkilidir.

Çalışmamızın amacı; prolaktinoma tanılı ve sağlıklı bireylerde serum asprosin düzeylerinin metabolik belirteçlerle ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığında prolaktinoma tanısı olan 30 kişilik vaka grubu ve kronik hastalık öyküsü olmayan 30 kişilik kontrol grubu alındı. Tüm bireylerde açlık serum asprosin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler ve kan basınçları incelendi.

Çalışmamızda serum asprosin düzeyleri vaka ve kontrol gruplarında benzer tespit edildi. Vaka ve kontrol grupları arasında asprosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,911$ ). Antropometrik ölçümlerde vaka grubunun boyun çevresi kontrol grubunun boyun çevresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen ( $p=0,041$ ) vaka grubu ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevrelerinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak tedavi altındaki prolaktinomalı bireylerde sağlıklı bireylere benzer düzeyde serum asprosin tespit edilmesinin tedaviyle prolaktin düzeylerinin düşmesi gibi metabolik belirteçlerde de iyileşme olabileceğini düşündürmektedir. İnsan metabolizmasının kompleks yapısından dolayı daha geniş gruplar ve daha çok parametrenin incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prolaktinoma, insülin direnci, asprosin

## ABSTRACT

### INVESTIGATING THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ASPROSIN LEVEL WITH INSULIN RESISTANCE AND OTHER METABOLIC AND HORMONAL PARAMETERS IN PROLACTINOMA PATENTS

Hyperprolactinemia, which is known as the oscillation of the prolactin hormone (PRL) higher than normal, is one of the most frequently encountered pathological condition among endocrinological examinations. The most frequently encountered type of pituitary adenomas which cause hormone hypersecretion are prolactinomas. It is known that the prolactin in the circulation changes the glucose-stimulated insulin secretion and glucose homeostasis by modulating the insulin resistance. Experimental studies have shown that PRL in adipose tissue affects the intake of food, the weight of the body and insulin resistance by inhibiting adiponectin and IL-6 production. Adipokines are bioactive molecules released from the adipose tissue and they play a crucial role in whole body homeostasis. Asprosin, a new adipokine with orexigenic effect that provides hepatic glucose output when hungry, is associated with insulin resistance.

The purpose of our study is to investigate the relationship between serum asprosin levels and metabolic markers in healthy individuals with prolactinoma.

The study includes a 30-person case group with a diagnosis of prolactinoma between the ages of 18-65 and a 30-person control group without a chronic disease history who applied to the Firat University Medical Faculty Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic. Fasting serum asprosin levels, biochemical parameters, anthropometric measurements and blood pressure were examined in all individuals.

In our study, serum asprosin levels were found to be similar in the case and control groups. There was no statistically significant difference in asprosin levels between the case and control groups ( $p=0.911$ ). Although the neck circumference of the case group was significantly higher than the neck circumference of the control group in anthropometric measurements ( $p=0.041$ ), there was no significant difference in body mass index and waist circumference between the case group and the control group ( $p> 0.05$ ).

In conclusion, determination of serum asprosin in individuals with prolactinomas under treatment at a level similar to healthy individuals suggests that there may be improvement in metabolic markers such as decrease in prolactin levels with treatment. Due to the complex structure of human metabolism, studies that examine larger groups and more parameters are needed.

**Keywords:** Prolactinoma, insulin resistance, asprosin



## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Prolaktin Hormonu	1
1.1.1. Moleküler Özellikleri	1
1.1.2. Biyolojik Etkileri	3
1.1.3. Hiperprolaktinemi	6
1.1.3.1. Hiperprolaktinemi Nedenleri	6
1.1.3.1.1. Gebelik ve Laktasyon	6
1.1.3.1.2. Egzersiz ve Stres	7
1.1.3.1.3. Patolojik Hiperprolaktinemi	8
1.1.4. Prolaktin Ölçümü	9
1.1.5. Prolaktinoma Etyolojisi	9
1.1.6. Prolaktinoma Epidemiyolojisi	9
1.1.7. Prolaktinoma Klinik Özellikleri	10
1.1.8. Prolaktinoma Tanısı	11
1.1.9. Prolaktinoma Tedavisi	12
1.1.9.1. Medikal Tedavi	12
1.1.9.1.1. Dopamin Agonistlerine Direnç	14
1.1.9.1.2. Malign Prolaktinoma	14
1.1.9.2. Cerrahi Tedavi	15
1.1.9.3. Radyoterapi	15
1.2. Asprosinin	16

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>19</b>
2.1. Olgı Seçimi ve Çalışma Metodu	19
2.2. Araştırmaya dahil olma kriterleri:	19
2.2. Araştırma dışı bırakılma kriterleri:	19
2.3. Antropometrik Ölçümler	20
2.4. Biyokimyasal Analizler	20
2.5. İstatistiksel Analiz	21
<b>3. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>33</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>37</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>51</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Hiperprolaktinemi nedenleri	7
<b>Tablo 2.</b>	Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	22
<b>Tablo 3.</b>	Vaka ve kontrol grubunun adet düzeni ve ek hastalıklarının karşılaştırılması	24
<b>Tablo 4.</b>	Vaka ve kontrol grubunun tansiyonlarının karşılaştırılması	25
<b>Tablo 5.</b>	Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	25
<b>Tablo 6.</b>	Vaka ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR, ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması	26
<b>Tablo 7.</b>	Vaka ve kontrol grubunun hemogram ve KCFT sonuçlarının karşılaştırılması	27
<b>Tablo 8.</b>	Vaka ve kontrol grubunun hormonlarının karşılaştırılması	27
<b>Tablo 9.</b>	Vaka ve kontrol grubunun lipit panellerinin karşılaştırılması	28
<b>Tablo 10.</b>	Vaka ve kontrol grubunun prolaktin sonuçlarının karşılaştırılması	28
<b>Tablo 11.</b>	Vaka grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması	29
<b>Tablo 12.</b>	Vaka ve kontrol grubunun asprosin sonuçlarının karşılaştırılması	29
<b>Tablo 13.</b>	Vaka grubunun çeşitli parametrelerinin korelasyonu	30
<b>Tablo 14.</b>	Prolaktinoma olma durumuna göre asprosin değerinin ROC analiz sonucu	31

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	PRL'nin vücut kompozisyonu ve dört organ üzerindeki metabolik etkileri.	4
<b>Şekil 2.</b>	Asprosinin CNS ve periferik dokular üzerinde çoklu etkileri	17
<b>Şekil 3.</b>	Vaka ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n)	22
<b>Şekil 4.</b>	Vaka ve kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması	23
<b>Şekil 5.</b>	Vaka ve kontrol grubunun çocuk sayısının karşılaştırılması	23
<b>Şekil 6.</b>	Vaka ve kontrol grubunda bulunan kadınların adet düzeninin karşılaştırılması (n)	24
<b>Şekil 7.</b>	Vaka ve kontrol grubunun sistolik tansiyonlarının karşılaştırılması	25
<b>Şekil 8.</b>	Vaka ve kontrol grubunun boyun çevrelerinin karşılaştırılması	26
<b>Şekil 9.</b>	Vaka ve kontrol grubunun prolaktin sonuçlarının karşılaştırılması	28
<b>Şekil 10.</b>	Vaka grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması	29
<b>Şekil 11.</b>	Vaka grubunda bel çevresi ile prolaktin korelasyonu	31
<b>Şekil 12.</b>	Prolaktinoma hastalığı için asprosin değerinin ROC eğrisi	32

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AgRP</b>	: Agouti ile ilişkili peptit
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ASP</b>	: Asprosin
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BRC</b>	: Bromokriptin
<b>DA</b>	: Dopamin agonist
<b>FBN1</b>	: Fibrillin 1
<b>FGF4</b>	: Fibroblast growth factor 4 (Fibroblast büyüme faktörü 4)
<b>FSH</b>	: Folikül stimule edici hormon
<b>GABA</b>	: Gammaaminobütirik asit
<b>GH</b>	: Growth hormon (Büyüme hormonu)
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin-releasing hormone (Gonadotropin salgılatıcı hormon)
<b>GPCR</b>	: G-protein-coupled receptors (G protein bağlı reseptör)
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: High-density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic model assessment-İnsülin rezistansı (İnsülin direnci)
<b>HPL</b>	: Human plasental laktojen
<b>IGF-1</b>	: İnsülin growth factor
<b>IL6</b>	: İnterlokün 6
<b>IQR</b>	: İnterquartile range
<b>JAK</b>	: Janus kinaz
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
<b>LH</b>	: Luteinleştirici hormon
<b>MEN</b>	: Multiple endokrin neoplazi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>PİF</b>	: Prolactin inhibiting factors (Prolaktin inhibe edici faktörler)
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PLT</b>	: Platelet

<b>POMC</b>	: Pro-opiomelanocortin
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>PRLR</b>	: Prolaktin reseptörü
<b>PTHrP</b>	: Parathyroid hormone-related protein (Parathormon ilişkili peptid)
<b>PTTG</b>	: Pituitary tumor transforming gene (Hipofiz tümörü dönüştürücü gen)
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SHBG</b>	: Seks hormon bağlayıcı globulin
<b>SOCS</b>	: Sitokin sinyalinin supressörü
<b>STAT</b>	: Sinyal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörleri
<b>STAT5</b>	: Sinyal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörleri 5
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$
<b>TRH</b>	: Thyrotropin-releasing hormone (Tiroptin salgılatıcı hormon)
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal peptid
<b>WBC</b>	: White blood cell (Beyaz kan hücreleri)

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Prolaktin Hormonu

### 1.1.1. Moleküler Özellikleri

Prolaktin (PRL) 80 yıldan uzun bir süre önce meme bezi gelişimini ve emzirmeyi uyaran bir hipofiz faktörü olarak tanımlanan bir polipeptit hormonu/sitokindir. PRL esas olarak ön hipofizin asidofilik laktotrof hücreleri tarafından salgılanır, fakat aynı zamanda insanlarda ve kemirgenlerde meme bezi, rahim, lenfositler ve yağ dokusu dahil olmak üzere bir dizi ekstra hipofiz kaynağı tarafından sentezlenir (1, 2). Hipofiz dışında prolaktince en zengin kaynak plasentadır. Plasentada desidual hücreler tarafından salınır ve human plasental laktojen (HPL) olarak isimlendirilir. Ayrıca uterus endometriumu, miyometriumu ve fibroidler tarafından da üretilir. Desidual HPL ve growth hormon (GH) hipofizer prolaktine biyolojik, kimyasal ve immünolojik özellikler bakımından benzemekle beraber, yapı benzerlikleri çok azdır (1). İnsanlarda PRL, 6. kromozom üzerinde bulunan 5 ekson ve 4 introndan oluşan 10 kilobaz büyüklüğünde gen tarafından kodlanır (3). PRL geninin transkripsiyonu iki bağımsız promoter bölge tarafından kontrol edilir. Proksimal 5000 baz çiftlik bölge direkt olarak hipofize özgü ekspresyon yaparken, daha büyük başka bir bölge ise hipofiz dışı ekspresyondan sorumludur (4). PRL 227 aminoasitlik (26 kDa) prohormon olarak sentezlenir, 28 aminoasitlik sinyal peptidi ayrıldıktan sonra olgun insan PRL'i oluşur (5). PRL 199 amino asiten oluşan monomerik yapıda polipeptid bir hormondur (3, 6) Kanda üç ana PRL varyantı bulunabilir: monomerik PRL, büyük PRL ve macro PRL. Monomerik formun moleküler ağırlığı 23 kDa, büyük PRL'nin moleküler ağırlığı 48-56 kDa, macroPRL'nin moleküler ağırlığı 150-204 kDa'dır (7). Normal ve PRL düzeyi yüksek olan hastaların çoğunda dolaşımdaki total prolaktinin yaklaşık %85 monomerik PRL, %10-15 büyük PRL, %1 den azı macro PRL formundadır. Ayrıca posttranslasyonel modifikasyonlarla oluşan farklı formlarda da prolaktine rastlanmıştır (8). PRL hücreler üzerinde, sınıf I sitokin reseptörü süper ailesine ait olan membran reseptörü PRL reseptörüne (PRLR) bağlanarak etki eder. Üç ana yapısal alana sahiptir, birincisi hücre dışı (ligand bağlanma) alanına, ikincisi tek geçişli transmembran zincirine ve üçüncüsü hücre içi alanına sahiptir (9). PRLR'yi

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 (1). Membrana bağlı reseptörler yanında, meme bezi epitel hücrelerinde ve sütte çözünür PRL bağlayıcı proteinler de tanımlanmıştır (10). PRL ayrıca yumurtalıklar, meme bezleri ve endometriyum, prostat, lenfositler ve hematopoietik hücreler, deri, yağ dokusu, timus ve lenfatik sistem, endotel ve beyin gibi ekstra hipofiz bölgelerinde üretilir (11, 12). Yapısal olarak hipofiz PRL ile aynıdır ve aynı reseptöre bağlanır (12). Düzenlemesi bölgeye özgüdür ve hipofiz PRL'sinden farklıdır (12). Ligandın bağlanması reseptör dimerizasyonuna, janus kinaz (JAK) yolunun intrasellüler haberleşmeyi başlatmasına, bu haberleşmede sinyal ileti ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) ailesinin değişik komponentlerinin fosforilasyonuna neden olur. STAT proteinleri nukleusa geçip hedef genlerde transkripsiyon aktivatörleri olarak etki gösterir. Ayrıca PRL, sitokin sinyalinin supressörlerinin (SOCS-1 ve SOCS-3) akut ve geçici ekspresyonunu uyarır. Bu supresörler JAK2 ve STAT proteinlerinin aktivasyonunu inhibe ederek prolaktin reseptörü aracılıklı sinyali kapatırlar (1, 8, 10, 13).

Bazı endokrin sistemler 24 saatlik periyod içerisinde farklı salınım paternleri sergilerler. Bu sirkadiyen ritim vücut ısısında meydana gelen dalgalanmalar, gece/gündüz farkları, postür farklılıkları (ayakta/yatarak) gibi fizyolojik durumlarda değişmektedir (14). Hipofiz PRL sekresyonunu tetikleyen en önemli fizyolojik uyaranlar emmek, stres, hamilelik ve özellikle östrojen olmak üzere artan yumurtalık steroid düzeyleridir (10). Transkripsiyonel seviyede pozitif ve negatif olarak düzenlenebilir, ancak salgısı da kontrol edilebilir. PRL'nin sentezi ve salgılanması, hem inhibe edici hem de salım faktörleri ile düzenlenir (10). Kontrol edilen diğer ön hipofiz hormonlarına nazaran PRL sekresyonu, en önemlisi dopamin olan prolaktin inhibe edici faktörlerin (PIF) tonik inhibisyonu altındadır (15). Prolaktin salınımı, oksitosin, vazoaaktif intestinal peptide (VIP), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)'u da içeren bazı faktörlerin stimülasyonu ile olur (10). PRL inhibe edici faktörler arasında dopamin, gama-aminobutirik asit (GABA) ve somatostatin bulunur (10). Endotelin-1 ve transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) PRL salgısını parakrin yolla inhibe ederler. PRL

stimülasyonu yapan faktörler ise serotoninerjik ve opiyaterjik yollar, GnRH, östrojen, TRH, VIP, galanin ve serotoninidir (16). Dopamin, PRL regülasyonunda yer alan ana inhibitör faktördür ve hipofiz laktotroflarında D2 ve D4 reseptörlerine bağlanma yoluyla etki eder. Bu PRL gen ekspresyonunun aşağı regülasyonu, PRL salgısının azalması ve laktotrof proliferasyonunun azalması ile sonuçlanır (17). Dopamin mamotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine bağlanır, voltaj kapılı potasyum kanalları aktive olur, Gi protein aracılı sinyal yolları ile adenil siklaz ve inozitol fosfat metabolizmasını baskılar, bu yolla hem hücre içi kalsiyum hem de cAMP düzeyi azalır ve PRL salınması baskılanır (10, 18). Dopamin, arkuat nükleusun tüberoinfundibuler nöronları, periventriküler hipotalamik dopaminerjik nöronlar, tüberohipofizer nöronlardan salgılanır. PRL, dopaminerjik nöronlardaki tirozin hidroksilaz aktivitesini artırarak dopamin sentezini artırır. Dopamin uzun portal venler vasıtasıyla adenohipofize ve kısa portal venler vasıtasıyla nörohipofize ulaşır ve prolaktini inhibe ederek sekresyonun düzenlenmesinde en önemli rolü üstlenir (10, 19). Bununla birlikte, fizyolojik bir “PRL salım faktörü” henüz tanımlanmadığı için PRL diğer hipofiz hormonlarından farklıdır (20).

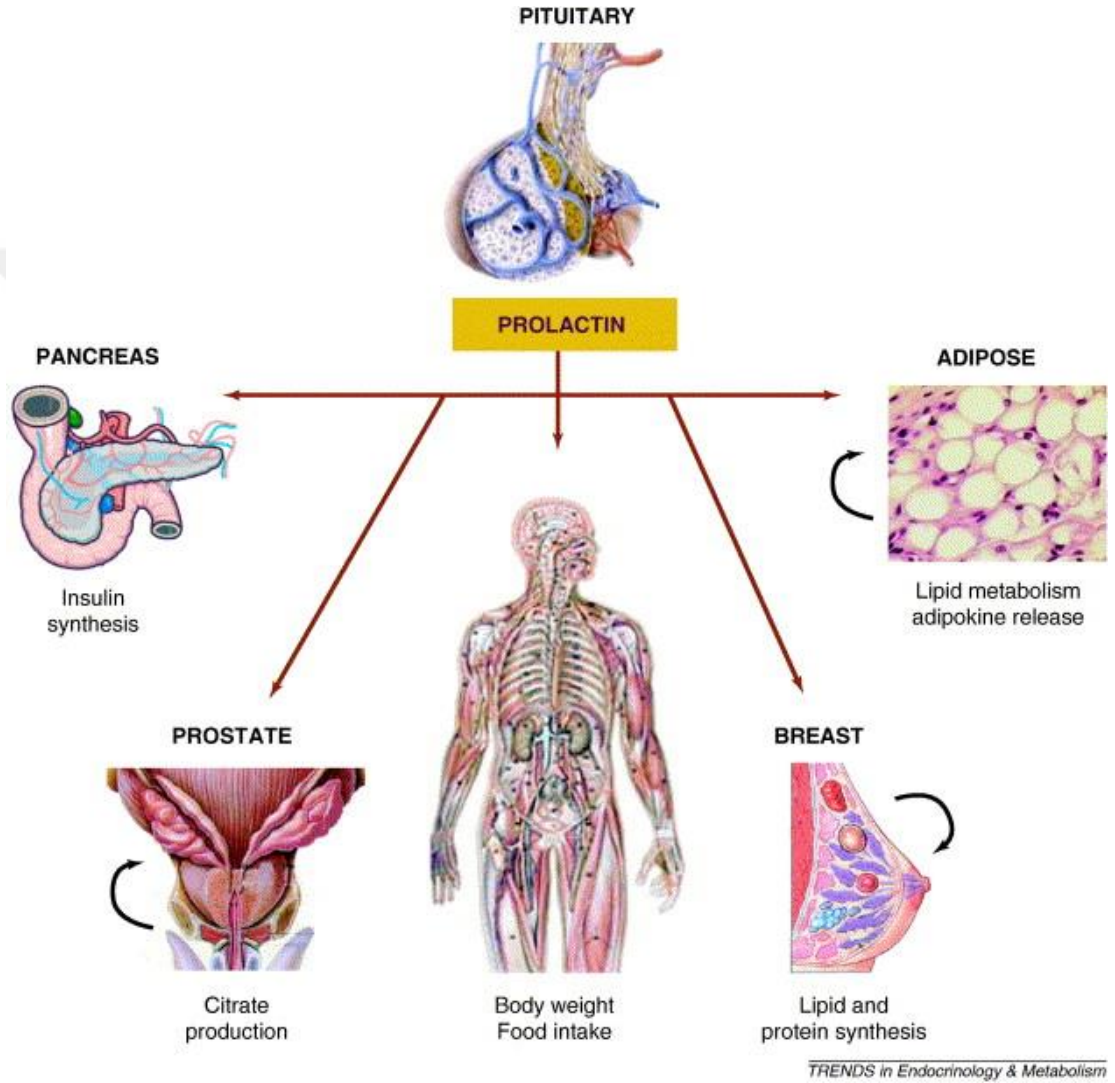
### **1.1.2. Biyolojik Etkileri**

Prolaktin osmoregülasyon, büyüme ve gelişme, bağışıklık fonksiyonu, beyin ve davranış, anjiyogenez, endokrinoloji ve metabolizma üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere birçok biyolojik eylem gerçekleştirir (1, 20-22).

Prolaktin'in ana rolü, postpartum dönemde laktasyonu (galaktopoietik etki) sağlamaktır (23, 24). PRL, plasental laktojenler, östrojen, progesteron, lokal parakrin büyüme faktörleri ve IGF-1 hormonlarının artması ile memede lobuloalveolar epitelde proliferasyon oluşur (25).

Gebelik boyunca prolaktin üretimi fetal hipofiz, anne hipofizi ve uterusu yapılmaktadır. Postpartum dönemde insülin ve kortizolle birlikte süt sentezini sağlar ayrıca oksitosin ile birlikte emzirme esnasında sütün kanallardan salıverilmesinde etkilidir (10, 26). PRL laktalbumin ve kazein genlerinin transkripsiyonunu ve hücre içine aminoasit transportunu sağlar. Meme dokusunda yağ asitleri, fosfolipidleri ve laktoz sentezini artırır. Amniyon sıvısının fetustan anneye doğru olan permeabilitesini azaltır ve bu şekilde ozmolaritesini düzenler (27). Aynı zamanda

fetal hipofizden salgılanan PRL antidiüretik hormon gibi rol oynayarak su ve elektrolit dengesini düzenlemektedir (28). PRL, östrojen ve progesteron reseptörlerinin sayısını artırır, buna karşın gebelik süresince östrojen ve progesteron PRL'nin süt yapıcı etkisini inhibe eder (29). PRL embriyonun endometriyuma implantasyonunda ve desidualizasyonunda önemli rol oynamaktadır (30).



Her durumda, PRL'nin ana etkisi / etkileri belirtilir. Kavisli oklar, PRL'nin otokrin veya parakrin faktörü olarak da işlev gördüğü insan organlarını gösterir.

**Şekil 1.** PRL'nin vücut kompozisyonu ve dört organ üzerindeki metabolik etkileri.

Prolaktin etkilerini farklı uzun ve kısa G-protein bağlı reseptörler (GPCR'ler) yoluyla uygular (17). PRL'nin merkezi etkisi hipotalamik-hipofiz-gonadal fonksiyonun baskılanması olarak özetlenebilir, ancak PRL'nin kronik stres



modellerinde nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere beyin fonksiyonu üzerinde çeşitli anatomik ve geçici olarak olumlu etkilere sahip olduğu açıktır (31). PRL gonadların fonksiyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkiler. Gonadlardaki LH ve FSH reseptör duyarlılıklarını azaltarak doğrudan etki eder (1, 32). Dolaylı olarak da opiyat sistemini uyararak GnRH'ın pulsatil sekresyonunu azaltarak etki eder. Böylelikle, suprese olan LH ve FSH sekresyonu ovulasyonu inhibe eder (33, 34). Ayrıca gonodal stereidogenezi de bozarak üreme fonksiyonlarını inhibe eder. PRL overlerde folikülogenezi bozması ve granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini inhibe etmesi ile hipoöstrojenizm ve anovulasyon durumlarına yol açar. PRL ayrıca lüteolitik etkisi ile menstrual siklusta kısa yetersiz lüteal faz oluşumuna neden olur. Erkeklerde azalmış LH salgısı ile düşük testesteron düzeyine ve azalmış spermatogeneze neden olur. Bu hormonal değişimler hiperprolaktinemili hastalarda libidonun düşmesine ve fertilitenin azalmasına yol açar (25). Libidoyu azaltmasının yanı sıra ebeveyn koruma davranışını artırma şeklinde davranışsal etkileri de gösterilmiştir. Kadınlarda orgazm esnasında periferal PRL salınımının arttığı gösterilmiştir (35).

Prolaktinin immun sistemin fonksiyonlarını modüle ettiğine dair kanıtlar uzun zamandan beri mevcuttur (36). İmmüno nöroendokrin ağın bir parçası olan PRL, immün sistem hücrelerinin işlevlerini modüle eder. Lenfoid ve miyeloid hücre fonksiyonlarını ve gelişimlerini artırır. PRL geninin ekspresyonu insan timositi, B-lenfoblastoid IM-9-P3 ve T-lenfosit gibi birkaç hücre tipinde de gösterilmiştir. PRL sitokinler gibi parakrin ve otokrin olarak lenfosit işlevlerini etkilerler (37, 38).

Prolaktinin iştahı artırıcı, analjezik etkisi ve REM uykusunu artırıcı etkisi bulunmaktadır (39). Gastrointestinal sistemde mineral emilimini artırır, bu gebelik ve laktasyonda artan ihtiyacı karşılamada çok önemlidir. Vücuttaki kalsiyum dengesinde etkili olan paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP) salgılanmasını artırır. Bu yolla kemik ve kalsiyum dengesine katkıda bulunur (40, 41). Hiperprolaktinemide gelişen kemik mineral yoğunluğu azalmasında hipoöstrojenemi dışında PRL'nin osteoklastlar üzerine olan direkt etkisinin de etkili olduğu düşünülmektedir (42).

Prolaktinin sadece hipofiz tarafından değil, aynı zamanda diğer dokular tarafından da üretildiğinden bahsettik. Yağ dokusu ile PRL salımı, yağ damarı

dokusunun PRL salımı için bir negatif kontrol olarak kullanıldığı bir çalışma sırasında keşfedilmiştir (43) Literatürün büyük bir kısmı, pankreatik beta hücre kütlesi ve insülin üretimi (44, 45) ve periferik insülin duyarlılığını insülin salınımını uyarak ve adipokin salınımını düzenleyerek (46), dolaşımdaki prolaktinin, STAT5 fosforilasyonunu güçlendirerek beta hücre proliferasyonunu aktive ederek beta-hücre kütlesini arttırdığı bildirilirken, hiperprolaktinemi insanlarda ve hayvanlarda insülin direncini indükler (47-49). Ayrıca, PRL beyinde çok çeşitli nöroendokrin etkilere sahiptir ve salgılanması hipotalamik dopamin düzeyleri ile düzenlenir, ancak merkezi PRL'nin vücut ağırlığı, insülin direnci, insülin sekresyonu ve cell-hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir (10). Beynin vücut ağırlığı, insülin direnci ve muhtemelen insülin sekresyonu gibi periferik fenomenleri kontrol ettiği bilindiğinden merkezi PRL periferilerdeki enerji ve glikoz homeostazını etkileyebilir (50, 51). Merkezi PRL'nin dopamin salınımı ve dopamin D2 reseptör sinyali yoluyla periferik enerji ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini gösteren dolaylı kanıtlar vardır (47-52). Ayrıca hiperprolaktinemisinin insanlarda insüline dirençli bir duruma neden olduğu gösterilmiştir (53).

### **1.1.3. Hiperprolaktinemi**

Prolaktin hormonunun normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur (54). Hiperprolaktinemi tanısı, periferik kandaki yüksek PRL düzeylerinin saptanmasına dayanır. Hiperprolaktinemi nedenleri basitçe fizyolojik, farmakolojik, sistemik ve patolojik nedenler olarak ayrılabilir. Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar ve hastalıklar Tablo-1'de özetlenmiştir (55). Normal PRL seviyesi kadınlarda 25 ng/ml ve erkeklerde 20 ng/ml den az olmalıdır fakat normal aralık kullanılan ölçüm yöntemine bağlıdır (56).

#### **1.1.3.1. Hiperprolaktinemi Nedenleri**

##### **1.1.3.1.1. Gebelik ve Laktasyon**

Gebelik, hiperprolaktinematik amenorenin en sık nedenidir. Gebelik boyunca PRL üretim ve hipersekresyonunda progressif bir artma vardır. Plasental östrojen

üretimi laktotrof hücre mitozunu, PRL mRNA seviyelerini ve PRL sentezini uyarır. Serum PRL düzeyleri gebelik boyunca giderek artar (57-60).

### 1.1.3.1.2. Egzersiz ve Stres

Egzersiz ve stres hiperprolaktineminin fizyolojik nedenlerindedir. Venöz kan alınması esnasında stres-indüklü PRL artışına bağlı olarak hormon seviyeleri geçici olarak yükselebilir. PRL seviyeleri nadiren 40 ng/ml'yi aşar (61).

**Tablo 1.** Hiperprolaktinemi Nedenleri (55).

<b>Fizyolojik nedenler</b>	<b>Farmakolojik nedenler</b>	<b>Patolojik Nedenler</b>
*Stress *Egzersiz *Koitus *Uyku *Gebelik *Laktasyon	*Anestezikler *Antikonvulzanlar *Östrojen içeren preparatlar * Dopamin reseptör blokerleri * Dopamin sentez inhibitörleri * Antidepresanlar *Antihipertansifler *Kolinergik agonistler * Nöroleptikler,antipsikotikler * Antihistaminikler * Nöropeptidler *Opiat ve opiat antagonistleri	<b>HİPOFİZ HASTALIKLARI</b> *Akromegali *Cerrahi *Lenfositik hipofizitis *Nonfoksiyone makroadenom *Travma *Makroprolaktinemi <b>HİPOTALAMUS HASTALIKLARI</b> *Tümörler *Rathke kleft kisti *Hipotalamik-hipofizer bölgeye radyoterapi ya da travma *Granülomlar *İnfiltrasyonlar <b>KRANİYAL IŞINLANMA</b> <b>PRİMER HİPOTİROİD</b> <b>EPİLEPSİ</b> <b>GÖĞÜS DUVARI TRAVMASI</b> <b>KRONİK BÖBREK HASTALIĞI</b> <b>AĞIR KARACİĞER HASTALIĞI-SİROZ</b> <b>ADRENAL YETMEZLİK</b>

Farmakolojik hiperprolaktinemi; Tümör dışı hiperprolaktineminin en sık nedeni ilaçlardır (62) Birçok ilaç serum PRL seviyesinde artmalara neden olabilir. Bu ilaçlar arasında dopamin reseptör blokerleri (dopamin antagonistleri) en potent ajanlardır (57, 63). Sülpirid, haloperidol, klorpromazin, risperidon gibi nöroleptikler/antipsikotikler, metoklopramid ve domperidon gibi antiemetikler serum PRL seviyelerini prolaktinomadaki kadar yükseltebilirler (64).

Yüksek miktarda alkol kullanan bireylerde hiperprolaktinemi varlığını gösteren bazı raporlar vardır. Alkol-indüklü hiperprolaktinemi insan dışındaki omurgalılarda ve laboratuvar hayvanlarında da gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında kronik etanol verilmesi serum PRL seviyelerindeki artmaya ilaveten hipofizde

laktotrof hücre artışına da neden olur. Laktotroflar üzerindeki etanol etkisinde östradiol cevaplı sinyal kaskadı veya östradiol-regüle hücre-hücre iletişimi yer alır (65).

#### **1.1.3.1.3. Patolojik Hiperprolaktinemi**

Prolaktinomalara ilaveten hipotalamus-hipofiz bölgesindeki herhangi bir lezyon hipotalamusun hipofizer PRL sekresyonu üzerindeki normal dopaminerjik inhibitör etkisinin engellemesine bağlı olarak hiperprolaktinemiye neden olabilir (66).

Bu duruma yol açan en sık neden, hipofiz sapına basıdır (stalk kompresyonu). Tümörler (primer hipofiz lenfoması dahil), inflamatuvar ve degeneratif hastalıklar (sarkoidoz veya histiositoz gibi) ve travma, hipotalamik/tuberoinfundibular dopamin sekresyonunun bozulmasına veya stalk hatta hipofiz içi bağlantının kesilmesine sekonder olarak hiperprolaktinemiye yol açabilirler. Bu durumlarda PRL, normal laktotroflar tarafından üretilir ve serum PRL seviyesi nadiren 150 ng/ml'yi aşar (57). Primer hipotiroidili vakalarının yaklaşık %10-20'sinde hiperprolaktinemi görülebilir. Serum PRL seviyelerinde hafif bir artma (25-40 ng/ml) vardır. Bu vakalarda muhtemelen yüksek TRH seviyeleri PRL salınımını uyarır ve PRL'nin metabolik klirensini azaltır (58-67). Uzun süreli ve yeterli tedavi edilmemiş primer hipotiroidide tirotrof hücre hiperplazisine bağlı hipofiz büyümesi hipofiz adenomunu taklit edebilir (62, 68).

Başlıca son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda üremiye hiperprolaktinemi eşlik edebilir. Böbrek hastalarının yaklaşık 1/3'ünde gelişen hiperprolaktinemi muhtemelen hormonun azalmış klirensine ve dopaminerjik tonusta azalma sonucu hormon üretimindeki artmaya bağlıdır (69, 70).

Karaciğer sirozlu hastaların yaklaşık %20'sinde muhtemelen östrojen/androjen oranındaki dengesizlik ve dopaminerjik tonustaki değişmeye bağlı olarak hiperprolaktinemi görülür (71). Nelson sendromunda olduğu gibi Cushing hastalığı ve adrenal yetmezlikte de hiperprolaktinemi görülebilir (72, 73). Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların yaklaşık %30'unda hafif derecede hiperprolaktinemi ortaya çıkabilir (66, 74). Ancak bu artış genellikle geçicidir. PKOS ve prolaktinomalı hastalarda menses bozuklukları sık olup bazen bu 2 hastalığı ayırt

etmek zor olabilir. Hafif hiperprolaktinemi varlığı, negatif hipofiz görüntülemesi, yüksek LH/FSH oranı ve PKOS'un diğer klinik özellikleri ayırıcı tanıda yardımcıdır.

#### **1.1.4. Prolaktin Ölçümü**

Tekrarlayan venöz ponksiyonun oluşturduğu stresten kaçınarak; tek seferde alınan kan örneğinde PRL ölçümü; normal aralıktan yüksek olması hiperprolaktinemi tanısı için yeterlidir (62, 75). PRL ölçümü günün herhangi bir saatinde bakılabilir de sabah aç karnına ölçümü önerilir.

Prolaktin, özgüllüğü oldukça yüksek olan immünoradiometrik bir yöntemle ölçülür. Prolaktinoma gibi PRL seviyesinin çok yüksek olduğu durumlarda, ölçümdeki antikörlerin saturasyonundan dolayı, hatalı olarak normal sınırlarda PRL seviyeleri rapor edilebilir. Bu artefakt etkisi dilüsyonel olarak ölçüm tekrarlanması ile düzeltilebilir (76).

#### **1.1.5. Prolaktinoma Etyolojisi**

Prolaktinomaların hangi mekanizma ile oluştuğu net olarak bilinemezken, somatik mutasyona uğramış hipofiz laktotroflarının monoklonal çoğalmasından kaynaklanır. Hipofiz tümörü dönüştürücü gen (*PTTG*) aşırı ekspresyonu ve fibroblast büyüme faktörü 4'ün (*FGF4*) bir reseptörünün mutasyonu, hipofiz adenomunda esas olarak prolaktinomada bulunmuştur. Çoğu prolaktinomun kaynağı sporadiktir, ancak aynı zamanda ailesel sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Ailesel izole prolaktinoma ve diğer hipofiz adenomları tanımlanmıştır. Çoklu endokrin neoplazi tip 1'in (MEN1) bir parçası olabilir, MEN1'in % 15 ile % 60'ına kadar hipofiz adenomu olabilir ve bunların çoğu prolaktinomlardır (77, 78).

#### **1.1.6. Prolaktinoma Epidemiyolojisi**

Hipofiz adenomları tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 15'ini temsil eder ve lokal sıkıştırma etkileri ve/veya hormonal hipersekresyon nedeniyle önemli morbidite ile ilişkilidir (79). 10 mm altındakiler mikroadenom, 10 mm üzerindeki ise makroadenom olarak isimlendirilir. Genellikle benign karakterde olmasına rağmen, tümör nadiren de olsa agresif bir hal alıp, çevresindeki yaşamsal öneme sahip yapılara bası yapabilmektedir (55). PRL salgılayan karsinomlar oldukça nadirdir (57). Prolaktinomlar, klinik olarak tanınan tüm hipofiz adenomlarının %

40'ını oluşturur. Ortalama prolaktinoma prevalansının erkeklerde yaklaşık 100.000'de 10 ve kadınlarda 100.000'de 30 olduğu tahmin edilmektedir ve 25 ila 34 yaş arası kadınlarda en yüksek prevalans. Makroprolaktinoma, kadın / erkek oranı 1: 20 olan bir kadında daha sık teşhis edilir; oysa, makroprolaktinoma her iki cinste de eşit derecede yaygındır (80, 81). 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 (82, 83). Hipofiz adenomu oluşumunda altta yatan mekanizma ile ilgili son yıllarda daha fazla bilgi edinilmiştir. Hipofiz adenomlarının %95'den fazlası sporadik olarak ortaya çıkarken geriye kalanı kalıtsaldır. Multipl endokrin neoplaziler, otozomal dominant carney sendromu ve ailesel izole pituitar adenom herediter nedenlerdir (84, 85).

#### **1.1.7. Prolaktinoma Klinik Özellikleri**

Prolaktinomada klinik bulgular; hiperprolaktinemiye bağlı bulgular ve kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkar (86). Prolaktinomalı bireylerde baskın klinik tablo hiperprolaktinemiye bağlıdır. Hipotalamik GnRH'ın salınımını inhibe ederek, LH ve FSH pulsatil salınımını engeller. Gonadal steroid hormonların salınım bozuklukları, hipogonadizm ve infertiliteye sebep olur (87-89). Hiperprolaktinemiye bağlı başlıca klinik bulgular kadınlarda oligoamenore, galaktore, seksüel disfonksiyon, infertilite, kilo artışı, hafif hirsutizm, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve adölesan çağda puberte gecikmesidir (90). 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 (91).

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 hipopitüitarizmi içerir. Görme alanı defektleri ve hipopitüitarizm, sırasıyla makroadenomu bulunan hastaların yaklaşık % 45 ve % 35'inde görülür (75, 82, 92). Galaktore ve jinekomasti erkeklerde çok nadirdir. Libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi semptomların daha siliik 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 (93).

### **1.1.8. Prolaktinoma Tanısı**

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 (62, 94). Prolaktinomayı doğru teşhis etmek için, hiperprolaktineminin başka nedenlerini ve sellar ve/veya parasellar bölgenin kitle lezyonları ekarte edilmelidir (91). Başlangıç laboratuvar analizleri, primer hipotiroidizmi dışlamak adına; TSH'ı, böbrek ve karaciğer yetmezliğini dışlamak için biyokimyasal testleri ve kadınlar için ise gebelik testini içermelidir (92). Hipofiz fonksiyonunu değerlendirmek için GH, IGF-1, açlık kortizolü, ACTH, LH, FSH, gonadal hormonların ve PRL serum seviyeleri araştırılmalıdır (91). PRL serum seviyesi >200 ug/L üzerinde görülen hastalarda prolaktinoma tanısı yüksek olasıdır. PRL<100 ug/L olan hiperprolaktinematik hastalarda hipofizyer mikroadenomlar, dopamin inhibisyonuna neden olan diğer sellar kitleler ve non neoplastik nedenler olabilir (25).

Kanca etkisi, yüksek prolaktin düzeyi ile iki yönlü immünoradyometrik assaydeki antikorların sature olması sonucu görülen bir analiz hatasıdır. İmmunoradyometrik yöntemle PRL ölçümünde, serumdaki prolaktin öncelikle birinci (coupling) antikora bağlanır. Birinci antikora bağlanan prolaktin ardından ikinci (sinyal) antikorla bağlanır ve işaretli antikor vasıtasıyla ölçüm yapılır.

Makroprolaktinomalarda olduğu gibi dolaşımda yüksek dozda prolaktin olduğunda, prolaktin doğrudan ikinci antikorla bağlanarak onları sature eder ve birinci antikor-prolaktin ikilisine bağlanacak ikinci antikor ortamda tükendiği için PRL gerçek değerinden çok daha düşük düzeyde tespit edilir. Kanca etkisi nedeniyle,

PRL ölçümleri beklenenden düşük tespit edildiğinde serumun 1/100 oranında dilusyonundan sonra ölçümün tekrar edilmesi önerilir (62).

Hastalar çok yüksek prolaktin seviyelerine sahip olabilir; ancak ölçüldüklerinde, "kanca etkisi" adı verilen bir fenomen nedeniyle hatalı şekilde düşük olarak bildirilebilirler. Bir şüphe olduğunda, serum örneğinin seri seyreltilmesi ve PRL seviyelerinin yeniden ölçülmesi yardımcı olacaktır. Gerçek PRL seviyesinin düşük olmasına rağmen ölçülen prolaktinin yüksek olabileceği bir başka durum, hastaların makroprolaktin adı verilen daha yüksek moleküler ağırlıklı prolaktine sahip olmasıdır. Asemptomatik hiperprolaktinemide makroprolaktin düzeyleri elde edilmelidir. Laboratuvar, PRL için immünolojik testten önce makroprolaktini çöktürmek için serumu polietilen glikol ile ön işleme tabi tutabilir (95).

Serum PRL yüksekliği saptanan hastalara sekonder hiperprolaktinemi nedenleri ve gebelik dışlandıktan sonra prolaktinoma tanısı için hipofiz görüntülenmesi yapılmalıdır. Hipofiz görüntülenmesinde iyi kontrast çözünürlüğü nedeniyle gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) kullanılır (96).

### **1.1.9. Prolaktinoma Tedavisi**

Prolaktinoma tedavisinde amaç; PRL seviyesini azaltarak gonadal disfonksiyon, infertilite ve osteoporoz gibi klinik semptomları düzeltmek, tümör boyutunda küçülme sağlayarak olası nörolojik semptom ve ön hipofiz hormon eksikliği tedavi etmektir (97). Prolaktinomaların çoğuna medikal tedavi uygulanır. Refrakter vakalar cerrahi tedavi veya radyoterapi ile tedavi edilir (98).

#### **1.1.9.1. Medikal Tedavi**

Medikal tedavide hemen tüm prolaktinomalarda ilk seçenek dopamin agonistleridir. Dopamin agonistleri hem mikroprolaktinoma hemde makroprolaktinomada yüksek etkinliğe sahip ve risk profili düşük bir tedavi seçeneğidir. Dopamin agonist tedavisi PRL değerlerini düşürürken, gonadal fonksiyonlarında çoğu zaman korumaktadır. Dopamin agonistleri, hipofiz laktotrop hücrelerdeki dopamin D2 reseptörlerini (D2R) aktive ederek PRL yapım ve salgılanmasını baskırlar (99). Bromokriptin (BRC) ve kabergolin hiperprolaktinemi ve prolaktinoma tedavisinde en sık kullanılan iki dopamin agonistidir. Kabergolin yüksek etkinliği nedeni ile tedavide ilk tercih edilecek ilaç olarak önerilmektedir



(62). Ergo türevidir. Yarı ömrü 65 saattir. Bu nedenle haftada 1-2 kez alınması genellikle yeterli olmaktadır. Son yıllarda PRL düzeyini düşürücü etkisi ve tümör küçültücü etkisi daha fazla olması ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile kabergolin ilk tercih haline gelmiştir (100). Haftada 1-2 kez olmak üzere 0,25 mg olarak başlanır. Çoğunlukla 0,5-1 mg/hafta doz yeterli olmakta iken; nadir vakada maksimum doza (7 mg/hafta) çıkılması gerekebilir. PRL normale dönene kadar doz tedricen artırılır. Böylelikle yan etkiler daha az hissedilir. Yiyeceklerle ve uyumadan önce alınmalı, ortostatik hipotansiyon açısından hasta mutlaka uyarılmalıdır. PRL düzeylerindeki azalma saatler içinde ortaya çıkabilir, ancak tamamen normale gelmesi birkaç ay sürebilir. Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra PRL düzeyinin kontrol edilmesi önerilir (101). Bulantı, baş dönmesi, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyona bağlı sersemlik hissi, depresyon, parmakta vazospazm (yüksek dozlarda), psikoz, cinsel halüsinasyonlar ve kişilik değişiklikleri görülebilir (102). Bromokriptin: Ergo türevidir. Plazma yarı ömrü 3,3 saattir. Kısa etki süresi nedeni ile günde 2-3 kez kullanılması gerekmektedir. Başlangıç dozu günlük 0,625 mg-1,25 mg'dır. Doz haftada bir tedricen artırılarak 5-7,5 mg/gün doza çıkılır. Kısa etkili formları yavaş salınımlı formlarına tercih edilir (103).

Gastrointestinal intolerans varlığında vaginal kullanımı mümkündür. Bromokriptinin yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, nazal konjesyon, ağız kuruluğu, kabızlık, ortostatik hipotansiyona bağlı sersemlik hissi ve senkoptur. Bromokriptin artık kadınlarda, gebelik planlanan prolaktinomalar ve gebelikte medikal tedaviye devam edilmesi gereken hastalar haricinde birinci seçenek olarak kullanılmamaktadır (104). Lisurid ergo-türevi olan D2 reseptör agonistidir. Günde 3 defa verilerek 2 mg/gün dozunun üzerine çıkılabilir. İlacın en önemli yan etki olan bulantı nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlıdır (105). Pergolid uzun etkili, D1 ve D2 özelliği, BRC'den 100 kat daha güçlü, günde tek doz kullanılan ajandır. Valvülopati ile ilişkilendirilen ilk dopamin agonistidir ve bu nedenle kullanımdan çekilmiştir (105).

### **1.1.9.1.1. Dopamin Agonistlerine Direnç**

Prolaktinomada dopamin agonist tedavisi çok etkili olmasına rağmen bir kısım hastada bu tedaviye direnç olabilir. Tedaviye daha önce yanıt olduğu halde daha sonra tedavi sürecinde direnç gelişmesi ise oldukça nadir görülür (106-108). DA direnci DA intoleransından ayrılmalıdır. Uygun doz (maksimum tolere edilebilen doz) ve süre ile dopamin agonist tedavisi kullanmasına rağmen prolaktin değerleri normal seviyelere gerilemeyen ve/veya tümör hacminde %50'den az küçülme gözlenen hastalar "ilaca dirençli prolaktinoma" kabul edilmelidir (109). Konu ile ilgili en yakın tarihli derlemelerin birinde ise DA direnci tanımlanırken mevcut DA ajanlar içinde en etkili olan kabergolinin maksimum dozda kullanılıp yanıt alınıp alınmadığının, yanıtızlığın radyografik, hormonal veya klinik parametrelerden hangisinde olduğunun ve derecesinin tanımlanmasının gerektiği belirtilmektedir (110). Ayrıca standart dopamin agonist tedavisi ile normal ovulasyonun oluşmaması nedeni ile fertilitte sağlanamayan hastalarda da cerrahi tedavi gündeme gelmelidir (109).

Tedaviye dirençli vakalarda DA direncinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Öne sürülen hipotezlerden bazıları şunlardır (110).

1. Azalmış absorpsiyon neticesinde dolaşımda ilaç seviyesinin düşük olması ve adenom dokusunun tamamına ilacın ulaşmaması.
2. Dirençli tümörlerin taşıdığı D2 reseptör sayısının az olması.
3. Dopamin agonistlerine D2 reseptör affinitesinin düşük olması.
4. Dirençli tümörde dopamin agonistinin D2 reseptörüne bağlanmasından sonra değişen sinyal transdüksiyonu.

Prolaktin düzeyleri normale gelmeyen vaka oranı bromokriptin ile %24, kabergolin ile %11 olarak bildirilmiştir. Bromokriptin dirençli vakalarda kabergolin kullanımını etkili olabilmektedir (62, 111).

### **1.1.9.1.2. Malign Prolaktinoma**

Prolaktinomaların bir kısmında agresif davranış sergileyen, infiltratif büyüyen olgular olmakla beraber gerçek malign prolaktinomalar çok nadir görülmektedir (112). Malign prolaktinoma tanısı ancak kranyospinal veya sistemik metastazların varlığında konabilir. Bugüne değin literatürde bildirilmiş yalnız 49 malign

prolaktinoma vakası bulunmaktadır (113, 114). Bildirilen vakaların % 65'i erkektir ve tanı sırasındaki ortalama yaş 44'tür. Hasta yakınmaları % 35 oranında hiperprolaktinemi ile ilişkili iken %71 hastada lokal bası semptomları bulunmuştur (113).

### **1.1.9.2. Cerrahi Tedavi**

Prolaktinoma tanısı almış hastalarda pitüiter apopleksi ile birlikte nörolojik bozukluk mevcut ise, uygun dozlarda düzenlenen dopamin agonist tedavisine rağmen serum PRL düzeyinin düşürülememesi ve/veya ilaç tedavisine rağmen adenom büyümesinin kontrol edilememesi durumunda tedavi seçeneği cerrahi olmalıdır. Ayrıca gebelik sırasında tümör büyümesi ile birlikte nörooftalmolojik bozukluk gelişir ise veya kaygı verici derecede adenom büyümesine neden olan önceki gebeliği takiben tekrar gebelik planlanıyorsa cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir (115). Transsfenoidal cerrahi tercih edilen yöntemdir. Cerrahi sonuçlar beyin cerrahının deneyim ve uzmanlığı tümörün çapı ve bazal PRL düzeyleri ile ilişkilidir. Cerrahi remisyon oranları klinik serilerde mikroadenomlar için %38-100, makroadenomlar için %7-80 oranında rapor edilmektedir. Makroadenomlarda bazal serum PRL düzeyi >200 µg/L üzerinde olanlarda cerrahi başarı düşük bulunmuştur (116).

### **1.1.9.3. Radyoterapi**

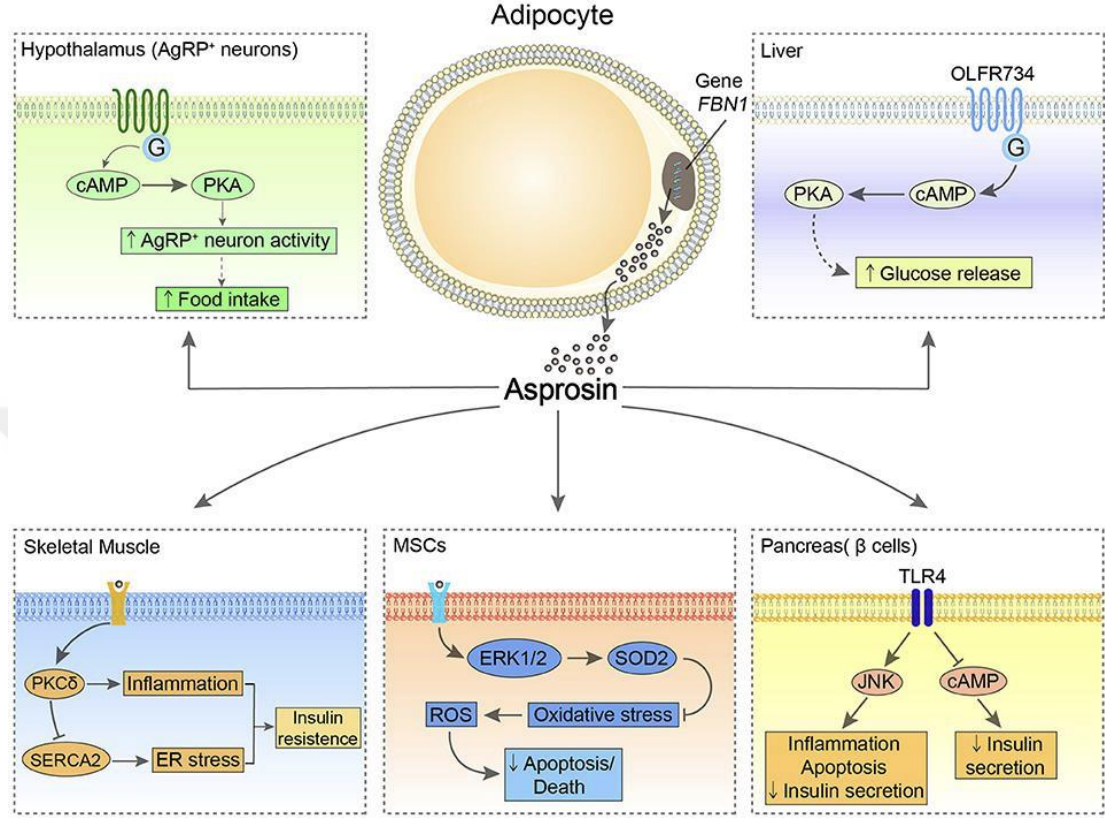
Medikal ve cerrahi tedavi ile başarı sağlanamayan nüks veya rekürren adenomlarda tekrar cerrahi tedavi mümkün değil ise radyoterapi (RT) endikasyonu vardır. Radyoterapide amaç, serum prolaktin düzeyinin düşürülmesi, herhangi bir morbidite yaratmadan adenom boyutunun küçültülmesidir (117). Tek doz veya multipl doz RT'nin bir çok hipofiz makroadenomunda büyümeyi kontrol ettiği bilinse de agresif prolaktinomalarda etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Normoprolaktinemi hastaların ancak %30'unda sağlanabilmektedir. Radyoterapi etkisinin 20 yılda ortaya çıkabileceğide göz önünde bulundurulmalıdır. Radyoterapinin komplikasyonları; geçici bulantı, yorgunluk, tat ve koku duyusu kaybı, saç dökülmesi, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, sekonder maligniteler ve panhipopituitarizmdir (118). Radyoterapinin uzun dönem takiplerinde hipofiz yetmezliği %0-72, optik sinir etkilenmesi % 1, diğer kranial sinir

nöropatileri %1'den daha az ve radyasyon nekrozu % 0,2-0,8 arasında bildirilmiştir (109).

## 1.2. Asprosinin

Asprosin (ASP), ilk olarak 2016 yılında Romere ve arkadaşları tarafından keşfedilen bir hormondur. Pro-fibrillin ile parçalanmış bir C-terminal bölgesi olan ve 140-amino asitten oluşan bir proteindir. Sekresyonu açlık durumunda indüklenir. ASP, G proteini-siklik adenosin monofosfat (cAMP) protein kinaz A yoluyla aracılığıyla hepatik glukoz üretimini teşvik eder ve böylece hipoglisemiden koruyucu bir etki gösterir (118, 119). Yeni bir glukojenik adipokin olan Asprosin, Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanır ve perhiz sırasında esas olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve salınır. FBN1; 235 kb uzunluğunda ve toplam 66 ekson ile, 15q21.1 kromozomunda bulunur (120). Bu eksonlar 2871 amino asit uzunluğunda bir proproteini kodlar. Daha sonra, transproteini C terminalinde matür FBN1 ve 140-amino asit uzunluğunda asprosin üreten aktive edilmiş proteaz furin enzimi ile bağlanır (121, 122). Beyaz yağ dokusu ana bir ASP kaynağıdır; bununla birlikte, FBN1 mRNA'nın akciğer, kalp dahil olmak üzere çeşitli organlarda yüksek oranda eksprese edildiği göz önüne alındığında, ASP'nin sadece beyaz adipositlerden türetilmiş olup olmadığı net değildir (121). Neonatal progeroid sendromu ile keşfedilen bir adipokin olan merkezi etkili bir orexigenic hormon olan asprosin'e büyük ilgi gösterilmiştir (118). Adipoz dokular sirkadiyen salınımlı asprosin üretir. Yenidoğan progeroid sendromlarında asprosinin genetik eksikliği, iştahsızlık ve aşırı zayıflık ile sonuçlanırken, obez insanlar patolojik olarak artmış asprosin bolluklarına sahiptir. Oruç veya intravenöz asprosin uygulaması, hipotalamik beslenme devresini aktive eder ve farelerde iştahı uyarır. ASP enjeksiyonları, enerji harcamalarını değiştirmeden iştahı ve yağ kütlelerini artırabilir. İştahı artırmak için asprosin, hem ateşleme sıklığını hem de dinlenme membran potansiyelini Gα-cAMP-protein kinaz A ekseni vasıtasıyla artırarak AgPR + nöron aktivasyonuna aracılık eder. Ayrıca, asprosin, G protein-cAMP-protein kinaz A ekseni yoluyla glikozun salınması için doğrudan hepatositlere etki eder (123). Dolaşımdaki asprosin ayrıca metabolik sendromla sonuçlanırken, ASP

düzeylerindeki azalma metabolik sendromla ilişkili hiperinsülinemiye karşı koruma sağlar (118).



**Şekil 2.** Asprosinin CNS ve periferik dokular üzerinde çoklu etkileri

Ek olarak,  $\beta$ -hücreleri ayrıca hiperlipidemik koşullar altında ASP salgılayabilir (124). Sentezinden sonra ASP kana salınır ve açlık koşulları altında plazma konsantrasyonunda artış gösterir. Periferik hedef dokular üzerinde etkili olmasının yanı sıra, ASP kan-beyin bariyerini de geçebilir ve central nervous system (CNS / MSS) üzerinde bir etkiye sahip olabilir (118, 123).

Asprosin'in merkezi reseptörleri esas olarak hipotalamik arcuat nucleus içinde bulunur ve iştahı artırır. Beslenme merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik (iştahsızlık) pro-opiomelanocortin (POMC) ve oreksijenik (iştah açıcı) agouti ile ilişkili peptit (AgRP) olarak iki tip nöron grubuyla iştahı düzenler (125). ASP, AgRP nöronlarının aktivitesini artırır ve zar potansiyellerini değiştirir, bu da AgRP nöronlarının bir G protein-cAMP-PKA yolu tarafından aktivitesini artırır. Aynı

zamanda, bu sinyalleşme POMC nöronlarının aktivitesini GABA'ya bağlı bir şekilde inhibe eder, böylece gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (123).

Bununla birlikte, hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, asprosin uygulanmasının hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir (118). Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve tip 2 diyabetli deneklerde serum ASP seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (126). Başka bir çalışma ile ASP'nin spesifik antikolar tarafından nötralizasyonu sonucu insülin duyarlılığının arttığı da gösterilmiştir (118).

Asprosin'in keşfi, insülin direnci ile ilişkili çeşitli metabolik hastalıkların tedavisi ile ilgili daha fazla araştırma için ana konulardan biriydi.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Çalışmada seçilen olgular, diyabet ve metabolik belirteçleri etkileyecek kronik hastalığı olmayan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde hiperprolaktinemi nedeni ile yapılan tetkiklerde prolaktin yüksekliği yapan diğer nedenler ekarte edilmiş olan, hipofiz MR da adenomu bulunan prolaktinoma tanısı ile takip edilen 30 prolaktinoma hasta grubu ve kronik hastalık öyküsü olmayan 30 kontrol grubu şeklinde oluşturuldu. Kontrol grubu olarak İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (31.10.2019 Tarih ve 16/08 No)'ndan onay alındı

### 2.2. Araştırmaya dahil olma kriterleri:

#### **Hasta grubu;**

18-65 yaş aralığında olma

Hiperprolaktinoma tanısı olup, tedavisi devam eden vakalar.

Mental retardasyon veya okuma yazma bilmeyecek düzeyde eğitim eksikliğinin olmaması

#### **Kontrol grubu;**

Kronik bir hastalığı olmayıp, ilaç kullanım öyküsü olmayan vakalar.

### 2.2. Araştırma dışı bırakılma kriterleri:

1-Prolaktinoma dışında herhangi bir hormonal hastalığı olan bireyler,

2- Malignite varlığı,

3- İleri derecede sistemik hastalık varlığı (morbid obezite, kalp yetmezliği, kardiovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, serebrovasküler hastalık gibi),

4- Alkol ve sigara kullanımı,

5- Hipertiroidizmi ya da hipotrioidizmi olanlar

6- Akıl ve ruh sağlığı yerinde olmayan olgular ile yazılı onam alınmayan hastalar,

7- Antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

### 2.3. Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya alınan bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel ve boyun çevresi ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

**Boy uzunluğu:** Bireylerin boy uzunlukları, ayaklar yan yana ve baş Frankfurt düzleminde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada yere paralel) iken Scale DrMod.85 marka boy ölçer ile ölçülmüştür.

**Vücut ağırlığı:** Bireylerin ağırlık ölçümleri, hafif giysili, ayakkabıları ve çorapları çıkartılarak TANİTA BC 418 MA ile yapılmıştır.

**Vücut kütle indeksi (VKİ):** Vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre karesine bölünmesi [ $\text{vücut ağırlığı(kg)/boy}^2 \text{ (m)}$ ] ile hastaların VKİ hesaplanmıştır.

**Bel çevresi:** Kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken en alt kaburga kemiği ve krista iliyak arası bulunduktan sonra orta çevreden geçen çevre ölçümü esnemeyen mezur ile alınmıştır.

**Boyun çevresi:** Kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda yüz karşı hizaya bakacak şekilde tiroid kıkırdağın hemen altında en dar bölgeden yapıldı

**Sistolik-diastolik kan basıncı ölçümü :** Çalışmaya dahil edilen bireylerden sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri polikliniğe başvurularında yarım saat oturur pozisyonda dinlendikten sonra sol koldan kalp hizasından Riester 1342 Aneroid marka tansiyon ölçme aletiyle yapıldı.

### 2.4. Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil edilen bireylerden onamları alınıp antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra 8-10 saatlik açlık sonrası bazal laboratuvar ölçümleri için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri antekübital vene yerleştirilen kanül aracılığı ile alındı. Kan numuneleri biyokimyasal parametrelerin değerlendirileceği 1 biyokimya tüpüne ve asprosin düzeylerinin değerlendirileceği 1 aprotininli tüpe alınmıştır.

Bireylerin, glikoz düzeyleri AKŞ (Normal Aralık: 70-120 mg/dL), TG (Normal Aralık: 40-180 mg/dL) ve LDL (Normal Aralık: 60-130mg/dL), HDL, Prolaktin, İnsülin, FSH, LH, E2, TSH, FT4 düzeyleri Siemens Advia 2400



(Tarrytown, NY, USA) cihazında Siemens marka kitler ile spektrofometrik olarak ölçüldü.

Kan numulerinden asprosin düzeyleri, Human Asprosin ELISA Kit , Katalog no: E4095Hu Shanghai, CHINA kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Kitin Intra-Assay: CV değeri <8 % idi Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında Chromate, Microplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı (assay range) 0,5ng/mL -100 ng/mL, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 0,23 ng/mL idi.

## **2.5. İstatistiksel Analiz**

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Prolaktin değerinin tekrarlı ölçümü için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Asprosin değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

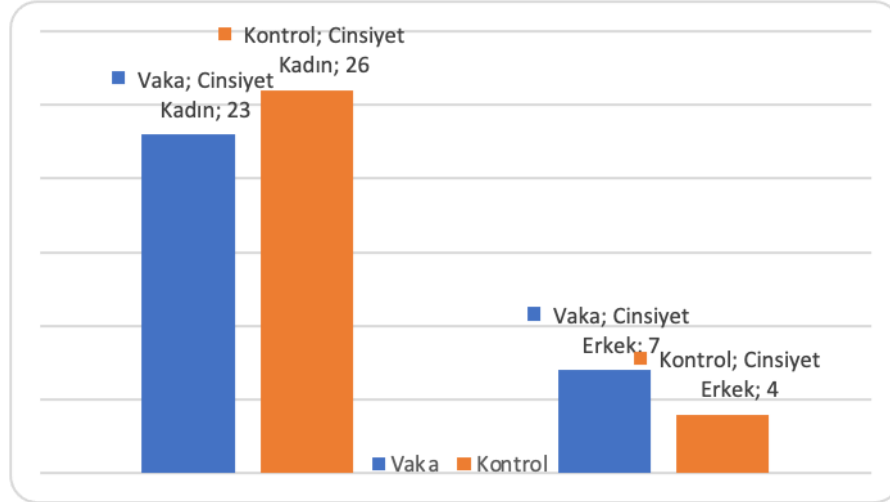
### 3. BULGULAR

Çalışmaya 30 vaka ve 30 da kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 30 vaka grubunun 23'ü (%76,7) kadın, 7'si (%23,3) erkek olup yaş ortalaması  $41,6 \pm 10,2$  yıl olarak bulunmuştur. Aynı şekilde 30 kontrol grubunun 26'sı (%86,7) kadın, 4'ü (%13,3) erkek olup yaş ortalaması  $36,1 \pm 9,1$  yıl olarak bulunmuştur. Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ( $p=0,031$ ). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,317$ ) (Şekil 3, 4). Vaka grubunun çocuk sayısı kontrol grubunun çocuk sayısından anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ( $p=0,023$ ) (Tablo 2, Şekil 5)

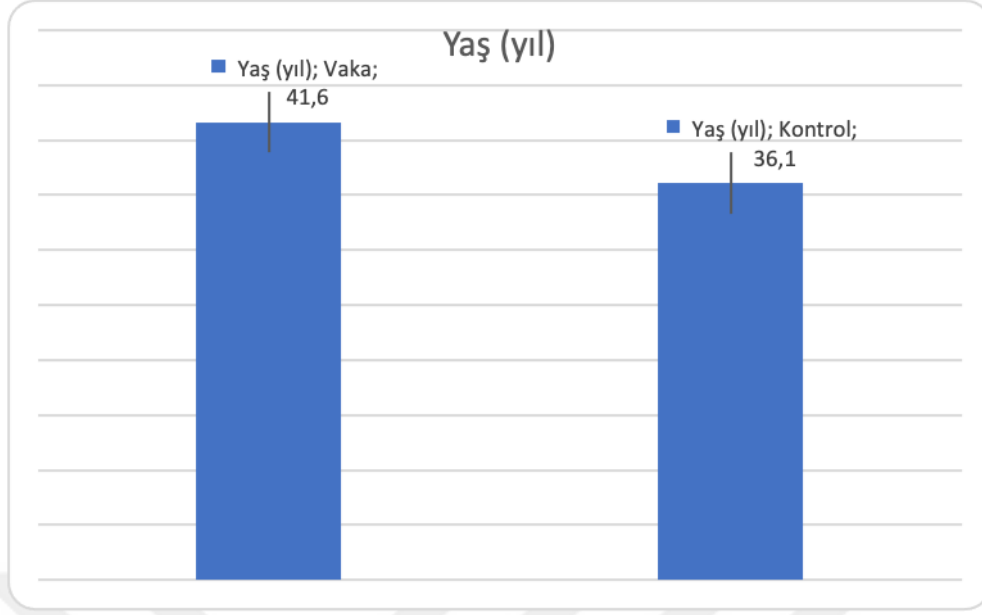
**Tablo 2.** Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Vaka		Kontrol		p	
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet	Kadın	23	76,7	26	86,7	0,317*
	Erkek	7	23,3	4	13,3	
Yaş (yıl), Ort±SS		41,6±10,2		36,1±9,1	<b>0,031**</b>	
Çocuk sayısı, Ort±SS		1,5±1,3		0,8±1,1	<b>0,023**</b>	

\*Kikare analizi, \*\* student t testi yapılmıştır.



**Şekil 3.** Vaka ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n)



Şekil 4. Vaka ve kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması



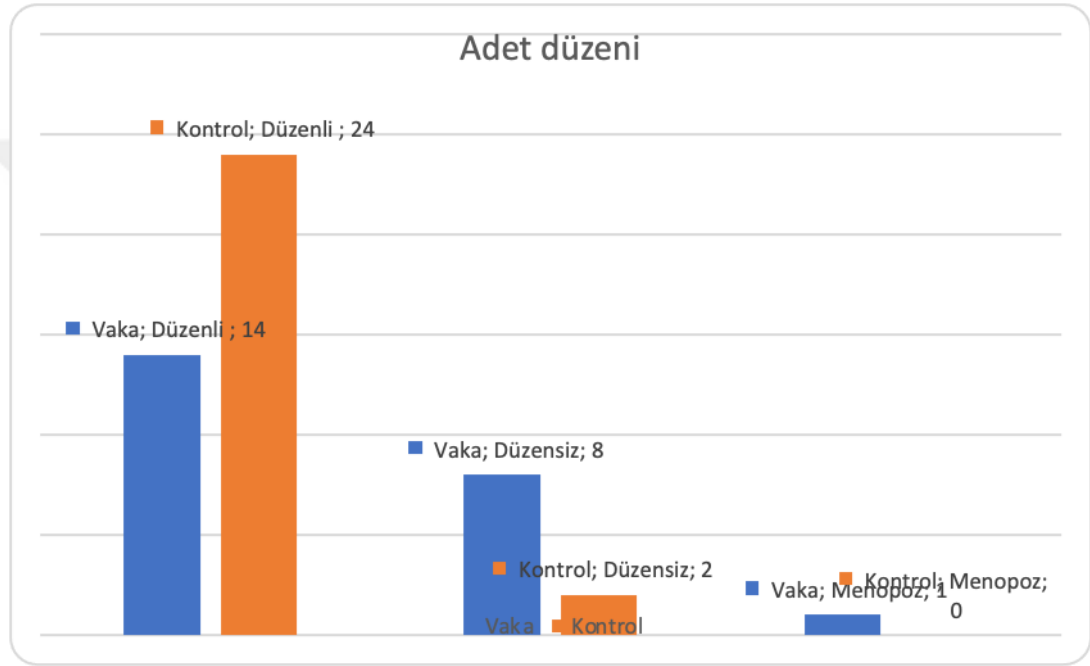
Şekil 5. Vaka ve kontrol grubunun çocuk sayısının karşılaştırılması

Vaka grubunda bulunan kadınların %60,9'unun adetleri düzenli iken kontrol grubunda bulunan kadınların %92,3'ünün adetleri düzenli bulunmuştur. Vaka grubunun adetleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla oranda düzensiz olarak bulunmuştur ( $p=0,021$ ) (Şekil 6). Vaka grubunda sadece 3 (%10) hastada ek hastalık varken kontrol grubunda ek hastalığı olan bulunmamıştır ( $p=0,237$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Vaka ve kontrol grubunun adet düzeni ve ek hastalıklarının karşılaştırılması

	Vaka		Kontrol		P	
	Sayı	%	Sayı	%		
Adet düzeni	Düzenli	14	60,9	24	92,3	0,021*
	Düzensiz	8	34,8	2	7,7	
	Menopoz	1	4,3	0	,0	
Ek hastalık	Var	3	10,0	0	,0	0,237*
	Yok	27	90,0	30	100,0	

\*Kikare analizi yapılmıştır.



**Şekil 6.** Vaka ve kontrol grubunda bulunan kadınların adet düzeninin karşılaştırılması (n)

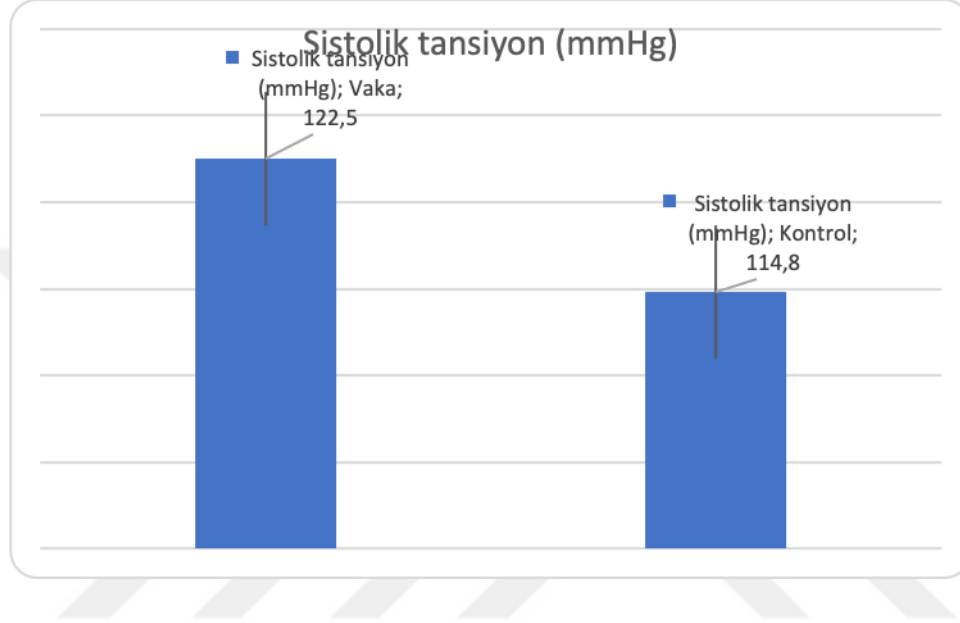
Vaka grubunda bulunan hastaların hastalık süresi ortancası 3 (IQR=2-6) yıl olarak bulunmuştur.

Vaka grubunun sistolik tansiyonu kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,035) (Şekil 7). Vaka ve kontrol grubu arasında diyastolik tansiyon açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,516) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Vaka ve kontrol grubunun tansiyonlarının karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>Sistolik tansiyon (mmHg)</b>	122,5±18,0	114,8±6,5	<b>0,035*</b>
<b>Diastolik tansiyon (mmHg)</b>	72,2±10,9	70,7±7,4	0,516*

\* student t testi uygulanmıştır.



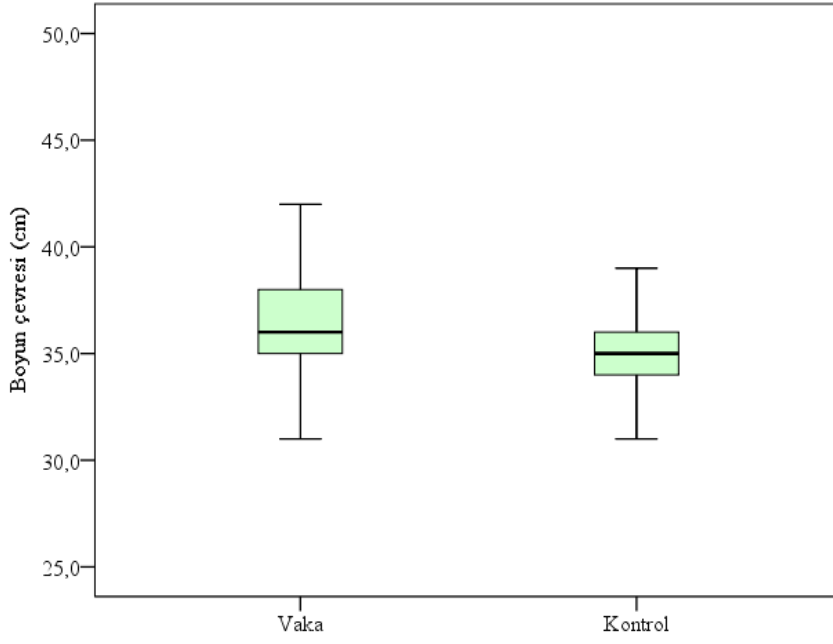
**Şekil 7.** Vaka ve kontrol grubunun sistolik tansiyonlarının karşılaştırılması

Vaka grubunun boyun çevresi kontrol grubunun boyun çevresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,041$ ) (Şekil 8). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında boy, kilo, VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>Boy (cm)</b>	162,8±8,2	162,6±6,8	0,932*
<b>Kilo (kg)</b>	76,5±14,1	73,9±11,7	0,454*
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,7±4,6	27,9±4,0	0,465*
<b>Bel çevresi (cm), median (IQR)</b>	89 (87-97)	90 (85-98)	0,876**
<b>Boyun çevresi (cm), median (IQR)</b>	36 (35-38)	35 (34-36)	<b>0,041**</b>

\* Student t testi, \*\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 8.** Vaka ve kontrol grubunun boyun çevrelerinin karşılaştırılması

Vaka grubunda bulunanların 14'ünde (%46,7) galaktore vardır. Yine vaka grubunda bulunan hastaların kitle boyutu ortancası 35,5 (IQR=20-130) olarak bulunmuştur.

Vaka ve kontrol grubu arasında insülin, HOMA-IR, ve AKŞ değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Vaka ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR, ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	
<b>İnsülin (<math>\mu</math>IU/ml)</b>	6,1 (4,0-11,0)	8,0 (4,7-10,4)	0,888*
<b>HOMA-IR</b>	1,3 (,8-2,3)	1,6 (,9-2,1)	0,773*
<b>AKŞ (mg/dl), Ort<math>\pm</math>SS</b>	88,0 $\pm$ 11,3	86,2 $\pm$ 10,9	0,548**

\*Mann Whitney U, \*\* Student t testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range

Vaka grubu ile kontrol grubu arasında WBC, HB, PLT, lenfosit, nötrofil, HCT, AST ve ALT açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Vaka ve kontrol grubunun hemogram ve KCFT sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>WBC (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	6,3±2,0	6,8±1,9	0,400*
<b>Hb (g/dL)</b>	13,1±1,9	13,1±2,9	1,000*
<b>Plt (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	240,2±78,2	266,6±59,2	0,145*
<b>Lenfosit (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	2,0±,7	2,0±,6	0,794*
<b>Nötrofil (<math>10^3/\mu\text{L}</math>), median (IQR)</b>	3,5 (3,0-4,6)	3,6 (2,8-4,5)	0,912**
<b>Hct (%), median (IQR)</b>	39,7 (37,1-45,5)	39,9 (38,0-42,1)	0,882**
<b>AST (U/L), median (IQR)</b>	17,0 (16,0-20,0)	18,0 (16,0-23,0)	0,268**
<b>ALT (U/L), median (IQR)</b>	15,5 (12,0-23,0)	17,5 (12,0-22,0)	0,636**

\* Student t testi, \*\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range

Fakat vaka ve kontrol grubu arasında FSH, LH, östradiol, testosteron, TSH ve T4 açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 8).

**Tablo 8.** Vaka ve kontrol grubunun hormonlarının karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	
<b>FSH (mIU/mL)</b>	7,5 (4,9-9,6)	5,1 (3,7-7,1)	0,530*
<b>LH (mIU/mL)</b>	4,4 (2,7-7,5)	5,2 (3,4-7,8)	0,889*
<b>Östradiol (pg/mL)</b>	51,0 (28,0-88,0)	77,5 (44,0-121,0)	0,714*
<b>Testosteron (ng/dL)</b>	30,0 (20,0-82,0)	31,5 (20,4-54,6)	0,539*
<b>TSH (IU/mL)</b>	1,7 (1,4-2,5)	1,8 (1,2-2,6)	0,421*
<b>T4 (ng/mL) , Ort±SS</b>	1,1±,2	1,2±,2	0,139**

\* Mann Whitney U, \*\* Student t testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range

Vaka ve kontrol grubu arasında HDL, LDL ve TG açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 9).

**Tablo 9.** Vaka ve kontrol grubunun lipit panellerinin karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p*</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>HDL (mg/dL)</b>	50,8±11,6	47,7±11,0	0,298
<b>LDL (mg/dL)</b>	102,2±32,4	99,1±41,2	0,751
<b>TG (mg/dL)</b>	113,8±51,5	117,0±69,2	0,836

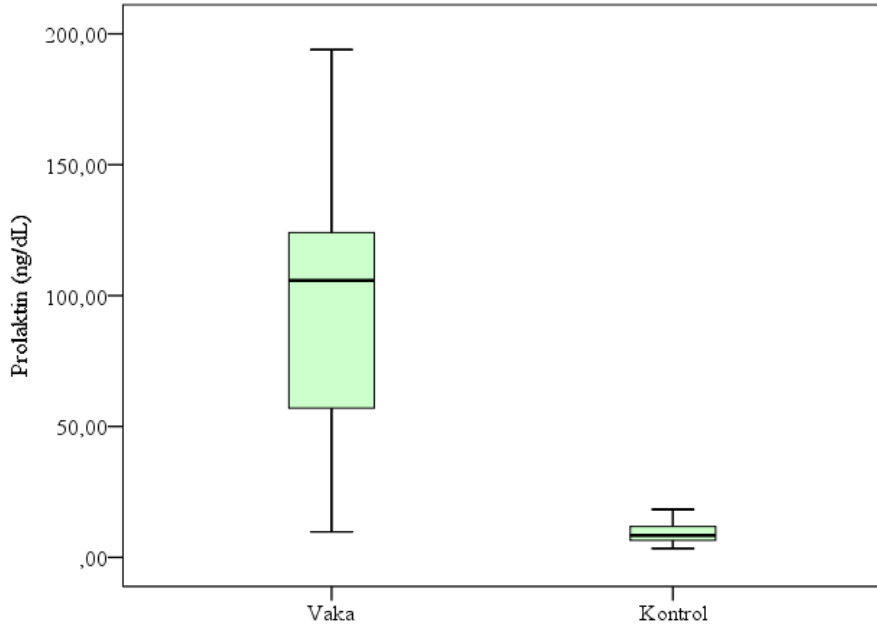
\* Student t testi uygulanmıştır.

Vaka grubunun tedavi öncesi PRL düzeyi kontrol grubunun PRL düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 10, Şekil 7).

**Tablo 10.** Vaka ve kontrol grubunun prolaktin sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>Vaka</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p*</b>
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	
<b>Prolaktin (ng/dL)</b>	105,8 (57,1-124,1)	8,4 (6,5-11,8)	<b>&lt;0,001</b>

\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 9.** Vaka ve kontrol grubunun prolaktin sonuçlarının karşılaştırılması

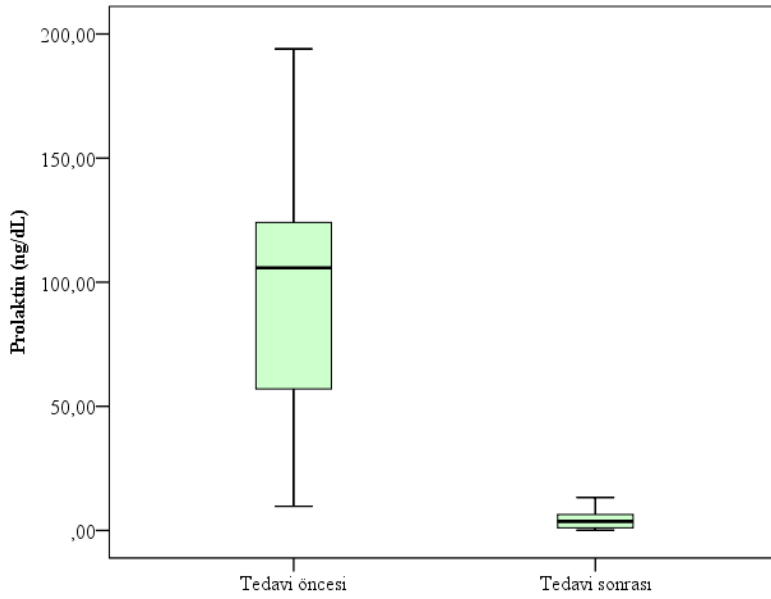


Vaka grubunun tedavi öncesi prolaktin düzeyi tedavi sonrası PRL düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ )(Tablo 11, Şekil 8).

**Tablo 1.** Vaka grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası PRL düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
<b>Prolaktin (ng/dL)</b>	105,8 (57,1-124,1)	3,7 (1,1-6,4)	<b>&lt;0,001</b>

\* Wilcoxon testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 10.** Vaka grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grubu arasında ASP düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,911$ )(Tablo 12).

**Tablo 2.** Vaka ve kontrol grubunun asprosin sonuçlarının karşılaştırılması

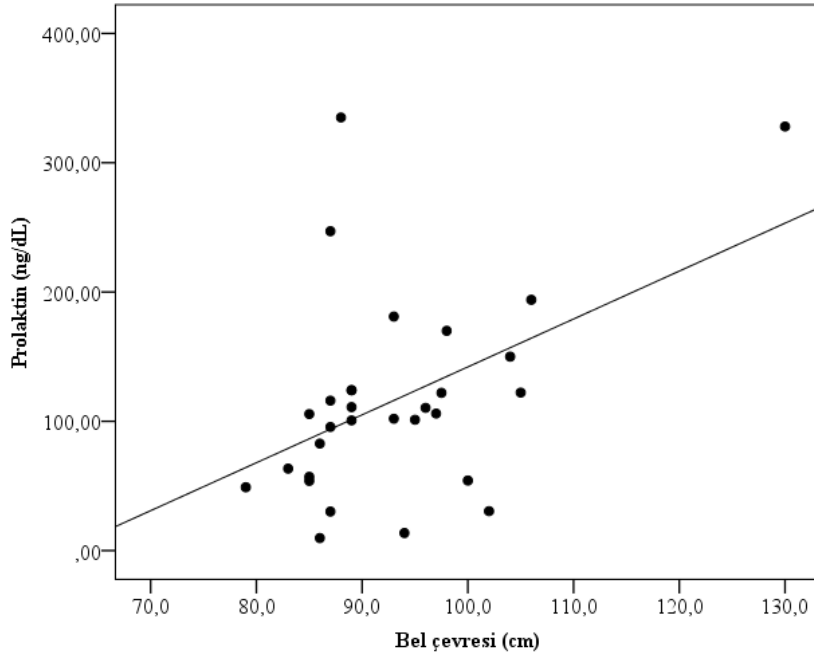
	Vaka	Kontrol	P*
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>Asprosin (ng/ml)</b>	5,8±7,7	5,9±6,1	0,911

\* Student t testi uygulanmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde kilo ile VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. VKİ ile bel çevresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bel çevresi ile boyun çevresi ve prolaktin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Boyun çevresi ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. AKŞ ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. İnsülin ile HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 13, Şekil 9).

**Tablo 3.** Vaka grubunun çeşitli parametrelerinin korelasyonu

		Kilo (kg)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Bel çevresi (cm)	Boyun çevresi (cm)	Kitle boyutu (mm)	AKŞ (mg/dl)	İnsülin (µIU/ml)	HOMA-IR	Prolaktin (ng/dL)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	r	,835								
	p	,000								
Bel çevresi (cm)	r	,731	,601							
	p	,000	,000							
Boyun çevresi (cm)	r	,482	,334	,704						
	p	,007	,072	,000						
Kitle boyutu (mm)	r	-,198	-,262	-,124	-,052					
	p	,295	,162	,514	,786					
AKŞ (mg/dl)	r	,251	,313	,317	,617	,073				
	p	,182	,092	,088	,000	,701				
İnsülin (µIU/ml)	r	,121	,143	,180	,392	-,074	,465			
	p	,525	,450	,341	,032	,697	,010			
HOMA-IR	r	,129	,150	,209	,431	-,037	,541	,991		
	p	,496	,429	,267	,018	,844	,002	,000		
Prolaktin (ng/dL)	r	,208	,307	,462	,127	-,321	-,188	,136	,107	
	p	,270	,099	,010	,502	,084	,321	,473	,573	
Asprosin (ng/ml)	r	-,020	-,080	,046	,179	,158	,314	-,040	-,014	-,276
	p	,916	,674	,808	,345	,405	,091	,834	,944	,140

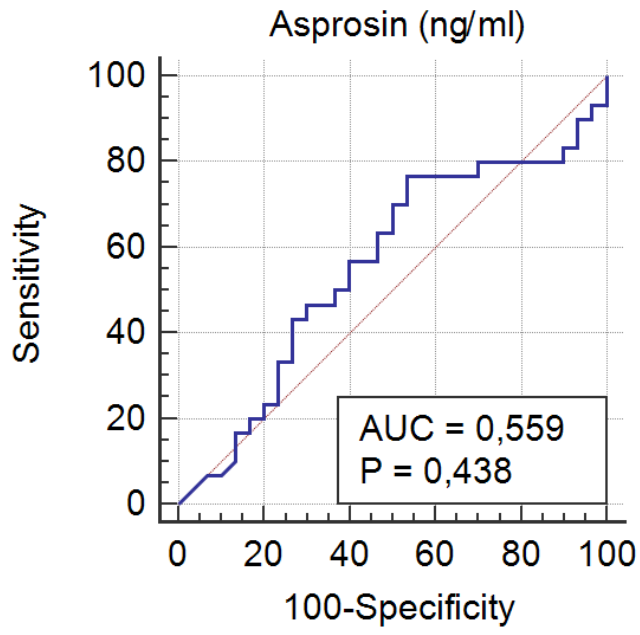


**Şekil 11.** Vaka grubunda bel çevresi ile prolaktin korelasyonu

Prolaktinoma olma durumuna göre asprosin değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 4,86 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %76,67 olarak, özgüllük ise % 46,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %58,97 olarak, negatif prediktif değer ise % 66,67 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,559 olarak bulunmuştur. Eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,438$ ) (Tablo 14, Şekil 10).

**Tablo 4.** Prolaktinoma olma durumuna göre asprosin değerinin ROC analiz sonucu

Kesme noktası	4,86
Duyarlılık	%76,67
Özgüllük	%46,67
Pozitif prediktif değer	%58,97
Negatif prediktif değer	%66,67
AUC (eğri altında kalan alan)	0,559
AUC %95 güven aralığı	0,425-0,687
AUC p değeri	0,438



Şekil 1. Prolaktinoma hastalığı için asprosin değerinin ROC Eğrisi

#### 4. TARTIŞMA

Prolaktinomanın prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. 20 ile 50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir (83, 127). Çalışmamıza katılan prolaktinoma tanılı bireylerin 23'ü (%76,7) kadındı ve ortalama yaş 41,6 olarak hesaplandı, bu oran literatüre ile uyumluydu.

Asprosin ise son yıllarda tanımlanmış diyabet patogeneğinde önemli olabileceği düşünülen protein yapıda bir hormondur. Her ne kadar asprosin proteini ile yapılan çalışmalar insülin direnci ve diyabet patogenezi üzerinde yoğunlaşmış olsa da polikistik over sendromu, obezite, metabolik sendrom gibi pek çok hastalığın patogeneğinde de asprosin proteinin rol oynayabileceğine dair araştırmalar mevcuttur (126, 128, 129).

Bir organizmanın metabolik durumu, beslenme durumu, enerji tüketimi hormonal sinyallerle hassas bir şekilde düzenlenir. Pankreas, karaciğer ve yağ dokusu gibi organlar bu ipuçlarına yanıt verir ve metabolik homeostazı düzenler. PRL çok fonksiyonlu bir hipofiz hormonudur ve PRLR'ler hemen hemen tüm organlarda eksprese edilirler (1, 130).

Hiperprolaktineminin vücut ağırlığını arttırdığı, insan ve hayvanlarda insülin direncini arttırdığı ve dopamin agonist tedavisinin bu semptomları tersine çevirdiği bildirilmiştir (48, 131, 132). Ek olarak, dopamin D2 reseptör antagonisti vücut ağırlığını ve insülin direncini artırır (52, 131). Prolaktin, kavisli ve periventriküler çekirdeklerin dopaminerjik nöronlarında bulunan prolaktin reseptörlerine bağlanarak laktotroflar üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve ayrıca laktotrof hücre zarlarında eksprese edilen bir dopamin D2 reseptör alt sınıfını bağlamak için dolaylı bir etkiye sahiptir (10, 20). Bu nedenle, dopamin yükselmesi ve/veya dopamin D2 reseptörünün aktivasyonu, ön hipofiz bezlerinin laktotroflarında PRL sentezini baskılar. Kısa döngü geri bildirim olarak adlandırılan bu sistem, esas olarak PRL homeostazının korunmasından sorumludur. Bununla birlikte, merkezi olarak uygulanan prolaktinin, PRL salgı ritmini periferik uygulama için gerekenden çok daha düşük konsantrasyonlarda indüklediği gösterilmiştir (133). Park ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada hipotalamusa infüzyon yapılan yüksek PRL serum prolaktin seviyelerini ve insülin direncini artırırken, düşük PRL, serum prolaktin seviyelerini değiştirmeden insülin direncini arttırdı. Ek olarak, düşük PRL diyabetik

sıçanlarda vücut ağırlığını ve epididimal yağ pedlerini azalttı ve insülin duyarlılığını geliştirdi. Bu, PRL seviyelerinin düzenlenmesinin bir sonucu olarak hipotalamik dopamin seviyeleri ile ilişkili olabilir. Hipotalamustaki dopamin seviyeleri düşük PRL'de artmış, yüksek PRL grubunda artmamıştır. Bu, yüksek PRL'nin dopamin tarafından PRL salınımının kısa döngü düzenlemesini bozduğunu gösterdi. Yüksek doz PRL ile sürekli stimülasyonun çalışmanın sonunda dopamin salgı kapasitesini bozması mümkündür (134). Bizde çalışmamızda prolaktinoma ve sağlıklı bireylerde metabolik ve hormonal belirteçlerin kıyaslamasını yaptık. Çalışmamızda tedavi altındaki prolaktinomali vakalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında açlık kan şekerleri, insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeyleri benzer olarak saptandı. Literatür taramalarında Santos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktinomali hastalarda dopamin agonisti tedavisi sonrası HOMA-IR ve glikoz seviyelerinde önemli bir düşüş tespit ettiler (135). Bizde çalışmamızda bununla uyumlu olarak prolaktinoma tanılı vakalarımızın dopamin agonist tedavi sonucu asprosin düzeylerinde kontrol grubu ile uyumlu olarak düşük tespit ettik ve bu durumun tedavi sonrası sağlanan metabolik iyileşmeden kaynaklanabileceği kanısına vardık.

Berinder ve arkadaşlarının 8 kadın 6 erkek hastadan oluşan yeni tanı almış hiperprolaktinomali hastalarda tedavi öncesi ve 2 şer ve 4 er aylık dopaminerjik tedavi dönemlerinde antropometrik verilerinde kadın hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve vücut yağında arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, erkek hastaların da 2 aylık tedavi sonrası fark tespit edilmezken 6 aylık tedavi sonrası sonra vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve vücut yağında anlamlı bir azalma saptamışlardı (136). Biz çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarımız arasında VKİ, bel çevresi ölçümlerinde istatistiksel bir farklılık tespit etmezken boyun çevresi ölçümleri vaka grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit ettik. Ayrıca bel çevresi ile boyun çevresi ve PRL düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Bir çalışmada dopamin agonisti tedavisi alan hiperprolaktinemi hastalarının %50'sinde hipotansiyon tespit edilmiştir. 254 hiperprolaktinemi tanılı hastanın tedavi ile %3'ünde semptomatik hipotansiyon gelişmiştir (101). Kendi çalışmamızda prolaktinomali ve kontrol grupları arasında diastolik kan basınçları arasında anlamlı

fark olmasa da sistolik kan basıncı prolaktinomali vakalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Hiperprolaktinemi, yüksek obezite prevalansı, insülin direnci ve düşük dereceli inflamasyonla ilişkili görünmektedir (137). PRL, metabolizma üzerinde etkileri olan çok işlevli bir hormondur. Artan PRL seviyeleri, sıçanlarda ve farelerde leptin direncini teşvik ederek ve vücut ağırlığını ve yağlanmayı artırarak gıda alımını uyarabilir (138-144). Adipokinler enerji dengesi, insülin direnci ve inflamatuvar yanıtlarda rol oynar (145). Aynı şekilde, asprosinin merkezi reseptörleri esas olarak hipotalamik kavisi içinde bulunur ve iştahı artırır. Besleme kontrol merkezi olarak hipotalamus, iki tip nöron popülasyonuna, dayanan iştahı düzenler (146). Asprosinin gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (126). Asprosin proteini ise son yıllarda tanımlanmış diyabet patogenezi üzerinde önemli olabileceği düşünülen protein yapıda bir hormondur. Her ne kadar asprosin proteini ile yapılan çalışmalar insülin direnci ve diyabet patogenezi üzerinde yoğunlaşmış olsa da PKOS, obezite, metabolik sendrom gibi pek çok hastalığın patogenezi de asprosin proteinin rol oynayabileceğine dair araştırmalar mevcuttur (126, 128, 129).

Xing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metabolik hastalıklarla ilişkili vakalarda serum asprosin düzeylerinin glikoz metabolizması cinsiyet hormonları ve lipid profillerle ilişkisi incelenmiş. Çalışmaya 66 sağlıklı, 41 PKOS, 53 tip2 dm tanımlı kadın birey alınmış. Asprosin beyaz yağ dokusu ile ilişkili olduğundan bireyler aşırı kilolu/obez ( $VKİ \geq 24$  kg / m) normal bireyler şeklinde iki gruba ayrılmış. Plazma asprosin, T2DM ve PKOS hastalarında sağlıklı deneklere göre anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiş ve T2DM grubunda en yüksek olarak ölçülmüş (her ikisi de  $P < 0.001$ ) Ancak, T2DM ve PKOS grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş (129). PKOS hastalarında plazma asprosin düzeyi ile metabolik faktörler ve cinsiyete bağlı hormonlar arasındaki ilişkileri değerlendirilmiş. Yaşa göre ayarlandıktan sonra, plazma asprosin düzeyi glikoz metabolizması (yani FINS, HOMA-IR ve HbA1c), lipid faktörleri (yani LDL-c, APOE ve APOB) ve testosteron ( $P < 0.05$  veya  $P < 0.01$ ) tüm PKOS grubunda ve aşırı kilolu / obez alt grubunda prolaktin ile negatif korelasyon göstermiştir. ( $P < 0.05$ ). Bu bulgular, obeziteye bağlı hiperinsülineminin androjen üretimini uyardığı fikrine denk gelmektedir (147, 148). PRL ve adipokinler arasındaki etkileşimlerin de küresel metabolizmayı etkilediğini

(149, 150), ek olarak, normal ağırlıktaki PKOS grubunda asprosin hala yumurtalık granüositleri tarafından salgılanan estradiol ile pozitif bir korelasyona sahipti, ancak kandaki estradiolün çoğu için bir taşıyıcı olan SHBG ile negatif korelasyon göstermiştir. ( $P < 0.05$  veya  $P < 0.01$ ). Asprosin seviyesi dolaylı bir tetikleyici veya sadece metabolik ve cinsiyete bağlı hormon işlev bozukluğunun bir göstergesi olabilir. Ek olarak, ikili lojistik regresyon analizi, yaş, VKİ, kan basınçları WBC ve lipid profilleri için ayarlanan bir modelde PKOS ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğundan plazma asprosin seviyesinin PKOS için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur (OR: 2.483, % 95 CI: 1.102-5.596;  $P = 0.028$ ) (129).

Biz de asprosinin, prolaktinoma tanılı ve sağlıklı bireylerde glikoz homeostazı, insülin direnci, obezite, lipid metabolizması, tiroid fonksiyonları ve hatta seks hormonları ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için kesitsel bir çalışma yaptık. Çalışmamızın sonuçlarına göre tedavisi devam eden, prolaktin düzeyleri kontrol altına alınmış prolaktinoma tanılı hastalarda serum asprosin düzeyi 5,88 ng/ml iken, kontrol grubunda serum asprosin 5,9 ng/ml olarak tespit ettik. Sayısal olarak kontrol grubunda asprosin düzeyi daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında asprosin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,911$ ). Literatür taramaları sonucu şimdiye kadar prolaktinoma ve asprosin ilişkisini araştıran yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Asprosin ile ilgili az sayıda deneysel çalışmalara rastlanmakla birlikte kendi çalışmamız gibi insanlarla yapılan ve karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışma yoktu.

Sonuç olarak tedavi altındaki prolaktinomalı bireylerde sağlıklı bireylere benzer düzeyde serum asprosin tespit edilmesinin tedaviyle prolaktin düzeylerinin düşmesi gibi metabolik belirteçlerde de iyileşme olabileceğini düşündürmektedir. İnsan metabolizmasının kompleks yapısından dolayı daha geniş sayılı ve daha çok parametrenin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



## 5. KAYNAKLAR

1. 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. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-268.
2. Chen CC, Stairs DB, Boxer RB, Belka GK, Horseman ND, Alvarez JV, Chodosh LA. Autocrine prolactin induced by the Pten-Akt pathway is required for lactation initiation and provides a direct link between the Akt and Stat5 pathways. *Genes Dev* 2012; 26: 2154-2168.
3. Cooke NE, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981; 256: 4007-4016.
4. Berwaer M, Monget P, Peers B, Mathy-Hartert M, Bellefroide E, Davis JR, et al. Characterization of an up-stream promoter directing extrapituitary expression of the human prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 635-642.
5. Occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354-369.
6. Rivero A, Garcia-Calvo A. Diagnostico bioquimico de la hiperprolactinemia monomeric. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 145-152.
7. Mc Cudden CR, Sharpless JL, Grenache DG. Comparison of multiple methods for identification of hyperprolactinemia in the presence of macroprolactin. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 155-160.
8. Melmed S, Polonsky KS. Physiology and disorders of pituitary hormone axes. In: Larsen PR, Kronenberg HM, (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008: 180-235.
9. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003; 24: 1-27.
10. Freeman ME, Kanyicska B, Learnt A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.

11. Cabrera-Reyes EA, Limon-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbon M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine* 2017; 57: 199-213.
12. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary Prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 622-633.
13. Pezet A, Favre H, Kelly PA, Edery M. Inhibition and resoration of prolactin signal transduction by suppressors of cytokine signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 24497-24502.
14. Carlson HE. Prolactin stimulation by protein is mediated by aminoacids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 7-14.
15. Bonomo IT, Lisboa PC, Passos MC, Pazos Moura CC, Reis AM, Moura EG. Prolactin inhibition in lactating rats changes leptin transfer through the milk. *Horm Metab Res* 2005; 37: 220-225.
16. Page-Wilson G, Smith PC, Welt CK. Prolactin suppresses GnRH but not TSH secretion. *Horm Res* 2006; 65: 31-38.
17. Rastrelli G, Corona G, Maggi, M. The role of prolactin in andrology: What is new? *Rev. Endocr. Metab. Disord* 2015; 16: 233–248.
18. Lamberts SW, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev* 1990; 70: 279-318.
19. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22: 724-726.
20. Grattan DR. 60 Years Of Neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol* 2015; 226: 101-122.
21. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martínez De La Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev* 2009; 89: 1177-1215.
22. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 356-365.

23. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 506-510.
24. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev* 2018; 39: 3-16.
25. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, Prolactinoma 2012; 2886 – 2890.
26. Malyala A, Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids* 2005; 70: 397-406.
27. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocrine Reviews* 2008; 29: 1-41.
28. Speroff L, Glass H, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Neuroendocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999; 159-200.
29. Soares MJ, Konno T, Alam SM. The prolactin family: effectors of pregnancy-dependent adaptations. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 114-121.
30. Garzia E, Borgato S, Cozzi V, Doi P, Bulfamante G, Persani L, et al. Lack of expression of endometrial prolactin in early implantation failure: a pilot study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1911-1916.
31. Van den Burg EH, Neumann ID. To bridge the gap between GPCR activation and behavior: oxytocin and prolactin signaling in the hypothalamus. *J Molec Neurosci* 2011; 43: 200-208.
32. Wagner W, Ichikawa A, Tanaka S, Panula P, Fogel WA. Mouse mammary epithelial histamine system. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 211-223.
33. Herman A, Kozłowski H, Czuderna M, Kochman K, Kulon K, Gajewska A. Gonadoliberin (GnRH) and its copper complex (Cu-GnRH) enzymatic degradation in hypothalamic and pituitary tissue in vitro. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 69-75.

34. Calogero AE, Weber RF, Raiti F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, D'Agata R. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 291-296.
35. Krüger TH, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 31-44.
36. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 513-527.
37. Gerlo S, Verdood P, Hooghe-Peters EL, Kooijman R. Modulation of prolactin expression in human T lymphocytes by cytokines. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 190-193.
38. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol endocrinol* 1992; 6: 1023-1031.
39. Gronfier C, Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 17-29.
40. Clement-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L, Ammann P, Damotte D, Goffin V, et al. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* 1999; 140: 96-105.
41. Jantarajit W, Thongon N, Pandaranandaka J, Teerapornpantakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Prolactin-stimulated transepithelial calcium transport in duodenum and Caco-2 monolayer are mediated by the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 372-384.
42. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986; 315: 542-546.
43. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 464-476.

44. Vasavada RC, Gonzalez-Pertusa JA, Fujinaka Y, Fiaschi-Taesch N, Cozar-Castellano I, Garcia-Ocaña A. Growth factors and beta cell replication. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 931-950.
45. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology* 2002; 143: 1378-1385.
46. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 110-116.
47. Park S, Kim DS, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 564-574.
48. Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, Tuzcu S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 655–659.
49. Reis FM, Reis AM, Coimbra CC. Effects of hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol* 1997; 153: 423-428.
50. Levin BE. Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis. *Physiol Behav* 2006; 89: 486-489.
51. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L: Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002; 8: 1376-1382.
52. Park S, Hong SM, Ahn IS, Kim SH. Olanzapine, not resperidone, exacerbates  $\beta$ -cell function and mass in ovariectomized diabetic rats and estrogen replacement reversed them. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1105-1114.
53. Gustafson AB, Banasiak MF, Kalkhoff RK, Hagen TC, Kim HJ. Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 242-246.
54. Schlechte JA. Update in pituitary 2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1-8.

55. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: 2018; 9-17.
56. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-273.
57. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. *Endocrinology Adult and Pediatric Volume II*. Jameson JL, De Groot LJ, (eds). 6th ed Philadelphia: Saunders Elsevier 2010; 333-355.
58. Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders & Elsevier 2011; 175-228.
59. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
60. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14-20.
61. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 585-610.
62. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
63. Hong GK, Payne SC, Jane JA Jr. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2016; 49: 21-32.
64. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008; 11: 209-218.
65. Sarkar DK. Hyperprolactinemia following chronic alcohol administration. *Front Horm Res* 2010; 38: 32-41.
66. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 23-32.

67. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018; 59: 16-29.
68. Erem C. A Case of Pituitary Hyperplasia Secondary to Primary Hypothyroidism Presenting With Irregular Menses, Galactorrhea, and Hyperprolactinemia. *Endocrinologist* 2010; 20: 168-170.
69. Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 101-107.
70. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846-852.
71. Zietz B, Lock G, Plach B, Drobnik W, Grossmann J, Schölmerich J, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 495-501.
72. Barbetta L, Dall'Asta C, Ambrosi B. Hyperprolactinemia preceding Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 491-492.
73. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 271-276.
74. Estopiñán García V, Martínez Burgui JA, Ballester Ferrer A, Velilla Moliner J. Prolactin and polycystic ovary syndrome. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 759-760.
75. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2861-2865.
76. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and Pituitary Gland. Gardner DG, Shoback D, (eds). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. Mc Graw-Hill Companies 2011; 65-114.
77. Riddle O, Bates RW, Dykshorn S.W. The preparation, identification and assay of prolactin-A hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol Leg Content* 1933; 105: 191-216.

78. Friesen H, Guyda H, Hardy J. Biosynthesis of Human Growth Hormone and Prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1970; 31: 611-624.
79. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 693-703.
80. Lewis UJ, Singh RN, Seavey BK. Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1971; 44: 1169-1176.
81. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obs Gynaecol* 2008; 22: 341-353.
82. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-1226.
83. 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: 325-331.
84. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ* 2014; 349: 5390-5395.
85. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat* 2010; 31: 950-960.
86. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019; 1-15.
87. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2035-2041.
88. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-273.
89. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 885-896.



90. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365–374.
91. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurgical Focus* 2004; 16: 2.
92. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 334-342.
93. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? *Surg Neurol* 2003; 59: 386-390.
94. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal of clinical neuroscience: official J Clin Neurosci* 2015; 22: 1562-1567.
95. YataVELLI RKR, Bhusal K. Prolactinoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
96. McCutcheon IE. Pituitary adenomas: Surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer* 2013; 37: 6-37.
97. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med* 2010; 68: 104-112.
98. YataVELLI RKR, Bhusal K. Prolactinoma, in StatPearls. Treasure Island (FL) 2018
99. Monsma FJ, McVittie LD, Gerfen CR, Mahan LC, Sibley DR: Multiple D2 dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature* 1989; 342: 926-929.
100. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1: 555-574.
101. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hiperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518-2522.
102. Nickel M, Moleda D, Loew T, Rother W, Pedrosa Gil F. Cabergoline treatment in men with psychogenic erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2007; 19: 104-107.

103. Van't Verlaat JW, Croughs RJM. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas: effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 175-178.
104. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 395-408.
105. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas: *N Engl J Med* 1985; 313: 656-659.
106. Hurel SJ, Harris PE, McNicol AM, Foster S, Kelly WF, Baylis PH: Metastatic prolactinoma: Effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2962-2965.
107. Mallea-Gil MS, Cristina C, Perez-Millan MI, Villafane AM, Ballarino C, Stalldecker G, et al. Invasive giant prolactinoma with loss of therapeutic response to cabergoline: Expression of angiogenic markers. *Endocr Pathol* 2009; 20: 35-40.
108. Winkelmann J, Pagotto U, Theodoropoulou M, Tatsch K, Saeger W, Muller A, et al: Retention of dopamine 2 receptor mRNA and absence of the protein in craniospinal and extracranial metastasis of a malignant prolactinoma: A case report. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 81-88.
109. Shlomo M. *The Pituitary*. Üçüncü Baskı, Elsevier 2011.
110. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg* 2011; 114: 1369- 1379.
110. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
111. 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. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 357-363.

112. Buchfelder M, Fahlbusch R, Adams EF, Kiesewetter F, Thierauf P. Proliferation parameters for pituitary adenomas. *Acta Neurochir Suppl* 1996; 65: 18-21.
113. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 523-534.
114. Huang AP, Yang SH, Yang CC, Kuo MF, Wu MZ, Tu YK. Malignant prolactinoma with craniospinal metastasis in a 12-year-old boy. *J Neurooncol* 2008; 90: 41-46.
115. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: Clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 181-188.
116. Charpentier G, de Plunkett T, Jedynek P, Peillon F, Le Gentil P, Racadot J, et al. Surgical treatment of prolactinomas. Short- and longterm results, prognostic factors. *Horm Res* 1985; 22: 222-227.
117. Castinetti F, Regis J, Dufour H, Brue T: Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 214-223.
118. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell* 2016; 165: 566-579.
119. Greenhill C. Liver: Asprosin - new hormone involved in hepatic glucose release. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 312-313.
120. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279-291.
121. Lonnqvist L, Reinhardt D, Sakai L, Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2039-2044.
122. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the marfan syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 2373-2378.
123. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017; 23: 1444-1453.

124. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 486: 96-104.
125. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep* 2015; 48: 229-233.
126. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2019; 489: 183-188.
127. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 359-364
128. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 349-355.
129. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 737-794.
130. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639-669.
131. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 77-84.
132. Cincotta AH, Meier AH, Cincotta M. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1683-1707.
133. Helena CV, McKee DT, Bertram R, Walker AM, Freeman ME. The rhythmic secretion of mating-induced prolactin secretion is controlled by prolactin acting centrally. *Endocrinology* 2009; 150: 3245-3451.

134. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 332-343.
135. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011; 19: 800-805.
136. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 2011; 14: 199-207.
137. Schmid C, Brandle M. The influences of hyperprolactinaemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 827-828.
138. Noel MB, Woodside B. Effects of systemic and central prolactin injections on food intake, weight gain, and estrous cyclicity in female rats. *Physiol Behav* 1993; 54: 151-154.
139. Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. *Am J Physiol* 1989; 256: 276-280.
140. Sauv'e D, Woodside B. The effect of central administration of prolactin on food intake in virgin female rats is dose-dependent, occurs in the absence of ovarian hormones and the latency to onset varies with feeding regimen. *Brain Res* 1996; 729: 75-81
141. Sauve D, Woodside B. Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. *Brain Res* 2000; 868: 306-314.
142. Moore BJ, Gerardo-Gettens T, Horwitz BA, Stern JS. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. *Brain Res Bull* 1986; 17: 563-569.
143. Byatt JC, Staten NR, Salsgiver WJ, Kostelc JG, Collier RJ. Stimulation of food intake and weight gain in mature female rats by bovine prolactin and bovine growth hormone. *Am J Physiol* 1993; 264: 986-992.

- 144.** Perez Millan MI, Luque GM, Ramirez MC. Selective disruption of dopamine D2 receptors in pituitary lactotropes increases body weight and adiposity in female mice. *Endocrinology* 2014; 155: 829-839.
- 145.** Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 137-145.
- 146.** Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep* 2015; 48: 229-233.
- 147.** Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2002; 26: 883-896.
- 148.** Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 95-109.
- 149.** Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem and Biophys Res Commun* 2005; 331: 1120-1126.
- 150.** Combs TP, Berg AH, Rajala MW. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52: 268-276.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

01.02.1992 tarihinde Siirt'te doğdum. 1999 yılında Eşref Bitlis İlköğretim Okulu'nda eğitim hayatıma başladım. Siirt Anadolu Öğretmen Lisesi'nde devam ettim. 2016 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2016-2017 yılları arasında Siirt Şirvan Toplum Sağlığı Merkezi'nde 6 ay görev aldım. 2017 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen devam etmekteyim.

