



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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA İNKRETİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe ALTUNAY

Antalya, 2018



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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA İNKRETİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe ALTUNAY

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ramazan SARI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3405)

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürecim boyunca tecrübelerinden, bilgisinden faydalanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ender TERZİOĞLU olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Bu çalışmayı yapma fırsatı veren, tez çalışmamın her aşamasında pratik fikirleri ile karşılaştığım engelleri kolayca yenmemi sağlayan tez danışmanım Prof.Dr. Ramazan SARI'ya,

Eğitim ve tez sürecimde bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sabırla, ilgiyle yardım eden, hiç geri çevirmeyen ve hekimliğini örnek almak istediğim Dr. Öğr. Üyesi Dr. Nusret YILMAZ'a, biyokimyasal tetkiklerin çalışılmasında emeği geçen Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e, hastaların kan örneklerini alınmasında yardımını esirgemeyen Günay ve Şefika hemşirelere, istatistiksel açıdan yardımlarına başvurduğum ve her zaman kapılarını açan Prof.Dr. Levent DÖNMEZ'e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca her zaman bana güvenen, yanımda olan ve desteğini esirgemeyen babam Uzm.Dr. Hüsnü ALTUNAY'a, canım annem Hülya ALTUNAY'a, tez çalışmam süresince sabırla destek veren, her başım sıkıştığında yardımcı olan sevgili müstakbel eşim Dr. Sertaç VURĞUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prolaktin Hormonu	3
2.1.1. Prolaktin Hormonu Etkileri	3
2.1.2. Hiperprolaktinemi	4
2.1.3. Prolaktinoma	9
2.2. Diabetes Mellitus	11
2.2.1. Tanı Kriterleri	13
2.3. İncretinler	14
2.3.1. İncretinlerin Moleküler Yapısı ve Sekresyonu	15
2.3.2. Sinyal Mekanizmaları	16
2.3.3. İncretinlerin Fizyolojik Etkileri	17
2.4. Tip 2 Diabetes Mellitusta İncretinler	19
2.5. Diyabet ve Prolaktin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	24
3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri	24
3.4. Laboratuvar Ölçümleri	25
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	38

7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	42
9. KAYNAKLAR	44
10. EKLER	55
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	55
Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	56



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1C	Glikozile Hemoglobin
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AGİ	Alfa Glikozidaz İnhibitör
ALT	Alanin Aminotransferaz
APG	Açlık Plazma Glikozu
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
CAB	Kabergolin
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DA	Dopamin Agonistleri
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
EAA	Eğri Altında Kalan Alan
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
eGFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERE	Estrogen Response Elements
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptit (Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid)
GIPR	GIP Reseptörü
GLP-1	Glukagon Like Peptid-1
GLP-1R	GLP-1 Reseptörü

HbA1C	Hemoglobin A1C
HOMA	Homeostasis Model Değerlendirmesi
ICV	İntraserebroventriküler Enjeksiyon
IgG	İmmunglobulin G
MEN1	Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OAD	Oral Antidiyabetik İlaç
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PKA	Protein Kinaz A
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PRL	Prolaktin
SGLT2-İ	Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitör
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TURDEP-2	Türkiye Diyabet Prevalans-2

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İncretinlerin etkileri ve inkretin eksikliğinin sonuçları	18
4.1. Katılımcıların temel özellikleri	28
4.2. Bazal ve OGTT boyunca bakılan glikoz düzeyleri	29
4.3. Bazal ve OGTT boyunca bakılan insülin düzeyleri	29
4.4. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GLP-1 düzeyleri	30
4.5. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GİP düzeyleri	31
4.6. Bazal ve OGTT boyunca bakılan glikoz, insülin, GLP-1 ve GIP düzeylerinin toplamalarının ortalaması ve gruplar arası değerlendirilmesi	32
4.7. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GLP-1 düzeylerinin eğri altında kalan alanları ve gruplar arası değerlendirmesi	33

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. GLP-1 ELISA kiti standart grafiği	26
3.2. GIP ELISA kiti standart grafiği	26
4.1. Grupların ortalama glikoz düzeylerinin zamansal değişimi	29
4.2. Grupların ortalama insülin düzeylerinin zamansal değişimi	30
4.3. Grupların ortalama GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi	31
4.4. Grupların ortalama GIP düzeylerinin zamansal değişimi	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin (PRL) çok amaçlı pitüiter bir hormondur. Prolaktin hormonunun hemen hemen tamamı hipofiz ön lobundaki laktotrop (mamotrop) hücrelerden sekrete edilmektedir (1). Hiperprolaktinemiye laktotrop hücreler tarafından PRL hipersekresyonuna neden olan durumlar yol açmaktadır. Bu nedenler fizyolojik ve patolojik olabilmektedir. Laktotrop hücresinin iyi huylu tümörleri olan laktotrop adenomlara prolaktinoma denir. Prolaktinoma hiperprolaktineminin en sık görülen patolojik sebebidir. Prolaktinoması olan hastalarda serum PRL düzeyi küçük bir artıştan 50.000 ng/mL'ye kadar değişebilir; diğer nedenlere bağlı gelişen hiperprolaktinemide, prolaktin konsantrasyonu nadiren 200 ng/mL'yi geçmektedir (2).

Dopamin agonistleri (DA), prolaktinomanın tedavisinde altın standarttır. Kabergolin (CAB), etkinliği ve daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle ilk tercihtir. Bromokriptin kullanımı mikroprolaktinomaların %80'inde ve makroprolaktinomaların %70'inde normal serum PRL düzeylerini sağlarken, CAB ile hastaların %85'inde bu hedefe ulaşılmaktadır (3).

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize olan anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarına verilen isimdir. İnsülin etkisine farklı derecelerde periferik direncin yanı sıra insülin sekresyonunda göreceli veya mutlak bir bozulma ile ilişkilidir.

Tip 2 diyabet yetişkinlerde en sık görülen diyabet türüdür (>%90). Hiperglisemi, değişik derecelerde insülin eksikliği ve insülin direnci ile karakterizedir.

Kan glikozu esas olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin ve glukagonun kombine eylemleriyle kontrol edilir. Bir yemeğin yutulmasından sonra, pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını arttırmak için barsak kaynaklı faktörler salgılanmaktadır (4). Adacık beta hücrelerinden glikoz ile uyarılmış insülin sekresyonunu arttıran bu barsak kaynaklı faktörlere inkretin denir. Oral glikoz uygulaması parenteral-isoglisemik glikoz infüzyonları ile karşılaştırıldığında daha büyük bir insülin salgılanmasını teşvik etmektedir. Buna inkretin etki denmektedir (5). İncretin etkiden sorumlu olan en önemli iki molekül GLP-1 ve GIP'tir (6).

Tip 2 Diyabet hastalarında inkretin etki normale göre daha azdır ve oral glikoz alımı ile oluşan insülin yanıtına inkretinlerin katkısı sadece %20-35'dir (7,8). Buna, inkretinlerin salgılanmasındaki kusurların ya da ilgili sinyal yollarının bozulmuş aktivasyonunun neden olabileceği düşünülmektedir.

Yeni çalışmalarda insan adipoz dokusunun PRL ürettiğini ve prolaktin reseptörlerini eksprese ettiğini ve PRL'nin adipoz doku fonksiyonunda yer alan bir sitokin olarak rol oynadığı gösterilmiştir. PRL, lipoprotein lipazı ve yağ asidi sentazı (9) azalttığı, lipogenezi baskılayarak adipoz doku fonksiyonunu doğrudan düzenlediği ve adiponektin, interlökin-6, leptin (10) gibi adipokinlerin biyoaktivitelerini düzenlediği görülmüştür. Bu çalışmalar PRL'nin insülin direncinin ortaya çıkışında rol oynadığı ihtimalini göstermektedir (11).

Hiperprolaktinemili hastalarda azalmış glikoz toleransı ve hiperinsülinemi gösterilmiştir (12,13,14). Ayrıca, hiperprolaktinemili hastalarda homeostasis model değerlendirmesi (HOMA) indeksi kullanılarak artmış insülin direnci gösterilmiştir (15).

Hiperprolaktinemde insülin duyarlılık indeksinin (ISI kompozit) azaldığı, dopamin agonist ile PRL'nin normalleşmesinden sonra ise bu durumda iyileşme olduğu görülmüştür (16).

Yapılan bir çalışmada hiperprolaktinematik hastalar, öglisemik hiperinsülinematik klemp ile ölçülen kontrollere göre insülin direnci daha fazla bulunmuştur (17). Ayrıca, hiperprolaktinematik olmayan obez insanlarda ve T2DM olan hastalarda bromokriptin ile tedavi sonrası lipid profilinin düzeldiği ve glisemik kontrol sağlandığı görülmüştür (18).

Bromokriptin, uzun süredir hiperprolaktinoma tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bromokriptinin hızlı salınımlı bir formu için FDA tarafından tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere onay verilmiştir. Ancak bromokriptinin kan şekerini hangi mekanizma ile düşürdüğü henüz bilinmemektedir. Hiperprolaktinemi, inkretinler üzerindeki muhtemel etkileri ile insülin direnci ve DM gelişimine neden oluyor olabilir.

Bu çalışmada prolaktinomali hastalarda inkretin düzeylerinin gönüllü kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığını araştırarak, prolaktinomali hastalarda inkretin sisteminin sağlıklı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prolaktin Hormonu

Prolaktin (PRL) çok işlevli bir pitüiter hormondur. PRL hormonunun hemen hemen tamamı hipofiz ön lobundaki laktotrop (mamotrop) hücrelerden sekrete edilmektedir. PRL'nin asıl kaynağı hipofiz bezi olsa da bu hormon merkezi sinir sisteminden, immün sistemi oluşturan hücrelerden, uterus, plasentadan ve meme dokusundan da sekrete edilmektedir (1). PRL hormonu polipeptid yapıdadır, 198 aminoasit zincirinden oluşur (1,19).

PRL geni 6. kromozomda bulunmaktadır (1). Büyüme hormonu ile yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Plazmada yarı ömrü yirmi dakikadır. İnsanlarda serum PRL'in normal düzeyi: 5-22 ng/ml'dir ve PRL'in serumdaki bazal düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür (1,20)

2.1.1. Prolaktin Hormonu Etkileri

PRL, östrojen ve progesteron hormonlarıyla beraber laktasyonun başlatılıp devam ettirilmesini sağlamaktadır. PRL reseptörleri reproduktif sistemde, nöronlarda, immün sistemi hücrelerinde ve plasentada bulunmaktadır.

PRL, tuberoinfundibular-hipofiz nöronlarından gelen dopaminerjik inhibitör tonus altındadır. Dopamin, hipotalamusun arkuat nükleusundan sekrete edilmektedir. PRL transkripsiyonunu, sekresyonunu ve laktotrop hücre proliferasyonunu azaltmaktadır (21). Dopamin bu inhibitör etkisini laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine bağlanarak yapmaktadır. D2 reseptörü aktivasyonu sonrası Gİ-protein aracılı sinyal yolları ile adenilat siklaz ve inozitol fosfat metabolizması inhibe edilerek hücre içi kalsiyum ve cAMP miktarı azalmaktadır (1,19,20). Bunun sonucunda PRL sekresyonu azaltılmaktadır. Bununla birlikte, opioidler, kolesistokinin, bombesin, nörotensin ve nöropeptid Y gibi çeşitli faktörler dopamin tonusunu inhibe ederek PRL salgılanmasını uyarır; vazodilat intestinal peptid ise PRL salgılanmasını doğrudan stimüle ederler (19). Hiperprolaktinemi, gonadal steroidogenezin doğrudan inhibisyonuna neden olsa da, esas olarak pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon sekresyonunu inhibe ederek hipogonadizme neden olur (22).

PRL hormonu pulsatil olarak sekrete edilmektedir. Uyku sırasında serum düzeylerinde yükseklik gözleendiği için sirkadyan ritim özelliği de vardır (1,19). Salınımı için en güçlü fizyolojik uyaran emzirmektir (1,19).

2.1.2. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi olan hastalarda görülen belirtiler hipogonadotropik hipogonadizm ve galaktore ile ilişkilidir. Galaktore, bu duruma spesifik değildir ve normal PRL seviyeleri olan bireylerde de olabilmektedir (23). Hipogonadizm, kadınlarda adet düzensizliği ve amenoreye, her iki cinsiyette de cinsel işlev bozukluğuna, infertiliteye, kemik mineral kitle kaybına neden olabilmektedir. Hiperprolaktinemi klinik pratikte infertilitenin önemli bir nedenidir. Kadınlarda, kısa luteal faz, anovuluar siklus, oligomenore ve amenore yapabilirken, erkeklerde, sperm miktarı ve canlılığında değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (2). Hiperprolaktinemi libidoyu testosteron düzeylerinden bağımsız olarak da azaltabilmektedir (24). Hiperprolaktinemi olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır (25). Her iki cinsiyette de kırıklara yol açabilmektedir. Makroprolaktinomali hastalarda hormonal hipersekresyon ile ilgili sonuçların yanı sıra, baş ağrısı, görsel değişiklikler ve hidrosefali gibi tümör kitle etkisi semptomları da ortaya çıkabilir. Hipofiz bezinin basısı veya hipofiz bezinin yıkımı varsa hipogonadizmin ötesinde hipopituitarizm oluşabilir (26).

PRL hormonunun hemen hemen tamamı hipofiz ön lobundaki laktotrop hücrelerden sekrete edilmektedir ve bu sebeple hiperprolaktinemiye sadece laktotrop hücreler tarafından PRL hipersekresyonuna neden olan durumlar yol açmaktadır. Bu nedenler fizyolojik ve patolojik olabilmektedir.

Fizyolojik nedenler

Serum PRL konsantrasyonu; hamilelikte, emzirme döneminde, stres ve fiziksel efor sırasında yükselmektedir. Meme stimülasyonuna yanıt olarak daha az derecede artar. Çoğu laboratuvarında serum PRL için üst normal değer yaklaşık 20 ng/mL'dir.

Gıda, serum PRL düzeylerini etkilememektedir. Bu nedenle, serum PRL ölçüldüğünde açlık gerekli değildir.

Gebelik, serum PRL yüksekliğinin en önemli fizyolojik nedenidir. Serum PRL gebelik boyunca artmakta ve doğumda zirveye ulaşmaktadır (27). Artışın büyüklüğü oldukça değişkendir; bir çalışmada, ortalama değer 207 ng/mL olarak saptanmıştır, ancak aralık 35-600 ng/mL arasında bulunmuştur (27). Hiperprolaktineminin gebelikteki muhtemel nedeni, gebelik sırasında artan serum östradiol konsantrasyonudur. Doğumdan altı hafta sonra östradiol sekresyonu azalır. Bu dönemde anne emzirdiğinde bile PRL düzeyi genellikle normaldir.

Emzirmeye bağlı meme uyarımının olması, serum PRL düzeyini artırmaktadır. PRL düzeyindeki bu artışın seviyesi, östrojene bağlı olarak önceden mevcut olan laktotrop hiperplazinin derecesi ile doğru orantılıdır. Doğumdan sonraki ilk haftalar içerisinde serum PRL düzeyi emzirmeye yanıt olarak artar ve bazal düzeyin 300 ng/mL'ye kadar üzerine yükselebilir. Doğumdan birkaç ay geçtikten sonra, emzirmeye yanıt olarak oluşan PRL artışı, bazal düzeyin 10 ng/mL'den daha az üzerindedir (27).

Erkeklerde ve emzirmeyen kadınlarda; meme görüntülemesi (mammografi, ultrasonografi) (28) veya meme muayenesi ile PRL sekresyonu artmamaktadır (29). Bu nedenle, meme muayenesinden sonra PRL ölçülebilir.

Fiziksel veya psikolojik her türlü stres, PRL düzeyinde artışa neden olabilmektedir. Strese yanıt olarak PRL sekresyonunun artışı az miktarda olmakta, değerler nadiren 40 ng/mL'yi aşmaktadır. Kadınlardaki daha yüksek serum östradiol düzeylerinin laktotrop hücreler üzerindeki etkisine bağlı olarak kadınlarda erkeklerden daha büyük PRL düzey artışı görülmektedir.

Patolojik nedenler

Hipotalamo-hipofiz bezi patolojileri

Laktotrop hücresinin iyi huylu tümörleri olan laktotrop adenomları (Prolaktinomalar) olan hastalarda serum PRL düzeyi küçük bir artıştan 50.000 ng/mL'ye kadar değişebilir; diğer nedenlerle oluşan hiperprolaktinemide, konsantrasyonlar nadiren 200 ng/mL'yi geçmektedir (2).

Hipotalamus veya hipofizde olan dopamin sekresyonuna veya dopaminin hipotalamusa iletilmesini engelleyen hastalıklarda PRL sekresyonu üzerindeki dopaminerjik inhibisyonunun azalması ile hiperprolaktinemi görülebilmektedir. Bu

grup; hipotalamus veya hipofiz sapında dopaminerjik nöronların hasarı, bu nöronların aktivitesini engelleyen ilaçların kullanılması veya laktotrop hücreler üzerindeki dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçları içerir.

Hipotalamus veya hipofizde olan hasarlar, dopamin salgılanmasını ya da dopaminin hipotalamusa ulaşmasını engelleyerek hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir (2). Bu grup içerisinde; hipotalamus hem benign (örn. kraniofaringiomlar) hem de malign tümörleri (örn. metastatik meme karsinomu), hipotalamusun infiltratif hastalıkları (örn. sarkoidoz), hipotalamohipofiz sapının hasarı (örn. kafa travması veya operasyon nedeniyle), laktotrop adenomlar haricinde olan hipofiz adenomları bulunmaktadır.

Hipotalamus tümörleri ve infiltratif hastalıklar; hipofiz adenomları kadar hiperprolaktineminin yaygın nedenleri arasında değildir.

İlaç tedavisi

Bazı ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir (30). İlaçlar hiperprolaktinemi yapsalar da adenom nedeni değildirler. İlaça bağlı hiperprolaktinemide, serum PRL düzeyi tipik olarak 25-100 ng/mL aralığındadır. 200 ng/mL'ye kadar yüksek serum PRL düzeyi ile ilişkili olabilen antipsikotik ilaç risperidondur (30).

Antipsikotikler iatrojenik hiperprolaktineminin en yaygın nedenidir. Bazı antipsikotikler dopamin D2 reseptör antagonistidir. Dopamin reseptör blokajı yaparak hiperprolaktinemiye neden olur. Bunlar arasında risperidon, fenotiazinler ve haloperidol bulunmaktadır (31,32). Serum PRL düzeyi, bu ilaçların uygulanmasından sonra saatler içinde artmakta ve tedavinin kesilmesinden sonra iki-dört gün içinde normale dönmektedir (32). PRL düzeyi yüksekliğinin derecesi ilaca göre değişmektedir. Örnek olarak, haloperidol, serum PRL düzeyinde ortalama 17 ng/mL artışa neden olurken, risperidon 45-80 ng/mL artışa neden olmaktadır (31).

Selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serum PRL düzeylerinde az miktarda artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada (33), günlük 20 mg paroksetin kullanımının 1 hafta sonrasında PRL yüksekliğine yol açmadığı, 3 hafta sonrasında sınırda yükseklik yaptığı görülmüştür. Kronik olarak fluoksetin kullanan hastalarda yapılan bir başka çalışmada (34), ortalama bazal serum PRL düzeyi, benzer

hastalıklara sahip tedavi edilmeyen hastalardakinden farklı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, SSRI'ların klinik olarak anlamlı hiperprolaktinemiye neden olmadığı düşünülmüştür.

Hiperprolaktinemi ile ilişkili diğer ilaçlar arasında; metoklopramid (35) ve domperidon (36) bulunmaktadır. Bunlar mide motilitesini hızlandıran ilaçlardır. Antipsikotiklerden bazıları gibi, dopamin D2 reseptör antagonistleridir ve bu nedenle hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Antihipertansif ilaç metildopa, dopamin sentezini inhibe ederek PRL sekresyonunu arttırmaktadır (37). Verapamil, serum PRL düzeylerinde artışa yol açabilmektedir (37), fakat diğer kalsiyum kanal blokerleri prolaktin düzeyini arttırmaz (38). Verapamil kaynaklı bu artışın mekanizması bilinmemektedir. Verapamil kesildikten sonra PRL seviyeleri normale dönmektedir (39).

Diğer nedenler

Kalıtımsal PRL reseptör genindeki mutasyon, PRL duyarsızlığına neden olmaktadır. Ailesel hiperprolaktineminin bir nedeni olarak tanımlanmıştır (40). Bu gen mutasyonu saptanan bir ailede üç kız kardeş mevcuttur; ikisinde oligomenore, birinde ise primer infertilite bulunmaktadır. Hepsinde serum PRL konsantrasyonu 100-180 ng/mL aralığında saptanmış ve hipofiz manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRI) patoloji saptanmamıştır. Kız kardeşlerin babası ve kız kardeşlerin oğullarından biri de mutasyonu taşımaktadır. Etkilenen kadın aile bireylerinin aksine, gen mutasyonu taşıyan erkeklerde serum PRL konsantrasyonu minimal olarak yükseldiği görülmüş (20 ve 21 ng/mL) ve klinik bulgu saptanmamıştır.

Serum PRL düzeyi 20-100 ng/mL olan önemli sayıda hastada neden bulunamamaktadır. Bu hastaların birçoğu görüntüleme çalışmalarında gözükmeyen mikroadenomlara sahiptir ancak çoğu hastanın takiplerinde serum PRL düzeyinde belirgin değişiklik izlenmemektedir (41,42). Bir çalışmada ortalama 6,5 yıl takip edilen 59 hiperprolaktinemili hastanın sadece 1'inde hipofiz adenomu gelişimi izlenmiştir ve bu hastaların yaklaşık olarak %20'sinde takip süreci sonunda ölçülen serum PRL düzeyi normal aralıkta bulunmuştur (42).

Östrojen, PRL sekresyonunu serum östrojen düzeyi ile orantılı olarak artırmaktadır. Östrojen kendi reseptörüne bağlanır, östrojen reseptörü de yüksek

afinite ile hipofiz bezinde laktotrop hücredeki PRL geni üzerindeki östrojen yanıt elementine (ERE: estrogen response elements) bağlanır (43). Bir kadın için fizyolojik olan östrojen miktarları, bazal serum PRL düzeyini az miktarda artırmaktadır, ancak erkeklerle karşılaştırıldığında neredeyse tüm fizyolojik uyaranlara erkeklere oranla daha büyük PRL yanıtı ortaya çıkmaktadır (44). Oral kontraseptiflerdeki östrojen miktarı genellikle hiperprolaktinemiye neden olmamaktadır.

Hipotiroidizimli kişiler hiperprolaktinemiye yatkındırlar fakat çoğu hipotiroidili hastada bazal PRL düzeyi normaldir (45). Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) serum PRL düzeyini yükseltir (46). Hipotiroidizmde hiperprolaktineminin nedeni olarak TRH'nin hem hipotalamik sentezinde artma, hem de TRH'ye karşı artan hipofiz yanıtı olabileceği gösterilmiştir (46). Yapılan bir çalışmada bazal serum PRL düzeyi yüksek olan hipotiroidili hastalarda, hipotiroidizm düzeldiğinde PRL değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir (47). Hipotiroidizme ikincil olarak hipofiz bezindeki hiperplazileri (tirotrop hiperplazi, laktotrop hiperplazi veya her ikisi), hiperprolaktineminin potansiyel bir nedeni olarak tanımlamak ve bu durumu laktotrop bir adenomla karıştırmamak önemlidir.

Kronik böbrek yetmezliğinde ve makroprolaktinemide, PRL'nin klirensinin azalması nedeniyle hiperprolaktinemi görülmektedir.

Makroprolaktinemi, yaklaşık 150 ila 170 kD arasında değişen boyutlardaki PRL ve antikorlarının agregatlarıdır. PRL izoformları, moleküler ağırlığına göre monomerik, dimerik ve makroprolaktin (big-bigPRL) olarak sınıflandırılabilir. Tipik olarak, serumdaki PRL'nin en yaygın izoformu monomeriktir, 23 kD'dir (48). Serumdaki PRL'nin %5'inden azı makroprolaktindir. Hiperprolaktinemili hastaların %10-25'inde makroprolaktinemi görülmektedir (49). Çoğunlukla PRL'ye bağlı bir IgG kompleksi makroprolaktini oluşturmaktadır, biyolojik olarak düşük aktiviteye sahiptir, bu nedenle hiçbir klinik anormalliğe neden olmamaktadır (50). Makroprolaktinemi gözlemlenen 18-55 yaşları arasında 55 kadından oluşan bir çalışmada, katılımcıların hiçbirinde amenore öyküsü yoktur, sekizinde 40 yaşından önce oligomenore, birinde galaktore öyküsü olduğu görülmüştür (51). Tüm katılımcılara hipofiz görüntülemesi yapılmış, hiçbirinde makroadenom izlenmemiştir. Yalnızca dört katılımcıda mikroadenom izlenmiştir (bunun normal popülasyondaki insidentaloma prevalansı ile tutarlı olduğu

düşünülmüştür) (51). Benzer sonuçlar 51 hastayla yapılan başka bir çalışmada da görülmüş (52). Bu nedenle, makroprolaktinemi benign bir klinik durum olarak düşünülmektedir (51). Bu durum doğrudan klinik öneme sahip olmasa da, dolaylı olarak klinik olarak anlamlı kabul edilebilir çünkü PRL hipersekresyonu düşünülerek yanlış buna yönelik tedavi edilebilirler (53). Laboratuvaradan polipropilen glikol ile makroprolaktin çökelterek ölçüm yapılması istenerek yanlış tanıdan kaçınılabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum PRL düzeyi yüksek ölçülebilmektedir, bu durum böbrek transplantasyonu sonrası normale dönmektedir (54).

2.1.3. Prolaktinoma

Prolaktinoma hiperprolaktineminin en sık görülen patolojik sebebidir.

Prolaktinoma en sık görülen hipofiz tümördür, hipofiz bezi tümörlerinin yüzde 30-40'ını oluşturmaktadır. Prolaktinoma prevalansı milyonda 500 vaka ve insidansı yılda milyonda 27 vakadır.

Menstrual siklus PRL düzeylerine çok duyarlıdır ve hiperprolaktinemide siklusta düzensizlikler oluşur. Bu nedenle özellikle 20-40 yaşları arasındaki kadınlarda, erkeklere göre tanı sıklığı fazladır (55). Erkek hastalardaki adenomlar, erkeklerin erektil disfonksiyon gibi semptomlar için tıbbi yardım almakta gecikmeleri veya asemptomatik olmaları nedeniyle daha büyük boyutlara ulaşmaktadır (56). Erkeklerde adenomların asemptomatik olması nedeniyle geç başvurularından bağımsız olarak daha fazla büyüme oranına sahip olabilmektedir (56).

PRL salgılayan karsinomlar oldukça nadirdir (57).

Hiperprolaktinemi olan bir hastada, hiperprolaktinemi yapabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra MRI yapılması önerilmektedir (58). Mikroprolaktinoma (<1 cm) veya makroprolaktinoma (>1 cm) tespit edilebilmektedir. Dev prolaktinomalar 4 cm'den büyük olan tümörler olarak tanımlanmaktadır. Makroprolaktinoması olan hastalarda optik kiazma basısının varlığı için nörooftalmolojik değerlendirme endikedir. Hiperprolaktinemi hipogonadizme ve azalan kemik mineral yoğunluğuna neden olabileceğinden, gerekirse kemik dansitometresi yapılmalıdır.

PRL salgılayarak hiperprolaktinemiye neden olan çoğu adenom sadece laktotrop hücrelerden oluşur; bununla birlikte yaklaşık %10'u hem laktotrop, hem de somatotrop veya somatomammotrop hücrelerden oluşmaktadır. Bu nedenle PRL ile beraber büyüme hormonu da salgılanabilmektedir (59).

Çoğu laktotrop adenom sporadiktir, ancak nadiren multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilir (58). Hemen hemen tüm laktotrop tümörler benignidir, nadiren malign olabilir ve metastaz görülebilir (60).

Laktotrop adenomların PRL sekresyonu genellikle hem efektifite hem de orantısallık ile karakterize edilir. Efektiviteleri sonucunda, mikroadenomlar (<1 cm çapında) bile tipik olarak hiperprolaktinemiye neden olacak yeterli PRL salgırlar. Orantısallıklarının bir sonucu olarak, PRL düzeyi adenom büyüklüğüne göre değişmektedir. Çapı <1 cm olan adenomlar tipik olarak 200 ng/mL'nin altındaki serum PRL değerleriyle, yaklaşık 1-2 cm çapındakiler 200 ve 1000 ng/mL ile ve 1000 ng/mL üzerindeki değerler 2 cm'den büyük çapta olan adenomlarla ilişkilidir.

Bazı laktotrop makroadenomlar, serum PRL düzeylerinde az miktarda yükseklik ile ilişkilidir. İyi ayırt edilmemiş adenomlar, tipik adenomlara göre daha az oranda dopamin agonistlerine cevap verirler. Büyük ölçüde kistik olan adenomlarda, kitlenin sadece küçük bir kısmı PRL sekrete edebildiği için az miktarda serum PRL yüksekliğine neden olurlar.

PRL için immünoradyometrik analizde görülen artefakt “kanca etkisi” olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda serumun seyreltilmesiyle PRL konsantrasyonunun gerçek düzeyinin değerlendirilmesi sağlanabilir (61). Nadir görülen bir durumdur.

Prolaktinoma tedavisinin hedefleri, serum PRL düzeylerinin normalleşmesini ve baş ağrısının, görme bozukluklarının ve hipopituitarizme yol açan kitlesel etkilerin geri döndürülmesini sağlamak, makroprolaktinomalarda tümör boyutunun azaltılmasını içermektedir. Tedavi yöntemleri arasında dopamin agonistleri (DA), beyin cerrahisi ve radyoterapi bulunmaktadır.

DA, prolaktinomanın altın standart tedavisidir, vakaların yaklaşık %80'inde hormonal hipersekresyonu ve tümör büyümesini kontrol etmektedir. Kabergolin (CAB), spesifik dopamin D2 reseptör agonistidir. Daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle ilk tercihtir. Bromokriptin kullanımı mikroprolaktinomaların %80'inde ve makroprolaktinomaların %70'inde normal

serum PRL düzeylerini sağlarken, CAB ile hastaların %85'inde bu hedefe ulaşılmaktadır (3).

DA tedavisi sonrası hiperprolaktinemi remisyonu görülebilmektedir. Bir meta analizde DA ile tedavi edilen mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalı hastaların ortalama %21'inde ilaç tedavisi kesildikten sonra normal PRL düzeylerinin korunduğunu gösterilmiştir (62). Bu nedenle, normoprolaktinemi ve tümör redüksiyonu ile başvuran hastalarda, özellikle 2 yıllık tedaviden sonra ilacı kesmeye çalışmak önerilmektedir (63).

Prolaktinomalı hastalarda cerrahi; DA'ya direnci veya intoleransı olan hastalarda, kiazma basısı ve görme bozukluğu olan makroprolaktinomalı hastalarda, semptomatik apopleksisi olan hastalarda, sfenoid sinüsün invazyonu durumunda ortaya çıkabilecek beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi durumlarda endikedir. Genellikle transsfenoidal opere edilmektedir.

Prolaktinomalar en radyofrekans hipofiz tümörleridir. Ancak, radyoterapi sadece cerrahi ile kontrol edilmeyen DA dirençli vakalarda tümör büyümesini kontrol etmek için endikedir. Radyoterapi sonrasında, hipopituitarizm, optik sinir hasarı, nöropsikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler hastalık ve ikincil tümörlerin gelişimi gibi yan etkiler izlenebilmektedir.

Kadınların çoğunda DA kullanımı ile fertilite sağlanabilir. Mikroprolaktinomalı hastalarda hormonal remisyona sağlanamaz ise, ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat veya rekombinant gonadotropinler kullanılabilir (64).

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize olan anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarına verilen isimdir. İnsülin etkisine farklı derecelerde periferik direncin yanı sıra insülin sekresyonunda göreceli veya mutlak bir bozulma ile ilişkilidir. Dünyada 371 milyon insanın diyabet olduğu ve %90'ında tip 2 DM olduğu bildirilmiştir (65). Obezite oranlarındaki artış, diyabet prevalansındaki artışla korelasyon göstermiştir. Diyabet %8 yaygınlık ile dünyanın en büyük salgın hastalığı olarak kabul edilmektedir (66). Koroner kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalıklar dahil diyabetin komplikasyonları nedeniyle 2011

yılında beş milyon kişi ölmüştür (67). Ayrıca, diyabetin gelişmiş ülkelerde körlük ve böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olduğu bildirilmiştir.

Diyabetli hastalarda metabolik bozukluklarda yetersiz insülin etkisi esas rol oynayan mekanizma iken, hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli etken hiperglisemidir. Diyabet hem mortalitenin hem de morbiditelere sekonder iş gücü kaybının önemli bir nedenidir (68).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan, 20 yaş ve üzerindeki randomize 26.499 katılımcı ile yapılan Türkiye Diyabet Prevalans-2 (TURDEP-2) çalışmasının sonucunda diyabet prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır (69). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistiklerinin sonucuna göre ABD'de toplumun %8.3'ünün, yaklaşık 25.8 milyon kişinin diyabetinin mevcut olduğu ve bunların içinden 7 milyon kişinin henüz tanısının konulmamış olduğu ortaya koyulmuştur (70). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2013 yılında 382 milyon kişinin diyabetli olduğu belirtilmiş ve bu sayının 2035 yılı için 600 milyonun üzerinde olacağı öngörüsünde bulunulmuştur (71).

Tip 2 diyabet yetişkinlerde en sık görülen diyabet türüdür (>%90). Hiperglisemi, değişik derecelerde insülin eksikliği ve insülin direnci ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde hiperglisemi fark edilmesi ile gereklilik halinde ileri testler yapılmaktadır. Semptomatik diyabet sıklığı, tarama ile diyabet tanısının artması nedeniyle azalmaktadır. Hipergliseminin klasik semptomları arasında poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve daha nadir olarak kilo kaybı bulunur. Serum glikoz konsantrasyonu, böbrek eşiği olan 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında, üriner glikoz atılımı görülür ve buna bağlı olarak poliüri oluşur. Glikozüri, ozmotik diüreze ve hipovolemiye neden olur. Bu da polidipsiye yol açmaktadır (72).

Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler, diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler, makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce Gestasyonel DM tanısı almış kadınlar, hipertansif bireyler (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg), dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl), daha önce bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı saptanan bireyler, polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler, koroner, periferik veya serebrovasküler

hastalığı bulunanlar, düşük doğum tartılı doğan kişiler, sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler, doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar, şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler, solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar diyabet için riskli hasta grubunu oluşturmaktadır.

Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glikozu ile diyabet taraması yapılması önerilmiştir. Beden kitle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan asemptomatik kişiler için ise yukarıda anlatılan risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları önerilmiştir (73).

2.2.1. Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 1997 ve 2010 yıllarında DM için tanı kriterlerini yayınlamıştır (74). Tanı için dört kriter incelenmektedir; Glikozile hemoglobin (A1C), açlık plazma glikozu (APG), semptomları olan kişide rastgele ölçülen glikoz düzeyi yüksekliği veya anormal oral glikoz tolerans testi (OGTT). Bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı olan hastalar diyabet için artmış risk olarak sınıflandırılır.

Bir hastada klasik hiperglisemi semptomları (susuzluk, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulanık görme) görüldüğünde ve 200 mg/dl veya daha yüksek kan şekeri değeri saptandığında DM tanısı koyulabilmektedir.

Asemptomatik bireyde diyabet teşhisi şu kriterlerden herhangi biri ile sağlanabilir; açlık plazma glikozu (APG) değerleri $\geq 126 \text{ mg/dl}$ saptanması, oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında ikinci saat plazma glikoz değeri $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ölçülmesi ve A1C değeri $\geq 6,5$ olarak ölçülmesidir.

Asemptomatik hiperglisemide yukarıdaki testlerden birinin pozitifliğinde diyabet teşhisi, bir başka ölçümle ve aynı testin tekrarı ile teyit edilmelidir. Bununla birlikte, iki farklı test mevcutsa ve diyabet teşhisi için uygunsa, ek testlere gerek yoktur (75).

Tanı kriterleri, glikoz seviyeleri ile retinopati gelişme riski arasında gözlemlenen ilişkiye dayanılarak geliştirilmiştir (74).

Bozulmuş açlık glikozu; OGTT sırasında 2. saatte ölçülen plazma glikozu 140 mg/dl altında iken, açlık plazma glikoz düzeyi 100-125 mg/dl arasında ölçülmesidir. Bozulmuş glikoz toleransı ise açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dl altında iken OGTT sırasına 2. saat plazma glikozun 140-199 mg/dl altında ölçülmesidir. Aşık DM diyebilmek için daha öncesinde belirtilen dört tanı kriterinden birisi yeterlidir.

Tip 2 diyabetli yetişkinler, ketoz ve asidozun belirgin olmadığı, dehidratasyon ve belirgin hiperglisemi ile karakterize olan bir hiperosmolar hiperglisemik durumla hastaneye başvurabilirler. Diyabetik ketoasidoz (DKA), pankreasın otoimmün destrüksiyonuna sekonder olarak öncelikle insülin sekresyon bozukluğu ile ortaya çıkan tip 1 diyabetli hastalarda görölmektedir. DKA, tip 2 diyabetli erişkinlerde nadirdir, ancak bazı durumlarda (genellikle ciddi enfeksiyon veya miyokard infarktüsü gibi diğer hastalıklar) ortaya çıkabilir (73).

Diyabet öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet değişiklikleri ile yönetilir. Bununla birlikte, istenen tedavi hedeflerine ulaşamaz ise medikasyonda farmakolojik ajanların kullanılması gerekmektedir. Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine eklenir. Ülkemizde başlıca, insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glikozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup anti-hiperglisemik ilaç bulunmaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ile safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise glikoz düşürücü olarak hafif orta derecede etkinliği olan ilaçlar olup, ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildirler (76).

2.3. İnkretinler

Kan glikozu esas olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin ve glukagonun kombine eylemleriyle kontrol edilir. Bir yemeğin yutulmasından sonra, pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını arttırmak için barsak kaynaklı faktörler salgılanmaktadır (4). Glikoz ile uyarılmış insülin sekresyonunu arttıran bu barsak kaynaklı faktörlere inkretin denir. Oral glikoz uygulaması parenteral-isoglisemik glikoz infüzyonları ile karşılaştırıldığında daha büyük bir insülin

salgılanmasını teşvik etmektedir. Buna inkretin etki denmektedir (5). İnkretin etkiden sorumlu olan en önemli iki molekül GLP-1 ve GIP'tir (6). Bir ajanın inkretin olarak adlandırılabilmesi için özellikle glikoz olmak üzere oral besin alımına yanıt olarak salınması ve insülin salınımına yol açabilecek fizyolojik konsantrasyonlara ulaşması gerekmektedir (77).

Karbonhidratlar, protein ve yağların hepsi inkretinlerin bir dereceye kadar salgılanmasına katkıda bulunsa da, karbonhidratlar inkretin salgılanmasına neden olan en etkili ajandır. Bunun nedeni karbonhidrat emilimi dolaşımdaki glikoz seviyelerini arttırmanın tek yoludur ve inkretinler sadece kan şekeri yüksek olduğunda insülin sekresyonunu uyarır.

İnkretinler, periferik dokulara glikoz taşınmasını kolaylaştırarak normogliseminin korunmasını sağlar (78). Tip 2 DM hastalarında insülin direnci ve inkretin sekresyonunda azalma mevcuttur. Bu da dolaşımdan glikoz klirensinin etkisiz olmasına neden olmaktadır. Tip 2 DM'de glikoz intoleransı ve hiperglisemi ile ilişkili primer defektlerden biri, gıda alımına azalmış inkretin cevabı olduğundan, inkretin bazlı tedavi stratejileri, anti-diyabetik ilaç sınıfı olarak son zamanlarda önemli bir ivme kazanmıştır.

2.3.1. İnkretinlerin Moleküler Yapısı ve Sekresyonu

Gastrik inhibitör polipeptit (GIP) (glikoz bağımlı insülinotropik polipeptid) duodenum ve jejunumda proksimal intestinal mukozaya lokalize olan K hücrelerinden salgılanır. GLP-1 (glukagon like peptid-1) distal jejunum, ileum ve kolonda bulunan L hücrelerinden üretilir. Proksimal yerleşimli K hücreleri ve distal yerleşimli L hücre tiplerinden ayrı olarak, ince bağırsak boyunca GIP ve GLP-1 sentezleyen karma hücre popülasyonunun varlığı da bildirilmiştir (77).

Proglukagon polipeptidinin prohormone convertase 1/3 tarafından post-translasyonel işlemi, GLP-1, GLP-2, oksintomodulin ve glycentin üretimi ile sonuçlanır (79). Bu ürünler arasından sadece GLP-1, glikoza yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırabilir.

GLP-1 ilk olarak glisin karboksil terminal uca bulunduğ bir 37 aminoasitlik inaktif polipeptid olarak sentezlenir (GLP-1₁₋₃₇). Sonrasında altı aminoasidin amino terminal ucundan çıkarılmasıyla biyolojik olarak aktif peptid elde edilir. Dolaşımdaki biyoaktif GLP-1 formları, GLP-1₇₋₃₇ ve GLP-1₇₋₃₆ amid

şeklindedir. GLP-1₇₋₃₆ amid, plazmadaki en aktif GLP-1 formudur (80). GLP-1, GLP-1₉₋₃₆ amid ve GLP-1₉₋₃₇ üreten dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ile inaktive edilir (4,77). DPP-4 aracılı GLP-1 işleme çok hızlı olduğu için, dolaşımdaki saptanabilir immünoreaktif GLP-1'in çoğu kesik formdadır. GLP-1, GLP-1₉₋₃₆ amid ve GLP-1₉₋₃₇'nin amino - kesilmiş formlarının, kardiyoprotektif ve hücre canlılığında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (81).

GIP; 42 aminoasitlik peptittir. İkinci konumda bir alaninin varlığı, DPP-4 ile hızlı yıkılmasına yol açar. Böylece, K hücrelerinden salgılanmasından sonra, GIP₁₋₄₂ GIP₃₋₄₂'ye dönüştürülür (82). GIP sekresyonu için besinler ve proksimal K hücreleri arasındaki fiziksel temas gereklidir fakat GLP-1 salgılanması için böyle bir gereklilik yoktur. Besinler, distal bağırsaktaki L hücrelerine ulaşmadan çok önce sindirilir. Besin alımından hemen sonra fakat sindirilmiş besinlerin barsağa geçmesinden önce, distal L hücreleri, vazopressin intestinal peptid ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit gibi faktörlerin etkisi altında GLP-1 sekresyonu yaparlar (83). GLP-1 ve GIP, postprandiyal glikoz bağımlı insülin salgısının %70'inden sorumludur (7).

2.3.2. Sinyal Mekanizmaları

İnsan GLP-1 reseptörü (GLP-1R), böbrek, akciğer, kalp, sinir sistemi ve pankreatik adacıklarda sentezlenen bir G-protein bağlı reseptördür. GIP reseptörü (GIPR) de, GLP-1 tarafından uyarılana benzer sinyal yollarını içerir ve adipoz dokularda, kalpte, beyinde ve pankreatik adacıklarda sentezlenir (4). Glikoz bağımlı insülin sekresyonunu güçlendiren inkretinlerin sadece plazma glikoz düzeyi yüksek seviyedeysen insülin sekresyonunu tetiklemesine neden olan mekanizma bilinmemektedir. Her iki inkretin de siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimine yol açarak protein kinaz A'nın (PKA) aktive olmasına neden olur. Fakat PKA inhibitörü bu iki peptidin insülinotropik aktivitelerini bloke edemez (84). GLP-1, pankreatik alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunun inhibe ederek kan glikozunu azaltır. GLP-1R aracılı glukagon sekresyonunun baskılanması plazma glikozuna bağımlıdır (4). Kan glikoz seviyesi normal seviyeye geldiğinde alfa hücrelerinden GLP-1 inhibitör sinyali çıkarılır ve hipogliseminin oluşması engellenir (7,85).

K_{ATP} kanalları aracılığıyla etki eden insülinotropik ajanların aksine GLP-1 cAMP aracılı proinsülin gen transkripsiyonunu artırarak intrasitoplazmik insülin depolarının yenilenmesini sağlamaktadır (86). Bunun gerçekleşmesi için, GLP-1, Pdx-1 gen sentezini uyarmakta ve bunun insülin gen promotörüne bağlanmasını sağlamaktadır (87). Bu nedenle, Pdx-1 gen ekspresyonunun azalması/kaybı, pankreatik beta hücrelerinde GLP-1 fonksiyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır (88). Ayrıca, Pdx-1 gen sentezi, beta hücreleri üzerindeki GLP-1R agonistlerinin anti-apoptotik özelliklerinden de sorumludur. Sonuç olarak, beta hücresine özgü Pdx-1 geni eksik olan farelerde, beta hücresi apoptozunda artma olduğunu ve exendin-4 tedavisine yanıtın olmadığı gösterilmiştir (88).

GLP-1 reseptör agonistleri, normoglisemik olan hayvanlarda beta hücre proliferasyonu sağlayabilmektedir (89). GLP-1R agonisti kullanılan diyabetik farelerde, Pdx-1 gen sentezi upregülasyonu ile farelerin beta hücre kitlesinde artış olduğu gösterilmiştir (90). Neonatal Wister tip sıçanlarda GLP-1 ve eksenatid tedavisinin beta hücre rejenerasyonu ve proliferasyonu yaptığı izlenmiştir (91). GLP-1 gibi, GIP'in de pankreas beta hücreleri üzerinde hem proliferatif, hem de anti-apoptotik etki sağladığı gösterilmiştir (92).

2.3.3. İncretinlerin Fizyolojik Etkileri

İncretinlerin fizyolojik etkileri, incretin hormonu bulunmayan farelerde ve incretin antagonistleri kullanılarak yapılan insan çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. GLP-1R antagonisti eksendin₉₋₃₉ amid kullanılan farelerde insülin sekresyonu azalması nedeniyle açlık ve postprandiyal glikoz değerleri yüksek bulunmuştur (93). Eksendin₉₋₃₉ amid verilen hastalarda yüksek plazma glukagon seviyeleri ve hızlanmış gastrik boşalma zamanı görülmüştür (94). Bu; GLP-1'in glukagon sekresyon inhibitörü olduğu ve gastrik boşalma zamanını yavaşlattığını göstermektedir (95). Ayrıca, GLP-1R'nin inaktivasyonu ile oral glikozla indüklenen insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu da bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (96).

İncretinlerin etkileri ve incretin eksikliğinin sonuçları Tablo 2.1'de gösterilmiştir (77).

Tablo 2.1. İncretinlerin etkileri ve incretin eksikliğinin sonuçları

İncretin Etkileri	İncretin Eksikliği Sonuçları
Besin alımı azalması	Kilo alımında artması
Glikoz aracılı insülin salınımı artması	Postprandiyal glikoz düzeyi artması
Glikoz aracılı glukagon sekresyon supresyonunun artması	Glukagon aracılı glikoz düzeylerinin artması
Beta hücre proliferasyonunun artması	Beta hücre kaybı artması
Gastrik boşalma gecikmesi	

GIP'in glikoz homeostazisi üzerindeki fonksiyonel etkileri GIP antagonistleri ve GIPR bloke edici ajanlar kullanılarak araştırılmıştır (97). GIP, postprandiyal glikozun azaltılmasında önemli rol oynar, fakat GIPR antikorı verilen farelerde serum glikoz ve dolaşımdaki insülin düzeylerinde değişme gözlemlenmemiştir (93). GIPR antagonistinin (Pro3-GIP) kronik kullanımının farelerde glikoz toleransını bozduğu gösterilmiştir (98). Leptin gen eksikliği bulunan obez farelerde günlük Pro3-GIP tedavisinin insülin duyarlılığını artırdığı ve hem plazma glikoz seviyelerini hem de plazma insülin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (99). Ayrıca, farelerde GIPR'nin kimyasal ablasyonu adacık hücre hipertrofisi ve beta hücresi hiperplazisinin gelişimini yavaşlatmıştır.

GLP-1'in postprandiyal glikoz yönetimindeki en önemli etkilerinden biri, GLP-1R agonistinin uygulanmasından dakikalar sonra gözlenen gastrik boşalmayı yavaşlatmasıdır. Gastrik distansiyonun beyin sapında GLP-1 sentezini artırdığı gözlemlenmiştir. GLP-1, aynı zamanda gastrik motiliteyi etkileyen beyin sapı peptidi olarak da düşünülmüştür; vagal afferent nöronların uzaklaştırılmasıyla GLP-1 aracılı gastrik boşalmanın yavaşlamasının inhibe olduğu görülmüştür (95). GLP-1 ve eksendin-4, kan-beyin bariyerinden geçerek santral sinir sistemine ulaşabilmektedir. Büyük GLP-1R agonistleri kan-beyin bariyerinden geçemese de, gastrik boşalmayı yavaşlatabileceği ve besin alımını azaltabileceği görülmüştür (100). Bu nedenle, santral sinir sistemine uzanan vagal afferent nöronlar, GLP-1 bağımlı gastrointestinal motilitede önemli rol oynar. GLP-1R, tokluğu kontrol eden hipotalamik çekirdekte lokalize olduğu için, GLP-1 agonistlerinin hem intraserebroventriküler enjeksiyon (ICV), hem de periferik uygulaması gıda alımını azaltabilmiştir (101).

GLP-1'in T2DM'li hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (102). Benzer şekilde, akut miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda GLP-1 miyokard fonksiyonunu ve kardiyak performansını artırdığı gösterilmiştir (103). Ek olarak, GLP-1 miyokardiyal iskemide infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (104).

İnkretinler hipogliseminin gelişmesini önlemek için 4 mM altından düşük glikoz düzeylerinde insülinotropik etkilerini sergileyememektedirler. GLP-1, hem gen ekspresyonunu hem de insülinin biyosentezini uyarmaktadır. Beta hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması, beta hücre apoptozunun inhibisyonu GLP-1'in diğer yararlı etkiler arasındadır (105). İştahın ve gıda alımının engellenmesiyle kilo kaybına neden olmaktadır (78).

2.4. Tip 2 Diabetes Mellitusta İnkretinler

Tip 2 Diyabet hastalarında inkretin etki normale göre daha azdır ve oral glikoz alımı ile oluşan insülin yanıtına inkretinlerin katkısı sadece %20-35'dir (7,8). Buna, inkretinlerin salgılanmasındaki kusurun ya da ilgili sinyal yollarının bozulmuş aktivasyonunun neden olabileceği düşünülmektedir.

Diyabet olmuş hayvan modellerinde GIP aracılı inkretin yanıt kaybının pankreatik beta hücrelerinde GIPR ekspresyonunun azalması veya duyarsızlaşması nedeni ile olduğu düşünülmüştür (106). Bununla birlikte, GIP temelli terapötik tedaviler ile Tip 2 DM'ta mekanik problemler oluşmuştur. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde artmış GIP ekspresyonu ile fazla miktarda visceral ve subkutanöz yağ birikimi görülmüştür (107). Aksine, GIPR eksik olan farelerde, diyetle bağlı obeziteye karşı direnç ve insülin duyarlılığı gözlemlenmiştir. GIP ekspresyonu gastrointestinal hareketliliği ve beslenme davranışını değiştiremese de, GIP aşırı ekspresyonunun doğrudan diyetin yol açtığı obezite ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Tip 2 DM hastalarında pankreatik beta hücrelerinde GIPR ekspresyonunun bulunmaması nedeniyle GIP tedavisi etkili değildir. Tip 2 DM hastalarında GIPR ekspresyonu beta hücrelerinden insülin salgılanmasını sağlayarak kan glikozunun normalleşmesine yol açabileceği gibi glukagon sekresyonunu indükleyerek hipergliseminin kötüleşmesine de neden olabileceği

görülmüştür (108). Bu nedenlerden dolayı Tip 2 DM hastaları için GIP tedavisi önerilmemektedir.

Diğer taraftan Tip 2 DM hastalarında sürekli GLP-1 infüzyonları gastrik boşalmayı yavaşlattığı, glukagon sekresyonunu baskıladığı ve glikoz ile indüklenen insülin sekresyonunu artırarak hem açlık hem de postprandiyal glikoz seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (109). GLP-1'in insülinotropik etkisi sadece yüksek dozlarda korunduğundan, Tip 2 DM hastalarında inkretin cevabını geri kazanmak için GLP-1'in suprafizyolojik dozları gereklidir. Bir çalışmada, insülinotropik etkisini test etmek için 6 hafta boyunca GLP-1 suprafizyolojik dozlarının sürekli subkutan infüzyonları uygulanmıştır (110). Tip 2 DM hastalarında GLP-1 uygulaması HbA1c'de %1.3'lük azalma ile birlikte hem açlık hem de postprandiyal glikoz seviyelerini azaltmış, insülin duyarlılığını ve beta hücresi fonksiyonunu önemli ölçüde arttırmıştır.

Ekzojen inkretin hormonları olan GIP ve GLP-1₇₋₃₆ amidin insülinotropik aktiviteleri dokuz Tip 2 DM hastasında ve dokuz kişilik yaş ve kilo olarak benzer olan sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılmıştır (111). GLP-1₇₋₃₆ amid, GIP'in aksine Tip 2 DM'in hafif formunda glukagon bağımlı insülinotropik aktivite göstermiştir. Ayrıca GLP-1₇₋₃₆ amid, kan glikozunu düşürdüğü, glukagon sekresyonunun inhibe ettiği ve gastrik boşalmayı yavaşlattığı görülmüştür (112). Benzer çalışmalar GIP ile gerçekleştirilmiştir (113). Tip 2 DM hastalarında oral glikoz testi ve mixed meal testine abartılı GIP cevabı elde edilmiştir. Biyolojik açıdan aktif GLP-1 ve GIP plazma konsantrasyonları 12 tane Tip 2 DM'li hastada (31 kg/m^2 vücut kitle indeksine sahip ve HbA1c düzeyi %9.2 olan hastalar) ve 12 tane sağlıklı bireyde ölçülmüştür (114). Geç GLP-1 cevabı, Tip 2 DM hastalarında fazla miktarda azaldığı görülmüştür, bu da zayıflamış GLP-1 fonksiyonunun etkisiz insülin sekresyonuna katkıda bulunduğu hipotezini desteklemiştir. Azalmış inkretin etkisinin mekanizmasını aydınlatmak için, GLP-1 ve GIP hormonlarının sekresyonları, 54 Tip 2 DM hastasında, 33 normal glikoz toleransına sahip sağlıklı bireyde ve 15 zayıflamış glikoz toleransı olan bireyde 4 saatlik mixed meal testi ile araştırılmıştır (115). Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalar hiperinsülinemik olduğu görülmüş ve genellikle diyabetik hastalara benzer metabolik anormallikler göstermiştir. Tip 2 DM hastalarında yemekle ilişkili GLP-1 sekresyonunun önemli ölçüde azaldığı, GIP sekresyonunun etkilenmediği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak,

Tip 2 DM hastalarına GLP-1 enjeksiyonu glikozla indüklenen insülin sekresyonunu arttırdığı, baskılanmış glukagon sekresyonuna neden olduğu ve gastrik boşalmayı geciktirdiği gözlemlenmiştir. GIP uygulaması ile bu sonuçlar elde edilmemiştir.

2.5. Diyabet ve Prolaktin

PRL'nin insanlarda ana etkisi, gebelik sırasında meme bezinin gelişimini düzenlemek ve süt üretimini teşvik etmektir (116).

Maternal PRL, gebeliğin ikinci trimesterinde insülinle eş zamanlı olarak artar ve β -hücre proliferasyonu, insülin üretimi ve insülin sekresyonunu uyarır (117).

Gebelikte, PRL ve PRL reseptörlerinin seviyeleri yükselir, bu şekilde adacık hücre kitlesinin ve glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunun artmasını sağlamakta ve glikoz homeostazisini korumaktadır (118). Gebe olmayan modellerde de PRL'nin β -hücre proliferasyonunu ve kümülatif insülin sekresyonunu artırarak, adacık hücrelerinde apoptoza yol açan ekstremsik ve intrinsik yolların kilit kaspazlarını inhibe ederek, tüm vücut insülin duyarlılığını ve glikoz metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (119,120,121). Yeni çalışmalarda insan adipoz dokusunun PRL ürettiğini ve PRL reseptörlerini eksprese ettiğini ve PRL'nin adipoz doku fonksiyonunda yer alan bir sitokin olarak rol oynadığı gösterilmiştir. PRL, lipoprotein lipazı ve yağ asidi sentazı azalttığı, lipogenezi baskılayarak adipoz doku fonksiyonunu doğrudan düzenlediği ve adiponektin, interlekin-6, leptin gibi adipokinlerin biyoaktivitelerini düzenlediği görülmüştür. Bu çalışmalar PRL'nin insülin direncinin ortaya çıkışında rol oynadığı ihtimalini göstermektedir (9,10,11).

PRL'nin glikoz metabolizması ve insülin direnci üzerindeki rolü dolaşımdaki konsantrasyonuna bağlıdır. PRL düşüklüğü veya PRL reseptör eksikliği, β -hücre hipoplazisi, azalmış pankreatik insülin mRNA seviyesi, glikoza karşı duyarlılığı azalmış insülin sekresyonu ve hafif glikoz intoleransı ile birlikte görülmektedir (122). Fizyolojik olarak yükselmiş PRL seviyeleri, β -hücre kitlesini ve hepatik insülin duyarlılığını artırarak glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunda normal adaptif artışlara neden olmaktadır (123). Ancak fizyolojik olarak yüksek PRL düzeyi ve patolojik hiperprolaktineminin glikoz metabolizması üzerindeki etkisinin

farklı olabileceğini belirtmek gerekir. Yüksek seviyelerde PRL, tüm vücut ve hepatik insülin direncini şiddetlendirir. Hem diyabetik farelerde (123), hem de prolaktinomaya bağlı hiperprolaktinemili hastalarda yapılmış çalışmalarda yüksek PRL düzeylerinin insülin sekresyon kapasitesini bozduğu gösterilmiştir (124). Prolaktinoması olan hastalar genellikle obezite ve insülin direnci ile birlikte daha yüksek hiperglisemi riskine sahiptir. Bunu tersine çevirmek için bromokriptin gibi dopamin agonistleri tedavide kullanılır (124).

Hiperprolaktinemili hastalarda azalmış glikoz toleransı ve hiperinsülinemi gösterilmiştir (12,13,14). Ayrıca, hiperprolaktinemili hastalarda homeostasis model değerlendirmesi (HOMA) indeksi kullanılarak artmış insülin direnci gösterilmiştir (15). Hiperprolaktinemide insülin duyarlılık indeksinin (ISI kompozit) azaldığı, dopamin agonist ile PRL'nin normalleşmesinden sonra ise bu durumda iyileşme olduğu görülmüştür (16). Yapılan bir çalışmada hiperprolaktinematik hastalar, öglisemik hiperinsülinemik klemp ile ölçülen kontrollere göre insülin direnci daha fazla bulunmuştur (17). Ayrıca, hiperprolaktinematik olmayan obez insanlarda ve Tip 2 DM olan hastalarda bromokriptin ile tedavi sonrası lipid profilinin düzeldiği ve glisemik kontrol sağlandığı görülmüştür (18).

Uzun süreli hiperprolaktineminin insanlarda kilo artışı ve obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). DA ile tedavi sonrası PRL'nin normalleşmesinden sonra kilo kaybı olduğu gösterilse de (126), bazı bulgular çelişkilidir (15). Kronik hiperprolaktineminin bir sonucu olarak merkezi dopaminerjik tonusun azaltılması olası bir mekanizma olarak düşünülmüştür (126). Ayrıca bu hastalarda endotel disfonksiyonu ve düşük dereceli inflamasyon gösterilmiştir (15,16). Bu nedenle, hiperprolaktineminin metabolik sonuçları metabolik sendromda görülenlere benzerdir.

Bromokriptin, iki dekattan uzun süredir hiperprolaktinoma tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bromokriptinin hızlı salınımlı bir formu için FDA tarafından tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere onay verilmiştir. Kısa dönem çalışmalarda monoterapi veya sülfanilürelere ek tedavi olarak HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. Ancak bromokriptinin kan şekerini hangi mekanizma ile düşürdüğü henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada prolaktinomalı hastalarda inkretin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığı araştırılacaktır. Tedavi almayan prolaktinomalı hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde bakılan tetkik sonuçlarında farklılık olup olmadığı gözlemlenecektir. Bu çalışmanın verileri prolaktinomalı hastalarda inkretin sistemin sağlıklı olup olmadığını gösterecektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Polikliniği'nde hiperprolaktinemi nedeni ile yapılan tetkiklerde prolaktin yüksekliği yapan diğer nedenler ekarte edilmiş olan, hipofiz MR ile yeni tanı almış hastalar veya önceden prolaktinoma tanısı alıp en az 6 aydır tedavi almayan hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 22.12.2017, Sayı: 70904504/442) (Ek-1).

3.1. Hastalar

Bilinen diyabet öyküsü olmayan her biri 13 kişiden oluşan iki grup oluşturuldu. Toplam 26 kişi, 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Oluşturulan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Oluşturulan grupların özellikleri aşağıda belirtilen şekildedir:

1. *Prolaktinomali hasta grubu:* Hiperprolaktinemisi olan, sekonder prolaktin yüksekliği yapan nedenler dışlanmış olan ve MR ile adenomu mevcut olan hastalar
2. *Kontrol grubu:* Normal sağlıklı kontrol grubu.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Prolaktin yüksekliği olan ve;

- MR ile prolaktinoma gösterilmiş olan
- Prolaktin yüksekliği yapan diğer nedenler dışlanmış olan hastalar
- Bilinen prolaktinoması olan fakat en az altı ay süre ile prolaktinomaya yönelik tedavi almayan hastalar

3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

- Psikiyatrik ilaç kullanımı olması
- Hipotiroidi olması

- Steroid ilaç kullanımı olması
- 18 yaş altı olması
- Bilinen DM hastalığı olması
- Karaciğer fonksiyon testlerinde 2 kattan fazla artış olması
- Kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl'den yüksek olması

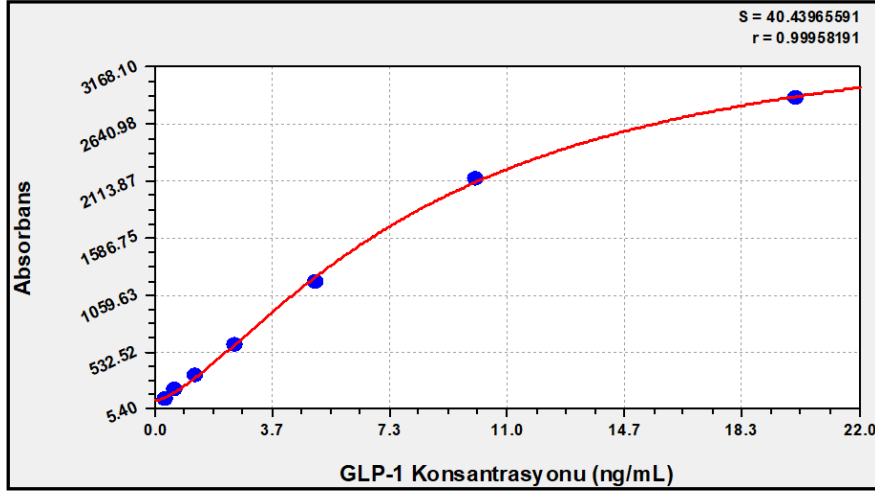
3.4. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya katılanların onamları alınıp (Ek-2), ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra 12 saatlik açlık sonrası bazal laboratuvar ölçümleri için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri antekübital vene yerleştirilen kanül aracılığı ile alındı. Bazal olarak glikoz, kreatinin, ALT, hemoglobin A1C (HbA1C), insülin çalışıldı. Daha sonra 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı. 75 gr glikoz, 300 ml su ile karıştırıldı ve oluşan glikoz solüsyonu 5 dakika içinde içirildi. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda glikoz, insülin, GLP-1 (7-36) ve total GIP ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı.

GLP-1 ve GIP ölçümleri için kan örnekleri, DPP-IV inhibitörü içeren BD markalı (BD™ P800) EDTA'lı tüplere alındı. Tüpler +4°C'de ve 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak ölçümlerin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı.

GLP-1 düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no:E-EL-H0148). Kite ait intra-assay CV: %9.09 (kontrol değeri: 1.1 ng/mL) ve %5.05 (kontrol değeri: 9.9 ng/mL), inter-assay CV: %8.33 (kontrol değeri: 1.2 ng/mL) ve %4.72 (kontrol değeri: 10.6 ng/mL) idi.

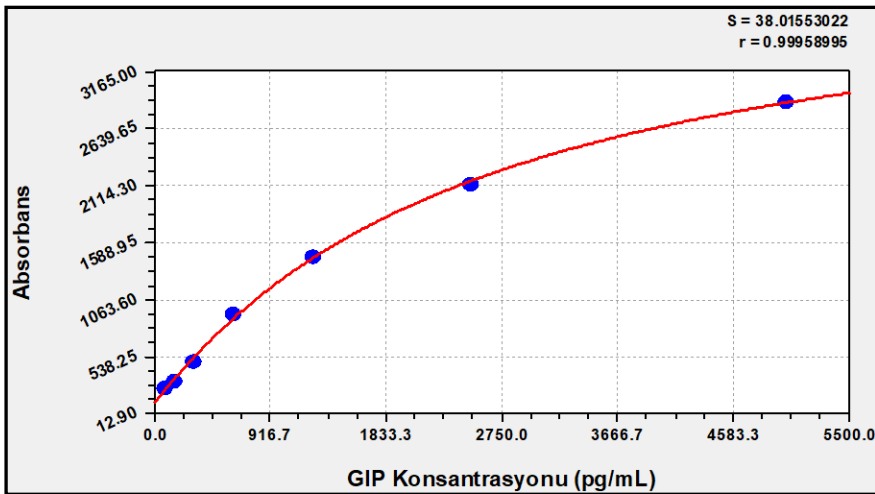
Kitin sensitivitesi: 0.19 ng/mL, linearite sınırları: 0.31-20 ng/mL ve kite ait recovery değeri: %85-98 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı.



Grafik 3.1. GLP-1 ELISA kiti standart grafiği

GIP düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: E-EL-H2061). Kite ait intra-assay CV: %6.3 (kontrol değeri: 277.55 pg/mL) ve %4.28 (kontrol değeri: 1915.25 pg/mL), inter-assay CV:%6.82 (kontrol değeri: 288.14 pg/mL) ve %5.08 (kontrol değeri: 1992.73 pg/mL) idi.

Kitin sensitivitesi: 46.88 pg/mL ve linearite sınırları: 78.13-5000 pg/mL idi. GIP değerleri 5000 pg/mL'den yüksek olan plazma örnekleri, kitin içinde bulunan “reference standard&sample diluent” ile ½ dilüe edilerek tekrar çalışıldı. Kite ait recovery değeri: %91-104 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.



Grafik 3.2. GIP ELISA kiti standart grafiği

Çalışmaya katılanların HOMA-IR (The Homeostasis Model Assessment-insulin resistance) skoru İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) x Glikoz (mg/dl)/405 formülü ile hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS version 23 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Levene's Test for Equality of Variances ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için median (minimum-maksimum) değerleri verildi. Ortalamalar Student t Testi ile analiz edildi. Varyansların homojen olmadığı durumlarda nonparametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Zamana bağlı değişim ve gruplar arasındaki 0-2 saatlik toplam ortalama değerlerin farklılığı repeated measures ANOVA ile analiz edildi. Trapezoidal Rule ve NCSS programı kullanılarak eğri altındaki alanlar (EAA) hesaplandı (127). İstatistiksel analizler yapılırken sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda bazal laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde ALT, kreatinin ve eGFR değerleri normal sınırdıydı. İki grup arasında yaş, VKİ (kg/m²), HbA1c, HOMA-IR, ALT, kreatinin ve eGFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların temel özellikleri ^{*,#}

	Prolaktinoma n=13	Kontrol n=13	P değeri
Yaş (yıl)	36,77±13,80	36,85±13,02	0,988
VKİ (kg/m ²)	28,66±5,23	26,54±5,21	0,311
HOMA-IR*	2,85±1,55	2,55±1,04	0,565
HbA1C (%)	5,45±0,35	5,49±0,36	0,786
ALT (IU/l)	18,38±5,88	17,76±7,03	0,811
Kreatinin (mg/dl)	0,73±0,12	0,70±0,18	0,921
eGFR (mg/dk/1,73m ²)	113,15±17,65	110,40±20,71	0,718

Değerler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

student t test ile analiz edildi.

OGTT sonrasında sağlıklı gönüllü grubunda 1 kişide bozulmuş açlık glikozu (BAG) saptanırken, 2 kişide BAG ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olduğu görülmüştür. Sağlıklı gönüllü grubunda hiçbir kişide DM saptanmadı.

Prolaktinoma grubunda 3 hastada BGT saptandı. Bir hastanın ikinci saat glikoz düzeyi 210 saptanarak DM tanısı aldı. Hiçbir hastada BAG saptanmadı.

OGTT sırasındaki glikoz ve insülin sonuçlarına bakıldığında prolaktinoma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

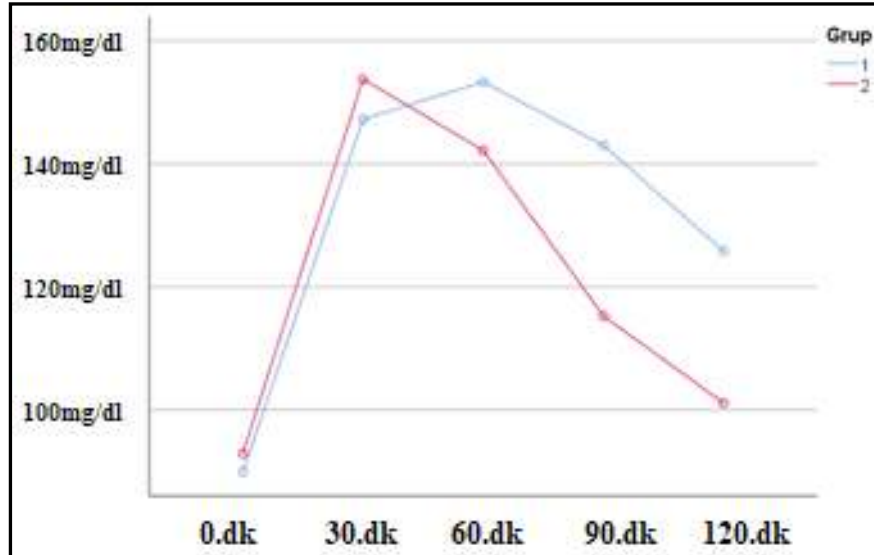
Grupların ortalama glikoz ve insülin düzeylerinin zamansal değişimi sırası ile Grafik 4.1 ve Grafik 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Bazal ve OGTT boyunca bakılan glikoz düzeyleri

Glikoz (mg/dl)	Prolaktinoma n=13	Kontrol n=13	P değeri
Bazal	89,92±8,13	93,62±7,98	0,254
30. Dakika	147,23±21,99	157,54±39,00	0,415
60. Dakika	153,31±38,84	148,85±46,15	0,792
90. Dakika	143,00±41,70	115,25±28,50	0,067
120. Dakika	125,77±33,59	104,23±32,87	0,111

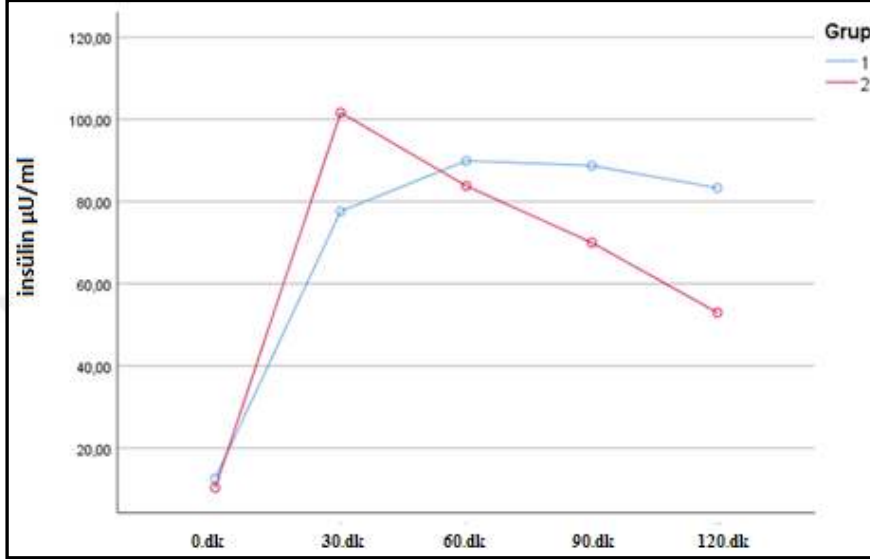
Tablo 4.3. Bazal ve OGTT boyunca bakılan insülin düzeyleri

İnsülin (µU/ml)	Prolaktinoma n=13	Kontrol n=13	P değeri
Bazal	12,58±6,19	11,08±4,69	0,491
30. Dakika	75,76±49,06	99,31±77,81	0,365
60. Dakika	92,32±54,11	86,08±50,38	0,764
90. Dakika	82,06 ± 62,70	70,03±34,18	0,561
120. Dakika	80,13±51,17	52,84±37,96	0,136



Grafik 4.1. Grupların ortalama glikoz düzeylerinin zamansal değişimi (Grup 1 prolaktinomali hasta grubunu, grup 2 sağlıklı kontrol grubunu temsil etmektedir).

Yapılan repeated measures ANOVA analizi sonucunda 30.dakikadan sonraki glikoz düzeyindeki düşüş hızının prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu görülmüştür ve düşüş hızındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.035$) (Grafik 4.2).



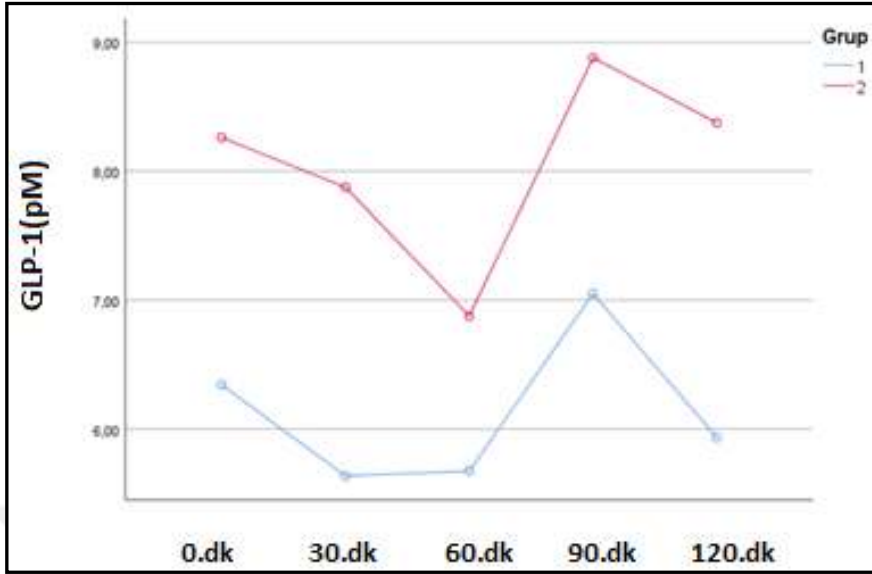
Grafik 4.2. Grupların ortalama insülin düzeylerinin zamansal değişimi (Grup 1 prolaktinomali hasta grubunu, grup 2 sağlıklı kontrol grubunu temsil etmektedir).

OGTT sırasındaki GLP-1 sonuçlarına bakıldığında prolaktinoma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Grupların ortalama GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi Grafik 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GLP-1 düzeyleri

GLP-1 (pM)	Prolaktinoma n=13	Kontrol n=13	P değeri
Bazal	6,34±1,67	8,26±5,66	0,980
30. Dakika	5,64±1,17	7,88±5,08	0,427
60. Dakika	5,67±1,88	6,88±1,98	0,126
90. Dakika	7,05±4,66	8,88±5,05	0,346
120. Dakika	5,93±1,83	8,38±3,58	0,096

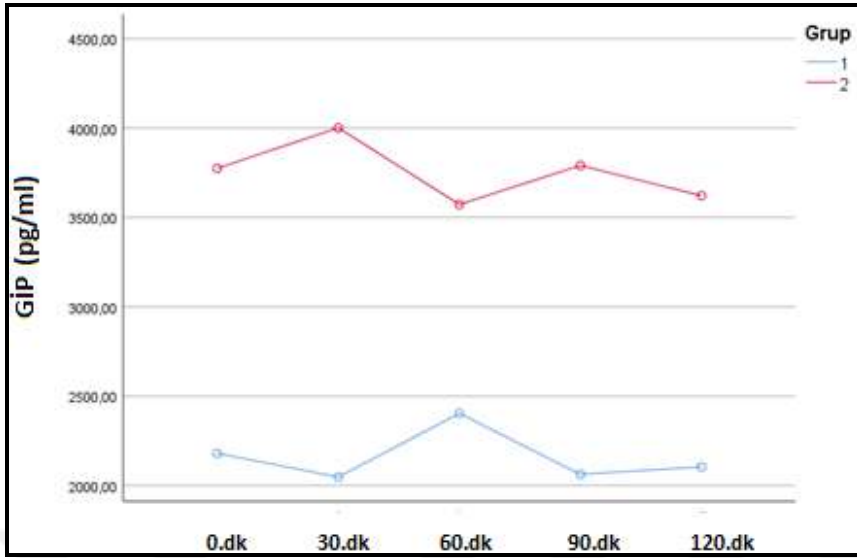


Grafik 4.3. Grupların ortalama GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi (Grup 1 prolaktinomalı hasta grubunu, grup 2 sağlıklı kontrol grubunu temsil etmektedir)

İki grup arasında sadece 60. dakika GIP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,105$). 0, 30, 90, 120. dakika GIP düzeyleri prolaktinomalı hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulundu (sırası ile $p= 0,02$, $p= 0,006$, $p= 0,015$ ve $p= 0,035$) (Tablo 4.5). Ortalama GIP düzeylerinin zamansal değişimi Grafik 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GIP düzeyleri

GİP (pg/ml)	Prolaktinoma n=13	Kontrol n=13	P
Bazal	2180,31±1766,17	3774,29±1615,59	0,024
30. Dakika	2047,72±1615,60	4000,99±1709,83	0,006
60. Dakika	2403,94±1854,36	3572,41±1681,69	0,105
90. Dakika	2062,82±1599,86	3790,69±1776,51	0,015
120. Dakika	2104,39±1645,22	3621,63±1805,25	0,035



Grafik 4.4. Grupların ortalama GIP düzeylerinin zamansal değişimi (Grup 1 prolaktinomali hasta grubunu, grup 2 sağlıklı kontrol grubunu temsil etmektedir)

Repeated measures ANOVA ile değerlendirilen gruplar arasındaki 0-2 saatlik toplam ortalama değerleri karşılaştırıldığında; prolaktinoma grubu ile kontrol grubu arasında glikoz ve insülin için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,413$ ve $p=0,740$).

Tablo 4.6. Bazal ve OGTT boyunca bakılan glikoz, insülin, GLP-1 ve GIP düzeylerinin toplamalarının ortalaması ve gruplar arası değerlendirilmesi

	Prolaktinoma (Ortalama±SEM) (n=13)	Sağlıklı kontrol (Ortalama±SEM) (n=13)	p*
Glikoz (0-2. saat)	131,846±6,563	124,118±6,563	0,413
İnsülin (0-2. saat)	68,572±9,716	63,958±9,716	0,740

* Repeated measures ANOVA ile değerlendirilmiştir.

GLP-1 için iki grup arasında eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük olduğu görülsede bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunamamıştır ($p=0.088$). Zamansal olarak GLP-1 değerlerinin pik konsantrasyona ulaştığı zaman her iki grup için 90. dakika olarak izlendi.

GIP için iki grup arasında eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p= 0.011$). Zamansal olarak GIP-1 değerlerinin pik konsantrasyona ulaştığı zaman değerlendirildiğinde prolaktinoma grubunda pik konsantrasyon 60. dakikada iken, sağlıklı kontrol grubunda 30. dakikada izlendi. Prolaktinomalı grupta sağlıklı hasta grubuna kıyasla OGTT ile gecikmiş bir pik GIP yanıtından bahsedilebilir.

Tablo 4.7. Bazal ve OGTT boyunca bakılan GLP-1 ve GIP düzeylerinin eğri altında kalan alanları ve gruplar arası değerlendirmesi

	Prolaktinoma (n=13)	Sağlıklı kontrol (n=13)	p*
GLP-1 EAA (0–120.dk) (pM)	734,94±193,46	958,46±410,22	0,088
GIP EAA (0–120.dk) (pg/ml)	259705,03±181678,12	451861,61±174130,46	0,011

5. TARTIŞMA

Prolaktinomali hastalarda glikoz metabolizması, insülin direnci, insülin sekresyon dinamiği, DM ile ilişkili olarak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda PRL'nin β -hücre proliferasyonu, kümülatif insülin sekresyonu artışı ve adacık hücrelerinde apoptoza yol açan ekstrensik ve intrinsik yolların kilit kaspazlarının inhibisyonu ile, tüm vücut insülin duyarlılığını ve glikoz metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (116,117). Yapılan çalışmaların bazılarının sonuçlarına göre PRL'nin glikoz metabolizması ve insülin direnci üzerindeki rolü dolaşımdaki konsantrasyonuna bağlıdır. PRL düşüklüğü veya PRL reseptör eksikliği, β -hücre hipoplazisi, azalmış pankreatik insülin mRNA seviyesi, glikoza karşı duyarlılığı azalmış insülin sekresyonu ve hafif glikoz intoleransı ile birlikte görülmektedir (122). Bu çalışmanın amaçlarında birisi prolaktinomali hastalarda vücut ağırlığı, insülin direnci, bazal ve glikoz ile uyarılan glikoz ve insülin düzeylerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması idi.

Hiperprolaktinemili hastalarda azalmış glikoz toleransı ve hiperinsülinemi gösterilmiştir (12,13,14). Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada PRL'nin adacık hücre sayısında ve kümülatif insülin sekresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiş (119). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte prolaktin yüksekliği olan katılımcılarda daha yüksek insülin düzeyleri görüldü. Deneysel bir çalışmada hiperprolaktinemili deneklerde homeostasis model değerlendirmesi (HOMA) indeksi kullanılarak artmış insülin direnci gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızın sonuçlarında her iki grubun HOMA-IR sonuçları bu çalışmanın aksine benzerdi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin düzeyindeki bu farklılık hiperprolaktinemisinin artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda prolaktin yüksekliği olan grup sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında bazal glikoz düzeyleri her iki grupta benzerdi. Ayrıca oral glikoz tolerans testinde prolaktinoması olan grubun kan şekeri düzeyleri sağlıklı gruba göre 30. dakikadan sonraki takiplerde daha yüksek düzeyde izlenmesine rağmen OGTT boyunca (30. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakika) her iki grup arasındaki glikoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Repeated measures ANOVA ile değerlendirilen gruplar arasındaki 0-2 saatlik toplam ortalama değerleri karşılaştırıldığında; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre glikoz açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak grupların zamana bağlı değişimleri incelendiğinde değişimin iki grupta birbirine paralel olmadığı görülmüştür. Prolaktinoma grubunda sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre 30. dakikadan sonra yavaş düşüş olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.035$)

Glikoz düzeyi takipleri ile benzer şekilde, insülin düzeyleri karşılaştırıldığında 30. dakikadan sonraki ölçümlerde prolaktinoma grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla insülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti. Bizim sonuçlarımızda insülin düzeylerinin gruplar arasında sayısal olarak farklı çıksa da istatistiksel olarak fark çıkmaması vaka sayısının az olmasına bağlı olabilir. İnsülin düzeyleri için repeated measures ANOVA ile değerlendirilen gruplar arasındaki 0-2 saatlik toplam ortalama değerde; istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p= 0.74$).

Literatürde prolaktin ve diyabet ilişkisi ile ilgili daha çok gebe olan modeller üzerinde çalışmalar yapılmakla birlikte gebe olmayan modeller üzerinde ve deneysel çalışmalarda prolaktin ve diyabet ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Chahar ve arkadaşlarının 2017’de Hindistan’da prediyabetik, diyabetik ve sağlıklı gönüllülerin dahil edildiği 300 kişi ile yaptığı bir çalışmada azalmış prolaktin düzeylerinin artmış diyabet ve prediyabet riski ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (128). in’de ortalama 3,7 yıllık takip süresi ve 2377 katılımcı ile yapılmış prospektif bir çalışmada prolaktin düzeyi görece yüksek olan kadınlarda daha düşük diyabet riski olduğu saptanmış, ancak aynı çalışmada erkek popülasyon için benzer sonuç saptanamamıştır. Altta yatan cinsiyete özgü mekanizma olabileceği ve daha fazla çalışma gerektiği belirtilmiştir (129). 367 gebenin prospektif izleminde gebelikte daha yüksek serum prolaktin düzeyi olan katılımcılarda doğum sonrası bağımsız olarak daha düşük prediyabet / diyabet riski olduğu saptanan bir çalışma mevcuttur (130). Bizim alışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, prolaktin ykseklіęi olan katılımcılarda daha yüksek glikoz düzeyleri olduğu saptandı ve bu bulgu bize hiperprolaktineminin glikoz metabolizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İnkretin hormonlarının azalması, dolayısı ile inkretin etkinin azalması, insülin eksiliğine ve glukagon artışına neden olarak hiperglisemiye neden

olmaktadır (77). GLP-1R antagonisti eksendin₉₋₃₉ amid kullanılan hastalarda insülin sekresyonu azalması nedeniyle açlık ve postprandiyal glikoz değerleri yüksek bulunmuştur (93). Eksendin₉₋₃₉ amid verilen hastalarda yüksek plazma glukagon seviyeleri ve hızlanmış gastrik boşalma zamanının görülmesi, GLP-1'in glukagon sekresyon inhibitörü olduğu ve gastrik boşalma zamanını yavaşlattığını göstermektedir (94,95). Ayrıca, GLP-1R'nin inaktivasyonu ile oral glikozla indüklenen insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu da düşük GLP-1 düzeylerinin bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkili olduğu düşündürmüştür (96).

GIP, postprandiyal glikozun azaltılmasında önemli rol oynar, fakat GIPR antikoru verilen farelerde serum glikoz ve dolaşımdaki insülin düzeylerinde değişme gözlemlenmemiştir (93). GIPR antagonistinin (Pro3-GIP) kronik kullanımının farelerde glikoz toleransını bozduğu gösterilmiştir (98). Leptin gen eksikliği bulunan obez farelerde günlük Pro3-GIP tedavisinin insülin duyarlılığını artırdığı ve hem plazma glikoz seviyelerini hem de plazma insülin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (99).

Bizim çalışmamızın temel amacı prolaktinomali hastalarda inkretin düzeylerinin kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığını gözlemlemek için prolaktinomali hastalarda GLP-1 ve GIP düzeyleri incelemek ve prolaktinomali hastalarda muhtemel bir glikoz metabolizma bozukluğu oluşumunda inkretin etkinin rolünü araştırmaktır. Literatürde daha önce prolaktinomali hastalarda GLP-1 ve GIP düzeylerini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmamız, bu konuyla ilgili yapılmış olan ilk çalışmadır.

Literatüre bakıldığında GIP ve GLP-1'in dolaşımdaki konsantrasyonu, besin maddelerinin yenmesi ile 15 dakika içinde yükseldiği; GIP ve GLP-1 konsantrasyonlarının pik konsantrasyonunun 30-45. dakikalar arasında olduğu ve bazal değerlere 2-3 saat içerisinde geri döndüğü görülmüştür (131). Bu çalışmanın aksine çalışmamızdaki GLP-1 ölçümlerinde pik GLP-1 yanıtı her iki grupta 90.dakikada izlendi. Bazal GLP-1 ölçümü ve OGTT boyunca yapılan tüm ölçümlerde prolaktinoma grubunda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olmasa da, sayısal olarak daha düşük GLP-1 düzeyi ölçümleri izlendi. Bizim sonuçlarımızda GLP-1 düzeylerinin gruplar arasında sayısal olarak farklı çıksa da istatistiksel olarak fark çıkmaması vaka sayısının az olmasına bağlı olabilir. Eğri altında kalan alanların karşılaştırılarak iki grup arasındaki GLP-1 değerleri incelendiğinde; GLP-

1 düzeylerinin prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin daha düşük olduğu görülse de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0.088$). Fakat p değerinin 0,05'e çok yakın olması vaka sayısının daha fazla olması durumunda testin gücünün artması ve büyük olasılıkla mevcut farkın anlamlı bulunabilmesi ile sonuçlanabilir.

Çalışmamızda pik GIP yanıtı sağlıklı gönüllü grubunda 30.dakikadayken, prolaktinomlu grupta 60. dakikaydı ve prolaktinomlu grupta sağlıklı hasta grubuna kıyasla OGTT ile gecikmiş bir pik GIP yanıtından bahsedilebilir. İki grup arasında GIP düzeyleri değerlendirildiğinde, prolaktinoma grubunda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında bazal GIP düzeyi ve OGTT boyunca 60. dakika dışındaki ölçülen tüm GIP düzeyleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Eğri altında kalan alanlar karşılaştırılarak iki grup arasındaki GIP değerleri incelendiğinde; değerler prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p= 0.011$).

Sonuçlarımız değerlendirildiğinde; bazal GIP ölçümleri ve OGTT boyunca GIP düzeyleri prolaktinomlu hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla ölçüm boyunca düşük izlendi ve 60. dakika haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Benzer şekilde, prolaktinomlu hastalarda bazal GLP-1 ölçümlerinin ve OGTT boyunca ölçülen GLP-1 düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak olmasa da, sayısal olarak daha düşük olduğu izlendi. Glikoz ve insülin düzeyleri de bazal ölçüm ve OGTT boyunca yapılan tüm ölçümler boyunca prolaktinomlu hastalarda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak; tip 2 DM hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla inkretin cevabında %50 oranında azalma olduğunun glikoz tolerans testlerinde gösterilmiş olması (8) ve çalışmamızdaki istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi, iki grup arasındaki glikoz düzeyi ve insülin düzeyi farklılığı ile birlikte GLP-1 ve GIP düzeylerinin azalmış olması prolaktinomlu hastalarda diyabete yatkınlık ve artmış insülin direncinin mekanizmasında inkretinlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Prolaktinoma ve/veya hiperprolaktinemili hastalarda glikoz metabolizması bozukluğu ile inkretin etki arasında olası ilişkiyi gösterebilmek için daha geniş vaka serilerinde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- 1- Bazal glikoz ve insülin düzeyi ve OGTT sırasındaki düzeylerine bakıldığında; prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 2- Glikoz için grupların zamana bağlı değişimleri incelendiğinde değişimin iki grupta birbirine paralel olmadığı prolaktinemi grubunda sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre 30. dakikadan sonra yavaş düşüş olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.035$).
- 3- İnsülin için grupların zamana bağlı değişimleri incelendiğinde, prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre insülin açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.74$).
- 4- Bazal GLP-1 ölçümü ve OGTT boyunca yapılan tüm ölçümlerde prolaktinoma grubunda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük GLP-1 düzeyi ölçümleri izlendi. Fakat tümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- 5- GIP düzeyleri değerlendirildiğinde; prolaktinoma grubunda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında bazal GIP düzeyi ve OGTT boyunca ölçülen GIP düzeyleri belirgin düşüktü. İstatistiksel olarak bazal GIP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p= 0,024$).
- 6- OGTT boyunca GIP düzeylerinin değişimi incelendiğinde 30. dakika, 90. dakika ve 120. dakika ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık izlendi (sırasıyla $p= 0,006$, $p= 0,015$, $p= 0,035$).
- 7- Yalnızca 60. dakikada ölçülen GIP düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p= 0,105$).
- 8- GLP-1 için grupların eğri altında kalan alanları (EAA) incelendiğinde; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin daha düşük olduğu görülse de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.088$).

9- GIP için grupların eğri altında kalan alanları (EAA) incelendiğinde; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.011$).



7. ÖZET

Prolaktinomali Hastalarda İncretin Düzeylerinin Araştırılması

Prolaktin ile glikoz metabolizması arasında ilişki olduğuna dair çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Hiperprolaktinemi, incretinler üzerindeki muhtemel etkileri ile insülin direnci ve DM gelişimine neden olabilir. Çalışmamızda, prolaktinomali hastalarda incretin sistemin sağlıklı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya bilinen diyabet öyküsü olmayan 13 prolaktinomali hasta ve kontrol grubu olarak 13 sağlıklı gönüllü alındı. Tamamına 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda glikoz, insülin, Glukagon-like peptid 1 (GLP-1) ve Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) düzeyleri ölçüldü.

Bazal glikoz düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p > 0.05$). Oral glikoz tolerans testinde prolaktinoması olan grubun glikoz düzeyleri sağlıklı gruba göre 30. dakikadan sonraki takiplerde daha yüksek düzeyde izlenmesine rağmen, OGTT boyunca (30., 60., 90. ve 120. dakikalar) her iki grup arasındaki glikoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak grupların birbirine paralelliği değerlendirildiğinde prolaktinoması olan grupta sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre 30. dakikadan sonra hızlı düşüş olmaması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.035$). Hem bazal insülin düzeyleri, hem de OGTT boyunca ölçülen insülin düzeylerinde (30, 60., 90. ve 120. dakikalar) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Bazal GLP-1 ölçümü ve OGTT boyunca yapılan tüm ölçümlerde GLP-1, prolaktinoma grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda benzer bulundu ($p > 0.05$). GLP-1 ölçümleri Eğri altında kalan alanlar (EAA) değerlendirildiğinde de gruplar arasındaki toplamdaki ortalama; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin daha düşük olduğu görülse de, istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p = 0.088$). İki grup arasında GIP düzeyleri değerlendirildiğinde, bazal ve OGTT boyunca ölçülen GIP düzeyleri belirgin düşüktü. İstatistiksel olarak bazal GIP düzeyleri arasında farklılık mevcuttu ($p = 0,024$). OGTT boyunca GIP düzeylerinin 30., 90. ve 120. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak farklılık izlendi (sırasıyla $p = 0,006$, $p = 0,015$, $p = 0,035$). GIP

düzeyi Eğri altında kalan alanlar (EAA) değerlendirildiğinde; prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.011$).

Bu bulgular bize istatistiksel olarak anlamlı olan GIP düzeyi ve anlamlı olmasa dahi GLP-1, glikoz ve insülin düzeyi farklılığı prolaktinomalı hastalarda diyabete yatkınlık ve artmış insülin direncinin mekanizmasında inkretinlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Prolaktinoma ve/veya hiperprolaktinemili hastalarda glikoz metabolizması bozukluğu ile inkretin etki arasında olası ilişkiyi gösterebilmek için daha geniş vaka serilerinde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: GLP-1, GIP, İnkretin, Prolaktinoma, Hiperprolaktinemi

8. ABSTRACT

Investigation of Serum Incretin Levels in Patients with Prolactinoma

There have been conflicting results between prolactin and glucose metabolism. Hyperprolactinemia may cause insulin resistance and DM development with its possible effects on incretins. In our study, we aimed to evaluate whether the incretin system is healthy in patients with prolactinoma.

Thirteen patients with prolactinoma without any history of diabetes and 13 healthy volunteers were included in the study. The oral glucose tolerance test was performed with 75 g glucose. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) levels were measured at 0, 30, 60, 90 and 120th minutes.

Basal glucose levels were similar in both groups ($p > 0.05$). Although glucose levels of the group with prolactinoma were higher in the follow-up after the 30th minute compared to the healthy group, there was no statistically significant difference in glucose levels between OGTT (30th, 60th, 90th and 120th minutes) ($p > 0.05$). However, when the groups were parallel to each other, it was statistically significant that there was no rapid decline after 30 minutes in the prolactinoma group compared to the group with healthy volunteers ($p = 0.035$). There was no statistically significant difference between the basal insulin levels and the insulin levels measured during OGTT (30th, 60th, 90th and 120th minutes) ($p > 0.05$). GLP-1 was found to be similar in prolactinoma group and healthy control group in all measurements ($p > 0.05$). The areas under the curve (AUC) are evaluated for GLP-1 measurements; there was no statistically significant difference in prolactinoma group compared to healthy control group ($p = 0.088$). GIP levels were evaluated between the two groups, the GIP levels measured during baseline and OGTT were significantly lower. There was statistically significant difference between baseline GIP levels ($p = 0.024$). There was statistically significant differences in GIP levels at 30th, 90th and 120th minutes during OGTT ($p = 0.006$, $p = 0.015$, $p = 0.035$). The areas under the curve (AUC) are evaluated for GIP levels; there was a statistically

significant difference in prolactinoma group compared to healthy control group ($p=0.011$).

These findings suggest that the statistically significant GIP level between the two groups; the difference in GLP-1, glucose and insulin levels, although not significant, may suggest that incretins may play a role in the mechanism of increased insulin resistance in patients with prolactinoma. In order to show the possible relationship between glucose metabolism disorder and incretin effect in patients with prolactinoma and / or hyperprolactinemia, studies must be done in larger case series.

Key Words: GLP-1, GIP, Incretin, Prolactinoma, Hyperprolactinemia

9. KAYNAKLAR

- 1- Barkan LA, LeRoith D. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2008; 37(1). Elsevier-Saunders Publish.
- 2- Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med 1977; 296: 589-600
- 3- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 1994; 331(14): 904-9.
- 4- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006; 3(3): 153-65.
- 5- Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. Diabetes Metab 2008; 34(2): 65-72.
- 6- Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Pharmacol Ther 2009; 124(1): 113-38.
- 7- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C peptide responses. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63(2): 492-8.
- 8- Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? Diabetes 2007; 56: 1951-9.
- 9- Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegard B, Eden B, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(4): 1804-8 [PubMed]
- 10- Hugo ER, Brandebourg TD, Comstock CE, Gersin KS, Sussman JJ, Ben-Jonathan N. LS14: a novel human adipocyte cell line that produces prolactin. Endocrinology 2006;147: 306-313 [PubMed]
- 11- Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 464-76.
- 12- Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. Diabetologia 1977; 13: 99-104.
- 13- Johnston DG, Alberti KG, Nattrass M, Burrin JM, Blesa-Malpica G, Hall K, Hall R. Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. Clin Endocrinol

(Oxf) 1980; 13: 361–8.

- 14- Schernthaner G, Prager R, Punzengruber C, Luger A. Severe hyperprolactinemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia* 1985; 28: 138–42.
- 15- Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 341–6.
- 16- Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gozu H, Sezgin O, Haklar G, Akalin S. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 187–93.
- 17- Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Pituitary* 2009; 12: 330–4.
- 18- Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, Chen YD. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1697–701.
- 19- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1523–631. Review.
- 20- Ziya Mİ, Erbaş T. Hipofiz adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008, 2. Baskı; 138-68.
- 21- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22: 724–63.
- 22- Vlahos NP, Bugg EM, Shambloott MJ, Phelps JY, Gearhart JD, Zacur HA. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(11): 1033–8.
- 23- Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulses: the regulators human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1993; 104: 31–46.
- 24- Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4: 1485–93.
- 25- Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA, Bou E, Susser JK. Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemia women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1050–3.

- 26- Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365-74.
- 27- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14.
- 28- Saraç F, Tütüncüoğlu P, Ozgen AG, Saygılı F, Yılmaz C, Bilgen I, et al. Prolactin levels and examination with breast ultrasound or mammography. *Adv Ther* 2008; 25(1): 59-66.
- 29- Hammond KR, Steinkampf MP, Boots LR, Blackwell RE. The effect of routine breast examination on serum prolactin levels. *Fertil Steril* 1996; 65: 869-70.
- 30- Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 2014; 55: 29-36.
- 31- David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22(9): 1085-96.
- 32- Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5(3): 273-82.
- 33- Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol* 1997; 11(4): 345-8.
- 34- Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17(1): 1-11.
- 35- McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RA. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(6): 1148-52.
- 36- Sowers JR, Sharp B, McCallum RW. Effect of domperidone, an extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(4): 869-71.
- 37- Steiner J, Cassar J, Mashiter K, Dawes I, Fraser TR, Breckenridge A. Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1976; 1(6019): 1186-8.
- 38- Veldhuis JD, Borges JL, Drake CR, Rogol AD, Kaiser DL, Thomer MO.

- Divergent influences of the structurally dissimilar calcium entry blockers, diltiazem and verapamil, on thyrotropin- and gonadotropin-releasing hormone-stimulated anterior pituitary hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(1):144-9.
- 39- Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 571.
 - 40- Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuriddin M, et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2013; 369(21): 2012-20.
 - 41- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(2): 412-8.
 - 42- Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992; 58(1): 72-7.
 - 43- Murdoch FE, Byrne LM, Ariazi EA, Furlow JD, Meiker DA, Gorski J. Estrogen receptor binding to DNA: affinity for nonpalindromic elements from the rat prolactin gene. *Biochemistry* 1995; 34(28): 9144-50.
 - 44- Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978; 298(4): 201-7.
 - 45- Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978; 64(5): 782-7.
 - 46- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 1973; 52(9): 2324-9.
 - 47- Grubb MR, Chakeres D, Malarkey WB. Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am J Med* 1987; 83(4): 765-9.
 - 48- Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(4): 599-605.
 - 49- Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 167132.
 - 50- Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribella MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1048-55.
 - 51- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia

- identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2743-6.
- 52- Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckell GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(3): 339-46.
 - 53- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(6): 633-43.
 - 54- 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(1): 101-7.
 - 55- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(3): 359-64.
 - 56- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaine J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2102-7.
 - 57- Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, 6th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2010; 333-57.
 - 58- Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PH. Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Ann Intern Med* 1979; 91(1): 41-4.
 - 59- Corenblum B, Sirek AM, Horvath E, Kovacs K, Ezrin C. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 857-63.
 - 60- Walker JD, Grossman A, Anderson JV, Ur E, Trainer PJ, Benn J, et al. Malignant prolactinoma with extracranial metastases: a report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38(4): 411-9.
 - 61- Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlovic ZL, Obradovic S, Gligorovic MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 184-8.
 - 62- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jergensen JO, Nomijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 43-51.
 - 63- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an

- Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 273-88.
- 64- Serafini P, Motta EL, White JS. Restoration of ovarian cyclicity and ovulation induction in hypopituitary women. In Bronstein MD (eds): Pituitary tumors in pregnancy. Boston (MA): Kluwer Academic Publishers 2001; 173-94.
- 65- Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. Diabetes Res Clin Pract 2012; 98: 524-5.
- 66- Ginter E, Simko V. Global prevalence and future of diabetes mellitus. Adv Exp Med Biol 2012; 771: 35-41.
- 67- IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. Diabetes Res Clin Pract 2013; 100: 277-9.
- 68- Inzucchi SE, Sherwin R. Cecil Medicine. 23 ed. Tip 1 Diyabetes Mellitus, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2011.
- 69- Satman I. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28(2): 169-80.
- 70- National Diabetes Statistics. 2011; Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/>.
- 71- L'Heveder R, Nolan T. International Diabetes Federation. Diabetes Res Clin Pract 2013; 101(3): 349-51.
- 72- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36(1): 67-74.
- 73- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2018. Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve tarama. Mayıs 2018 (Güncellenmiş Baskı), Ankara; 28-9.
- 74- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S62.
- 75- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41: S13.
- 76- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2018. Oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçların kullanım ilkeleri. Mayıs 2018 (Güncellenmiş Baskı), Ankara; 77.
- 77- Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. Clin Chem Lab Med 2008; 46(1): 43-56.

- 78- Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 159–72.
- 79- Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Insulin gene therapy from design to beta cell generation. *Expert Rev Mol Med* 2012; 14: e18.
- 80- Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535–9.
- 81- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340–50.
- 82- Kieffer TJ, Buchan AM, Barker H, Brown JC, Pederson RA. Release of gastric inhibitory polypeptide from cultured canine endocrine cells. *Am J Physiol* 1994; 267: 489–96.
- 83- Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology* 1993; 133: 233–40.
- 84- Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5–13.
- 85- Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53(9): 2397–403.
- 86- Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3434–8.
- 87- Wang X, Cahill CM, Pineyro MA, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 regulates the beta cell transcription factor, PDX-1, in insulinoma cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4904–7.
- 88- Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. Beta-cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 2005; 54: 482–91.
- 89- Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270–6.

- 90- Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49(5): 741–8.
- 91- Tourrel C, Bailbe D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001; 50: 1562–70.
- 92- Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem* 2005; 280: 22297–307.
- 93- Baggio L, Kieffer TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice. *Endocrinology* 2000; 141: 3703–9.
- 94- Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Exendin(9–39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7–36) amide in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 1421–30.
- 95- Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Penacarrillo KL, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273(4 pt 1): 920–7.
- 96- Scrocchi LA, Marshall BA, Cook SM, Brubaker PL, Drucker DJ. Identification of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) actions essential for glucose homeostasis in mice with disruption of GLP-1 receptor signaling. *Diabetes* 1998; 47: 632–9.
- 97- Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 2440–5.
- 98- Irwin N, Gault VA, Green BD, et al. Effects of short-term chemical ablation of the GIP receptor on insulin secretion, islet morphology and glucose homeostasis in mice. *Biol Chem* 2004; 385: 845–52.
- 99- Gault VA, Irwin N, Green BD, Greer B, McCluskey JT, Harriott P, et al. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3) GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin

resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2436–46.

- 100- Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004; 53: 2492–500.
- 101- Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, et al. Central administration of GLP-1-(7–36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271(4pt1): 848–56.
- 102- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(6): 1209–15.
- 103- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109(8): 962–5.
- 104- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146–51.
- 105- Tasyurek HM, Altunbaş HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus First published: 03 December 2013 <https://doi.org/10.1002/dmrr.2501> Cited by: 23.
- 106- Piteau S, Olver A, Kim SJ, Winter K, Pospisilik JA, Lynn F, et al. Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglycemia in the Zucker rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362(4): 1007–12.
- 107- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8(7): 738–42.
- 108- Tamez-Perez HE, Proskauer-Pena SL, Hernandez-Coria MI, Garber AJ. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice*. *Endocr Pract* 2013; 19: 736–7.
- 109- Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1137–43.
- 110- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of

- glucagon-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30.
- 111- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–7.
 - 112- Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7–36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 327–32.
 - 113- Jones IR, Owens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM. The glucose dependent insulintropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 668–77.
 - 114- Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 609–13.
 - 115- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3717–23.
 - 116- 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: 225–68.
 - 117- Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology* 2009; 150(4): 1618–26.
 - 118- Weinhaus AJ, Stout LE, Bhagroo NV, Brelje TC, Sorenson RL. Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *J Endocrinol* 2007; 193: 367–81.
 - 119- Labriola L, Montor WR, Krogh K, Lojudice FH, Genzini T, Goldberg AC, et al. Beneficial effects of prolactin and laminin on human pancreatic islet-cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 263(1-2): 120–33.
 - 120- Fleenor DE, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* 2001; 142: 2805–10 [PubMed].

- 121- Cejkova P, Fojtikova M, Cerna M. Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 23–7 [PubMed].
- 122- 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: 1378–85.
- 123- Park S, Kim S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 564–74.
- 124- 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.
- 125- Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 254–8.
- 126- 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.
- 127- NCSS Statistical Software, Area Under Curve, Chapter 390; 1-6.
- 128- Chahar C, Chahar K, Ankit BS, Gadhwal A, Agrawal RP. Association of Serum Prolactin Level with Impaired Glucose Regulation and Diabetes. *J Assoc Physicians India* 2017; 65(3): 34-9.
- 129- Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, Xu B, Sun J, Sun W, Lai S, Bi Y, Wang W. Circulating Prolactin and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2016; 184(4): 295-301.
- 130- Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Maternal serum prolactin and prediction of postpartum β -cell function and risk of prediabetes/diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1250-8. <http://doi.org/10.2337/dc16-0043>
- 131- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44(9): 1126–31.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Ramazan SARI
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prolaktinomali Hastalarda İncretin Düzeylerinin Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 743	Tarih: 20.12.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın bütçesinin Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında <u>bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.</u> Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M. Evren ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Selhattin KUMRU
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dile KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: **Prolaktinomalı Hastalarda İncretin Düzeylerinin Araştırılması**
- b. Araştırmanın İçeriği:

Prolaktin normal şartlarda gebelikte yükselen bir hormondur ve gebelerde insulin direnci oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar insulin direncinden bu hormonun sorumlu olduğunu göstermektedir.

Prolaktinoma kafatası içerisinde bulunan hipofiz denilen bir bezde kitle oluşması ve salgılanan prolaktin hormonun fazla salgılanmasıyla oluşan hastalığa verilen isimdir. Hipofizde kitlesi olan ve kanda bakılan prolaktin değerleri yüksek olan hastalarda, prolaktin hormon yüksekliğinin neden olduğu etkilerden korunmak amacıyla prolaktin hormonunun seviyesini düşürmek amacıyla bromokriptin veya kabergolin tedavisi verilmektedir. Tedavi seçeneklerinden biri olan bromokriptin tedavisi bu hastalıkların dışında şeker hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır ancak bromokriptinin kan şekerini hangi mekanizma ile düşürdüğü henüz bilinmemektedir.

Prolaktin hormon yüksekliğinin insulin direnciyle olan ilişkisinin incretin adı verilen bazı maddeler üzerinden olabileceğini düşünmekteyiz ve bu çalışmayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yeni tanı almış, henüz tedaviye başlanmamış prolaktinomalı hastalarda incretin denilen maddelerin düzeylerinin nasıl olduğunu kandan tayin ederek bakacağız. Hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde şeker yükleme testi yapılacaktır. Şeker yükleme testinde 0-30-60-90 ve 120.dakikalarında kola daha önceden yerleştirilmiş olan bir kanül aracılığı ile kan alınacaktır.

- c. Araştırmanın Amacı:

Yeni tanı almış prolaktinomalı hastalarda incretin düzeylerinin değişip değişmediği incelenecektir.

- d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(x) Tez çalışması

- e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: Aralık 2017 – Kasım 2018 tarihleri arasında öngörülen süre 11 aydır.

- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:

-15 yeni tanı almış prolaktinomalı hasta,

-10 sağlıklı gönüllü



g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Çalışmaya beyinde hipofiz bezinde prolaktin hormonu salgılayan kitlesi olan 15 hasta ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu olan 10 tane sağlıklı gönüllü olmak üzere 25 kişi alınacaktır.

Hasta ve sağlıklı kişilerden yapılacak değerlendirmeler; onamlar alındıktan sonra, 12 saat açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında yapılacaktır. Kan örneklerinden bakılacak bazal değerler bakıldıktan sonra 75 gr şeker ile şeker yükleme testi yapılacaktır. Şeker yükleme testi ile hastaların şeker oranları ve inkretin denilen maddelerin düzeylerinin tayini incelenecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

İleriye yönelik veri toplama çalışmasıdır. Yapılacak kan alma işlemi riski dışında bir risk yoktur.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

.....
.....
.....

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Hastaların prolaktin düzeylerinin azalması sağlanarak buna bağlı oluşan semptomların giderilmesi, eş zamanlı inkretinler üzerindeki olumlu etkisi ile oluşabilecek tip 2 diyabetin önlenmesi.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: **Dr. Gökçe Altunay**

Telefon: 05365522971



5. Zararların Karşlanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımıntarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:



Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih: