



1993

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA KABERGOLİN TEDAVİSİNİN
METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER PROFİLE OLAN ETKİSİ

Dr. Özgün ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA, 2023



1993

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA KABERGOLİN TEDAVİSİNİN
METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER PROFİLE OLAN ETKİSİ

Dr. Özgün ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ

ANKARA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimdeki katkı ve desteklerinden dolayı, dahası dahiliye alanındaki engin bilgi ve deneyimlerini her daim benimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. A. Eftal Yücel** başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarım ve öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde, engin bilgi birikimini ve kıymetli tecrübesini benimle paylaşan, değerli katkılarıyla çalışmamı yönlendiren, ihtiyaç duyduğum her anda desteğini yanımda hissettiğim ve meslek hayatım boyunca kendisini örnek alacağım çok değerli tez danışmanım Sayın **Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü**'ye çalışmamızdaki ve uzmanlık eğitimimdeki emekleri adına,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, eğitim hayatıma rehber olan değerli hocalarım Sayın **Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz** ve Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Alper Tuna Güven**'e,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve desteklerini benden esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde ve tez hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, moral ve motivasyon sağlayan annem **Dr. Nuriye Çiçek** ve öğretmenim babam **Ömer Çiçek**'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birlikte güzel anılar biriktirdiğim meslektaşlarıma, mesai arkadaşlarıma ve Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi sağlık çalışanlarına,

Her daim bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyet ile sağlanan eğitimde fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve her daim ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti kurucusu **Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk**'e,

Sonsuz teşekkür, sevgi, saygı ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Özgün ÇİÇEK
Ankara, 2023

ÖZET

Çiçek Ö. Prolaktinomali Hastalarda Kabergolin Tedavisinin Metabolik ve Kardiyovasküler Profile Olan Etkisi, Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Prolaktin hormonunun reproduktif sistem ve emzirme üzerindeki etkileri iyi bilinse de son zamanlarda prolaktinin metabolizma üzerinde de rolü olduğuna dair literatür verileri artmaktadır. Birtakım çalışmalara göre hiperprolaktinemi insülin direnci, hiperglisemi, kilo alımı, obezite, dislipidemi, sistemik arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir, dolayısıyla hiperprolaktinemili hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Tedavide kullanılan dopamin agonistleri ile metabolik profilin iyileştiği ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığına dair araştırmalar mevcut olsa da mevcut literatür çalışmalarında çalışılan metabolik ve kardiyovasküler parametreler sıklıkla az sayıdadır, takip süreleri genellikle bir yılın altındadır, EKO bulguları tam olarak tanımlanmamıştır ve prolaktinoma özelinde araştırma çeşidi nadirdir. Tek merkezli, kesitsel, retrospektif bir çalışma olarak düzenlenen araştırmamızda merkezimize 2011-2023 yılları arasında başvurmuş, prolaktinoma tanısı alıp, en az 1 yıl boyunca kabergolin tedavisi gören, 18-65 yaş aralığındaki kadın ve erkek, toplamda 243 hastaya ait metabolik ve kardiyovasküler parametreler incelenmiştir. Retrospektif olarak hastaların anamnezlerine, fizik muayene bilgilerine, biyokimya laboratuvar sonuçlarına ve radyolojik görüntüleme raporlarına bakılmıştır (hipofiz MRG, karaciğer USG, karotid USG, brakial arter USG ve EKO). Hastaların sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri, kullandığı ilaçları, prolaktinomaya ve kabergolin tedavisine ait bilgileri, hormon düzeyleri, kabergolin başlangıcındaki (0. ay), 6. aydaki ve 12. aydaki antropometrik, metabolik, NAFLD ilişkili, kardiyovasküler risk parametreleri ve EKO bulguları kaydedilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $33,20 \pm 9,76$ yıl olup minimum-maksimum yaş 18-63 idi. Hastaların %82,7'si kadın idi. Hastaların %83,5'inde kabergolin dozu <2 mg/hafta, %16,5'inde ≥ 2 mg/hafta idi. %18,1 hastada kabergolin tedavisine sekonder, başta bulantı ve baş ağrısı olmak üzere yan etkiler görüldü. Tanıda hastaların %81'inde mikroprolaktinoma vardı. Prolaktinomaların kabergolin tedavisine duyarlılık oranı %88,9 idi. Tanıda prolaktin düzeyi ortalaması $237,71 \mu\text{g/L}$ idi. Tanıda adenom boyutu arttıkça prolaktin düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmakta idi ($p<0.001$). Tüm hormonlar 0-12. aylar arası değerlendirildiğinde, kabergolin tedavi sürecinde %10,7 hastada prolaktinoma ilişkili hipogonadizm, hipopitüitarizm veya ek hormon sekresyonu (TSH ve ACTH) gelişmişti. Bu hormonal tabloların sonucu olarak tarafımızca %14,8

hastada hormon replasman tedavisi başlanmıştı. Tanıda (0. ay) sistolik kan basıncı ortalama değeri normal referans aralığından yüksek, diyastolik kan basıncı ortalama değeri ise normal referans aralığındaydı. Uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımlı kabergolin tedavisi ile tansiyon profilinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü ($p<0.001$). Tanıda total kolesterol, LDL, trigliserit, karaciğer yağlanma indeksi ve karaciğer USG ile tespit edilen yağlanma evresi ortalama değerleri normal referans aralıklarından ve kardiyovasküler hastalık riski açısından belirlenmiş eşik değerlerden yüksekte, HDL ve fibrozis-4 skoru ortalama değerleri ise normal referans aralığındaydı. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) kabergolin tedavisi ile dislipidemi ve NAFLD profilinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü ($p<0.001$). Tanıda CRP, Framingham kardiyovasküler risk skoru ($n=147$), epikardiyal yağ doku kalınlığı ($n=29$) ve karotid intima-media kalınlığı ($n=35$) ortalama değerleri normal referans aralıklarından ve kardiyovasküler hastalık riski açısından belirlenmiş eşik değerlerden yüksekte idi ayrıca akım aracılı dilatasyon ($n=35$) ortalama değeri eşik değerden düşüktü. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) kabergolin tedavisi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda iyileşme ayrıca kardiyovasküler riskte azalma görüldü ($p<0.01$ ve $p<0.001$). Tanıda HOMA-IR ortalama değeri normal referans aralığından yüksekte idi ancak açlık kan şekeri, HbA1c ve trigliserit-glukoz indeksi ortalama değerleri normal referans aralıklarındaydı ve kardiyovasküler hastalık riski açısından belirlenmiş eşik değerlerden düşüktü. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımsız kabergolin tedavisi ile glisemik profil iyileşmekte, insülin direnci azalmaktaydı ($p<0.001$). Tanıda VKİ ortalama değeri normal referans aralığından yüksekte idi ve ancak bel çevresi ve ürik asit ortalama değerleri normal referans aralıklarındaydı ve kardiyovasküler hastalık riski açısından belirlenmiş eşik değerlerden düşüktü. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımlı kabergolin tedavisi ile vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü ($p<0.001$). 0-6. aylar arası metabolik ve kardiyovasküler parametre değerlerindeki değişiklik ile prolaktin düzey değişikliği arasında sistolik kan basıncı dışında bir korelasyon bulunamadı (sistolik kan basıncında $p<0.05$ iken diğer parametrelerde $p>0.05$). 0-12. aylar arasında ise hiçbir parametre değer değişimi ile prolaktin düzey değişikliği arasında korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). 12 aylık kabergolin tedavisi ile EKO verileri olan 29 hastanın %13,8'inde kardiyak yan etki gözlemlendi. Uzun süreli kabergolin tedavisi ile valvülopati insidansı da artmıştı. Çalışmamızda, prolaktinomali hastalarda hiperprolaktineminin metabolik ve kardiyovasküler profili olumsuz etkileyebileceği, dopamin agonisti olan kabergolin ile metabolik ve kardiyovasküler profilde iyileşme

sağlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prolaktinoma, hiperprolaktinemi, kabergolin, metabolizma, kardiyovasküler hastalık



ABSTRACT

Çiçek Ö. Effect of Cabergoline Treatment on Metabolic and Cardiovascular Profile in Patients with Prolactinoma, Başkent University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2023. Although the effects of prolactin hormone on the reproductive system and breastfeeding are well known, recently there has been increasing literature data showing that prolactin also has a role in metabolism. According to some studies, hyperprolactinemia is associated with insulin resistance, hyperglycemia, weight gain, obesity, dyslipidemia, systemic arterial hypertension, atherosclerosis and endothelial dysfunction, therefore the risk of cardiovascular disease increases in patients with hyperprolactinemia. Although there are studies showing that the metabolic profile improves and the risk of cardiovascular disease decreases with dopamine agonists used in treatment, the metabolic and cardiovascular parameters studied in the current literature studies are often few in number, follow-up periods are generally less than one year, ECHO findings are not fully defined and prolactinoma-specific research is rare. In our study, which was organized as a single-center, cross-sectional, retrospective study, the metabolic and cardiovascular parameters of a total of 243 patients, women and men aged 18-65, who were admitted to our center between 2011-2023 were diagnosed with prolactinoma and received cabergoline treatment for at least 1 year were examined. The patients' anamnesis, physical examination information, biochemistry laboratory results and radiological imaging reports were examined retrospectively (pituitary MRI, liver US, carotid US, brachial artery US and ECHO). Sociodemographic characteristics of the patients, comorbidities, medications used, information about prolactinoma and cabergoline treatment, hormone levels, anthropometric, metabolic, NAFLD-related, cardiovascular risk parameters and ECHO findings at the beginning of cabergoline (0th), 6th and 12th month were recorded. The average age of the patients was 33.20 ± 9.76 years and the min-max age was 18-63 years. 82.7% of the patients were women. The cabergoline dose was <2 mg/w in 83.5% of the patients and ≥ 2 mg/w in 16.5%. Side effects, primarily nausea and headache were observed secondary to cabergoline treatment in 18.1% of the patients. At diagnosis, 81% of the patients had microprolactinoma. The sensitivity rate of prolactinomas to cabergoline treatment was 88.9%. The average prolactin level at diagnosis was $237.71 \mu\text{g/L}$. As the adenoma size increased at diagnosis, the prolactinoma level increased statistically significantly ($p < 0.001$). When all hormones were evaluated between 0-12th months, prolactinoma-related hypogonadism, hypopituitarism or additional hormone secretion developed in 10.7% of patients during the

cabergoline treatment period. As a result of these hormonal conditions, we started hormone replacement therapy in 14.8% of the patients. At diagnosis (month 0), the mean value of systolic blood pressure was higher than the normal reference range, and the mean value of diastolic blood pressure was within the normal reference range. A statistically significant improvement in the blood pressure profile was observed with long-term (at least 1 year) dose-dependent cabergoline treatment ($p<0.001$). At diagnosis, the mean values of total cholesterol, LDL, triglyceride, liver fatty index and fatty stage determined by liver USG were higher than the normal reference ranges and the cut-off values determined for the risk of cardiovascular disease and the mean values of HDL and fibrosis-4 score were within the normal reference range. A statistically significant improvement in dyslipidemia and NAFLD profile was observed with short-term (6 months) and long-term (at least 1 year) cabergoline treatment ($p<0.001$). At diagnosis, the mean values of CRP, Framingham risk score ($n=147$), epicardial adipose tissue thickness ($n=29$) and carotid intima-media thickness ($n=35$) were higher than normal reference ranges and cut-off values determined for the risk of cardiovascular disease and flow-mediated dilation ($n=35$) mean value was lower than the cut-off value. A statistically significant improvement in atherosclerosis and endothelial dysfunction and a decrease in cardiovascular risk was observed with short-term (6 months) and long-term (at least 1 year) cabergoline treatment ($p<0.01$ and $p<0.001$). At diagnosis, the HOMA-IR mean value was higher than the normal reference range, but the flow-mediated dilation, HbA1c and triglyceride glucose index mean values were within the normal reference ranges and lower than the cut-off values. The glycemic profile improved and insulin resistance decreased with statistically significant short-term (6 months) and long-term (at least 1 year) dose-independent cabergoline treatment ($p<0.001$). At diagnosis, the mean value of BMI was higher than the normal reference range, but the mean values of waist circumference and uric acid were within the normal reference ranges and were lower than the cut-off values determined for the risk of cardiovascular disease. A statistically significant improvement in body weight was observed with short-term (6 months) and long-term (at least 1 year) dose-dependent cabergoline treatment ($p<0.001$). No correlation was found between the change in metabolic and cardiovascular parameter values between the 0-6th months and the change in prolactin level, other than systolic blood pressure ($p<0.05$ in systolic blood pressure, while $p>0.05$ in other parameters). Between 0-12th months, no correlation was found between any parameter value change and prolactin level change ($p>0.05$). Cardiac side effects were observed in 13.8% of 29 patients with ECHO data after 12 months of cabergoline treatment. The incidence of valvulopathy also increased with long-

term cabergoline treatment. In our study, it was concluded that hyperprolactinemia may negatively affect the metabolic and cardiovascular profile in patients with prolactinoma, and that an improvement in the metabolic and cardiovascular profile can be achieved with cabergoline, which is a dopamine agonist.

Key words: Prolactinoma, hyperprolactinemia, cabergoline, metabolism, cardiovascular disease



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Prolaktin Hormonu	3
2.2 Hiperprolaktinemi	9
2.2.1 Etiyoloji.....	9
2.2.1.1 Fizyolojik nedenler	9
2.2.1.2 Patolojik nedenler	10
2.3 Prolaktinoma	11
2.3.1 Etiyoloji.....	12
2.3.2 Epidemiyoloji.....	12
2.3.3 Patofizyoloji	12
2.3.4 Anamnez ve fizik muayene.....	13
2.3.5 Klinik yaklaşım	14
2.3.6 Tanı	15
2.3.6.1 Laboratuvar	15
2.3.6.2 Görüntüleme	16
2.3.7 Tedavi ve yönetim.....	16
2.3.7.1 Medikal tedavi.....	17
2.3.7.2 Cerrahi tedavi.....	17
2.3.8 Ayırıcı tanı.....	18
2.3.9 Komplikasyonlar	18
2.3.10 Prognoz	18
2.4 Dopamin Agonistleri	20
2.5 Prolaktin ve Dopamin Agonistlerinin Metabolik Etkileri	22
2.5.1 Prolaktinin metabolik etkileri.....	23
2.5.1.1 Nörohormonal iştah düzenlenmesi.....	23
2.5.1.2 Yağ dokusu	24
2.5.1.3 Pankreas	25
2.5.1.4 Karaciğer.....	26

2.5.1.5 İnce bağırsak	26
2.5.2 Hiperprolaktinemili hastalarda dopamin agonistlerinin metabolik etkileri	27
2.5.3 Prolaktinde ‘altın kilit bölgesi’	29
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	31
3.1 Araştırmanın Kapsamı.....	31
3.2 Araştırmanın Amacı	31
3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	32
3.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri	32
3.5 Araştırmada Değerlendirilen Veriler	33
3.6 Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar	34
3.7 Araştırmanın Tipi	47
3.8 Araştırma Projesi.....	47
3.9 İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1 Hastaların Sosyo-demografik Özellikleri.....	48
4.2 Polikliniğe Başvuru, Prolaktinoma Teşhis ve Kabergolin Tedavisi Başlangıç Yılı.....	49
4.3 Hastaların Prolaktinoma ve Kabergolin İlişkili Özellikleri.....	50
4.4 Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Prolaktinoma Boyut Değişim Dağılımı	51
4.5 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Prolaktin Düzeylerinin Tanımlayıcı Özellikleri	52
4.6 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanından 12 Ay Sonra Duyarlı/Dirençli Prolaktinoma Oranı.....	53
4.7 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Prolaktinoma Boyutları ile Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
4.8 Hastalarda Kabergolin Dozu, Yan Etkiler ve Prolaktinoma Arasındaki İlişkiler.....	54
4.9 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Anterior Hipofiz ve İlişkili Hormon Değerlerinin Tanımlayıcı Özellikleri	55
4.10 Hastalarda Kabergolin Tedavisi Sürecinde Prolaktinoma İlişkili Diğer Hipofizer Hastalıkların Tanımlayıcı Özellikleri.....	57
4.11 Hastalarda Kabergolin Tedavisi Sürecinde Kabergolin Dışı Hormon Replasman Tedavisi	58
4.12 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri.....	59
4.13 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri.....	60
4.14 Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO bulgularının Tanımlayıcı Özellikleri.....	61
4.15 Kabergolin Tedavisi Sürecinde EKO’da Kabergoline Sekonder Yan Etkilerin Tanımlayıcı Özellikleri.....	62

4.16 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki PRL Değerlerinin Karşılaştırılması	62
4.17 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması	63
4.18 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması	66
4.19 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Karşılaştırılması.....	67
4.20 Hastalarda Prolaktin Düzeyinin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri	68
4.21 Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri..	69
4.22 Hastalarda Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri..	70
4.23 Hastalarda Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri.....	70
4.24 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....	71
4.25 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar	72
4.26 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar	72
4.27 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Prolaktin Düzeyi Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	73
4.28 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	73
4.29 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	76
4.30 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması.....	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR	98

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAD	: Akım Aracılı Dilatasyon
ACTH	: (Adrenocorticotrophic Hormone) Adrenokortikotropik Hormon
AgRP	: (Agouti Related Peptide) Agouti İlişkili Peptit
AHA	: (American Heart Association) Amerikan Kalp Vakfı
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BRC	: (Bromocriptine) Bromokriptin
C/EBP	: (CCAAT-enhancer-binding protein) CCAAT-artırıcı-bağlanma proteini
CAB	: (Cabergoline) Kabergolin
cAMP	: (cyclic Adenosine Monophosphate) siklik Adenozin Monofosfat
CAV	: (Cabergoline Associated Valvulopathy) Kabergolin İlişkili Valvulopati
CCA	: Common Carotid Artery (Ortak Karotid Arter)
CD36	: Transmembrane Glycoprotein Cluster of Differentiation 36 (Transmembran Glikoprotein Farklılaşma Kümesi 36)
CDC	: (Centers for Disease Control and Prevention) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CIMT	: (Carotid Intima Media Thickness) Karotid İntima Media Kalınlığı
cm	: santimetre
CRP	: (C-Reactive Protein) C-Reaktif Protein
DA	: Dopamin agonisti
DAWS	: (Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome) Dopamin Agonisti Çekilme Sendromu
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
dL	: desilitre
e	: Euler katsayısı
EAT	: (Epicardial Adipose Tissue) Epikardiyal Yağ Doku
EATT	: (Epicardial Adipose Tissue Thickness) Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO/ECHO	: Ekokardiyografi (Echocardiogram)
EPIC	: (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Avrupa Kanseri ve Beslenmeye Yönelik Prospektif Araştırma
FGF4	: (Fibroblast Growth Factor 4) Fibroblast Büyüme Faktörü 4
FIB-4	: (Fibrosis 4 Index) Fibrozis 4 İndeksi
FLI	: (Fatty Liver Index) Yağlı Karaciğer İndeksi
FRS	: (Framingham Risk Score) Framingham Risk Skoru
FSH	: (Follicle Stimulating Hormone) Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	: (Gamma-Aminobutyric Acid) Gama-Aminobütirik Asit
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
GH	: (Growth hormone) Büyüme hormonu

GnRH	: (Gonadotropin Releasing Hormone) Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
h	: hafta
HbA1c	: Hemoglobin A1c
hCG	: (human Chorionic Gonadotropin) insan Koryonik Gonadotropini
HDL	: (High Density Lipoprotein) Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HOMA-IR	: (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) İnsülin Direncinde Homeostatik Model Değerlendirmesi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
hsCRP	: (high sensitive C-Reactive Protein) yüksek duyarlı C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
IBM	: (International Business Machines) Uluslararası İş Makineleri
Ig	: İmmünoglobulin
IGF-1	: (Insulin Growth Factor-1) İnsülin Büyüme Faktörü-1
ISI	: (Insulin Sensitivity Index) İnsülin Duyarlılık İndeksi
IU	: (International Unit) Uluslararası Birim
JAK-STAT	: (Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription) Transkripsiyonun Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücüleri ve Aktivatörleri
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kb	: kilobaz
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
kDa	: kilodalton
kg	: kilogram
KNDy	: (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) Kisspeptin/Nörokinin B/Dinorfin
KT	: Kemoterapi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L	: litre
LDL	: (Low Density Lipoprotein) Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: (Luteinizing Hormone) Luteinizan Hormon
Ln	: Logaritma
m	: metre
Max	: Maksimum
mcg/μg	: mikrogram
MEN1	: Multipl Endokrin Neoplazi 1
mg	: miligram
mIU	: (Milli-International Unit) Uluslararası Birimin Binde Biri
Min	: Minimum
mL	: mililitre
mmHg	: milimetre civa
MRG/MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
mRNA	: (messenger Ribonucleic acid) mesajcı Ribonükleik asit
MY	: Mitral Yetmezlik
n	: (number) sayı
NAFLD	: (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Non-Alkolik Yağlı

	Karaciğer Hastalığı
NASH	: (Non-Alcoholic Steatohepatitis) Non-Alkolik Steatohepatit
NDH	: Nabız Dalga Hızı
ng	: nanogram
NHS	: (National Health Service) Ulusal Sağlık Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
NYP	: (Neuropeptide Y) Nöropeptid Y
Ort.	: Ortalama
örn.	: örneğin
pg	: pikogram
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: (Proopiomelanocortin) Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
PTTG	: (Pituitary Tumor Transforming Gene) Hipofiz Tümörü Transforme Edici Gen
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
SS	: Standart Sapma
SSRI	: (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STAT5	: (Signal Transducer and Activator of Transcription 5) (Transkripsiyonun Sinyal Dönüştürücüsü ve Aktivatörü – 5)
SVO	: Serebrovasküler Olay
T. kolesterol	: Total kolesterol
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TRH	: (Thyrotropin Releasing Hormone) Tirotropin Salgılayan Hormon
TSH	: (Thyroid Stimulating Hormone) Tiroid Uyarıcı Hormon
TY	: Triküspit Yetmezlik
TyG	: (Triglyceride-Glucose Index) Trigliserit-Glukoz İndeksi
U	: (Unit) Ünite
USG/US	: Ultrason Görüntülemesi (Ultrasound)
VEGF	: (Vascular Endothelial Growth Factor) Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VIP	: (Vasoactive Intestinal Peptide) Vazoaktif İntestinal Peptid
VKİ/BMI	: Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
vs.	: vesaire
VTA	: Ventral Tegmental Alan

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri	9
Tablo 2.2. Hiperprolaktinemiye neden olan hipofiz hastalıkları.....	10
Tablo 2.3. Hiperprolaktinemiye neden olan hipotalamus-sap hastalıkları.....	10
Tablo 2.4. Hiperprolaktinemiye neden olan sistemik hastalıklar.....	10
Tablo 2.5. Hiperprolaktineminin farmakolojik nedenleri	11
Tablo 2.6. Yüksek prolaktinin semptom ve bulguları.....	14
Tablo 2.7. Kitle etkisinin neden olduğu semptom ve bulgular	14
Tablo 2.8. Hiperprolaktinemide laboratuvar testleri	16
Tablo 2.9. Hiperprolaktineminin ayırıcı tanısı.....	18
Tablo 2.10. Hiperprolaktineminin komplikasyonları.....	18
Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik özellikleri.....	48
Tablo 4.2. Hastalara kabergolin başlanma yılı.....	49
Tablo 4.3. Hastaların prolaktinoma ve kabergolin ilişkili özellikleri	50
Tablo 4.4. Tanıda (0. ay), 6. ve 12. aylarda prolaktinoma boyut değişim dağılımı ...	51
Tablo 4.5. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) prolaktin düzeylerinin tanımlayıcı özellikleri.....	52
Tablo 4.6. Hastalarda tanıya göre 12. ayda kabergoline duyarlı/dirençli prolaktinoma oranı.....	53
Tablo 4.7. Hastalarda tanıda (0. ay) prolaktinoma boyutları ile prolaktin değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.8. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥2 mg/h olan hastaların tanıya göre 6. ayda boyutunda değişim düzeyleri, tanıya göre 12. ayda CAB tedavisine dirençli olma ve yan etki karşılaştırmaları	54
Tablo 4.9. Hastalarda tanıda (0. ay), 6. ve 12. aylarda hormon değerlerinin tanımlayıcı özellikleri.....	55
Tablo 4.10. Hastalarda hiperprolaktinemi dışı prolaktinoma ilişkili diğer endokrinolojik durumların tanımlayıcı özellikleri	57
Tablo 4.11. Hastalarda kabergolin tedavisi sürecinde kabergolin dışı HRT'nin tanımlayıcı özellikleri.....	58
Tablo 4.12. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) antropometrik ve metabolik bulguların tanımlayıcı özellikleri.....	59
Tablo 4.13. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların tanımlayıcı özellikleri	60
Tablo 4.14. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının tanımlayıcı özellikleri	61
Tablo 4.15. Hastalarda kabergolin tedavi sürecinde EKO'da kabergoline sekonder bulguların tanımlayıcı özellikleri	62
Tablo 4.16. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay PRL değerlerinin karşılaştırılması	62
Tablo 4.17. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay antropometrik ve metabolik bulgularının karşılaştırılması.....	63

Tablo 4.18. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.19. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.20. Hastalarda PRL düzeyinin tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri	68
Tablo 4.21. Hastalarda antropometrik ve metabolik bulguların tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri	69
Tablo 4.22. Hastalarda yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri	70
Tablo 4.23. Hastalarda kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri	70
Tablo 4.24. Hastalarda PRL değişim değerleri ile antropometrik ölçümlerin ve metabolik parametrelerin değişim değerleri arasındaki korelasyonlar	71
Tablo 4.25. Hastalarda PRL değişim değerleri ile yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların değişim değerleri arasındaki korelasyonlar	72
Tablo 4.26. Hastalarda PRL değişim değerleri ile kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının değişim değerleri arasındaki korelasyonlar	72
Tablo 4.27. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay prolaktin düzeyi değişim değerlerinin karşılaştırılması	73
Tablo 4.28. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay antropometrik ve metabolik bulgularının değişim değerlerinin karşılaştırılması	73
Tablo 4.29. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların değişim değerlerinin karşılaştırılması	76
Tablo 4.30. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının değişim değerlerinin karşılaştırılması	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prolaktin hormonunun yapısı..	4
Şekil 2.2. Prolaktin salgılayan pitüiter adenom biyopsisi	11
Şekil 2.3. MRG’de prolaktinoma.	16
Şekil 2.4. Dopaminin kimyasal yapısı.....	20
Şekil 2.5. Hiperprolaktineminin metabolik etkileri.....	29
Şekil 3.1. Evre 2 yağlı karaciğer USG görüntüsü..	42
Şekil 3.2. EKO’da epikardiyal yağ doku kalınlığı (EATT) ölçümü.	44
Şekil 3.3. Karotid USG’de CIMT ölçümleri.	45
Şekil 3.4. Brakiyal arter USG ile AAD ölçümü.....	46
Şekil 4.1. Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri (0. ay).....	51
Şekil 4.2. Tanı zamanında (0. ay) hipofiz MRG’de prolaktinoma boyutları	52
Şekil 5.1. Hiperprolaktineminin kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkisi.....	94

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gonadal fonksiyon, üreme ve emzirme üzerindeki klasik iyi bilinen etkilerinin yanı sıra, prolaktinin (PRL) son zamanlarda ilgi çekici bir metabolik rol oynadığı keşfedilmiştir (1, 2).

Birçok fizyolojik ve patolojik durum PRL fazlalığına neden olabilir. Hiperprolaktinemi sadece PRL salgılayan hipofiz adenomları tarafından değil, aynı zamanda gebelik ve emzirme gibi fizyolojik durumları, kronik böbrek yetmezliği ve siroz gibi sistemik bozuklukları veya çeşitli farmakolojik tedavileri içeren çok sayıda başka durumla da belirlenebilir. Hiperprolaktineminin nedenleri arasında çok yüksek PRL düzeylerine bağlı gelişen teknik ölçüm ile ilgili ‘kanca etkisi’ ve makroprolaktin en yaygın olanlarıdır. Kanca etkisi nedeni ile yani çok yüksek serum PRL düzeylerinin teknik olarak ölçülememesi nedeni ile bu vakalarda serum PRL seviyesinin tayini için numunenin dilüe edilerek tekrar ölçümü gerekir. Makroprolaktin ise vakaların yaklaşık %20'sinde meydana gelen ve asemptomatik hiperprolaktinemi ile ilişkili, daha büyük bir moleküler ağırlığa sahip ancak biyolojik aktivitesi daha az olan bir PRL izoformudur. Bu durum da hiperprolaktinematik hastalarda yanlış tanıya, gereksiz araştırmaya ve uygun olmayan tedaviye yol açar (3).

Hiperprolaktineminin doğası ne olursa olsun, PRL fazlalığının, iştahı belirleyen hiperfajiyi ve gıda alımındaki artışı düzenleyen oreksijenik-anoreksijenik sistemleri etkilediği ve bariz obeziteye kadar kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Sonuç olarak, metabolik bozukluklar, PRL fazlalığı olan hastalarda yaygın bulgulardır ve metabolik sendrom ve buna bağlı glukoz ve lipid profili bozukluklarını içerir (4-10).

Hiperprolaktinemi, glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, hiperprolaktinemisi olan hastalarda vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak, glukoz toleransında azalma ve açlık insülininde artış bulunmuştur. Sonuç olarak, hiperprolaktinematik hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, özellikle azalmış insülin duyarlılık indeksi (ISI) ve artmış homeostatik model değerlendirme indeksi (HOMA-IR) olmak üzere diğer insülin düzeyi indekslerinde de farklılıklar gözlenmiştir (2, 11-23).

Hiperprolaktineminin lipid metabolizması üzerindeki etkisi şimdiye kadar detaylıca araştırılmadığı için daha az bilinmektedir. Önceki çalışmalarda lipogenez inhibisyonu, adipokin salınımı, lipogenez ve santral leptin direncinin lipid depolanması üzerinde olumlu

veya olumsuz etkisi birlikte gözlenmiştir; bu nedenle bu etkilerin arkasında daha fazla açıklamaya ihtiyaç duyan kompleks düzenleyici mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (5, 8, 10, 21-28).

Uygun tedavi yoluyla normal PRL düzeylerinin geri kazanılmasının metabolik bozukluğu iyileştirdiği gösterilmiştir. Esas olarak bromokriptin (BRC) ve kabergolin (CAB) olmak üzere dopamin agonistleri (DA'lar), hiperprolaktinemili hastalar için tercih edilen tedavidir. Prolaktinomali hastalarda BRC'nin vücut ağırlığında ve vücut yağ yüzdesinde önemli bir azalmaya neden olduğu, glukoz homeostazı ve insülin direncinde dikkate değer bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Prolaktinomali obez erkeklerde, BRC veya CAB ile 6 aylık tedavinin vücut ağırlığında önemli bir azalma belirlediği gösterilmiştir. Benzer şekilde, CAB tedavisi uygulanan hastalarda yeni teşhis edilmiş daha önce tedavi görmemiş hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük vücut yağ yüzdesi bildirilmiştir. Bu nedenle, bu sonuçlar, CAB tarafından indüklenen PRL normalizasyonunun vücut yağ yüzdesini ve beraberindeki obezite riskini ve ilgili metabolik etkileri azaltabileceğini göstermektedir. Beklendiği gibi, başta CAB olmak üzere DA'larla uzun süreli tedavinin hem glukoz hem de lipid metabolizmasını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. CAB'deyken görülen metabolizmadaki iyileşmenin, PRL azalma derecesine bağlı olmaktan ziyade doğrudan ilaç dozuyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, CAB'nin metabolik homeostaz üzerinde doğrudan bir etki gösterebileceği bildirilmektedir (6, 7, 29-39).

Genel olarak değerlendirildiğinde, literatürde dopamin agonistlerinin metabolizma, vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci, lipid profili ve kardiyometabolik risk üzerine etkisini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu az sayıdaki çalışmaların ise genellikle kısa süre takipli ve sınırlı veri ile yapıldığı gözlenmiştir.

Biz bu retrospektif çalışmada prolaktinoma tanılı, uzun süre (en az 1 yıl) kabergolin tedavisi alan hastalarda, kabergolinin metabolik profil, karaciğer yağlanması ve EKO bulguları da dahil olmak üzere kardiyometabolik risk üzerine etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prolaktin Hormonu

1930 civarında hayvanlarda Oscar Riddle tarafından keşfedilen ve 1970 yılında Henry Friesen tarafından insanlarda doğrulanan prolaktin, PRL geni tarafından kodlanan bir polipeptit hormonudur. İnsanlarda biyolojik yarı ömrü 20-50 dakika civarındadır. Prolaktin yeme, cinsel ilişki, östrojen tedavisi, ovulasyon ve laktasyona yanıt olarak hipofiz bezinden salgılanır. Bu olaylar arasında yoğun olarak sirkadiyen ritimde salgılanır. Prolaktin laktasyondan, meme gelişiminden ve homeostazı korumak için gereken diğer yüzlerce eylemden sorumludur. Sitokin olarak immün sistemin regülasyonunda ve pankreas gelişiminde önemli rolleri vardır. Büyüme, farklılaşma ve anti- apoptotik faktör olarak hücre döngüsüyle ilgili önemli işlevlere sahiptir. Sitokin benzeri reseptörlere bağlanan bir büyüme faktörü olarak hematopoezi ve anjiyogenezi etkiler ve çeşitli yollarla kan pıhtılaşmasının regülasyonunda rol oynar. Hormon, prolaktin reseptörleri ve çok sayıda sitokin reseptörleri aracılığı ile endokrin, otokrin ve parakrin şekilde etki eder. Prolaktin reseptörleri mamiller bezlerde, overlerde, hipofiz bezinde, kalpte, akciğerde, timusta, dalakta, karaciğerde, pankreasta, böbrekte, adrenal bezde, uterusu, iskelet kasında, deride ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde bulunur. Prolaktin reseptöre bağlandığında onun başka bir prolaktin reseptörü ile dimerleşmesine neden olur. Bu, JAK-STAT yolunu başlatan bir tirozin kinaz olan Janus kinaz 2'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktivasyon aynı zamanda mitojenle aktiveleşen protein kinazlar ve Src kinazın da aktivasyonu ile sonuçlanır.

Prolaktinin kimyasal yapısı büyüme hormonu ve plasental laktojen hormonunun yapısına benzer. Birlikte, korunmuş bir sarmal demet protein bileşimi ile karakterize edilen "prolaktin/büyüme hormonu/plasental laktojen" ailesini oluştururlar. Bu ailedeki tüm hormonlar ortak bir ata geninden türemiştir. Molekül, üç disülfid bağının aktivitesi nedeniyle katlanır. Molekülün önemli heterojenliği tarif edilmiştir, bu nedenle biyoanalizler ve immünoanalizler, farklı glikosilasyon, fosforilasyon ve sülfatlamanın yanı sıra bozunma nedeniyle farklı sonuçlar verebilir. Prolaktinin glikosile edilmemiş formu, hipofiz bezi tarafından salgılanan baskın formdur. Prolaktinin üç farklı boyutu şunlardır:

Küçük prolaktin: baskın form. Yaklaşık 23 kDa molekül ağırlığına sahiptir. 199 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir ve bazı amino asitlerin uzaklaştırılmasının

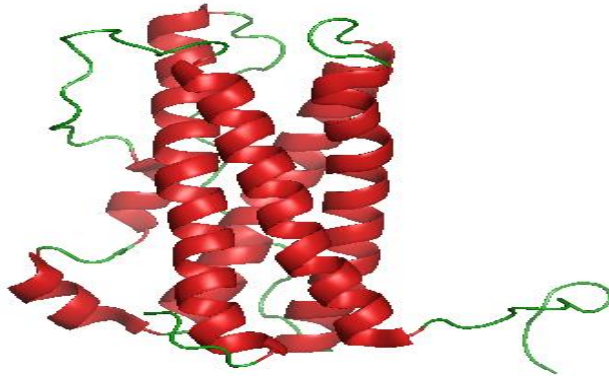
sonucudur.

Büyük prolaktin: yaklaşık 48 kDa. Birkaç prolaktin molekülünün etkileşiminin ürünü olabilir. Varsa bile çok az biyolojik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır.

Büyük büyük prolaktin: yaklaşık 150 kDa. Düşük bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

Daha büyük olanların seviyeleri doğum sonrası erken dönemde biraz daha yüksektir.

Hipofiz bezi tarafından salgılanan baskın prolaktin, sinyal peptidinin prolaktin prohormonundan (pre-prolaktin) proteolitik bölünmesinden sonra 199 amino asitten oluşur ve transasyon sonrası modifiye edilir. Anterior hipofizin dopamin aracılı hipotalamik regülasyon ile prolaktin sentezleyip salgıladığı yaygın bir bilgidir ancak santral sinir sistemi, immün sistem, uterus ve meme bezlerinin tümü prolaktin üretme kapasitesine sahiptir. Meme ucu uyarımı, ışık, koku alma ve stres, bu dokularda prolaktin sentezinin başlatılmasına katkıda bulunabilir. Prolaktin üretimini uyaran diğer faktörler arasında tiotropin salgılayan hormon (TRH), östrojen (gebelik) ve dopamin antagonistleri (antipsikotikler) bulunur. Erkeklerde karakteristik olarak düşük prolaktin seviyeleri bulunur. Erkeklerde anormal yükselme, hipofiz adenomu veya ilaç yan etkisi gibi altta yatan potansiyel bir patolojik süreci düşündürür ve daha ileri değerlendirmeyi gerektirir. Prolaktin erkeklerde ve emzirmeyen, gebe olmayan kadınlarda düşüktür (2, 40-61).



Şekil 2.1. Prolaktin hormonunun yapısı. *Structure of the hormone prolactin, BorisTM, 2006, Wikipedia'dan alınmıştır (62).*

Prolaktin, özellikle kadınlarda meme fizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Prolaktin sekresyonunun eksikliği veya aşırı prolaktin sekresyonu, klinik olarak anlamlı patolojik süreçlerle sonuçlanır. Normal emzirme yeteneği için prolaktin hormonu düzeyi zorunludur. Prolaktin seviyelerindeki dengesizlikler laktasyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Seviyeler çok düşükse anne süt üretemez ve seviyeler uygunsuz şekilde yükselirse emzirmeyen kadın veya erkeklerde galaktoreye yol açabilir. Ayrıca prolaktin dengesindeki bozulmanın menstrüasyon döngüsü üzerinde önemli etkileri olabilir. Kadınlarda çok fazla prolaktin, GnRH salınımının inhibisyonundan kaynaklanan amenoreye (menstrüasyon kanamasının olmaması) yol açar ancak erkeklerde prolaktin düzeyindeki dengesizliklerin farklı klinik sonuçları vardır. Erkeklerde çok fazla prolaktin baş ağrısına ve libido düşüklüğüne neden olur. Libido düşüklüğü, hipotalamus-hipofiz reproduktif eksenini etkileyen yüksek prolaktin sonucu spermatogenezin azalmasıyla ilişkilidir (31, 47, 63-66).

Hipofiz bezi, burun köprüsünün hemen arkasında "sella turcica" adı verilen koruyucu kemiksi bir yapı içinde bulunur ve infundibular sap ile hipotalamusa bağlanır. Hipotalamus, prolaktin de dahil olmak üzere hipofiz bezindeki çeşitli hormonların sentezinin ve salgılanmasının regülasyonundan büyük ölçüde sorumludur. Hipofiz bezi yapısal olarak anterior ve posterior bölgelere ayrılmıştır. Anterior hipofiz, hipotalamus tarafından önceden sentezlenen hormonlar için bir kanal görevi gören posterior hipofiz bezine kıyasla kendi hormonlarını üretme ve salgılama yeteneğine sahiptir. Prolaktin, anterior hipofiz bezindeki laktotroflar tarafından sentezlenir. Meme dokularını geliştirmeye ve süt üretimine hazırlanmaya yönelik fizyolojik ihtiyaca yanıt olarak gebelik sırasında laktotrofların sayısı artacaktır. Laktotrof hücrelerindeki artışa anjiyogeneze bir artışın eşlik etmediğine dikkat edilmelidir. Bu gerçek, hipofiz enfarktüsü ve iskemisinin arkasındaki patofizyolojiyi anlamak için önemlidir. Prolaktin üretimi gen transkripsiyon seviyesinde regüle edilir. Üretimi uyaran faktörler prolaktin gen transkripsiyonunu artırırken, salgılamayı inhibe eden faktörler prolaktin gen transkripsiyonunu azaltır. Hipofizer prolaktin, proksimal promotör de dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde gene bağlanan Pit-1 transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edilir. Bu promotör, dopamin tarafından inhibe edilir ve östrojenler, nöropeptitler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Östrojenler aynı zamanda dopamini de inhibe edebilir. Ekstrahipofizer prolaktin, hipofiz başlangıç bölgesinin 5,8 kb yukarısında yer alan bir süperdistal promotör tarafından kontrol edilir. Promotör dopamine, östrojenlere veya TRH'ye yanıt vermez. Bunun yerine cAMP tarafından uyarılır. cAMP'ye yanıt, kusurlu bir cAMP'ye yanıt veren element ve iki CCAAT-artırıcı-bağlanma proteini (C/EBP) aracılığıyla

sağlanır. Progesteron endometriumda prolaktin sentezini artırır ancak miyometrium ve meme glandüler dokusunda azaltır. Meme ve diğer dokular distal promotöre ek olarak Pit-1 promotörünü de eksprese edebilir.

Tirotropin salgılayan hormon (TRH) ve dopaminin her ikisi de hipotalamus tarafından salınır ve laktotrofik aktiviteyi modüle etme aktivitesine sahiptir. Dopamin, hipotalamusun arkuat infundibulum yoluyla anterior hipofiz bezine uzanan dopaminerjik nöronlar tarafından tonik olarak (yani sürekli) salgılanır. Bu yola tuberoinfundibular yol denir. Sinirlerin terminal uçlarından salınan dopamin, hücre içi sinyalleri modüle eden ve prolaktin sentezini inhibe eden D2 reseptörleri aracılığıyla laktotrofik hücreler üzerinde etki gösterir. Cinsel açıdan olgun kadınlarda gebelik (yani yüksek östrojen) veya emzirme olmadığında prolaktin, dopamin tarafından yapısal olarak inhibe edilir ve dopaminin etkisi, TRH'nin minimal uyarıcı etkilerinin etkisini gölgede bırakır. Bunlara ek olarak, prolaktin, hipotalamusta dopamin salınımını uyararak kendi üretimi üzerinde negatif bir geri bildirim (feed-back) sahiptir. Dopamin üretimini antagonize eden ilaçlar (örn. antipsikotikler) veya infundibulum baskı yapan kitleler, prolaktin sentezinin bazal inhibisyonunu bozarak hiperprolaktinemiye neden olur. Bunun tersine, bromokriptin veya kabergolin gibi dopamin agonistleri olan ilaçlar, prolaktin salgılanmasını engeller ve hiperprolaktinemi ile ilişkili patolojilerin tedavisinde kullanılabilir. Plasentanin desidua tabakasının da prolaktin sentezlediği bulunmuştur. Bu süreç dopamin regülasyonundan bağımsızdır (61, 67-71).

Gebelik sırasında östrojen ve progesteron yüksek seviyelerde bulunur ve meme dokusunun büyümesini destekleme işlevi görür. Östrojen, prolaktin üretimini veya salgılanmasını büyük ölçüde etkilemez. Prolaktin sentezi için en güçlü uyarıcı emme veya meme ucunun uyarılmasıdır. Bu mekanik süreç, sinyali spinal kord yoluyla arkuat nükleusa taşıyan meme ucundaki afferent sinirleri uyarır ve bu da dopamin salınımını engeller, böylece dopaminin prolaktin üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır. Aynı zamanda meme ucundan gelen afferent sinyal, supraoptik ve paraventriküler nükleusları harekete geçirerek sütün boşaltılmasını sağlayan oksitosin üretimini artırır. Oksitosin ve vazoaaktif intestinal peptidin (VIP) her ikisi de prolaktin sentezine izin veren dopamin inhibisyonuna katkıda bulunur.

Prolaktin salınımının, hipotalamustan gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) salınmasını engelleyici etkisi vardır. GnRH kaybı, gonadotropik hücrelerin pulsatil

uyarımının eksikliğine yol açarak anterior hipofizden FSH ve LH salınımının kaybına neden olur. FSH ve LH menstrüasyonu regüle etmek için gerekli olan temel hormonlardır, bu nedenle emziren kadınlarda laktasyon bitene kadar geçici bir amenore dönemi yaşanacaktır. Bu mekanizma doğal bir doğum kontrolü görevi görür ve gebelik aralığının belirlenmesinde rol oynayabilir. Benzer şekilde erkeklerde prolaktin, GnRH salınımını inhibe ederek spermatogenez ve infertilitenin azalmasına neden olur ancak bu patolojik olarak kabul edilir (72-75).

Prolaktin yüzlerce fizyolojik fonksiyona katkıda bulunur ancak iki temel görevi süt üretimi ve meme dokularındaki meme bezlerinin gelişimidir. Prolaktin, asıl süt üretiminin gerçekleştiği meme bezinin bileşenleri olan meme alveollerinin büyümesini destekler. Prolaktin, meme alveolar epitel hücrelerini, laktoz (yani sütün karbonhidratı), kazein (yani sütün proteini) ve lipitler dahil olmak üzere süt bileşenlerini sentezlemek için uyarır. Prolaktin reseptörleri, progesteron seviyelerinin yükseldiği dönemlerde (yani gebelik sırasında) meme bezi dokusunda aşağı doğru regüle edilir (down-regulation).

Doğumdan sonra serum progesteron seviyesi düşerek meme alveol hücrelerindeki prolaktin reseptörlerinin yukarı regülasyonuna (up-regulation) izin vererek laktogenezi mümkün kılar. Doğumdan sonra bile prolaktin seviyeleri sürekli olarak yüksek seviyelerde kalmayacaktır. Prolaktin seviyeleri yalnızca meme ucu uyarımı dönemlerinde yükselerek süt üretimi üzerinde kontrol sağlar. Laktasyon devam ettiği sürece prolaktin seviyeleri yüksek kalır. Annenin emzirmediği dönemlerde prolaktin düzeyi bazal düzeye iner ve meme bezinin süt üretimi azalır. Anne bebeğini emzirmezse 1-2 hafta sonra prolaktin düzeyi gebelik olmayan düzeylere düşer (45).

Prolaktin anne davranışında önemli bir rol oynar. Erkeklerde fizyolojik prolaktin seviyeleri, luteinize edici hormon reseptörlerini artırır. Leydig hücreleri, spermatogeneze yol açan testosteron salgılanmasına neden olur. Prolaktin ayrıca oligodendrosit öncü hücrelerinin çoğalmasını da uyarır. Bu hücreler, santral sinir sistemindeki aksonlar üzerindeki miyelin oluşumundan sorumlu hücreler olan oligodendrositlere farklılaşır. Diğer eylemler arasında gebeliğin sonunda fetal akciğerlerde pulmoner sürfaktan sentezine katkıda bulunulması ve gebelik sırasında anne organizmasının fetüsün immün toleransına katkıda bulunması yer alır. Prolaktin, anne ve fetusun beyinlerinde nörojenezi teşvik eder. Müzik psikolojisinde prolaktinin, kişi üzgün hissettiğinde hormon düzeylerinin artması ve teselli

edici bir psikolojik etki yaratması nedeniyle hüzünlü müziğin zevkli algılanmasında rol oynayabileceği tahmin edilmektedir (76-81).

Prolaktin fazlalığı veya eksikliği durumunda serum prolaktin düzeyinin ölçülmesi uygundur. TSH'nin ölçülmesi ve ilaç listelerinin gözden geçirilmesi de önerilmektedir. Bu iki adım, hipotiroidizmi veya prolaktin fazlalığı semptomlarının altında yatan neden olarak ilaç yan etkilerini ekarte etmek için çok önemlidir.

Erkeklerde serum prolaktin düzeyleri 2 ila 18 ng/mL, kadınlarda 2 ila 30 ng/mL ve gebeliğin üçüncü trimesterinde 10 ila 210 ng/mL arasında değişir. Başka çalışma ve kılavuzlarda ise normal prolaktin üst eşiği kadınlar için 25 ng/mL ve erkekler için 20 ng/mL olarak tanımlanmıştır. Hipoprolaktinemi ise kılavuzlarda kadınlarda prolaktin düzeylerinin 3 ng/mL, erkeklerde 5 ng/mL'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Prolaktinoma vakalarında serum prolaktin düzeyi tipik olarak 200 ng/mL'nin üzerindedir. MRG, hipofiz adenomu adı verilen prolaktin salgılayan bir tümörün varlığını veya yokluğunu belirlemek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (40, 55, 82-86).

Prolaktinin patofizyolojisi, prolaktin üretiminin eksikliğini veya aşırı prolaktin üretimini içerebilir. Prolaktin eksikliği laktasyonun başarısız olmasına neden olurken, aşırı prolaktin galaktore ve infertiliye neden olur. Anterior hipofizin destrüksiyonu prolaktin eksikliğine neden olabilir. Öte yandan prolaktin fazlalığının nedenleri arasında antipsikotik ilaçların etkisi altında dopamin inhibisyonunun kaybı veya hipotalamus/hipotalamus-hipofiz yolunun destrüksiyonu yer alır. Prolaktin salgılayan tümörler de prolaktinomada olduğu gibi prolaktin fazlalığına neden olabilir.

Prolaktin fazlalığının etiyolojisi ne olursa olsun, prolaktin tarafından GnRH'nin inhibisyonu nedeniyle her iki cinsiyette de infertilite ayrıca erkek ve kadınlarda galaktore veya anne sütünün uygunsuz akışı nedeniyle ortaya çıkar. Bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonisti ilaçlar, etiyolojisi ne olursa olsun prolaktin fazlalığının tedavi seçenekleridir. Hipotiroidizmin galaktore ile ortaya çıkabileceğini bilmek önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi TRH'nin prolaktin üzerinde uyarıcı etkisi vardır; böylece hipotiroidizmde düşük doz tiroid hormonu ile TRH üzerindeki negatif geri bildirim (feedback) ortadan kaldırılarak aşırı prolaktin salınımına ve galaktoreye izin verilir (40).

2.2 Hiperprolaktinemi

Prolaktin hormonu yalnızca anterior hipofiz bezinin laktotroflarından sentezlenir ve salgılanır. Prolaktinin salgılanma oranı yaklaşık 200 ila 536 mcg/gün/m² ve yarılanma ömrü 20 ila 50 dakikadır. Prolaktin karaciğer (%75) ve böbrek (%25) tarafından metabolize edilir. Kadınlarda bazal prolaktin düzeyi ortalama 13 ng/mL, erkeklerde ise ortalama 5 ng/mL'dir. Çoğu laboratuvar da serum prolaktin düzeyinin üst normal sınırı 15 ila 20 ng/mL'dir. Serum prolaktin miktarının üst sınırı aşmasına hiperprolaktinemi denir. Hiperprolaktineminin yaygın nedenleri fizyolojik, patolojik veya ilaca sekonder olabilir. Hiperprolaktinemili hastalar asemptomatik kalabilir veya hipogonadizm ve galaktore belirti ve semptomlarıyla başvurabilirler. Hiperprolaktinemi genel popülasyonun %1'inden azında ve sekonder amenore ile başvuran hastaların %5 ila %14'ünde görülür (87-91).

2.2.1 Etiyoloji

Fizyolojik, patolojik veya farmakolojik durumlar hiperprolaktinemiye neden olabilir. Prolaktinin salgılanmasını ve klirensini etkileyen herhangi bir durum hiperprolaktinemiye neden olacaktır. Fizyolojik hiperprolaktinemi geçici ve adaptiftir; oysa patolojik ve farmakolojik hiperprolaktinemi istenmeyen uzun vadeli sonuçları olan semptomatik durumlardır (3, 92, 93).

2.2.1.1 Fizyolojik nedenler

Hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 2.1. Hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri (87, 94-100)
Gebelik
Meme ucu uyarımı ve laktasyon
Egzersiz yapmak
Stres (hipoglisemi, miyokard enfarktüsü, cerrahi vb.)
Nöbetler
Uyku
Neonatal dönem
Cinsel ilişki

2.2.1.2 Patolojik nedenler

Hiperprolaktinemiye neden olan hipofiz ve hipotalamus hastalıkları ile sistemik hastalar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir:

Tablo 2.2. Hiperprolaktinemiye neden olan hipofiz hastalıkları (3, 87, 101)
Prolaktinoma
Akromegali
Cushing hastalığı
Makroadenom (kompresif)
Plurihormonal adenom
Lenfositik hipofizit
Parasellar kitle
Makroprolaktinemi

Tablo 2.3. Hiperprolaktinemiye neden olan hipotalamus-sap hastalıkları (3, 87)
Kraniofarenjiom, suprasellar hipofiz kitle uzantısı, disgerminom, hipotalamik metastazlar gibi tümörler
Granülomlar (sarkoidoz, tüberküloz)
İnfiltratif hastalıklar (histiyositoz hastalığı)
Rathke kisti
Hipofiz sapı transeksiyonu (Sellar cerrahisi, kafa travması)
Kranial ışınlama

Tablo 2.4. Hiperprolaktinemiye neden olan sistemik hastalıklar (3, 87)
Kronik böbrek hasarı (KBH)
Polikistik over sendromu
Karaciğer sirozu
Psödosiyezis
Refleks nedenler: göğüs duvarı travması, operasyon, herpes zoster
Primer hipotiroidizm

Genetik: Prolaktin reseptör mutasyonunun inaktive edilmesi (102)

Ektopik üretim: Bronkojenik karsinom, hipernefromlar ve idiyopatik (103)

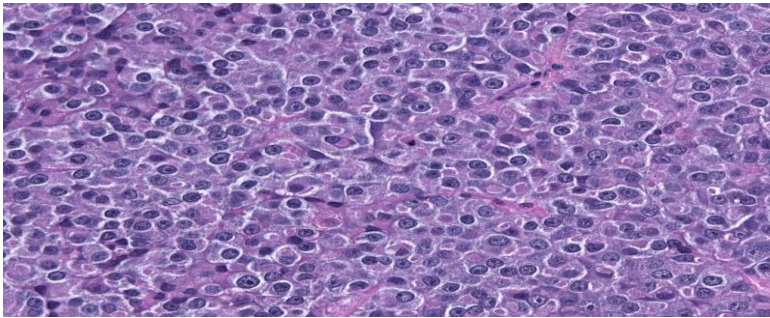
2.2.1.3 Farmakolojik nedenler

Hiperprolaktineminin farmakolojik nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 2.5. Hiperprolaktineminin farmakolojik nedenleri (3, 87, 104-107)	
İlaç Grubu	Etken Ajanlar
Östrojen tedavisi	
TRH	
Antipsikotik/dopamin reseptör antagonistleri	Risperidon, haloperidol, flufenazin ve diğerleri
Antiemetik/dopamin reseptör antagonistleri	Metoklopramid, domperidon, proklorperazin
Trisiklik antidepresan, SSRI	Amitriptilin, klomipramin, fluoksetin
Antikonvülzan	Fenitoin
Antihipertansif	Verapamil, metildopa, labetalol
H2 antihistaminikler	Simetidin, ranitidin
Opioid analjezikler	Metadon, morfin, apomorfin, eroin
Kolinerjik ajan	Fizostigmin

2.3 Prolaktinoma

Hipofiz bezinin prolaktin salgılayan tümörlerine prolaktinoma denir. Hipofiz bezinin en sık görülen salgı (fonksiyonel) tümörüdür ve toplam hipofiz adenomlarının %40'ını oluşturur. Prolaktinomalar, tümörün kitle etkisine bağlı olarak ya da aşırı prolaktin salgılanmasına bağlı olarak çok çeşitli semptomlara neden olur. Tümörlerin boyutuna bağlı olarak prolaktinomalar mikroprolaktinoma (10 mm'den küçük), makroprolaktinoma (10 mm'den büyük) veya dev prolaktinoma (4 cm'den büyük) olarak sınıflandırılabilir. Hiperprolaktinemi her zaman prolaktinomaya bağlı olmayıp, gebelik, ilaçlar, hipotiroidizm, diğer hipofiz tümörlerine bağlı hipofiz sapı etkisi gibi diğer nedenler ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (108, 109).



Şekil 2.2. Prolaktin salgılayan pitüiter adenom biyopsisi. *Biopsy specimen of a prolactin producing pituitary adenoma, 2013 Wikipedia'dan alınmıştır (110).*

2.3.1 Etiyoloji

Prolaktinomanın kesin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Prolaktinomalar, somatik mutasyona uğramış hipofiz laktotroflarının monoklonal artışından kaynaklanır. Hipofiz tümörü transforme edici genin (PTTG) aşırı ekspresyonu ve bir fibroblast büyüme faktörü 4 (FGF4) reseptörünün mutasyonu, hipofiz adenomunda, özellikle de prolaktinomada bulunmuştur. Çoğu prolaktinoma sporadik kökenlidir ancak herediter sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Herediter izole prolaktinoma ve diğer hipofiz adenomları tarif edilmiştir. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ile ilişkili olarak; MEN1'li hastaların %15 ila 60'ında hipofiz adenomu olabilir ve bunların çoğunluğu prolaktinomadır (111, 112).

2.3.2 Epidemiyoloji

Prolaktinomalar klinik olarak tanınan tüm hipofiz adenomlarının %40'ını oluşturur. Prolaktinomanın ortalama prevalansının erkeklerde yaklaşık 100.000'de 10, kadınlarda ise 100.000'de 30 olduğu tahmin edilmektedir; en yüksek prevalans 25 ila 34 yaş arası kadınlarda görülür. Prolaktinomalı hastalar arasında erkeklerin %60 kadarı makroprolaktinoma ile başvururken, kadınların %90'ı mikroprolaktinoma ile başvurmaktadır (90, 91, 113-115).

2.3.3 Patofizyoloji

Prolaktinomalar, hipofiz laktotroflarının monoklonal artışından kaynaklanır ve çoğunlukla benigndir, sıklıkla invazyon kanıtı olmaksızın keskin sınırlara sahiptir. Bazı prolaktinomalar çevredeki lokal yapıları invaze ederek agresif davranabilir ve genellikle daha yüksek mitotik aktiviteye sahiptirler ve daha hücrel ve pleomorfiktirler. Malign prolaktinoma denilebilmesi için uzak ekstrakraniyal tutulumun olması gerekir. Anterior hipofizin lateral kısımları prolaktinomanın en sık görüldüğü bölgelerdir.

Nadiren büyüme hormonu ve prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin veya tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin salgılayan, immünohistokimya ile tanınan mikst tümörler de görülebilir.

Mikroadenomlar (1 cm'den küçük) genellikle sella turcica ile sınırlıdır ve herhangi bir bası semptomuna neden olmaz ancak makroadenomlar (1 cm'den büyük) optik kiazma,

kavernöz sinüsler gibi komşu yapılara genişleyebilir ve görme alanı kusurları, kraniyal sinir palsi ve baş ağrıları gibi çeşitli bası semptomlarına neden olabilir. Mikroadenom belirtileri esas olarak yüksek prolaktin seviyelerine bağlıdır.

Prolaktin seviyeleri genellikle tümörün boyutuyla doğru orantılı olup, 1 cm'den küçük olanlar için 200 ng/mL'nin altında, 1 cm ila 2 cm olanlar için 200 ng/mL ila 1000 ng/mL ve 2 cm'den büyük olanlar için 1000 ng/mL'nin üzerindedir. Prolaktin seviyesi tümör boyutuyla eşleşmiyorsa, bu durum ya iyi diferansiye olmayan prolaktinoma ya da tümörde büyük bir kistik bileşenin varlığına bağlı olabilir.

Hipotalamusun dopamin yoluyla prolaktin salgılanması üzerinde baskın bir inhibitör etkisi vardır ve bu mekanizmayı bozan herhangi bir faktör hiperprolaktinemiye neden olur. Prolaktinoma dışındaki birçok fizyolojik ve patolojik durumda artan prolaktin sekresyonu görüldüğünden, hiperprolaktineminin çeşitli nedenlerini dikkate almak önemlidir (91, 116-120).

2.3.4 Anamnez ve fizik muayene

Prolaktinomalarda klinik, tümörün kitle etkisi veya hiperprolaktinemi nedeniyle ortaya çıkar.

Mikroprolaktinomalar (1 cm'den küçük) hiperprolaktinemi semptomlarıyla ortaya çıkabilir veya başka nedenlerle yapılan nörogörüntülemelerde insidental olarak tespit edilebilir. Makroprolaktinomalar ise çevre yapılar üzerinde kitlesel etkilerle ortaya çıkarlar. Kitle etkisine sekonder baş ağrıları, vizüel alan defisitleri, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma gibi görme değişiklikleri, özellikle invaziv tümörler ve pitüiter apopleksiye bağlı kranial sinir palsleri görülebilir. Nöbetler, hidrosefali ve tek taraflı ekzoftalmi nadir görülen bulgulardır. Pitüiter apopleksi hipofiz tümörüne spontan kanama nedeniyle tıbbi bir acildir ve şiddetli baş ağrıları, vizüel değişiklikler ve panhipopitüitarizm ile kendini gösterir.

Hiperprolaktinemiye sekonder kadınlarda oligomenore, amenore, infertilite, libido düşüklüğü ve galaktore; erkeklerde ise libido düşüklüğü, impotans, erektil disfonksiyon ve sekonder hipogonadizme bağlı oligospermi; çocuk ve ergenlerde ise büyüme durması, ergenlik gecikmesi ve primer amenore görülebilir. Osteopeni, anksiyete, depresyon,

yorgunluk ve emosyonel instabilite gibi diğer özellikler her iki cinsiyette de görülebilir. Prolaktinomaların yaklaşık %10'u büyüme hormonu salgılıyor olabilir ve bu hastalarda gigantizm/akromegali görülebilir (87, 89, 91, 121-129)

Tablo 2.6. Yüksek prolaktinin semptom ve bulguları (87, 128)	
Kadın	Erkek
Galaktore: Hiperprolaktinemisi olan kadınların çoğunda galaktore olmayabilir	Eretil disfonksiyon
Düşük kemik kütlesi	Galaktore: nadir
Menstrüel bozukluklar: Oligomenore, amenore, menoraji veya infertilite	Düşük kemik kütlesi
	Hipogonadotropik hipogonadizm: Libido düşüklüğü, impotans, infertilite, oligospermi veya jinekomasti

Tablo 2.7. Kitle etkisinin neden olduğu semptom ve bulgular (87)
Baş ağrısı
Görme alanı kusuru
Eksternal oftalmoplejik

2.3.5 Klinik yaklaşım

Klinisyen, şüpheli hiperprolaktineminin değerlendirmesine serum prolaktin düzeyi ile, ideal olarak sabah ortasında alınan bir numuneyle başlar. Prolaktinin zirve seviyesi genellikle sabah 4 ile sabah 7 arasındadır.

Hiperprolaktineminin fizyolojik ve farmakolojik nedenleri ekarte edildikten sonra hipotalamus-hipofiz nöroradyolojisi ile prolaktinoma tanısı konulabilir. Prolaktinoma dışı sebepleri ekarte etmek ve herhangi bir vizüel alan defisitini, galaktoreyi, büyüme değişikliklerini, hipopituitarizmi, menstrüel düzensizlikleri, impotansı ve infertiliteyi belirlemek için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene gereklidir.

Hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleri arasında gebelik, emziren kadınlarda meme uyarımı ve stres yer alır. Patolojik nedenler hipotalamus, hipofiz hastalıkları ve dopamin agonisti ilaçlar olarak sıralanabilir. Hipotalamik hastalıklara kraniofarenjiyomlar, menenjiyom, disgerminom, non-sekretuar hipofiz adenomu, sarkoidoz, histiyositoz X ve kranial ışınlama; hipofiz hastalıklarına prolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı, boş

Sella sendromu ve lenfositik hipofizit; dopamin agonisti ilaçlara ise antipsikotikler, trisiklik antidepressanlar, SSRI, metoklopramid, domperidon ve proklorperazin gibi antiemetikler, verapamil ve alfa-metildopa gibi antihipertansifler, morfin ve metadon gibi opioid analjezikler örnek verilebilir. Hipotiroidizm de hiperprolaktinemi nedenleri arasındadır. Etiyoloji aydınlatılamıyor ise idiyopatik hiperprolaktinemiden bahsedilir (41, 43, 73, 130-132).

2.3.6 Tanı

2.3.6.1 Laboratuvar

Test serum prolaktin düzeyi ile başlar. Prolaktin düzeyi yüksekse kapsamlı bir metabolik panel, TSH ve gebelik testi (doğurganlık çağındaki kadınlar için) yapılmalıdır. Kortizol, ACTH, IGF-1, LH, FSH ve testosteron/estradiol dahil olmak üzere diğer hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi, herhangi bir hipopituitarizm veya birlikte salgılayan tümörleri ekartasyon için yaş ve cinsiyete göre yapılmalıdır.

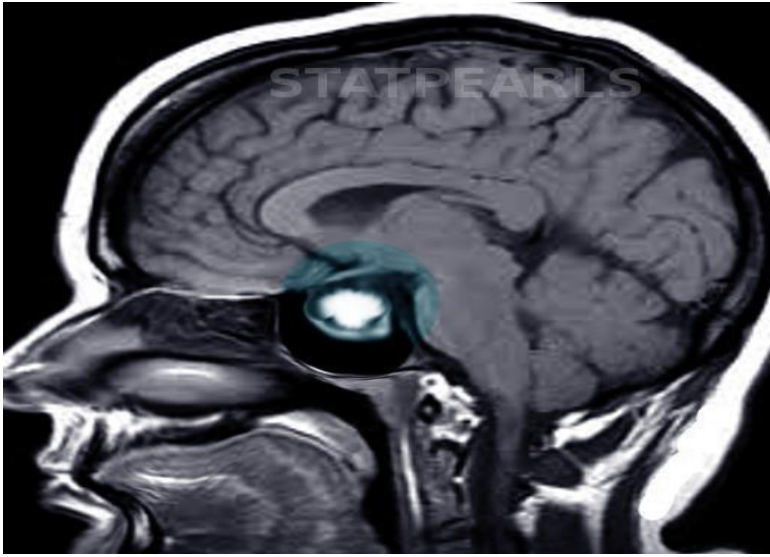
Hastalarda prolaktin düzeyleri çok yüksek olabilir ancak ölçüldüğünde "**Kanca etkisi**" adı verilen bir olgu nedeniyle hatalı şekilde düşük olarak rapor edilebilirler. Şüphe durumunda serum örneğinin seri dilüsyonu ve prolaktin düzeylerinin yeniden ölçülmesi yararlı olacaktır.

Gerçek prolaktin düzeyi düşük olmasına rağmen ölçülen prolaktinin yüksek çıkabileceği bir diğer durum ise hastaların **makroprolaktin** adı verilen prolaktin molekül ağırlığının daha yüksek olmasıdır. Asemptomatik hiperprolaktinemide makroprolaktin düzeylerine bakılmalıdır. Laboratuvar, prolaktin için immünojenik testten önce makroprolaktini çöktürmek için serumu polietilen glikol ile ön işleme tabi tutabilir (87, 89, 133-139).

Tablo 2.8. Hiperprolaktinemde laboratuvar testleri (87, 89, 136-138)
Serum prolaktin düzeyi
Tiroid fonksiyon testleri
Böbrek fonksiyon testleri
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Luteinize edici hormon (LH)
Folikül uyarıcı hormon (FSH)
Testosteron / estradiol
Gebelik testi

2.3.6.2 Görüntüleme

BT taraması kitleyi gösterebilir, ancak gadolinyumlu MRG, hipotalamus-hipofiz bölgesinin anatomisini en iyi tanımladığı için hiperprolaktineminin değerlendirilmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Optik kiazmaya bitişik veya ona baskı yapan tümörleri olan tüm hastalar, görme alanı testine yönlendirilmelidir (87, 89, 91, 139).



Şekil 2.3. MRG’de prolaktinoma. *Prolactinoma MRI. Image courtesy S Bhimji MD, 2023’ten alınmıştır (140).*

2.3.7 Tedavi ve yönetim

Non-semptomatik insidental makroprolaktinomalar, periyodik laboratuvar izlemi ve görüntüleme ile gözlemlenebilir.

Makroprolaktinoma veya semptomatik mikroadenom, dopamin agonisti tedavisi ile tedavi edilmelidir. Tedavinin hedefleri tümörün küçültülmesi, herhangi bir kusur varsa

görme alanlarının onarılması, galaktorenin tersine çevrilmesi ve fertilitenin veya anormal cinsel işlevin yeniden sağlanması olacaktır. Kabergolin, prolaktin düzeyini normalleştirme ve tümör küçültme sıklığının daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir. Makroprolaktinomanın neden olduğu amenore, dopamin agonistleri olmadan fertilitate istenmiyorsa oral kontraseptiflerle tedavi edilebilir.

Çoğu prolaktinoma, yalnızca dirençli vakalara yönelik cerrahi ve radyoterapi ile medikal tedaviyle yönetilir.

2.3.7.1 Medikal tedavi

Diğer hipofiz tümörlerinden farklı olarak prolaktinomalarda tercih edilen tedavi ilaç tedavisidir. Tek semptom amenore ve/veya osteoporoz ise tek başına oral kontraseptifler verilebilir. Prolaktinomaların spesifik tedavisi dopamin agonistlerinden biridir.

Kabergolin ve bromokriptin yaygın olarak kullanılan iki dopamin agonistidir. Dopamin agonistleri, prolaktin ve laktotrof hücre çoğalmasının sentezini ve salınmasını inhibe ederek tümörün küçülmesine neden olur. Bulantı ve baş dönmesine neden olabilirler.

En az iki yıllık tedaviden sonra prolaktin düzeyi normalse ve tümör MR'da görülemiyorsa, dopamin agonisti tedavisi azaltılarak durdurulmalıdır.

Tedaviye yetersiz yanıt veren ve doğurganlık istemeyen kadınlar için östrojen replasmanı bir seçenektir. Tedaviye yetersiz yanıt veren bir erkek için, testosteron tedavisi (doğurganlık istenmiyorsa) veya insan koryonik gonadotropin (doğurganlık isteniyorsa) başlatılmalıdır.

2.3.7.2 Cerrahi tedavi

Aşağıdaki nedenlerden dolayı ameliyat endike ise endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi tercih edilen cerrahi seçenektir:

-Birkaç ay maksimum dozdan sonra prolaktin düzeyini düşürmeye ve tümör boyutunu küçültmeye yönelik başarısız medikal tedavi

-Büyük prolaktinoması (3 cm'den fazla) olan bir kadının, kitlenin gebelik esnasında

büyüme ihtimaline rağmen gebe kalmak istemesi

-Post operatif rezidüel tümörler ve kabergolin tedavisine direnç durumunda gama knife stereotaktik radyocerrahi tedavisi düşünülmelidir (3, 96, 140-155).

2.3.8 Ayırıcı tanı

Prolaktinomaların ayırıcı tanısında gebelik, hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, meme uyarımı ve diğer hipofiz tümörleri akla gelmelidir (91).

Tablo 2.9. Hiperprolaktineminin ayırıcı tanısı (87)
Siroz
Dopamin antagonisti ilaçlar
Hipotalamik hastalık
İdiyopatik hiperprolaktinemi
Hipofiz tümörleri
Gebelik
Santral hipotiroidizm
Prolaktinoma
Böbrek yetmezliği

2.3.9 Komplikasyonlar

Prolaktinomanın komplikasyonları arasında görme bozukluklarına, kranial sinir palsine veya pituiter apopleksiye yol açan kitle etkisi, infertilite, osteoporoz ve nöbetler yer alır. Cerrahi ile ilgili komplikasyonlar görme kaybı, BOS sızıntısı ve perminant hipopitüitarizmi içerir (91).

Tablo 2.10. Hiperprolaktineminin komplikasyonları (102)
Görme bozukluklarına, kranial sinir palsine ve pituiter apopleksiye yol açan kitle etkisi
İnfertilite
Osteoporoz
Körlük
BOS sızıntısı ve hipopitüitarizm
Hipogonadizm

2.3.10 Prognoz

Mikroprolaktinomalı hastaların çoğunun prognozu iyidir ve tedaviyle prolaktin düzeyleri normale döner. Bu hastalar uzun süre medikal tedavi ile tedavi edilebilir. Hipofiz

cerrahisinin başarısı aynı zamanda tümörün büyüklüğüne, serum prolaktin düzeyine ve beyin cerrahının deneyimine de bağlıdır. Hipofiz cerrahisinin başarı oranı tümör büyüklüğü ve prolaktin düzeyi ile ters orantılıdır. Mikroprolaktinoma cerrahisinin başarı oranı yüksek olmasına rağmen hiperprolaktineminin nüksü nispeten yüksektir, başlangıçta iyileştiği düşünülen hastalarda bu oran yaklaşık %17'dir. Makroprolaktinoma durumunda hastaların yaklaşık %50'si post-operatif remisyonudadır. İnvazif tümörlerde tam rezeksiyon mümkün olmayabilir ve hastaların yalnızca %32'sinde prolaktin normale döner ve nüks oranı yaklaşık %19'dur. Makroprolaktinomalar zamanla büyüyebilir ve daha agresif tedavi gerektirebilir. Makroprolaktinomaların büyüme hızı önceden tahmin edilemez ve hastanın yakından takip edilmesi gerekir. Tıbbi tedaviyi azaltma kararı sağlam bir muhakeme gerektirir çünkü tedavi gerekmeden tümör büyüyebilir (87, 135, 136, 156-160).

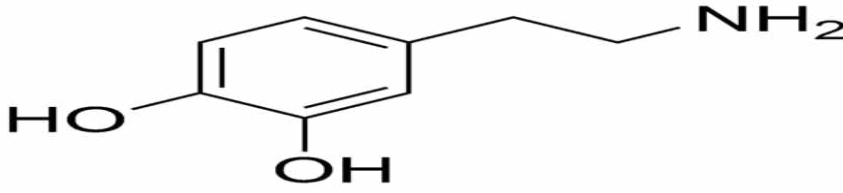
2.3.11 Diğer önemli hususlar

Genellikle gebelikte hipofiz laktotroflarının hiperplazisi vardır ve prolaktin seviyeleri artar. Prolaktinomaların boyutları gebelik sırasında artar ve bilinen makroadenoması olan hastalarda gebelikten önce cerrahi düşünülebilir veya medikal tedavi görenler periyodik görme alanı testleri ile dikkatle izlenmelidir. Bromokriptin gebelikte en geniş güvenlik veri tabanına sahiptir ve gebelik sırasında tercih edilen ilaçtır.

Pitüiter apopleksi, hipofiz adenomu/prolaktinomasında spontan kanama olduğunda ve hastalarda ani başlangıçlı baş ağrıları ve görme değişiklikleriyle başvurduğunda ortaya çıkan endokrin bir acil durumdur. Yukarıdaki semptomları gösteren, bilinen prolaktinoma/hipofiz adenomu olan herhangi bir hastanın acil bir MR ve beyin cerrahisi/endokrin değerlendirmesine ihtiyacı olacaktır.

Prolaktinoma tanısı konulduktan sonra, yüksek morbiditeyi önlemede hasta eğitimi çok önemlidir. Tüm hastalar yakından takip edilmeli ve hastalar prolaktinomanın belirtileri ve ne zaman yardım almaları gerektiği konusunda eğitilmelidir. Tıbbi tedaviyi azaltma veya geri çekme kararı verilirse, büyümenin yeniden ortaya çıkıp çıkmadığını izlemek için hasta periyodik olarak görüntüleme çalışmalarına tabi tutulmalıdır. Eczacı hastayı prolaktinomaların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bunların yan etkileri konusunda eğitmelidir. Son olarak onkoloji hemşiresi hastayı büyük lezyonlar için radyoterapi olasılığı ve hipopituitarizm olasılığı konusunda eğitmelidir (158-160).

2.4 Dopamin Agonistleri



Şekil 2.4. Dopaminin kimyasal yapısı. <https://pediaa.com/difference-between-dopamine-and-endorphins>'ten alınmıştır (161).

Dopamin, gönüllü hareketi, ödül ve bağımlılık davranışlarını, mani ve depresyon gibi ruh hallerini, bilişi, hafızayı, öğrenmeyi, uykuyu ve yiyecek alımını regüle eden önemli bir nörotransmitterdir. Dopamin ayrıca hipofiz bezinden prolaktin sentezini ve salgılanmasını da engeller. Periferik dokuda dopamin, kardiyovasküler sistem, böbrek, pankreas ve gastrointestinal sistemin fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Dopamin agonistleri ve antagonistleri bu nedenle önemli farmakoterapötik ajanlardır. Parkinson hastalığında, huzursuz bacak sendromunda, antipsikotik ajanların yan etkilerini tedavi etmede, tip 2 diabetes mellitusta ve hipertansif acillerde kullanım endikasyonları vardır. Major depresyon tedavisinde de endikasyon dışı olarak kullanılırlar. Dopamin agonistlerinin kullanımı dürtü kontrol bozuklukları ve dopamin agonisti yoksunluk sendromu (DAWS) ile ilişkilidir (31, 55, 126, 131, 162-181).

Bu ajanlar aynı zamanda hiperprolaktinemi için de birinci basamak tedavidir ve hipofiz tümörüne sekonder hipogonadizm ve infertilite gibi ilişkili endokrin anormalliklerinde dopamin D2 reseptör agonistleri olan bromokriptin ve kabergolin tavsiye edilir. Radyasyon tedavisi ve cerrahi, ilaca intoleransı olan hastalar için ayrılmıştır (31, 55, 131, 168, 180, 181).

Dopamin agonistleri, dopamin reseptörlerine bağlanan ve hücrel sinyal yollarını aktive eden kimyasal ajanlardır. Dopamin reseptörleri farmakolojik, biyokimyasal ve genetik özelliklerine göre iki aileye ayrılır: D1 benzeri dopamin reseptör ailesi D1 ve D5 reseptörlerini içerirken D2 benzeri dopamin reseptör ailesi D2, D3 ve D4 reseptörlerini içerir. Tüm dopamin reseptörleri G proteinlerine bağlanır. D1 ve D5 reseptörleri, G proteinlerinin Gs ailesine bağlanır ve dolayısıyla bu reseptörlere yapılan bir agonist

bağlanması, adenilil siklazı aktive eder ve dolayısıyla cAMP sentezini uyarır. D2, D3 ve D4 reseptörleri, G proteinlerinin Gi/o ailesine bağlanır ve agonistler, adenilil siklazı ve dolayısıyla cAMP sentezini inhibe eder. Artan hücre içi cAMP, 32-kDa dopamin ve cAMP ile düzenlenen fosfoprotein (DARPP-32), iyonotropik glutamat reseptörü ve GABA reseptörleri dahil birçok aşağı yöndeki protein hedefini fosforile eden protein kinaz A'yı aktive eder. DARPP-32, protein fosfataz 1'i inhibe ettiğinden, bu fosfoprotein, fosforilasyon durumunu ve dolayısıyla çeşitli protein kinaz A hedef proteinlerinin aktivitesini ve nöronal aktiviteyi regüle eder. D1-D2 reseptör dimerleri ve D5 reseptörleri, fosfolipaz C'yi aktive eden ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını artıran Gq G protein ailesine bağlanır. DA'ların ayrıca G proteininden bağımsız mekanizmalar yoluyla da etki gösterdiği keşfedilmiştir.

Beyinde dört ana dopaminerjik yol mevcuttur: nigrostriatal, mezolimbik, mezokortikal ve tüberoinfundibular yollar. Prolaktin sentezi ve salgılanması, hipotalamustan kaynaklanan ve hipofiz bezine (tüberoinfundibular yol) doğru uzanan dopaminerjik nöronlar tarafından düzenlenir (182-184).

CAB ve BRC arasındaki farklara değinilecek olursa; CAB'de D2 reseptör afinitesi daha fazla iken BRC'de ayrıca D1 reseptör antagonizması vardır. CAB, BRC'den daha etkili ve daha uzun yarı ömürlüdür. Ayrıca daha iyi tolere edilir ve daha az yan etkiye sahiptir.

Hiperprolaktinemiye tedavi etmek için bromokriptinin başlangıç oral dozunun 1,25 ila 2,5 mg/gün olması önerilir. Doz, 2,5 ila 15 mg/gün olağan idame dozu aralığına kadar kademeli olarak 2,5 mg/gün/her 2 ila 7 günde bir artırılarak titre edilebilir.

Kabergolin oral olarak uygulanır ve haftada iki kez 0,25 mg dozunda başlatılır. Doz çok yavaş bir şekilde haftada iki kez 0,25 mg artırılabilir ve en az dört haftada bir ayarlanabilir. Yaşlılarda kabergolinin yarı ömrü 63 ila 69 saattir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra alındığında, gastrointestinal intoleransta azalma ve tolere edilebilirlikte artış olabilir.

Bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve kardiyak aritmi, dopamin agonistlerinin en sık görülen yan etkileridir. Bu yan etkiler çoğunlukla doza bağımlıdır. Ortostatik hipotansiyon riskini azaltmak için bu ilaçlara düşük dozda başlanması tavsiye edilir. Dopamin agonisti kullanımı, tıbbi öyküsünde hipertansiyon, kardiyovasküler,

böbrek ve karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmasını gerektirir. Ergot dopamin agonistlerinin kullanımı, fibrotik bozukluk riskinin artmasıyla ilişkilidir. Uzun süreli bromokriptin ve kabergolin tedavisinde pulmoner fibrozis, plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma meydana gelebilir. Kabergolin ve pergolid kalp kapak yetersizliği vakalarında artışla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle pergolid artık kullanılmamaktadır (185).

2.5 Prolaktin ve Dopamin Agonistlerinin Metabolik Etkileri

Prolaktin, üreme fizyolojisindeki rolüyle iyi bilinen bir polipeptit hormonudur. Son çalışmalar nörohormonal iştah düzenlemesi ve metabolizmasındaki rolünü vurgulamaktadır. Yüksek prolaktin seviyeleri, kötüleşen metabolik hastalıklarla geniş ölçüde ilişkilidir ancak düşük prolaktin seviyelerinin de metabolik olarak olumsuz olabileceği görülmektedir (186).

Daha önce prolaktinin yalnızca anterior hipofizdeki laktotroflar tarafından üretildiği düşünülüyordu ancak son literatür prolaktinin aynı zamanda santral sinir sistemi (SSS), yağ dokusu, immün sistem, uterus, meme bezleri ve prostat bezi tarafından da üretildiğini göstermektedir. Neredeyse tüm organlarda prolaktin reseptörlerinin varlığı, prolaktinin üremedeki rolünün çok ötesinde kompleks sistemik etkilerini akla getirir ve onu otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan benzersiz bir dolaşım hormonu olarak yeniden sınıflandırır (14, 40).

Gebelik ve emzirme döneminde prolaktin sistemik sinyalizasyonda önemli bir rol oynar. Gebeliğin artan metabolik taleplerini karşılamaya yardımcı olan anne adaptasyonlarına yol açar. Yüksek prolaktin seviyeleri gıda alımını, kilo alımını, leptin direncini ve gebelikte görülen, glukozun gelişmekte olan fetüse yönlendirilmesine izin veren insülin direnci durumunu indükler. Prolaktinin bu metabolik etkileri, anne-fetüs ünitesinin metabolik homeostazisini sürdürmek için çok önemlidir (2, 11, 187-191).

Prolaktinin gebelik dışı dönemde de metabolizma üzerinde etkileri vardır. Nedeni ne olursa olsun hiperprolaktinemi; obezite, insülin direnci, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve endotel disfonksiyonu dahil olmak üzere yaygın metabolik değişikliklerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (187, 192-194).

Hiperprolaktinemi ve infertilitenin patofizyolojisi komplekstir; doğurganlığın ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayan nöropeptitlerde önemli bir geçiş (cross-over)

vardır. Kadınlarda yüksek prolaktin düzeylerinin, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını ve ovulasyonu indüklemek için gerekli olan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını inhibe ederek infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. GnRH'nin pulsatil salınımı, Kisspeptin adı verilen bir nöropeptid tarafından uyarılır. Kisspeptin, hipotalamustaki kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin nöronları (KNDy) tarafından salgılanır. KNDy nöronları prolaktin reseptörlerini eksprese eder ve hiperprolaktinemi, Kisspeptin sekresyonunda bir azalmaya neden olur, dolayısıyla pulsatil GnRH salınımı azalır. Kisspeptinin hiperprolaktinemisinin neden olduğu infertilitesi olan hastalarda terapötik rolü yakın zamanda araştırılmıştır. Kisspeptin, GnRH sekresyonunu uyarmak ve over fonksiyonunu düzeltmek için kullanılabilir. Kisspeptin ayrıca hem direkt olarak beyindeki, pankreastaki ve yağ dokusundaki reseptörler yoluyla hem de indirekt olarak GnRH üreme eksenini yoluyla metabolik etkiler gösterir. Kisspeptin sentezi ve salınımı metabolik faktörler tarafından düzenlenir, öyle ki yalnızca enerji fazlası durumlarında üremeyi sürdürmek için salgılanır. Çeşitli hayvan çalışmaları, Kisspeptinin insülin sekresyonunun ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayabileceği teorisini desteklemektedir; bu da Kisspeptinin bu metabolik bozuklukların tedavisinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (43, 96, 195-202).

2.5.1 Prolaktinin metabolik etkileri

2.5.1.1 Nörohormonal iştah düzenlenmesi

Prolaktin, iştah ve tokluğun nörolojik düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hipotalamusun arkuat nukleusu ve özellikle anorektik pro-opiomelanokortin (POMC), oreksijenik nöropeptid Y (NYP) ve agouti ile ilişkili peptid nöronları (AgRP), iştahın düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Arkuat nukleus, metabolik homeostazı korumak için dolaşımdaki besinlerden ve leptin ve insülin gibi hormonlardan gelen sinyalleri entegre eder. Leptin, vücuttaki adipositlerin hem boyutu hem de miktarıyla doğru orantılı olarak salgılanan bir adipokindir; arkuat nukleustaki NYP ve AgRP nöronlarını inhibe ederek iştahı bastırır. Prolaktin, hipotalamik iştah yolunu farklı şekillerde etkileyebilir. Moleküler mekanizma anlaşılması zor olmasına rağmen, prolaktin, leptin insentivitesine neden olarak arkuat nukleusu indirekt olarak etkileyebilir. Kronik olarak yüksek prolaktin, hiperfaji ve kilo alımıyla sonuçlanan psödo-gebelik tablosu yaratabilir. Ayrıca relatif dopamin eksikliği ile SSS dopaminerjik tonunun bozulması hiperfajiye yol açabilir. Yukarıda açıklandığı gibi prolaktin, dopamin salınımını artırarak kendi kendini düzenler. Yüksek prolaktin

durumlarında, santral dopaminerjik nöronlar prolaktine dirençli hale gelir, bu da kilo alımına ve insülin direncine katkıda bulunur. Bu nedenle prolaktinin, leptin direnci yoluyla yeme davranışları üzerindeki potansiyel etkisine ek olarak, prolaktin, dopaminerjik tonu azaltarak hiperfajiyi daha da indükleyebilir. Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda düşük hipotalamik dopaminerjik ton vardır ve bu da uygunsuz prolaktin ve LH sekresyonuna yol açar. İronik bir şekilde, bu hastalık durumunda yüksek prolaktin seviyeleri iyileşmiş metabolik profillerle ilişkilendirilebilir ancak PKOS ile ilişkili hiperprolaktinemi ayrı bir araştırma konusudur (2, 25, 187, 192, 203-215).

2.5.1.2 Yağ dokusu

Fizyolojik düzeylerde (erkek 2-18 ng/mL, kadın 2-30 ng/mL) prolaktin, adipogenez ve adiposit diferasyonunun sürdürülmesinde önemlidir. Prolaktin, insan adipositleri tarafından salgılanır ve lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına neden olan ve lipolizi inhibe eden otokrin etkilere sahiptir. Kök ve ark. obez kadınların, sağlıklı kilolu kontrollere kıyasla daha yüksek prolaktin salgısına sahip olduğunu göstermiştir. Obez kadınlarda spontan prolaktin salınımının, hem vücut kitle indeksi (VKİ) hem de muhtemelen D2 aktivitesinin azalmasıyla bağlantılı iç organ adipozitesiyle orantılı olarak arttığını bulmuşlardır. Önemli ölçüde yüksek prolaktin düzeylerinin kilo alımı, obezite ve genel metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu kabul edilirken, prolaktinin metabolik etkileri fizyolojik bir aralıkta bile değişiklik göstermektedir. Liu ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, hastaları metabolik olarak sağlıklı obez (yani normal trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kan basıncı ve açlık kan şekeriyle birlikte VKİ ≥ 30), metabolik olarak sağlıklı obez (yani anormal trigliseritler, HDL, kan basıncı veya açlık kan şekeri ile birlikte VKİ ≥ 30) ve kontroller olarak kategorize etmiştir. Metabolik açıdan sağlıklı obez hastaların, metabolik olarak sağlıklı obez hastalara (14,4 ng/mL) ve kontrollere (12,4 ng/mL) kıyasla, hala fizyolojik olsa da prolaktin düzeylerinin (19,9 ng/mL) biraz daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, normal prolaktin düzeylerinin, obez durumda enerji metabolizmasını destekleyen düzenleyici bir mekanizma görevi görebileceğini düşündürmektedir.

Prolaktin aynı zamanda yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan adiponektin üzerindeki etkisi yoluyla da metabolizmada rol oynar. Düşük adiponektin seviyeleri insülin direnci, obezite ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Gebelik sırasında adiponektin üzerine yapılan bir çalışma, prolaktinin muhtemelen annedeki adiponektini inhibe ettiğini, dolayısıyla

gebeliğin yeni homeostatik ayar noktası karakteristiğine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir. Gebelik olmayan durumda adiponektinin aynı rolünü gösteren kesin çalışmalar olmamasına rağmen, hayvan çalışmaları adiponektin salgısının prolaktin tarafından farelerde in vivo ve insan yağ dokusunda in vitro olarak önemli ölçüde inhibe edildiğini göstermiştir (6, 18, 28, 187, 192, 216-222).

2.5.1.3 Pankreas

Prolaktin, pankreas üzerinde direkt etki yoluyla beta hücre büyümesini ve insülin direncini modüle etme görevi görür. Fetal yaşamda prolaktin, pankreas adacık hücresi gelişiminde önemlidir. Prolaktin reseptörü eksikliği olan farelerin beta hücre kütlesini azalttığı ve insülin içeriğini azalttığı gösterilmiştir; bu da prolaktinin embriyogenez ve gebelik sırasında beta hücrelerinin gelişiminde anahtar rol oynadığını ima etmektedir. Dopaminin prolaktini düzenlemedeki rolüne ek olarak dopamin, prolaktinden tamamen bağımsız çeşitli mekanizmalar yoluyla glukoz homeostazisini etkiler. Pankreasta bulunan dopamin reseptörleri (D2 ve D3) insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve kilo alımıyla sonuçlanabilir. Aslında tip 2 diyabetli hastalarda kullanımı FDA onaylı olan bromokriptin, insülin duyarlılığını artıran ve glikojen oluşumunu azaltan bir dopamin agonistidir. Bromokriptin, hemoglobin A1C'yi %0,4-0,8 oranında azaltmada, hiperlipidemi ve obeziteyi iyileştirmede etkilidir, böylece kardiyovasküler riski %40'a kadar azaltır.

Prolaktin konsantrasyonu, prolaktin ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi etkiler. Wagner ve ark. 18-80 yaşları arasındaki katılımcılarla yapılan çalışmada, 29 yaşın üzerindeki yüksek prolaktin düzeylerinin insülin duyarlılığı ve düşük glukoz düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu ilişkinin SSS'deki dopaminerjik tondaki farklılıklara ve bunun periferik metabolizma üzerindeki etkisine bağlı olabileceği varsayılmaktadır. Nedenselliği tahmin etmek zor olsa ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulsa da bu, prolaktin ve insülin duyarlılığı arasında yaşa bağlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Park ve ark. diyabetik farelerde beta hücre artışının hem düşük ($25 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/12 saat) hem de yüksek ($250 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı/12 saat) doz prolaktin enjeksiyonları ile uyarıldığını bulunmuştur. Deney periyodunun sonunda, düşük dozda prolaktin enjeksiyonu alan farelerin ortalama prolaktin seviyesi $43,8 \pm 4,2 \text{ ng/mL}$ idi ve hepatik insülin duyarlılığında ve insülin sekresyonunda iyileşme görülmüştü. Buna karşılık, yüksek prolaktin dozları alan farelerin ortalama prolaktin seviyesi $205,3 \pm 6,8 \text{ ng/mm}$ idi ve insülin

direnci artmış ve glukoz toleransı bozulmuştur. Prolaktin düşürücü ilaçlarla yani dopamin agonistleriyle tedavinin çeşitli metabolik parametreler üzerindeki etkisi ileri bir başlıkta incelenmiştir (2, 223-233).

2.5.1.4 Karaciğer

Fizyolojik düzeyde prolaktinin karaciğerde koruyucu bir rolü olabilir. Prolaktin reseptörleri karaciğerde yaygın olarak eksprese edilir. Prolaktin, trigliserit birikimini azaltarak hepatik steatozu önlemek için bu reseptörler üzerinde etki gösterir. CD36 yağ asidi taşıyıcısı, hepatik steatozun patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Artan hepatik prolaktin reseptör ekspresyonu, azalan CD36 gen ekspresyonu ile ilişkilidir, dolayısıyla hepatik steatoz gelişimine karşı koruma sağlar. Zhang ve diğerleri, NAFLD'li hastalarda prolaktin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuştur. Ayrıca şiddetli hepatik steatozu olan hastalarda hafif ila orta şiddette hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında prolaktin düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu, hipofiz adenomlarına sekonder patolojik hiperprolaktinemide geçerli değildir. Prolaktin seviyesi ciddi oranda yüksek olan bu hastalarda hormonun koruyucu etkisi ortadan kalkar. Hastalarda hepatik steatoz gelişimini destekleyen artan trigliserit ve lipid damlacık birikimi gelişebilir. Bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Hepatik steatozdaki rolüne ek olarak prolaktinin insülin duyarlılığını da etkilediği gösterilmiştir. Prolaktin, sinyal dönüştürücüyü ve transkripsiyon 5 (STAT5) fosforilasyonunun aktivatörünü indükleyerek hepatik insülin duyarlılığını artırır. Prolaktin reseptörü ekspresyonu hem in vitro hem de in vivo olarak insüline duyarlı durumlarda artar ve insüline dirençli durumlarda azalır. Önerilen bu mekanizmayı destekleyerek, hepatik prolaktin reseptörü olmayan farelerin bozulmuş glukoz toleransı ve kötüleşen insülin direnci sergiledikleri gösterilmiştir (187, 234-237).

2.5.1.5 İnce bağırsak

Klasik olarak metabolik bir organ olarak kabul edilmese de ince bağırsak, besin emilimi için gereklidir ve bu nedenle kilo alımını ve metabolizmayı etkileyebilir. Gebelik ve emzirme döneminde prolaktinin ince bağırsağın epitel hücrelerinde eksprese edilen reseptörler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Kemirgenlerde yapılan bir çalışma, prolaktinin hem villusun yüksekliğini hem de ince bağırsağın uzunluğunu artırarak, maksimum besin emilimine izin vererek ince bağırsak yüzey alanının artmasına neden

olduğunu göstermiştir. Bu zorlayıcı bir teori olmasına rağmen, bu konuyla ilgili çalışmalar çelişkilidir. İlginç bir şekilde, prolaktinin bağırsak mukozası üzerindeki etkisinin, sıçanlarda in vivo ve insan dokusunda in vitro olarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırdığı özellikle gösterilmiştir, bu da gebelik ve emzirmenin taleplerini daha da destekler. Prolaktinin üreme bağlamı dışında ince bağırsak üzerindeki etkisi üzerine çok az araştırma yapılmıştır (238-241).

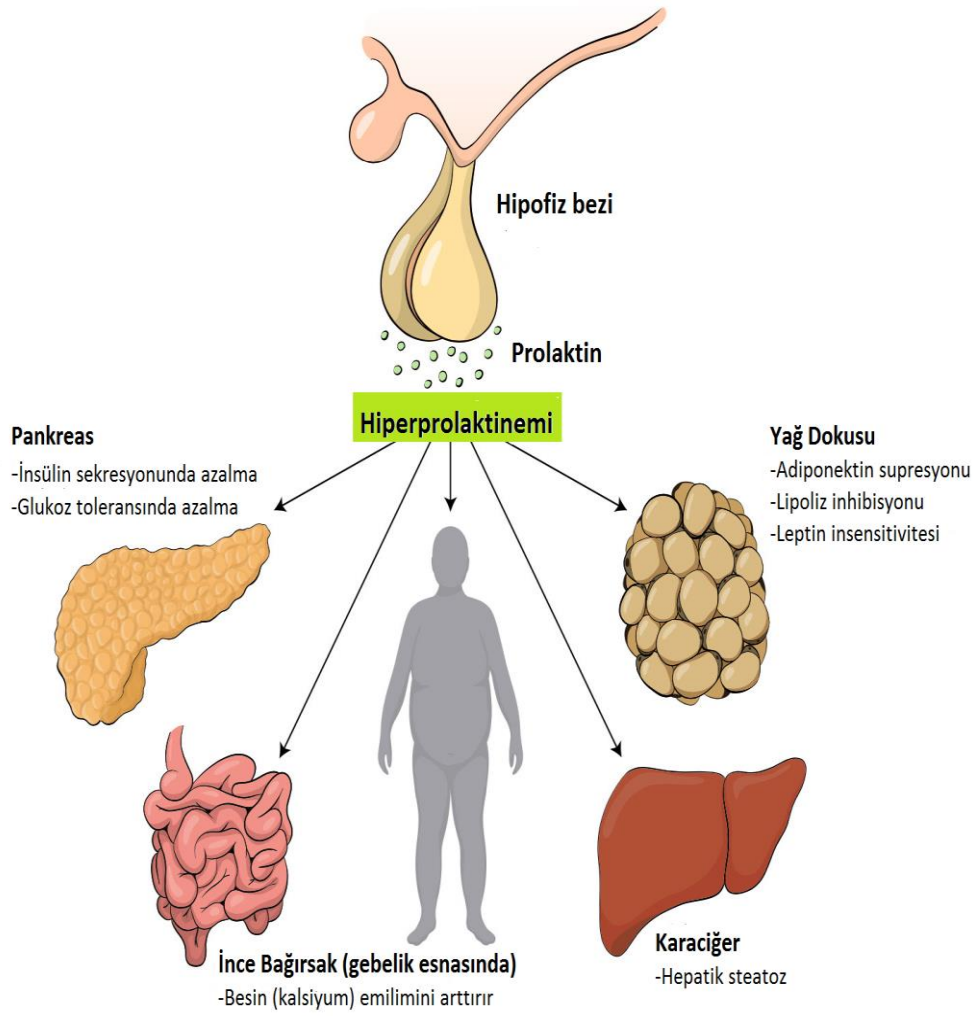
2.5.2 Hiperprolaktinemili hastalarda dopamin agonistlerinin metabolik etkileri

Hiperprolaktinemisinin metabolik olarak zararlı etkilere neden olduğu iyi bilinmektedir. Dopamin agonistleri bromokriptin (BRC) ve kabergolin (CAB) genellikle ilk basamaktır ancak bazı hastalarda hiperprolaktinemilerini kontrol altına almak için hipofiz cerrahisi ve nadiren radyasyon tedavisi gerekir. 2002'den 2021'e kadar VKİ, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) dahil olmak üzere metabolik parametrelerdeki değişiklikleri inceleyen 17 çalışma incelenmiştir. Ortalama örneklem büyüklüğü 28 idi ve incelenen çalışmaların 11'i prospektifti. Tüm çalışmalarda hastaların başlangıçtaki ortalama yaşı 35,1 idi. İncelenen hastaların yaklaşık %51'i kadındı ve tümörlerin %43'ü makroprolaktinoma idi. 17 çalışmanın tamamında tedavi olarak bir dopamin agonisti kullanılmıştı (10'unda yalnızca CAB, 6'sında BRC veya CAB, 2'sinde yalnızca BRC kullanılmıştır) ve bu çalışmaların 2'sinde tıbbi tedaviye ek olarak hipofiz cerrahisi yapılmıştı. Tıbbi tedaviye ek olarak cerrahinin kullanıldığı 2 çalışma ile yalnızca tıbbi tedavinin kullanıldığı çalışmalar arasında kayda değer bir fark görülmemiştir, bu da sonuçların tedavi yönteminden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Prolaktin düzeylerinin metabolik homeostazı sürdürmesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İncelenen 17 çalışmadan 15'i, yüksek prolaktin tedavisinin VKİ üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan 8'i, ortalama 14,4 aylık tedaviden sonra VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p<0.05$) (tedavi öncesi ortalama 27,2, tedavi sonrası ortalama 25,5, ortalama 1,92 düşüş) bulmuş, 7 çalışma ise anlamsız bulmuştur. LDL değerlerini bildiren 16 çalışmadan 12'sinde ortalama 12 aylık müdahaleden sonra LDL'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) bulunmuştur (tedavi öncesi ortalama 121,2 mg/dL ve tedavi sonrası 100,8 mg/dL, ortalama düşüş 20,4 mg/dL), 4 çalışmada ise anlamlılığa ulaşmamıştır. Pala ve ark. lipit parametrelerindeki iyileşmenin kilo kaybı veya VKİ ile ilişkili olmadığını bulmuştur, bu da dopamin agonistlerinin kilodan bağımsız olarak

lipitler üzerinde direkt bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde Auriemma ve ark. 60 aylık CAB tedavisinden sonra kilonun, bel çevresinin ve VKİ'nin önemli ölçüde azaldığını bulmuştur. Metabolik sendromun prevalansının daha kısa bir zaman diliminde (12 ay) azaldığı görülmektedir, bu da yine metabolik sendromun en azından bir şekilde kilo kaybından bağımsız olduğu fikrini desteklemektedir. Prolaktin lipit metabolizmasında yer almasına rağmen, yağ dokusunda D2 reseptörleri de mevcuttur, bu da dopamin için bağımsız bir düzenleyici rol olduğunu göstermektedir. Ciresi ve ark. başlangıçta veya 12 aylık takipte prolaktin düzeyleri ile metabolik parametreler arasında hiçbir ilişki bulamamıştır. Prolaktin seviyelerindeki azalma ile metabolik parametrelerdeki iyileşme arasındaki ilişkinin, prolaktin normalleşmesinden ziyade dopamin agonistleri ile tedavinin etkisini yansıttığını bildirmişlerdir. Bu, dopamin agonistlerinin hastanın metabolik profilini iyileştirmek için prolaktinden bağımsız bir mekanizma sunduğu fikrini desteklemektedir. Bildirilen çalışmalarda VKİ ve LDL'deki iyileşme arasındaki bu tutarsızlık muhtemelen dopamin ve prolaktinin bağımsız etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Dopamin agonistleri ile tedavi edilen hiperprolaktinmik hastalarda HOMA-IR iyileşmesini değerlendiren 12 çalışmadan 7 çalışma, ortalama 16,7 aylık müdahaleden sonra HOMA-IR'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) bulmuş (tedavi öncesi ortalama 2,93'e karşı tedavi sonrası ortalama 1,67 azalma), 5 çalışmada ise sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Pirchio ve ark. glukoz profilindeki iyileşmenin prolaktin seviyesinden ziyade dopamin agonist dozu ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır. Daha önce tartışıldığı gibi dopamin, pankreastaki D2 ve D3 reseptörlerine bağlanarak aşırı sempatik aktiviteyi ve hepatik glukoz üretimini önleyerek glukoz homeostazisinde rol oynar, böylece insülin duyarlılığını artırır. Ek olarak, HOMA-IR'de dopamin agonisti tedavisinin normal seyri boyunca devam edecek iyileşmeyi görmek genellikle 12 haftadan uzun bir takip gerektirir. Birlikte analiz edildiğinde bu veriler, dopamin agonistlerinin, prolaktin normalizasyonundaki rollerinin ötesinde, metabolizma üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğuna dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır (5, 32, 33, 36, 38, 39, 187, 192, 242-251).



Şekil 2.5. Hiperprolaktineminin metabolik etkileri. *Kirsch, Kunadia, Shah, Agrawal. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 30'den Türkçeleştirilerek alınmıştır (193).*

2.5.3 Prolaktinde 'altın kilit bölgesi'

Yüksek prolaktin düzeylerinin metabolik açıdan olumsuz olduğu açık olmasına rağmen birçok çalışma, düşük prolaktin düzeylerinin artan metabolik hastalıkla ilişkili olduğunu da göstermiştir. Örneğin Manshaei ve ark. diyabetik hastalarda prolaktin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerle ($18,38 \pm 2,3$ ng/mL) karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük ($5,32 \pm 0,36$ ng/mL) olduğunu bulmuştur. Kesin aralıklar çalışmaları arasında farklılık gösterse de serum prolaktini için metabolik homeostazı destekleyen bir 'altın kilit bölgesi' olabilir. Li ve diğerleri, normal ila yüksek prolaktin düzeylerinin (medyan 24, aralık 16-35 ng/mL), düşük prolaktin düzeylerine (ortalama 6, aralık 5-8 ng/mL) sahip kadınlara kıyasla 20 yıllık takipte daha düşük tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 134 hastayı kapsayan daha küçük bir vaka kontrol çalışmasında, kontrollerdeki ortalama prolaktin

konsantrasyonunun (18,38 µg/L), diyabetik hastalarinkinden (5,39 µg/L) önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Wang ve diğerleri ayrıca benzer şekilde yüksek normal prolaktin aralığının (11,61-26,29 ng/mL), hiperprolaktinemili geniş bir hasta grubunda insülin direncine ve diyabete karşı en koruyucu olduğunu göstermiştir. Daha önce açıklandığı gibi Liu ve ark. normal prolaktin düzeylerinin metabolik olarak faydalı olduğu ve obez durumda enerji metabolizmasını desteklediği fikrini destekleyen veriler bulmuştur.

Prolaktinin farklı aralıklardaki metabolik etkileri değişkendir. Macotela ve ark. orta düzey prolaktin düzeylerinin (25-100 ng/mL) metabolik olarak olumlu kabul edildiği ve en az olumsuz sonuçların olduğu, düşük-normal prolaktin düzeylerinin (1-5 ng/mL) ve önemli ölçüde yüksek düzeylerin (>100 ng/mL) metabolik olarak zararlı kabul edildiği bir ölçek önermişlerdir. Daha yakın zamanda, CAB kullanan 18 ila 45 yaş arası kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, prolaktin düzeyi düşük (5 ng/mL'den az) hastaların kardiyometabolik profili, 5-25 ng/mL referans aralığındaki hastalarla karşılaştırılmıştır. Hipoprolaktinmik hastalarda analizde daha yüksek glukoz seviyeleri, hemogloblin A1C, trigliseritler, insülin direnci ve daha düşük HDL seviyeleri bulunmuştur. Her ne kadar bu, düşük prolaktin düzeyleri olan 16 hastayla yapılan küçük bir çalışma olsa da düşük prolaktin düzeyleri ile metabolik düzensizlik arasındaki ilişki kesinlikle dikkate değerdir.

Çeşitli çalışmalarda prolaktin düşürücü ilaçların, yani dopamin agonistlerinin, metabolik profilleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu, 'altın kilit bölgesi' hipotezine aykırı görünse de artan dopamin ve daha yüksek prolaktin düzeylerinin, yukarıda belirtildiği gibi farklı mekanizmalar yoluyla metabolik profili iyileştirebileceği ileri sürülmektedir. Hatta metabolik hastalıkların tedavisinde prolaktin artırıcı ilaçların da rolü olabilir. Hayvan çalışmaları, prolaktin düzeylerini artıran bir dopamin reseptör antagonisti olan amisülpiridin obez farelerde glukoz profilini iyileştirdiğini göstermektedir. Bu konuyla ilgili gelecekte ileriye dönük çalışmalara açıkça ihtiyaç vardır (11, 226, 227, 252-258).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Kapsamı

Bu araştırmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine, 2011 ve 2023 yılları arasında başvurmuş, prolaktinoma tanısı alıp, en az 1 yıl boyunca kabergolin tedavisi gören, 18-65 yaş aralığındaki kadın ve erkek, toplamda 243 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu araştırma tek merkezli, kesitsel, retrospektif çalışma şeklinde planlanmıştır.

Hastanemizin medikal bilgi sistemi olan Nucleus MBS (Monad Yazılım) veri tabanından alınan verilere göre hasta sayısı saptanmış, tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve araştırılan veriler tıbbi dosyadan kaydedilmiştir. Gerek görüldüğünde, katılımcılar telefon ile aranarak rıza beyanları alındıktan sonra, dosyalarında olmayan bilgiler kendilerine veya yakınlarına sorulmuştur. Yine hastaların rıza beyanı sonrası ulusal veri tabanı olan "e-Nabız" bilgileri incelenmiştir. Verileri tam olan prolaktinoma tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastaların ilk başvuru, prolaktinoma teşhis ve kabergolin tedavisine başlangıç zamanı arasında 1 aydan kısa süre olup, bu süreçteki veriler 0. ay içerisinde kabul edilmiştir. Referans noktası kabergolin başlangıç zamanı olarak kabul edilmiş, veriler kabergolin başlangıç zamanına göre 0, 6 ve 12. ayda olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada primer olarak aşağıdaki sorulara cevap aranmıştır:

- Prolaktinomalı hastaların metabolik ve kardiyovasküler profili ile normal popülasyon için kılavuzların belirlemiş olduğu optimal metabolik ve kardiyovasküler profil arasındaki ilişki nasıldır?
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki prolaktin düzeylerinin metabolik ve kardiyovasküler profil değişimi ile bir ilişkisi var mıdır?
- Kabergolin tedavisi ile kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki metabolik ve kardiyovasküler profil arasında bir ilişki var mıdır? Doz miktarının

önemi var mıdır? Sürenin önemi var mıdır?

3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Polikliniğe 2011-2023 yılları arasında başvuran,
- 18-65 yaş arasında, kadın ve erkek,
- Prolaktinoma tanısı ardından en az 1 yıl süre boyunca kabergolin tedavisi almış,
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki araştırılan verileri eksiksiz olan hastalar (karaciğer USG, EKO, CIMT ve AAD verilerinin her hastada bulunma kriteri aranmamıştır)

3.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- <18 ve >65 yaş bireyler
- 2011 yılından önce tanı almış hastalar
- Dış merkezde prolaktinoma tanısı almış hastalar
- Kabergolinin 1 yıldan erken sürede kesildiği hastalar
- Prolaktinoma dışı sebeplere sekonder hiperprolaktinemili hastalar (gebelik, emzirme, stres gibi fizyolojik sebepler, antipsikotik, antidepresan, opioid ve prokinetikler gibi dopaminerjik ajan kullananlar, prolaktinoma dışı hipofiz/hipotalamus hastalıkları, mikst sekresyon tümörleri, germline fonksiyon kaybı mutasyonu, idiyopatik hiperprolaktinemi, PKOS, hipotiroidizm ve diğer endokrinolojik hastalıklar, makroprolaktinemi, organ yetmezlikleri, BFT ve KCFT anormallikleri, romatolojik hastalıklar, malignite, KT veya biyolojik ajan kullananlar, göğüs duvarı yaralanması vs.)
- Alkolik hastalar
- Kabergolin dışı dopamin agonisti başlanan hastalar (bromokriptin vs.)
- Radyoterapi veya cerrahi operasyon uygulanan hastalar
- Tanı esnasında kabergolin ve benzeri dopamin agonisti ajan kullanan hastalar

- Tanı esnasında kontraseptifler gibi östrojen ve/veya progesteron içeren ajan kullanan hastalar
- Tanı esnasında hormon replasman tedavisi gören hastalar
- Tanı sonrası akut metabolik veya kardiyovasküler hastalık tanısı konan hastalar
- Tanı sonrası metabolizma/kardiyovasküler sistem ilaçları başlanan hastalar
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki araştırılan verileri eksik olan hastalar (karaciğer USG, EKO, CIMT ve AAD verilerinin her hastada bulunma kriteri aranmamıştır)
- Tedavi protokolüne uymayan, takipleri yetersiz hastalar

3.5 Araştırmada Değerlendirilen Veriler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalındaki anamnezleri, hasta beyanları, fizik muayene bulguları, rutin tetkikleri, laboratuvar sonuçları ve radyolojik raporları detaylıca incelenmiştir. Bu araştırmada hastalara ait değerlendirilen veriler aşağıda sıralanmıştır:

- Hastalara ait sosyodemografik bilgiler (cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, aktif diyet ve egzersiz alışkanlığı, menopoz durumu)
- Komorbiditeler ve diğer metabolik/kardiyovasküler hastalıklar
- Kabergolin dışı kullanılan diğer metabolizma/kardiyovasküler sistem ilaçları
- Polikliniğe başvuru, prolaktinoma teşhis ve kabergolin tedavisi başlangıç yılı
- Polikliniğe başvuru anındaki ve tedavi sonrası şikayet durumu
- Kabergolin dozu
- Kabergolin tedavisi ile gelişen yan etkiler
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki prolaktinoma boyutları
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki prolaktin düzeyleri

- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki anterior hipofiz ve ilişkili hormon düzeyleri (FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron, TSH, serbest T4, ACTH, kortizol, IGF-1)
- Kabergolin tedavisi sürecinde prolaktinoma ilişkili diğer hipofizer hastalıklar
- Kabergolin tedavisi sürecinde kabergolin dışı hormon replasman tedavileri
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler [sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), HOMA-IR, HbA1c, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, trigliserit-glukoz indeksi (TyG), ürik asit]
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili parametreler [Yağlı karaciğer indeksi (FLI), FIB-4 skoru, yağlı karaciğer USG incelemesi]
- Kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki), 6. aydaki ve 12. aydaki kardiyovasküler risk parametreleri ve EKO bulguları [CRP, Framingham kardiyovasküler risk skoru (FRS), epikardiyal yağ doku kalınlığı (EATT), karotid intima media kalınlığı (CIMT), akım aracılı dilatasyon (AAD), EKO’da kapak/kalp yetmezliği durumu ve kabergoline sekonder yan etkiler]

3.6 Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar

Cinsiyet: Hastaların cinsiyetleri kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrılarak kaydedilmiştir. Çalışmada 201 kadın, 42 erkek cinsiyette hasta bulunmaktadır.

Yaş: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki) yaşları kaydedilmiştir. Çalışmaya 18-65 yaş arası hastalar kabul edilmiş, 18 yaş altı ve 65 yaş üstündeki bireyler çalışmadan dışlanmıştır.

Sigara kullanımı: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki) aktif sigara kullanım durumları kaydedilmiştir. Hastalar sigara içicisi ve sigara içmeyenler şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Sigara içici (smoker) kavramı hayatı boyunca 100 sigara içmiş ve aktif olarak içmeye devam edenler olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma uymayan hastalar non-smoker yani sigara içmeyenler şeklinde sınıflandırılmıştır.

Aktif diyet ve egzersiz durumu: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki)

aktif diyet ve egzersiz durumları kaydedilmiştir. Diyet ve egzersiz kurallarını bilen ve uygulayanlar ile diyet ve/veya egzersiz yapmadığını beyan eden hastalar 2 ayrı grup şeklinde değerlendirilmiştir.

Menopoz durumu: Kadın hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki) menopoz durumu sorgulanmış, kadınlar pre-menopozal ve post-menopozal olmak üzere 2 ayrı grupta değerlendirilmiştir.

Komorbiditeler ve diğer metabolik/kardiyovasküler hastalıklar: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki) komorbiditeleri kaydedilmiş, ek metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar hipertansiyon (HT), diabetes mellitus tip 2 (T2DM), dis/hiperlipidemi (HL), obezite, metabolik sendrom, yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD/NASH) ve koroner arter hastalığı (KAH) şeklinde 7 grupta sınıflandırılmıştır.

Kabergolin dışı kullanılan diğer metabolik/kardiyovasküler sistem ilaçları: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. aydaki) kabergolin dışı kullandığı ek metabolik ve kardiyovasküler ilaçlar etken maddeleri ile belirtilmiştir. Veriler incelendiğinde bu ilaçlar antihipertansifler, antidiyabetikler, statinler ve antiagreganlar (asetilsalisilik asit/ASA) başlıkları altında 4 grupta sınıflandırılmıştır. Birden fazla metabolizma/kardiyovasküler sistem ilacı kullananlar ayrıca belirtilmiştir. 1 yıllık süreçte ilaç ve dozlarında değişiklik gözlenmemiştir.

Polikliniğe başvuru, prolaktinoma teşhis, kabergolin tedavisi başlangıç yılı: Hastaların polikliniğe başvuru zamanı, prolaktinoma teşhis zamanı ve kabergolin tedavisi başlangıç yılı aynı olarak kaydedilmiş olup, bu zamanlamalar arasında 1 aydan kısa süre bulunduğundan üç zaman dilimi de 0. ay olarak kabul edilmiştir.

Başvuru anındaki şikayet durumu: Hastaların ilk başvuru zamanındaki (0. aydaki) başvuru nedenleri kaydedilmiştir. Başvuru nedenleri açıklandıktan sonra 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir:

1. Asemptomatik, hipofiz MRG’de insidental olarak prolaktinoma saptanan hastalar
2. Hiperprolaktinemiye bağlı semptom ile başvuran hastalar (kadınlarda galaktore, düşük kemik kütlesi, menstrüel bozukluklar; erkeklerde erektil disfonksiyon, galaktore, düşük kemik kütlesi, hipogonadotropik hipogonadizm)

3. Prolaktinomanın kitle etkisine sekonder nedenler ile başvuran hastalar (baş ağrısı, görme alanı kusuru, eksternal oftalmoplejik şikayetler)

En az 1 yıllık kabergolin tedavisi sonrası şikayet durumu: Hastaların 1 yıllık kabergolin tedavisinden sonraki şikayet durumu, şikayetin gerilemesi veya gerilememesi şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Kabergolin dozu: Hastaların kullanmış olduğu kabergolin haftalık idame dozları kaydedilmiştir. Hastalar, haftalık kabergolin idame dozu <2 mg kullananlar ve ≥ 2 mg kullananlar şeklinde 2 ayrı gruba ayrılmıştır.

Kabergolin tedavisi ile gelişen yan etkiler: Hastaların 1 yıllık kabergolin tedavisi esnasında beyan ettiği kabergoline sekonder yan etkiler kaydedilmiştir.

Prolaktinoma boyutları: Hastaların prolaktinoma teşhis zamanındaki (0. ay), 6 ve 12. aylardaki hastanemiz hipofiz MRG'sinde belirtilen prolaktinoma boyutları kaydedilmiştir. Prolaktinomalar en uzun çapı ile belirtilmiş, en uzun çapı <1 cm olanlar mikroadenom, en uzun çapı >1 cm olanlar makroadenom, en uzun çapı >4 cm olanlar ise dev adenom şeklinde sınıflandırılmıştır. 0. ayda makroadenomlar ve dev adenomlar en uzun çapları ile belirtilmiş, mikroadenomların ise boyutu belirtilmemiştir (en uzun çapı <1 cm). 6. ve 12. aylarda makroadenom ve dev adenomların en uzun çapı ve değişim yüzdesi belirtilmiş, mikroadenomlarda ise sadece en uzun çapın küçülme yüzdesi hesaplanmıştır. Kılavuzlara göre maksimum tolere edilen dopamin agonisti dozlarında normal prolaktin düzeyi elde edilememesi ve tümör boyutunda %50'lik bir küçülmenin sağlanamaması dopamin agonisti direnci olarak kabul edilebilir (3). Bu bilgiden yola çıkılarak 0. ay ile 6. ay ve 12. aylar arasında en uzun adenom çapındaki değişim eşik (cut-off) değeri %50 olarak kabul edilmiş, çap değişim yüzdesi tüm adenomlar için $<\%50$ veya $\geq\%50$ olarak değerlendirilmiştir. Takip sürecinde hipofiz MRG'de adenom saptanmadıysa bu durum belirtilmiştir.

Prolaktin düzeyleri: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki prolaktin düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında prolaktin referans aralığı kadınlarda 2-20 $\mu\text{g/L}$, erkeklerde 2-15 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. Üstteki paragrafta belirtildiği üzere 12 aylık tedavinin sonunda maksimum tolere edilen kabergolin dozunda normal prolaktin düzeyi elde edilememiş ve tümör boyutunda %50'lik bir küçülme sağlanamamış ise bu prolaktinomalar

‘kabergoline dirençli prolaktinoma’ olarak kabul edilmiştir.

FSH düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki FSH düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında FSH referans aralığı pre-menopozal kadınlarda 1,1-17,2 mIU/mL, post-menopozal kadınlarda 19,3-100,6 mIU/mL, erkeklerde 1,4-15,4 mIU/mL olarak belirlenmiştir.

LH düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki LH düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında LH referans aralığı pre-menopozal kadınlarda 1,68-15 IU/mL, post-menopozal kadınlarda 14,2-52,3 IU/mL, erkeklerde 1,24-7,8 IU/mL olarak belirlenmiştir.

Estradiol düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki estradiol düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında estradiol referans aralığı pre-menopozal kadınlarda 30-400 pg/mL, post-menopozal kadınlarda 0-30 pg/mL, erkeklerde 10-50 pg/mL olarak belirlenmiştir.

Progesteron düzeyi: Kadın hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki progesteron düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında progesteron referans aralığı kadınlarda 0,1-0,7 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Testosteron düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki testosteron düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında testosteron referans aralığı erkeklerde 270-1070 ng/dL, kadınlarda 15-70 ng/dL olarak belirlenmiştir.

TSH düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki TSH düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında TSH referans aralığı 0,5-5 mIU/L olarak belirlenmiştir.

Serbest T4 düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki serbest T4 düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında serbest T4 referans aralığı 0,7-1,9 ng/dL olarak

belirlenmiştir.

ACTH düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki ACTH düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında ACTH referans aralığı 10-60 pg/mL olarak belirlenmiştir.

Kortizol düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki kortizol düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında kortizol referans aralığı 10-20 mcg/dL olarak belirlenmiştir.

IGF-1 düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki IGF-1 düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında IGF-1 referans aralığı yaşa bağlı değişkenlik göstermektedir. 16-24 yaşta 182-780 ng/mL, 25-39 yaşta 114-492 ng/mL, 40-54 yaşta 90-360 ng/mL, >55 yaşta 71-290 ng/mL olarak belirlenmiştir. Genel olarak optimal sonuç 64-240 ng/dL'dir.

Hiperprolaktinemi dışı prolaktinoma ilişkili diğer endokrinolojik durumlar: Hastaların kaydedilen FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron, TSH, serbest T4, ACTH, kortizol ve IGF-1 düzeylerine göre, kabergolin tedavisi sürecinde prolaktinoma ilişkili ek hipofizer hastalıklar analiz edilmiştir. Buna göre prolaktinoma ilişkili ek hipofiz hastalıkları; hipogonadotropik hipogonadizm (FSH ve/veya LH düşüklüğüne bağlı estradiol/testosteron eksikliği), hipopitüitarizm (TSH, ACTH, IGF-1 eksikliği gibi), panhipopitüitarizm (tüm hipofiz hormonlarının eksikliği) ve prolaktin dışı hormon sekresyonu (FSH, LH, TSH, ACTH, IGF-1 yüksekliği gibi) şeklinde 4 ana grupta değerlendirilmiştir. Hastalar birden fazla grupta yer alabilmektedir.

Kabergolin tedavisi sürecinde kabergolin dışı hormon replasman tedavisi: Hastaların kabergolin tedavisi sürecinde hiperprolaktinemi dışı diğer prolaktinoma ilişkili hipofizer yetmezlik durumlarına bağlı olarak tarafımızca hormon replasman tedavisi verilip verilmediği kaydedilmiştir. İlaçlar etken maddesi ile belirtilmiştir (östrojen, testosteron, levotiroksin, hidrokortizon, somatotropin gibi).

Kan basıncı (tansiyon) ölçümü: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedilmiştir. AHA 2017 kılavuzuna göre normal tansiyon sistolik KB <120 mmHg ve diyastolik KB <80 mmHg olarak

tanımlanmıştır. Sistolik KB 120-129 mmHg ve diyastolik KB <80 mmHg ise yüksek tansiyon, sistolik KB ≥ 130 mmHg veya diyastolik KB ≥ 80 mmHg ise hipertansiyondan bahsedilir (259).

Bel çevresi ölçümü: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki bel çevresi ölçümleri kaydedilmiştir. CDC'ye göre bel çevresinin kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm olması obezite ilişkili hastalık riskini artırmaktadır (260).

Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü: Hastaların kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki boy ve kilosu kaydedilmiş, ardından VKİ hesaplanmıştır. VKİ hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut Ağırlığı (kg.) / Boy Uzunluğunun Karesi (m.)

CDC'ye göre VKİ <18,5: düşük kilo aralığı, VKİ 18,5-24,9: sağlıklı kilo aralığı, VKİ 25-29,9: aşırı kilo aralığı, VKİ ≥ 30 : obez aralığı olarak değerlendirilir (260).

Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki açlık kan şekeri düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre normal AKŞ <100 mg/dL olmalıdır. AKŞ 100-125 mg/dL prediyabet, AKŞ ≥ 126 mg/dL ise diyabete işaret eder.

HOMA-IR skoru: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki açlık kan şekeri düzeyleri ve insülin seviyeleri kaydedilmiş, ardından HOMA-IR skoru hesaplanmıştır. HOMA-IR skoru hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

HOMA-IR= [Glukoz (mg/dL) x İnsülin (mIU/L)] / 405

HOMA-IR skoru <1: insülin duyarlı duruma, >1,9: erken insülin direncine, >2,9: belirgin insülin direncine işaret eder (261).

HbA1c düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki HbA1c düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre normal HbA1c <%5,7 normal referans aralığını, HbA1c %5,7-%6,4 prediyabeti, $\geq$ %6,5 ise diyabete işaret eder.

HDL düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki HDL düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre HDL referans aralığı kadınlarda 50-90 mg/dL, erkeklerde 45-70 mg/dL olup; kadınlarda <50 mg/dL, erkeklerde <40 mg/dL kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

LDL düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki LDL düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre LDL <100 mg/dL optimal, 100-129 mg/dL optimal üstü, 130-159 mg/dL sınırdaki yüksek, 160-189 mg/dL yüksek, ≥ 190 mg/dL çok yüksek değer olarak kabul edilmiştir.

Trigliserit düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki trigliserit düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre trigliserit referans düzeyi <150 mg/dL'dir. 150-199 mg/dL sınırdaki yüksek, 200-499 mg/dL yüksek, 500 mg/dL ise çok yüksek değer olarak kabul edilmiştir.

Total kolesterol düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki total kolesterol düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarına göre total kolesterol referans düzeyi <200 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Total kolesterol 200-239 mg/dL sınırdaki yüksek, ≥ 240 mg/dL yüksek değer kabul edilmiştir. Total kolesterol aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Total kolesterol (mg/dL)} = \text{HDL (mg/dL)} + \text{LDL (mg/dL)} + \text{trigliserit \%20 (mg/dL)}$$

Ürik asit düzeyi: Hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki ürik asit düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında ürik asit referans değeri 3,5-7,2 mg/dL olarak belirlenmiştir.

Trigliserit-glukoz indeksi (TyG): Araújo ve arkadaşlarının çalışmasına göre TyG, insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. TyG eşik (cut-off) değeri 9,04 olarak kabul edildiğinde, Framingham risk skoruna dayalı olarak 10 yıllık kardiyovasküler risk oranı artmaktadır (262). TyG aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{TyG} = \text{Ln} [\text{açlık trigliserit düzeyi (mg/dL)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dL)} / 2]$$

Yağlı karaciğer indeksi (FLI): Başta Bedogni ve arkadaşlarının yaptığı ve takibi çalışmalarda, popülasyonda NAFLD riskini hesaplamada radyolojik görüntüleme olanağı olmadığında, muayene ve laboratuvar bulgularına dayalı, non-invaziv bir marker olarak yağlı karaciğer indeksinin (FLI) kullanılabileceği belirtilmiştir. FLI indeksini saptamada hastaların VKİ, bel çevresi, açlık trigliserit ve GGT düzeyleri hesaplanmıştır. FLI aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI)} = e^y / (1 + e^y) \times 100$$

$$y = 0,953 \times \text{Ln}(\text{trigliserit, mg/dL}) + 0,139 \times \text{VKİ, kg/m}^2 + 0,718 \times \text{Ln}(\text{GGT, U/L}) + 0,053 \times \text{bel çevresi, cm} - 15,745$$

Yağlı karaciğer indeksi (FLI) <30 ise NAFLD riski düşük, yağlı karaciğer dışlanmıştır. FLI 30 ve 60 arasında ise NAFLD riski belirsizdir, yağlı karaciğer vardır veya yoktur denilemez. FLI ≥60 ise NAFLD riski yüksektir, yağlı karaciğer varlığı söz konusudur (263-267).

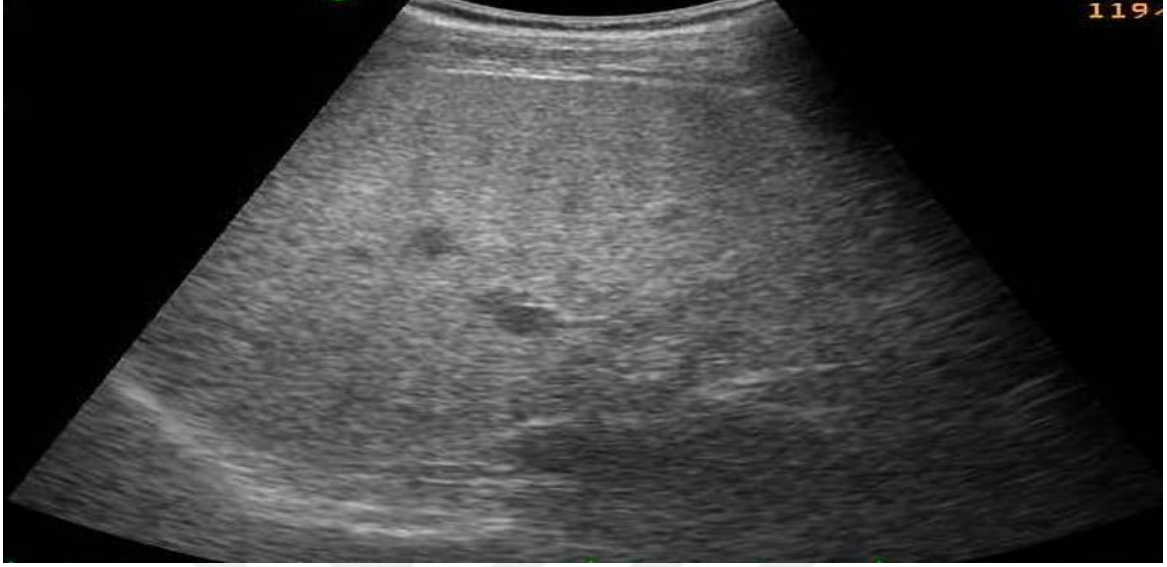
FIB-4 skoru: FIB-4 skoru, ilk olarak Sterling ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada, HIV/HCV ko-enfeksiyonlu hastalarda fibrozis derecesini tahmin etmede basit, non-invaziv bir skorelama olarak bahsedilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda NAFLD hastalarında da fibrozisi tahmin etmede non-invaziv bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir FIB-4 skorunu hesaplamada hastaların yaşı, AST, ALT ve trombosit değerleri hesaplanmıştır. <35 ve >65 yaş hastalarda skoru güvenilirliği azalmaktadır. FIB-4 skoru aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{FIB-4 Skoru} = (\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{Trombosit} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

Sterling ve arkadaşlarının çalışmasına göre FIB-4 skoru <1,45 ise Ishak fibrozis evresi 0-1, 1,45-3,25 arasında ise evre 2-3, >3,25 ise evre 4-6'dan bahsedilebilir (268-272).

Yağlı karaciğer USG değerlendirme: Toplamda 243 hastanın 31'inde kabergolin başlangıç zamanında (0. ay), 6. ve 12. aylarda hastanemiz ve dış merkez karaciğer USG raporlarına rastlanmış, USG değerlendirmesi bulunmayan, eksik olan, zamanlamaya uyulmayan veya yanlış değerlendirilen hastaların verileri girilmemiştir. Karaciğer USG

raporları değerlendirilirken yağlı karaciğer evrelendirmesine dikkat edilmiş, evrelendirme ‘evre 1’, ‘evre 2’ ve evre 3’ şeklinde sınıflandırılmıştır. Evre yükseldikçe karaciğerde yağlanma yüzdesi de artmaktadır. Fibrozis derecesi dikkate alınmamıştır.



Şekil 3.1. Evre 2 yağlı karaciğer USG görüntüsü. Karaciğerin ekojenitesi diffüz artmıştır. Periportal ekojenite fark edilemez. Diyafram halen görülebilmektedir.
<https://radiopaedia.org/cases/fatty-liver-grade-ii>’den alınmıştır (273).

CRP düzeyi: Yüksek CRP düzeyinin, inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olarak kardiyovasküler riski artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (274-277). CDC/AHA bildirisine göre CRP >3 mg/dL ise risk yükselmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların sabah aç karna alınan kanlarından çalışılan, kabergolin başlangıç zamanındaki (0. ay), 6. ve 12. aylardaki CRP düzeyleri kaydedilmiştir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında referans CRP düzeyi 0-10 mg/L’dir.

Framingham kardiyovasküler risk skoru (FRS): 90’larda yürütülen Framingham kalp çalışması sonrası, popülasyonda 10 yıllık miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay veya kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite riskinin tahmin edilmesinde Framingham kardiyovasküler risk skoru (FRS) oluşturulmuştur. FRS 30-79 yaş hastalar için tanımlanmıştır. Bireylerde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmamalıdır. FRS’yi hesaplamak için hastalara ait risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı ve antihipertansif ajanlar not edilmiştir. FRS aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır:

Erkeklerde risk faktörleri = (Ln(yaş) x 3,06117) + (Ln(total kolesterol) x 1,12370) -

$(\text{Ln}(\text{HDL}) \times 0,93263) + (\text{Ln}(\text{Sistolik kan basıncı}) \times \text{antihipertansif ajan kullanımı}) + \text{sigara içiciliği} + \text{diyabet varlığı} - 23,9802$

Antihipertansif ajan kullanımı var katsayısı = 1,99881, yok katsayısı = 1,93303

Sigara içiciliği var katsayısı = 0,65451, yok katsayısı = 0

Diyabet varlığı katsayısı = 0, 57367, yok katsayısı = 0

Erkeklerde $\text{FRS} = 100 \times (1 - 0,88936^{e^{(\text{risk faktörleri})}})$

Kadınlarda risk faktörleri = $(\text{Ln}(\text{yaş}) \times 2,32888) + (\text{Ln}(\text{total kolesterol}) \times 1,20904) - (\text{Ln}(\text{HDL}) \times 0,70833) + (\text{Ln}(\text{sistolik kan basıncı}) \times \text{antihipertansif ajan kullanımı}) + \text{sigara içiciliği} + \text{diyabet varlığı} - 26,1931$

Antihipertansif ajan kullanımı var katsayısı = 2,82263, yok katsayısı = 2,76157

Sigara içiciliği var katsayısı = 0,52873, yok katsayısı = 0

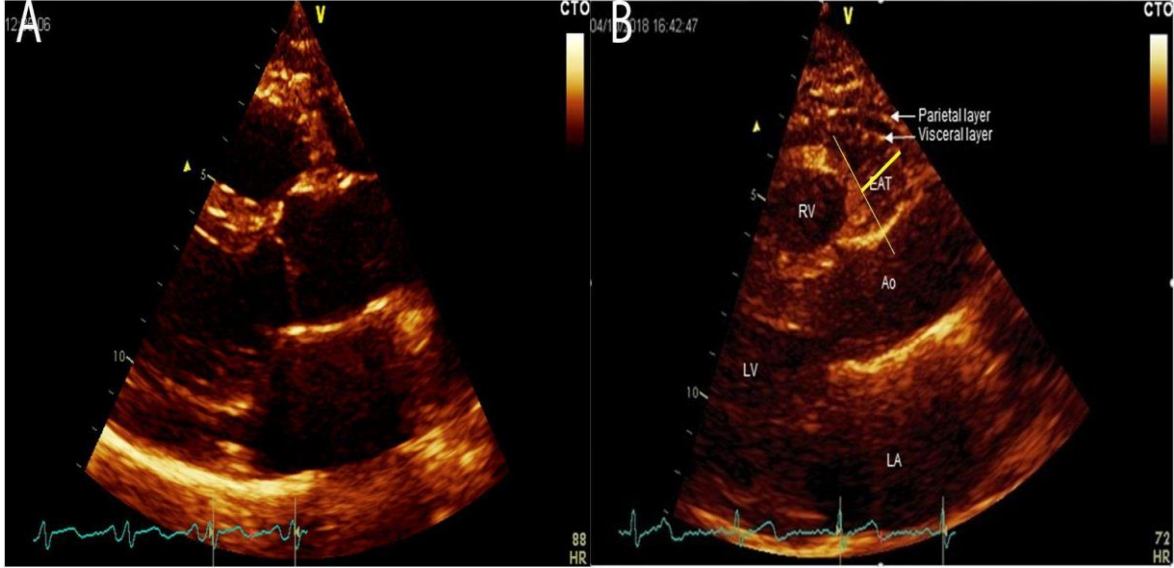
Diyabet varlığı katsayısı = 0, 69154, yok katsayısı = 0

Kadınlarda $\text{FRS} = 100 \times (1 - 0,95012^{e^{(\text{risk faktörleri})}})$

Koroner kalp hastalığı açısından $\text{FRS} < \%10$ düşük, $\%10-19$ orta, $\geq \%20$ ise yüksek risk ile ilişkilidir (278-280).

EKO bulguları ve epikardiyal yağ doku kalınlığı (EATT): Son yıllarda bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı şiddeti ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Bu ilişki için iki potansiyel mekanizmadan söz edilmektedir: birincisi, EAT visseral yağlanmanın bir bileşenidir ve metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İkincisi, EAT'nin parakrin ve endokrin fonksiyonları vardır. Çalışmalarda epikardiyal yağın metabolik olarak aktif olduğu ve hem pro (TNF-alfa, IL-1, IL-6, sinir büyüme faktörü) hem de anti (adiponektin) inflamatuvar sitokin üretiminin önemli bir kaynağı olduğu, bunun da kalp fonksiyon ve morfolojisini önemli ölçüde etkilediği ifade edilmiştir (281-285). EATT ölçümü için EKO hasta sol lateral dekübit pozisyonunda iken yapılır. Epikardiyal yağ, miyokard ve visseral perikard arasında eko içermeyen bir boşluk olarak

tanımlanır. EATT, 3 kalp döngüsü boyunca sistol sonunda sağ ventrikülün serbest duvarına dik olarak ölçülür. Ölçüm, sağ ventrikülün serbest duvarında yağ kalınlığının en yüksek olduğu noktada yapılır. 3 kalp döngüsünden elde edilen ortalama değer belirlenir. Optimal epikardiyal yağ doku kalınlığı konusunda fikir birliği olmasa da EATT >5 mm epikardiyal yağ artışının eşik (cut-off) değeri kabul edilebilir (286-288).



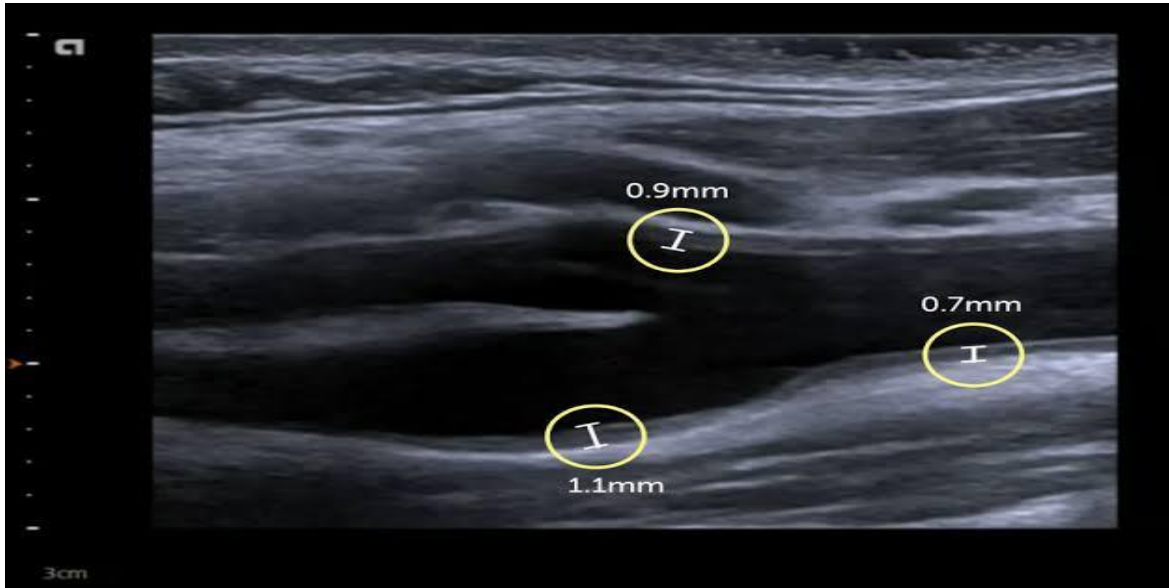
Şekil 3.2. EKO’da epikardiyal yağ doku kalınlığı (EATT) ölçümü. *Parisi V, Conte M, Petraglia L et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue thickness for risk stratification of patients with heart failure. Front. Physiol., Volume 11 - 2020’den alınmıştır (289).*

Hastaların EKO raporlarında EATT haricinde ejeksiyon fraksiyonu (normal aralık %50-70), sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği varlığı ve kabergoline sekonder yan etkilerin (pulmoner fibrozis, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, kapak yetmezliği vs.) gelişip gelişmediği de incelenmiştir. Kapak yetmezliğinde evre 0-4 arasında değerlendirilmiş, birden fazla kapak yetmezliği var ise toplam evre hesaplanmıştır (örneğin MY ¼ ve TY ¼ var ise 1+1=2 şeklinde). Kabergolin başlangıç zamanında (0. ay), 6. ve 12. aylarda hastanemiz veya dış merkezli EKO ve EATT raporları mevcut hastaların sayısı 29’dur. EKO ve EATT değerlendirmesi bulunmayan, eksik olan, zamanlamaya uyulmayan veya yanlış değerlendirilen hastaların verileri girilmemiştir.

Karotid USG ile karotid intima media kalınlığı ölçümü (CIMT): Son zamanlarda non-invaziv ateroskleroz görüntüleme tekniklerinde kayda değer gelişmeler yaşanmış ve karotid intima media kalınlığının kardiyovasküler risk skor tahmininde yardımcı olabileceğine dair çalışmalar türemiştir. CIMT, end organ ateromatöz vasküler hastalığın indirekt sonografik

değerlendirmesidir. Media kalınlığı ve damarların intıması birçok etmenle değışir ve ortak karotid arterlerde (CCA) B modunda USG ile kolay ve güvenilir bir şekilde değerdendirilebilir. Ölçüm için hastalar sırtüstü pozisyonda tutulur, başı muayenenin olduğu tarafa çevrilir. CCA'nın sagital görüntülemesi kullanılır ve ortalama bir değeri (ortalama CİMT) elde etmek için her iki tarafta en az beş ölçüm alınır. Ölçüm karotid bifurkasyonundan 1 cm uzakta, sağda ve solda ortak karotidlerin posterior duvarından yapılır. Her ortak karotid arter için ortalama CİMT değeri hesaplanır ve >1 mm anormal olarak kabul edilir. CİMT ile sistemik ateroskleroz yükü arasında doğrusal bir ilişki vardır, gelecekte serebrovasküler veya kardiyak tromboz gelişme riskini tahmin eder ve bir tarama aracı olarak kullanılabilir. CİMT'nin özellikle metabolik sendromlu hastalarda, abdominal obeziteden bağımsız olarak önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (290-293).

Kabergolin başlangıç zamanında (0. ay), 6. ve 12. aylarda hastanemiz veya dış merkezli CİMT USG raporu mevcut hastaların sayısı 35'tir. CİMT değerdendirmesi bulunmayan, eksik olan, zamanlamaya uyulmayan veya yanlış değerdendirilen hastaların verileri girilmemiştir.



Şekil 3.3. Karotid USG'de CİMT ölçümleri. <https://123sonography.com/assessment-intima-media-thickness-imt/>'den alınmıştır (294).

Akım aracılı dilatasyon (AAD) ölçümü: Akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation) (AAD/FMD), bir arterde kan akımı arttığında o arterin dilatasyonunu ifade eder. Primer nedeni endotel hücreleri tarafından NO (nitrik oksit) salınımıdır. AAD'yi belirlemek için geçici bir ön kol iskemisi periyodu ardından brakiyal arter genişlemesi USG kullanılarak ölçülür. Hastalar sırt üstü pozisyonda yatar, distal el ya da distal ön kol arterlerin tıkanması

için manşon 5 dk boyunca 220 mmHg basınç ile şişkin vaziyette kaldıktan sonra hızla söndürülür ve manşon çıkarılır. Maksimum brakiyal arter çap ve yüzdelik değişimi manşon söndürüldükten sonra 3 dakika boyunca ultrasonografik yöntemle incelenerek kayıt altına alınır. Brakiyal arter AAD yüzdelik değişimi aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$AAD = 100 \times ([\text{reaktif hiperemi sonrası çap} - \text{bazal çap}] / \text{bazal çap})$$

Brakiyal arter çapı iki boyutlu görüntüde damarın anterior duvar intimasından, posterior duvar intimasına kadar santimetre (cm) cinsinden ölçülen mesafeyle elde edilir. EKG eşliğinde kardiyak siklus belirlenerek yapılan ölçümlerle optimal damar çapı saptanır. Ölçümler diyastol sonunda alınır. Brakiyal arterin bazal çapı ile AAD sonrası çap ve yüzdelik değişimi ultrasonografik yöntemle kaydedilir (295-298).

AAD, non-invaziv bir endotel disfonksiyonu ölçüsüdür ve düşük değerler (cut-off/eşik değeri <%5,4) kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir. Düşük AAD kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü ve SVO ile alakalı bulunmuştur. Yüksek AAD, periferik dokuya daha fazla perfüzyon ve oksijen sağlanması ile sonuçlanır (298, 300-303). Kabergolin başlangıç zamanında (0. ay), 6. ve 12. aylarda hastanemiz veya dış merkezli AAD sonucu mevcut hastaların sayısı 35'tir. CIMT değerlendirmesi bulunmayan, eksik olan, zamanlamaya uyulmayan veya yanlış değerlendirilen hastaların verileri girilmemiştir.



Şekil 3.4. Brakiyal arter USG ile AAD ölçümü. *Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound assessment of endothelial function: a technical guideline of the flow-mediated dilation test. J Vis Exp. 2016 Apr 27;(110):54011'den alınmıştır (299).*

3.7 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma tek merkezli, kesitsel, retrospektif çalışma şeklinde planlanmıştır.

3.8 Araştırma Projesi

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA23/296) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.9 İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı.

Hastaların tanı, 6 ay ve 12 ay ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Friedman Test kullanıldı. Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendi.

Sürekli değişkenlerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla gruplu değişkenlerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Partial Korelasyon Analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Sosyo-demografik Özellikleri

Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik özellikleri

n=243	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	33.20±9.76 33 (18-63)	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	201	82.7
Erkek	42	17.3
Sigara kullanımı		
Hayır	198	81.5
Evet	45	18.5
Aktif egzersiz/diyet		
Hayır	176	72.4
Evet	67	27.6
Menopozal değerlendirme (n=201)		
Pre-menopozal	183	91.0
Post-menopozal	18	9.0
Komorbidite		
Hayır	165	67.9
Evet	78	32.1
Metabolik/kardiyovasküler hastalık		
Yok	192	79.0
Var	51	21.0
HT		
Yok	231	95.1
Var	12	4.9
T2DM		
Yok	234	96.3
Var	9	3.7
HL		
Yok	224	92.2
Var	19	7.8
Obezite		
Yok	237	97.5
Var	6	2.5
Metabolik sendrom		
Yok	225	92.6
Var	18	7.4
KAH		
Yok	240	98.8
Var	3	1.2
NAFLD/NASH		
Yok	240	98.8

Var	3	1.2
Ek metabolik/kardiyovasküler ilaç		
Yok	218	89.7
Var	25	10.3
Antihipertansif		
Yok	230	94.6
Var	13	5.4
Antidiyabetik		
Yok	233	95.9
Var	10	4.1
Statin		
Yok	236	97.1
Var	7	2.9
ASA		
Yok	241	99.2
Var	2	0.8

Çalışmaya 243 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $33,20 \pm 9,76$ yıl olup minimum hasta yaşı 18 maksimum 63 yaş idi. Hastaların %82,7'si kadın, %17,3'ü erkek idi. Hastaların %18,5'inin sigara kullandığı, %27,6'sının aktif egzersiz/diyet yaptığı, kadın hastaların %9'unun post-menopozal dönemde olduğu, hastaların %32,1'inin komorbiditesinin, %21'inin metabolik/kardiyovasküler sistem hastalığı olduğu saptandı. Metabolik/kardiyovasküler sistem hastalıklardan; HT oranı %4,9, T2DM oranı %3,7, HL oranı %7,8, obezite oranı %2,5, metabolik sendrom oranı %7,4, KAH oranı %1,2, NAFLD oranı %1,2 olarak bulundu. Hastaların %10,3'ü ek metabolik/kardiyovasküler sistem ilacı kullanıyordu. Antihipertansif ajan kullananlar %5,4, antidiyabetik ajan kullananlar %4,1, statin kullananlar %2,9, ASA kullananlar %0,8 oranındaydı.

4.2 Polikliniğe Başvuru, Prolaktinoma Teşhis ve Kabergolin Tedavisi Başlangıç Yılı

Tablo 4.2. Hastalara kabergolin başlanma yılı

	n	%
Kabergolin başlanma yılı		
2011	17	7
2012	19	7.8
2013	25	10.3
2014	20	8.2
2015	22	9.1
2016	14	5.7
2017	24	9.9
2018	26	10.7
2019	19	7.8
2020	18	7.4

2021	16	6.6
2022	19	7.8
2023	4	1.6

4.3 Hastaların Prolaktinoma ve Kabergolin İlişkili Özellikleri

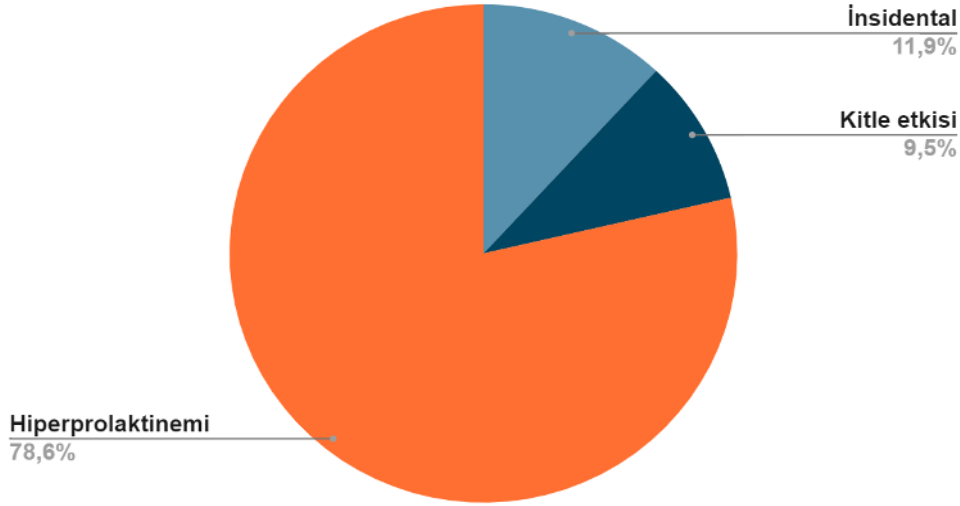
Tablo 4.3. Hastaların prolaktinoma ve kabergolin ilişkili özellikleri

	n	%
Başvuru nedeni		
İnsidental	29	11.9
Hiperprolaktinemiye sekonder	191	78.6
Kitle etkisi	23	9.5
Son şikayet durumu		
Şikayetler gerilemiş	232	95.5
Şikayetler sebat etmiş	11	4.5
Kabergolin dozu		
<2 mg/hafta	203	83.5
≥2 mg/hafta	40	16.5
Kabergoline sekonder yan etki		
Yok	199	81.9
Var	44	18.1
Yan etkiler (n=44)		
Ağız kuruluğu	4	9.1
Baş ağrısı	10	22.7
Bulantı-kusma	10	22.7
Cilt döküntüsü	1	2.3
Çarpıntı	2	4.5
Depresyon	1	2.3
Dispne	1	2.3
Diyare	1	2.3
Göğüs ağrısı	1	2.3
Hipotansiyon	3	6.8
Karın ağrısı	1	2.3
Konstipasyon	1	2.3
Kramp	1	2.3
Panik bozukluk	3	6.8
İnsomnia	1	2.3

Hastaların %78,6'sının hiperprolaktinemiye sekonder nedenlerle başvurduğu saptandı. Kitle etkisi ile başvuran 23 hastanın (%9,5) %100'ünde tanı anında makro veya dev adenom vardı. Kabergolin tedavisi ile hastaların %95,5'inde şikayetler geriledi. Şikayetleri sebat eden 11 hastanın %100'ünde dirençli prolaktinoma söz konusu idi. Hastaların %83,5'inin kabergolin dozu <2 mg/hafta idi. Hastaların %18,1'inde kabergoline sekonder yan etki görüldü. Yan etki görülen hastaların %68,2'sinde kabergolin dozu ≥2 mg/hafta idi. Yan etki

görülen hastalarda en fazla bulantı/kusma (%22,7) ve baş ağrısı (%22,7) semptomları saptandı.

Hastaların başvuru nedenleri



Şekil 4.1. Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri (0. ay)

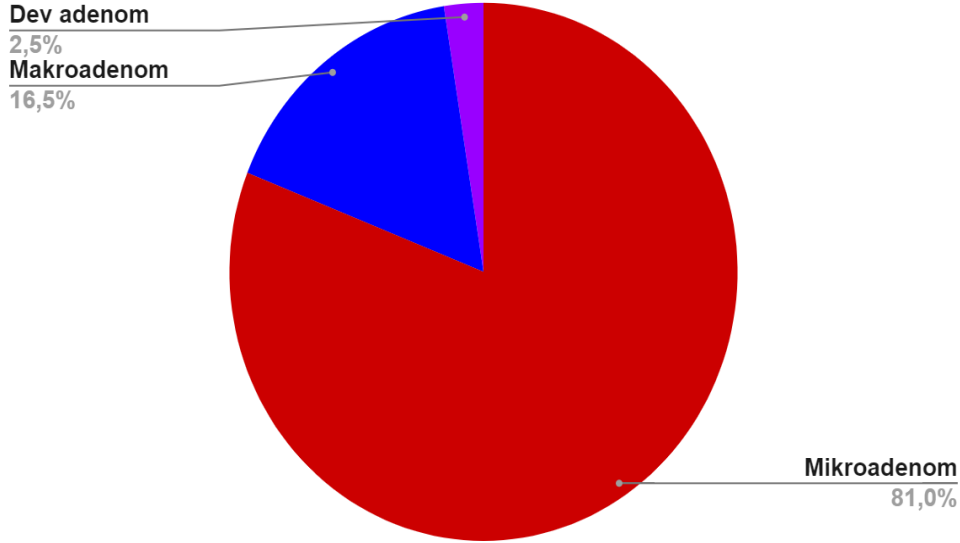
4.4 Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Prolaktinoma Boyut Değişim Dağılımı

Tablo 4.4. Tanıda (0. ay), 6. ve 12. aylarda prolaktinoma boyut değişim dağılımı

	n	%
Tanıda (0. ay) prolaktinoma boyutu		
Mikroadenom (<1 cm)	197	81.0
Makroadenom (>1 cm)	40	16.5
Dev adenom (>4 cm)	8	2.5
Tanıya göre 6. ayda prolaktinoma boyutu		
Adenom yok	126	51.9
≥%50 azalma	78	32.1
<%50 azalma	39	16.0
Tanıya göre 12. ayda prolaktinoma boyutu		
Adenom yok	215	88.5
≥%50 azalma	1	0.4
<%50 azalma	27	11.1

Hastaların %81'inin tanı anında mikroadenomu vardı. Tanıya göre 6. ayda hastaların %84'ünde adenom yoktu veya boyutta %50'den fazla azalma vardı. Tanıya göre 12. ayda hastaların %88,5'inde adenom saptanmadı.

Tanıda adenom boyutu



Şekil 4.2. Tanı zamanında (0. ay) hipofiz MRG’de prolaktinoma boyutları

4.5 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Prolaktin Düzeylerinin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.5. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) prolaktin düzeylerinin tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)
PRL	237.71±467.76	175.27±384.71	536.55±677.39
(µg/L)	93 (19-3654)	78 (20-3654)	212.5 (19-3430)

Hastalarda prolaktin düzeyi ortalaması 237,71 idi. Bu değer prolaktin referans aralığından yüksektydi (normal referans aralığı <20-25 µg/L). En küçük değer 19, en büyük değer 3654 olarak ölçüldü. Erkeklerde kadınlara göre ortalama değer daha yüksekti (536,55’e 175,27).

4.6 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanından 12 Ay Sonra Duyarlı/Dirençli Prolaktinoma Oranı

Tablo 4.6. Hastalarda tanıya göre 12. ayda kabergoline duyarlı/dirençli prolaktinoma oranı

	n	%
Prolaktinomada CAB yanıtı		
Duyarlı	216	88.9
Dirençli	27	11.1

Prolaktinomalı hastalarda kabergolin tedavisi ile tümör boyutu azalmasında başarı oranı %88,9 idi. %11,1 oranında dirençli prolaktinoma ile karşılaşıldı.

4.7 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Prolaktinoma Boyutları ile Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Hastalarda tanıda (0. ay) prolaktinoma boyutları ile prolaktin değerlerinin karşılaştırılması

	Mikroadenom Ort ± SD Ortanca (Min- Max)	Makroadenom Ort ± SD Ortanca (Min- Max)	Dev adenom Ort ± SD Ortanca (Min- Max)	p
Tanı	87.20±55.24	640.93±412.76	2491.33±923.91	<0.001^c
PRL (µg/L)	67 (19-224)	506.5 (174-1834)	2351.5 (1541-3654)	

c: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tanı zamanında (0. ay) mikroadenom, makroadenom ve dev adenomu olan hastaların tanı zamanındaki PRL değerleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Mikroadenom – Makroadenom $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var

Mikroadenom – Dev adenom $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var

Makroadenom – Dev adenom $p = 1.000$ $p > 0.05$ fark yok

Tanıda prolaktinoma boyutu mikroadenom olan hastaların PRL değerleri hem makroadenom hem de dev adenom olanlara göre daha düşük bulundu. Tanıda prolaktinoma boyutu makroadenom olanlarla dev adenom olanların PRL değerleri arasında fark bulunmadı.

4.8 Hastalarda Kabergolin Dozu, Yan Etkiler ve Prolaktinoma Arasındaki İlişkiler

Tablo 4.8. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların tanıya göre 6. ayda boyutunda değişim düzeyleri, tanıya göre 12. ayda CAB tedavisine dirençli olma ve yan etki karşılaştırmaları

	CAB dozu <2 mg/h		CAB dozu ≥ 2 mg/h		p
	n	%	n	%	
Taniya göre 6. ayda boyut					
Adenom yok	126	62.1	0	0	<0.001 ^d
$\geq 50\%$ azalma	76	37.4	2	5.0	
<50% azalma	1	0.5	38	95.0	
CAB yanıtı					
Duyarlı	203	100	13	32.5	<0.001 ^d
Dirençli	0	0	27	67.5	
Yan etki					
Yok	189	93.1	10	25.0	<0.001 ^d
Var	14	6.9	30	75.0	

d: Chi-Square test/Fisher's Exact test

CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların tanıya göre 6. ayda boyutunda değişim düzeylerinin 'adenom yok', $\geq 50\%$ azalma ve <50% azalma oranları arasında fark saptandı ($p < 0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda 6. ayda <50% azalma oranı daha fazla bulundu. CAB dozu <2 mg/s olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların yanıtı/dirençli olma oranları arasında fark saptandı ($p < 0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda dirençli olma oranı daha fazla bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların yan etki oranları arasında fark saptandı ($p < 0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda yan etki görülme oranı daha fazla bulundu.

4.9 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Anterior Hipofiz ve İlişkili Hormon Değerlerinin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.9. Hastalarda tanıda (0. ay), 6. ve 12. aylarda hormon değerlerinin tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)
FSH 0. ay (mIU/mL)		pre-menopozal 13.56±6.92 12.9 (0.1-52.3) post-menopozal 77.90±35.91 82.9 (0.4-129.5)	4.55±4.46 3.4 (0.1-15.3)
FSH 6. ay (mIU/mL)		pre-menopozal 12.74±5.15 12.4 (0.2-25.6) post-menopozal 81.15±33.96 74.9 (0.5-133.8)	4.97±4.09 3.9 (0.4-13.0)
FSH 12. ay (mIU/mL)		pre-menopozal 13.34±5.26 13.4 (0.2-22.0) post-menopozal 71.51±36.81 71.9 (0.2-128.9)	8.22±4.40 10.0 (0.1-13.0)
LH 0. ay (IU/mL)		pre-menopozal 15.27±6.94 15.5 (0.5-43.4) post-menopozal 33.45±14.65 33.9 (2.3-52.5)	3.95±3.92 3.3 (0.1-20.4)
LH 6. ay (IU/mL)		pre-menopozal 14.58±6.34 14.0 (0.7-29.4) post-menopozal 27.28±13.53 24.9 (5.1-49.9)	4.86±3.92 3.7 (0.5-17.0)
LH 12. ay (IU/mL)		pre-menopozal 16.35±8.75 16.4 (0.4-52.9) post-menopozal 3.99±2.05 3.7 (0.4-7.8)	3.99±2.05 3.7 (0.4-7.8)

Estradiol 0. ay (pg/mL)		pre-menopozal 218.78±106.00 230 (11-400) post-menopozal 11.44±8.21 12.5 (0-25)	22.69±17.98 20.5 (0-65)
Estradiol 6. ay (pg/mL)		pre-menopozal 208.99±105.72 198 (15-400) post-menopozal 14.44±10.10 15.5 (0-29)	23.93±13.39 25.5 (3-49)
Estradiol 12. ay (pg/mL)		pre-menopozal 226.09±109.62 232 (10-398) post-menopozal 17.76±9.01 17.5 (0-30)	26.00±12.68 23 (5-50)
Progesteron 0. ay (ng/mL)	-	0.42±0.19 0.4 (0.1-0.7)	-
Progesteron 6. ay (ng/mL)	-	0.39±0.20 0.4 (0.1-0.7)	-
Progesteron 12. ay (ng/mL)	-	0.40±0.20 0.4 (0.1-0.7)	-
Testosteron 0. ay (ng/dL)		41.41±15.89 42 (15-70)	482.50±326.57 520.5 (10-1115)
Testosteron 6. ay (ng/dL)		39.97±15.32 38 (15-70)	495.07±278.63 496 (22-991)
Testosteron 12. ay (ng/dL)		41.08±16.74 42 (15-70)	538.52±266.10 552.5 (32-992)
TSH 0. ay (mIU/L)	2.75±1.65 2.6 (0.1-12.3)	2.76±1.57 2.6 (0.1-12.3)	2.66±1.98 2.3 (0.2-10.5)
TSH 6. ay (mIU/L)	2.90±1.38 3.1 (0.2-5.0)	3.02±1.33 3.2 (0.2-5.0)	2.35±1.51 1.9 (0.5-4.8)
TSH 12. ay (mIU/L)	2.67±1.29 2.7 (0.1-5.0)	2.67±1.30 2.7 (0.1-5.0)	2.66±1.27 2.7 (0.6-5.0)
Serbest T4 0. ay (ng/dL)	1.29±0.61 1.3 (0.1-4.8)	1.28±0.55 1.3 (0.1-4.8)	1.35±0.87 1.3 (0.2-4.8)
Serbest T4 6. ay (ng/dL)	1.26±0.44 1.3 (0.2-2.1)	1.28±0.44 1.3 (0.2-2.0)	1.15±0.47 1.1 (0.5-2.1)
Serbest T4 12. ay (ng/dL)	1.26±0.48 1.3 (0.2-2.0)	1.27±0.48 1.3 (0.2-2.0)	1.25±0.47 1.2 (0.3-2.0)
ACTH 0. ay (pg/mL)	30.07±13.86 30 (2-67)	30.21±13.63 30 (2-67)	29.36±15.06 31 (4-65)
ACTH 6. ay (pg/mL)	29.76±12.86 30 (0-60)	29.93±12.82 29 (8-74)	28.95±13.89 29.5 (0-50)
ACTH 12. ay (pg/mL)	29.44±12.93 29 (2-74)	29.93±12.82 29 (8-74)	27.12±13.35 27 (2-52)
Kortizol 0. ay (mcg/dL)	15.25±5.32 15.4 (2-70)	15.39±5.37 15.5 (2.2-70.0)	14.58±5.11 13.9 (2.0-35.4)

Kortizol 6. ay	15.14±4.25	15.19±3.53	14.88±6.75
(mcg/dL)	14.9 (3.5-50.9)	15.1 (5.6-38.8)	13.8 (3.5-50.9)
Kortizol 12. ay	15.26±3.17	15.40±3.05	14.60±3.65
(mcg/dL)	15.3 (7.2-30.3)	15.7 (7.2-30.3)	14.3 (8.4-29.1)
IGF-1 0. ay	190.92±96.61	190.68±101.65	192.10±68.47
(ng/mL)	184 (70-1010)	179 (70-1010)	199.5 (75-294)
IGF-1 6. ay	191.69±89.80	194.69±92.83	177.31±72.80
(ng/mL)	187 (70-914)	191 (70-914)	165 (70-298)
IGF-1 12. ay	189.90±69.41	190.00±70.23	189.38±66.14
(ng/mL)	189 (71-530)	189 (72-530)	197 (71-299)

Pre-menopozal, post-menopozal kadınlarda ve erkeklerde 0, 6 ve 12. ay FSH, LH, estradiol ortalama değerleri referans aralıkları içindeydi. Kadınlarda 0, 6 ve 12. ay progesteron ortalama değerleri referans aralıkları içindeydi. Erkeklerde 0, 6 ve 12. ay testosteron ortalama değerleri referans aralıkları içindeydi. Hastalarda 0, 6 ve 12. ay TSH, serbest T4, ACTH, kortizol ve IGF-1 ortalama değerleri referans aralıkları içindeydi.

4.10 Hastalarda Kabergolin Tedavisi Sürecinde Prolaktinoma İlişkili Diğer Hipofizer Hastalıkların Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.10. Hastalarda hiperprolaktinemi dışı prolaktinoma ilişkili diğer endokrinolojik durumların tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM n (%)	KADIN n (%)	ERKEK n (%)
Prolaktinoma ilişkili ek hipofizer hastalık			
Yok	217 (89.3)	192 (95.5)	25 (59.5)
Var	26 (10.7)	9 (4.5)	17 (40.5)
Hipogonadotropik hipogonadizm			
Yok	229 (94.2)	199 (99.0)	30 (71.4)
Var	14 (5.8)	2 (1.0)	12 (28.6)
Hipopitüitarizm			
Yok	239 (98.4)	199 (99.0)	40 (95.2)
Var	4 (1.6)	2 (1.0)	2 (4.8)
Panhipopitüitarizm			
Yok	239 (98.4)	199 (99.0)	40 (95.2)
Var	4 (1.6)	2 (1.0)	2 (4.8)
Prolaktin dışı hormon yüksekliği			
Yok	239 (98.4)	198 (98.5)	41 (97.6)
Var	4 (1.6)	3 (1.5)	1 (2.4)

Anterior hipofiz ve ilişkili hormon düzeylerinin 0, 6 ve 12. aylardaki değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde hastaların %10,7'sinde prolaktinoma ilişkili ek hipofizer hastalık geliştiği tespit edildi. Çalışma popülasyonunun %5,8'inde hipogonadotropik hipogonadizm (hipo-hipo), %1,6'sında hipopitüitarizm, %1,6'sında panhipopitüitarizm, %1,6'sında prolaktin dışı hormon yüksekliği (ACTH ve TSH) saptandı. Bu hastaların %100'ünde tanı zamanı (0. ayda) makroadenom veya dev adenom vardı.

4.11 Hastalarda Kabergolin Tedavisi Sürecinde Kabergolin Dışı Hormon Replasman Tedavisi

Tablo 4.11. Hastalarda kabergolin tedavisi sürecinde kabergolin dışı HRT'nin tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM n (%)	KADIN n (%)	ERKEK n (%)
Kabergolin dışı HRT			
Yok	207 (85.2)	193 (96.0)	24 (57.1)
Var	36 (14.8)	8 (4.0)	18 (42.9)
Östrojen			
Kullanmıyor		198 (98.5)	
Kullanıyor		3 (1.0)	
Testosteron			
Kullanmıyor			29 (69.0)
Kullanıyor			13 (31.0)
Levotiroksin			
Kullanmıyor	238 (98.0)	199 (99.0)	39 (92.9)
Kullanıyor	5 (2.0)	2 (1.0)	3 (7.1)
Hidrokortizon			
Kullanmıyor	238 (98.0)	198 (98.5)	40 (95.2)
Kullanıyor	5 (2.0)	3 (1.5)	2 (4.8)

Kabergolin tedavi sürecinde prolaktinoma dışı ek hipofizer hastalıklara bağlı olarak tarafımızca kabergolin dışı HRT verilme oranı hastalarda %14,8, kadınlarda %4, erkeklerde ise %42,9 idi. Kadınların %1'i östrojen türevi replasman alırken, erkeklerin %31'i testosteron tedavisi alıyordu. Hastaların %2'sine levotiroksin, %2'sine hidrokortizon başlanmıştı.

4.12 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.12. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) antropometrik ve metabolik bulguların tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)
SKB (mmHg)	127.49±10.45 128 (110-145)	127.22±10.44 127 (110-145)	128.76±10.53 130.5 (110-145)
DKB (mmHg)	79.25±11.85 79 (60-100)	79.32±11.76 79 (60-100)	78.90±12.37 79.5 (60-99)
Bel çevresi (cm)		85.16±5.76 86 (75-95)	95.88±7.07 96 (85-113)
VKİ	25.10±2.04 25.1 (22-35.5)	25.12±2.08 25.1 (22-35.5)	24.97±1.89 24.9 (22-29.6)
AKŞ (mg/dL)	94.92±8.85 94 (80-110)	94.96±8.87 94 (80-110)	94.71±8.89 94.5 (81-110)
HOMA-IR	2.28±0.73 2.3 (1.0-3.5)	2.31±0.73 2.4 (1.0-3.5)	2.13±0.68 2.1 (1.0-3.5)
HbA1c (%)	5.22±0.75 5.2 (4.0-6.5)	5.21±0.75 5.2 (4.0-6.5)	5.27±0.71 5.4 (4.0-6.5)
HDL (mg/dL)		57.55±13.87 58 (33-80)	44.57±5.80 45 (36-55)
LDL (mg/dL)	152.45±31.28 151 (100-248)	151.87±30.67 151 (100-248)	155.24±34.28 151 (103-245)
Trigliserit (mg/dL)	213.08±76.59 203 (91-349)	210.77±76.56 201 (91-348)	224.71±76.58 207 (103-349)
T. kolesterol (mg/dL)	250.80±37.48 250 (164-372)	251.97±37.25 252 (164-372)	245.19±38.47 232.5 (176-349)
Ürik asit (mg/dL)	5.27±1.24 5.3 (3.0-8.0)	5.06±1.17 5.1 (3.0-7.5)	6.26±1.07 6.3 (4.5-8.0)
TyG	4.92±0.19 4.95 (4.46-5.26)	4.91±0.20 4.94 (4.46-5.26)	4.95±0.18 4.97 (4.59-5.26)

Sistolik kan basıncının (SKB) tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri optimal referans aralığından yüksekti (≥ 120 mmHg). Diyastolik kan basıncının (DKB) tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri optimal referans aralığından düşüktü (< 80 mmHg). Bel çevresi ortalama değerleri kadınlarda ve erkeklerde eşik değerden düşüktü (kadınlarda < 88 cm, erkeklerde < 102 cm). VKİ'nin tüm hastalarda ve kadınlarda ortalama değerleri 'aşırı kilo ağırlığına' (25-29,9), erkeklerde ise ortalama

değeri ‘normal kilo ağırlığına’ (18-24,9) karşılık geliyordu. AKŞ’nin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri normal referans aralığında idi (<100 mg/dL). HOMA-IR’in tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri ‘insülin direncine’ karşılık geliyordu (>1,9). HbA1c’nin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri normal referans aralığında idi (<%5,7). HDL’nin kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri eşik değerlerden yüksekti (kadınlarda >50 mg/dL, erkeklerde >40 mg/dL). LDL’nin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri ‘sınırdan yüksek’ seviyeye karşılık geliyordu (130-159 mg/dL). Trigliseritin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri ‘yüksek’ seviyeye karşılık geliyordu (200-499 mg/dL). Total kolesterolün tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri ‘yüksek’ seviyeye karşılık geliyordu ($\geq$ 240 mg/dL). Ürik asitin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri normal referans aralığında idi (3,5-7,2 mg/dL). TyG’nin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri eşik değerden düşüktü (<9,04).

4.13 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.13. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)
Yağlı KC indeksi (FLI)	52.55 $\pm$ 18.34 53 (8-92)	50.45 $\pm$ 17.79 50 (8-88)	62.60 $\pm$ 17.78 65.5 (21-92)
FIB-4 skoru	0.72 $\pm$ 0.59 0.59 (0.05-4.01)	0.69 $\pm$ 0.55 0.56 (0.05-4.01)	0.87 $\pm$ 0.75 0.68 (0.07-3.97)
Karaciğer USG (n=31) (evre)	1 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)

FLI’nın tüm hastalarda ve kadınlarda ortalama değerleri NAFLD riski açısından ‘belirsiz’ sınıfa karşılık geliyordu (30-60), yağlı karaciğer vardır veya yoktur denilemedi. FLI’nın erkeklerde ortalama değeri NAFLD riski açısından ‘yüksek’ sınıfa karşılık geliyordu ($\geq$ 60), Yağlı karaciğer varlığı söz konusuydu. FIB-4 skorunun tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri ‘İshak fibrozis evresi 0-1’e’ karşılık geliyordu

(<1,45). Karaciğer USG değerlendirmesi olan 31 hastanın evre ortalaması 1 idi. Erkeklerde evre kadınlardan daha yüksek saptandı (2'ye 1).

4.14 Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki) Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO bulgularının Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.14. Hastalarda tanı zamanında (0. ay) kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)
CRP (mg/dL)	14.08±6.75 15 (2-55)	13.68±6.68 14 (2-25)	15.98±6.84 15 (4-25)
FRS (n= 147) (%)	5.97±6.78 3.5 (0.9-38.6)	4.67±4.61 3.2 (0.9-26.0)	11.04±10.64 7 (2.1-38.6)
EATT (n=29) (mm)	7.90±3.05 7 (3-16)	8.10±2.80 8 (4-16)	7.38±3.77 7 (3-15)
CIMT (n=35) (mm)	1.36±0.28 1.4 (0.7-2.1)	1.39±0.30 1.4 (0.7-2.1)	1.25±0.15 1.2 (1.1-1.5)
AAD (n=35) (%)	4.09±1.68 4 (1-8)	4.18±1.65 4 (1-8)	3.71±1.89 4 (2-7)
EKO'da EF (n=29) (%)	55.55±5.37 55 (45-65)	56.33±5.46 55 (45-65)	53.50±4.86 55 (45-60)
EKO'da kapak yetmezliği (n=29) (evre)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)

CRP'nin tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri normal referans aralığının üstünde idi (>10 mg/dL). Ayrıca ortalama değerler kardiyovasküler risk açısından eşik değer (cut-off) olan 3 mg/dL'nin üstünde bulundu. 147 hastada hesaplanabilen Framingham risk skorunun (FRS) bu grupta ve kadınlarda ortalama değeri 'düşük riske' karşılık geliyordu (<%10). Erkeklerde ise 'orta riske' denk geliyordu (%10-19). EKO'da EATT değeri hesaplanan 29 hastada, EATT'nin bu grupta, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri eşik değerin üstünde idi (>5 mm). Karotid USG ile CIMT değeri hesaplanan 35 hastada, CIMT'nin bu grupta, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri eşik değerin üstünde idi (>1 mm). Brakiyal arter USG ile AAD değeri hesaplanan 35 hastada ortalama değerler eşik değerin altında idi (<%5,4 yüksek risk). EKO'da EF'si hesaplanan 29 hastada, EF'nin bu grupta, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri normal referans

aralığında idi (%50-70). EKO'da kapak yetmezliği ve evresi ile ilgili bilgisi olan 29 hastada, kapak yetmezliği evresi ortalamasının bu grupta, kadınlarda ve erkeklerde ortalama değerleri 0 idi. Hiçbir hastada sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği yoktu.

4.15 Kabergolin Tedavisi Sürecinde EKO'da Kabergoline Sekonder Yan Etkilerin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.15. Hastalarda kabergolin tedavi sürecinde EKO'da kabergoline sekonder bulguların tanımlayıcı özellikleri

	TOPLAM n (%)	KADIN n (%)	ERKEK n (%)
Kabergoline sekonder yan etki (n=29)			
Yok	25 (86.2)	19 (90.5)	6 (75.0)
Var	4 (13.8)	2 (9.5)	2 (25.0)
Yan etkiler			
Plevral sıvı	2 (6.9)	1 (4.7)	1 (12.5)
Kalp kapakçık fibrozisi	2 (6.9)	1 (4.7)	1 (12.5)

Kabergolin tedavi sürecinde, kabergolin başlangıç zamanından 12 ay sonra, EKO'su değerlendirilen 29 hastanın 4'ünde (%13,8) EKO'da kabergoline sekonder bulgular saptandı. 2 hastada plevral sıvı, 2 hastada kalp kapakçık fibrozisi vardı.

4.16 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki PRL Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.16. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay PRL değerlerinin karşılaştırılması

	Tanı	6. ay	12. ay	p	Post hoc
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)		
PRL	237.71±467.76	95.58±243.27	46.94±207.86	<0.001 ^b	0-6 p<0.001
(µg/L)	93.5 (19-3654)	38 (10-2875)	15 (2-2674)		0-12 p<0.001
					6-12 p<0.001

b: Friedman test

Hastaların tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay PRL değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay PRL değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu

(p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki PLR değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001).

4.17 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 4.17. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay antropometrik ve metabolik bulgularının karşılaştırılması

	Tanı	6. ay	12. ay	p	Post hoc	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)			
SKB (mmHg)	127.43±10.45 128 (110-145)	123.50±8.88 123 (110-140)	116.52±9.93 116 (100-135)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.070 p<0.001 p<0.001
DKB (mmHg)	79.25±11.85 79 (60-100)	76.92±10.00 76 (60-95)	71.49±6.99 71 (60-85)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.403 p<0.001 p<0.001
Bel çevresi (cm)	87.02±7.23 87 (75-113)	81.23±6.77 82 (70-95)	77.51±6.01 78 (60-90)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
VKİ	25.10±2.04 25.1 (22.0-35.5)	23.77±1.37 23.8 (20.1-26.0)	22.81±1.23 22.8 (20.0-25.0)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
AKŞ (mg/dL)	94.92±8.85 94 (80-110)	89.41±6.55 89 (75-100)	84.09±6.34 84 (70-95)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
HOMA-IR	2.87±0.73 2.3 (1.0-3.5)	1.91±0.56 1.9 (1.0-3.0)	1.51±0.60 1.5 (0.5-2.5)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
HbA1c (%)	5.22±0.75 5.2 (4.0-6.5)	4.93±0.59 4.9 (4.0-6.0)	4.71±0.45 4.7 (4.0-5.5)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.001 p<0.001 p=0.010
HDL (mg/dL)	55.30±13.74 54 (33-80)	59.96±12.24 59 (40-809)	62.79±10.68 63 (41-80)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.066 p<0.001 p=0.006
LDL (mg/dL)	152.45±31.28 151 (100-248)	138.35±24.84 138 (75-180)	123.53±31.77 122 (54-179)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
Trigliserit (mg/dL)	213.18±76.59 203 (91-349)	167.11±46.31 163 (90-250)	140.53±31.68 137 (90-200)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
T. Kolesterol	250.80±37.48	232.14±28.87 235 (156-297)	214.83±33.47	<0.001 ^b	0-6 0-12	p<0.001 p<0.001

(mg/dL)	250 (164-372)		214 (137-288)		6-12	p<0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.27±1.24 5.3 (3.0-8.0)	4.68±1.03 4.7 (2.8-7.5)	4.56±1.11 4.6 (2.6-7.1)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p=0.383
TyG	4.92±0.19 4.95 (4.46-5.26)	4.78±0.15 4.80 (4.45-5.06)	2.46±0.09 2.48 (2.23-2.63)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001

b: Friedman test

Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay SKB değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanı SKB değerleri ile 6. ay SKB değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Tanıya göre 12. ay SKB değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki SKB değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay DKB değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanı DKB değerleri ile 6. ay DKB değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Tanıya göre 6. ay ve 12. ay DKB değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki DKB değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay bel çevresi değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay bel çevresi değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki bel çevresi değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay VKİ değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay VKİ değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki VKİ değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay AKŞ değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay AKŞ değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki AKŞ değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay HOMA-IR değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay HOMA-IR değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki HOMA-IR değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay HbA1c değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan

kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay HbA1c değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki HbA1c değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay HDL değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanı HDL değerleri ile 6. ay HDL değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tanıya göre 6. ay ve 12. ay HDL değerlerindeki artış anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki HDL değerlerindeki artış anlamlı bulundu ($p<0.01$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay LDL değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay LDL değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki LDL değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay trigliserit değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay trigliserit değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki trigliserit değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay T. kolesterol değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay T. kolesterol değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki T. kolesterol değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay ürik asit değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay ürik asit değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. ay ile 12. aydaki ürik asit değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay TyG değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay TyG değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki TyG değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.001$).

4.18 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 4.18. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların karşılaştırılması

	Tanı	6. ay	12. ay	p	Post hoc	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)			
Yağlı KC indeksi (FLI)	52.55±18.34 53 (8-92)	32.66±13.79 32 (6-78)	20.68±9.95 20 (4-52)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
FIB-4 skoru	0.72±0.59 0.59 (0.05-4.01)	0.65±0.49 0.52 (0.03-3.0)	0.63±0.43 0.53 (0.05-2.21)	0.483 ^b		
Karaciğer USG (n=31) (evre)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-1)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.093 p<0.001 p=0.147

b: Friedman test

Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay FLI değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay FLI değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki FLI değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay FIB-4 skorları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay yağlı karaciğer USG evre skorları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 12. ay yağlı karaciğer USG evre skorlarında düşüş anlamlı bulundu ($p<0.001$). Tanı yağlı karaciğer USG evre skorları ile 6. ay yağlı karaciğer USG evre skorları arasında ve 6. ay yağlı karaciğer USG evre skorları ile 12. ay karaciğer USG evre skorları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.19 Hastalarda Kabergolin Başlangıç Zamanındaki (0. Aydaki), 6. Aydaki ve 12. Aydaki Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4.19. Hastalarda tanı (0. ay), 6. ay ve 12. ay kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının karşılaştırılması

	Tanı	6. ay	12. ay	p	Post hoc	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)			
CRP (mg/dL)	14.08±6.75 15 (2-25)	8.53±4.02 9 (2-15)	6.17±2.50 6 (2-10)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
FRS (n=147) (%)	5.97±6.78 3.5 (0.9- 38.6)	4.65±5.79 3.2 (0.9-51.4)	3.54±4.98 2.1 (0.6- 37.2)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.005 p<0.001 p<0.001
EATT (n=29) (mm)	7.90±3.05 7 (3-16)	6.38±2.70 6 (2-12)	4.86±2.37 5 (1-9)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.004 p<0.001 p=0.008
CIMT (n=35) (mm)	1.36±0.28 1.4 (0.7- 2.1)	0.96±0.24 1.0 (0.5-1.6)	0.59±0.16 0.6 (0.2- 0.9)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p<0.001 p<0.001 p<0.001
AAD (n=35) (%)	4.09±1.68 4 (1-8)	5.94±1.78 6 (3-11)	8.20±2.77 8 (3-20)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.001 p<0.001 p<0.001
EKO EF (n=29) (%)	55.55±5.37 55 (45-65)	54.03±6.13 55 (40-65)	53.72±6.23 55 (42-65)	0.002 ^b	0-6 0-12 6-12	p=0.637 p=0.022 p=0.881
EKO kapak yetmezliği (evre)	0.72±0.88 0 (0-2)	0.93±1.06 0 (0-3)	1.41±1.47 2 (0-4)	<0.001 ^b	0-6 0-12 6-12	p=1.000 p=0.026 p=0.263

b: Friedman test

Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay CRP değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay CRP değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki CRP değerlerindeki düşüş de anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay FRS değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay FRS değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu (sırasıyla p<0.01, p<0.001). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki FRS değerlerindeki düşüş de

anlamli bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay EATT değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay EATT değerlerindeki düşüş anlamli bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki EATT değerlerindeki düşüş de anlamli bulundu ($p<0.01$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay CIMT değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay CIMT değerlerindeki düşüş anlamli bulundu ($p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki CIMT değerlerindeki düşüş de anlamli bulundu ($p<0.001$). Hastaların tanı, 6.ay ve 12.ay AAD değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 6. ay ve 12. ay AAD değerlerindeki artış anlamli bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$). Hastaların 6. aya göre 12. aydaki AAD değerlerindeki artış anlamli bulundu ($p<0.01$). Hastaların tanı, 6 ay ve 12 ay EF değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 12. ay EF değerlerindeki düşüş anlamli bulundu ($p<0.05$). Tanı EF değerleri ile 6. ay EF değerleri arasında ve 6. ay EF değerleri ile 12. ay EF değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay kapak hastalığı evreleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde; tanıya göre 12. ay kapak hastalığı evrelerindeki artış anlamli bulundu ($p<0.05$). Tanı kapak hastalığı evreleri ile 6. ay kapak hastalığı evreleri arasında ve 6. ay kapak hastalığı evreleri ile 12. ay kapak hastalığı evreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.20 Hastalarda Prolaktin Düzeyinin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.20. Hastalarda PRL düzeyinin tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri

	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)
Δ PRL 0-6 ay	-49.00 $\pm$ 26.10	-51.1 (-96.3)- (58.5)
Δ PRL 0-12 ay	-72.80 $\pm$ 32.53	-82.6 (-99.3)- (147.6)

4.21 Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.21. Hastalarda antropometrik ve metabolik bulguların tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri

	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)
Δ SKB 0-6 ay	-2.45 $\pm$ 10.80	-3.6 (-24.1)- (24.1)
Δ SKB 0-12 ay	-7.95 $\pm$ 11.16	-8.7 (-3..3)- (20.7)
Δ DKB 0-6 ay	-0.61 $\pm$ 20.38	-4.1 (-38.1)- (50.7)
Δ DKB 0-12 ay	-7.64 $\pm$ 17.03	-8.1 (-40.0)- (38.3)
Δ Bel çevresi 0-6 ay	-6.21 $\pm$ 9.18	-6.3 (-26.3)- (18.6)
Δ Bel çevresi 0-12 ay	-10.47 $\pm$ 8.67	-10.7 (-32.2)- (13.3)
Δ VKİ 0-6 ay	-4.67 $\pm$ 9.51	-4.7 (-37.1)- (17.6)
Δ VKİ 0-12 ay	-8.52 $\pm$ 8.90	-9.0 (-31.8)- (13.6)
Δ AKŞ 0-6 ay	-5.00 $\pm$ 11.11	-5.8 (-27.2)- (23.4)
Δ AKŞ 0-12 ay	-10.66 $\pm$ 10.50	-11.2 (-32.7)- (18.7)
Δ HOMA-IR 0-6 ay	-4.85 $\pm$ 48.99	-18.5 (-71.4)- (180.0)
Δ HOMA-IR 0-12 ay	-24.15 $\pm$ 44.76	-31.8 (-84.8)- (150.0)
Δ HbA1c 0-6 ay	-3.65 $\pm$ 18.28	-5.5 (-37.5)- (47.5)
Δ HbA1c 0-12 ay	-7.92 $\pm$ 16.01	-10.8 (-37.5)- (35.0)
Δ HDL 0-6 ay	15.29 $\pm$ 37.63	7.0 (-47.5)- (122.8)
Δ HDL 0-12 ay	20.58 $\pm$ 36.09	16.3 (-41.2)- (132.3)
Δ LDL 0-6 ay	-5.32 $\pm$ 26.19	-9.0 (-65.5)- (78.2)
Δ LDL 0-12 ay	-15.57 $\pm$ 27.47	-18.3 (-68.1)- (61.2)
Δ Trigliserit 0-6 ay	-9.40 $\pm$ 44.61	-21.8 (-72.7)- (141.3)
Δ Trigliserit 0-12 ay	-23.95 $\pm$ 35.16	-33.9 (-70.9)- (108.7)
Δ T. kolesterol 0-6 ay	-5.25 $\pm$ 19.02	-6.4 (-51.8)- (54.9)
Δ T. kolesterol 0-12 ay	-12.40 $\pm$ 19.13	-15.3 (-57.7)- (60.8)
Δ Ürik asit 0-6 ay	-5.98 $\pm$ 30.57	-12.0 (-54.8)- (93.5)
Δ Ürik asit 0-12 ay	-9.48 $\pm$ 27.51	-13.2 (-58.7)- (81.2)
Δ TyG 0-6 ay	-2.58 $\pm$ 4.99	-2.8 (-13.9)- (10.7)
Δ TyG 0-12 ay	-49.95 $\pm$ 0.05	-50.0 (-50.0)- (-49.8)

4.22 Hastalarda Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.22. Hastalarda yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Δ Yağlı KC indeksi 0-6 ay	-23.85±63.07	-34.6 (-90.1)- (420.0)
Δ Yağlı KC indeksi 0-12 ay	-52.22±39.64	-60.3 (-94.8)- (187.5)
Δ FIB-4 0-6 ay	62.94±207.92	-10.8 (-96.7)- (1244.4)
Δ FIB-4 0-12 ay	58.71±209.47	0 (-92.8)- (1722.2)
Δ KC USG 0-6 ay	-43.33±34.36	-50 (-100)- (0)
Δ KC USG 0-12 ay	-92.50±18.31	-100)- (-100)

4.23 Hastalarda Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Kabergolin Başlangıç Zamanına Göre (0. Ay) 6. Ay ve 12. Ayda Değişim Değerlerinin (Δ) Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 4.23. Hastalarda kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının tanıya göre (0. ay), 6. ay ve 12. ayda değişim değerlerinin (Δ) tanımlayıcı özellikleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Δ CRP 0-6 ay	-13.06±88.34	-36.8 (-92.0)- (600.0)
Δ CRP 0-12 ay	-31.97±79.23	-57.1 (-90.9)- (400.0)
Δ FRS 0-6 ay	-11.64±36.30	-17.2 (-76.8)- (103.0)
Δ FRS 0-12 ay	-36.01±27.52	-38.4 (-83.0)- (41.6)
Δ EATT 0-6 ay	-19.25±20.69	-20 (-57.1)- (40)
Δ EATT 0-12 ay	-37.74±29.96	-40 (-85.7)- (50)
Δ CIMT 0-6 ay	-29.27±13.46	-30.7 (-54.5)- (15.3)
Δ CIMT 0-12 ay	-55.88±11.92	-57.1 (-80.0)- (-14.2)
Δ AAD 0-6 ay	57.57±43.41	50 (-12.5)- (200)
Δ AAD 0-12 ay	126.93±91.53	100 (-25)- (400)
Δ EF 0-6 ay	-2.67±6.44	0 (-27.2)- (3.4)
Δ EF 0-12 ay	-3.36±4.86	0 (-16)- (3.4)
Δ Kapak yet. 0-6 ay	34.61±62.53	0 (-100)- (100)
Δ Kapak yet. 0-12 ay	92.30±90.93	50 (0-300)

4.24 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Not: Korelasyonlar kabergolin dozunun etkisi kontrol edilerek Partial korelasyon analizi ile incelendi.

Tablo 4.24. Hastalarda PRL değişim değerleri ile antropometrik ölçümlerin ve metabolik parametrelerin değişim değerleri arasındaki korelasyonlar

	Δ PRL 0-6 ay			Δ PRL 0-12 ay	
	r^*	p		r^*	p
Δ SKB 0-6 ay	-0.129	0.046	Δ SKB 0-12 ay	-0.107	0.097
Δ DKB 0-6 ay	0.062	0.337	Δ DKB 0-12 ay	0.071	0.274
Δ Bel çevresi 0-6 ay	-0.104	0.106	Δ Bel çevresi 0-12 ay	-0.025	0.699
Δ VKİ 0-6 ay	-0.004	0.946	Δ VKİ 0-12 ay	-0.009	0.886
Δ AKŞ 0-6 ay	-0.014	0.824	Δ AKŞ 0-12 ay	-0.116	0.073
Δ HOMA-IR 0-6 ay	0.029	0.657	Δ HOMA-IR 0-12 ay	0.004	0.947
Δ HbA1c 0-6 ay	-0.022	0.736	Δ HbA1c 0-12 ay	-0.086	0.182
Δ HDL 0-6 ay	0.067	0.300	Δ HDL 0-12 ay	0.051	0.425
Δ LDL 0-6 ay	-0.024	0.711	Δ LDL 0-12 ay	-0.059	0.361
Δ Trigliserit 0-6 ay	-0.014	0.824	Δ Trigliserit 0-12 ay	-0.090	0.161
Δ T. kolesterol 0-6 ay	-0.006	0.925	Δ T. kolesterol 0-12 ay	-0.071	0.272
Δ Ürik asit 0-6 ay	-0.106	0.101	Δ Ürik asit 0-12 ay	-0.029	0.658
Δ TyG 0-6 ay	-0.038	0.559	Δ TyG 0-12 ay	-0.030	0.642

* Partial Korelasyon katsayısı

Hastaların Δ PRL 0-6 ay değişim değerleri ile Δ SKB 0-6 ay değişim değerleri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptandı ($r=-0.129$) $p<0.05$). Hastaların Δ PRL değişim değerleri arttıkça Δ SKB 0-6 ay değişim değerleri artıyordu. Hastaların Δ PRL 0-6 ay değişim değerleri ile diğer Δ 0-6 ay antropometrik ve metabolik parametreler değişim değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların Δ PRL 0-12 ay değişim değerleri ile Δ antropometrik ve metabolik 0-12 ay parametreleri değişim değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

4.25 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 4.25. Hastalarda PRL değişim değerleri ile yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların değişim değerleri arasındaki korelasyonlar

	Δ PRL 0-6 ay			Δ PRL 0-12 ay	
	r*	p		r*	p
Δ Yağlı KC indeksi 0-6 ay	-0.004	0.956	Δ Yağlı KC indeksi 0-12 ay	-0.068	0.295
Δ FIB-4 skoru 0-6 ay	-0.010	0.877	Δ FIB-4 0-12 ay	0.052	0.420
Δ KC USG evre 0-6 ay	0.248	0.305	Δ KC USG evre 0-12 ay	-	-

* Partial Korelasyon katsayısı

Hastaların Δ PRL değişim değerleri ile Δ yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili parametrelerin değişim değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

4.26 Hastalarda PRL Değişim Değerleri ile Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Değişim Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 4.26. Hastalarda PRL değişim değerleri ile kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının değişim değerleri arasındaki korelasyonlar

	Δ PRL 0-6 ay			Δ PRL 0-12 ay	
	r*	p		r*	p
Δ CRP 0-6 ay	-0.050	0.435	Δ CRP 0-12 ay	0.034	0.604
Δ FRS 0-6 ay	-0.041	0.621	Δ FRS 0-12 ay	-0.130	0.117
Δ EATT 0-6 ay	0.202	0.302	Δ EATT 0-12 ay	0.373	0.051
Δ CIMT 0-6 ay	0.120	0.499	Δ CIMT 0-12 ay	-0.008	0.966
Δ AAD 0-6 ay	-0.148	0.405	Δ AAD 0-12 ay	-0.226	0.200
Δ EF 0-6 ay	-0.284	0.142	Δ EF 0-12 ay	-0.202	0.302
Δ Kapak yet. 0-6 ay	0.111	0.731	Δ Kapak yet. 0-12 ay	-0.192	0.550

* Partial Korelasyon katsayısı

Hastaların Δ PRL değişim değerleri ile Δ kardiyovasküler risk ve Δ EKO bulgularının değişim değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

4.27 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Prolaktin Düzeyi Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.27. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay prolaktin düzeyi değişim değerlerinin karşılaştırılması

	CAB dozu <2 mg/h	CAB dozu ≥2 mg/h	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
Δ PRL 0-6 ay	-54.30±19.55	-22.11±36.90	<0.001^c
	-52.9 (-96.3)- (-9.0)	-32.2 (-77.7)- (58.8)	
Δ PRL 0-12 ay	-81.39±13.25	-29.04±57.54	<0.001^c
	-85.1 (-99.3)- (-25.0)	-33.3 (-98.4)- (147.6)	

c: Mann Whitney U test

CAB dozu <2 mg/h olanlar ile ≥2 mg/h olan hastaların Δ PRL 0-6 ay değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). CAB dozu ≥2 mg/h olan hastalarda PRL 0-6 ay değişimlerinde daha az düşüş olduğu bulundu. DA dozu <2 mg/h olanlar ile ≥2 mg/h olan hastaların Δ PRL 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı (p<0.001). CAB dozu ≥2 mg/h olan hastalarda Δ PRL 0-12 ay değişimlerinde daha az düşüş olduğu bulundu.

4.28 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Antropometrik Ölçümlerin ve Metabolik Parametrelerin Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.28. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay antropometrik ve metabolik bulgularının değişim değerlerinin karşılaştırılması

	CAB dozu <2 mg/h	CAB dozu ≥2 mg/h	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
Δ SKB 0-6 ay	-1.91±10.90	-5.20±9.95	0.101^c
(mmHg)	-3.2 (-24.1)- (24.1)	-6.3 (-22.7)- (9.9)	
Δ SKB 0-12 ay	-7.24±11.21	-11.52±10.29	0.034^c
(mmHg)	-7.8 (-28.2)- (20.7)	-13.3 (-30.3)- (8.7)	
Δ DKB 0-6 ay	0.88±20.68	-8.25±16.96	0.013^c
(mmHg)	-2.5 (-38.1)- (50.7)	-7.1 (-35.0)- (33.8)	
Δ DKB 0-12 ay	-6.25±17.17	-14.29±14.59	0.003^c
(mmHg)	-6.9 (-40.0)- (38.3)	-18.3 (-39.0)- (17.7)	
Δ Bel çevresi 0-6 ay	-6.01±9.32	-7.19±8.50	0.402^c
(cm)	-6.2 (-26.3)- (18.6)	-7.2 (-25.5)- (13.3)	

Δ Bel çevresi 0-12 ay (cm)	-9.11±8.15 -9.7 (-25.6)- (13.3)	-17.39±8.01 -16.4 (-32.2)- (-1.18)	<0.001^c
Δ VKİ 0-6 ay	-3.59±9.28 -3.8 (-37.1)- (17.6)	-10.14±8.87 -9.7 (-28.2)- (10.8)	<0.001^c
Δ VKİ 0-12 ay	-7.72±8.83 -7.9 (-31.8)- (13.6)	-12.59±8.22 -12.8 (-25.9)- (6.8)	<0.001^c
Δ AKŞ 0-6 ay (mg/dL)	-4.52±10.95 -4.8 (-27.2)- (23.4)	-7.41±11.69 -10.0 (-25.2)- (13.5)	0.116^c
Δ AKŞ 0-12 ay (mg/dL)	-10.23±10.40 -10.5 (-31.8)- (18.7)	12.86±10.88 -12.5 (-32.7)- (16.0)	0.197^c
Δ HOMA-IR 0-6 ay	-3.19±50.55 -16.6 (-71.4)- (180.0)	-13.31±39.60 -25.6 (-57.6)- (110.0)	0.337^c
Δ HOMA-IR 0-12 ay	-22.02±46.75 -30.7 (-84.8)- (150.0)	-34.91±31.15 -33.3 (-78.5)- (50.0)	0.192^c
Δ HbA1c 0-6 ay (%)	-2.70±18.53 -5.3 (-37.5)- (47.5)	-8.46±16.35 -14.4 (-32.7)- (30.9)	0.058^c
Δ HbA1c 0-12 ay (%)	-6.68±16.17 -10.1 (-37.5)- (35.0)	-14.16±13.74 -16.1 (-34.9)- (15.0)	0.009^c
Δ HDL 0-6 ay (mg/dL)	13.49±37.61 3.3 (-47.5)- (122.8)	24.40±36.82 16.7 (-40.2)- (102.5)	0.059^c
Δ HDL 0-12 ay (mg/dL)	19.58±36.23 15.3 (-41.2)- (132.3)	25.67±35.69 23.2 (-30.0)- (105.1)	0.240^c
Δ LDL 0-6 ay (mg/dL)	-4.40±25.60 8.4 (-50.6)- (78.2)	-10.00±28.89 -11.2 (-65.5)- (62.2)	0.281^c
Δ LDL 0-12 ay (mg/dL)	-12.80±26.82 -14.1 (-68.1)- (61.2)	-29.63±26.72 -36.1 (-64.5)- (30.1)	<0.001^c
Δ Trigliserit 0-6 ay (mg/dL)	-8.22±46.33 -21.0 (-72.7)- (141.3)	-15.19±34.49 -24.1 (-68.3)- (53.9)	0.689^c
Δ Trigliserit 0-12 ay (mg/dL)	-22.65±36.80 -34.7 (-64.8)- (1087.7)	-30.53±24.55 -32.1 (-70.9)- (38.8)	0.609^c
Δ T. kolesterol 0-6 ay (mg/dL)	-5.10±18.50 -7.2 (-45.7)- (54.9)	-0.06±21.73 -5.1 (-51.8)- (44.8)	0.938^c
Δ T. kolesterol 0-12 ay (mg/dL)	-10.81±18.99 -12.8 (-57.7)- (60.8)	-20.46±17.98 -21.8 (-51.5)- (24.1)	0.003^c
Δ Ürik asit 0-6 ay (mg/dL)	-5.06±30.73 -11.1 (-54.4)- (93.5)	-10.75±29.64 -16.9 (-54.8)- (57.5)	0.240^c
Δ Ürik asit 0-12 ay (mg/dL)	-8.70±28.02 -12.0 (-58.7)- (81.2)	-13.54±24.61 -15.3 (-53.8)- (50.0)	0.371^c
Δ TyG 0-6 ay	-2.44±5.09 -2.5 (-13.9)- (10.7)	-3.29±4.44 -3.7 (-11.1)- (5.5)	0.397^c
Δ TyG 0-12 ay	-49.95±0.05 -50 (-50.0)- (-49.8)	-49.95±0.05 -50 (-50.0)- (-49.8)	0.923^c

c: Mann Whitney U test

CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥2 mg/h olan hastaların Δ SKB 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥2 mg/h olan hastaların Δ SKB 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı (p<0.05). CAB dozu ≥2 mg/h olan hastalarda Δ SKB 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥2

mg/h olan hastaların Δ DKB 0-6 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ DKB 0-6 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ DKB 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ DKB 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ bel çevresi 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ bel çevresi 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ bel çevresi 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). DA dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ bel çevresi 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ VKİ 0-6 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ VKİ 0-6 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ VKİ 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ VKİ 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ AKŞ 0-6 ay ve Δ AKŞ 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ HOMA-IR 0-6 ay ve Δ HOMA-IR 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ HbA1c 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ HbA1c 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ HbA1c 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ HDL 0-6 ay ve Δ HDL 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ LDL 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ LDL 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ LDL 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ trigliserit 0-6 ay ve Δ trigliserit 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ T.kolesterol 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ T.kolesterol 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ T.kolesterol 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ ürik asit 0-6 ay ve Δ ürik asit 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2

mg/h olan hastaların Δ TyG 0-6 ay ve Δ TyG 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.29 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Yağlı Karaciğer/NAFLD ile İlişkili Parametrelerin Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.29. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay yağlı karaciğer/NAFLD ile ilişkili bulguların değişim değerlerinin karşılaştırılması

	CAB dozu <2 mg/h	CAB dozu ≥ 2 mg/h	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
Δ Yağlı KC indeksi 0-6 ay	-20.47 $\pm$ 66.18 -31.7 (-89.2)- (420.0)	-41.04 $\pm$ 40.39 -50.6 (-90.1)- (71.43)	0.014^c
Δ Yağlı KC indeksi 0-12 ay	-48.23 $\pm$ 41.50 -58.1 (-93.7)- (187.5)	-72.46 $\pm$ 18.11 -80.2 (-94.8)- (-23.81)	<0.001^c
Δ FIB-4 skoru 0-6 ay	64.68 $\pm$ 213.83 -10.8 (-96.7)- (1244.4)	54.14 $\pm$ 177.02 -11.1 (-80.9)- (773.6)	0.858^c
Δ FIB-4 skoru 0-12 ay	63.36 $\pm$ 222.70 -1.3 (-92.8)- (1722.2)	35.11 $\pm$ 121.29 4.7 (-91.3)- (436.3)	0.952^c
Δ KC USG evre 0-6 ay	-42.15 $\pm$ 37.32 -50 (-100)- (0)	-50.00 $\pm$ 0.00 -50 (-50)- (-50)	0.765^c
Δ KC USG evre 0-12 ay	-100.00 $\pm$ 0.00 -100 (-100)- (-100)	-50.00 $\pm$ 0.00 -50 (-50)- (-50)	0.002^c

c: Mann Whitney U test

CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ yağlı KC indeksi (FLI) 0-6 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ yağlı KC indeksi (FLI) 0-6 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ yağlı KC indeksi (FLI) 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ yağlı KC indeksi (FLI) 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ FIB-4 0-6 ay ve Δ FIB-4 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ yağlı KC USG evre 0-6 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ yağlı KC USG evre 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ yağlı KC USG evre 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu.

4.30 Hastalarda Kabergolin Dozu Değişimi ile Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin ve EKO Bulgularının Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.30. Kabergolin dozu <2 mg/hafta ile ≥ 2 mg/hafta olan hastaların Δ 0-6 ay ve Δ 0-12 ay kardiyovasküler risk ve EKO bulgularının değişim değerlerinin karşılaştırılması

	CAB dozu <2 mg/h	CAB dozu ≥ 2 mg/h	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
Δ CRP 0-6 ay	-11.28 $\pm$ 94.39 -38.0 (-92.0)- (600.0)	-22.11 $\pm$ 46.68 -25.8 (-91.3)- (80.0)	0.525^c
Δ CRP 0-12 ay	-29.40 $\pm$ 82.68 -56.2 (-90.9)- (400.0)	-45.06 $\pm$ 57.77 -59.4 (-90.4)- (233.3)	0.143^c
Δ FRS 0-6 ay	-7.57 $\pm$ 36.82 -13.0 (-76.7)- (103.0)	-28.89 $\pm$ 28.64 -33.3 (-76.8)- (38.4)	0.005^c
Δ FRS 0-12 ay	-32.18 $\pm$ 27.14 -35.0 (-83.0)- (41.6)	-52.30 $\pm$ 23.20 -61.2 (-78.3)- (19.2)	<0.001^c
Δ EATT 0-6 ay	-21.64 $\pm$ 19.90 -25.0 (-57.1)- (40.0)	-10.10 $\pm$ 22.98 -12.6 (-30.0)- (33.3)	0.254^c
Δ EATT 0-12 ay	-41.78 $\pm$ 27.43 -40.0 (-85.7)- (50.0)	-22.27 $\pm$ 36.79 -34.2 (-50.0)- (50.0)	0.278^c
Δ CIMT 0-6 ay	-28.20 $\pm$ 14.11 -30 (-54.5)- (15.38)	-32.88 $\pm$ 11.02 -32.9 (-52.6)- (-20.0)	0.524^c
Δ CIMT 0-12 ay	-55.78 $\pm$ 13.04 -58.3 (-80.0)- (-14.2)	-56.24 $\pm$ 7.68 -55.9 (-68.4)- (-46.1)	0.802^c
Δ AAD 0-6 ay	56.20 $\pm$ 35.88 50 (0-150)	62.18 $\pm$ 65.88 53.3 (-12.5)- (200)	0.862^c
Δ AAD 0-12 ay	127.44 $\pm$ 80.37 125 (-25)- (300)	125.20 $\pm$ 129.22 90 (-25)- (400)	0.576^c
Δ EF 0-6 ay	-2.04 $\pm$ 4.86 0 (-20)- (3.45)	-5.10 $\pm$ 10.94 0 (-27.2)- (0)	0.733^c
Δ EF 0-12 ay	-3.84 $\pm$ 5.07 0 (-16)- (3.45)	-1.51 $\pm$ 3.71 0 (-9.0)- (0)	0.356^c
Δ Kapak yet. 0-6 ay	30.00 $\pm$ 67.49 0 (-100)- (100)	50.00 $\pm$ 50.00 50 (50-50)	0.692^c
Δ Kapak yet. 0-12 ay	95.00 $\pm$ 103.94 50 (0-300)	83.33 $\pm$ 28.86 100 (50-100)	0.692^c

c: Mann Whitney U test

CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ CRP 0-6 ay ve Δ CRP 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ FRS 0-6 ay değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). FRS dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ FRS 0-6 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu <2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ FRS 0-12 ay değerleri arasında fark saptandı

($p < 0.001$). CAB dozu ≥ 2 mg/h olan hastalarda Δ FRS 0-12 ay değişimlerinde daha fazla düşüş olduğu bulundu. CAB dozu < 2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ EATT 0-6 ay ve Δ EATT 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). CAB dozu < 2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ CIMA 0-6 ay ve Δ CIMA 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). CAB dozu < 2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ AAD 0-6 ay ve Δ CIMA 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). CAB dozu < 2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ EF 0-6 ay ve Δ EF 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). CAB dozu < 2 mg/h olanlarla ≥ 2 mg/h olan hastaların Δ kapak yetmezliği evresi 0-6 ay ve Δ kapak yetmezliği evresi 0-12 ay değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).



5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık (KVH) dünya çapında önde gelen mortalite nedenidir ve küresel prevalansı her yıl artmaktadır. Sistemik arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz, insülin direnci, hiperglisemi ve obezite gibi KVH için konvansiyonel risk faktörleri vardır. PRL'yi insülin direnci, hiperglisemi ve kilo alımı ile ilişkilendiren ve indirekt olarak KVH riskini artırdığını belirten literatür verileri mevcuttur (6, 32, 35, 304-310). Toplamda 243 prolaktinoma hastası ile yaptığımız kesitsel, retrospektif, tek merkezli çalışmamızda, hiperprolaktineminin genel olarak metabolik ve kardiyovasküler parametreleri olumsuz etkilediği, sonuçta prolaktin hormonunun KVH riskini artırdığı sonucuna ulaşılmış olup, bulgular literatür ile karşılaştırılarak aşağıda ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.

Sistemik arteriyel hipertansiyon ile ilgili olarak bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; prolaktinoma hastalarında hiperprolaktineminin sistemik arteriyel hipertansiyonda özellikle de sistolik kan basıncının artmasında rolü olabileceği ve uzun süreli CAB tedavisinin (en az 1 yıl) PRL düzeylerinden bağımsız olarak tansiyon profilini iyileştirebileceği düşünülmüştür. CAB doz miktarı arttıkça uzun dönemde (en az 1 yıl) daha olumlu tansiyon profili elde edilmesi, tansiyon profilini iyileştirmede kabergolinin doz bağımlı etki edebileceğini göstermektedir.

PRL'nin insanlar da dahil olmak üzere farklı türlerde su ve tuz dengesi üzerinde biyolojik etkileri vardır. İnsanlarda yapılan iki çalışma, hipertansiyonu olan kadınlarda ve normotansif gebe kadınlarda artan PRL düzeylerinin yüksek arteriyel basınçla ilişkili olduğunu göstermiştir. Preeklampsili hastalarda idrardaki PRL seviyeleri normal gebeliği olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, idrarda antianjiyogenik PRL fragmanları (14-16 kDa) yalnızca şiddetli preeklampsili hastalarda tespit edilmiştir. Hipertansif kadınların yenidoğanlarında kordon kanındaki PRL yüksek bulunmuştur. Hayvan modellerinde tartışmalı sonuçlar olmasına rağmen, PRL'nin ve bunun parçalanma ürününün indüklenabilir hepatik üretimi olan transgenik farelerde, PRL'deki artış, endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini modüle ederek kan basıncını artırmıştır. PRL'nin ötesinde dopaminin de hipertansiyonda rolü vardır. Dopamin reseptörü devre dışı bırakılmış farelerde yapılan çalışmalarda, dopamine bağımlı mekanizmaların düzensizliğinin hipertansiyonun belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Kesitsel bir çalışmada normal aralıktaki PRL seviyeleri kan basıncı değerleri ve arteriyel sertlik ile ilişkilendirilmiştir ancak başka bir çalışmada

idiyopatik hiperprolaktinemili hastalar ile kontrol grubu arasında santral, periferik kan basıncı ve arteriyel sertlik açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (46, 311-324).

Dislipidemi ve NAFLD ile ilgili olarak bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; prolaktinoma hastalarında hiperprolaktineminin dislipidemi ve yağlı karaciğerde rolü olabileceği düşünülmüştür. Tanı zamanı FLI ve yağlı karaciğer USG evre ortalamaları normal referans aralıklarından yüksekte iken FIB-4 skor ortalamasının normal referans aralığında olması, hiperprolaktineminin hepatosteatozda rolü olabileceğini ancak fibrozis riskini artırmayabileceğini akla getirmektedir. CAB tedavisinin PRL düzeylerinden bağımsız olarak hem kısa (6 ay) hem uzun dönemde (en az 1 yıl) lipit profilini ve karaciğer yağlanması iyileştirebileceği gözlenmiştir. HDL profilindeki iyileşme de hesaba katıldığında uzun dönem kullanımda (en az 1 yıl) dislipidemi profilinde daha olumlu sonuçlar alınabileceği anlaşılmıştır. CAB doz miktarı arttıkça uzun dönemde (en az 1 yıl) LDL, total kolesterol ve karaciğer yağlanma değerlerinde daha çok düşüş olması, dislipidemi tablosunu iyileştirmede kabergolinin LDL, total kolesterol ve karaciğer yağlanmasında doz bağımlı, HDL ve trigliseritlerde ise doz bağımsız etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmaların çoğu, prolaktinomali hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde hafif bir artış olduğunu, PRL düzeylerinden bağımsız olarak, DA tedavisinden sonra düzeylerin azaldığını ve serum PRL düzeylerinin normalleştiğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda kolesterol ve LDL düzeylerinin yalnızca erkeklerde azaldığı görülmüştür. Çalışmalarda DA dozu ve tedavi süresi 10 haftadan 60 aya kadar değişkenlik göstermiştir ve bulunan sonuçlara müdahale edebilecek farklılıklar bulunmuştur. Prolaktinomali bazı hasta gruplarında daha yüksek plazma trigliserit seviyeleri ve düşük HDL kolesterol seviyeleri de tanımlanmış olup, bazı çalışmalarda DA tedavisinden sonra trigliserit seviyelerinde azalma görülmüştür. PRL'yi dislipidemi ile ilişkilendiren mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ve bazı hipotezler mevcuttur: PRL, insan yağ dokusundaki lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır ve prolaktinomali hastalarda plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Hiperprolaktinemi, hiperkolesterolemi için bir risk faktörü olan hipogonadizme neden olur. Hiperprolaktinemi, kilo alımı ve obezite ile ilişkili olabilir ve olumsuz lipit profiline neden olabilir ve GH sekresyonunda bozulma olan makroprolaktinomalarda anormal lipit seviyelerine neden olabilir. DA (bromokriptin veya kabergolin) ile tedavi, bazı çalışmalarda LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmıştır ve bu etkiler, steroid cinsiyet düzeylerinin normalleşmesi ve serum PRL düzeylerinin normalleşmesi veya DA'nın direkt bir etkisi ile ilişkili olabilir. Cerrahi ya da DA ile tedavi edilen prolaktinomali hastalarda

metabolik sonuçları karşılaştıran bir çalışmada, operasyon ile PRL düzeylerinde hızlı bir düşüş sonrasında lipid metabolizmasında bir iyileşme gözlenirken, yüksek dozda CAB'nin hem insülin sekresyonu hem de periferik insülin sensitivitesi üzerinde yararlı bir etkisi olduğu görülmüştür. Auriemma ve arkadaşları, prolaktinomali hipogonadik erkekleri CAB ve testosteron replasmanı ile tedavi etmişler ve lipid profilindeki iyileşmenin CAB'nin doğrudan etkisini yansıtabilmesi yanı sıra uygun testosteron replasmanının metabolik profilde önemli bir iyileşmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Atorvastatin, DA kullanan veya kullanmayan hem hiperprolaktinematik hem de normoprolaktinematik kadınlarda lipid düzeylerini azaltabilir. Makroprolaktinemi genellikle benign bir durumdur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, izole makroprolaktinemili kadınların trigliserit düzeylerinin ve yüksek duyarlıklı C-reaktif proteinin (hsCRP) daha yüksek olduğu ve ayrıca HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yazarlar, atorvastatin ile tedavi edilen hiperkolesterolemili iki kadın grubunu, biri makroprolaktinemili ve diğeri normal PRL düzeylerine sahip olan kadınları karşılaştırmışlardır. Atorvastatinin kolesterol ve LDL'yi azaltmadaki etkisi normoprolaktinematik grupta daha belirgin bulunmuştur. Makroprolaktinemili erkekler, monomerik hiperprolaktinemili ve normoprolaktinematik erkeklerle karşılaştırıldığında, kardiyometabolik risk makroprolaktinemide kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek, monomerik hiperprolaktinemiyle karşılaştırıldığında daha az oranda bulunmuştur (32, 33, 36, 38, 39, 242, 243, 245, 246, 248, 250, 325-338).

Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilgili olarak bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; hiperprolaktineminin ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda rolü olabileceği, PRL düzeylerinden bağımsız olarak CAB tedavisinin kısa (6 ay) ve uzun (en az 1 yıl) dönemde ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu azaltabileceği düşünülmüştür. Prolaktinoma hastalarında Framingham kardiyovasküler risk skorunun (FRS) erkeklerde artması, PRL'nin direkt ve/veya indirekt yollardan cinsiyet bazında (erkeklerde) koroner arter hastalığı insidansını artırabileceğine işaret etmektedir. Prolaktinoma hastalarında EATT ve CIMT değerlerindeki yükseklik ile AAD değerlerindeki düşüklük, endotel disfonksiyonunu belirlemede ve aterogenezi tahmin etmede non-invaziv görüntüleme tetkiklerinin kullanılabileceğini göstermektedir. CAB tedavisinin PRL düzeylerinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonunu geriye döndürebileceği düşünülmüştür. CAB doz miktarı arttıkça hem kısa (6 ay) hem de uzun (en az 1 yıl) dönemde FRS değerinde daha çok düşüş olması, kardiyovasküler profili iyileştirmede kabergolinin doz bağımlı etki ettiği fikrini desteklemektedir. İnflamasyon ve endotel disfonksiyonuna etki ise doz bağımsız

gözükmektedir. Özetle kabergolin tedavisinin prolaktinomali hastalarda ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve KVH riskini azaltabileceği fikri desteklenmiştir.

İn vitro çalışmalar, PRL'nin inflamatuvar yanıtları modüle edebildiğini, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu uyarabildiğini ve dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışmasında rol oynayabildiğini göstermiştir, bu da PRL'nin endotel disfonksiyonundaki rolüne işaret etmektedir. Reuwer ve ark. PRL reseptörünün aterosklerotik plağın makrofajlarında mevcut olduğunu ortaya koymuş ve prolaktin reseptörü sinyalleşmesinin aterosklerotik plak içindeki lokal inflamatuvar tepkiye ve dolayısıyla aterogeneze katkıda bulunduğunu öne sürmüştür. PRL, endotelial hücre proliferasyonunu indükleyerek direkt olarak anjiyogenezi veya vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-anjiyogenik faktörleri yukarı doğru düzenleyerek (up-regülasyon) indirekt olarak anjiyogenezi uyarır. Hayvanlarla yapılan deneylerde PRL, vazokonstriktif özellikleri yoluyla endotel fonksiyonunu değiştirebilir, NO üretimini direkt olarak azaltabilir veya indirekt olarak bölünmüş parçası 16KDa yoluyla vasküler düz kasın trofik tepkisi ile kan basıncındaki artışa katkıda bulunabilir. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz oluşumundan önce gelen ve bu hastalığın progresyonunu ve yan etkilerini etkileyen bir olaydır. Endotel fonksiyonu, in vivo olarak brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun (AAD) ölçülmesi ve/veya karotis-intima media kalınlığının (CMT) ölçülmesiyle değerlendirilebilir. Bazı çalışmalarda prolaktinomali hastalarda AAD daha düşük bulunmuştur. Prolaktinomali hastalarda, karotis-intima media kalınlığı sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında artar, 6 aylık DA tedavisinden sonra PRL düzeylerinden bağımsız olarak bir azalma elde edilir. CAB ile tedavi edilen ve remisyon gösteren prolaktinomali hastaları içeren bir çalışmada, CAB tedavisi kesildiği anda, prolaktinomali hastalarda AAD yüzdesi sağlıklı kontrollere göre ve CAB tedavisi kesildikten sonra, relaps hastalarında remisyonunda hastalara kıyasla fibrinojen, ortalama trombosit hacmi, CMT ve HDL kolesterol değerleri daha kötü bulunmuştur. Tüm bu veriler DA tedavisinin KVH riskinde doğrudan faydasına işaret etmektedir. Hiperprolaktinematik hastalarda düşük dereceli inflamasyon da gözlenmiştir. Prolaktinomali hastalarda DA tedavisinden sonra yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) seviyelerinde düşüş fark edilmiştir. Atorvastatin kullanan, hiperprolaktinemisi ve hiperkolesterolemisi olan ve BRC veya metformin ile tedavi edilen pre-menopozal kadınlarda lipid profili ve inflamatuvar belirteçlerde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. CAB tedavisinden sonra prolaktinomali iki hasta serisinde inflamatuvar belirteçler azalmıştır. Epikardiyal yağ dokusunun (EAT), pro- ve anti-inflamatuvar

sitokinlerin parakrin salgılanması yoluyla adipozite ile ilişkili inflamasyon ve aterosklerozda rol oynadığı öne sürülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, prolaktinomalı hastalarda sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları normal olmasına rağmen epikardiyal yağ dokusunun daha kalın olduğunu göstermiştir (250, 321, 339-348)

İnsülin direnci ve hiperglisemi ile ilgili olarak bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; hastalarda HOMA-IR yüksekliği gözlenirken açlık kan şekeri, HbA1c ve TyG normal seviyelerdedir. Prolaktinoma hastalarında hiperprolaktineminin insülin direncine katkıda bulunabileceği düşünülmüş olup, kan glukoz seviyesinde ise belirgin bir etkisi olmayabilir. CAB tedavisinin, glisemi parametre değerlerinden, PRL düzeylerinden ve dozdan bağımsız olarak (HbA1c’de doz bağımlı) glisemik kontrolde rol oynayabileceği ve insülin direncini azaltabileceği gözlenmiştir.

PRL gebelik sırasında glukoz metabolizmasında rol oynar. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, PRL'nin fetüste perinatal dönemde pankreas adacıklarının büyümesini ve insülin salgılanmasını uyardığını göstermiştir. Annelerde, gebelik sırasında pankreatik adacıklardaki PRL reseptörünün ekspresyonu artar ve glukozla indüklenen insülin salgılanması eşiği azalır. Bununla birlikte, iki çalışma, gebelik sırasındaki PRL düzeylerinin, gestasyonel diyabet riski ve gebelik sırasında azalan glukoz toleransı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PRL reseptöründeki polimorfizmler gestasyonel diyabet ile ilişkilendirilmiştir ancak diğer çalışmalar tam tersi bir sonuç ortaya koymuştur: PRL ile gestasyonel diyabet riski arasında ters bir ilişki. Emzirmenin metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riskini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Gestasyonel diyabet sergileyen kadınlardan oluşan prospektif bir kohortta, postpartum dönemde prolaktin düzeylerinin azalması, daha yüksek emzirme yoğunluğu ve süresi ile ilişkili olarak gelecekte T2D riskinin artmasıyla ve 10 yıllık takip sırasında normoglisemiyi koruyan kadınlarda daha yüksek prolaktinin başlangıçta daha yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gebelik olmayan durumlarda PRL'nin aynı zamanda insülin sekresyonunda, beta hücre çoğalmasında ve glukoz metabolizmasında da rol oynadığı görülmektedir. PRL ve glukoz metabolizmasına ilişkin veriler tartışmalıdır. Genel olarak normoprolaktinematik popülasyonda, normal aralıktaki daha yüksek PRL seviyeleri, insülin duyarlılığında ve glukoz metabolizmasında iyileşme ve diyabet ve metabolik sendromun daha düşük prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar PRL düzeylerinin özellikle kadınlarda T2D riskiyle ters ilişkili olduğunu gösterirken, diğerleri ise erkek ve kadınları içeren klinik gruplarda pozitif veya hiç ilişki olmadığını göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, normal aralıktaki

daha yüksek bir PRL düzeyinin T2D prevalansının azalmasıyla ilişkili, insidansı ile ilişkisiz olduğunu ortaya koymuştur. Gebelik olmayan durumdaki hiperprolaktinemi ile ilgili olarak, 1977'deki bir çalışma, glukoz toleransında ve hiperinsülinemide bir azalma göstermiştir, bu nedenle yazarlar, hiperprolaktinematik hastalarda PRL'nin diyabetojenik bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Hiperprolaktinematik hastaların kontrollere göre daha fazla insülin direncine sahip olduğu ve bu bulguların obezite veya yağ içeriği, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik parametrelerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. DA tedavisi, hiperprolaktineminin neden olduğu glukoz metabolizması değişikliklerini iyileştiriyor gibi görünmektedir. Dişi farelerde hCG'nin neden olduğu hiperprolaktinemi; hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi metabolik bozukluklara yol açmış ve bu bozukluklar, CAB tedavisiyle önlenmiştir. Dos Santos Silva ve ark. prolaktinomali 22 hastayı değerlendirmişler ve DA ile 6 aylık tedaviden sonra normal PRL seviyeleri ile HOMA-IR indeksinde belirgin düşüş gözlenmiş, glisemi normalleşmiş ancak VKİ'de anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 12 ay boyunca CAB ile tedavi edilen 43 prolaktinomali hastayı içeren başka bir çalışmada açlık insülini, HbA1c ve HOMA-IR, PRL düzeylerinden bağımsız olarak azalırken, daha düşük VKİ yalnızca daha yüksek doz (>0.50 mg/hafta) alan hastalarda gözlenmiştir. Başlangıçta prolaktinoması olan 61 hastada metabolik sendrom prevalansı, özellikle serum PRL düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda daha yüksek bulunmuştur. Açlık insülini ve HOMA-IR, 1 yıllık CAB'den sonra önemli ölçüde azalmış ve 60 ay sonra daha da iyileşmiştir. PRL'nin glukoz metabolizması üzerinde gözlemlenen doza bağımlı etkisi, PRL'nin glisemi üzerindeki etkilerine ilişkin çelişkili verilerin anlaşılmasına yanıt sağlayabilir. Karaciğer dokusunda artan insülin duyarlılığı ve beta hücre büyümesi, hafif artan prolaktin seviyelerinde daha fazla insülin üretimine yol açar. Ayrıca hafif yüksek PRL seviyelerinin, dopamin salgılanmasını artırarak indirekt bir yoldan glukoz metabolizmasını etkilemesi de mümkündür. Popülasyon çalışmalarında düşük PRL düzeyleri daha yüksek MS, polikistik over sendromu, postpartum diyabet ve tip 2 diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, prolaktin reseptörü devre dışı bırakılmış yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, prolaktin reseptörüne müdahale edilmemiş farelere kıyasla obezite, şiddetli glukoz intoleransı, insülin direnci ve genişlemiş adipositler ortaya çıkmıştır ancak düşük PRL düzeylerinin bu bulgular üzerindeki nedensel rolünü destekleyen daha fazla veriye ihtiyaç vardır. ~40 mcg/L PRL seviyeleri daha düşük metabolik hastalık prevalansı ile ilişkilendirilirken, 100 mcg/L'nin üzerindeki PRL seviyeleri zararlı metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bazı yazarlar PRL seviyelerinin up-regülasyonun metabolik homeostazı korumaya yönelik bir mekanizma

olduğunu varsaymışlar ve çok düşük PRL seviyelerinin (<7 ng/mL) veya daha yüksek PRL seviyelerinin (>100 ng/mL) insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yazarlar, başka hiçbir nedensel açıklama olmaksızın 25 ila 100 mcg/L aralığındaki PRL seviyelerini, metabolik talepteki artışa karşı fizyolojik bir tepkiyi temsil edebilecek "HomeoFIT-PRL" olarak tanımlamayı önermektedirler. Prolaktin ve kortikosteronun plazma ritimlerinin fazlarının ve genliklerinin insüline duyarlı ve insüline dirençli sıçanlar arasında farklı olduğuna dair kanıtlar vardır. Metabolik olarak sağlıklı hayvanlarda gözlenen bu hormonların endojen ritimlerini simüle etmek için günlük kortikosteron ve prolaktin enjeksiyonları, insülin duyarlılığını artırır ve obez hayvanlarda insülin direncinin vücut yağ depolarını azaltır. Dolayısıyla plazma prolaktininin sirkadiyen ritmi, bu hormonun farklı dokular üzerindeki metabolik etkilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. DA tedavisinin muhtemelen santral sinir sistemi dopaminerjik aktivitesini düzenleyerek glukoz metabolizmasını iyileştirmede santral bir etkiye sahip olabileceğini vurgulamak da önemlidir. Bu nedenle, prolaktin salınımındaki işlev bozuklukları (hiperprolaktinemi veya düşük prolaktin sekresyonu nedeniyle), özellikle biyolojik saatimiz olarak çalışan hipotalamik suprakiazmatik nucleus seviyesinde, santral dopaminerjik aktivitenin sirkadiyen ritmini düzenleyerek sistemik metabolizmada değişikliklere yol açabilir. Bu dopaminerjik saati regüle edici sinir devresi, sempatik sinir sisteminin aktivitesini modüle ederek hepatik glukoz üretimi, yağ dokusu lipolizi ve periferik insülin duyarlılığı gibi birçok metabolik süreci etkiler. Azalan santral dopaminerjik tonun, glukoz homeostazisini, vücut yağlanmasını ve diğer metabolik hususları kontrol etmede temel bir rol oynayan hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesini değiştirmesi de mümkündür. Hızlı salınan bir bromokriptin formülasyonu, glukoz düşürücü bir ilaç olarak tasarlanmış ve 2009 yılında FDA tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır (CYCLOSET® olarak ticarileştirilmiştir). Son kanıtlar sirkadiyen zamanlı bromokriptin hızlı salınım tedavisinin tip 2 diyabet hastalarında sempatik tonu azalttığını ve sistemik düşük dereceli inflamasyonu iyileştirdiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu bulgular, sirkadiyen zamanlı DA uygulamasının prolaktin salgılanması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak hastaların metabolik durumunu nasıl iyileştirebildiğini ve kardiyovasküler hastalık riskini nasıl azaltabildiğini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, hiperprolaktinematik deneklerde DA'nın sirkadiyen zamanlı uygulanmasının potansiyel metabolik etkilerini araştırmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsan ve hayvan çalışmaları, striatal dopamindeki azalmanın, sağlıklı deneklerde periferik insülin duyarlılığının azalmasına neden olduğunu göstermektedir. Striatal bölgede dopamin salınımına neden olan derin beyin

uyarımı diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda periferik insülin duyarlılığını artırmaktadır. Ventral striatumdaki dopamin D1 reseptörünü eksprese eden nöronların optogenetik aktivasyonu, farelerde glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını artırır. Santral dopamin sistemi sistemik glukoz homeostazisini düzenlemektedir. DA tedavisinin neden olduğu metabolik etkiler için bu mekanizma dikkate alınmalıdır (2, 5, 11, 18, 36, 38, 39, 231-233, 252, 253, 256, 257, 349-376).

Kilo alımı ve obezite ile ilgili olarak bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; hastalarda VKİ değeri normal referans aralığından yüksekte iken bel çevresi ve ürik asit normal referans aralığındadır. Prolaktinoma hastalarında hiperprolaktineminin vücut ağırlığında artışa yol açarak KVH riskini yükseltebileceği düşünülmüştür. Kısa dönem (6 ay) CAB tedavisinde vücut ağırlığında, uzun dönem (en az 1 yıllık) CAB tedavisinde ise ayrıca bel çevresi ölçümlerinde PRL düzeylerinden bağımsız olarak, genel olarak doz bağımlı olumlu bir profil elde edilebilir.

Vücut ağırlığı, gıda alımını ve enerji harcamasını koordine eden kompleks bir sistem tarafından düzenlenir. Enerji dengesinin ve vücut kompozisyonunun kontrolünde rol oynayan nöroendokrin sistem, gastrointestinal sistem (pankreas, ince bağırsak, karaciğer), beyin, adrenaller ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok organın fonksiyonunu içerir. PRL mRNA tüm bu organlarda eksprese edilir ve PRL, metabolik homeostazisi sağlamak için endojen veya periferik sinyalleri entegre eder. Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları (özellikle erkeklerde), hiperprolaktinemi hastalarda daha yüksek vücut ağırlığını tanımlamaktadır. Bazı serilerde obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %45 ve %37 değerlerine ulaşmaktadır. Kesin mekanizma henüz tam olarak açıklanmamıştır ve dopaminerjik tonda azalma, hipogonadizm, düşük adiponektin ve leptin direncini içerebilir. Santral dopamin, gıda alımının düzenlenmesi için gerekli olan bir nörotransmitterdir ve gıda tüketimi için gerekli davranışları yönlendirir. Özellikle orta beyindeki mezolimbik dopamin yolu, homeostatik sinyalleri entegre ederek ve gıdanın ödüllendirici ve motivasyonel değerini modüle ederek gıda tüketimi için gerekli davranışları yönlendirmeye hizmet eder. Dopaminerjik nöronlar ventral tegmental alandan (VTA) nükleus accumbens'e uzanır ve beyin ödül yolunun düzenlenmesine katılır. Çeşitli çalışmalar, diyetle bağlı obezitenin gelişmesinde ve sürdürülmesinde dopaminin rolüne işaret etmektedir. Obezitede de gözlenen kronik düşük dereceli inflamasyon, dopamin tonunu bozabilir ve bu da istenen hedefe ulaşmak için gereken çabanın gösterilmemesine neden olabilir. İki dopamin reseptörü

sınıfı D1 reseptörü (D1R ve D5R) ve D2 reseptörü (D2R, D3R ve D4R), serebral kortekste, limbik sistemde ve striatumda mevcuttur. D1R, bireyi daha fazla yemek yemeye teşvik ederek iştah motivasyonunu etkileyebilir. D2R aynı zamanda hipofizde ve hipotalamusta da eksprese edilir ve sağduyu ile ilişkilidir. Moleküler görüntüleme çalışmaları insan obezitesinde yapısal dopamin değişiklikleri, özellikle aşırı obezitede striatal bölgelerde düşük dopamin D2/D3 reseptör ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Wang ve meslektaşlarının aksine, çoğu çalışma VKİ ile D2/D3 reseptör bağlanma potansiyeli arasında doğrusal bir korelasyon göstermemektedir. Hafif ila şiddetli obezite için kanıtlar daha yüksektir. Hayvan çalışmaları, insülinin VTA ve striatumdaki dopamin ile etkileşime girdiğini ve insülinin doğrudan VTA'ya uygulanmasının sindirim davranışını baskıladığını bulmuştur. Dopaminerjik tonusun baskılanması, iştah uyarıcı hormonlar nöropeptid Y ve kortikotropin salgılayan hormonun hipotalamik seviyelerinde artışla birlikte hiperprolaktinemi obezitesinde artan gıda alımına ve kilo alımına katkıda bulunan mekanizma olarak kabul edilir. Hiperprolaktinematik hastalarda DA tedavisi, muhtemelen dopaminerjik tonu artırarak, PRL düzeylerini normalleştirmenin ötesinde ve hipogonadizmi geri döndürerek kilo kaybına yol açabilir. Cinsiyet farklılıklarına ilişkin olarak, hiperprolaktinemili erkeklerde kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite oranları daha yüksektir. Yalnızca prolaktinomali erkeklerde, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek yağ kütlesi ve daha yüksek total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri görülmüştür. Prolaktinomali hastalarda, 6 aylık bromokriptin tedavisinden sonra kilo ve vücut kitle indeksindeki azalma erkeklerde kadınlara göre daha belirgindir. Prolaktinomali erkekler genellikle hiperprolaktinemi ve hipogonadizme daha uzun süre maruz kaldıklarından kadınlara göre daha geç teşhis edilirler. Erkeklerde makroprolaktinoma sıklığı daha yüksektir; bu durum, tedavi başladıktan sonra gonadal eksenin iyileşmesinin daha uzun süre almasıyla ilişkili olabilir. Bu yönler her iki cinsiyette de kardiyovasküler riskleri farklı şekilde etkileyebilir. Adipositler ve preadipositler hem androjen hem de östrojen reseptörlerine sahiptir ve hipogonadal kadınlarda vücut yağında bir artış olduğu gösterilmiştir. O halde hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm vücut yağ miktarındaki değişiklikleri açıklayabilir. Ancak hipogonadizmli hastalarda medyan PRL düzeyi daha yüksek olmasına rağmen gonadal fonksiyona göre ağırlık farklılıklarını göstermek mümkün olmamıştır. PRL, yağlanmadaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir ve adipogenez, lipoliz ve adiponektin veya leptin gibi adipokinlerin salınması dahil olmak üzere adipoz doku biyolojisinin birçok yönüne katıldığı görülmektedir. Adipogenez sırasında, peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör- γ

gibi temel transkripsiyon faktörlerindeki artış yoluyla adipogenezi destekleyen PRL reseptörlerinin ekspresyonunda bir artış olur. Auffret ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PRL sinyalleşmesinin yokluğu, kahverengi adiposit oluşumunu indüklemiş olabilir; bu da PRL'nin, kahverengi yağ dokusunun beyaz yağ dokusundan farklılaşmasında rol oynayabileceği hipotezini destekleyebilir. Öte yandan bazı yazarlar, farelerde patolojik hiperprolaktineminin kahverengi yağ dokusu üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu, termojenik belirteçleri düşürdüğünü ve doku beyazlamasını tetiklediğini göstermiştir. PRL, in vitro ekspresyonunu ve salgılanmasını etkileyerek adiponektinin serum seviyelerini düşürse de prolaktinomali hastalarda PRL ile adiponektin seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Leptin ile ilgili olarak, sentezi ve salgılanması ya PRL'nin direkt etkisi yoluyla ya da indirekt olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı yoluyla artırılır. Prolaktinomali hastalardan oluşan bir grupta DA tedavisi VKİ'de azalmaya yol açmış ve leptin seviyeleri VKİ ile ilişkili bulunmuş ancak serum PRL ile ilişkili bulunmamıştır. İnsan yağ dokusu prolaktin sentez ve salgılama bölgesidir. Yağ dokusu, prolaktinin bağlandığı ve lokal olarak üretilen prolaktinin çoğunun tutulmasına neden olan, heparin sülfat açısından zengin proteoglikanların bulunduğu bağ dokusuyla çevrilidir. Büyük miktarlarda üretildiğinde PRL'nin bir kısmının periferik dolaşıma ulaştığı, daha küçük miktarlarda üretildiğinde ise prolaktini gerçek bir parakrin veya otokrin ajana dönüştürerek üretici hücreler tarafından tutulduğu tahmin edilebilir. Bu hipotezi doğrulayan bir çalışma, zayıf kadınlara kıyasla visceral obezitesi olan pre-menopozal kadınlarda bazal ve pulsatil prolaktin sekresyonunda artış olduğunu göstermiştir. Obez insanlarda, metabolik olarak sağlıklı obezitede PRL seviyeleri artmıştır. Yazarlar dolaşımdaki PRL artışının, obezite sırasında enerji metabolizmasını destekleyen telafi edici bir yanıt olabileceğini öne sürmüşlerdir. Hiperprolaktinemi insanlarda genellikle kilo alımı ve obezite ile ilişkilidir ancak bazı bulgular çelişkilidir. Hayvan çalışmaları, PRL'nin besin tüketimini uyararak, vücutta yağ birikintilerini artırarak, leptin ve insülin direncini artırarak beyin üzerinde etki ettiğini göstermektedir. Hiperprolaktinemi, hiperprolaktinemili hastalarda gözlenen hiperfaji ve kilo alımının patogeneğinde yer alan faktörler arasında sayılabilecek dopaminerjik tonun fonksiyonel blokajına neden olarak obeziteye katkıda bulunabilir. Prolaktinomali hastaların bel çevresi ve VKİ'sinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Prolaktinomali obez olmayan kadınlarda vücut yağ yüzdesi kontrollerle karşılaştırıldığında benzer olsa da yeni teşhis edilen prolaktinomali erkeklerin vücut yağ içeriği daha yüksektir. Greenman ve ark. DA ile tedavi edilen prolaktinomali hastalarda hastaların %70'inde ve normal PRL düzeylerine sahip erkeklerin %90'ında kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Diğer

iki çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur; bunlardan biri erkeklerde daha belirgin sonuçlar vermiştir. Prolaktinomali bir hasta grubunda obezite ve aşırı kilo prevalansının yüksek olmasına rağmen, 6 aylık DA tedavisi ve normal PRL seviyeleri VKİ’de anlamlı bir farklılığa yol açmamıştır. Tedavi süresinin daha uzun olduğu diğer çalışmalarda, CAB tedavisinden sonra visseral yağlanma indeksi önemli ölçüde azalmıştır: PRL seviyelerindeki azalma derecesine bakılmaksızın 12 ay, başlangıca kıyasla 60 aylık CAB tedavisi. Prolaktinomali hastalarda DA’nın metabolik etkilerini değerlendiren yakın tarihli bir sistematik inceleme ve meta-analiz VKİ ve kiloda bir azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır ve bir alt grup analizi, kilo azalmasının esas olarak başlangıçta yüksek prolaktin seviyeli çalışmalar tarafından yönlendirildiğini öne sürmüştür. Daha sonra in vivo ve in vitro çalışmalar prolaktinin adipogenezi artırabileceğini veya azaltabileceğini göstermiştir. Fizyolojik konsantrasyonlardaki PRL; adipogenez, adiposit farklılaşması ve metabolik sendromdan korunmada rol oynarken, gebelik ve emzirme dönemindeki fizyolojik hiperprolaktinemide lipojenik aktivite gösterir. Patolojik hiperprolaktinemide PRL obeziteye zemin hazırlar, visseral yağ deposu hipertrofisini indükler ve lipogenezi azaltır (1, 4-7, 9, 10 25, 27, 28, 33-39, 71, 187, 192, 193, 212, 219, 221, 222, 242, 251, 377-407).

Popülasyon çalışmalarına bakılacak olursa; 457 normoprolaktinematik diyaliz uygulanmayan KBH hastasını ve 173 hemodiyaliz hastasını içeren gözlemsel bir çalışmada, PRL seviyeleri direkt olarak endotel disfonksiyonu/sertliği ve artmış kardiyovasküler olay ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonra, serum PRL konsantrasyonları ile tüm nedenlere bağlı mortaliteler ve kardiyovasküler ölümler ile PRL arasında pozitif ilişki ilk kez 2014 yılında, 20-81 yaş arası (ortalama 50,3 yıl) 3929 kişiyi (1946 erkek ve 1983) içeren Pomeranya'daki popülasyona dayalı bir sağlık çalışmasında, önemli bir eğilimle rapor edilmiştir. Dourado ve ark. KBH, prolaktinemi ve kardiyovasküler riskin ana ortak yönlerini gözden geçirmiştir. Danimarka'da ortalama takip süresi 5,3 yıl, ortalama yaş 39,7, %78'i kadın, 3633 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında, hipofiz hastalığı öyküsü olmaksızın hiperprolaktinemi ortaya çıkanların oranı %10,3'tü. Erkeklerde hiperprolaktinemi, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve antipsikotik ilaç tedavisi gibi değişken faktörler düzeltildikten sonra bile kardiyovasküler mortalite için yaşa göre düzeltilmiş yüksek bir insidans oranıyla ilişkilendirilmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan popülasyona dayalı, retrospektif, açık kohort bir çalışma, prolaktinomali 2233 hastayı ve yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumuyla eşleşen 10355 kontrol (1:5 oranı) ile KVH insidansının prolaktinoma grubunda, ortak değişken ayarlamasından sonra bile yalnızca erkekler arasında daha yüksek olduğu

bulunmuştur. 1204 kişiyi kapsayan ve 10 yıl boyunca takip edilen retrospektif bir çalışmada 4 grup belirlenmiştir: hipofiz bozuklukları (n=331), ilaca bağlı hiperprolaktinemi (n=598), hipotiroidizme bağlı hiperprolaktinemi (n=79) ve idiyopatik hiperprolaktinemi (n=196). PRL düzeyleriyle ilişkili olmasa da makroadenom, ilaca bağlı ve idiyopatik hiperprolaktinemi gruplarını barındıran hastalarda mortalite riskinde artış bulunmuştur. Diğer çalışmalarda PRL düzeyleri diyabet ve dislipidemi riskiyle ters orantılı bulunmuştur. Çin'in Şangay kentinde hiperprolaktinemisi olmayan, 40 yaş ve üzeri 2.377 katılımcıyı (1.034 erkek ve 1.343 postmenopozal kadın) içeren, popülasyona dayalı büyük bir çalışmada, düşük PRL düzeyleri diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir. NHS ve NHSII'den 8615 kadını kapsayan, normal serum PRL seviyelerine sahip, 10 yıla kadar takip edilen başka bir çalışmada, 99 tip 2 diyabet vakası rapor edilmiş ve diyabet insidansı, menopoz durumuna bakılmaksızın düşük PRL düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Hindistan'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, T2DM hastalarında (n=112) PRL, sağlıklı kontrollere (n=112) kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuş ve PRL seviyeleri total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerle ters orantılı saptanmıştır. Diğer iki popülasyon çalışmasında PRL seviyeleri KVH ile ilişkili bulunmamıştır. Framingham Kalp Çalışması katılımcılarından ortalama 6,1 yıl arayla 2 muayeneye katılan, ortalama yaşları 40,4 olan ve %52,1'i kadın olan 3232 kişiyi içeren bir çalışmada normal PRL seviyeleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Prospektif bir EPIC-Norfolk kohortunda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, mortal veya non-mortal koroner arter hastalığı (882) geliştiren 45 ila 79 yaşlarındaki erkek ve kadınlar, serum PRL düzeyleri açısından kontrollerle (1490) karşılaştırılmış ve yüksek prolaktin düzeyi ile KVH arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Prolaktinomalı 387 hastada DA ile PRL'yi azaltmanın belirlenmiş kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta-analiz ve sistematik bir incelemede, kilo ve VKİ'deki azalmanın ötesinde, bel çevresinde küçük; trigliseritlerde, açlık glukoz seviyelerinde, HOMA-IR, HbA1c ve hs-CRP'de küçük ila orta derecede; LDL, toplam kolesterol ve insülinde orta derecede bir azalma görülmüş ancak veriler düşük kalitede kanıt olarak kabul edilmiştir. Dikkat çekici olan klinik çalışmalar, sirkadiyen zamanlı hızlı salınan bromokriptin tedavisinin, hiperprolaktinematik olmayan tip 2 diyabet hastalarında majör olumsuz kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Diğer etkilerin yanı sıra (örneğin, insülin duyarlılığını iyileştirmek) potansiyel bir sempatolitik mekanizma önerilmiştir. PRL DA ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (252, 256, 365, 375, 377, 396, 407-416).

Bizim çalışmamızda prolaktinomali hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı literatür bilgileri ile uyumludur. Sigara kullanımı, diyet ve egzersiz, post-menopozal dönem ve komorbiditeler metabolik ve kardiyovasküler profili üzerinde karıştırıcı değişkenler olup, çalışmamızın zayıf yönlerinden birini oluşturmaktadır ancak bu değişkenlerin yokluğu durumunda çalışma popülasyonunun azalması ve normal popülasyon için tanımlanmış referans aralıklarının geçerliliğini yitirmesi istatistiksel analizde zayıflığa neden olacaktır. Prolaktinoma hastalarında metabolik ve kardiyovasküler profilin karşılaştırması için sağlıklı kontrol grubunun da olduğu geniş popülasyonlu prospektif vaka kontrol çalışmaları daha idealdir. CAB tedavisinin etkisinde ise parametrelerin değişim oranları ölçüldüğünden ve tedavi sürecinde kabergolin dışı ek metabolik/kardiyovasküler sistem ilacı başlanmadığından dolayı karıştırıcı değişkenlerin etkisi minimaldir.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğu hiperprolaktinemiye sekonder, özellikle de reproduktif sistem semptomları ile başvurmuştu. Kitle etkisi ile başvuran hastaların tamamında tanı esnasında hipofiz MRG’de makro/dev adenom vardı. Bu durumun nedeni olarak literatür bilgisi doğrultusunda prolaktinomanın çoğunlukla hiperprolaktinemi yoluyla semptom oluşturabileceği ve adenom boyutu arttıkça kitle etkisinin de ortaya çıkabileceği yorumu yapılabilir. CAB tedavisi ile hastaların çoğunda şikayetlerin gerilemesi ve şikayetleri sebat eden az miktarda hastada dirençli prolaktinomanın söz konusu olması, semptomların tedavi yanıtı ile korele olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların çoğunda kabergolin dozu <2 mg/hafta idi. Yan etki görülen hastaların çoğunda kabergolin dozu ≥ 2 mg/hafta idi. Yan etki görülen hastalarda en fazla bulantı/kusma ve baş ağrısı semptomları saptandı. CAB dozu <2 mg/hafta olanlarda adenomlar tamamen CAB duyarlı, yan etki oranı az iken; ≥ 2 mg/hafta olanların çoğunda dirençli prolaktinoma söz konusuydu ve yan etki oranı yüksekti. Literatüre göre CAB tedavisinde direnç durumunda daha yüksek dozlara çıkılabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla dirençli prolaktinomalar ve kabergolin doz yüksekliği arasında bir korelasyon vardır. CAB dozu arttıkça yan etki insidansı da artmaktadır. Sık görülen yan etkiler arasında bulantı/kusma ve baş ağrısı da vardır.

Literatürde kabergolinin düşük dozlarında kardiyak yan etki insidansı oldukça azdır ve çalışmamızda EKO verileri olan 29 hastanın 4’ünde (%13,8) CAB başlangıç zamanından 12 ay sonra kardiyak yan etki gözlenmiş; 2 hastada plevral sıvı, 2 hastada ise kalp kapakçık

fibrozisi not edilmiştir. 2018’de yayınlanan bir meta-analiz raporunda kabergolin ile tedavi edilen hiperprolaktinemili hastalarda özellikle triküspit kapakta kabergolin ilişkili valvülopati (CAV) prevalansının arttığı öne sürülmüştür ancak bu konuda literatür verileri çelişkilidir. Çalışmamızdaki bulgulara göre; uzun süreli (en az 1 yıl) CAB tedavisi ile hastalarda kapak yetmezliği/CAV gelişebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda EKO bilgileri olan 29 hastada ejeksiyon fraksiyonları (EF) da incelenmiştir. Bulgularımıza göre; uzun dönem (en az 1 yıl) CAB tedavisi ile kalbin ejeksiyon fraksiyonunun düşebileceği düşünülmüştür. Tüm EKO bulguları birlikte değerlendirilecek olursa, uzun dönem (en az 1 yıl) CAB tedavisinde kardiyotoksisite gelişebileceği unutulmamalıdır (417).

Çalışmamızdaki bulgulara göre; prolaktinoma hastalarında mikroadenomların baskın olduğu ve CAB tedavisinin tümör boyutunu küçültmede yüksek başarı oranına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca literatür bilgisi ile uyumlu olarak, prolaktinoma boyutu ile PRL düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Erkeklerde makroadenom, kadınlarda ise mikroadenom baskınlığı, cinsiyetler arası PRL düzey farklılığını açıklayabilir.

Çalışmamızda prolaktinomalarla ilişkili prolaktin harici hormon düzeylerine de bakılmıştır. Literatüre göre prolaktinomalar, prolaktin harici diğer hipofizer hormonları sekrete edebilir veya bası/kitle etkisi ile hipopituitarizm tablosu yaratabilir. Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; makro/dev adenomlarda bası-kitle etkisine sekonder hipopituitarizm tablosunun gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Prolaktine ek olarak ACTH ve TSH üretenlerin de makro/dev adenom olması, mikst tür makroprolaktinomaları akla getirmektedir.

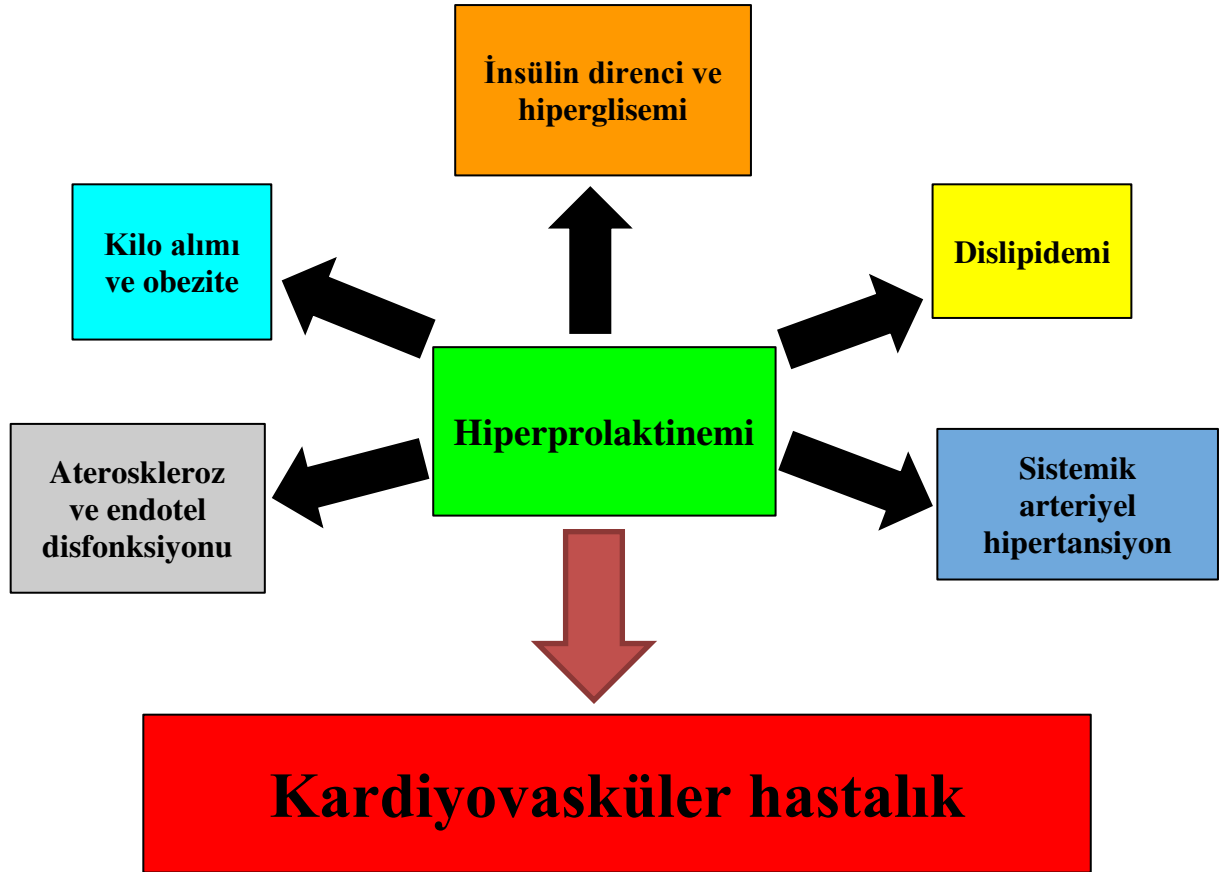
Çalışmamızda hipogonadizm ve/veya hipopitüitarizm tablosu olan hastalara kabergolin dışı hormon replasman tedavisi başlanmıştı. Özellikle hipogonadizm varlığı sonucu hipogonadizme yönelik başlanan hormon replasman tedavileri, hastaların metabolik ve kardiyovasküler profilinde iyileşmeye katkıda bulunmuş olabilir. Prolaktin dışı hormon düzeylerinin değişimi, hipogonadizm varlığı ve hormon replasman tedavileri çalışmamızdaki diğer karıştırıcı değişkenlerdir ve izole prolaktinomadaki metabolik, kardiyovasküler parametreleri ve izole CAB/DA tedavisinin metabolik, kardiyovasküler etkilerini değiştirebilecekleri için çalışmamızın zayıf yönlerinden birini oluşturmaktadır. Bu

konuda sub-grup analizlerinin yapılması, prolaktinoma ve dopamin agonistleri ile metabolik ve kardiyovasküler profil arasındaki ilişkileri daha net gösterebilecektir (418).

Özetlenecek olursa; genel literatürde DA tedavisinin veya PRL seviyelerinin normalleştirilmesinin kardiyovasküler olayları önleyebileceğini destekleyen tutarlı bir veri yoktur. Çalışmalar, DA tedavisinin, doğrudan serum PRL düzeylerini normalleştirerek ve dopamin tonunu azaltarak veya indirekt olarak ögonadizmi yeniden düzenleyerek KVH riskini iyileştirebileceğini öne sürmüştür. Hiperprolaktinematik hastalarda KVH riskini değerlendiren daha fazla çalışma, hipogonadizmin ötesinde potansiyel bir tedavi endikasyonunun tanımlanması açısından önemlidir. Popülasyon çalışmalarındaki düşük PRL seviyeleri, diabetes mellitus tip 2 riski ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir ancak DA tedavisi sırasında düşük serum PRL düzeylerinin glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkisine işaret eden bir veri bulunmamaktadır. DA tedavisi, diyabetli hastalarda ve prolaktinomalı hastalarda glukoz profili ve insülin direnci gibi metabolik parametreleri iyileştirmektedir. Kabergolin, PRL fazlalığını veya eşlik eden hipogonadizmi düzeltmeden bile metabolik parametreleri iyileştirmeyi başarmıştır. Benzer şekilde hem BRC hem de CAB'nin, eşlik eden obezite ve hipogonadizm üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak lipid profilini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir; bu da DA'nın lipid profili üzerinde direkt yararlı bir etkisi olduğu hipotezine yol açmaktadır. Sonuç olarak, hiperprolaktineminin insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, kilo alımı, obezite, sistemik arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz ve KVH'yi artıran endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ayrıca hiperprolaktinemi; obezite, insülin direnci ve aterosklerozu hızlandırabilecek glukoz metabolizmasındaki değişiklikler gibi metabolik anormalliklerle ilişkilendirilebilir (6, 11, 33, 34, 38, 39, 247, 419-421).

Literatür ile karşılaştırıldığında; prolaktinomalı hasta grubunun görece yüksek sayıda olması (n=243), prolaktinomada incelenen antropometrik ve metabolik, yağlı karaciğer ve NAFLD ilişkili parametrelerin görece çok sayıda olması, kardiyovasküler risk profilinin incelenmesi, non-invaziv ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ilişkili görüntüleme tetkiklerine yer verilmesi ve EKO bulgularının detaylı incelenmesi gibi unsurlar çalışmamızın avantajlı yönlerini oluşturmaktadır. Dışlama kriterlerimiz, çalışmamızın istatistiksel olarak daha güçlü olmasını sağlamış, CAB tedavisinin metabolik ve kardiyovasküler profili olan etkisi görece daha iyi anlaşılmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında hiperprolaktinemi; sistemik arteriyel hipertansiyon,

ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu, dislipidemi, NAFLD, insülin direnci ve kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur, dolayısıyla prolaktinoma hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin arttığı düşünülmüştür. Prolaktinoma medikal tedavisinde en sık kullanılan ajan olan kabergolin (CAB) ile metabolik ve kardiyovasküler profil iyileşmekte ve kabergolinin bu etkisi prolaktin düzeylerinden bağımsız olarak gerçekleşiyor gözükmemektedir. Tedavi süresince kabergolinin metabolik profile olumlu tesirinin yanı sıra özellikle uzun dönemde kardiyotoksik etkisi ise unutulmamalıdır. Çalışmamızda ayrıca rutin tetkiklerin yanı sıra TyG, FLI ve FRS gibi indeks ve skorlar ile EATT, CIMT ve AAD gibi non-invaziv radyolojik ölçümlerin de metabolik ve kardiyovasküler risk açısından tanı ve takipte kullanılabileceği sonucuna varmaktayız.



Şekil 5.1. Hiperprolaktineminin kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkisi. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato J Jr, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan'den Türkçeleştirilerek alınmıştır (422).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kabergolin tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, prolaktinoma hastalarında ulaşılan primer sonuçlar şunlardır:

1. Hiperprolaktinemi, metabolik ve kardiyovasküler profili olumsuz yönde etkilemiştir.
2. CAB tedavisi ile prolaktin düzeylerinden bağımsız olarak metabolik ve kardiyovasküler profilde iyileşme görülmüştür.
3. Hiperprolaktinemi sistolik kan basıncını (SKB) artırmıştır ve sistemik arteriyel hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımlı CAB tedavisi ile tansiyon profili iyileşmiştir.
4. Hiperprolaktinemi total kolesterol, LDL, trigliserit düzeylerini ve karaciğer yağlanmasını artırmış (FLI ve yağlı karaciğer USG değerlendirmesine göre) dolayısıyla dislipidemi ve NAFLD ile ilişkili bulunmuştur. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) CAB tedavisi ile dislipidemi profili iyileşmiştir. CAB, özellikle karaciğer yağlanmasında doz bağımlı etki etmiştir.
5. Hiperprolaktinemi CRP, EATT ve CIMT değerlerini artırmış, AAD değerini düşürmüştür. Ek olarak, erkeklerde FRS değeri yükselmiştir. PRL yüksekliği ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) CAB tedavisi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda iyileşme, ayrıca kardiyovasküler riskte azalma görülmüştür. CAB, FRS’de doz bağımlı, diğer kardiyovasküler parametrelerde ise doz bağımsız etki göstermiştir.
6. Hiperprolaktinemi HOMA-IR değerini artırmıştır ancak kan glukoz seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. PRL artışı insülin direnci ile ilişkili bulunmuş ancak hiperglisemi ile ilişkilendirilememiştir. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımsız CAB tedavisi ile glisemik profil iyileşmiş, insülin direnci azalmıştır.
7. Hiperprolaktinemi vücut kitle indeksini (VKİ) artırmıştır. PRL artışı kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (en az 1 yıl) doz bağımlı CAB tedavisi ile vücut ağırlığında iyileşme görülmüştür.

Sekonder sonuçlar ise şunlardır:

1. Prolaktinomalı hastaların çoğunluğu (%78,6) hiperprolaktinemiye sekonder reproduktif sistem semptomları ile başvurmuştur. Kitle/bası etkisi ile başvuranların (%9,5) tamamında makro/dev adenom görülmüştür. CAB tedavisi ile hastaların %95,5'inde şikayetler gerilemiştir.
2. Hastaların çoğuna (%83,5) düşük doz kabergolin (<2 mg/hafta) verilmiş, %18,1'inde CAB sekonder yan etki görülmüştür. CAB dozu arttıkça (≥ 2 mg/hafta) yan etki daha sık görülmüştür (düşük dozda %6,9 iken yüksek dozda %75). Prolaktinomalarda kabergolin direnci durumunda CAB dozu artırılabilir.
3. 12 aylık CAB tedavisi ile EKO verileri olan 29 hastanın %13,8'inde kardiyak yan etki gözlenmiştir. Uzun süreli CAB tedavisi ile kardiyak valvülopati insidansı da artabilmektedir.
4. Tanı zamanında (0. ay) kadınların %89,5'inin mikroadenomu, erkeklerin %59,5'inin makro/dev adenomu vardı. Hastalarda prolaktin düzeyi ortalama değeri 237,71 $\mu\text{g/L}$ olup, erkeklerde kadınlara göre ortalama değer daha yüksekti (536,55'e 175,27 $\mu\text{g/L}$). Adenom boyutu ile PRL düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.
5. Tüm hormonlar 0-12. aylar arası değerlendirildiğinde, kabergolin tedavi sürecinde %10,7 hastada prolaktinoma ilişkili hipogonadizm, hipopituitarizm veya ek hormon sekresyonu (ACTH ve TSH) geliştiği sonucuna ulaşılmıştır. Nedenler arasında makro/dev adenomlarda prolaktin dışı hormon sekresyonu veya bası/kitle etkisine sekonder hipopituitarizm/hipogonadizm tablosu vardır. Bu hormonal tabloların sonucu olarak tarafımızca %14,8 hastada kabergolin dışı hormon replasman tedavisine başlanmıştır. HRT'lerin metabolik ve kardiyovasküler profile olan olumlu etkileri de akılda tutulmalıdır.

Literatür verileri genel olarak değerlendirildiğinde prolaktinin glukoz metabolizması, lipit metabolizması, endotel fonksiyonu ve obezitede rol oynadığını ve artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür verileri ile uyumludur ancak prolaktinoma ve hiperprolaktineminin

metabolik ve kardiyovasküler anormalliklerle ilişkisi kontrol gruplarının da dahil edildiği daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Hiperprolaktinemi ve metabolik-kardiyovasküler profil ilişkisi alanındaki bilgimizi ilerletmek için bazı konuların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir: cinsiyet, prolaktin düzeylerini etkilemektedir ve cinsiyetin, kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi, cinsiyet/östrojen ve metabolik faktörler ile prolaktin arasındaki etkileşim daha fazla araştırılmalıdır. Ayrıca, prolaktin seviyeleri ve glukoz metabolizması için gözlemlenen U eğrisi, prolaktin ile lipid metabolizması, kilo veya endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkide belirgin değildir veya tanımlanmamıştır. Metabolik nedenlerle prolaktin tedavisine yönelik klinik kanıt sağlamak için hipotezimizi insan modellerinde test edebilmemiz gerekmektedir. İnsanlara enjeksiyon için prolaktin veya prolaktin reseptör blokörleri henüz insan denekler için ticari olarak mevcut değildir; gelecekte, kontrollü çalışmalarda prolaktinin metabolik etkilerini keşfetmemize olanak sağlanacaktır (396, 423).

7. KAYNAKLAR

1. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab* (2018) 13(2):99–106.
2. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* (2006) 17(3):110–6.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.. Endocrine society. diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(2):273–88.
4. Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, Mendoza Guillén JM, Silvera R, Angeles F, et al.. Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones. *Pharmacopsychiatry* (2000) 33(3):81–8.
5. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al.. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* (2002) 147(1):77–84.
6. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1998) 48(5):547–53.
7. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al.. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* (2003) 148(3):325–31.
8. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab* (2007) 9(4):464–76.
9. Strader AD, Buntin JD. Changes in agouti-related peptide during the ring dove breeding cycle in relation to prolactin and parental hyperphagia. *J Neuroendocrinol* (2003) 15(11):1046–53.
10. Bina KG, Cincotta AH. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology* (2000) 71(1):68–78.
11. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* (2020) 31(4):276–86.
12. Sorenson RL, Brelje TC. Adaptation of islets of langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* (1997) 29(6):301–7.

13. 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(3):367–81.
14. Nagano M, Kelly PA. Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem* (1994) 269(18):13337–45.
15. Møldrup A, Petersen ED, Nielsen JH. Effects of sex and pregnancy hormones on growth hormone and prolactin receptor gene expression in insulin-producing cells. *Endocrinology* (1993) 133(3):1165–72.
16. Brelje TC, Stout LE, Bhagroo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology* (2004) 145(9):4162–75.
17. Vasavada RC, Garcia-Ocaña A, Zawulich WS, Sorenson RL, Dann P, Syed M, et al.. Targeted expression of placental lactogen in the beta cells of transgenic mice results in beta cell proliferation, islet mass augmentation, and hypoglycemia. *J Biol Chem* (2000) 275(20):15399–406.
18. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Hörl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* (1977) 13(2):99–104.
19. Johnston DG, Alberti KG, Nattrass M, Burrin JM, Blesa-Malpica G, Hall K, et al.. Hyperinsulinaemia in hyperprolactinemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1980) 13(4):361–8.
20. Schernthaner G, Prager R, Punzengruber C, Luger A. Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo . *Diabetologia* (1985) 28(3):138–42.
21. Atmaca A, Bilgici B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine* (2013) 44(3):756–61.
22. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1998) 178(5):1010–5.
23. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82(2):585–9.
24. Balci H, Akgun-Dar K, Gazioglu N, Kapucu A, Bolayirli M, Oz B. The relationship between prolactin (PRL), leptin, nitric oxide (NO), and cytokines in patients with hyperprolactinemia. *Pituitary* (2009) 12(3):170–6.

25. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al.. Brain dopamine and obesity. *Lancet* (2001) 357(9253):354–7.
26. Augustine RA, Grattan DR. Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology* (2008) 149(3):1049–55.
27. Sauvé D, Woodside B. Neuroanatomical specificity of prolactin induced hyperphagia in virgin female rats. *Brain Res* (2000) 868(2):306–14.
28. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE, Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89(9):4445–9.
29. Biller BM, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord* (2010) 17:10.
30. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* (2006) 27(5):485–534.
31. Auriemma RS, Pirchio R, De Alcubierre D, Pivonello R, Colao A. Dopamine agonists: From the 1970s to today. *Neuroendocrinology* (2019) 109(1):34–41.
32. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* (2015) 7:99.
33. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* (2011) 14(3):199–207.
34. Naliato EC, Violante AH, Gaccione M, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, et al.. Body fat in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* (2008) 31(11):985–90.
35. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al.. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2007) 67(6):845–52.
36. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al.. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obes (Silver Spring)* (2011) 19(4):800–5.
37. Korner J, Lo J, Freda PU, Wardlaw SL. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. *Obes Res* (2003) 11(2):311–2.
38. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma

regardless of the degree of reduction in prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf) (2013) 79(6):845–52.

39. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al.. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. Neuroendocrinology (2013) 98(4):299–310.

40. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Physiology, Prolactin.

41. Jin Y, Fan M. Treatment of gynecomastia with prednisone: case report and literature review. J Int Med Res. 2019 May;47(5):2288-2295.

42. Li H, Huang Y, Li Y, Zheng B, Cui J, Liu M. Endocrine Manifestations in POEMS Syndrome: a case report and literature review. BMC Endocr Disord. 2019 Mar 22;19(1):33.

43. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2019 Jun;15(6):356-365.

44. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. Neuroendocrinology. 2019;109(1):7-19.

45. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000 Oct;80(4):1523-631.

46. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA (June 1998). "Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice". Endocrine Reviews. 19 (3): 225–68

47. Ali M, Mirza L (1 May 2021). "Morbid Obesity Due to Prolactinoma and Significant Weight Loss After Dopamine Agonist Treatment". AACE Clinical Case Reports. 7 (3): 204–206.

48. Bates R, Riddle O (November 1935). "The preparation of prolactin". Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 55 (3): 365–371.

49. Friesen H, Guyda H, Hardy J (December 1970). "The biosynthesis of human growth hormone and prolactin". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 31 (6): 611–24.

50. Evans AM, Petersen JW, Sekhon GS, DeMars R (May 1989). "Mapping of prolactin and tumor necrosis factor-beta genes on human chromosome 6p using lymphoblastoid cell deletion mutants". Somatic Cell and Molecular Genetics. 15 (3): 203–13.

51. Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W, Varma S, Liu Q, Arkins S, Kooijman R, Kutz L, Kelley KW, Malarkey WB (August 1992). "Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United

States of America. 89 (16): 7713–6, in turn citing: Kiefer KA, Malarkey WB (January 1978). "Size heterogeneity of human prolactin in CSF and serum: experimental conditions that alter gel filtration patterns". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 46 (1): 119–24.

52. Garnier PE, Aubert ML, Kaplan SL, Grumbach MM (December 1978). "Heterogeneity of pituitary and plasma prolactin in man: decreased affinity of "Big" prolactin in a radioreceptor assay and evidence for its secretion". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 47 (6): 1273–81.

53. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG (October 1992). "Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia". *Clinical Endocrinology*. 37 (4): 365–72.

54. Kamel MA, Neulen J, Sayed GH, Salem HT, Breckwoldt M (September 1993). "Heterogeneity of human prolactin levels in serum during the early postpartum period". *Gynecological Endocrinology*. 7 (3): 173–7.

55. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A (March 2008). "Hyperprolactinemia and prolactinomas". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 37 (1): 67–99, viii.

56. Utama FE, LeBaron MJ, Neilson LM, Sultan AS, Parlow AF, Wagner KU, Rui H (March 2006). "Human prolactin receptors are insensitive to mouse prolactin: implications for xenotransplant modeling of human breast cancer in mice". *The Journal of Endocrinology*. 188 (3): 589–601.

57. D.F. Horrobin (6 December 2012). *Prolactin: Physiology and Clinical Significance*. Springer Science & Business Media. pp. 13–.

58. Martin H. Johnson (14 December 2012). *Essential Reproduction*. John Wiley & Sons. pp. 40–.

59. Jan Riordan (January 2005). *Breastfeeding and Human Lactation*. Jones & Bartlett Learning. pp. 468–.

60. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW (December 1996). "Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects". *Endocrine Reviews*. 17 (6): 639–69.

61. Gerlo S, Davis JR, Mager DL, Kooijman R (October 2006). "Prolactin in man: a tale of two promoters". *BioEssays*. 28 (10): 1051–5.

62. Structure of the hormone prolactin, BorisTM, 2006, Wikipedia

63. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed*. 2019 Jan 23;90(1):149-157.

64. Welt CK, Barbieri RL, Geffner ME (2020). "Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea". UpToDate. Waltham, MA. Retrieved 7 November 2013.
65. Saleem M, Martin H, Coates P (February 2018). "Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues". *The Clinical Biochemist. Reviews.* 39 (1): 3–16.
66. Melmed S, Kleinberg D 2008 Anterior pituitary. 1n: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Willams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 185–261
67. Yoest KE, Cummings JA, Becker JB. Estradiol, dopamine and motivation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2014;14(2):83-9.
68. Gosi SKY, Garla VV. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 20, 2023. Galactorrhea.
69. Ben-Jonathan N. (2001) Hypothalamic control of prolactin synthesis and secretion In: Horseman ND, ed. *Prolactin*. Boston: Kluwer; 1 –24
70. Ben-Jonathan, Nira; LaPensee, Christopher R.; LaPensee, Elizabeth W. (February 2008). [18057139 "What can we learn from rodents about prolactin in humans?"]. *Endocrine Reviews.* 29 (1): 1–41.
71. Zinger M, McFarland M, Ben-Jonathan N (February 2003). "Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 88 (2): 689–96.
72. Raut S, Deshpande S, Balasiner NH. Unveiling the Role of Prolactin and its Receptor in Male Reproduction. *Horm Metab Res.* 2019 Apr;51(4):215-219.
73. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Jul 18, 2022. Apomorphine.
74. Kumar MS. Peptides and Peptidomimetics as Potential Antiobesity Agents: Overview of Current Status. *Front Nutr.* 2019;6:11.
75. Štelcl M, Vrublovský P, Machač Š. Prolactin and alteration of fertility. *Ceska Gynkol.* 2018 Winter;83(3):232-235.
76. Lucas BK, Ormandy CJ, Binart N, Bridges RS, Kelly PA (October 1998). "Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior". *Endocrinology.* 139 (10): 4102–7.
77. Hair WM, Gubbay O, Jabbour HN, Lincoln GA (July 2002). "Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function". *Molecular Human Reproduction.* 8 (7): 606–11.

78. Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW, Weiss S (February 2007). "White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS". *The Journal of Neuroscience*. 27 (8): 1812–23.
79. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, Cross JC, Weiss S (January 2003). "Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin". *Science*. 299 (5603): 117–20. Bibcode:2003Sci...299..117S.
80. Larsen CM, Grattan DR (February 2012). "Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors". *Brain, Behavior, and Immunity*. 26 (2): 201–9.
81. Huron, David (13 July 2011). "Why is sad music pleasurable? A possible role for prolactin". *Musicae Scientiae*. 15 (2): 146–158.
82. Kauppila A, Martikainen H, Puistola U, Reinilä M, Rönberg L (March 1988). "Hypoprolactinemia and ovarian function". *Fertility and Sterility*. 49 (3): 437–41.
83. Schwärzler P, Untergasser G, Hermann M, Dirnhofer S, Abendstein B, Berger P (October 1997). "Prolactin gene expression and prolactin protein in premenopausal and postmenopausal human ovaries". *Fertility and Sterility*. 68 (4): 696–701.
84. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M (May 2009). "Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction". *The Journal of Sexual Medicine*. 6 (5): 1457–66.
85. Gonzales GF, Velasquez G, Garcia-Hjarles M (1989). "Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone". *Archives of Andrology*. 23 (3): 259–65.
86. Ufearo CS, Orisakwe OE (September 1995). "Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 58 (3): 354–9.
87. Thapa, Sudan; Bhusal, Kamal (2021), "Hyperprolactinemia", *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,
88. Cooper DS, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Maloof F. Metabolic clearance and production rates of prolactin in man. *J Clin Invest*. 1979 Dec;64(6):1669-80.
89. Majumdar, Abha; Mangal, Nisha Sharma (2013). "Hyperprolactinemia". *Journal of Human Reproductive Sciences*. 6 (3): 168–175.
90. Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):213.e1-5.
91. Yatavelli RKR, Bhusal K. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 19, 2023. Prolactinoma.

92. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141-6.
93. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992 Dec;21(4):877-901.
94. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc*. 1990 Apr;65(4):461-74.
95. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 May 01;113(1):14-20.
96. Samperi, Irene; Lithgow, Kirstie; Karavitaki, Niki (2019). "Hyperprolactinaemia". *Journal of Clinical Medicine*. 8 (12): 2203.
97. Capozzi, A.; Scambia, G.; Pontecorvi, A.; Lello, S. (2015). "Hyperprolactinemia: Pathophysiology and therapeutic approach". *Gynecological Endocrinology*. 31 (7): 506–510.
98. Levine, Samara; Muneyyirci-Delale, Ozgul (2018). "Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach". *Obstetrics and Gynecology International*. 2018: 9253083.
99. Alex, Ashley; Bhandary, Eva; McGuire, Kandace P. (2020). "Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation". *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 1252. pp. 3–7.
100. Wang, Yan-Qiu; Wen, Yi; Wang, Ming-Min; Zhang, Yi-Wei; Fang, Zhi-Xu (2021). "Prolactin levels as a criterion to differentiate between psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures: A systematic review". *Epilepsy Research*. 169: 106508.
101. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med*. 1977 Mar 17;296(11):589-600.
102. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuddin M, Drummond RS, van der Merwe PA, Klenerman P, Bountra C, Thakker RV. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2013 Nov 21;369(21):2012-2020.
103. Turkington RW. Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1455-8.
104. Kantrowitz, Joshua; Citrome, Leslie (2007). "Paliperidone: the evidence of its therapeutic value in schizophrenia". *Core Evidence*. 2 (4): 261–271.
105. Torre DL, Falorni A (2007). "Pharmacological causes of hyperprolactinemia". *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 3 (5): 929–51.

106. Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I (1988). "Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. II. Longitudinal study of basal prolactin and post-TRH-stimulated prolactin levels". *Biological Psychiatry*. 24 (3): 268–85.
107. Alvarez-Tutor, E.; Forga-LLenas, L.; Rodriguez-Erdozain, Rosa; Goñi-Iriarte, Maria Jose; Menendez-Torre, Edelmiro; Alvarez-Tutor, Jorge (1999). "Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment". *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 263 (1–2): 45–50.
108. Pekic S, Soldatovic I, Miljic D, Stojanovic M, Doknic M, Petakov M, Popovic V. Familial Cancer Clustering in Patients with Prolactinoma. *Horm Cancer*. 2019 Feb;10(1):45-50.
109. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:469.
110. Biopsy specimen of a prolactin producing pituitary adenoma, 2013 Wikipedia
111. Araújo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine*. 2018 Nov;62(2):470-476.
112. Atluri S, Sarathi V, Goel A, Boppana R, Shivaprasad C. Etiological Profile of Galactorrhoea. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Jul-Aug;22(4):489-493.
113. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA (March 2011). "Demographic differences in incidence for pituitary adenoma". *Pituitary*. 14 (1): 23–30.
114. Gandhi, Chirag D.; Post, Kalmon D. (2003-01-01). "PrL-Secreting Pituitary Adenomas". BC Decker.
115. "Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update". *academic.oup.com*. 2013-01-16. p. 495-504. Retrieved 2022-11-04.
116. Richert MM, Wood TL. The insulin-like growth factors (IGF) and IGF type I receptor during postnatal growth of the murine mammary gland: sites of messenger ribonucleic acid expression and potential functions. *Endocrinology*. 1999 Jan;140(1):454-61.
117. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, Tanaka M, Nakashima K, Engle SJ, Smith F, Markoff E, Dorshkind K. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J*. 1997 Dec 01;16(23):6926-35.
118. Milenković L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Feb 15;91(4):1244-7.

119. Seppälä M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet*. 1976 Jan 31;1(7953):229-30.
120. Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol*. 1976 Apr;47(4):486-8.
121. Critchley, Hilary O. D.; Maybin, Jacqueline A.; Armstrong, Gregory M.; Williams, Alistair R. W. (2020). "Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation". *Physiological Reviews*. 100 (3): 1149–1179.
122. Mann, W. Alexander (2011). "Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach". *European Journal of Clinical Investigation*. 41 (3): 334–342.
123. Sakiyama, R.; Quan, M. (1983). "Galactorrhea and hyperprolactinemia". *Obstetrical & Gynecological Survey*. 38 (12): 689–700.
124. De Rosa, Michele; Zarrilli, Stefano; Di Sarno, Antonella; Milano, Nicola; Gaccione, Maria; Boggia, Bartolomeo; Lombardi, Gaetano; Colao, Annamaria (2003). "Hyperprolactinemia in men". *Endocrine*. 20 (1): 75–82.
125. Buvat, J. (2003). "Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review". *International Journal of Impotence Research*. 15 (5): 373–377.
126. di Filippo, Luigi; Doga, Mauro; Resmini, Eugenia; Giustina, Andrea (2020). "Hyperprolactinemia and bone". *Pituitary*. 23 (3): 314–321.
127. Naidoo, U.; Goff, D. C.; Klibanski, A. (2003). "Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents". *Psychoneuroendocrinology*. 28 (Suppl 2): 97–108.
128. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary*. 2005;8(1):39-42.
129. "Gynecomastia". The Lecturio Medical Concept Library. September 2020. Retrieved 24 July 2021.
130. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. [Modern Management of Pituitary Adenomas - Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018 Jul;107(15):825-835.
131. Bettencourt-Silva R, Pereira J, Belo S, Magalhães D, Queirós J, Carvalho D. Prolactin-Producing Pituitary Carcinoma, Hypopituitarism, and Graves' Disease-Report of a Challenging Case and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:312.
132. Krajewski KL, Rotermund R, Flitsch J. Pituitary adenomas in children and young adults. *Childs Nerv Syst*. 2018 Sep;34(9):1691-1696.

133. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecceli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Mar-Apr;62(2):236-263.
134. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary*. 2018 Aug;21(4):425-430.
135. Beshyah SA, Sherif IH, Chentli F, Hamrahian A, Khalil AB, Raef H, El-Fikki M, Jambart S. Management of prolactinomas: a survey of physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary*. 2017 Apr;20(2):231-240.
136. Delcour, Clémence; Robin, Geoffroy; Young, Jacques; Dewailly, Didier (2019). "PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?". *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health*. 13.
137. Melgar, Virgilio; Espinosa, Etual; Sosa, Ernesto; Rangel, María José; Cuenca, Dalia; Ramírez, Claudia; Mercado, Moisés (2016). "[Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]". *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 54 (1): 111–121.
138. 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 Apr;70(4):599-605.
139. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jun;62(6):633-43.
140. "Prolactinoma". National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Diseases. Retrieved 24 July 2021.
141. Prolactinoma MRI. Image courtesy S Bhimji MD, 2023.
142. Maiter D. Current Challenges in the Management of Prolactinomas. *Eur Endocrinol*. 2015 Apr;11(1):39-40.
143. Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, Rembao-Bojórquez JD, Sandoval-Huerta GA, Tapia-Serrano R, Vázquez-Castillo GG, Vital-Reyes VS. [Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014 Feb;82(2):123-42.
144. Bankowski BJ, Zacur HA (June 2003). "Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia". *Clin Obstet Gynecol*. 46 (2): 349–62.

145. Bronstein MD (March 2006). "Potential for long-term remission of microprolactinoma after withdrawal of dopamine-agonist therapy". *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2 (3): 130–1
146. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry.* 2004 Dec;65(12):1607-18; quiz 1590, 1760-1.
147. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):826-9.
148. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med.* 1985 May 23;312(21):1364-70.
149. Liu X, Kano H, Kondziolka D, Park KJ, Iyer A, Shin S, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas. *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):68-75.
150. Glezer, Andrea; Bronstein, Marcello D. (2015). "Prolactinomas". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 44 (1): 71–78.
151. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kuscu E (2004). "Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia". *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* 85 (3): 292–3.
152. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A (1999). "Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 84 (7): 2518–22.
153. dos Santos Nunes, Vania; El Dib, Regina; Boguszewski, César Luiz; Nogueira, Célia Regina (2011). "Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis". *Pituitary.* 14 (3): 259–265.
154. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G (2006). "Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women". *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2 (4): 200–10.
155. Wang, A. T.; Mullan, R. J.; Lane, M. A.; Hazem, A.; Prasad, C.; Gathaiya, N. W.; Fernandez-Balsells, M. M.; Bagatto, A.; Coto-Yglesias, F. (2012). "Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis". *Systematic Reviews.* Centre for Reviews and Dissemination (UK). 1: 33.
156. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery.* 1999 Feb;44(2):254-61; discussion 261-3.

157. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med*. 1983 Aug 04;309(5):280-3.
158. Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):162-170.
159. Cuny T, Barlier A, Feelders R, Weryha G, Hofland LJ, Ferone D, Gatto F. Medical therapies in pituitary adenomas: Current rationale for the use and future perspectives. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1):43-58.
160. Rutkowski MJ, Aghi MK. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 Jan;13(1):25-33.
161. <https://pediaa.com/difference-between-dopamine-and-endorphins>
162. Stathis P, Konitsiotis S, Antonini A. Dopamine agonists early monotherapy for the delay of development of levodopa-induced dyskinesias. *Expert Rev Neurother*. 2015 Feb;15(2):207-13.
163. Blandini F, Armentero MT. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Mar;23(3):387-410.
164. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 04;18(3)
165. Giorgi L, Asgharian A, Hunter B. Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores ≥ 24 : efficacy and tolerability in a 26-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by a 40-week open-label extension. *Clin Ther*. 2013 Sep;35(9):1321-36.
166. Boyle A, Ondo W. Role of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2015 Feb;29(2):83-9.
167. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Jan 04;20(1)
168. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Nov;234(22):3279-3297.
169. Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, Nogueira JP, Garcia Tornadu I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016 Jul;109:74-80.
170. Weber RR, McCoy CE, Ziemniak JA, Frederickson ED, Goldberg LI, Murphy MB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of intravenous fenoldopam, a dopamine₁-receptor agonist, in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jan;25(1):17-21.

171. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. *Cardiol Clin*. 2019 Aug;37(3):275-286.
172. Borovac JA (March 2016). "Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology". *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 89 (1): 37–47.
173. Silva MA, Mattern C, Häcker R, Tomaz C, Huston JP, Schwarting RK (December 1997). "Increased neostriatal dopamine activity after intraperitoneal or intranasal administration of L-DOPA: on the role of benserazide pretreatment". *Synapse*. 27 (4): 294–302.
174. Elliott, Carl. "The Degradation Drug". *The American Scholar*. Retrieved 15 September 2022.
175. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM (January 2017). "The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia". *Biological Psychiatry*. 81 (1): 9–20.
176. DeMaagd G, Philip A (August 2015). "Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis". *P & T*. 40 (8): 504–32.
177. Brooks DJ (June 2000). "Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 68 (6): 685–9.
178. Barone P (March 2011). "Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease". *European Journal of Neurology*. 18 (Suppl 1): 11–5.
179. Leentjens AF (February 2011). "The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review". *Drugs*. 71 (3): 273–86.
180. Webster, Jonathan; Piscitelli, Gabriella; Polli, Anna; Ferrari, Carlo I.; Ismail, Ikram; Scanlon, Maurice F. (1994-10-06). "A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea". *New England Journal of Medicine*. 331 (14): 904–909.
181. Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Konitsiotis S, Miligkos M, Rodopoulou P, Hadjigeorgiou GM (February 2010). "Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment, and meta-analysis". *Clinical Therapeutics*. 32 (2): 221–37.
182. Peterson SM, Urs N, Caron MG (2012-01-01), Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA (eds.), "Chapter 13 - Dopamine Receptors", *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*, Academic Press, pp. 67–70,
183. "Dopamine D₁-Like Receptor Family Signaling Pathways". www.rndsystems.com. Retrieved 2019-10-08.

184. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar;63(1):182-217.
185. J Choi, KA Horner. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): June 26, 2023. Dopamine Agonists.
186. Kirsch, Kunadia, Shah, Agrawal. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 30.
187. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianoello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol* (2020)
188. Ramos-Román MA. Prolactin and lactation as modifiers of diabetes risk in gestational diabetes. *Horm Metab Res* (2011) 43(9):593–600.
189. 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.
190. Freemark M, Fleenor D, Driscoll P, Binart N, Kelly P. Body weight and fat deposition in prolactin receptor-deficient mice. *Endocrinology* (2001) 142(2):532–7.
191. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine* (2020) 67(2):331–43.
192. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* (2009) 12(2):96–104.
193. Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. *Am J Physiol* (1989) 256(1 Pt 2):R276–80.
194. Al Sabie F, Tariq Z, Erickson D, Donegan D. Association between prolactinoma and body mass index. *Endocr Pract* (2021) 27(4):312–7.
195. Millar RP, Sonigo C, Anderson RA, George J, Maione L, Brailly-Tabard S, et al. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian axis reactivation by kisspeptin-10 in hyperprolactinemic women with chronic amenorrhea. *J Endocr Soc* (2017) 1(11):1362–71.
196. Hoskova K, Kayton Bryant N, Chen ME, Nachtigall LB, Lippincott MF, Balasubramanian R, et al. Kisspeptin overcomes gnRH neuronal suppression secondary to hyperprolactinemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* (2022) 107(8).
197. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive gaba and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology* (2011) 152(2):526–35.

198. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol* (2020) 16(8):407–20.
199. Wolfe A, Hussain MA. The emerging Role(S) for kisspeptin in metabolism in mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2018) 9:184.
200. Song WJ, Mondal P, Wolfe A, Alonso LC, Stamateris R, Ong BW, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion. *Cell Metab* (2014) 19(4):667–81.
201. Pruszyńska-Oszmałek E, Kołodziejski PA, Sassek M, Sliwowska JH. Kisspeptin-10 inhibits proliferation and regulates lipolysis and lipogenesis processes in 3T3-L1 cells and isolated rat adipocytes. *Endocrine* (2017) 56(1):54–64.
202. Schwetz TA, Reissaus CA, Piston DW. Differential stimulation of insulin secretion by glp-1 and kisspeptin-10. *PLoS One* (2014) 9(11):e113020.
203. Lyons DJ, Broberger C. Tidal waves: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol* (2014) 35(4):420–38.
204. Gómez R, Ferrero H, Delgado-Rosas F, Gaytan M, Morales C, Zimmermann RC, et al. Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: Implications for ohss development and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(8):2484–92.
205. Albu A, Florea S, Fica S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? *Endocrine* (2016) 51(1):163–73.
216. Flak JN, Myers MG Jr. Minireview: Cns mechanisms of leptin action. *Mol Endocrinol* (2016) 30(1):3–12.
207. Jais A, Brüning JC. Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus. *Endocr Rev* (2022) 43(2):314–28.
208. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: Underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* (2019) 12:191–8.
209. Ruegsegger GN, Booth FW. Running from disease: Molecular mechanisms associating dopamine and leptin signaling in the brain with physical inactivity, obesity, and type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2017) 8:109.
210. Kopelman PG. Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* (2000) 24 Suppl 2:S104–8.
211. Ladyman SR, Grattan DR. Region-specific reduction in leptin-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) in the rat hypothalamus is associated with leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* (2004) 145(8):3704–11.

212. Naef L, Woodside B. Prolactin/Leptin interactions in the control of food intake in rats. *Endocrinology* (2007) 148(12):5977–83.
213. Hernández I, Parra A, Méndez I, Cabrera V, Cravioto MC, Mercado M, et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res* (2000) 31(2):216–22.
214. Glintborg D, Altinok M, Mumm H, Buch K, Ravn P, Andersen M. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (2014) 29(8):1773–9.
215. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z, et al. The association between prolactin and metabolic parameters in pcos women: A retrospective analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:263.
216. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. Increased prevalence of high body mass index in patients presenting with pituitary tumours: Severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* (2006) 136(15-16):254–8.
217. Weaver JU, Noonan K, Kopelman PG. An association between hypothalamic-pituitary dysfunction and peripheral endocrine function in extreme obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1991) 35(1):97–102.
218. Sobrinho LG, Horseman ND. Prolactin and human weight disturbances: A puzzling and neglected association. *Rev Endocr Metab Disord* (2019) 20(2):197–206.
219. Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect* (2021) 10(4):484–91.
220. Luiz-Herrera X, de Los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martínez de la Escalera L, López-Barrera F, et al. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology* (2017) 158(1):56–68.
221. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* (2006) 53(4):555–62.
222. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* (2005) 331(4):1120–6.
223. Khant Aung Z, Kokay IC, Grattan DR, Ladyman SR. Prolactin-induced adaptation in glucose homeostasis in mouse pregnancy is mediated by the pancreas and not in the forebrain. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2021) 12:765976.
224. Houssay BA, Anderson E. Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones. *Endocrinology* (1949) 45(6):627–9.
225. Holstad M, Sandler S. Prolactin protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *J Endocrinol* (1999) 163(2):229–34.

226. Brelje TC, Parsons JA, Sorenson RL. Regulation of islet beta-cell proliferation by prolactin in rat islets. *Diabetes* (1994) 43(2):263–73.
227. Kabir MT, Ferdous Mitu J, Akter R, Akhtar MF, Saleem A, Al-Harrasi A, et al. Therapeutic potential of dopamine agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Environ Sci pollut Res Int* (2022) 29(31):46385–404.
228. Framnes-DeBoer SN, Bakke E, Yalamanchili S, Peterson H, Sandoval DA, Seeley RJ, et al. Bromocriptine improves glucose tolerance independent of circadian timing, prolactin, or the melanocortin-4 receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2020) 318(1):E62–e71.
229. Valiquette G. Bromocriptine for diabetes mellitus type ii. *Cardiol Rev* (2011) 19(6):272–5.
230. DeFronzo RA. Bromocriptine: A sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2011) 34(4):789–94.
231. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol* (2014) 51(1):71–8.
232. Park S, Kim DS, 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(6):564–74.
233. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology* (2012) 95(4):332–43.
234. Hartwell HJ, Petrosky KY, Fox JG, Horseman ND, Rogers AB. Prolactin prevents hepatocellular carcinoma by restricting innate immune activation of c-myc in mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2014) 111(31):11455–60.
235. Shao S, Yao Z, Lu J, Song Y, He Z, Yu C, et al. Ablation of prolactin receptor increases hepatic triglyceride accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* (2018) 498(3):693–9.
236. Zhang P, Ge Z, Wang H, Feng W, Sun X, Chu X, et al. Prolactin improves hepatic steatosis Via Cd36 pathway. *J Hepatol* (2018) 68(6):1247–55.
237. Yu J, Xiao F, Zhang Q, Liu B, Guo Y, Lv Z, et al. Prlr regulates hepatic insulin sensitivity in mice Via Stat5. *Diabetes* (2013) 62(9):3103–13.
238. Cripps AW, Williams VJ. The effect of pregnancy and lactation on food intake, gastrointestinal anatomy and the absorptive capacity of the small intestine in the albino rat. *Br J Nutr* (1975) 33(1):17–32.
239. Hammond KA. Adaptation of the maternal intestine during lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* (1997) 2(3):243–52.

240. Muller E, Dowling RH. Prolactin and the small intestine. effect of hyperprolactinaemia on mucosal structure in the rat. *Gut* (1981) 22(7):558–65.
241. Ryszka F, Klimas R, Dolinska B, Lopata K. Influence of prolactin and calcium gluconate concentration on permeation and intestinal absorption of Ca(Ii) ions. *Protein Pept Lett* (2012) 19(8):804–7.
242. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, Aberer F, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: A case-control study. *BMC Endocr Disord* (2021) 21(1):81.
243. Pirchio R, Auriemma RS, Solari D, Arnesi M, Pivonello C, Negri M, et al. Effects of pituitary surgery and high-dose cabergoline therapy on metabolic profile in patients with prolactinoma resistant to conventional cabergoline treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2021) 12:769744.
244. Anderegg L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Gralla J, Schubert GA, et al. Impact of primary medical or surgical therapy on prolactinoma patients' bmi and metabolic profile over the long-term. *J Clin Transl Endocrinol* (2021) 24:100258.
245. Khalil G, Khan FA, Jamal QM, Saleem A, Masroor H, Abbas K. Change in insulin sensitivity and lipid profile after dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma. *Cureus* (2021) 13(9):e17824.
246. Schwetz V, Librizzi R, Trummer C, Theiler G, Stiegler C, Pieber TR, et al. Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and ldl in patients with prolactinomas.
247. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, Granieri L, Lo Calzo F, Salzano C, et al. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in Male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology* (2015) 101(1):66–81.
248. Medic-Stojanoska M, Icin T, Pletikosic I, Bajkin I, Novakovic-Paro J, Stokic E, et al. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia. *Med Hypotheses* (2015) 84(4):321–6.
249. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary* (2014) 17(5):441–9.
250. Inancil SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine* (2013) 44(1):193–9.
251. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: Effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2006) 64(4):366–70.

252. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care* (2013) 36(7):1974–80.
253. Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* (2013) 13:12.
254. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, Salavati H, Negahdary M, Palizban A. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type ii diabetes. *Diabetes Metab Syndr* (2019) 13(5):3035–41.
255. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to overtreatment of prolactin excess: A pilot study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* (2022) 69(4):279–88.
256. Li J, Rice MS, Huang T, Hankinson SE, Clevenger CV, Hu FB, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in us women. *Diabetologia* (2018) 61(12):2549–60.
257. Wang T, Xu Y, Xu M, Ning G, Lu J, Dai M, et al. Circulating prolactin and risk of type 2 diabetes: A prospective study. *Am J Epidemiol* (2016) 184(4):295–301.
258. Zhang X, van den Pol AN. Dopamine/Tyrosine hydroxylase neurons of the hypothalamic arcuate nucleus release gaba, communicate with dopaminergic and other arcuate neurons, and respond to dynorphin, met-enkephalin, and oxytocin. *J Neurosci* (2015) 35(45):14966–82.
259. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines
260. <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/index.html>
261. Enzo Bonora, Gianni Formentini, Francesco Calcaterra, Simonetta Lombardi, Franco Marini, Luciano Zenari, Francesca Saggiani, Maurizio Poli, Sandro Perbellini, Andrea Raffaelli, Vittorio Cacciatori, Lorenza Santi, Giovanni Targher, Riccardo Bonadonna, Michele Muggeo; HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1 July 2002; 25 (7): 1135–1141.
262. Susilane Pereira Araújo, Leidjaira Lopes Juvanhol, Josefina Bressan, Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Triglyceride glucose index: A new biomarker in predicting cardiovascular risk. *Prev Med Rep.* 2022 Oct; 29: 101941.
263. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* volume 6, Article number: 33 (2006)

264. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoajee-Moradie F, Umpleby M, Pfeiffer AF, Thomas EL, Bell JD, Jones H, Kemp GJ. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014 Nov;171(5):561-9.
265. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1201-4.
266. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, Ding L, Lin L, Xu Y, Chen Y, Lu J, Wang W, Bi Y, Ning G. Validation of the fatty liver index for nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1682.
267. Yang BL, Wu WC, Fang KC, Wang YC, Huo TI, Huang YH, Yang HI, Su CW, Lin HC, Lee FY, Wu JC, Lee SD. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120443.
268. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
269. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, Paik YH, Lee KS, Park YN, Han KH. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*. 2010 Apr;30(4):546-53.
270. Mcpherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740-751.
271. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1104-12.
272. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):756-768.
273. <https://radiopaedia.org/cases/fatty-liver-grade-ii>
274. Kervinen H, Palosuo T, Manninen V, et al. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J* 2001; 141:580.
275. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813.

276. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109:1349.
277. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109:2818.
278. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
279. Sytkowski PA, Kannel WB, D'agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Eng J Med*. 1990;322(23):1635-41.
280. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–844.
281. Peiris A.N., Sothmann M.S., Hoffmann R.G. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 1989;110:867–872.
282. Folsom A.R., Kushi L.H., Anderson K.E. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:211.
283. Miyata K., Shimokawa H., Kandabashi T. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2351–2358.
284. Iacobellis G., Singh N., Sharma A.M. Cardiac adiposity and cardiovascular risk: potential role of epicardial adipose tissue. *Curr Cardiol Rev*. 2007;3:11–14.
285. Shimokawa H., Ito A., Fukumoto Y. Chronic treatment with interleukin-1 induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pig in vivo. The role of platelet derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97:769–776.
286. Hagan A.D., Demaria A.N. 2nd ed. Little Brawn Company; Boston: 1989. Clinical applications of two-dimensional echocardiography and cardiac Doppler.
287. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle – morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie*. 1989;43:490–499.
288. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat:definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:e18–28.

289. Parisi V, Conte M, Petraglia L et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue thickness for risk stratification of patients with heart failure. *Front. Physiol.*, Volume 11 - 2020.
290. Casella IB, Presti C, Porta RM, Sabbag CR, Bosch MA, Yamazaki Y. A practical protocol to measure common carotid artery intima-media thickness. (2008) *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 63 (4): 515-20.
291. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. (2014) *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 33 (1): 11-7.
292. Kerimkulova AS, Lunegova OS, Mirrakhimov AE, Abilova SS, Nabiev MP, Neronova KV, Bektasheva EE, Toktomamatov UM, Esenbekova JE, Mirrakhimov EM. Association between the intima-media thickness of the extracranial carotid arteries and metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzs. (2018) *BMC cardiovascular disorders*. 18 (1): 199.
293. Santos SN, Alcantara ML, Freire CMV, Cantisano AL, Teodoro JAR, Carmen CLL, et al. Posicionamento de Ultrassonografia Vascular do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(6):809-849.
294. <https://123sonography.com/assessment-intima-media-thickness-imt>
295. Kelm M (2002). "Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects". *American Journal of Physiology*. 282 (1): H1–H5.
296. Tremblay JC, Pyke KE (2018). "Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans?". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 314 (3): H508–H520.
297. Montero D, Padilla J, Diaz-Cañestro C, Muris DM, Pyke KE, Obert P, Walther (2014). "Flow-mediated dilation in athletes: influence of aging". *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 46 (11): 2148–2158.
298. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ (2011). "Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline". *American Journal of Physiology*. 300 (1): H2–H12.
299. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound assessment of endothelial function: a technical guideline of the flow-mediated dilation test. *J Vis Exp*. 2016 Apr 27;(110):54011
300. Calderón-Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, Bruno-Huamán A, Espejo-Ramos R, Vilchez-Bravo S, Ramírez-Breña M, Damián-Mucha M, Matos-Mucha A (2017). "Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population". *Vascular Health and Risk Management*. 13: 421–426.

301. Kuro-O M (2019). "The Klotho proteins in health and disease". *Nature Reviews Nephrology*. 15 (1): 27–44.
302. Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA (2016). "Can milk proteins be a useful tool in the management of cardiometabolic health? An updated review of human intervention trials". *Proceedings of the Nutrition Society*. 75 (3): 328–341.
303. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL (2013). "Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis". *International Journal of Cardiology*. 168 (1): 344–351.
304. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* (2020) 76(25):2982–3021.
305. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol* (2019) 74(20):2529–32.
306. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J* (2017) 25(4):231–42.
307. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17(1):122.
308. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* (2016) 118(11):1723–35.
309. Bays HE. Evaluation and practical management of increased visceral fat: Should cardiologists lose sleep over it? *J Am Coll Cardiol* (2022) 79(13):1266–9.
310. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Mizushiri S, Osonoi S, Yamaichi M, et al.. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PloS One* (2017) 12(4):e0175204.
311. Breves JP, Popp EE, Rothenberg EF, Rosenstein CW, Maffett KM, Guertin RR. Osmoregulatory actions of prolactin in the gastrointestinal tract of fishes. *Gen Comp Endocrinol* (2020) 298:113589.
312. Ziabreva EV, Bol'shakova TD, Gitel' EP, Lukovnikova LP, Podzolkov VI. [Role of prolactin in disorders of water and salt metabolism in patients with hypertension]. *Kardiologiya* (1986) 26(5):64–7.
313. Horrobin DF, Lloyd IJ, Lipton A, Burstyn PG, Durkin N, Muiruri KL. Actions of prolactin on human renal function. *Lancet* (1971) 2(7720):352–4.
314. Buckman MT, Peake GT, Robertson G. Hyperprolactinemia influences renal function in man. *Metabolism* (1976) 25(5):509–16.

315. Tanaka S, Shimamoto K, Takada T, Nakahashi Y, Ando T, Nishitani T, et al.. Plasma prolactin levels in patients with essential hypertension, malignant hypertension and secondary hypertension. *Jpn J Med* (1985) 24(1):19–23.
316. Oney T, Bellmann O, Kaulhausen H. Relationship between serum prolactin concentration, vascular angiotensin sensitivity and arterial blood pressure during third trimester pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* (1988) 243(2):83–90.
317. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* (2010) 28(7):1400–5.
318. Leños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leños R. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93(7):2492–9.
319. Leños-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramírez-Valenzuela KL, Chinolla-Arellano ZL, Isordia-Salas I. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension* (2013) 61(5):1118–25.
320. Alawad ZM, Al-Omary HL. Maternal and cord blood prolactin level and pregnancy complications. *Pak J Med Sci* (2019) 35(4):1122–7.
321. Chang AS, Grant R, Tomita H, Kim HS, Smithies O, Kakoki M. Prolactin alters blood pressure by modulating the activity of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2016) 113(44):12538–43.
322. Zeng C, Armando I, Luo Y, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2008) 294(2):H551–69.
323. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al.. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension* (2009) 54(1):98–105.
324. Koca AO, Dagdeviren M, Akkan T, Keskin M, Pamuk N, Altay M. Is idiopathic mild hyperprolactinemia a cardiovascular risk factor? *Niger J Clin Pract* (2021) 24(2):213–9.
325. Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1982) 16(4):383–90.
326. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yılmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2010) 73(4):502–7.

327. Oppenheim DS, Greenspan SL, Zervas NT, Schoenfeld DA, Klibanski A. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. *Ann Intern Med* (1989) 111(4):288–92.
328. Perić B, Kruljac I, Šundalić S, Pećina HI, Jović A, Štefanović M, et al.. Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: Could DHEA-s and growth hormone be the missing link? *Endocr Res* (2016) 41(3):200–6.
329. Krysiak R, Okopien B. Different effects of cabergoline and bromocriptine on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with elevated prolactin levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (2015) 116(3):251–6.
330. Fahy U, Hopton MI, Hartog M, Bolton CH, Hull MG. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Hum Reprod* (1999) 14(2):285–7.
331. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al.. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: A pilot study. *Pituitary* (2014) 17(3):232–9.
332. Heshmati HM, Turpin G, de Gennes JL. Chronic hyperprolactinemia and plasma lipids in women. *Klin Wochenschr* (1987) 65(11):516–9.
333. Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, et al.. 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.
334. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH. 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(11):1697–701.
335. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. Different effects of atorvastatin on cardiometabolic risk factors in young women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Pharmacol* (2019) 59(1):83–9.
336. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia. *Endokrynol Pol* (2019) 70(4):336–41.
337. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Impact of macroprolactinemia on cardiometabolic effects of atorvastatin in women with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* (2019) 124(8):1207–12.
338. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. Cardiometabolic risk factors in men with elevated macroprolactin content: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2021) 129(1):7–13.
339. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin O, et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic premenopausal women. *Eur J Endocrinol* (2003) 149(3):187–93.

340. Arslan MS, Topaloglu O, Sahin M, Tural E, Gungunes A, Cakir E, et al.. Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma. *Endocr Pract* (2014) 20(5):447–51.
341. Reuwer AQ, van Eijk M, Houttuijn-Bloemendaal FM, van der Loos CM, Claessen N, Teeling P, et al.. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: A role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol* (2011) 208(2):107–17.
342. Goldhar AS, Vonderhaar BK, Trott JF, Hovey RC. Prolactin-induced expression of vascular endothelial growth factor via egr-1. *Mol Cell Endocrinol* (2005) 232(1-2):9–19.
343. Molinari C, Grossini E, Mary DA, Uberti F, Ghigo E, Ribichini F, et al.. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology* (2007) 148(8):4080–90.
344. Sauro MD, Bing B, Zorn NE. Prolactin induces growth-related gene expression in rat aortic smooth muscle in vivo. *Eur J Pharmacol* (1992) 225(4):351–4.
345. Doğan BA, Arduç A, Tuna MM, Nasıroğlu NI, Işık S, Berker D, et al.. Evaluation of atherosclerosis after cessation of cabergoline therapy in patients with prolactinoma. *Anatol J Cardiol* (2016) 16(6):440–7.
346. Yazici D, Sunbul M, Yasar M, Deyneli O, Yavuz D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? a challenging question. *J Clin Ultrasound* (2021) 49(8):870–7.
347. Krysiak R, Gilowski W, Szkrobka W, Okopien B. The effect of atorvastatin on cardiometabolic risk factors in bromocriptine-treated premenopausal women with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther* (2015) 33(5):282–7.
348. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* (2008) 40(7):442–5.
349. 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(4):1378–85.
350. Sorenson RL, Stout LE. Prolactin receptors and JAK2 in islets of langerhans: an immunohistochemical analysis. *Endocrinology* (1995) 136(9):4092–8.
351. Li M, Song Y, Rawal S, Hinkle SN, Zhu Y, Tekola-Ayele F, et al.. Plasma prolactin and progesterone levels and the risk of gestational diabetes: A prospective and longitudinal study in a multiracial cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:83.
352. Ekinci EI, Torkamani N, Ramchand SK, Churilov L, Sikaris KA, Lu ZX, et al.. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig* (2017) 8(5):697–700.

353. Le TN, Elsea SH, Romero R, Chaiworapongsa T, Francis GL. Prolactin receptor gene polymorphisms are associated with gestational diabetes. *Genet Test Mol Biomarkers* (2013) 17(7):567–71.
354. Overgaard M, Glintborg D, Christesen HT, Jensen TK, Andersen MS. Maternal prolactin is associated with glucose status and PCOS in pregnancy: Odense child cohort. *Eur J Endocrinol* (2020) 183(3):307–16.
355. Ozisik H, Suner A, Cetinkalp S. Prolactin effect on blood glucose and insulin in breastfeeding women. *Diabetes Metab Syndr* (2019) 13(3):1765–7.
356. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, et al.. Lactation duration and progression to diabetes in women across the childbearing years: The 30-year CARDIA study. *JAMA Intern Med* (2018) 178(3):328–37.
357. Zhang Z, Piro AL, Allalou A, Alexeeff SE, Dai FF, Gunderson EP, et al.. Prolactin and maternal metabolism in women with a recent GDM pregnancy and links to future T2D: The SWIFT study. *J Clin Endocrinol Metab* (2022) 107(9):2652–65.
358. 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.
359. Fleenor DE, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* (2001) 142(7):2805–10.
360. Cejkova P, Fojtikova M, Cerna M. Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev* (2009) 9(1):23–7.
361. 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.
362. Ruiz-Herrera X, de Los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martínez de la Escalera L. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology* (2017) 158(1):56–68.
363. Jayashankar CA, Manohar A, Joshi A, Dwarakanathan V, Pinnelli VBK, Sarathi V, et al.. Association of serum prolactin with type 2 diabetes mellitus: A comparative cross-sectional study from south India. *Cureus* (2022) 14(4):e23721.
364. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al.. Maternal serum prolactin and prediction of postpartum β -cell function and risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care* (2016) 39(7):1250–8.
365. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al.. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the framingham heart study. *J Am Heart Assoc* (2016) 5(2).
366. Faria de Castro L, Alves Dos Santos Á, Augusto Casulari L, Ansaneli Naves L, Amorim Amato A. Association between variations of physiological prolactin serum

levels and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* (2020) 166:108247.

367. 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(4):330–4.

368. Ratner LD, Stevens G, Bonaventura MM, Lux-Lantos VA, Poutanen M, Calandra RS, et al.. Hyperprolactinemia induced by hCG leads to metabolic disturbances in female mice. *J Endocrinol* (2016) 230(1):157–69.

369. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, et al.. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl* (2011) 34(3):217–24.

370. Cincotta AH, Schiller BC, Landry RJ, Herbert SJ, Miers WR, Meier AH. Circadian neuroendocrine role in age-related changes in body fat stores and insulin sensitivity of the male sprague-dawley rat. *Chronobiol Int* (1993) 10(4):244–58.

371. Luo S, Zhang Y, Ezrokhi M, Li Y, Tsai TH, Cincotta AH. Circadian peak dopaminergic activity response at the biological clock pacemaker (suprachiasmatic nucleus) area mediates the metabolic responsiveness to a high-fat diet. *J Neuroendocrinol* (2018) 30(1).

372. Andersen IB, Andreassen M, Krogh J. The effect of dopamine agonists on metabolic variables in adults with type 2 diabetes: A systematic review with meta analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* (2021) 23(1):58–67.

373. Bell DS. Why does quick-release bromocriptine decrease cardiac events? *Diabetes Obes Metab* (2011) 13(10):880–4.

374. Cincotta AH, Cersosimo E, Alatrach M, Ezrokhi M, Agyin C, Adams J, et al.. Bromocriptine-QR therapy reduces sympathetic tone and ameliorates a pro-Oxidative/Pro-Inflammatory phenotype in peripheral blood mononuclear cells and plasma of type 2 diabetes subjects. *Int J Mol Sci* (2022) 23(16).

375. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R, Opland DM, Figee M, Ackermans MT, et al.. Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. *Sci Transl Med* (2018) 10(442).

376. Caravaggio F, Borlido C, Hahn M, Feng Z, Fervaha G, Gerretsen P, et al.. Reduced insulin sensitivity is related to less endogenous dopamine at D2/3 receptors in the ventral striatum of healthy nonobese humans. *Int J Neuropsychopharmacol* (2015) 18(7).

377. Toulis KA, Robbins T, Reddy N, Balachandran K, Gokhale K, Wijesinghe H, et al.. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2018) 88(1):71–6.

378. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, Sorianello E, Toneatto J, Becu-Villalobos D. Severe hyperprolactinemia promotes brown adipose tissue whitening and aggravates high fat diet induced metabolic imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2022) 13:883092.
379. Lopez-Vicchi F, Ladyman SR, Ornstein AM, Gustafson P, Knowles P, Luque GM, et al.. Chronic high prolactin levels impact on gene expression at discrete hypothalamic nuclei involved in food intake. *FASEB J* (2020) 34(3):3902–14.
380. Luque GM, Lopez-Vicchi F, Ornstein AM, Brie B, De Winne C, Fiore E, et al.. Chronic hyperprolactinemia evoked by disruption of lactotrope dopamine D2 receptors impacts on liver and adipocyte genes related to glucose and insulin balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2016) 311(6):E974–88.
381. Reinholz J, Skopp O, Breitenstein C, Bohr I, Winterhoff H, Knecht S. Compensatory weight gain due to dopaminergic hypofunction: new evidence and own incidental observations. *Nutr Metab (Lond)* (2008) 5:35.
382. Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, Marrero A, Tamez M, Bhupathiraju SN, et al.. The leptin system and diet: A mini review of the current evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2021) 12:749050.
383. Grove JCR, Gray LA, La Santa Medina N, Sivakumar N, Ahn JS, Corpuz TV, et al.. Dopamine subsystems that track internal states. *Nature* (2022) 608(7922):374–80.
384. Opland DM, Leininger GM, Myers MG. Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Res* (2010) 1350:65–70.
385. Carvalho JC, Lisboa PC, de Oliveira E, Peixoto-Silva N, Pinheiro CR, Fraga MC, et al.. Effects of early and late neonatal bromocriptine treatment on hypothalamic neuropeptides, dopaminergic reward system and behavior of adult rats. *Neuroscience* (2016) 325:175–87.
386. Sun R, Sugiyama M, Wang S, Kuno M, Sasaki T, Hirose T, et al.. Inflammation in VTA caused by HFD induces activation of dopaminergic neurons accompanied by binge-like eating. *Nutrients* (2022) 14(18).
387. Perez-Bonilla P, Santiago-Colon K, Leininger GM. Lateral hypothalamic area neuropeptides modulate ventral tegmental area dopamine neurons and feeding. *Physiol Behav* (2020) 223:112986.
388. Leenaerts N, Jongen D, Ceccarini J, Van Oudenhove L, Vrieze E. The neurobiological reward system and binge eating: A critical systematic review of neuroimaging studies. *Int J Eat Disord* (2022).
389. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* (1998) 78(1):189–225.

390. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG, et al.. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab* (2009) 10(2):89–98.
391. Kullmann S, Blum D, Jaghutriz BA, Gassenmaier C, Bender B, Häring HU, et al.. Central insulin modulates dopamine signaling in the human striatum. *J Clin Endocrinol Metab* (2021) 106(10):2949–61.
392. Pan X, Zhang M, Tian A, Chen L, Sun Z, Wang L, et al.. Exploring the genetic correlation between obesity-related traits and regional brain volumes: Evidence from UK biobank cohort. *NeuroImage Clin* (2022) 33:102870.
393. Eisenstein SA, Bischoff AN, Gredysa DM, Antenor-Dorsey JA, Koller JM, Al-Lozi A, et al.. Emotional eating phenotype is associated with central dopamine D2 receptor binding independent of body mass index. *Sci Rep* (2015) 5:11283.
394. Janssen LK, Horstmann A. Molecular imaging of central dopamine in obesity: A qualitative review across substrates and radiotracers. *Brain Sci* (2022) 12(4).
395. Liu S, Borgland SL. Insulin actions in the mesolimbic dopamine system. *Exp Neurol* (2019) 320:113006.
396. Krogh J, Selmer C, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Kistorp C. Hyperprolactinemia and the association with all-cause mortality and cardiovascular mortality. *Horm Metab Res* (2017) 49(6):411–7.
397. Rangel N, Villegas VE, Rondón-Lagos M. Obesity and androgen receptor signaling: Associations and potential crosstalk in breast cancer cells. *Cancers (Basel)* (2021) 13(9).
398. Varlamov O, White AE, Carroll JM, Bethea CL, Reddy A, Slayden O, et al.. Androgen effects on adipose tissue architecture and function in nonhuman primates. *Endocrinology* (2012) 153(7):3100–10.
399. Stewart WC, Baugh JE, Floyd ZE, Stephens JM. STAT 5 activators can replace the requirement of FBS in the adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* (2004) 324(1):355–9.
400. Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, et al.. Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. *FASEB J* (2012) 26(9):3728–37.
401. Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, et al.. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* (1999) 140(11):5149–53.
402. Khurana S, Kuns R, Ben-Jonathan N. Heparin-binding property of human prolactin: a novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology* (1999) 140(2):1026–9.

403. Delgrange E, Donckier J, Maiter D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* (1999) 50(2):271.
404. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* (2015) 226(2):T101–22.
405. Sauv   D, Woodside B. The effect of central administration of prolactin on food intake in virgin female rats is dose-dependent, occurs in the absence of ovarian hormones and the latency to onset varies with feeding regimen. *Brain Res* (1996) 729(1):75–81.
406. Altunta  S, Evran M, Sert M, Tetiker T. Markers of metabolic syndrome in patients with pituitary adenoma: A case series of 303 patients. *Horm Metab Res* (2019) 51(11):709–13.
407. Byberg S, Futtrup J, Andreassen M, Krogh J. Metabolic effects of dopamine agonists in patients with prolactinomas: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* (2019) 8(10):1395–404.
408. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect* (2017) 6(8):580–8.
409. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the framingham heart study. *J Am Heart Assoc* (2016) 5(2).
410. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R, Opland DM, Figue M, Ackermans MT, et al.. Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. *Sci Transl Med* (2018) 10(442).
411. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al.. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* (2012) 7(2):207–15.
412. Haring R, Friedrich N, V  lzke H, Vasan RS, Felix SB, D  rr M, et al.. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* (2014) 35(18):1215–21.
413. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. Relationship between prolactin, chronic kidney disease, and cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* (2020) 2020:9524839.
414. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, et al.. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circ Cardiovasc Genet* (2009) 2(4):389–95.
415. Gaziano JM, Cincotta AH, Vinik A, Blonde L, Bohannon N, Scranton R. Effect of bromocriptine-QR (a quick-release formulation of bromocriptine mesylate) on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes subjects. *J Am Heart Assoc* (2012) 1(5):e002279.

416. Chamarthi B, Vinik A, Ezrokhi M, Cincotta AH. Circadian-timed quick-release bromocriptine lowers elevated resting heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab* (2020) 3(1):e00101.
417. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al.. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2000) 23(8):1154–61.
418. Omeed Siza, Janice Schwartz. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): June 27, 2022. Hypogonadism
419. Bahar A, Kashi Z, Daneshpour E, Akha O, Ala S. Effects of cabergoline on blood glucose levels in type 2 diabetic patients: A double-blind controlled clinical trial. *Med (Baltimore)* (2016) 95(40):e4818.
420. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. *Front Horm Res.* (2018) 49:29–47.
421. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato J Jr, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 10;13:1018090.
422. Krogh J. Editorial: the metabolic effect of prolactin. *Front. Endocrinol., Sec. Pituitary Endocrinology*, Vol 14 -2023.
423. Triebel J, Robles JP, Zamora M, Martínez de la Escalera G, Bertsch T, Clapp C. Regulator of angiogenesis and vascular function: a 2019 update of the vasoinhibin nomenclature. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2019) 10:214.

