

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ

**HİPERPROLAKTİNEMİLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ  
AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE OSTEOKALSİN İLİŞKİSİ**

**Proje No: TSU-10 2928**

TIPTA UZMANLIK TEZ PROJESİ

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**  
Prof. Dr. Fahri BAYRAM  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Araştırmacı  
Uzm. Dr. İlkey ÇAKIR  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Haziran 2011

KAYSERİ



## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ

2.

3.

4.

## İÇİNDEKİLER

<b>Teşekkür</b> .....	<b>i</b>
<b>Kısaltmalar</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tablo Listesi</b> .....	<b>vii</b>
<b>Şekil Listesi</b> .....	<b>x</b>
<b>Özet</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. PROLAKTİN, YAPISI, ÖZELLİKLERİ .....	3
2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ .....	5
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ.....	8
2.3.1.Adiponektin.....	9
2.3.2.Tümör Nekrosis Faktör- $\alpha$ .....	10
2.3.3.İnterlökin 6 .....	10
2.3.4.C-reaktif protein .....	11
2.4.KEMİK VE GLUKOZ METABOLİZMASI.....	11
2.4.1Osteokalsin.....	11
2.5.PROLAKTİN VE YAĞ-GLUKOZ METABOLİZMASI.....	12
2.6.PROLAKTİN VE KEMİK METABOLİZMASI .....	15
2.7.SERBEST RADİKALLER .....	15
2.8. ANTİ-OKSİDANLAR .....	17
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>

<b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>77</b>
<b>5.SONUÇLAR</b> .....	<b>94</b>
KAYNAKLAR.....	97
EKLER.....	113
TEZ ONAY.....	121

## KISALTMALAR

<b>A</b>	: Adenin
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>AIDS</b>	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AMPK</b>	: 5' AMP- aktive protein kinaz
<b>AOPP</b>	: İleri düzey protein oksidasyonu
<b>AP</b>	: Alkalin fosfataz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>AUC</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>BGP</b>	: Kemik G1a protein
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>D2 res</b>	: Dopamin 2 reseptörü
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DTNB</b>	: 2-nitrobenzoik asit
<b>ECLIA</b>	: Elektrokemilüminesans

<b>ELİSA</b>	: Enzim bağılı immunosorbent assay
<b>EÜ</b>	: Erciyes Üniversitesi
<b>GLUT4</b>	: Glukoz taşıyıcıları 4
<b>GDM</b>	: Gestasyonel diyabet
<b>G</b>	: Guanin
<b>HDL-K</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HOMA</b>	: Homeostasis model assesment
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HO<sub>2</sub><sup>·</sup></b>	: Perhidroksil
<b>HPLC</b>	: İzokratik yüksek performans likid kromatografi
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlılıkta CRP
<b>ID</b>	: İnsülin direnci
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IRS 1</b>	: İnsülin reseptör substrat I
<b>LDL-K</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
<b>MRG</b>	: Manyetik Resonans Görüntülemesi
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NBT</b>	: Nitroblue tetrazoliumun
<b>NTX</b>	: Tip 1 kollajen N-telopeptid
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit
<b>OC</b>	: Osteokalsin
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi

<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>PRL</b>	: Prolaktin Hormonu
<b>PRL-R</b>	: PRL reseptörü
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	: Peroksizom Proliferatör aktive reseptör $\alpha$
<b>PNP</b>	: Paranitrofenol
<b>PON</b>	: Paraoksonaz
<b>PCOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>QUICKI</b>	: İnsülin duyarlılık kontrol indeks
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SPSS</b>	: Sosyal bilimler için istatistik paketi
<b>SYA</b>	: Serbest yağ asitleri
<b>S</b>	: Sitozin
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematosus
<b>sT3</b>	: Serbest T3
<b>sT4</b>	: Serbest T4
<b>TSH</b>	: Tiroid stimülan hormon
<b>T2DM</b>	: Tip 2 diyabet
<b>T</b>	: Timin
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrosis Faktör- $\alpha$
<b>Total K</b>	: Total kolesterol
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>UcOC</b>	: Karboksillenmemiş osteokalsin



<b>VKi</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VYY</b>	: Vücut Yağ Yüzdesi
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz
<b>x ± ss</b>	: Değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma
<b>8-OHdG</b>	: 8-Hidroksideoksiguanozin

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Hiperprolaktineminin fizyolojik ve patolojik nedenleri .....	6
<b>Tablo 2:</b> Antioksidan savunma sistemleri .....	18
<b>Tablo 3:</b> Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri .....	21
<b>Tablo 4:</b> Hastaların ve Sağlıklı Gönüllülerin Demografik Özellikleri .....	28
<b>Tablo 5:</b> Tedavi öncesi ve sonrası glukoz tolerans bozuklukları .....	29
<b>Tablo 6 :</b> Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipid Değerlerinin Karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 7:</b> Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipid Değerleri ve	

OC Arasındaki Korelasyonlar .....	33
<b>Tablo 8:</b> Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler,Lipid Değerleri ve OC Arasındaki Korelasyonlar .....	34
<b>Tablo 9:</b> Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 10:</b> Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar .....	36
<b>Tablo 11:</b> Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar .....	37
<b>Tablo 12:</b> Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin hs CRP,Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 13:</b> Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, hs-CRP ve Sitokinler Arasındaki Korelasyonlar .....	42
<b>Tablo 14:</b> Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, hs-CRP ve Sitokinler Arasındaki Korelasyonlar .....	42
<b>Tablo 15:</b> Cinsiyete göre tedavi öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipidler ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 16:</b> Cinsiyete göre tedavi öncesi Metabolik Parametrelerin, hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 17:</b> VKİ'ine göre PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipidlerin Karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 18:</b> Tedavi öncesi ve sonrasında VKİ'ine göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 19:</b> Tedavi öncesi ve sonrasında VKİ'ine göre hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 20:</b> VKİ'ine göre PRL, Antropometrik ölçümler ve Lipidlerin Karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 21:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler	

ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar.....	53
<b>Tablo 22:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar.....	54
<b>Tablo 23:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar.....	55
<b>Tablo 24:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar.....	56
<b>Tablo 25:</b> VKİ'ine göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 26:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	58
<b>Tablo 27:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	59
<b>Tablo 28:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	59
<b>Tablo 29:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	60
<b>Tablo 30:</b> VKİ'ine göre hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması.....	61
<b>Tablo 31:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....	63
<b>Tablo 32:</b> VKİ<30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....	63
<b>Tablo 33:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....	64
<b>Tablo 34:</b> VKİ>30 Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....	65
<b>Tablo 35:</b> Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	67

<b>Tablo 36:</b> Tedavi öncesi Hastalarda Lipidler, Metabolik Parametreler ve Oksidatif Stres Belirteçleri Arasında Korelasyonlar .....	70
<b>Tablo 37:</b> Tedavi Sonrası Hastalarda Lipidler, Metabolik Parametreler ve Oksidatif Stres Belirteçleri Arasında Korelasyonlar .....	71
<b>Tablo 38:</b> Tedavi Öncesinde Cinsiyete göre Oksidatif stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 39:</b> Tedavi öncesi ve sonrasında VKİ'ine göre Oksidatif stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	73
<b>Tablo 40:</b> VKİ'ine göre Oksidatif stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	74
<b>Tablo 41:</b> VKİ<30 olan hastalarda inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyonlar.....	75
<b>Tablo 42:</b> VKİ>30 olan hastalarda inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyonlar.....	76

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ'inin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 2:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VYY'inin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 3:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Total Kolesterol seviyelerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	32

<b>Şekil 4:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	36
<b>Şekil 5:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hs-CRP değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 6:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-6 değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	40
<b>Şekil 7:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	41
<b>Şekil 8:</b> Hastaların VKİ'lerine göre tedavi öncesi ve sonrası IL-6 değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	62
<b>Şekil 9:</b> Hastaların VKİ'lerine göre tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	62
<b>Şekil 10:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PON, AOPP, Thiol değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	68
<b>Şekil 11:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası XO, 8-OHdG değerlerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması .....	68

## ÖZET

**AMAÇ:** Hiperprolaktinemide glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları olduğu bildirilmektedir. Düşük dereceli inflamasyon ve obezitenin yanı sıra oksidatif stres ve kemik metabolizmasının da insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada prolaktinomali hastalarda tedavi öncesi ve PRL seviyeleri normalleştikten sonra PRL seviyelerinin; insülin direnci, proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve kemik

yapım belirteci olan osteokalsin seviyeleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmanın diğer bir amacı ise tedavi öncesi ve sonrası hiperprolaktinematik bireylerde oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi.

**HASTALAR ve METOD:** Ortalama yaşları  $37.50 \pm 10.98$  yıl olan prolaktinomalı 24 kadın, 10 erkek toplam 34 hasta ve yaş, cinsiyet ve VKİ benzer 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Makroadenomu ve kitle etkisi olan hastalara transsfenoidal adenomektomi yapılırken, diğerlerine dopamin agonisti bir ajan olan Kabergolin ile medikal tedavi verildi. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi kullanıldı. Antropometrik veriler ve metabolik değerler başlangıçta ve PRL seviyelerinin normale dönmesinden 3-6 ay sonra ölçüldü.

**SONUÇLAR:** Beklendiği üzere cerrahi ve/veya Kabergolin tedavisi ile PRL seviyeleri anlamlı olarak düştü. Hasta grubunda başlangıca göre VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve total kolesterol seviyeleri de anlamlı azalmalar gösterdi (sırasıyla  $p=0,014$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,045$ ;  $p=0,035$ ;  $p=0,039$ ). Hastaların HOMA-IR değerleri tedavi öncesinde kotrollerden yüksekti ve PRL seviyelerinin normalleşmesinin ardından azaldı ancak değişiklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Başlangıçta VKİ  $>30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda HOMA-IR, AUCins değerleri, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , ve OC seviyeleri yüksek, adiponektin seviyeleri ise düşüktü. Obez hastalarda hs-CRP seviyeleri tedavi sonrasında da yüksek kaldı, VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesinde anlamlı azalmalar izledik. IL-6 ve hs-CRP seviyeleri de tedaviden sonra anlamlı oranda düştü.

Hastaların paraoksonaz aktivitesi tedaviden sonra azaldı ( $p=0,008$ ). Başlangıçta hastalarda AOPP seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksekti ( $p=0,002$ ), hem obez ( $p=0,003$ ) hem de obez olmayan hastalarda ( $p=0,042$ ) anlamlı azalmalar ( $p=0,003$ ) görüldü. Thiol seviyeleri hiperprolaktinematik hastalarda yüksek bulundu ve yüksek kaldı (sırasıyla  $p=0,016$ ,  $p=0,008$ ). Ksantin oksidaz seviyeleri tedaviyi takiben azaldı, obezlerde ise daha anlamlı azalmalar gözlemlendi.

**SONUÇLAR:** Sonuçlarımız sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem glukoz/lipid metabolizmasında hem de protein oksidasyonunda değişiklikler olduğunu ortaya çıkardı. Bu değişiklikler hiperprolaktinemi ile ilintili kilo alımı veya hipogonadizme bağlı olabilir , çünkü PRL seviyeleri ile değerlendirilen parametreler arasında hiçbir korelasyon saptanmadı. Her ne kadar PRL artışı ile direk bir ilişki olmasa da hiperprolaktinematik hastalar olasılıkla obezite ve hipogonadizm gibi eşlik eden bozukluklara bağlı olarak bozulan metabolik profil açısından iyi incelenmelidirler.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hiperprolaktinemi, insülin direnci, dislipidemi, oksidatif stres

## ABSTRACT

**AIM:** Hyperprolactinemia has been reported to be associated with impaired glucose metabolism and abnormalities of lipid metabolism. Oxidative stress and bone metabolism is also suggested to be related with insulin resistance besides low grade inflammation and obesity. We aimed to investigate the effects of prolactin levels on insulin resistance, proinflammatory cytokine and osteocalcin- the marker of osteoblastic activity- levels in the patients with prolactinoma before and following normalization of PRL levels in this study. Another object of the study was evaluating the markers of oxidative stress in hyperprolactinemic objects before and after therapy.

**PATIENTS AND METHODS:** Thirty- four patients (24 women and 10 men) with prolactinoma, aged  $37.50 \pm 10.98$  years and twenty age, gender and BMI matched healthy volunteers as a control group were enrolled to the study. The patients with macroadenomas and mass effects were underwent to transsphenoidal adenectomy, while the others received medical therapy with a dopamine agonistic agent- cabergoline. HOMA-IR is used to determine insulin resistance. Anthropometric data and metabolic values were measured at baseline and after 3-6 months following normalisation of PRL levels.

**RESULTS:** PRL levels were observed to be decreased significantly after surgery and/or cabergoline treatment as expected. BMI, waist circumference, waist/hip ratio, body fat percent and levels of total cholesterol also showed significant reductions in patients group after treatment compared to baseline ( $p=0,014$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,045$ ;  $p=0,035$ ;  $p=0,039$  respectively). HOMA-IR values of patients were higher than controls before treatment and decreased following normalisation of PRL levels but the changes didn't reach to statistical significance. At baseline HOMA-IR, AUCins values, levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and OC were higher and adiponektin levels were lower in patients whose BMI was  $>30 \text{ kg/m}^2$ . hs-CRP levels remained significantly increased after treatment in obese patients. We observed significant reductions in BMI, waist circumference, and body fat percent. IL-6 and hs-CRP levels decreased



significantly in obese patients after treatment. Paraoxonase activity also decreased after treatment ( $p=0,008$ ). AOPP levels were higher in patients compared to healthy controls at baseline ( $p=0,002$ ), a significant decrease was observed ( $p=0,003$ ) both in obese ( $p=0,003$ ) and non-obese ( $p= 0.042$ ) patient groups. Thiol levels were found to be increased in hyperprolactinemic patients and remained higher ( $p=0,016$ ,  $p=0,008$  ,respectively). Xhantine oxydase levels decreased following treatment, but a more significant decrease was observed in obese patients.

**CONCLUSION:** Our results revealed some alterations both in glucose / lipid metabolism and protein oxidation in hyperprolactinemic patients compared to healthy controls. These alterations may be associated with the weight gain or hypogonadism related to hyperprolactinemia, because no correlation was found between PRL levels and evaluated parameters. Although there isn't a direct link with increased PRL; the patients with hyperprolactinemia must undergo to a tight investigation about metabolic profile possibly impaired as a result of co-disorders like obesity or hypogonadism.

**KEY WORDS:** Hyperprolactinemia, insulin resistance, dislipidemia, oxidative stress

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin (PRL), son yıllarda laktasyon dışında başka sistemlerde özellikle metabolik ve immün düzenleyici rolleri ile dikkat çeken bir hormondur (1). PRL otokrin, parakrin etkileri ile yağ dokusunda adipogenez için gerekli transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır (2). Ayrıca in vitro olarak, adipositlerden salgılanan adiponektin, interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler üzerine baskılayıcı etkileri gösterilmiştir (1). Pankreas adacık  $\beta$  hücrelerinin artışına ve insülin salınımının stimülasyonuna etkileri de bilinmektedir (3).

Hiperprolaktineminin insanlarda kilo artışı ile gittiği bildirilmiştir (4,5). İnsülin direncine yol açabilecek başka değişikliklere de neden olabilir. İmmün stimulan etkileri olan PRL ile ilişkili düşük dereceli bir inflamasyon da söz konusudur (6).

Son dönemlerde kemik ve glukoz metabolizması arasındaki iletişimde önemli rolleri olduğu öne sürülen kemik yapım belirteci Osteokalsin (OC)'in hiperprolaktinematik hastalarda azaldığı ve PRL seviyelerinin normalleşmesi ile arttığı daha önceki çalışmalar ile gösterilmiştir (6,7). Ancak hiperprolaktinematik hastalarda OC'in insülin direnci üzerine olan etkileri çalışılmamış bir konudur.

Çalışmamızın ilk bölümünde hiperprolaktinematik hastalarda insülin direnci varlığını, lipid profilini ve glukoz-lipid metabolizması değişikliklerinin yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), IL-6, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar

belirteçlerle, yağ dokusunun glukoz metabolizması ile ilişkisi en çok gösterilmiş sitokini adiponektin ile ve OC ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Serbest oksijen radikalleri (SOR), biyolojik sistemlerde normal şartlarda da oluşan yüksek reaktivitede, toksik moleküllerdir. Diyetle alınan veya in vivo üretilen antioksidanlar ile düzeyleri dengelenir. Dengenin bozulması durumunda organizmada moleküler düzeyde deoksiribonükleik asit (DNA) yıkımı, proteinlerin yıkımı ve enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre membran lipidleri ve hücre organellerinin yıkımı gibi (7,8) birçok istenmeyen etkiye yol açar. Oksidatif stres diye adlandırılan bu durumun insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu daha önce de bildirilmiştir (8). Ancak hiperprolaktinematik hastalarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ise hiperprolaktinematik hastalarda insülin direnci ve lipid profili ile başlıca oksidan ve antioksidan belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROLAKTİN, YAPISI, ÖZELLİKLERİ

Prolaktin (PRL), ön hipofiz bezindeki laktotrop hücrelerden sentezlenip salgılanan, polipeptid yapıda bir hormondur. Laktasyondaki asli görevleri nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir. Günümüzde süt sentezi ve salınımı yanı sıra 300 ayrı biyolojik işlevi olduğu ve bu ismin yeterli olmadığı ileri düşünülmektedir. Prolaktin yerine omnipotin veya versatilin isimlerini öneren görüşler vardır (9).

Prolaktin, insan genomunda 6. kromozom üzerinde bulunan tek bir gen tarafından kodlanır (10). Molekül, 6 sistein rezidüsü arasındaki 3 intramoleküler disülfid bağı içeren bir aminoasit(a.a) zinciri olup 23.000 Da'luk moleküler kitlesi olan 199 a.a ten oluşmaktadır (11). Hipofiz bezinde esas olarak 23 kDa'luk şekli bulunur, ancak a.a zincirinin uğradığı değişiklikler sonucu 14-, 16-, 22-kDa'luk; fosforile, glikolize, dimerize, polimerize formlar gibi birçok farklı PRL varyantı ortaya çıkar. Prolaktinin ön hipofiz bezi dışında lokal olarak hipotalamus, plasenta, amnion, desidua, uterus, meme epitelyum hücreleri, timus ve dalağın immün kompetan hücreleri, periferal lenfositlerde de sentezlendiği tesbit edilmiştir (9).

Prolaktin reseptörü, sitokin reseptör üst ailesinin 1. sınıfına ait membran bağımlı bir proteindir. Prolaktin reseptörleri meme, over, santral sinir sistemi, hipofiz bezi, kalp,

akciğer, timus, dalak, karaciğer, pankreas, böbrek, adrenal bez, uterus, iskelet kası ve ciltte de bulunmaktadır (12).

Prolaktinin, üreme sistemindeki etkileri dışında metabolik, osmo-düzenleyici, immün-düzenleyici rolleri de vardır.

Prolaktin, memenin büyüme ve gelişiminde (mamogenezis), süt sentezinde (laktogenezis) ve süt salınımının devamlılığında (galaktopoezis) büyüme hormonu, tiroid hormonu, paratiroid hormon, progesteron gibi birçok hormonla birlikte rol alır (9).

Luteal fonksiyonlar üzerine etkileri menstruel siklusun dönemine göre değişir. Prolaktin gebelikte progesteron biyosentezi ve luteal hücre hipertrofisi için şarttır. Çiftleşme sonrası luteotrofik çiftleşme stimulusu yokluğunda luteolitik olabilir. Korpus luteumda programlı hücre ölümünü destekleyerek luteolitik işlev görür. Bu işlevini CD3-pozitif lenfositler aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir <sup>13</sup>().Luteal fonksiyonlara ek olarak PRL-R (PRL reseptörü) granüloza hücreleri ve oositlerde de çok sayıda fonksiyona aracılık eder (14).

Medial preoptik nükleusa etkileri ile anne davranışının ortaya çıkmasını sağlar (15).

Hiperprolaktinemi infertilitenin iyi bilinen bir nedenidir. Gonadotropik salgılatıcı hormonun portal dolaşıma salınımını azaltır. Luteinizan hormon pulslarının hem sıklığını hem amplitüdlerini düşürür (16)

Prolaktinin astrosit ve oligodendrositlerde mitogenezi artırdığı da gösterilmiştir (17).

Prolaktin, sinir, endokrin ve immün sistemlerin birbirleri ile iletişimini sağlayan ortak bir immunonöroendokrin araçtır. Hem fizyolojik, hem de otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumlarda humoral ve hücresele immün cevapların düzenlenmesinde önemli rol oynar (18).

Fazık yükselmeleri oreksijenik yolların aktivasyonu ile yiyecek alımını stimüle eder. Gebelikteki gibi kronik yüksek PRL, leptin direnci durumu oluşturarak yiyecek alımının artışına neden olur (19).

Prolaktin endojen anksiyolitik bir ajan davranışı sergiler. Hem akut stres cevabını (20), hem anksiyete davranışlarını doza bağımlı şekilde baskılar (21).

En az anlaşılmış fonksiyonlarından biri hücre membranlarından solüt ve su geçişinin düzenlenmesidir. Bu alandaki çalışmalar PRL'inin osmoreglatuvar bir hormon olduğu görüşünü desteklemektedir (22).

Intakt insan PRL, plasental laktojen ve büyüme hormonunun anjiogenik (23) aktiviteleri olmasına rağmen 14 kDa'luk ve 16kDa'luk fragmanların antianjiogenik aktiviteleri vardır (24).

## 2.2. HİPERPROLAKTİNEMİ

Hipofizer PRL salınımı hipotalamusun baskılayıcı kontrolü altındadır. En önemli PRL baskılayıcı faktör dopamindir ve hipotalamustan hipofize portal dolaşım yolu ile ulaşır. Dopamin 2 (D2) reseptörleri aracılığı ile PRL sentez ve salınımını engeller. Normal PRL seviyeleri kadınlarda 25µg/l, erkeklerde ise 20 µg/l düzeyindedir (25). Hiperprolaktinemi; dolaşımdaki PRL seviyelerinde artışı ifade eder. Hiperprolaktinemi nedenleri basitce fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenler olarak sınıflanabilir. Gebelik, süt verme, meme uyarımı, stres, cinsel ilişki ve egzersiz gibi durumlar fizyolojik olarak dolaşımda PRL artışına neden olurlar. Hiperprolaktinemisinin klinik pratikte en sık rastlanan nedeni dopaminin hipotalamik salınımını ya da onun hipofiz üzerindeki etkisini engelleyen farmakoterapötik ajanların kullanımınıdır. Primer hipotiroidi hastalarının %40'ında tiroid hormonunun yerine konması ile düzelen hafif dereceli bir PRL seviyesi artışı olur. Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların %30'unda, hemodiyaliz hastalarının %80'inde PRL seviyeleri yükselir. Bu büyük olasılıkla klirensinin azalmasına ve PRL salınımının hipotalamik düzenlenmesinin bozulmasına bağlıdır (26). Hipofiz ve hipofiz dışı tümörler gibi sellar ve parasellar lezyonlar, laktotrop hücreler üzerindeki normal dopaminerjik baskılanmayı kesintiye uğratmak yoluyla serum PRL seviyelerinde artışa neden olabilirler (25).

Hiperprolaktinemisinin fizyolojik ve patolojik nedenleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Hiperprolaktineminin fizyolojik ve patolojik nedenleri

<p><b>Hipotalamik nedenler:</b></p> <p>Tümörler:Kranıyofaranjioma,germinoma,glioma,hamartoma,metastazlar</p> <p>Infiltratif durumlar: Sarkoidoz, tüberküloz, histiositoz</p> <p>Psödötümör serebri, Kraniyal radyasyon</p>
<p><b>Hipofizer nedenler:</b></p> <p>Tümörler: Mikro veya Makroprolaktinoma, Akromegali, Cushing hastalığı</p> <p>Diğer: Boş sella, Hipofiz sap basısı</p> <p>İnfiltratif durumlar: Sarkoidoz, Granülomlar</p>
<p><b>İlaçlar:</b></p> <p>Nöroleptikler, Reseptör blokerleri [metoklopramid, sulpirid, domperidon, simetidin]</p> <p>Antihipertansifler [<math>\alpha</math>-metildopa, reserpin],</p> <p>Antidepresanlar [amoksapin, imipramin, amitriptilin],</p> <p>Östrojenler, Opiyatlar, kalsiyum antagonistleri [verapamil]</p>
<p><b>Primer hipotiroidi</b></p>
<p><b>Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri</b></p>
<p><b>Nörojenik</b> [göğüs veya spinal lezyonlar, meme ve meme ucu uyarımı]</p>
<p><b>Fiziksel ve/veya psikolojik stres</b></p>
<p><b>İdyopatik</b></p>

## Fizyolojik durumlar: Gebelik, laktasyon

Tümöral hiperprolaktineminin en sık nedeni prolaktinomalardır (27). Prolaktinomalar ise en sık görülen hipofiz adenomlarıdır, hipofiz tümörlerinin yaklaşık % 40'ını oluştururlar, erişkin toplumda tahmini prevalansı % 0,01 civarındadır. Prolaktinomaların prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişir. 20-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. 5. dekattan sonra prevalans her iki cinste benzerdir (25).

Prolaktinomaların çoğunluğunu mikroadenomalar (boyutu 1 cm'den küçük) oluşturur. Klinik belirtileri daha ziyade hiperprolaktinemiye ikincildir. Makroadenomalar (boyutu 1 cm'den büyük) ek olarak kitle etkisiyle belirti verebilirler.

Devamlı hiperprolaktineminin klinik belirtileri her iki cinste libido azalması, infertilite, kemik yoğunluğunda azalma, galaktore; kadınlarda ek olarak oligo-amenore; adolesanlarda ise puberte gecikmesidir. Kitle etkisi olarak baş ağrıları, görme alanı defektleri, kraniyal sinir felçleri ve ön hipofiz yetersizlikleri görülebilir (27). Hiperprolaktinematik hastalarda, kilo artışının izlendiği ve PRL seviyelerinin normale dönmesiyle kilo kaybı olduğu da bildirilmiştir (28).

Tanı için günün herhangi bir saatinde bir kan örneğinden yapılan prolaktin ölçümü genellikle hiperprolaktinemiye belirlemek için yeterlidir. Prolaktin artışına neden olabilecek olası ikincil nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma tanısını doğrulamak için manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmalıdır (29).

Prolaktinomalı hastaların tedavisinde tümör boyutunun küçültülmesi ve PRL seviyelerinin normalleşmesi amaçlanır. Tüm makroadenomalarda tedavi önerilirken mikroadenomalarda infertilite, rahatsız edici galaktore, pubertel gelişimin duraklaması ve kemik kaybı gibi haller tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır. Prolaktinomalı hastaların öncelikli tedavisi ilaç tedavisidir. Dopamin agonistleri olan bromokriptin ve kabergolin bu amaçla en çok kullanılan ajanlardır (27). Bu ajanlar hipofizer laktotrop hücrelerde bulunan dopamin D2-tip reseptörlerine etkiyerek prolaktin yapım ve salınımını azaltırlar (30). İlaçlar mekanizması tam anlaşılmamış



olmakla birlikte tümör hacminde de ciddi küçülmelere neden olabilirler (31). Kabergolin bromokriptinden daha iyi tolere edildiği, PRL seviyelerinin normalleştirilmesinde, gonadal fonksiyonların iyileştirilmesinde ve tümör küçülmesinde daha etkili olduğu için tercih edilmektedir (27).

Cerrahi tedavi genellikle ilaç tedavisine cevap vermeyen, tedaviyi yan etkileri nedeniyle alamayan veya tıbbi tedaviye karşın kitle etkisi belirtileri gelişen hastalarda uygulanmaktadır. Cerrahi için diğer endikasyonlar nörolojik belirtiler veren makroadenomlardaki apopleksi ve nörolojik semptomlara neden olan kistik makroprolaktinomlardır. Radyoterapi sadece dopamin agonistlerine cevap vermeyen, cerrahi ile kür sağlanamamış hastalarda veya çok nadir malign prolaktinoma vakalarında kullanılabilir (32).

### **2.3. İNSÜLİN DİRENCİ**

Çevresel dokuların insülin etkilerine duyarlılığının azalması ve bu nedenle normal miktarlardaki insülinin normal glukoz ve lipid homeostazisini sürdürmede yetersiz kalması durumu insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin ana hedef organları yağ dokusu, karaciğer ve kastır. İnsülin glukoz alımı ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (SYA) yoğunluğunu düzenler. Yağ dokusunda, insülin lipolizi azaltır ve bu sayede adipositlerden SYA' nın çıkışı azalır. Karaciğerde insülin anahtar enzim aktivitelerini düşürmek yoluyla glikoneogenezi engeller ve iskelet kasında esas olarak GLUT4 glukoz taşıyıcılarının plazma membranına yer değiştirmesini sağlayarak glukoz alımını artırır. İnsülin direnci dolaşımdaki SYA yoğunluğunun artışına ve ektopik yağ birikimine neden olur. Bu da hem iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımını sekteye uğratır, hem de karaciğerde glukoz üretimini artırır (33). Polikistik over sendromu, lipodistrofiler, gestasyonel diyabet (GDM), obezite ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi hastalıkların ID ile yakın ilişkili oldukları bilinmektedir (34).

İnsülin direncini değerlendirmek için kullanılan başlıca testler altın standart olarak bildirilen 'hiperinsülinemik öglisemik klemp' testi, 'Homeostasis model assesment (HOMA) indeks', açlık plazma insülin yoğunluğu, kantatif insülin duyarlılık kontrol indeks (QUICKI)'dir.

İnsülin direncinin patogenezinde genetik yatkınlığın yanı sıra pek çok faktörün yer aldığı öne sürülmektedir. Bu mekanizmaların başlıcaları şunlardır:

- 1- Lipo/glukotoksisite savı
- 2- Yağ dokusundan salgılanan biyoaktif faktörlerin glukoz metabolizmasını bozması
- 3- Obesite ile ilişkili sistemik düşük dereceli inflamasyon varlığı

Pankreas, insülinin dokulardaki etkisizliğini insülin üretimini artırarak telafi ettiği sürece kan glukoz seviyeleri normal sınırlar içinde tutulabilir. Zamanla ID ile ilişkili hiperglisemi ve hiperlipidemi beta hücre işlevini bozar (lipo/glukotoksisite) ve sonuçta bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ya da aşıkak T2DM ortaya çıkar.

İnsülin direnci ayrıca tüm lipid bileşenlerini etkiler ve küçük, yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid artışı ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K)'de azalmaya neden olur.

Yağ dokusu, geleneksel olarak bir enerji deposu diye bilinirken bugün aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Yağ kitlesini düzenlemekle kalmayıp hemostaz, kan basıncı, lipid ve glukoz metabolizması, inflamasyon ve ateroskleroza dengeleyen çok sayıda biyoaktif mediyatörler (adipokinler) salgılar. Bu adipokinlerden lipid–glukoz homeostazisinde yeralan bazıları şunlardır.

### **2.3.1.Adiponektin**

Adiponektin, adipogenezin ara basamaklarında oluşur ve yağ dokusundan en fazla salgılanan proteindir. Pek çok diğer adipokininin tersine hayvan modellerinde obesite ve insülin direncinde seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (35). İnsanlarda, plazma adipokinin seviyeleri yağ dokusu, insülin direnci, T2DM, ve metabolik sendromla zıt ilişkili iken, insülin duyarlılığı belirteçleri ile doğru ilişki gösterilmiştir (36).

Adiponektin, insülin duyarlılaştırıcı etkilerini Adiponektin reseptör 1 ve 2 aracılığı ile gösterir. Bu reseptörlere bağlanarak 5' AMP- aktive protein kinaz (AMPK), Peroksizom Proliferatör aktive reseptör  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) ve yüksek olasılıkla henüz tanımlanmamış diğer sinyal yollarını aktive eder. Thiazolidinedionların adiponektin oluşumu ve salınımını artırdığı gösterilmiştir. Obesite ile ilişkili insülin direncinde hem adiponektin hem de adiponektin reseptörleri down-regüle olurlar (36).

### **2.3.2.Tümör Nekrosis Faktör- $\alpha$**

Tümör Nekrosis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), yağ dokusundan salınan üzerinde en çok çalışılmış, insülin duyarlılığını azalttığı bildirilen bir sitokindir.

TNF-  $\alpha$  veya TNF-  $\alpha$  reseptör yokluğunda hem diyete bağlı obezitesi olan , hem de leptin eksikliğine bağlı obezitesi olan farelerde insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (37). İnsanlarda yağ dokusundan TNF-  $\alpha$  salınımı vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ oranı ve hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmuş ve kilo kaybı ile TNF- $\alpha$  seviyeleri azalmıştır (38).

TNF- $\alpha$  lipolizi indükler (39), insülin direnci ile ilişkili yolları aktive eder ( I kappa B kinaz beta, sitokin signaling 3). Ek olarak insülin reseptör, insülin reseptör substrat I (IRS 1), GLUT 4, adiponektin ve PPAR- $\gamma$  genlerinin ekspresyonunu değiştirerek de insülin duyarlılığında azalma yapar (33). PPAR- $\gamma$  agonistleri ile tedavi TNF-  $\alpha$ 'nın lipoliz ve ID üzerine etkilerini düzeltebilir (40) .

### **2.3.3.İnterlökin 6**

İnterlökin 6 (IL-6) esas olarak yağ hücreleri, endotelial hücreler ve makrofajlardan salınır. Akut faz yanıtının ana indükleyicilerindedir. IL-6 varlığında akut faz proteinlerinden CRP ve fibrinojenin üretimi artar. IL-6 ve CRP arasında diğer sitokinlerin arasında olmayan sıkı bir bağ vardır (41).

IL-6'nın ID'ndeki rolüne dair farklı veriler mevcuttur. IL-6'nın insülin bağımlı hepatik glikojen sentezini, adipositlere glukoz alımını azaltırken; miyotubullerde insülin bağımlı glikojen sentezi ve glukoz alımı artar. Hepatik glukoz üretimine etkisi halen tartışmalıdır. Sonuç olarak obezlerde ve insülin direnci olanlarda dolaşımda IL-6 seviyeleri artar (41).

İnsülin direnci değerlendirilirken beslenme, glukoz, insülin ve adipokinler arasındaki etkileşimler değerlendirmeye alınmalıdır. Mevcut veriler adiponektin ve TNF- $\alpha$ 'nın birbirinin sentez ve aktivitesini kontrol ettiğini ve fizyolojik bir denge oluştuğunu göstermektedir (42). TNF- $\alpha$  ve IL-6 diğer pek çok adipokinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (36).

### **2.3.4.C-reaktif protein**

İnflamasyon, organizmanın zararlı bir etkene karşı fizyolojik cevabıdır. Metabolik Sendrom/ insülin direncinde de inflamatuvar bir durum mevcuttur ancak bu durum enfeksiyon, otoimmünite ya da doku yaralanmasına karşı gelişmemiştir. İnflamatuvar aktivasyon çok geniş değildir ve bu nedenle düşük dereceli kronik inflamasyon olarak adlandırılır.

Inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler ID ve T2DM gelişiminde önemli patogenetik faktörler olarak kabul edilmektedir (43,44). Nedensel bir ilişki kanıtlanamamış olmakla beraber inflamatuvar cevabın özgül olmayan bir belirteci olan C-reaktif protein (CRP) T2DM gelişimiyle tutarlı bir birliktelik göstermektedir (45). Açlık insülin konsantrasyonları ile CRP plazma konsantrasyonları arasında da bir korelasyon vardır (46).

## **2.4.KEMİK VE GLUKOZ METABOLİZMASI**

Diyabette izlendiği üzere metabolizmadaki değişikliklerin kemik kaybı ve kırıklar için risk oluşturduğu bilinmektedir. Son dönemlerde hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile kemiğin, enerji metabolizmasını etkileyen, ID, obezite ve diyabet gelişiminde rol alan bir hormon kaynağı olabileceği öne sürülmektedir (47). Bu modellerde kemik yapım ürünü olan osteokalsin (OC)'in; hem insülin üretimi hem de insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (48). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da normal glukoz ve bozulmuş açlık glukozu olan gruplar ile T2DM'lu hastalar karşılaştırıldığında diyabetiklerde OC seviyelerinin anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OC seviyeleri yüksek olanların açlık glukozu ve A1C seviyelerinin nisbeten düşük olduğu da bildirilmiştir (49).

### **2.4.1Osteokalsin**

Osteokalsin, kemik G1a protein (BGP) olarak da adlandırılır. Kemik dokudan en çok salgılanan kollajen yapıda olmayan 5 kDa'luk bir proteindir. OC'nin çoğunluğu kemikte bulunurken az miktarda dolaşımda da mevcuttur ve serum seviyeleri kemik yapımının bir belirteci olarak kabul edilir (50). Ancak OC, kemik oluşumu için gerekli

değildir. OC -/- farelerin kemik dansitesinde artış olduğu gösterilmiş ve bu proteinin aşırı mineralizasyonu engelleyen bir rol üstlendiği öne sürülmüştür (51).

Osteokalsin preprohormon olarak sentezlenip posttranslasyonel modifikasyona uğrar, 3 adet G1a kalıntısı gamma pozisyonunda karboksillenir. Karboksillenmemiş osteokalsin (uncarboxylated OC) (ucOC) 3'ten daha az (hiç, 1 ya da 2) karboksillenmiş kalıntı içeren şekilleri tanımlar. Karboksillenmemiş, kısmen karboksillenmiş veya tamamen karboksillenmiş tiplerin hepsi kemikte ve serumda bulunmakla beraber ucOC'in daha yüksek oranda dolaşımında, tamamen karboksillenmiş OC'in daha fazla oranda kemik matriksinde bulunduğu bildirilmektedir (52). OC gen transkripsiyonu kısmen 1,25- hidroksivitamin D ile düzenlenir (53). Mekanizması tam anlaşılammakla birlikte karboksilasyon Vitamin K bağımlı karboksilaz aktivitesi ile olur (52). İD ile OC arasında zıt ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (54).

## **2.5.PROLAKTİN VE YAĞ-GLUKOZ METABOLİZMASI**

Yağ dokusu; metabolik hemostazda merkezi bir rol oynayan aktif bir organdır. Yağ organı kahverengi ve beyaz yağ dokusundan oluşur. Birincil rolü termogenez olan kahverengi yağ dokusu yağ asitlerini metabolize eder ve ısı için enerji sağlar, daha çok yenidoğanda bulunur ve yaşla birlikte kaybolur. Adipositedeki artış beyaz yağ kitlesinin artışı sonucudur. Beyaz yağ dokusu lipid depolamak ve salmak işlevinin yanı sıra gıda alımını, enerji dengesini, insülin duyarlılığını, lipid ve glukoz metabolizmasını ve kardiyovasküler fonksiyonları etkileyen çok sayıda adipokin salgılamak yoluyla enerji dengesini de düzenler. Beyaz yağ dokusu da visseral ve subkutanöz olmak üzere ikiye ayrılır. Visseral yağ dokusu glukoz tolerans bozukluğu, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenleri ile yakından ilişkilidir. Visseral yağ dokusundan salgılanan adipokinler de insülin direnci ile yakın birliktelik gösterir.Bu dokudan daha fazla Interlökin-6 (IL-6) salınırken, leptin ve adiponektin salgısı subkutanöz yağ dokusundakinden daha düşüktür. Kahverengi ve beyaz yağ dokusunda prolaktin reseptörleri ayrıştırılmıştır, bu dokularda lokal prolaktin salınımı olduğu da bulunmuştur. PRL adipogenez için gerekli transkripsiyon faktörlerinin (CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$  ve peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) ekspresyonlarını artırır. Kahverengi adipositlerde, PRL Jak2, Stat 3, Stat 5 ve extracellular- signal-regulated kinase 1 ve 2 (ERK 1 ve ERK 2 )'i indükler ve insülin aracılı insülin reseptör substrat fosfotidilinozitol 3- kinaz'ın aktivasyonunu artırır.

Primer adipositlerde PRL, sitokin sinyallerini baskılayıcı (SOCS) proteinlerinin yapımını artırır, bunlar da PRL etkilerini sonlandırır. SOCS aktivasyonu insülin tarafından artırılır, bu iki hormon arasında işlevsel bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir (1).

PRL in vitro olarak insan yağ dokusunda, in vivo olarak da farelerde adiponektin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (55,56). PRL ayrıca insan adipositlerinde doza bağımlı bir şekilde IL-6 salınımını da engeller (1). İnsülin salınımını artırır, adiponektin ve IL-6 salınımlarını baskılaması prolaktinin insülin direnci gelişimindeki katkısını açıklayabilir.

Prolaktin adacık  $\beta$ - hücrelerinin proliferasyonunu ve insülin salınımını stimüle eder. Prolaktin reseptöründen yoksun farelerde  $\beta$  hücre kitlesi ve yoğunluğu azalır. Rekombinant insan prolaktin tedavisinin insan adacık hücre kültürlerinde, hücre çoğalması ve salgı fonksiyonu üzerine faydalı etkileri görülmüştür (3).

Ratlarda, hiperprolaktinemi ile yiyecek alımı ve vücut ağırlığı artışı ilişkili bulunmuştur (57).PRL baskılanması sonrası ağırlık kaybı oluşmuştur. İnsanlarda uzun süreli hiperprolaktinemiler sıklıkla kilo artışı ile giderler (4,5). Antipsikotik ilaçlardan ya da prolaktinomalarda kaynaklanan PRL yükseklikleri sonucu kilo artışı meydana gelir, serum PRL seviyelerinin normale dönmesi ile düzelir. Ancak kilo kaybı tüm hastalarda olmaz ve PRL'inin hızlı baskılanması ile de iyi korelasyon göstermez. Prolaktinin dolaşımdaki normal konsantrasyonlarında obezite için majör bir faktör olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Prolaktinomalı hastaların %10-25'inin kilolu olduğu ve prolaktinomadaki kilo artışının erkeklerde ve tümör boyutu daha büyük olanlarda daha ciddi olduğu bildirilmiştir. Obez kadınlarda ve son dönemde aşırı kilo alan kadınlarda da prolaktin seviyeleri normal sınırlar içinde kalmakla birlikte kontrollerden daha yüksektir.

Hiperprolaktinemisinin kilo artışına neden olma mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir. Olasılıkla lipogenezin stimülasyonu ve merkezi sinir sistemi dopaminerjik tonusunun kesintiye uğraması sonucu kilo artışı meydana gelmektedir (58). Pozitron emisyon tomografisinde obez bireylerin, striatal dopamin D2 reseptörlerinin azaldığı, bu azalmanın VKİ ile zıt orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ile bu bireylerdeki dopamin eksikliğinin patolojik yeme alışkanlığının devam ettirilmesinde rolü olduğu öne sürülmüştür (59).

PRL normalde, PRL homeostazisini devamını sağlamak için hipotalamik dopamin üretimi üzerine pozitif geri-dönüşüm (feed-back) etki gösterir. Dolaşımında PRL artışı, hipotalamik nöronlarda dopamin sentez ve salınımını artırır. Gebelik ve laktasyonda, prolaktinomali hastalarda; merkezi dopaminerjik nöronlar prolaktine dirençli hale gelir ve merkezi dopaminerjik tonus azalır (60). Merkezi dopaminerjik tonusun azalması hiperprolaktinemi hastalardaki ağırlık artışına katkıda bulunabilir. Merkezi dopamin 2 reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda hiperfaji ve ağırlık artışının gözlenmesi bu savı destekler niteliktedir. Bu bireylerde VKİ ve ağırlık artışı ile orantılı değişen derecelerde hiperprolaktinemi vardır (61,62). Hayvan modellerinde, bromokriptin ve sülpirid beraber verildiğinde kilo artışı ve hiperprolaktinemi önlenmiştir. PRL'in ağırlık artışına doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı ya da bu ilaçların neden olduğu santral dopaminerjik etkinin bir yansıması olup olmadığı tartışmalıdır (63).

Hiperprolaktinemi glukoz metabolizmasında insülin direncine yol açabilecek başka değişikliklere de neden olabilir. Kronik hiperprolaktinemi ratlarda stresle indüklenen hiperglisemi tesbit edilmiştir ve intravenöz glukoz uygulamasından sonra glukoz ve insülin konsantrasyonlarında artış olur (64). Prolaktin üreten pitüiter tümörleri olan hastaların bazal ve stimüle insülin konsantrasyonları kontrollerden daha yüksektir (65) ve insülin uygulamasına cevap da azalmıştır. Obez olmayan hastalarda bile daha yüksek HOMA indeksi izlenir (66).

Hiperprolaktinemi hastalarda insülin duyarlılığının azalması yanı sıra düşük dereceli bir inflamasyon varlığı da gösterilmiştir. Prolaktinin immün stimülatör etkileri vardır, inflamatuvar yanıtları düzenleyebilir. Prolaktinomali hastaların TNF- $\alpha$  ve hsCRP konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulunmuş ancak yaş ve VKİ ile kontrol edildiğinde yalnız hsCRP'nin yüksekliği anlamlı olarak değerlendirilmiştir (6). İnsülin direncinin olası mediatörlerinden olan TNF- $\alpha$ 'nın yağ dokusunda olduğu kadar plasentada da sentezlenmesi ve doğumdan sonra hızla düşmesi gebelikte izlenen insülin direncine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (67). Gebelik dışındaki hiperprolaktinemi durumlarda da TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncine katkıda bulunup bulunmayacağı belirsizdir.

## **2.6.PROLAKTİN VE KEMİK METABOLİZMASI**

Gebelik ve emzirme sırasında PRL 'in kalsiyum (Ca) emiliminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Prolaktinomali kadınlarda ise 1,25-dihidroksivitamin D, Ca, paratiroid hormon (PTH), Alkalen fosfataz (AP), fosfor seviyeleri ile barsak Ca

emilimi değerlendirildiğinde PRL'in Vit D ve Ca metabolizmasında herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (68).

Hiperprolaktinemisi ve hipogonadizmi olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kemik kitlesinin daha az olduğu bilinmektedir (69). Ancak düzenli adet gören hiperprolaktinematik kadınlarda spinal kemik yoğunluğunda bir düşüşün olmaması (70) kemik kaybına neden olanın gonadal bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

Östrojen eksikliği trabeküler kemiği kortikal kemikten daha fazla etkiler ve kemik rezorbsiyon artışına neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda kemik rezorbsiyon artışına neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda kemik rezorbsiyon belirteçleri (deoksipiridinolin ve Tip 1 kollajen N-telopeptid (NTX)) artarken (71), kemik yapım belirteçleri (osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz) de artar (72).

Prolaktini normal seviyelerine getiren ve gonadal fonksiyonları iyileştiren tedaviler kemik kitlesinin de artışına neden olur (72,73). Dopamin agonistleri ile tedavi sırasında osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz, dipiridinolin ve serum NTX seviyeleri normale döner (7,74,75).

## **2.7.SERBEST RADİKALLER**

Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri (SOR) son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebildiği gibi ısı, ışık ve radyasyon gibi çeşitli dış kaynakların etkisi ile de ortaya çıkabilmektedir. Serbest radikaller son derece kısa yaşam sürelerine rağmen, çok yüksek reaksiyon hızına sahiptirler. Düşük kimyasal spesifite gösterirler ve hem in vivo hem de in vitro olarak oluşabilmektedirler (76). Serbest radikaller başlıca mitokondride üretilir. Nötrofil gibi bir fagositik hücre uyarıya maruz kaldığında biyolojik hedefleri yok etmek için serbest radikal oluşturur. Serbest radikaller protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre bileşenleri ile etkileşerek hücrelerde önemli yapı ve fonksiyon bozukluğuna; nükleik asitlerde mutasyona neden olarak kanser oluşumuna yol açmaktadırlar. DNA oksitlendiği zaman organizma bunu düzeltir ancak bunu düzeltmeye yetişemediği zaman yaşlanma meydana gelir (77).

Hücre dışında meydana gelen serbest radikallerin, hücre içi diğer komponentlere ulaşabilmesi için hücre membranından geçmesi gerekir ve bu sırada hücre



membranında toksik reaksiyonları başlatır. Hidrojen peroksit (  $H_2O_2$  ) membranları su molekülü gibi geçer. Süperoksit ( $O_2^-$ ) radikali ise hücreye transmembran anyon kanallarından girmektedir. Süperoksit radikali hücre yüzeyindeki hidrojen iyonu ile birleşerek perhidroksil ( $HO_2^{\cdot}$ ) radikali oluşturur. Lipidlere ve proteinlere hidrofobik uçlardan bağlanarak toksik etki gösterirler. Purin metabolizmasında rol oynayan diğer bir enzim olan ksantin oksidaz (XO), ksantini ürik aside dönüştüren bir enzimdir. Bu reaksiyon sonucunda süperoksit radikali meydana gelir. Bundan dolayı XO, purin metabolizması ile serbest radikaller arasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, XO tarafından meydana gelen superoksit radikalının, birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (78,79) .

Birçok serbest radikal arasından hidroksil (OH) radikali 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşumuna dönüşebilme özelliğine sahip olup en reaktif radikaldir (80,81). 8-OHdG deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu esnasında guanin (G)-sitozin (S)→ timin (T)-adenin (A) transversiyonunu indüklemektedir (82). Bu nedenle 8-OHdG oksidatif DNA hasarına bağlı karsinogenez için faydalı bir belirteçtir (81).

İleri düzey protein oksidasyonu ( AOPP), vücutta oluşan kloronize oksidanların proteinlerle aktivasyonu ile oluşan; protein oksidasyonunda, çapraz bağlı son oksidasyon ürünü olduğunu düşündürmektedir. Myeloperoksidaz (MPO) kaynaklı kloronize oksidanların oksidasyona uğramış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşumundaki rolü gösterilmiştir. Oksidatif protein hasarının belirteci olarak görülen AOPP hem in vitro hem in vivo şartlarda bir inflamatuvar mediatör kadar etkili bir şekilde monosit aktivasyonunu artırır. Sonuç olarak, plazma proteinleri ve kloronize oksidanlar arası reaksiyonla oluşan AOPP, oksidanların zararlı aktiviteleri konusunda yeni bir moleküler temel oluşturmuş ve oksidatif streste proinflamatuvar etkili mediyatör gibi davrandığı ve immundisregülasyona katkısı olduğu düşünülmüştür.

Serbest radikaller plazma membranında bulunan doymamış yağ asitlerini oksidasyona uğratır. Yağ asitlerinin oksitlenmesinden malondialdehit (MDA) açığa çıkar (76,77,83).

MDA biyolojik materyallerde serbest formda ya da doku içerikleriyle kompleks oluşturmuş olarak bulunur. MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olur. MDA aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarak da bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun hücre hasarı meydana getirmesi iki mekanizma ile olmaktadır:

1. Membranın anatomik bütünlüğünün bozulması

## 2. Difüze olabilen toksik bileşiklerin üretilmesi

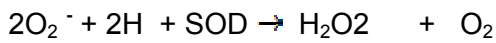
Difüze olabilen toksik bileşiklerin en tehlikelileri aldehitler olup, perokside olan lipidlerden çok miktarda üretilirler ve üretim yerinden de salınabilme özelliğine sahiptirler. Birçok enzim ve hücre fonksiyonu aldehitler tarafından bozulur. Aldehitlerin yüksek konsantrasyonları belli bazı bölgelerde birikerek enzim molekülünün esansiyel sülfidril grubunu bloke edebilir. Hücre içinde bu toksik bileşikler metabolize edilebilir.

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır.

## 2.8. ANTI-OKSİDANLAR

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), gibi hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Tablo 2'de antioksidan diğer savunma sistemleri özetlenmiştir (84,85).

Serbest radikale karşı vücutta ilk savunma SOD enzimi ile gerçekleşir. SOD,  $O_2^-$ 'in,  $H_2O_2$ 'ye dönüşümünü katalizleyen bir metaloenzimdir.



**Tablo 2.** Antioksidan savunma sistemleri

1-)Süpürücü Antioksidanlar	2-)Enzimatik Antioksidanlar	3-)Sentetik Antioksidanlar	4-)Koruyucu Antioksidanlar
1. Askorbik asit 2. Alfa-tokoferol 3. Tiyoller 4. Beta-karoten 5. Ürik asit 6. Flavanoidler 7. Ko-enzim Q	1. Katalaz 2. Paraoksonaz 3. Süperoksit dismutaz 4. Glutasyon peroksidaz	1. N-asetilsistein 2. Allopurinol 3. Probakol 4. Penisilamin 5. Deferoksamin 6. Bütil Hidroksitoluen	1. Transferrin 2. Albümin 3. Seruloplazmin 4. Ferritin

Paraoksonaz (PON) total HDL'nin küçük bir bölümünü oluşturan bir subfraksiyonda yer alan hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan ve diğer toksik ajanlardan korumada önemli rol oynayabileceği ileri sürülen bir enzimdir (86,87). PON antioksidan potansiyele sahiptir ve bundan dolayı, hem makrovasküler hem de mikrovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabilir (88,89). Estrojenlerin lipid metabolizması üzerine olan etkisi enzimatik yolla olabilir ve burada PON önemli rol oynayabilir. PON'un lipoproteinler üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir (88).

Albüminin tiyol grupları da antioksidan savunmada ve aynı zamanda oksidatif strese de rol oynamaktadır (84,90). İnsan serum albumini intravasküler kompartmanda en çok bulunan proteindir. Plazmadaki total tiyol'ün %80'ini oluşturan tek bir tiyol (Cys34) zinciri taşır. Bu tiyollerin plazma oksidanlarını temizleyebilme yeteneği vardır. İnsan serum albumininin antioksidan aktivitesi sulfenik aside bağlıdır (91). Albumin tiyolü hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ) ve peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) ile reaksiyona girer (92).

Purin metabolizmasında anahtar enzimlerden biri olan adenozin deaminaz (ADA) (adenozin aminohidrolaz olarak da bilinir) adenzini (Ado, I) inozine ; 20-deoxyadenozini (dAdo, II) 20-deoxyinozine dönüştüren deaminizan bir enzimdir (93).

Hematopoetik hücrelerin yüzeyinde adenozin deaminaz aktivitesi tesbit edilmiştir (94). ADA'nın dipeptidil peptidaz IV ya da ADA bağlayıcı protein olarak da bilinen CD 26 aktivasyon belirteci üzerinden T-lenfosit hücre yüzeyine bağlandığı bildirilmiştir (95). CD26 proteolitik bir enzim olarak tarif edilmişse de bu ADA/CD26 bileşiğinin fonksiyonel rolü tam olarak bilinmemektedir. CD26 T hücrelerinde fonksiyonel programları harekete geçirmek için transmembran sinyali taşıma özelliği de bulunmaktadır. ADA aktivitesinin normal olması önemlidir, bu enzimin doğumsal eksikliğinde insanlarda ağır kombine immün yetersizlik hastalığı ortaya çıkar (96). Ayrıca Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), tüberküloz, bakteriyel menenjit, toplum kaynaklı pnömoni, viral hepatit, bazı lösemiler, neoplastik dönüşümler, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus (SLE), anjina pektoris, strese de enzim anormallikleri bildirilmiştir (97).

Fizyolojik hiperprolaktinemide lipid peroksidasyonu araştırıldığında, kandaki lipid peroksit düzeyinin gebe kadınlarda, gebe olmayanlardan genellikle yüksek olduğu bulunmuştur. Gebelikteki yükselmeler, 2. trimesterde açığa çıkar, 3. trimesterde azalabilir. Doğumdan sonra daha da düşer. Lipid peroksitler ayrıca plasentada da üretilirler (98).

Plasenta dokusunun, lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışın ana kaynağı olduğu gösterilmiştir (99). Yapılan çalışmalarda gebelikte normal oksidatif strese cevaben antioksidan aktivitenin gebelik süresince arttığı gösterilmiştir (100,101). Bazı çalışmalarda gebelik boyunca SOD aktivitesinde artış olduğu, bazılarında ise azalma olduğu bildirilmiştir (101).

Literatürde patolojik hiperprolaktinemide tüm bu oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Aralık 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran prolaktinomaya bağlı hiperprolaktinemisi olan hastaların prospektif takibi ile yapıldı. Çalışmaya başlanmadan önce Erciyes Üniversitesi (EÜ) Etik Kurul onayı (karar no: 2009/128) alındı. Bu çalışma EÜ Bilimsel araştırma fonu tarafından desteklendi (Proje no:TSU-10-2928). Çalışmaya 18–65 yaş grubunda, yeni tanı konan ve önceden tanı konmuş ancak son 6 aydır herhangi bir tedavi almayıp prolaktin seviyeleri yükselen 34 prolaktinoma hastası ve kontrol grubu olarak sağlıklı 25 gönüllü alındı. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere yapılacak testler ve takip konusunda bilgi verildi. Hastalara ayrıca alacakları tedavinin çalışmaya katılıp katılmamaları durumunda değişmeyeceği anlatıldı. Çalışmaya dahil olanların tamamından yazılı onam alındı (Ek Tablo–1). Tüm hastalar Ek Tablo-2’de gösterilen hasta takip formuna kaydedildi.

Hastalardan makroadenomu olup bası belirtileri bulunanlara tedavi başlamadan önce gerekli testler yapıp; transsfenoidal yolla cerrahi tedavi uygulandı, cerrahi sonrası prolaktin seviyesi normale dönmeyenlere ve mikroadenomu olup semptomatik hastalara dopamin reseptör agonisti ‘Kabergolin’ ile medikal tedavi başlandı. Prolaktin seviyeleri normale dönene dek doz titrasyonu yapıldı. 34 kişilik hasta grubundan 4 kadın hasta takip sırasında gebe kaldığı, 1 erkek hasta takibe gelmediği için tedavi sonrası değerlendirmeye dahil edilmedi. Hastalardan tedavi öncesinde prolaktin seviyeleri yüksek iken ve prolaktin seviyelerinin normale dönmesinden 3-6 ay sonra ilgili parametreler için kan alındı.

Prolaktinomaya bağlı hiperprolaktinemi tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı;

- Semptomatik hastada serum prolaktin seviyesinin prolaktinomaya bağlı yüksekliği düşündürür Şekilde yüksek saptanması,
- Prolaktin yüksekliğine neden olabilecek ilaç kullanımı olmaması,
- Prolaktin seviyelerinin artmasına neden olabilecek hipotiroidi, böbrek ya da karaciğer yetmezliği gibi başka bir hastalığının olmaması,
- Hipofiz MR görüntülemede kitle saptanması (102).

**Tablo 3. Hasta ve gönüllülerin çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri**

<p><b>Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomatik hiperprolaktinemisi olanlar</li> <li>• YaŐı 18–65 arasında olanlar</li> <li>• Hipofiz MR görüntülemede lezyon saptanıp, hiperprolaktinemisi sap basisına bağlanmayan hastalar</li> <li>• alıŐmaya katılmayı kabul edip, takip-tedavi uyumunun yeterli olacağı düŐünülen hastalar</li> </ul>
<p><b>Hasta ve sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilinen T2DM'u olanlar</li> <li>• T2DM için aile öyküsü olanlar</li> <li>• KC hastalığı, böbrek hastalığı olanlar</li> <li>• Son 6 ay içinde kırık öyküsü olanlar</li> <li>• Malignite yks olanlar</li> <li>• Bifosfonat ,kalsiyum/fosfor grubu ilaç kullananlar</li> <li>• Alkol / sigara öyküsü olanlar</li> <li>• Son 6 ay içinde hastalığına bağlı herhangi bir ilaç kullananlar</li> </ul>

## **Hastaların takibi ve değerlendirilmesi**

Çalışmaya katılan hastalara hastalıkları hakkında temel bilgi verildi, uygulanacak tedavi planı, gelişebilecek yan etkiler konusunda gerekli açıklamalar yapıldı. Hastaların fizik muayenesi yapıldı, boy (cm) ve ağırlıkları (kg) ölçüldü, muayene bulguları kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ,  $\text{kg/m}^2$ ) kilonun, boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi, kişi ayakta dururken, göğüs kafesinin en alt kısmı (son kosta) ile iliya kemiğinin en üst düzeyi esas alınarak inspirasyon ve ekspirasyonda ölçüldü ve ortalaması alındı. Kalça çevresi kalçanın en geniş yerinden cm olarak ölçüldü. Daha sonra bel/kalça oranı (bel çevresi(cm) / kalça çevresi(cm)) hesaplandı. Vücut yağ oranları % olarak Tanita (Vücut composition analyzer, vücut yağ oranını % olarak ölçen cihaz) ile ölçüldü.

## **Laboratuvar Testleri**

Çalışmaya alınan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin tamamından 10-12 saat açlık sonrasında sabah 08.00–10.00 saatleri arasında trigliserid (TG), total kolesterol (Total K), HDL-kolesterol (HDL-K) ve LDL-kolesterol (LDL-K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, Ca, fosfor, bazal PRL, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), osteokalsin, adiponektin, hsCRP, TNF- $\alpha$ , oksidatif stres belirteçleri (Thiol, AOPP, XO, NO, ADA ve 8-OHdG) ve antioksidan belirteçler (PON, SOD ve MDA) için venöz kan örnekleri alındı. Hasta grubunda tedavi verildikten sonra aylık PRL takipleri ile ilaç doz titrasyonu yapıldı. PRL seviyeleri normale döndükten 3-6 ay sonra testler tekrarlandı.

Alınan kanlar santrifüj edilip serum ve plazmaları elde edildi. Elde edilen serum ve plazmalar çalışma gününe kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerle, tedavi öncesi ve sonrasında tüm hastalara en az 3 gün serbest karbonhidrat diyeti sonrasında, 9-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08-09.00 arasında, 75 gram glikoz solüsyonu 300 cc su içinde eritildi, ağızdan 5 dakikada içirilerek OGTT (Oral glikoz tolerans testi) yapıldı. Testin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarında glukoz ve insülin ölçümleri için kan örneği alındı.

OGTT'ndeki bazal (açlık) glikoz ve insülin düzeyleri esas alınarak insülin direncinin belirlenebilmesi için HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment) formülü ile hesaplandı (60,83). Buna göre;

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Açlık glikoz düzeyi (mmol/L)} \times \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{IU/mL}) ) / 22.5$$

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda genel olarak HOMA-IR düzeyi  $\geq 2,7$  olan değerler yüksek (artmış insülin direnci) olarak kabul edilmiştir (60,83).

Ayrıca OGTT'ndeki elde edilen glikoz ve insülin değerleri ile eğrinin altında kalan alan (AUC: Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

$$\text{AUC}_{\text{gli}}: ((\text{gli}_0 + \text{gli}_{30}) \times 30 + (\text{gli}_{30} + \text{gli}_{60}) \times 30 + (\text{gli}_{60} + \text{gli}_{90}) \times 30 + (\text{gli}_{90} + \text{gli}_{120}) \times 30) / 2$$

Gli, 0, 30, 60, 90, 120: OGTT'nde 0., 30., 60., 90., 120. Dakika glikozları (mg/dl).

$$\text{AUC}_{\text{ins}}: ((\text{ins}_0 + \text{ins}_{30}) \times 30 + (\text{ins}_{30} + \text{ins}_{60}) \times 30 + (\text{ins}_{60} + \text{ins}_{90}) \times 30 + (\text{ins}_{90} + \text{ins}_{120}) \times 30) / 2$$

İns 0, 30, 60, 90, 120: OGTT'nde 0., 30., 60., 90., 120. dakika insülinleri ( $\mu\text{IU/ml}$ ).

### **Biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres belirteçleri ölçüm metotları**

#### **Serum Prolaktin düzeyleri ölçümü:**

Cobas e 601 cihazında ECLIA (elektrokemilüminesans) yöntemi ile çalışıldı. İntraassay varyasyon  $<1,7$ ; interassay varyasyon  $<2,0$  'dı. (Roche diagnostics, Mannheim, Almanya)

#### **Serum total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçümü:**

Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro cihazı ile enzimatik reaksiyonlar ile ölçüldü.

#### **Serum İnsülin düzeyleri ölçümü:**



Cobas e 601 cihazında ECLIA (elektrokemilüminesans) yöntemi ile çalışıldı. İntraassay varyasyon <1,5; interassay varyasyon <4,9'dı. (Roche diagnostics, Mannheim, Almanya)

#### **Serum İntakt Osteokalsin ölçümü:**

Diasource marka kit ile immunoenzimometrik yöntemle çalışıldı. İntraassay varyasyon <4,7; interassay varyasyon <5,6'dı. (Diasource Immunoassays, Nivelles, Belçika)

#### **Serum High sensivity C-reaktif protein ölçümü:**

Cardiophase hsCRP ayırıcı ile immunonefelometri yöntemi ile tanımlandı. (Siemens diagnostics, Marburg, Almanya)

#### **Serum İnterlökin-6 ölçümü:**

Diasource marka kit ile immunoenzimometrik yöntemle çalışıldı. İntraassay varyasyon <4,3; interassay varyasyon <5,4'dı. (Diasource Immunoassays, Nivelles, Belçika)

#### **Serum Tümör nekroz faktör-alfa ölçümü:**

Diasource marka kit ile immunoenzimometrik yöntemle çalışıldı. İntraassay varyasyon <6,6; interassay varyasyon <4,5 'dı. (Diasource Immunoassays, Nivelles, Belçika)

#### **Serum Adiponektin ölçümü:**

Ray Bio marka kit ile ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı. İntraassay varyasyon <10; interassay varyasyon <12 'dı. (RayBiotech, Inc., Norcross, ABD)

#### **Malondialdehit (MDA) ölçümü:**

MDA'nın derivatizasyon reaktifi ile floresan ürünlere dönüşmesini takiben, reaksiyon solüsyonu eklenerek ortamın pH'sı optimum değerlere getirildi. MDA'nın oluşturduğu floresans, izokratik yüksek performans likid kromatografi ( HPLC) sisteminde, spektrofluorometrik detektörle 553 nm (emisyon) ve 515 nm (eksitasyon)'de immundiagnostik marka kit ile ölçüldü.

**Paraoksonaz (PON) aktivitesinin ölçümü:**

Paraoksonun PON 1 tarafından hidrolizi ile oluşan sarı renkli paranitrofenolun (PNP) neden olduğu absorbands artışının 412 nm'de izlenmesi esasına dayanılarak yapıldı (103).

**İleri düzey protein oksidasyonu (AOPP) tayini:**

Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi (104).

**Thiol tayini:**

Hu ML ve arkadaşlarının geliştirdiği metotla gerçekleştirildi. Metot serbest thiol gruplarının 5,5-ditiyo bis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile oksitlenmesi sırasında oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (105).

**Ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin ölçümü:**

25 ° C'de 20 dakikada enzim aktivitesindeki değişim spektrofotometrede 292 nm dalga boyunda izlendi (106). Ürik asidin ekstinksiyon katsayısı kullanılarak hesaplama yapıldı.

**Adenozin Deaminaz (ADA) tayini:**

Berthelot reaksiyonu ile tayin edildi. ADA reaksiyonu sırasında açığa çıkan amonyak, alkali ortamda, fenol ve hipoklorid reaktifleri ile reaksiyona girerek, mavi renkli indofenol bileşiği oluşturur. Oluşan rengin absorbandsı 628 nm'de ölçülüp, standartla karşılaştırılarak ADA aktivitesi tayin edildi.

**8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) tayini:**

Biotech Jaica marka kit ile kompetitif ELİSA metoduna göre çalışıldı. (Biotech Jaica, Fukuroi, Japonya)

**Süper oksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü:**

Süper oksit üreticisi olarak ksantin-ksantin oksidaz sistemi kullanılması ve Nitroblue tetrazoliumun (NBT) redüksiyonunun inhibisyonu esasına dayanır. Biyolojik sistemlerde ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından katalizlenen aerobik oksidasyon sonucunda süper oksit radikalleri NBT gibi boyar maddeleri redükte

etmekte ve bu yolla formazonlar oluşturmaktadır. SOD varlığında NBT' un formazona d6nüşümü engellenmektedir. Bu sebeple, NBT redüksiyon hızının inhibisyonuna bağlı olarak SOD aktivitesi Cayman marka ELİSA kiti ile tayin edildi (107).(Cayman Chemical Company, Ann Arbor, A.B.D.)

#### **İstatistiksel Yöntemler:**

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle kontrol edildi. Parametrik koşulu sağlayan değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ( $x \pm ss$ ) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "Bağımsız iki 6rneklem t" testi kullanıldı. 6lçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerde aynı grubun zamanlar arasındaki farklılığını değerlendirmede "Bağımlı iki 6rneklem t" testi kullanıldı. 6lçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde aynı grubun zamanlar arasındaki farklılığını değerlendirmede "Wilcoxon t" testi kullanıldı.. Korelasyon için Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde  $\alpha$  yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Prolaktinomalı hasta ve sağlıklı gönüllü grubunun yaş ortalamaları ve standart sapmaları sırası ile  $37,50 \pm 10,98$ ;  $36,10 \pm 9,23$  yıl idi. VKİ ortalamaları ve standart sapmaları sırası ile  $32,36 \pm 6,40$  ve  $31,38 \pm 7,13$  kg/m<sup>2</sup> idi. İki grup yaş ve VKİ değişkeni açısından birbirine benzemekte idi (Tablo 4).

Hasta grubundaki toplam 34 hastanın 24'ü (%71) kadın 10'u (%29) erkek idi. Sağlıklı gönüllü grubundaki 20 kişinin 15'i (%75) kadın, 5'i (%25) erkek idi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların ve Sağlıklı Gönüllülerin Demografik Özellikleri

	<b>Hasta N=34</b>	<b>Sağlıklı Gönüllü N=20</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	37.50 ± 10.98 36.00 (28.50-47.00)	36.10±9.23 32.00 (29.00-45.75)	0.865
<b>VKİ (Vücut Kitle Endeksi) (kg/m<sup>2</sup>)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	32.36 ± 6.40 33.00 (28.20-35.85)	31.38 ± 7.13 29.65 (27.00-36.68)	0.608
<b>Cinsiyet</b> <i>Erkek</i> <i>Kadın</i>	%29 %71	%25 %75	0.972

Hasta grubundaki toplam 19 hastanın makroadenomu vardı. Bunlardan 5'ine hipofizer makroadenom ve bası bulguları (görme alanı defekti) nedeniyle transsfenoidal yolla cerrahi uygulandı. Cerrahi uygulanan hastalardan 3'ünde rezidü kitle kalması ve PRL seviyelerinin normalleşmemesi nedeniyle operasyon sonrasında kabergolin ile ilaç tedavisi başlandı. Mikroadenomu ve semptomatik hiperprolaktinemi olan 29 hastaya doğrudan kabergolin ile tedavi başlandı. 17 hastada (%50)1 ay içinde , 13 hastada (% 38 ) 2 ay içinde, 4 hastada (% 12 ) 3 ay ve daha uzun sürede prolaktin seviyelerinde normalleşme sağlandı.

İlaç tedavisi başlanan 4 kadın hasta gebe kalmaları, cerrahi tedavi uygulanan 1 erkek hasta ise kontrole gelmemesi nedeniyle çalışmanın tedavi sonrası değerlendirme kısmına alınmadı. Sadece ilaç tedavisi alan hastalardan birinde tümör kitlesinin küçülmesini takiben rinore (hasta anamnezine dayanılarak, örnek veremediği için kanıtlanamadı) izlendi, ancak takipte hastanın şikayetinin olmaması üzerine ek müdahale düşünülmedi. Diğer hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek ilaç yan etkisi izlenmedi.

Tedavi öncesinde 34 hastanın 21'inde (% 62) herhangi bir glukoz tolerans bozukluğu yoktu. 5 tanesinde bozulmuş açlık glukozu (BAG), 7 tanesinde (% 20) bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve 1'inde (%3) Tip 2 DM tesbit edildi. (Tablo 5). Takipten ayrılan 5 hastanın ikisinde BAG, diğerlerinde normal glukoz toleransı vardı.

**Tablo 5 :** Tedavi öncesi ve sonrası glukoz tolerans bozuklukları

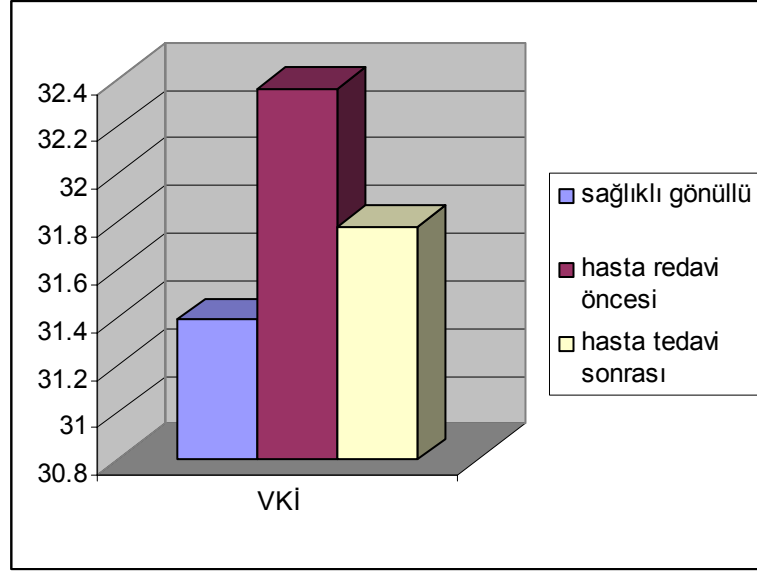
	<b>Tedavi öncesi hasta</b> <b>n=34</b>	<b>Tedavi sonrası hasta</b> <b>n=29</b>
<b>Normal glukoz toleransı</b>	21 (%62)	21 (%72)
<b>BAG</b>	5 (%15)	3 (%10)
<b>BGT</b>	5 (%20)	4 (%14)
<b>Tip 2 DM</b>	1 (%3)	1 (%4)

Hasta grubunda tedavi öncesi serum PRL değerleri beklendiği üzere tedavi sonrası ve sağlıklı gönüllü grubundakilerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 6).

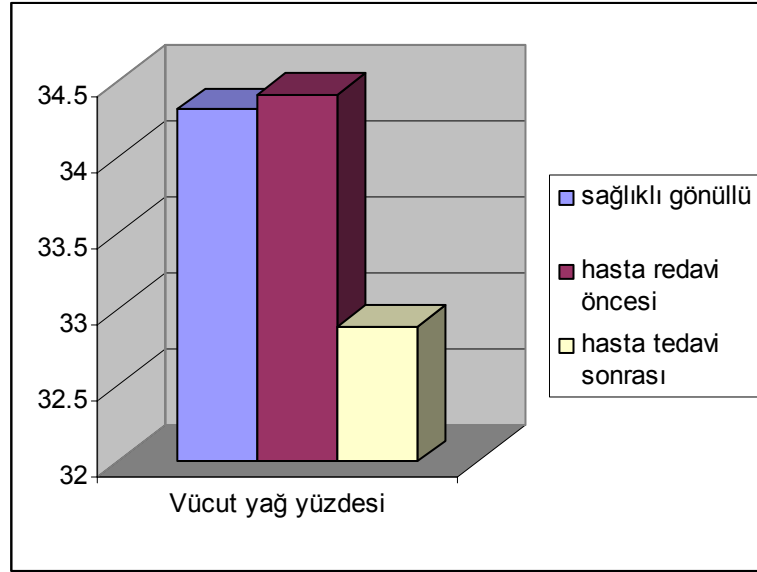
Tedavi öncesi hasta grubu ile sağlıklı gönüllü grubu karşılaştırıldığında VKİ, Bel Çevresi, Bel-Kalça Oranı, VYY, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte lipid değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 7). Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değerleri karşılaştırıldığında VKİ (p=0,014), Bel Çevresi (p=0,040), Bel-Kalça Oranı (p=0,045), VYY (p=0,035), Total Kolesterol (p=0,039) değerlerinde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tesbit edildi. Trigliserid değerleri tedavi sonrası belirgin düşüş göstermekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K ve LDL-K değerlerinde ise farklılık saptanmadı (Tablo 6). Hastalar tedavi sonrasında sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında PRL, VKİ, Bel çevresi, Bel-kalça oranı, VYY, Total kolesterol, Trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol değerlerin birbirine yakın olduğu görüldü. Parametrelerin hiçbirinde istatistiksel fark yoktu ( Tablo 6).

**Tablo 6:** Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipid Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Tedavi Öncesi	Hasta Tedavi Sonrası	Sağlıklı Gönüllü	p tedavi önce- sonra	p tedavi önce- gönüll	p tedavi sonra- gönüllü
<b>PRL(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	542.24 ± 994.59 150.00 (110.75-470.00)	16.53 ± 23.95 7.69 (1.31-21.50)	12.68 ± 6.94 10.15 (6.89 - 17.40) $\Delta$	<0.001	<0.001	0.163
<b>VKİ (Vücut Kitle indeksi) (kg/m<sup>2</sup>)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	32.36 ± 6.40 33.00 (28.20-35.85)	31.78 ± 6.44 32.55 (28.78-35.05)	31.39 ± 7.13 29.65 (27.00-36.68)	0.014	0.608	0.841
<b>Bel Çevresi (cm)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	99.29 ± 14.70 98.00 (90.00-110.00)	93.93 ± 22.60 96.00 (87.00-108.00)	94.80 ± 13.67 94.50 (86.50 -100.00)	0.040	0.279	0.666
<b>Bel-Kalça Oranı</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	0.87 ± 0.09 0.85 (0.80-0.92)	0.82 ± 0.17 0.84 (0.80-0.88)	0.84 ± .073 0.85 (0.78-.89)	0.045	0.262	0.962
<b>VYY(%)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	34.41 ± 9.26 35.10 (26.65-41.20)	32.89 ± 10.00 35.55 (25.33-39.85)	34.31 ± 9.13 35.10 (25.33-42.58)	0.035	0.970	0.617
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	207.00 ± 52.47 207.00 (163.00-246.00)	195.00 ± 44.18 205.00 (162.50-220.75)	188.95 ± 27.70 184.00 (168.00-211.75)	0.039	0.112	0.592
<b>Trigliserid (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	175.25 ± 119.14 145.00 (87.00-257.25)	140.71 ± 85.04 110.00 (93.25-172.00)	118.05 ± 62.26 105.50 (67.75-153.50)	0.164	0.130	0.358
<b>HDL-K (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	46.19 ± 21.88 42.50 (38.00-47.75)	46.00 ± 14.62 43.50 (37.50-49.00)	45.95 ± 9.55 46.50 (39.00-53.75)	0.657	0.221	0.503
<b>LDL-K (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	127.60 ± 45.23 127.50 (90.25-159.30)	125.21 ± 33.83 131.00 (96.00-138.00)	119.15 ± 23.67 114.50 (103.25-136.75)	0.217	0.393	0.496

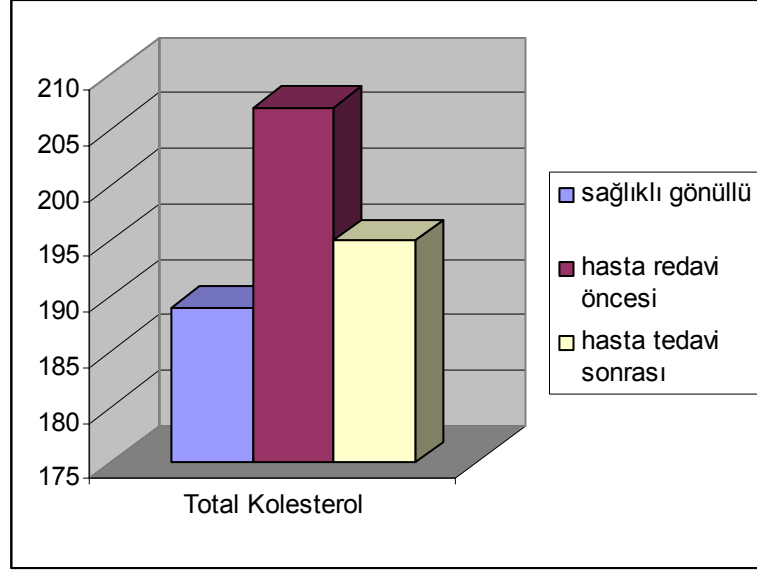


**Şekil 1:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ'inin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması



**Şekil 2:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VYY'inin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması





**Şekil 3:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Total Kolesterol seviyelerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması

Sağlıklı gönüllülerde PRL, VKİ, yaş, bel çevresi, bel-kalça oranı, VYY, OC ve lipidler arasındaki korelasyonlara bakıldığında PRL ve OC ile adı geçen parametreler arasında herhangi bir ilişki olmadığı izlendi. Hastaların tedavi öncesinde Trigliserid ve bel kalça oranları pozitif korele idi. Prolaktin ve OC ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu (Tablo 7). Tedavi sonrası korelasyonlar değerlendirildiğinde yaşla bel-kalça oranının, yaşla total kolesterol ve LDL seviyelerinin korele olduğu görüldü. Yine total kolesterol ve tyrigliserid ile bel çevresi ve bel kalça oranının korelasyon gösterdiği izlendi. Bu parametrelerin prolaktin ile herhangi bir korelasyonu yoktu (Tablo 8).

**Tablo 7:** Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipid Değerleri ve OC Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	Yaş	VKi	Bel Çevresi	Bel-Kalça Oranı	VYY	Tot. Kolest.	Trigli.	HDL	LDL	OSTEOCALCIN
PRL	1.000	0.095	0.035	0.179	0.185	-0.139	-0.215	-0.056	-0.189	-0.296	0.046
Yaş		1.000	0.203	0.306	<b>0.512**</b>	0.056	0.278	0.293	-0.056	0.110	-0.347
VKi			1.000	<b>0.850**</b>	0.330	<b>0.878**</b>	0.059	0.157	-0.219	0.097	-0.126
Bel Çevresi				1.000	<b>0.598**</b>	0.668**	0.024	0.289	-0.327	-0.037	-0.159
Bel-Kalça Oranı					1.000	0.078	0.142	<b>0.381*</b>	-0.343	0.034	-0.137
VYY						1.000	-0.055	0.048	-0.061	0.029	-0.149
Total Kolesterol							1.000	<b>0.724**</b>	0.047	<b>0.898**</b>	0.260
Trigliserid								1.000	-0.333	<b>0.560**</b>	0.284
HDL									1.000	-0.006	0.093
LDL										1.000	0.114
OSTEOCALCIN											1.000

**Tablo 8:** Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipid Değerleri ve OC Arasındaki Korelasyonlar

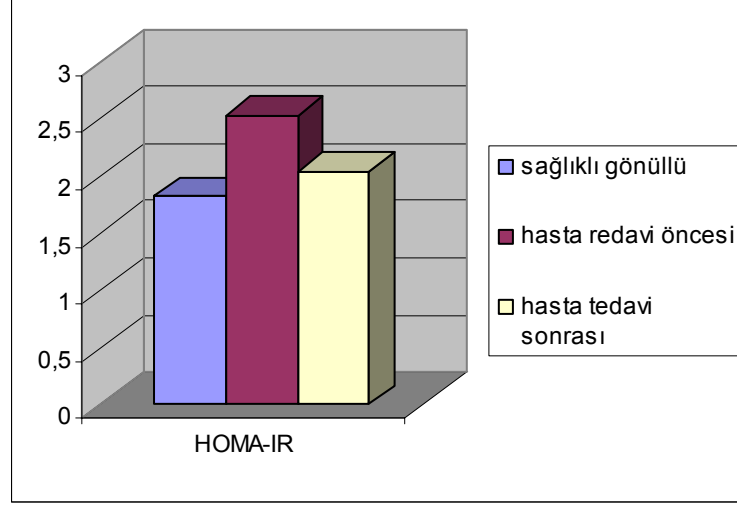
	PR L	Yaş	VKi	Bel Çevr esi	Bel- Kalça Oranı	VYY	Tot. Kolest .	Trigli.	HDL	LDL
<b>PRL</b>	1.0 00	0.02 5	0.003	0.045	0.151	- 0.174	-0.059	-0.109	0.283	-0.101
<b>Yaş</b>		1.00 0	0.236	0.325	<b>0.517</b> <b>**</b>	0.149	<b>0.483**</b>	0.314	0.131	<b>0.417*</b>
<b>VKi</b>			1.000	<b>0.720</b> <b>**</b>	0.141	<b>0.876</b> <b>**</b>	0.333	0.257	-0.039	0.275
<b>Bel Çevresi</b>				1.000	<b>0.676</b> <b>**</b>	<b>0.541</b> <b>**</b>	<b>0.441*</b>	<b>0.505**</b>	-0.252	0.376
<b>Bel-Kalça Oranı</b>					1.000	- 0.035	<b>0.423*</b>	<b>0.464*</b>	-0.158	0.342
<b>VYY</b>						1.000	0.295	0.216	-0.001	0.280
<b>Total Kolesterol</b>							1.000	<b>0.538**</b>	-0.073	<b>0.897*</b> <b>*</b>
<b>Trigliserid</b>								1.000	<b>-0.445*</b>	0.268
<b>HDL</b>									1.000	0.095
<b>LDL</b>										1.000

Hastaların, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında Açlık glukozu, Açlık İnsülini, HOMA-IR, AUC Glukoz, AUC İnsülin ortalama değerleri daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 9). Tedavi sonrası PRL değerleri normalleştikten sonra da değerlerin tamamında azalmalar izlenmesine karşın tedavi öncesi ile sonrası arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Tedavi sonrasında hastaların değerleri ile sağlıklı gönüllülerin değerleri arasında da farklılık bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<b>Hasta Tedavi Öncesi</b>	<b>Hasta Tedavi Sonrası</b>	<b>Sağlıklı Gönüllü</b>	<b>p tedavi önce-sonra</b>	<b>p tedavi önce- gönüllü</b>	<b>p tedavi sonra- gönüllü</b>
<b>Açlık glukozu(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	92.59 ± 13.52 89.50 (83.50-101.00)	92.52 ± 11.83 92.00 (82.50-99.50)	90.35 ±7.23 89.50 (84.00-96.50)	0.621	0.432	0.469
<b>Açlık insülini (µU/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	10.81 ±8.83 7.76 (4.84-16.76)	8.87 ±4.40 8.15 (6.08-10.23)	8.15 ±4.86 7.44 (4.81-10.81)	0.682	0.491	0.422
<b>HOMA-IR</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2.53 ± 2.19 1.88 (1.09-3.63)	2.04 ± 1.07 1.76 (1.25-2.64)	1.82 ±1.11 1.67 (1.05-2.32)	0.745	0.469	0.411
<b>AUC Glukoz</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	16707.35 ± 3853.90 15772.50(14302.50- 18030.00)	16113.62 ± 3316.01 15270.00(13920.00- 18165.00)	14949.00 ±2754.85 14797.50 (12285.00- 17816.25)	0.282	0.097	0.230
<b>AUC İnsülin</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	5462.75 ± 3939.98 4166.40 (3232.88- 7629.03)	5067.76 ± 2812.07 5618.25 (2543.25-7539.75)	5378.36 ±5229.84 3475.50 (2218.23- 7211.85)	0.713	0.610	0.647

Sağlıklı gönüllülerde VKİ ile açlık insülin, AUCins, HOMA değerlerinin korele olduğu görüldü. Açlık insülin ve HOMA ile VKİ arasındaki korelasyon 0,001 seviyesinde anlamlı idi . Hastaların tedavi öncesi değerlerinde ise böyle bir korelasyon yoktu (Tablo 10). Tedavi sonrasında ise VKİ 'inin açlık insülinini öngördüğü bulundu (Tablo 11).



**Şekil 4:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası HOMA-IR Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması

**Tablo 10:** Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	GLU0DAK	INS0DAK	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	0.035	0.178	-0.060	0.163	-0.107	-0.025
VKİ		1.000	-0.077	-0.115	0.127	0.034	-0.092
GLU0DAK			1.000	0.128	0.318	-0.004	0.266
INS0DAK				1.000	-0.090	<b>0.538**</b>	<b>0.981**</b>
AUCGLU1					1.000	-0.245	-0.034
AUCİNS1						1.000	<b>0.528**</b>
HOMA1							1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

**\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı**

**Tablo 11:** Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	GLU0DAK	INS0DAK	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	0.003	0.250	-0.132	0.211	-0.034	-0.098
VKİ		1.000	-0.122	<b>0.379*</b>	0.113	0.073	0.299
GLU0DAK			1.000	0.101	<b>0.377*</b>	-0.154	<b>0.374*</b>
INS0DAK				1.000	0.282	0.222	<b>0.945**</b>
AUCGLU1					1.000	0.094	0.364
AUCİNS1						1.000	0.154
HOMA1							1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Tedavi öncesinde hastaların hs-CRP ortalama değerleri sağlıklı gönüllüler ile benzerdi ( $p=0,079$ ). Tedavi sonrası hastaların değerlerinde azalma izlendi, ancak bu azalma tedavi öncesi ve sonrası hasta gruplarında ya da tedavi sonrası hasta ile sağlıklı gönüllü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

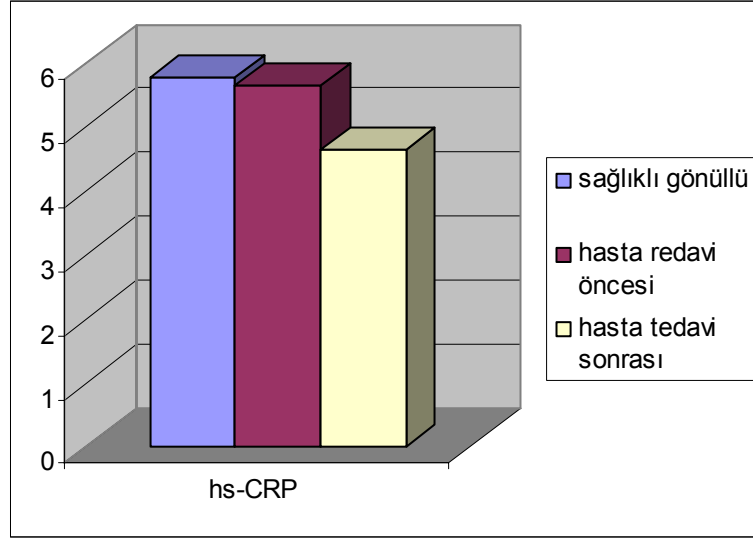
IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri tedavi öncesinde sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,013$ ). Tedavi sonrası hasta grubunda tedavi öncesine göre IL-6 seviyeleri belirgin şekilde azaldı, azalma istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Bu azalma ile IL-6 seviyeleri tedavi sonrasında sağlıklı gönüllüler ile benzer hale geldi ( $p=0,360$ ). TNF- $\alpha$  seviyelerinde tedavi sonrasında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında iyileşmeler izlendi. Bu parametrede ortalama görece büyük çıksa da sıra numaraları karşılaştırıldığında (parametrik olmayan test yapıldı), tedavi sonrası değerlerle sağlıklı gönüllüler arasında farkın azaldığı ve anlamsızlaştığı görüldü ( $p=0,509$ ) (Tablo 12).

Adiponektin seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası hastalarda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında farklılık olmadığı izlendi. Osteokalsin ortalama seviyelerinde de tedavi öncesinde sağlıklı gönüllülerden düşüktü. Tedavi sonrası değerlerde artma izlendi, ancak istatistiksel olarak grupların hiçbirinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 12).

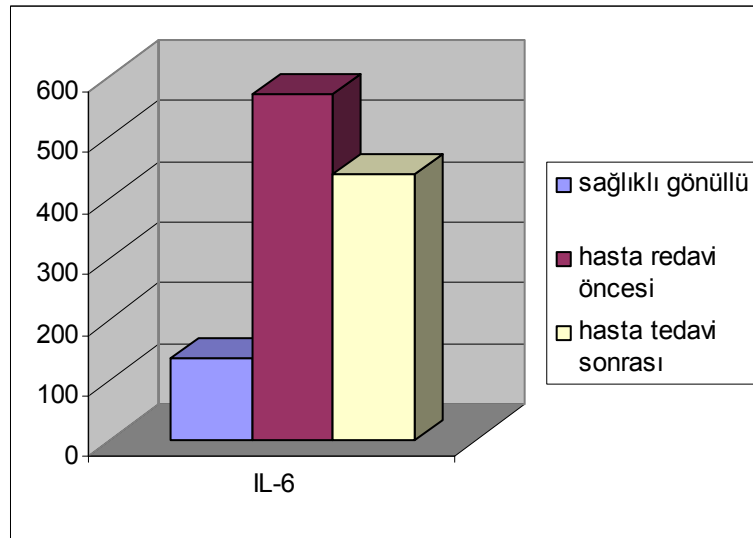
**Tablo 12:** Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin hs-CRP, Sitokinler ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Tedavi Öncesi	Hasta Tedavi Sonrası	Sağlıklı Gönüllü	p tedavi önce-sonra	p tedavi önce- gönüllü	p tedavi sonra- gönüllü
<b>hs-CRP (mg/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	5.64 ± 3.91 3.28 (3.22-6.69)	4.63 ± 2.29 3.41 (3.27-5.13)	5.77 ± 4.72 3.41 (3.41-6.71)	0.727	0.079	0.339
<b>IL-6 (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	570.59 ± 1126.01 100.83 (74.58-272.08)	437.70 ± 859.43 106.67 (77.50-476.67)	135.62 ± 137.53 76.67 (68.75-134.58)	<0.001	0.002	0.360
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	95.89 ± 97.32 60.00 (43.67-83.13)	97.28 ± 61.93 71.25 (54.06-117.81)	76.64 ± 90.35 51.56 (41.88-71.64)	0.053	0.013	0.509
<b>Adiponektin (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	2260.66 ± 1208.44 2060.00 (1384.38-2638.13)	2288.06 ± 1333.19 2063.75 (1348.75-3015.00)	2220.25 ± 1345.29 1921.25 (1250.63- 3231.25)	0.849	0.863	0.862
<b>Osteocalcin (ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	8.25 ± 4.21 8.22 (5.27-10.33)	11.19 ± 7.50 9.42 (5.34-13.92)	9.14 ± 4.52 8.64 (5.44-11.57)	0.315	0.573	0.551

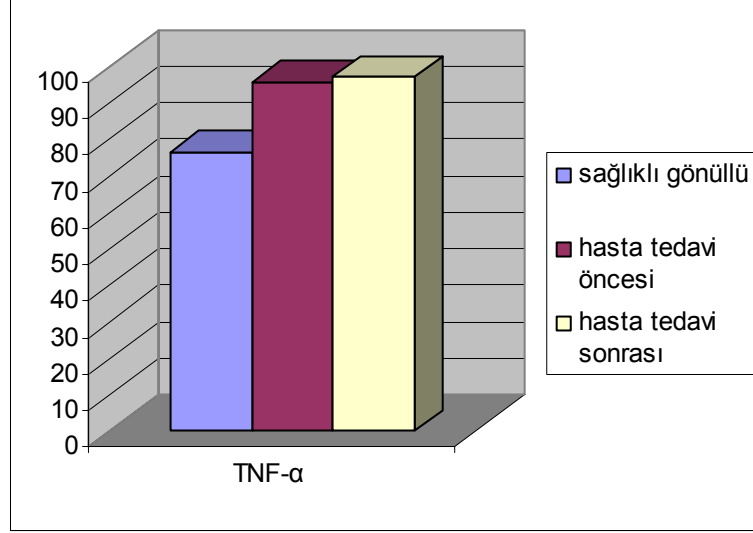




**Şekil 5:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası hs-CRP Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması



**Şekil 6:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası IL-6 Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması



**Şekil 7:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası TNF- $\alpha$  Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması

Korelasyon açısından değerlendirildiğinde sağlıklı gönüllülerin VKİ ile HOMA ve CRP değerlerinin 0,001 seviyesinde anlamlı korele olduğu görüldü. Hastaların tedavi öncesinde adiponektin ve HOMA arasında; IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasında 0,01 seviyesinde pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 13). Tedavi sonrasında VKİ ile HOMA arasında kuvvetli, PRL ile adiponektin arasında orta kuvvette korelasyon saptandı (Tablo 14).

**Tablo 13:** Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, hs-CRP ve Sitokinler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	0.035	-0.025	-0.055	0.021	-0.032	0.046	0.073
VKİ		1.000	-0.092	0.494	-0.089	0.170	-0.126	-0.136
HOMA			1.000	0.004	-0.395	-0.218	0.022	<b>-0.583**</b>
CRP				1.000	0.073	0.143	-0.250	-0.158
IL6					1.000	<b>0.587**</b>	-0.102	0.280
TNF						1.000	0.006	0.199
OC							1.000	-0.072
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 14:** Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, hs-CRP ve Sitokinler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	0.003	-0.098	0.037	-0.091	-0.354	0.250	<b>0.374*</b>
VKİ		1.000	0.299	<b>0.617**</b>	-0.230	-0.312	-0.085	-0.087
HOMA			1.000	0.193	-0.226	-0.009	-0.079	-0.208
CRP				1.000	0.010	-0.240	0.068	-0.075
IL6					1.000	0.306	0.077	-0.007
TNF						1.000	0.088	-0.090
OC							1.000	0.160
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Hastalar tedavi öncesinde erkek ve kadın hastalar olarak gruplandırıldığında erkek hastalarda PRL seviyelerinin çok daha yüksek olduğu ve erkek hastaların daha yaşlı olduğu saptandı. Bel/kalça oranı kadınlarda anlamlı olarak daha düşüktü. VYY ise kadınlarda daha yüksekti. Lipid seviyelerinde anlamlı fark yoktu Cinsiyete göre değerlendirildiğinde açlık glukozu ve açlık insülini arasında fark izlenmedi. Fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da HOMA-IR, AUC glikoz ve AUC insülin ortalama değerleri kadınlarda daha yüksekti (Tablo 15). Gene kadınlarda CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , OC seviyeleri daha yüksek; Adiponektin seviyeleri daha düşüktü, ancak istatistiksel anlamlılık hiçbirinde izlenmedi (Tablo 16).

**Tablo 15:** Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipidlerin Karşılaştırılması

	Erkek Hastalar	Kadın Hastalar	p
<b>PRL(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	1337.80±1594.35 735.00 (130.00-2384.00)	210.75±186.48 126.50 (110.25-198.50)	0.028
<b>VKİ (Vücut Kitle indeksi) (kg/m<sup>2</sup>)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	42.90±12.47 43.00 (30.50-52.50)	35.25±9.71 32.50 (27.00-44.25)	0.063
<b>Yaş (yıl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	30.62 ± 4.78 29.50 (27.20-34.20)	33.02 ± 6.89 34.00 (28.33-36.00)	0.347
<b>Bel Çevresi (cm)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	106.00 ±14.18 108.00 (90.00-117.00)	97.33 ± 14.55 97.00 (90.00-107.75)	0.174
<b>Bel-Kalça Oranı</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	0.96 ± 0.084 0.96 (0.87-1.02)	0.84 ± 0.072 0.84 (0.80-0.86)	0.010
<b>VYY (%)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	27.02 ±7.72 26.30 (22.75-32.05)	37.18 ± 8.31 39.10 (34.56-41.95)	0.003
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	211.00 ± 62.30 210.00 (160.75-252.25)	205.67 ±50.22 207.00 (163.00-241.75)	0.808
<b>Trigliserid (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	221.38 ± 133.33 215.50 (88.75-345.50)	159.86 ± 112.84 137.00 (79.50-195.25)	0.211
<b>HDL-K (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	41.25 ± 5.34 39.00 (37.00-46.50)	47.83 ± 25.00 43.00 (39.00-48.00)	0.327
<b>LDL-K (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p - %75 p)	125.13 ±49.85 123.50 (75.00-162.25)	128.50 ± 44.64 128.50 (95.95-159.80)	0.860

**Tablo 16:** Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi Metabolik Parametrelerin, hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması

	Erkek Hastalar	Kadın Hastalar	p
<b>Açlık glukozu(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	93.70±10.58 95.00 (83.50-102.75)	92.13±14.74 89.00 (82.75-99.75)	0.461
<b>Açlık insülini (µIU/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	7.87±7.03 5.51(3.69-10.31)	12.04±9.34 9.37 (5.64-18.11)	0.751
<b>HOMA-IR</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	1.76±1.41 1.32 (0.86-2.49)	2.85±2.40 1.91(1.14-4.48)	0.140
<b>AUC Glukoz</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	8399.00±4177.96 16702.50 (15498.75-21210.00)	16002.50±3566.12 15495.00(13953.75-16702.50)	0.104
<b>AUC İnsülin</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	3390.20±2348.70 3495.68(1273.92-4541.06)	6326.31±4179.52 5248.20(3394.24-8118.94)	0.041
<b>hs-CRP(mg/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	5.32±3.80 3.27 (3.22-7.19)	5.78±4.04 3.32 (3.22-6.84)	0.777
<b>IL-6 (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	529.00±804.02 109.17 (80.42-912.50)	955.35±1440.20 262.50 (79.58-1112.50)	0.820
<b>TNF-α(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	87.34±64.24 69.53 (50.23-93.52)	121.33±102.89 82.66 (56.64-137.89)	0.172

<b>Adiponektin (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2669.00±1398.62 2566.25 (1585.00-3276.25)	2090.52±1107.75 1922.50 (1268.13-2415.00)	0.750
<b>Osteocalcin (ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	7.80±3.80 8.33 (4.76-10.53)	8.46±4.45 7.78 (5.18-10.29)	0.921

Vücut kitle indeksi temel alınarak (30 kg/m<sup>2</sup> altında ve üstünde olarak) yapılan gruplamada tedavi öncesinde obez olan ve olmayan hastalar arasında bel çevresi ve VYY dışındaki parametreler arasında anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrasında da mevcut durum aynı şekilde devam etti (Tablo 17).

**Tablo 17: VKİ'ine Göre PRL, Antropometrik Ölçümler, Lipidlerin Karşılaştırılması**

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p
<b>PRL(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	350.74±725.21 67.00 (11.00-159.00)	302.15±858.18 90.00 (11.00-194.00)	0.924	18.66 ±21.70 8.00 (1.18-28.00)	16.06±26.28 3.23 (1.53-18.00)	0.724
<b>Yaş (yıl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	36.52±11.13 32.00 (29.00-47.00)	38.17±9.59 36.00 ( 29.00-47.00)	0.550	36.52±11.13 32.00 (29.00-47.00)	38.17±9.59 36.00 ( 29.00-47.00)	0.550
<b>Bel Çevresi (cm)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	87.00 ±12.15 (82.00-92.00)	106.05 ±11.30 (96.50-116.50)	<0.001	86.50 ±14.32 (79.75-98.50)	98.29 ±25.69 (93.00-114.50)	0.015
<b>Bel-Kalça Oranı</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	0.84 ±0.09 (0.77-0.87)	0.88±0.08 (0.81-0.93)	0.168	0.83 ±0.10 (0.78-0.88)	0.81±0.20 (0.79-0.89)	0.880
<b>VYY (%)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	25.87 ±7.00 (21.95-32.90)	39.96 ±5.56 (37.03-43.10)	<0.001	23.67 ±8.58 (22.00-30.00)	38.85 ±5.18 (35.80-41.20)	<0.001
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	207.36 ± 71.91 (125.00-281.00)	205.05 ±41.24 (165.25-241.75)	0.910	186.00 ± 47.27 (134.00-213.00)	199.81 ±43.68 (165.25-237.75)	0.442
<b>Trigliserid(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	174.55 ± 140.06 (69.00-274.00)	175.95 ±113.27 (97.75-232.00)	0.976	126.90 ±75.16 (81.00-172.00)	145.18 ±93.05 (94.50-168.50)	0.505
<b>HDL(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	43.91± 5.96 (38.00-49.00)	47.75± 27.47 (38.00-46.50)	0.444	42.55± 6.74 (34.00-48.00)	48.56± 18.38 (37.50-50.00)	0.488
<b>LDL(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	130.14 ± 59.22 (74.75-186.75)	124.14 ± 37.88 (97.60-149.00)	0.741	117.80 ± 39.99 (73.80-138.00)	130.40 ± 30.17 (101.00-148.00)	0.368



Tedavi öncesinde VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olanların HOMA, AUC ins, CRP, TNF- $\alpha$ , OC seviyeleri daha yüksek , adiponektin seviyeleri ise düşüktü (Tablo 18,19). Tedavi sonrasında açlık insülini, HOMA, AUC ins seviyeleri obezlerde yüksek olmasına karşın istatistiksel fark oluşmadı. IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin ve osteokalsin seviyelerinde obez olanlarla olmayanlar arasında fark yokken, hsCRP seviyeleri obezlerde anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,013) (Tablo 18,19).

**Tablo 18:** Tedavi Öncesi ve Sonrasında VKİ'ine Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p
<b>Açlık glukozu(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	93.54±9.50 94.00 (85.50-101.00)	92.40±15.98 89.00 (80.50-101.25)	0.819	97.55±92.00 100.00 (94.00-13.89)	89.76±82.00 99.50 (88.00-9.71)	0.092
<b>Açlık insülini</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	9.77±6.16 7.77 (5.68-12.28)	11.13±10.39 5.96 (4.21-18.11)	0.751	6.84±3.14 6.71 (5.20-8.47)	9.62±6.27 11.65 (9.16-4.28)	0.076
<b>HOMA-IR</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2.23 ± 1.37 (1.16-2.67)	2.67± 2.65 (0.97-4.48)	0.713	1.66 ± 0.85 (1.21-2.55)	2.17± 1.12 (1.35-2.57)	0.196
<b>AUC Glukoz</b> $\bar{X} \pm S.S$	16616.54 ± 4377.59 (14437.50-18112.50)	16599.00 ± 3617.40 (14257.50-17857.50)	0.811	16051.36 ± 4242.37 (13935.00-17775.00)	15929.29 ± 2639.34 (13545.00-18165.00)	0.920

<i>Ort(%25 p – %75 p)</i>						
<b>AUC İnsülin</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	4877.58 ± 3389.90 (2486.33-6888.02)	5956.16 ± 4352.50 (3274.98-8118.94)	0.555	4414.43 ± 2724.85 (2306.55-6682.50)	5203.61 ± 2719.97 (2543.25-7843.95)	0.460

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	VKi<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKi>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p	VKi<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	VKi>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar	p
<b>hs-CRP (mg/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	4.09±2.18 3.27 (3.22-3.59)	6.83±4.53 4.64 (3.22-11.50)	0.077	3.47±0.45 3.41 (3.27-3.41)	5.50±2.72 4.45 (3.41-7.48)	0.013
<b>IL-6(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	1086.54±1439.16 131.67 (85.83-2028.33)	701.08±1218.07 200.83 (83.33-544.17)	0.820	169.85±78.33 185.00 (111.67-135.82)	114.71±109.43 80.00 (75.00-98.33)	0.097
<b>TNF-α(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	95.70±80.81 66.25 (46.56-97.03)	124.05±57.89 139.92 (89.38-102.95)	0.172	104.89±85.41 65.63 (51.25-156.88)	64.28±43.43 57.19 (38.13-68.75)	0.164
<b>Adiponektin(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2413.75±1350.76 2148.75 (1263.75-3520.00)	2199.63±1340.63 2593.13 (2038.75-1154.50)	0.750	2458.75±1718.91 2181.25 (1083.75-3661.25)	2190.81±1425.00 2701.25 (1776.25-1109.31)	0.781
<b>Osteocalcin(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	7.86±3.30 8.41 (5.37-10.33)	8.54±4.95 7.78 (4.89-11.44) <sup>51</sup>	0.673	14.25±10.33 10.53 (6.17-25.53)	9.53±4.11 9.42 (5.34-12.57)	0.175

**Tablo 19:** Tedavi Öncesi ve Sonrasında VKİ'ine Göre hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması

VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre PRL, Bel çevresi, Bel-kalça oranı, VYY, Total kolesterol, Trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, HOMA-IR, AUC glikoz, AUC insülin, CRP değerlerinde iyileşmeler izlendi ancak PRL ve Total kolesterol dışında istatistiksel anlamlılık oluşmadı (Tablo 20). Obez hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirildiğinde VKİ, bel çevresi ve VYY anlamlı olarak azalmıştı. Lipid değerlerinde anlamlı fark yoktu (Tablo 20).

**Tablo 20:** VKİ'ine Göre PRL, Antropometrik ölçümler ve Lipid Seviyelerinin Karşılaştırılması

	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar			VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar		
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
<b>PRL(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	609.69±892.78 140.00 (110.00-997.50)	18.66±21.70 8.00 (1.18-28.00)	0.003	520.50±1095.80 173.00(112.00-465.00)	16.06±26.28 3.2300 (1.53-18.00)	<0.001
<b>VKİ (Vücut Kitle indeksi) (kg/m<sup>2</sup>)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	26.32± 3.11 27.60 (23.00-28.70)	25.71±4.30 27.20 (21.90-30.00)	0.260	36.30±4.65 35.20 (33.55-39.30)	35.71±4.07 34.00 (33.00-38.50)	0.031
<b>Bel Çevresi (cm)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	87.00±12.15 89.00 (82.00-92.00)	86.50±14.32 86.00 (79.75-98.50)	0.528	106.05±11.37 102.50 (96.50-116.50)	98.29±25.69 98.00 (93.00-114.50)	0.041
<b>Bel-Kalça Oranı</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	0.84±0.09 0.84 (0.77-0.87)	0.83±0.10 0.84 (0.78-0.88)	0.333	0.88±0.08 0.86 (0.81-0.93)	0.82±0.21 0.84 (0.80-0.89)	0.088
<b>VYY (%)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	25.87±7.00 24.80 (21.95-32.90)	23.67±8.58 24.80 (22.00-30.00)	0.423	39.96±5.57 40.50 (37.03-43.10)	38.85±5.18 38.90 (35.80-41.20)	0.039
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	207.36±71.92 227.00 (125.00-281.00)	186.00±47.27 202.00 (134.00-213.00)	0.047	205.05±41.24 199.50 (165.25-241.75)	199.82±43.68 206.50 (165.25-237.75)	0.501

<b>Trigliserid(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	174.55±140.06 93.00 (69.00-274.00)	126.91±75.16 101.00 (81.00-172.00)	0.114	175.95±113.27 145.00 (97.75-232.00)	145.19±93.05 112.50 (94.50-168.50)	0.469
<b>HDL(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	43.91±5.96 45.00 (38.00-49.00)	42.55±6.74 44.00 (34.00-48.00)	0.720	47.75±27.47 42.00 (38.00-46.50)	48.56±18.38 43.50 (37.50-50.00)	0.842
<b>LDL(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	130.14±59.22 123.50 (74.75-186.75)	117.80±39.99 133.00 (73.80-138.00)	0.066	124.14±37.88 128.00 (97.60-149.00)	130.40±30.17 131.00 (101.00-148.00)	0.842

Obez olmayan hastaların tedavi öncesinde korelasyonlarına bakıldığında yaş ile VKİ, bel çevresi ve trigliserid seviyelerini korele olduğu görüldü (Tablo 21). Tedavi sonrasında ise VKİ ve bel çevresinin total kolesterol ve trigliserid seviyelerini öngördüğü izlendi (Tablo 22).

**Tablo 21:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	Yaş	VKİ	Bel Çevresi	Bel-Kalça Oranı	VYY	Total -K	Trigli.	HDL-K	LDL-K
PRL	1.000	-0.163	-0.099	-0.200	-0.027	-0.478	-0.355	-0.464	-0.451	-0.309
Yaş		1.000	<b>0.852*</b>	<b>0.670*</b>	0.598	0.320	0.451	<b>0.694*</b>	-0.339	0.383
VKİ			1.000	0.720	<b>0.673*</b>	0.335	0.492	<b>0.627*</b>	-0.137	0.285
Bel Çevresi				1.000	<b>0.943*</b>	0.437	0.233	0.565	-0.183	0.055
Bel-Kalça Oranı					1.000	0.327	0.264	0.582	-0.369	0.067
VYY						1.000	-0.041	0.427	0.169	-0.176



Total Kolesterol							1.000	<b>0.738*</b>	0.009	<b>0.948*</b>
Trigliserid								1.000	-0.128	<b>0.636*</b>
HDL									1.000	-0.036
LDL										1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 22:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	Yaş	VKİ	Bel Çevresi	Bel-Kalça Oranı	VYY	Tot. Koles t.	Trigli.	HDL-K	LDL-K
<b>PRL</b>	1.000	-0.320	0.257	0.261	0.261	-0.173	-0.291	-0.027	0.037	-0.391
<b>Yaş</b>		1.000	0.550	0.604	0.573	0.490	0.430	0.576	-0.058	0.288
<b>VKİ</b>			1.000	<b>0.841**</b>	<b>0.779**</b>	0.569	<b>0.688*</b>	<b>0.805**</b>	-0.325	0.440
<b>Bel Çevresi</b>				1.000	<b>0.915**</b>	0.358	<b>0.673*</b>	<b>0.830**</b>	<b>-0.640*</b>	0.345
<b>Bel-Kalça Oranı</b>					1.000	0.248	0.576	<b>0.891**</b>	<b>-0.763*</b>	0.176
<b>VYY</b>						1.000	0.582	0.419	0.041	<b>0.673*</b>
<b>Total Kolesterol</b>							1.000	<b>0.692*</b>	-0.428	<b>0.900**</b>

<b>Trigliserid</b>								1.000	<b>-0.700*</b>	0.374
<b>HDL-K</b>									1.000	-0.120
<b>LDL-K</b>										1.000

**\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı**

**\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı**

Obez hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında lipid değerleri ve antropometrik ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 23, 24)

**Tablo 23:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	Yaş	VKİ	Bel Çevresi	Bel-Kalça Oranı	VYY	Total - K	Trigli.	HDL-K	LDL-K
<b>PRL</b>	1.000	0.356	0.093	0.225	0.194	-0.047	-0.017	0.153	-0.070	-0.206
<b>Yaş</b>		1.000	-0.060	0.106	0.400	-0.188	0.095	0.040	0.110	-0.106
<b>VKİ</b>			1.000	<b>0.722**</b>	0.177	<b>0.816*</b>	-0.098	-0.026	-0.210	0.155
<b>Bel Çevresi</b>				1.000	0.497*	0.427	-0.078	0.209	-0.383	0.003
<b>Bel-Kalça Oranı</b>					1.000	-0.236	0.019	0.254	-0.349	0.037
<b>VYY</b>						1.000	-0.172	-0.179	-0.025	0.097
<b>Total Kolesterol</b>							1.000	<b>0.672*</b>	0.022	<b>0.889**</b>
<b>Trigliserid</b>								1.000	<b>-0.457*</b>	<b>0.539*</b>
<b>HDL-K</b>									1.000	-0.066
<b>LDL-K</b>										1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 24:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, Antropometrik Ölçümler ve Lipidler Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	Yaş	VKİ	Bel Çevresi	Bel-Kalça Oranı	VYY	Tot. Kole st.	Trigli.	HDL	LDL
PRL	1.000	0.323	0.055	0.124	0.096	-0.233	0.202	-0.071	0.451	0.095
Yaş		1.000	0.041	0.274	0.453	-0.230	0.465	0.068	0.282	0.501
VKİ			1.000	<b>0.678**</b>	0.183	<b>0.616*</b>	0.183	0.007	-0.263	0.190
Bel Çevresi				1.000	0.780	0.335	0.313	0.155	-0.081	0.336
Bel-Kalça Oranı					1.000	-0.034	0.380	0.156	0.085	0.352
VYY						1.000	0.144	0.079	-0.354	0.064
Total Kolesterol							1.000	0.356	0.142	<b>0.923*</b>
Trigliserid								1.000	-0.320	0.152
HDL									1.000	0.280
LDL										1.000

\*Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Obez olmayanlarda tedavi sonrasında açlık insülini, HOMA, AUCglu, AUCins değerleri iyileşmesine karşın fark istatistiksel olarak anlamlılık oluşmadı. Obezlerde de açlık glukozu, açlık insülini, HOMA, AUCglu, AUCins seviyelerinde azalmalar tesbit edildi, yine istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo 25).

**Tablo 25:** VKİ'ine Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar			VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar		
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
<b>Açlık glukozu(mg/dl)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	93.5385±9.50101 94.0000(85.5000-101.0000)	97.55±13.89 94.00 (92.00-100.00)	0.266	92.40±15.98 89.00 (80.50-101.25)	89.76±9.71 88.00(82.00-99.50)	0.710
<b>Açlık insülini</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	9.77±6.16 7.77 (5.68-12.28)	6.84±3.14 6.71 (5.20-8.47)	0.110	11.13±10.39 5.96 (4.21-18.11)	9.62±4.28 9.16 (6.27-11.65)	0.723
<b>HOMA-IR</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2.23±1.37 1.91 (1.16-2.67)	1.67±0.84 1.38 (1.21-02.55)	0.248	2.67±2.65 1.41 (0.97-4.48)	2.17±1.12 1.99 (1.36-2.57)	0.831
<b>AUC Glukoz</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	16616.54±4377.56 15660.00 (14437.50-18112.50)	16051.36±4242.37 14790.00 (13935.00-17775.00)	0.657	16599.00±3617.40 15900.00 (14257.50-17857.50)	15920.30±2639.34 16305.00 (13545.00-18165.00)	0.256
<b>AUC İnsülin</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	4877.58±3389.91 3813.45 (2486.33-6888.02)	4414.43±2724.85 3818.70 (2306.55-6682.50)	0.594	5956.16±4352.50 4960.80 (3274.99-8118.98)	5203.61±2719.97 5618.25 (2543.25-7843.95)	0.554

Obez olmayan hastaların tedavi öncesinde VKİ ile açlık glukozu arasında korelasyon mevcuttu (Tablo 26),tedavi sonrasında böyle bir korelasyon izlenmedi (Tablo 27). Obezlerde ise tedavi öncesi korelasyon yoktu (Tablo 28); tedavi sonrası PRL ile AUCglu arasında orta derecede kuvvetli bir korelasyon izlendi (Tablo 29).

**Tablo 26:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	PRL	VKİ	GLU0DAK	INS0DAK	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	-0.099	0.088	-0.027	0.011	0.214	0.137
VKİ		1.000	<b>0.586*</b>	-0.143	0.110	-0.121	-0.126
GLU0DAK			1.000	-0.239	0.435	-0.217	-0.030
INS0DAK				1.000	<b>-0.670*</b>	<b>0.588*</b>	<b>0.945**</b>
AUCGLU1					1.000	-0.308	-0.549
AUCİNS1						1.000	<b>0.577*</b>
HOMA1							1.000

\*Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 27:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	PRL	VKİ	GLU0DAK	INS0DAK	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	0.257	0.451	-0.255	-0.291	0.055	-0.091
VKİ		1.000	0.372	0.395	0.229	-0.174	0.349
GLU0DAK			1.000	0.178	0.579	0.068	0.305
INS0DAK				1.000	0.373	0.100	<b>0.945**</b>
AUCGLU1					1.000	0.145	0.427
AUCİNS1						1.000	0.182
HOMA1							1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 28:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	PRL	VKİ	GLU 0. DAK	INS 0. DAK	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	0.093	0.206	-0.133	0.392	-0.372	-0.091
VKİ		1.000	-0.117	-0.153	0.167	-0.070	-0.107
GLU 0. DAK			1.000	0.322	0.333	0.073	<b>0.455*</b>
INS 0. DAK				1.000	0.070	<b>0.625**</b>	<b>0.980**</b>
AUCGLU1					1.000	-0.202	0.090
AUCİNS1						1.000	<b>0.624**</b>
HOMA1							1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 29:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ ve Metabolik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	PRL	VKİ	GLU DAK 0.	INS DAK 0.	AUCGLU1	AUCİNS1	HOMA1
PRL	1.000	0.055	0.006	0.055	<b>0.582*</b>	0.094	0.070
VKİ		1.000	0.178	0.140	0.072	-0.031	0.122
GLU DAK 0.			1.000	0.364	0.327	-0.164	<b>0.559*</b>
INS 0. DAK				1.000	0.092	-0.006	<b>0.968**</b>
AUCGLU1					1.000	-0.031	0.156
AUCİNS1						1.000	-0.065
HOMA1							1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

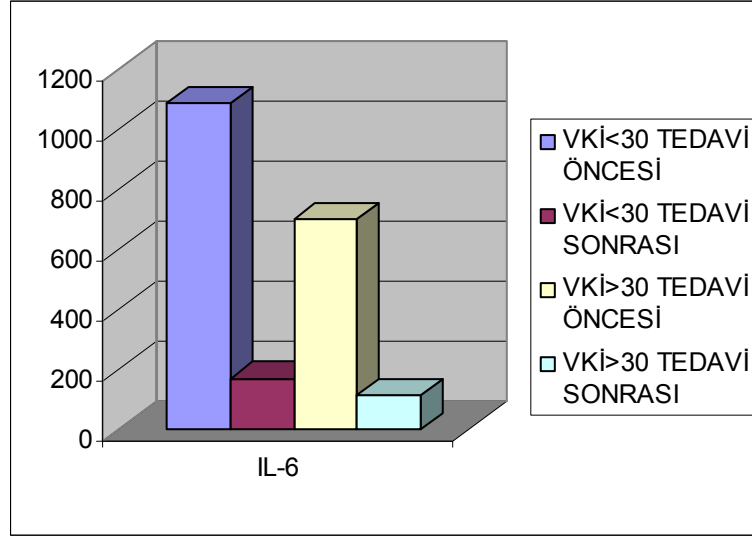
\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Obez olmayanlarda CRP, IL-6, TNF-  $\alpha$ , Adiponektin, OC tedavi öncesi ve sonrasında tedavi öncesi ve sonrası fark yoktu, obezlerde ise tedavi sonrasında hsCRP azaldı ancak fark anlamlı değildi; IL-6, TNF-  $\alpha$  ise tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı (sırasıyla p=0,002; p=0,025)(Tablo 30)

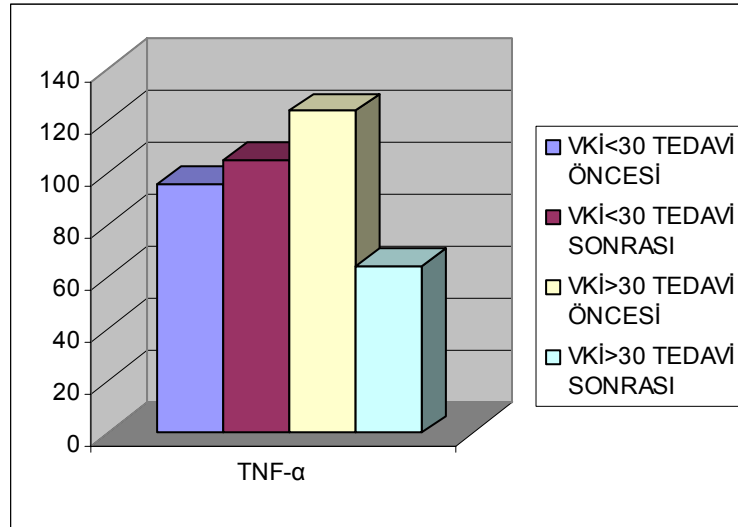


**Tablo 30:** VKİ'ine Göre hs-CRP, Sitokin ve OC Değerlerinin Karşılaştırılması

	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar			VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar		
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
<b>hs-CRP (mg/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	4.09±2.18 3.27 (3.22-3.59)	3.47±0.45 3.41 (3.27-3.41)	0.538	6.83±4.53 4.64 (3.22-11.50)	5.50±2.72 4.45 (3.41-7.48)	0.408
<b>IL-6 (pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	1086.54±1439.16 131.67(85.83- 2028.33)	169.85±135.82 111.67 (78.33-185.00)	0.050	701.08±1218.07 200.83 (83.33-544.17)	114.71±109.43 80.00(75.00-98.33)	0.002
<b>TNF-α(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	95.70±80.81 66.25(46.56-97.03)	104.89±85.41 65.63 (51.25-156.88)	0.722	124.05±102.95 89.38 (57.89-139.92)	64.28±43.43 57.19 (38.13-68.75)	0.025
<b>Adiponektin(pg/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	2413.75±1350.76 2148.75 (1263.75- 3520.00)	2458.75±1718.91 2181.25 (1083.75- 3661.25)	0.722	2199.63±1154.50 2038.75 (1340.63- 2593.13)	2190.81±1109.31 1776.25 (1425.00- 2701.25)	0.981
<b>Osteocalcin(ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p - %75 p)</i>	7.86±3.30 8.41(5.37-10.33)	14.25±10.33 10.53 (6.17-25.53)	0.333	8.54±4.95 7.78 (4.89-11.44)	9.53±4.11 9.42 (5.34-12.57)	0.427



**Şekil 8:** Hastaların VKİ'lerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası IL-6 Değerlerinin Karşılaştırılması



**Şekil 9:** Hastaların VKİ'lerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası TNF-α Değerlerinin Karşılaştırılması

Obez olmayan hastalarda tedavi öncesinde adiponektin HOMA ile negatif, TNF  $-\alpha$  ile pozitif orta derecede kuvvetli bir korelasyon sergiliyordu (Tablo 31).Tedavi sonrasında PRL ile TNF  $-\alpha$ 'nın negatif, OC ile CRP'nin pozitif korelasyonu bulundu (Tablo 32).

**Tablo 31:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	-0.099	0.137	0.237	-0.082	0.115	-0.348	-0.066
VKİ		1.000	-0.126	0.344	-0.033	-0.137	-0.215	-0.363
HOMA			1.000	0.255	-0.225	-0.522	-0.232	<b>-0.681*</b>
CRP				1.000	0.067	0.043	-0.038	-0.234
IL6					1.000	0.544	-0.365	0.527
TNF						1.000	-0.110	<b>0.599*</b>
OC							1.000	0.050
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 32:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	0.257	-0.091	0.127	-0.464	<b>-0.718*</b>	0.064	0.509
VKİ		1.000	0.349	0.395	-0.156	-0.110	-0.092	-0.275
HOMA			1.000	0.352	0.100	0.082	0.364	0.064
CRP				1.000	0.039	0.020	<b>0.631*</b>	-0.367
IL6					1.000	0.336	0.118	-0.409
TNF						1.000	0.009	-0.600

OC							1.000	0.027
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

VKİ'ine göre tedavi öncesi ve sonrası korelasyonlara bakıldığında obezlerde CRP ile VKİ korelasyonlarının mevcut olduğu görüldü ( Tablo 35, 36). TNF  $\alpha$  ile IL-6 arasında tedavi öncesindeki korelasyon tedavi sonrasında izlenmedi. Adiponektin ile HOMA arasındaki korelasyon tedavi öncesinde varken tedavi sonrası aynı şekilde izlenmedi (Tablo 33, 34).

**Tablo 33:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Öncesi PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	0.093	-0.091	-0.268	0.041	-0.205	0.321	0.142
VKİ		1.000	-0.107	<b>0.459*</b>	-0.098	-0.036	-0.311	-0.055
HOMA			1.000	0.068	-0.441	-0.047	0.189	<b>-0.546*</b>
CRP				1.000	0.060	0.101	-0.350	-0.119
IL6					1.000	<b>0.601**</b>	0.036	-0.049
TNF						1.000	0.049	-0.120
OC							1.000	-0.207
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 34:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda Tedavi Sonrası PRL, VKİ, HOMA, Sitokinler ve OC Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

	PRL	VKİ	HOMA	CRP	IL6	TNF	OC	Adiponektin
PRL	1.000	0.055	0.070	0.121	-0.117	-0.218	0.196	0.181
VKİ		1.000	0.122	<b>0.564*</b>	0.165	-0.195	0.089	0.066
HOMA			1.000	-0.076	-0.189	0.164	-0.325	-0.348
CRP				1.000	0.201	-0.136	-0.194	0.118
IL6					1.000	0.129	-0.129	0.313
TNF						1.000	0.093	0.306
OC							1.000	0.316
Adiponektin								1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

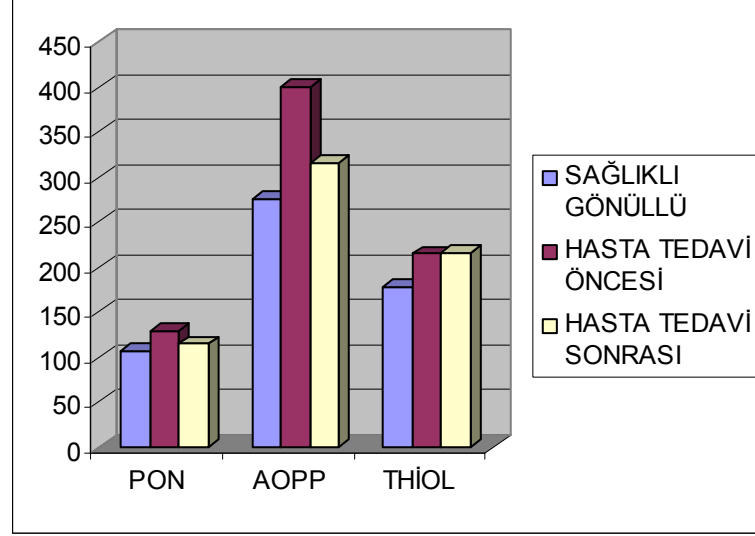
Tedavi öncesinde hiperprolaktinematik hastalar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında hastaların MDA, PON, AOPP, Thiol, SOD, Ksantin Oksidaz, ADA değerlerinin gönüllülerden yüksek olduğu gözlemlendi. 8-OHDG seviyeleri ise benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ise AOPP, Thiol, ve XO seviyelerinde mevcuttu. Tedavi sonrasında MDA seviyeleri azaldı ancak istatistiksel anlamlılık yoktu. Thiol ve ADA seviyelerinde değişiklik olmadı. PON, AOPP, XO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler; 8-OHDG’de ise anlamlı artış izlendi (Tablo 35). Tedavi sonrasında hastaların ortalama değerleri ile sağlıklı gönüllülerin değerleri karşılaştırıldığında ise Thiol ve XO seviyelerinin hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 35). Açlık glukoz seviyelerinin AOPP ve XO düzeyleri ile pozitif, PON düzeyleri ile negatif korelasyonu mevcuttu. Thiol ve AOPP seviyeleri de korele idi (Tablo 36). Tedavi sonrasında ise AOPP düzeyleri ile PON aktivitesinin negatif, XO ‘ın pozitif korelasyonu izlendi. PRL’inin ise yalnız ADA aktivitesi ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 37).

**Tablo 35:** Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması

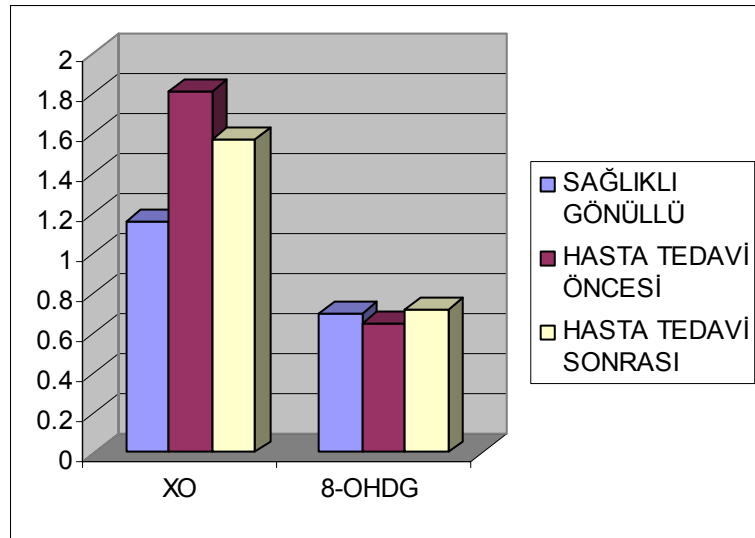
	Hasta Tedavi Öncesi N=34	Hasta Tedavi Sonrası N=29	Sağlıklı Gönüllü N=20	p tedavi önce- sonra	p tedavi önce- gönüllü	p tedavi sonra- gönüllü
<b>MDA düzeyi (nmol/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	33.31 ± 52.84 5.36 (4.16-26.29)	15.82 ± 27.41 5.21 (3.42-14.99)	11.30 ± 13.05 6.40 (3.79-12.30)	0.353	0.794	0.544
<b>PON aktivitesi (U/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	128.67 ± 77.26 94.67 (69.30-184.71)	114.84 ± 73.70 81.68 (58.78-167.07)	106.59 ± 53.71 84.16 (60.64-152.22)	0.008	0.371	0.993
<b>AOPP düzeyi (µmol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	400.03 ± 208.15 349.61 (258.97-582.84)	316.32 ± 175.41 277.68 (179.61-394.29)	275.85 ± 143.52 261.87 (169.77-287.19)	0.002	0.003	0.314
<b>Thiol düzeyi (µmol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	215.21 ± 60.64 225.61 (188.26-250.76)	215.41 ± 46.40 207.32 (185.98-254.57)	177.56 ± 53.59 179.88 (153.96-216.46)	0.682	0.016	0.008
<b>Süperoksit Dismutaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	41.75±16.59 35.90 (31.02-47.84)	41.24±20.33 37.55(29.95-48.46)	40.86±10.42 44.41 (34.37-47.83)	0.717	0.813	0.221
<b>Ksantin Oksidaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	1.81 ± 0.22 1.81 (1.64-1.96)	1.57 ± 0.12 1.55 (1.49-1.67)	1.16 ± 0.18 1.18 (1.06-1.26)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>ADA aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	18.19 ± 5.35 17.87 (13.84-21.80)	18.50 ± 6.12 16.50 (14.36-20.51)	16.46 ± 7.26 15.92 (13.13-18.65)	0.666	0.151	0.327
<b>8-OHdG düzeyi (ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$	0.65 ± 0.14 0.63 (0.54-0.76)	0.72 ± 0.12 0.75 (0.61-0.82)	0.70 ± 0.13 0.74 (0.59-0.79)	0.004	0.185	0.526

<i>Ort(%25 p – %75 p)</i>						
---------------------------	--	--	--	--	--	--





**Şekil 10:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası PON, AOPP, Thiol Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılması



**Şekil 11:** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası XO, 8-OHDg Değerlerinin Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılması

Tedavi öncesi hastalarda korelasyonlar değerlendirildiğinde AOPP ile total kolesterol arasında güçlü; AOPP ile açlık insülini arasında orta kuvvette; PRL ile SOD arasında orta kuvvette; XO ile açlık insülini arasında orta kuvvette korelasyon izlendi (Tablo 36,37).



**Tablo 36:** Tedavi Öncesi Hastalarda Lipidler, Metabolik Parametreler ve Oksidatif Stres Belirteçleri Arasında Korelasyonlar

	TKOL	TRİG	HDLK	LDLK	PRL	Aç glu	Aç ins	HOMA	PON	MDA	AOPP	TIOL	SOD	XO	ADA	OHDG 8
TKOL	1.000	0.724*	0.047	0.898*	0.215	0.113	0.223	0.252	0.069	0.110	0.434*	-0.080	0.026	0.158	-0.032	0.299
TRİG		1.000	-0.333	0.560*	-0.056	0.032	0.265	0.263	-0.132	0.301	0.638	-0.082	0.006	0.122	-0.168	0.085
HDLK			1.000	-0.006	-0.189	-0.113	-0.155	-0.132	0.233	0.170	-0.299	-0.269	-0.015	0.018	0.164	0.252
LDLK				1.000	-0.296	-0.039	0.304	0.328	0.308	-0.031	0.260	-0.049	0.090	0.013	-0.116	0.338
PRL					1.000	0.178	-0.060	-0.025	-0.142	-0.005	0.217	-0.019	0.384*	0.187	0.030	0.006
Aç ins						1.000	0.128	0.266	-0.366*	-0.217	0.339*	0.095	0.008	0.347*	0.111	-0.317
Aç ins							1.000	0.981*	0.037	0.103	0.161	-0.128	-0.072	-0.278	-0.137	0.066
HOMA								1.000	0.015	0.055	0.195	-0.142	-0.048	-0.215	-0.155	-0.023
PON									1.000	0.010	-0.315	-0.093	0.255	-0.133	-0.143	0.152
MDA										1.000	0.304	0.331	0.058	-0.001	0.246	0.028
AOPP											1.000	0.371*	0.105	0.301	-0.073	-0.154
TIOL												1.000	0.099	-0.063	0.190	-0.240
SOD													1.000	0.265	0.184	0.260
XO														1.000	0.123	-0.112
ADA															1.000	0.295
8OHDG																1.000

**Tablo 37:**Tedavi Sonrası Hastalarda Lipidler, Metabolik Parametreler ve Oksidatif Stres Belirteçleri Arasında Korelasyonlar

	TKOL	TRİG	HDLK	LDLK	PRL	Aç glu	Aç ins	HOMA	PON	MDA	AOPP	TIOL	SOD	XO	ADA	OHDG8
TKOL	1.000	0.538	-0.073	<b>0.897**</b>	-0.059	0.003	0.318	0.314	0.143	0.199	0.329	0.237	0.031	0.320	0.122	0.186
TRİG		1.000	-0.445	0.268	-0.109	-0.087	0.316	0.254	-0.215	0.328	<b>0.827**</b>	0.233	-0.112	<b>0.576**</b>	0.071	-0.081
HDLK			1.000	0.095	0.283	-0.120	-0.051	-0.071	0.214	0.058	- <b>0.529**</b>	-0.241	-0.058	-0.308	0.094	0.422*
LDLK				1.000	-0.101	-0.004	0.203	0.201	0.153	0.043	0.161	0.143	0.116	0.203	0.121	0.119
PRL					1.000	0.250	-0.132	-0.098	0.039	0.057	-0.236	-0.312	0.170	-0.236	<b>0.552**</b>	0.165
Aç ins						1.000	0.101	<b>0.374*</b>	0.093	-0.103	-0.081	-0.009	0.097	0.110	0.133	-0.190
Aç ins							1.000	<b>0.945**</b>	0.020	-0.078	0.204	0.150	-0.077	0.188	-0.058	-0.245
HOMA								1.000	0.075	0.052	0.133	0.149	-0.049	0.199	0.007	-0.272
PON									1.000	-0.094	-0.384*	0.213	-0.165	-0.217	-0.167	0.306
MDA										1.000	0.132	-0.189	-0.024	0.228	0.192	0.206
AOPP											1.000	0.216	0.092	<b>0.703**</b>	0.035	-0.094
TIOL												1.000	0.112	0.145	-0.289	-0.140
SOD													1.000	0.016	0.319	-0.022
XO														1.000	-0.159	0.063
ADA															1.000	0.205
8OHDG																1.000

Cinsiyet temel alınarak yapılan değerlendirmede oksidatif stres belirteçlerinin cinsler arasında Ksantin oksidaz dışında farklılık göstermediği izlendi, Ksantin oksidaz seviyeleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı daha yüksekti (Tablo 38).

**Tablo 38:** Tedavi ncesinde Cinsiyete Göre Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	Erkek Hastalar	Kadın Hastalar	p
<b>MDA düzeyi (nmol/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	17.42 $\pm$ 33.25 5.88 (4.13-12.19)	39.93 $\pm$ 58.46 5.36 (4.16-100.73)	0.691
<b>PON aktivitesi (U/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	91.46 $\pm$ 43.76 71.16 (63.74-116.95)	144.18 $\pm$ 83.44 142.94 (70.85-198.01)	0.064
<b>AOPP düzeyi (<math>\mu</math>mol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	496.19 $\pm$ 227.54 516.06 (264.94-693.40)	359.96 $\pm$ 190.28 336.06 (233.81-426.15)	0.082
<b>Thiol düzeyi (<math>\mu</math>mol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	228.96 $\pm$ 57.33 248.48 (176.07-277.44)	209.48 $\pm$ 62.24 211.89 (186.74-234.76)	0.402
<b>Speroksid Dismutaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	47.84 $\pm$ 19.44 40.80 (33.79-64.21)	39.21 $\pm$ 14.97 34.40 (30.21-44.21)	0.140
<b>Ksantin Oksidaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	1.93 $\pm$ 0.23 1.89 (1.74-2.12)	1.76 $\pm$ 0.20 1.75 (1.62-1.88)	0.038
<b>ADA aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	20.08 $\pm$ 7.77 19.04 (13.35-26.00)	17.40 $\pm$ 3.89 17.43 (14.16-21.22)	0.323
<b>8-OHDG düzeyi (ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	0.6560 $\pm$ 0.15 0.68 (0.54-0.75)	0.64 $\pm$ 0.14 0.61 (0.53-0.78)	0.784

VKİ'ne göre yapılan değerlendirmede tedavi öncesinde de tedavi sonrasında da paroksonaz aktivitesinin obez hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. SOD seviyeleri ise tedavi sonrasında VKİ <30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda daha yüksekti. Ksantin oksidaz seviyelerinde obez olanlarda azalma daha anlamlı olmakla beraber her 2 grupta da izlendi (Tablo 39, 40).

**Tablo 39:** Tedavi Öncesi ve Sonrasında VKİ'ine Göre Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	VKİ<30 Olan Hastalar N=14	kg/m <sup>2</sup> VKİ>30 Olan Hastalar N=20	p	VKİ<30 Olan Hastalar N=12	kg/m <sup>2</sup> VKİ>30 Olan Hastalar N=17	p
<b>MDA düzeyi</b> (nmol/ml) $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	18.55 ± 30.79 4.91 (4.16-16.18)	44.35 ± 62.68 6.40 (3.49-117.86)	0.630	23.80 ± 42.23 5.06 (2.52-13.57)	11.02 ± 11.38 5.80 (3.42-19.46)	0.737
<b>PON aktivitesi (U/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	93.01 ± 48.89 71.78 (63.12-123.76)	149.93 ± 86.23 142.94 (72.09-213.79)	0.044	81.12 ± 43.46 61.88 (45.79-113.86)	135.19 ± 84.05 117.57 (65.59-198.01)	0.046
<b>AOPP düzeyi</b> (µmol/L) $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	439.94 ± 258.66 407.35 (239.94-695.90)	384.11 ± 171.81 340.10 (278.40-496.87)	0.461	343.57 ± 179.32 297.35 (190.58-428.00)	296.96 ± 181.07 250.26 (173.97-318.32)	0.378
<b>Thiol düzeyi (µmol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	241.79 ± 65.48 250.00 (208.84-280.49)	199.24 ± 53.77 208.84 (140.24-234.76)	0.050	213.69 ± 57.18 195.12 (179.88-256.10)	212.34 ± 37.37 207.32 (189.02-239.33)	0.940
<b>Süperoksit Dismutaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	46.55 ± 19.45 38.04 (31.72-59.94)	38.54 ± 14.58 34.85 (29.33-42.52)	0.269	53.85 ± 24.63 49.56 (37.80-65.30)	31.32 ± 8.59 32.54 (24.77-37.55)	0.013
<b>Ksantin Oksidaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	1.83 ± 0.24 1.86 (1.66-1.93)	1.81 ± 0.21 1.81(1.65-2.03)	0.827	1.62 ± 0.13 1.64 (1.54-1.71)	1.54 ± 0.10 1.53 (1.47-1.58)	0.073
<b>ADA aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	19.43 ± 4.53 19.24 (14.79-22.61)	17.65 ± 5.82 17.14 (12.67-21.05)	0.231	21.38 ± 8.00 20.02 (14.65-24.22)	16.84 ± 4.02 16.21 (14.06-17.97)	0.113
<b>8-OHDG düzeyi</b> (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25 p – %75 p)	0.64 ± 0.15 0.58 (0.52-0.79)	0.64 ± 0.14 0.66 (0.54-0.76)	0.961	0.74 ± 0.09 0.75 (0.68-0.81)	0.71 ± 0.15 0.69 (0.58-0.83)	0.464

**Tablo 40:** VKİ'ine Göre Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	VKİ<30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar			VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalar		
	TEDAVİ ÖNCESİ N=14	TEDAVİ SONRASI N=12	p	TEDAVİ ÖNCESİ N=20	TEDAVİ SONRASI N=17	p
<b>MDA düzeyi (nmol/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	18.55 ± 30.79 4.91 (4.16-16.18)	23.80 ± 42.23 5.06 (2.52-13.57)	0.846	44.35 ± 62.68 6.40 (3.49-117.86)	11.02 ± 11.38 5.80 (3.42-19.46)	0.28 4
<b>PON aktivitesi (U/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	93.01 ± 48.89 71.78 (63.12-123.76)	81.12 ± 43.46 61.88 (45.79-113.86)	0.080	149.93 ± 86.23 142.94 (72.09-213.79)	135.19 ± 84.05 117.57 (65.59-198.01)	0.05 5
<b>AOPP düzeyi (µmol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	439.94 ± 258.66 407.35 (239.94-695.90)	343.57 ± 179.32 297.35 (190.58-428.00)	0.042	384.11 ± 171.81 340.10 (278.40-496.87)	296.96 ± 181.07 250.26 (173.97-318.32)	0.00 3
<b>Thiol düzeyi (µmol/L)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	241.79 ± 65.48 250.00 (208.84-280.49)	213.69 ± 57.18 195.12 (179.88-256.10)	0.147	199.24 ± 53.77 208.84 (140.24-234.76)	212.34 ± 37.37 207.32 (189.02-239.33)	0.16 3
<b>Süperoksit Dismutaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	46.55 ± 19.45 38.04 (31.72-59.94)	53.85 ± 24.63 49.56 (37.80-65.30)	0.577	38.54 ± 14.58 34.85 (29.33-42.52)	31.32 ± 8.59 32.54 (24.77-37.55)	0.17 4
<b>Ksantin Oksidaz aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	1.83 ± 0.24 1.86 (1.66-1.93)	1.62 ± 0.13 1.64 (1.54-1.71)	0.032	1.81 ± 0.21 1.81(1.65-2.03)	1.54 ± 0.10 1.53 (1.47-1.58)	<0.0 01
<b>ADA aktivitesi (U/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	19.43 ± 4.53 19.24 (14.79-22.61)	21.38 ± 8.00 20.02 (14.65-24.22)	0.375	17.65 ± 5.82 17.14 (12.67-21.05)	16.84 ± 4.02 16.21 (14.06-17.97)	0.73 8
<b>8-OHdG düzeyi (ng/ml)</b> $\bar{X} \pm S.S$ Ort(%25p - %75p)	0.64 ± 0.15 0.58 (0.52-0.79)	0.74 ± 0.09 0.75 (0.68-0.81)	0.042	0.64 ± 0.14 0.66 (0.54-0.76)	0.71 ± 0.15 0.69 (0.58-0.83)	0.06 4





**Tablo 41:** VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyonlar

	VKİ	Hs-CRP	IL6	TNFALF A	Adiponektin	PON	MDA	AOPP	TIOL	SOD	XO	ADA	8OHDG
VKİ	1.000	0.344	0.033	0.137	0.363	0.352	0.110	0.467	-0.152	0.473	<b>0.743**</b>	0.104	-0.165
Hs-CRP		1.000	0.067	0.043	0.234	0.434	0.251	<b>0.761**</b>	0.464	0.258	0.451	-0.165	-0.055
IL6			1.000	0.544	0.527	-0.297	-0.179	-0.088	0.207	0.363	-0.118	0.319	0.632*
TNFALFA				1.000	0.599*	-0.341	-0.267	-0.143	0.251	0.060	0.201	0.390	0.714**
Adiponektin					1.000	0.192	0.198	0.258	0.201	-0.005	-0.105	0.703**	0.522
PON						1.000	0.272	0.159	0.220	0.275	0.382	0.313	-0.264
MDA							1.000	<b>0.558*</b>	0.434	0.050	0.058	-0.058	-0.140
AOPP								1.000	0.482	0.242	0.487	-0.192	-0.192
TIOL									1.000	0.474	0.194	-0.050	-0.008
SOD										1.000	0.000	-0.280	-0.181
XO											1.000	0.267	0.261
ADA												1.000	0.203
8OHDG													1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

\*\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

**Tablo 42:** VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyonlar

	VKİ	Hs-CRP	IL6	TNFALFA	Adiponektin	PON	MDA	AOPP	TIOL	SOD	XO	ADA	8OHDG
VKİ	1.000	<b>0.459*</b>	0.098	0.036	-0.055	0.074	0.116	0.094	0.110	0.177	0.045	0.184	-0.183
Hs-CRP		1.000	0.060	0.101	-0.119	-0.016	-0.135	-0.209	-0.049	0.051	0.092	0.358	0.155
IL6			1.000	<b>0.601**</b>	-0.049	0.224	-0.081	0.140	-0.077	0.155	-0.002	-0.209	0.211
TNFALFA				1.000	0.120	-0.020	0.040	0.277	-0.222	0.174	0.071	-0.101	0.420
Adiponektin					1.000	0.177	0.371	0.366	0.062	0.350	0.370	0.268	0.333
PON						1.000	-0.279	-0.426	-0.011	0.355	-0.008	0.013	0.323
MDA							1.000	<b>0.446*</b>	0.434	-0.045	-0.211	0.161	-0.096
AOPP								1.000	0.059	0.074	0.083	-0.065	-0.059
TIOL									1.000	-0.229	-0.436	0.197	-0.339
SOD										1.000	0.379	0.416	0.536*
XO											1.000	0.028	0.024
ADA												1.000	0.403
8OHDG													1.000

\* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

**\*\* Değiskenler arasındakiiliski 0,01 seviyesinde anlamlı**

## 4. TARTIŞMA

Bir organizmanın metabolik durumu beslenme, enerji harcamaları ve hormonal sinyaller tarafından dengede tutulur. Pankreas, karaciğer ve yağ dokusu gibi organlar bu sinyallere cevap vererek metabolik homeostazisi düzenler (1). Son dönemlerde hayvan çalışmaları ile kemik dokusunun da glukoz ve yağ metabolizmasının endokrin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (48).

Gebeliğin özellikle ikinci yarısında insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, açlık ve öğün sonrası hiperinsülinemi ile karakterize bir diyabete yatkınlık durumu oluşur. Deneysel hayvan çalışmaları gebelikteki hiperinsülineminin; pankreatik beta hücre kitlesi artışı, insülin sentezinin indüksiyonu ve glukozla bağlı insülin salınımında artıştan kaynaklandığını göstermektedir. Gebelikte, adacık işlevlerinde uyuma yönelik bu değişikliklerden sorumlu faktörler tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber laktojenik hormonlar PRL ve plasental laktojenin rolü olduğu düşünülmektedir. Şöyle ki: Gebeliğin orta-geç döneminde annedeki insülin üretiminin artışı ile annenin plazma plasental laktojen ve PRL seviyelerindeki artış eş zamanlı oluşmaktadır. Yine gebelikte adacık hücrelerinde PRL ve plasental laktojen için bağlayıcı bölgelerin sayısı ve pankreasta PRL reseptör mRNA seviyeleri artmaktadır. Son olarak plasental laktojen ve PRL kültür ortamında pankreatik adacık hücrelerinde beta hücre çoğalmasını, insülin üretimini ve glukoz bağımlı insülin salınımını stimüle eder (3).

PRL'inin insülinotrofik etkilerinin glukoz transportu ve/veya glukoz metabolizmasının indüklenmesi ile olduğu öne sürülmüştür. Ortamda glukoz olmasa bile, PRL preproinsülin mRNA'nın ve GLUT 2 mRNA'nın seviyelerinin artmasını sağlar. İnsülin gen ekspresyonu üzerinde PRL'in hem glukozla bağımlı hem de glukozdan bağımsız etkileri olduğu düşünülmektedir (3).

PRL'in insülin sentezi ve salınımı üzerine etkileri kadar insülin direnci oluşturan etkileri de bildirilmektedir. PRL'in kendi reseptörüne bağlanması interferon düzenleyici faktör için gerekli bazı mekanizmaları da başlatır. Bu faktör B ve T lenfositlerin farklılaşması ve olgunlaşmasında önemli rol oynar. Glukokortikoidlerin inflamasyonu baskılama etkisinin tersine PRL'inin stimülatör bir etkisi bulunmaktadır.

İnsülin direncinin inflamasyon ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar sitokinler, çoğunlukla insülin reseptör substratı inaktive ederek, insülin hormon sinyalizasyonunu inhibe ederler. İnsülin sinyalizasyonunun inhibitörlerinin aynı zamanda PRL sinyal yolağı üzerinde de olması ilgi çekicidir (108).

PRL'inin metabolik homeostazda rolü olan yağ dokusunda da reseptörleri vardır. Laktasyondaki farelerin yağ dokusunda uzun PRL-R izoformlarının arttığı gösterilmiştir. PRL adipogenez için gerekli transkripsiyon faktörlerini de artırmaktadır (1). PRL'inin yağ dokusundaki önemli etkilerinden biri de bu dokudan salınan insülin duyarlılığı üzerine etkili olduğu bilinen bir adipokin olan adiponektinin üretimini inhibe etmesidir (56). Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 'ın da adipositlerden salınımı PRL tarafından doza bağımlı bir şekilde baskılanmaktadır (109).

PRL ve yağ-glukoz metabolizması arasında bildirilen çok yönlü ilişkiler ve etkileşimler; hiperprolaktinemili hayvan ve insanlarda da çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Hiperprolaktinematik hastalarda yapılan çalışmalar hiperinsülinemi ve glukoz toleransında azalmayı açığa çıkarmıştır (65,110-112).

Lee ve arkadaşları; osteoblastlardan salınan bir molekül olan osteokalsini kodlayan genleri eksik olan farelerle (osn -/-) doğal tip fareleri karşılaştırmıştır. Osn -/- farelerin visceral yağ miktarının arttığı ve glukoz tolerans bozukluğu, insülin direnci ve insülin salınım bozukluğu olduğunu göstermişlerdir. Bu buluş kemik metabolizması ile glukoz metabolizması arasında bağlantı olduğuna dair çalışmaların öncüsü olmuştur. Aynı çalışmada osn -/- farelerde adiponektin ekspresyonunun ve serum seviyelerinin anlamlı olarak daha az olduğu da bulunmuştur. Diğer adipokinlerde etkilenme olmaması osteokalsinin insülin duyarlılığını adiponektin aracılığı ile düzenlediği sonucuna varılmasına neden olmuştur (48).

Hiperprolaktinematik hastalarda kemik döngüsü üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında hiperprolaktinemiye kontrollerle karşılaştırıldığında serum OC seviyelerinin daha düşük olduğu (72,74) ve tedavi ile PRL seviyelerinin normale dönmesinin ardından artış gösterdiği bildirilmiştir (74). Ancak benzer hasta gruplarında OC seviyelerini yüksek (75), ya da değişmemiş (113) bulan başka çalışmalar da mevcuttur.

Hiperprolaktinemili hastalarda glukoz ve kemik metabolizmasını ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar bulunmasına rağmen, bildiğimiz kadarı ile iki metabolizmayı bir arada değerlendiren bir çalışma yoktur. Çalışmamızda hiperprolaktinematik hastalarda glukoz, yağ ve kemik metabolizmasının bileşenleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda prolaktinomaya bağlı hiperprolaktinemisi olan hastaları tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında PRL seviyesi normalleştikten sonra insülin direnci belirteçleri, insülin direnci ile proinflamatuvar sitokinler, adipokinler ve osteokalsin arasındaki ilişki, açısından inceledik ve yaş, cinsiyet, VKİ leri benzer normal sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırdık. Ayrıca aynı hasta grubunda daha önce hiç çalışılmamış olan oksidatif stres belirteçlerini çalışıp sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Serum PRL seviyelerinin yükselmesinin ağırlık artışı ve obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (69). Prolaktinomali hastaların %10-25'inin kilolu olduğu rapor edilmiştir. Retrospektif bir çalışmada hipofizer adenomu olan hastalarda obezite prevalansı araştırılmış ve makroprolaktinomali hastaların % 25'inin VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. Obezite oranı Cushing hastalığında % 25, akromegalide % 21 olarak bildirilmiştir. Dahası Cushing hastalığı olanların yalnız % 3'ü, akromegalilerin ise yalnız %1,5'i morbid obeziten makroprolaktinomali hastaların hastaların % 6'sında VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> den fazladır (5). Prolaktinomalar ile ilişkili ağırlık artışının erkeklerde ve tümör boyutu büyük olanlarda daha ciddi olduğu da bildirilmektedir (4,58).

Çalışmamızdaki 10'u erkek, 24'ü kadın olan 34 hastanın 19'unda makroadenom mevcuttu. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olacak şekilde PRL seviyeleri erkek hastalarda çok daha yüksekti, erkek hastalar daha yaşlı idi. Ancak daha önceki çalışmaların verilerinin aksine kadın hastaların ortalama VKİ (33,02±6,89 kg/m<sup>2</sup>) erkek hastaların VKİ'inden (30,62±4,78 kg/m<sup>2</sup>) yüksekti. Bu sonuç kültürel durum, yeme ve hayat tarzı alışkanlıklarındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Cinsiyet ayrımı yapılmadan değerlendirildiğinde literatürle uyumlu bir şekilde hastaların 17'sinde (%50) VKİ'nin 30-40 kg/m<sup>2</sup> arasında; 5'inde (%15) 40 kg/m<sup>2</sup>'in üzerinde olduğu görüldü. Makroadenomlu olan 19 hastanın ise 7'sinde (% 37) VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> arasında; 3 tanesinde (%16) 40 kg/m<sup>2</sup>'in üzerinde idi.

Hiperprolaktinemide ağırlık artışı olduğunun bilinmesine karşın serum PRL seviyeleri ile vücut ağırlığı arasında net bir korelasyon bulunmamaktadır (69). Çalışmamızda da PRL ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve VYY arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Schmid ve arkadaşları, makroprolaktinomali hastaların cerrahi ve radyoterapi ile PRL seviyeleri kontrol altına alırsa dahi ağırlık kaybı olmadığını, buna karşın bromokriptin veya kabergolin alan hastalarda kilo kaybı olduğunu bildirmektedirler (5). Aynı sav Doknic ve Greenman tarafından da desteklenmektedir. Doknic hiperprolaktineminin; lipogenezi artırmak yolu ile, santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusu azaltarak ya da hipotalamusun dopaminerjik tonusu düzenleyen sirkadiyen nöroendokrin aktivitelerini kesintiye uğratmak yoluyla yağlanmaya neden olabileceğini öne sürmektedir. Yazarlar prolaktinomali erkek hastalarda PRL seviyelerinde 100 kat kadar düşüş olmasına rağmen, VKİ'nin 30'dan 26'ya gerilemesi; kadın hastalarda ise PRL seviyeleri 25 kat azalırken VKİ 'inin aynı kalması nedeniyle PRL ile ağırlık artışı ya da azalması arasında zayıf bir ilişki olduğunu belirtmektedirler (58).

Herhangi bir hastalığı olmayan obez farelere 18 haftalık Bromokriptin tedavisi verildiğinde vücut ağırlığında azalma, vücut yağında kayıp ve glukoz toleransında iyileşme olduğu bildirilmiştir (114). Kok ve arkadaşları 18 sağlıklı obez kadını (VKİ 33,2±0,6 kg/m<sup>2</sup>) menstruel sikluslarının folliküler fazında 2 kez değerlendirmişler. İlk gelişlerinde 8 gün boyunca plasebo, ikinci gelişlerinde 8 gün boyunca bromokriptin alan deneklerden kan glukoz, insülin, plazma serbest yağ asiti, ve trigliserid ölçümleri yapılmış. Bromokriptin verildiğinde 24 saatlik ortalama kan glukoz ve insülin seviyeleri düşerken, serbest yağ asitleri artmış ve bulgular lipolizin indüklendiğini düşündürmüştür (115). Yine obez olmayan prolaktinomali kadınlarda vücut yağ oranlarının kontrollerle benzer olduğu bulunmuş. Vücut yağ içeriğinin düşük olması yeterli dopamin agonistik tedavi ile sağlanan düzenli dopamin reseptör tip 2 aktivasyonuna bağlanmıştır (116).

İzlediğimiz hastaların serum PRL seviyeleri normale düştükten sonra VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranları ve vücut yağ yüzdelerinde (sırasıyla p=0,014; p=0,040; p=0,045; p=0,035) anlamlı azalmalar tesbit ettik. Hastalarımızın cerrahi sonrası PRL seviyeleri normale dönen 2 tanesi dışında tamamı dopamin agonisti ile tedavi ediliyordu. Yaşam tarzı değişikliği konusunda herhangi bir telkinde bulunulmayan ve diyet/egzersiz alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik de yapmayan hastaların bu parametrelerinde izlenen iyileşmeler, aldıkları tedavi ile ilişkili görünmektedir.

Hiperprolaktinemili hastalar, tedavi öncesinde VKİ'leri benzer sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, hiperprolaktineminin insülin direnci ile birlikteliğine işaret



edebilir ancak PRL seviyeleri ile HOMA değerleri arasında korelasyon olmaması doğrudan bir neden sonuç ilişkisinin de olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Tedavi sonrasında HOMA-IR değerleri azalmakla birlikte tedavi öncesinde ve sonrası arasında istatistiksel anlamlılık oluşmadı. Kadın hastalarda ve VKİ yüksek hastalarda HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olması ağırlık artışının bu hastalarda izlenen insülin direncine katkısı olabileceğini düşündürdü. Ayrıca takip süresinin daha uzun olması durumunda HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olabileceği ileri sürülebilir.

Yavuz ve arkadaşları 16 hiperprolaktinematik premenapozal kadını değerlendirdikleri çalışmalarında insülin duyarlılığı için insülin duyarlılık indeksinden (ISI), insülin direnci için ise HOMA-IR indeksinden yararlanmışlar. VKİ'leri benzer sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında ISI değerlerinin hastalarda daha düşük, HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bromokriptin ile tedavi edilen hastalarda insülin duyarlılığının iyileştiğini ve kontrol grubunun değerlerine benzer hale geldiğini bildirmişlerdir (117).

Benzer bir çalışmada Tuzcu ve arkadaşları insülin duyarlılığını belirlemek için öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğini kullanmışlar ve 16 hiperprolaktinematik hasta yaş ve VKİ benzer kontrollerle karşılaştırılmış; hastaların insülin duyarlılıkları düşük, HOMA değerleri anlamlı yüksek olarak rapor edilmiştir (66).

Bu çalışmalarda VKİ'lerinin çalışmamızdaki hastalarinkinden çok düşük olduğu dikkat çekmektedir. Yavuz'un çalışmasındaki ortalama VKİ tedavi öncesi  $26,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ; tedavi sonrası  $25,0 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Tuzcu'nun çalışmasında da ortalama VKİ  $24,43 \pm 3,23 \text{ kg/m}^2$ 'dir, bu çalışmada araştırmacılar tedavi sonrası değerlendirme yapmamışlardır. Hastaların randomize seçilip seçilmediği, VKİ'ne göre bir seçim yapıp yapılmadığı belirtilmemiştir. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar obez olan hastalarda HOMA-IR değerleri daha yüksek olmakla beraber hiperprolaktinemide adı geçen yazarların bildirdikleri derecede insülin direnci bulunmadığını düşündürmektedir.

Bulgularımızla uyumlu şekilde yakın dönemde Berinder ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında 14 hiperprolaktinematik hastada tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmaya katıldıktan sonra Tip 2 DM tanısı konan bir erkek hastada ise kan şekeri düşürücü tedavi verilmemesine karşın açlık glukoz ve A1C değerlerinde ciddi iyileşmeler tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar klemp testini kabul eden 6 hastada dopamin agonisti tedavisi ile PRL'inin normalleştirilmesini takiben insülin duyarlılığında iyileşme olduğunu da bulmuştur. PRL seviyelerindeki azalma yüzdesi ve bromokriptin dozu ile insülin duyarlılığındaki artış yüzdesi korele bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmada kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ 'leri arasında fark yokken erkeklerde VKİ 'leri azalmıştır. Sağlıklı kontrol grubu bulunmayan çalışmada insülin

duyarlılığının iyileştiği bildirilen hastaların ya da kan şekeri iyileşen hastanın ve VKİ leri açısından bir değerlendirme bulunmamaktadır (118).

Yine benzer amaçlarla planladıkları çalışmalarında Serri ve arkadaşları da hiperprolaktinemik hastaların serum insülin, HOMA-IR seviyelerini normal kontrollerden yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak yaş ve VKİ ile birlikte kontrol edildiğinde. HOMA-IR değerleri obez hastalarda obez olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır, yazarlar VKİ'inin hiperprolaktinemik hastalarda HOMA-IR için tek prediktör olduğunu belirtmişlerdir (6).

Kemik ve glukoz metabolizmaları arasında bir ilişki olduğu son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Tip 1 DM'ta kemik kitlesinde azalma olduğu bildirilmiştir (119). PPAR-γ agonisti rosiglitazonun postmenapozal kadınlarda kemik oluşumunu ve kemik mineral yoğunluğunu azalttığı rapor edilmiştir (120). Ancak osteoblastlardan salgılanan osteokalsinin farelerde kan glukoz seviyeleri ve yağ depolanmasını düzenlediğinin bildirilmesi(48) ile iki metabolizma arasındaki ilişki daha da ilgi çekici bir hal almıştır.

Serum OC konsantrasyonları ile dismetabolik fenotip belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 65 yaş ve üzerindeki 380 yetişkin değerlendirilmiştir. Serum OC ve idrarda N-telopeptit bakılmış, serum OC konsantrasyonlarının açlık plazma glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, hsCRP, IL-6, VKİ ve vücut yağı ile zıt ilişkili olduğu bulunmuştur. Kemik döngüsünün diğer bir ürünü N-telopeptit ise bu metabolik fenotip belirteçlerinden hiçbirisi ile ilintili bulunmamıştır (54). Gene postmenapozal kadınlarda OC ve glukoz metabolizması araştırıldığında OC seviyelerinin Tip 2 DM'u olan hastalarda normal glukoz ve bozulmuş açlık glukozu olan gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. OC'in en yüksek olduğu çeyrekteki bireylerin açlık glukoz ve HbA1C seviyeleri de OC'in en düşük olduğu çeyretekilere göre çok daha düşük saptanmıştır. Serum OC'nin glukoz ve HbA1C ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir (49).

Osteokalsinin yağ hücrelerine uygulandığında adiponektinin açığa çıkmasına neden olduğunun bulunması, bu adipokinin OC'in glukoz metabolizmasındaki etkilerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (121).

Kanazawa ve arkadaşları Tip 2 DM'u olan 179 erkek ve 149 postmenapozal kadını çalışmalarına dahil etmiş; glukoz metabolizmasını ve aterosklerotik parametrelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçları hem kadın hem erkeklerde OC ile açlık plazma glukozu ve HbA1C ile arasında negatif korelasyon olduğunu açığa çıkarmıştır. Postmenapozal kadınlarda OC ve total adiponektin seviyeleri birbirleri ile ilişkili bulunmuştur (122).

Daha önceki çalışmalarda hiperprolaktinemili hastalarda OC seviyelerinde düşüşler ve tedavi sonrasında artışlar olduğu bildirilmiştir (7,72). Çalışmamızda erkek, kadın fark etmeksizin hastalarla sağlıklı gönüllülerin OC seviyelerinin benzer olduğunu tesbit ettik. Tedavi sonrasında OC seviyeleri yükseldi. Temel amaçlarımızdan biri hiperprolaktinematik hastalarda daha önce hiç araştırılmamış olan OC ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi belirlemektir. İstatistiksel değerlendirme bu hasta grubunda OC seviyeleri ile insülin direnci belirteçlerinden olan HOMA-IR, AUC glu, AUC ins ve lipid parametreleri ya da VYY arasında bir korelasyon olmadığını gösterdi.

Serum adiponektin seviyeleri HOMA-IR ve AUCins seviyeleri ile zıt yönde bağlantılı bulunmakla beraber, tedavi öncesi ve sonrası hasta ve sağlıklı gönüllü grupları arasında, kadın erkek hasta grupları arasında, ya da obez ve obez olmayan hasta grupları arasında herhangi bir fark saptanmadı.

İnflamasyon ve inflamatuvar sitokinler insülin direnci ve Tip 2 DM gelişiminde önemli katkısı olan faktörler olarak suçlanmaktadır (43,44). Her ne kadar nedensel bir ilişki saptanamamış olsa da inflamatuvar cevabın nonspesifik belirteci olan CRP sıklıkla Tip 2 DM ile ilişkilendirilmektedir (45). Adipositlerden salınan adiponektinin anti-inflamatuvar, antidiyabetik ve antiaterojenik özellikleri olduğu bildirilmektedir. Bu özelliklerin en azından bir kısmının dolaşımdaki CRP ve inflamatuvar cevabın baskılanması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (123). Dolaşımdaki adiponektin ile insülin duyarlılığının doğru; adipositenin ise ters orantılı olduğu (124) ve adiponektin düşüklüğünün sağlıklı bireylerde Tip 2 DM gelişimini öngörebileceği bildirilmektedir (125). Prolaktinin IL-6 (109) ve adiponektin (56) salgılanmalarını baskıladığı bildirilmektedir.

CRP'nin ana kaynağı karaciğerdir, ancak insanda subkutanöz yağ dokusunda CRP mRNA olduğu bulunmuştur (123). Hepatik CRP üretiminin başta gelen uyarıcısı olan IL-6'nın da dolaşımdaki miktarlarının %25'i yağ dokusundan kaynaklanmaktadır (126). Hastalarımızda diğer parametrelerde anlamlı değişiklikler saptamazken obez olanlarda olmayanlara göre CRP değerlerini tedavi öncesinde (sırasıyla  $6,83 \pm 4,53$ ;  $4,09 \pm 2,18$ ;  $p=0,076$ ) yüksek bulduk. Bu fark tedavi sonrasında daha da belirginleşti ( obezlerde  $5,49 \pm 2,72$ ; obez olmayanlarda  $3,47 \pm 0,44$ ;  $p=0,014$ ).

Çalışmamızda VKİ'ine göre herhangi bir ayırım yapmadan tüm hastalarda tedavi öncesinde CRP; VKİ ve VYY ile korelasyon göstermektedir. Ancak hastalar VKİ'lerine göre ayrıldıklarında VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olan hastalarda CRP'nin herhangi bir parametre ile korelasyonunun olmadığı izlenmektedir. VKİ  $>30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda ise CRP ; VKİ ve VYY ile kuvvetli korelasyon sergilemektedir. Aynı gruplara tedavi sonrasında bakıldığında obez olmayanlarda yine korelasyon olmadığı buna karşın obezlerde kuvveti azalmakla

birlikte korelasyonun devam ettiği izlenmektedir. Kuvvetin azalması hastaların ağırlık kaybı ile ilişkili olabilir. VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastaların tedavi öncesinde CRP'leri VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> olanlarınkinden yüksektir (p=0,076); bu yükseklik tedavi sonrasında istatistiksel olarak da anlamlı bir duruma gelmekte fark belirginleşmektedir (p=0,014). Bu durum hastalardaki düşük dereceli inflamasyonun hiperprolaktinemiden ziyade obeziteye ikincil geliştiği şeklinde yorumlanabilir. Obez hastalarda tedavi sonrasında anlamlı seviyede ağırlık kaybı izlenirken, obez olmayanlarda aynı derecede ağırlık kaybının olmaması da bu görüşü destekler niteliktedir.

Serri çalışmasında hsCRP'nin obez olmayan hiperprolaktinematik hastalarda sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu, HOMA-IR ve TNF- $\alpha$ 'nın ise benzer olduğunu bildirmektedir. Hiperprolaktineminin obesiteden bağımsız olarak düşük dereceli inflamasyon ile birlikteliğini savunmaktadır. Ancak bizim bulgularımız tersine hs-CRP ile PRL arasında bir korelasyon olmadığına işaret etmektedir.

Obezitenin, düşük dereceli inflamasyon ile birlikteliği iyi bilinmektedir. Hem orta yaşlı ve yaşlı bireylerde VKİ ile CRP konsantrasyonları arasında pozitif yönde ilişki olduğu (127), hem de herhangi bir inflamatuvar ek hastalığı olmayan genç bireylerden kilolu-obez olanların hsCRP seviyelerinin normal kilolu olan yaşlılarından daha yüksek olduğu bulunmuştur (128).

Obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon durumu, İD ve Tip 2 DM gelişimindeki rolü nedeniyle önem kazanmaktadır. Obezite ile ilişkili İD gelişiminde rolü olan proinflamatuvar sitokinlerden biri de TNF- $\alpha$ 'dır (129). Bu sitokin olgun adipositler ve makrofajlardan üretilip salınmaktadır (130). Obez bireylerde TNF- $\alpha$  konsantrasyonları artar ve kilo kaybının ardından düşer (131).TNF- $\alpha$  'nın insülin sinyal kaskadının aktifleşmesini azalttığı ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri ile periferik İD gelişiminde katkısı olduğu bildirilmektedir (129). TNF- $\alpha$  'nın plasentadan üretilip salındığının bulunması gebelikteki İD'nde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (132). Kirwan ve arkadaşları gebeliğin geç dönemlerinde İD'in yağ dokusundan bağımsız olarak dolaşımdaki TNF- $\alpha$  değişiklikleri ile birliktelik gösterdiğini bulmuşlardır (67).

Biz de patolojik hiperprolaktinemideki insülin direnci ile ilişkisini araştırmak amacıyla PRL seviyeleri yüksekken ve normaleştikten sonra TNF- $\alpha$  seviyelerini ölçtük. PRL ve TNF- $\alpha$  arasında herhangi bir korelasyon yoktu. TNF- $\alpha$  seviyeleri tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı olarak sağlıklı gönüllülerden yüksekti, tedavi ile değerlerde iyileşme izlendi ve sağlıklı gönüllüler ile benzer hale geldi. Obez olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında TNF- $\alpha$  için fark yokken obez olanlarda tedavi ile anlamlı düşüş olması yağ dokusu artışının katkısı olduğuna işaret edebilir. Ancak tedavi öncesinde TNF- $\alpha$  seviyelerinin sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olması hiperprolaktinematik hastalarda bu sitokinin yüksekliğinin

tek nedeninin VKİ'indeki artışlar olmadığını düşündürmektedir. Sonuçta sağlıklı gönüllülerin VKİ'leri tedavi öncesindeki hastalarla benzerdi.

TNF- $\alpha$ 'nın yağ hücrelerinde katabolik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun attığı izlenmiştir. Obez ratlarda TNF- $\alpha$ 'nın nötralize edilmesi insüline cevaben periferel glukoz alımında anlamlı artışlarla sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar TNF- $\alpha$ 'nın obesitede ve sıklıkla obesiteye eşlik eden insülin direnci ve diyabette rolü olduğunun ileri sürülmesine yol açmıştır (133). TNF- $\alpha$  eksik obez farelerin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin azaldığı ve obezitenin kas- yağ dokularında insülin reseptör sinyalizasyonunda neden olduğu zararlı etkilere karşı korundukları gözlenmiştir (37). Kern ve arkadaşları diyabeti olmayan 50 zayıf ve obez bireyi karşılaştırmışlar ve yağ dokusundan TNF- $\alpha$  salınımının obezlerde 7,5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. TNF- $\alpha$  salınımı insülin duyarlılığı ile zıt ilişkili saptanmıştır. Ancak plazma TNF- $\alpha$  ve VKİ arasında bir ilişki bulamamışlardır (134). Yine Jellema ve arkadaşları obez bireylerde kilo kaybı sonrasında IL-6, CRP seviyelerinin azaldığını ancak TNF- $\alpha$  seviyelerinin değişmediğini bildirmişlerdir (38). Hivert ve arkadaşları 2356 bireyde insülin direncini HOMA-IR ile ölçmüşler; İD prevalansının TNF- $\alpha$  artışı ile birliktelik gösterdiğini rapor etmişlerdir. VKİ'ine göre değerlendirildiğinde de sonuçlar değişmemiştir. Yazarlar TNF- $\alpha$ 'nın İD ile ilişkisine dikkat çekmişlerdir (135).

Çalışmamızda TNF- $\alpha$  seviyelerinde izlenen azalmalarda hastaların hipogonadizminin düzelmesinin de katkısı olabilir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada hipogonad hastalara testosteron ve plasebo verilmiş, plasebo ile karşılaştırıldığında testosteron tedavisinin TNF- $\alpha$  seviyelerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Yine testosteron tedavisi ile total kolesterolde de anlamlı azalmalar izlenmiştir (136). Kalinchenko ve arkadaşları ise hipogonad 184 erkekte TNF- $\alpha$  ve IL-6'yı da içeren adipokinler ve glukoz-lipid düzeyleri üzerine testosteron ve plasebo etkilerini değerlendirmişlerdir. Otuz hafta sonunda serum glukoz veya lipid profilinde bir değişiklik izlenmemişlerdir. Tedavi ile TNF- $\alpha$  seviyeleri düşerken IL-6'da anlamlı değişiklik olmamıştır (137). İdyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların periferel kan mononükleer hücrelerinde TNF- $\alpha$  üretimine bakılmış ve gonadotropin tedavisinin TNF- $\alpha$ 'yı azalttığı tesbit edilmiştir (138).

Çalışmamızda obezite ile ilişkili insülin direncinde suçlanan sitokinlerden IL-6 da değerlendirildi. Bu sitokin de plazma konsantrasyonlarının obesitede arttığı ve yüksek IL-6 seviyeleri ile İD ve Tip 2 DM arasında birliktelik olduğu bilinmektedir (139). Sonuçlarımız Serri'nin bildirdiğinin aksine hasta IL-6 seviyelerinin tedavi öncesinde kontrollerden yüksek olduğunu tedavi ile azalıp sağlıklı gönüllülerinkine benzer hale geldiğini açığa çıkardı. Hem obez hem de obez olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılıklar

izlenirken yalnız obezlerde TNF- $\alpha$  ile IL-6 arasında korelasyon mevcuttu. PRL ile IL-6 korelasyonu ise hiçbir koşulda izlenmedi.

Son dönemlerde hipogonadizm ile hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, protrombotik profil, proinflamatuvar durum ve koroner arter hastalığının birlikteliği çalışmalarla kanıtlanmıştır (140-142). Hipogonadizmin obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ve proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisinin olduğu bildirilmektedir. Yalamas ve arkadaşları idyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi olan genç sağlıklı erkeklerde seks steroid replasmanını kestikten 2 hafta sonra hastaların VKİ değişmediği halde HOMA-IR değerlerinin ve IL-6 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (143).

Mevcut çalışmadaki amaçlarımızdan biri de hiperprolaktinemili hastaların lipid profilini değerlendirmektir. Tedavi öncesinde hastalar ve sağlıklı gönüllülerin lipid parametrelerinin benzer olduğunu saptadık. Hastaların trigliserid seviyeleri ile Bel/kalça oranları arasında olumlu bir korelasyon vardı (0,05 seviyesinde). Tedavi sonrasında hastaların total kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş oldu ( $p=0,039$ ). Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da tedavi öncesi ve sonrasında lipid değerlerinde farklılık bulunmamıştır (6,66). Berinder ise total kolesterol ve LDL-K seviyelerinde tedavi sonrası anlamlı azalmalar bildirmiştir (118). Çalışmamızda total kolesterol seviyelerinin azalması ağırlık kaybına ya da hipogonadizmin düzelmesine ikincil olabilir. Obezitede plazma lipid ve lipoprotein seviyelerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Obezite dislipidemisi genellikle düşük plazma HDL-K, yüksek trigliserid ve küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-K seviyeleri ile karakterizedir (144). Lipid seviyelerinin bel çevresi, bel kalça oranı gibi obezite ölçütleri ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (145). Hastalarımızda trigliserid seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler oldu; VKİ'ndeki azalmalara paralel olarak yeterli bir takip süresi sonunda anlamlı düşüşler olacağını da düşünmekteyiz.

Prolaktinin insülin salınımı ya da insülin direnci üzerine otokrin/parakrin etkileri in vitro koşullarda gösterilmiş olmakla beraber mevcut çalışmanın bulguları patolojik hiperprolaktinemide PRL ile glukoz-yağ metabolizması arasında doğrudan bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır. PRL ile insülin direnci arasında neden sonuç ilişkisi olmadığı; fakat hiperprolaktinemiye eşlik eden santral dopaminerjik tonusun azalmasının ya da hipogonadizmin obeziteye yol açarak veya doğrudan insülin direncine zemin hazırlayabileceği sonucuna varılabilir. Tedavi sonrasında insülin direncinde izlenen nisbi iyileşme PRL seviyelerinde düşmeden ziyade Dopamin 2 reseptör stimülasyonuna veya hipogonadizmin düzelmesine bağlanabilir. Her ne kadar hastalarımızda hipogonadizmin laboratuvar bulgularını sistematik bir şekilde değerlendirmediysek de klinik olarak hastaların tamamı tedavi sonrasında (erkek hastalar erektil disfonksiyonlarında iyileşmeler; kadınlar

menstruel siklusun normale dönüşü şeklinde) gonad fonksiyonlarında düzelme bildirdiler. Çalışmamızın süresi metabolik parametrelerin iyileşmesi için yeterli bir süre olmayabilir. Prolaktin seviyelerinin normalleşmesinden en az 3 ay sonra ölçümleri tekrarladık, ancak hastaların ikinci kontrollerinin yapılmasında kilo kayıpları ya da seks steroidlerinin normale dönmesi gözlemlenmedi. Tedavi sonrasında HOMA-IR değerlerinde ya da lipid parametrelerinde tedavi öncesine göre iyileşme eğiliminin olup istatistiksel anlamlılık oluşmaması sürenin yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Serbest oksijen radikalleri tüm biyolojik sistemlerde üretilen, oksijen metabolizmasının yaygın olarak bulunan, reaktivitesi yüksek ancak kısa ömürlü ürünlerdir. Vasküler biyolojide önemli rolleri vardır. Oksidatif stres, diğer bir tanımla SOR-antioksidan dengesizliği; SOR'lerinin net miktarı antioksidan kapasiteyi aştığında ortaya çıkar. Başka bir deyişle SOR üretiminde genel bir artış, antioksidan sistemlerin baskılanması ya da her iki mekanizmanın birden varlığında ortaya çıkabilir (146). Doğal antioksidan sistemler birçok antioksidan enzimler ve endojen üretilen ya da diyetle alınan antioksidan bileşiklerden oluşur. Bunlar SOR ile reaksiyona girer ve onları inaktive ederler. Başlıca antioksidan enzimlerden biri SOD'dır (146).

Aerobik organizmalarda en çok üretilen SOR  $O_2$ 'dir, yüksek reaktivitede sitotoksik bir ajandır (147). Eğer selüler antioksidan sistemler SOR'ini inaktive etmezlerse selüler makromoleküller ile reaksiyona girebilir ve lipid peroksidasyonu sürecini artırabilir, DNA hasarına neden olabilir ve/veya protein ve nükleik asit modifikasyonlarına yol açabilir (148).

SOR saldırısının oksidlenmiş veya nitratlanmış ürünlerinin biyolojik aktiviteleri daha düşüktür, yine de metabolik düzensizliğe, hücre sinyalizasyonu ve diğer selüler işlevlerde değişikliklere sebep olur (149). Bu değişikliklerin ateroskleroz ve inflamasyonu da içeren çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (150). Oksidatif stresin insanlarda adiposite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (151). Armutçu ve arkadaşları metabolik sendromlu bireylerde serum vitamin C ve  $\alpha$  tokoferol konsantrasyonları ve SOD aktivitesinin azalması sonucu antioksidan korumanın azaldığını bildirmişlerdir. Lipid peroksidasyonunun artış göstergesi olarak MDA seviyeleri yüksek saptanmıştır. Yine protein karbonelleri ve XO aktivitesinin arttığı görülmüştür (152). Total vücut yağı ve bel çevresinin de oksidatif stres aracılı endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (153).

Literatürde hiperprolaktinemili hastaların oksidatif stres açısından değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda obesite ve insülin direnci ile birlikteliği bilinen hiperprolaktinemide oksidatif stresin başlıca belirteçlerini araştırmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için lipid oksidanı MDA düzeylerini, lipid antioksidanı PON aktivitesini; protein oksidasyonunu değerlendirmek için protein oksidanı AOPP ve antioksidanı Thiol seviyelerini; DNA hasarı için 8-OHdG düzeylerini; T-

lenfosit aktivasyonu için ADA aktivitesini ve genel oksidan olarak XO aktivitesini, genel antioksidan olarak da SOD aktivitesini ölçtük.

Tedavi öncesinde ve sonrasında hastalar ile sağlıklı gönüllülerin AOPP ve Thiol düzeyleri karşılaştırıldığında; AOPP düzeylerinin hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu ( $p=0,003$ ), tedavi sonrasında ise azaldığı ( $p=0,002$ ) ve sağlıklı gönüllülere yaklaştığı ( $p=0,314$ ) izlendi. Thiol seviyeleri de tedavi öncesinde sağlıklılardan yüksekti ( $p=0,016$ ). Tedavi sonrasında da yükseklik devam etti. Bu sonuçlar hiperprolaktinematik hastalarda protein oksidasyonu olduğunu ve antioksidan özellikteki Thiol seviyelerinin bu duruma cevaben arttığını düşündürmektedir. Tedavi öncesinde AOPP'nin total kolesterol ve açlık glukozu ile korele olması; yine Thiol seviyelerinin AOPP seviyeleri ile korelasyon göstermesi de bu savı desteklemektedir.

Obez çocuklarda protein oksidasyon durumunun değerlendirildiği bir çalışmada 54 ciddi obez çocuk ve 44 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır. AOPP seviyeleri yüksek olan grupta dislipidemi ve insülin direnci anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Üçten fazla metabolik risk faktörü olan çocuklarda en yüksek AOPP seviyeleri tesbit edilmiştir. Yazarlar lipidden arındırılmış plazmada AOPP seviyelerinin ölçülmesinin obez çocuklarda kardiyovasküler riskin belirlenmesinde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (154). Yetişkinlerde de benzer şekilde AOPP düzeylerinin metabolik sendromun risk faktörlerinin bağımsız bir belirteci olabileceği iddia edilmektedir (155). Tip 2 DM'lu hastalarda oksidatif/antioksidatif sistemin incelendiği bir başka çalışmada da birçok oksidatif protein hasarı belirteci arasından AOPP'nin en yararlı belirteç olduğu belirtilmiştir. AOPP konsantrasyonları makroanjyopatisi olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca yağ kitlesi arttıkça AOPP'nin progresif olarak arttığı gözlenmiştir (156).

Çalışmamızda obez hastalar ve obez olmayanlar karşılaştırıldığında AOPP düzeylerinin farklı olmadığı görüldü. AOPP düzeylerinin VKİ ile korelasyonunun olmaması da hiperprolaktinematik hastalardaki protein oksidasyonunun obezite ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

AOPP düzeyleri çok güçlü olmasa da açlık glukozu ile pozitif yönde bir korelasyon sergiliyordu. Tip 1 ve Tip 2 DM'ta olduğu gibi yüksek seviyelerdeki glukozun enzimatik olmayan protein glukolizasyonuna girdiği ve mitokondriyal oksidatif olayları artırdığı bilinmektedir (157). Hiperglisemi sorbitol yolağını aktive ederek, ileri glikolizasyon ürünlerini artırarak, protein C izoformlarını aktive ederek ve heksosamid yolağının akışını sağlayarak mitokondriyal elektron transport zincirinden serbest radikal oluşumuna doğrudan katılır (158,159).



Hiperprolaktinematik hastalarda da glukoz yüksekliğinin protein oksidasyonuna bir miktar katkısı olabilir ancak hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kan şekerlerinde anlamlı farklılıklar olmaması bu ihtimali zayıflatmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların MDA düzeylerini ölçerek lipid peroksidasyonunu değerlendirdik. Sonuçlar bu hasta grubunda lipid peroksidasyonunda etkilenme olmadığına işaret etti. Aynı şekilde genel antioksidan olan SOD'ın seviyelerinde de değişiklik gözlenmedi. Buna karşın özellikle LDL kolesterol oksidasyonuna karşı antioksidan özellikleri olduğu bilinen PON aktivitesi (160), hastalarda tedavi öncesinde sağlıklı gönüllüler ile benzerken tedavi sonrasında anlamlı oranda düşüş gösterdi ( $p=0,008$ ). PON aktivitesi ile değerlendirdiğimiz parametrelerden hiçbirisi arasında korelasyon saptanmadı.

Hwang ve arkadaşları düşük doz testosteron (100 nmol/L) tedavisinin leydig hücrelerinde koruyucu etkileri olduğunu ancak 500 nmol/L üzerindeki dozların sitotoksik olduğunu bulmuşlardır (160). Liu ve arkadaşları androjenlerin sistemik oksidatif stres oluşturup oluşturmadığını araştırmak amacıyla normal dişi fareler ve testiküler feminizasyonu-androjen direnci olan fareleri karşılaştırmıştır. Normal dişi farelerde testosteron ve dehidrotosteronun sistemik oksidatif stresi uyardığı ancak androjen reseptör direnci olanların korunduğunu göstermişlerdir (161).

Gonzalez ve arkadaşları polikistik over sendromu (PCOS) olan hastalarda hipergliseminin SOR'ünün üretimini artırdığını öne sürmüşlerdir. Bu artışın obeziteden bağımsız olduğu ve SOR üretiminin AUCglukoz ile testosteron ve androstenodionun plazma seviyeleri ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca SOR'ünün mononükleer hücrelerden TNF- $\alpha$  salınımını artırdığını; bu artışın polikistik overde inflamatuvar bir durum oluşturarak ovaryan androjen üretimini stimüle edebileceği şeklinde görüş bildirmektedirler. Bu yorum yalnız androjen artışı ile SOR arasındaki korelasyona dayandırılmaktadır. Ancak androjen artışının mı oksidatif stres oluşturduğu; yoksa oksidatif stresin mi androjen artışına neden olduğu konusunda net bir değerlendirmeleri bulunmamaktadır (162).

Çalışmamızda izlenen PON aktivitesi düşüşü hiperprolaktineminin neden olduğu hipogonadizmin düzelmesi sürecinde etkisi artan androjenlere bağlı olabilir. Oksidan-antioksidan sistemler arasında yeni bir denge kurulması aşamasında azalan aktivitenin denge oluştuktan sonra tedavi öncesine göre daha normale döneceğini düşünmekteyiz. Bu yorumun doğrulanması için bu hasta grubunda doğrudan androjen seviyeleri ile PON aktivitesini inceleyen çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

DNA'daki kalıcı oksitlenmiş baz lezyonlarının mutasyonla sonuçlandığı bilinmektedir. Bu nedenle lezyon oluşumunun önlenmesi, şayet hasar oluşursa hızlı bir şekilde ortadan

kaldırılması için pek çok sistem koordineli çalışmaktadır. DNA mutasyonları karsinogenezdeki esas basamaktır ve birçok tümörde oksidatif DNA mutasyonları bildirilmiştir. Bu durum bu tip hasarların kanser etyolojisinde önemli olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir (163). Oksidatif mekanizmaların karsinogenezin başlangıç, promosyon, ve malign dönüşüm safhalarında potansiyel bir rolü olduğu gösterilmiştir. Toplam kanser riskinin 40'lı yaşlarda artması ve DNA hasarı birikimi ile ilişkili olması kanserde oksidatif stresin araştırılmasına yol açmıştır. 8 OHdG oksidatif stresin tanınan bir biyomarkırı olup memeli hücrelerinde potansiyel mutajenite ile birlikteliği de bilinmektedir (164).

PRL'inin insan tümörogenezindeki rolü uzun zamandır gündemdedir. Dolaşımdaki PRL yüksekliğinin hayvan modellerinde meme kanserini tetiklediğine dair kanıtlar varsa da insanlardaki çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Ancak son 20 yıldır tümör gelişimi üzerine PRL etkilerine dair yeni mekanizmalar keşfedilmiştir. Lokal olarak üretilen PRL'in otokrin/parakrin mekanizmalar ile işlev gördüğü bulunmuştur. Genetiği değiştirilmiş fare modellerinde lokal PRL'in prostat ve meme bezinde tümörojenik potansiyeli olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca meme kanserli hastalarda PRL reseptörünün bir varyantının tanımlanması ile devamlı PRL sinyalizasyonunun meme tümörogenezine katkıda bulunabileceği fikri ortaya atılmıştır (165).

Literatürde patolojik hiperprolaktinemi ile oksidatif DNA hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde bilinen malign bir hastalık yoktu. Hiperprolaktinematik dönemde hastaların 8-OHdG düzeyleri sağlıklı gönüllülerinki ile benzerdi ( $p=0,185$ ). Tedavi sonrasında ise yine sağlıklı gönüllülerle benzerlik göstermesine ( $p=0,526$ ) karşın tedavi öncesine göre 8-OHdG seviyelerinde artış gözlemlendi ( $p=0,004$ ). 8-OHdG seviyeleri ile PRL arasında herhangi bir korelasyon olmaması bir neden-sonuç ilişkisi olmadığı kanaatini doğurmaktadır. Hiperprolaktinemiye ikincil hipogonadizmin tedavi ile düzelmesinin ardından artan seks steroidlerinin bu artışa neden olup olmayacağı da androjen ve östrojenlerin hormon bağımlı tümörlerle ilişkisi düşünüldüğünde spekülasyon kalmaktadır.

8-OHdG seviyeleri ile inflamatuvar sitokinlerden IL-6 arasında orta kuvvette TNF- $\alpha$  ile güçlü bir korelasyon saptandı. İnflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (166). İnflamatuvar cevap aktive lökositlerin toplanmasına ve sonuçta süperoksit ve hidrojen peroksit gibi SOR'inin yüksek oranlarda açığa çıkmasına neden olur, bunu DNA hasarı izler. Dizdaroğlu insan hücrelerinde aktif lökositlerin DNA baz modifikasyonuna yol açtığını göstermiştir (167). Dopamin agonistleri ile tedavi sonrasında inflamatuvar belirteçlerde düşme izlenirken 8-OHdG seviyelerinde artış olması ise hasta grubundaki bireysel farklılıklar ile açıklanabilir.



## 5.SONUÇLAR

1. Daha önceki çalışmalarda hiperprolaktinematik hastalarda OC seviyelerinde azalma olduğu ve tedavi sonrasında yükselme saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da hiperprolaktinematik hastaların OC seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu ve tedavi sonrasında arttığını gözlemledik.
2. OC ile glukoz metabolizması arasında yakın ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın hiperprolaktinematik hasta grubunda OC seviyeleri ile insülin direnci ve lipid parametreleri arasında bir ilişki saptamadık.
3. Literatürde bildirilen aksine hiperprolaktinematik kadınların VKİ 'lerinin hiperprolaktinematik erkeklerden yüksek olduğu izlendi.
4. Prolaktin seviyelerinin normale dönmesinin ardından hastaların VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranları ve vücut yağ yüzdelerinde anlamlı azalmalar izlendi.
5. Hiperprolaktinematik hastaların HOMA-IR değerleri VKİ'leri benzer sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulundu.
6. Hastalarda araştırılan parametreler içinde HOMA-IR için prediktif değeri olan tek parametre Adiponektin idi.

7. VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda VKİ ile hsCRP arasında anlamlı pozitif yönde korelasyonlar olduğu görüldü.
8. VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastaların hsCRP seviyeleri VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarından daha yüksektir, tedavi sonrası farklılık daha da belirginleşti.
9. Hiperprolaktinematik hastalarda TNF-α seviyeleri sağlıklı kontrollerden yüksekti, tedavi sonrası benzer hale geldi. Ancak TNF-α seviyeleri ile PRL seviyeleri arasında bir korelasyon yoktu.
10. Hiperprolaktinematik hastalarda IL-6 seviyeleri sağlıklı kontrollerden yüksekti, tedavi sonrası düştü ve benzer hale geldi. IL-6 seviyeleri ile PRL seviyeleri arasında bir korelasyon yokken obez hastalarda TNF-α ve IL-6 seviyeleri pozitif bir korelasyon sergiliyordu.
11. Değerlendirilen lipid parametreleri başlangıçta hasta ve sağlıklı grup arasında benzerdi. Tedaviyi takiben hastaların total kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüşler izlendi.
12. Lipid parametrelerinden yalnız trigliserid ile bel-kalça oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu.
13. Tedavi öncesinde hiperprolaktinematik hastalarda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında protein oksidasyonunda artış olduğu saptandı.
14. Hiperprolaktinematik hastaların thiol düzeylerindeki artış protein oksidasyonuna antioksidan sistemin cevabı olarak yorumlandı.
15. Tedavi öncesi ve sonrasında lipid peroksidasyonunda anlamlı değişiklikler izlenmedi.
16. Lipid oksidasyonuna karşı koruyucu etkileri olduğu bilinen PON aktivitesi tedavi sonrasında düşüş gösterecekti.
17. DNA hasarının bir göstergesi olan 8 OHdG tedavi öncesinde sağlıklılarla benzerken tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi.
18. 8 OHdG seviyeleri ile IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

- 19.** Genel oksidan olan XO aktivitesi hiperprolaktinematik hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksekti. Tedavi sonrasında sağlıklı gönüllülere yaklaşacak şekilde anlamlı düşüşler izlendi.
- 20.** T-lenfosit aktivasyonunu değerlendiren parametrelerden ADA aktivitesi hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında benzerdi, tedavi sonrasında da anlamlı farklılıklar oluşmadı.
- 21.** Sonuç olarak; hiperprolaktinematik hastalarda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında insülin direncinde ve düşük dereceli inflamasyonda artış izlenmektedir. Ancak bu değişiklikler hiperprolaktinemiden ziyade ikincil bozukluklarla ilişkili görünmektedir. Oksidatif stresin bu grup hastalarda arttığı ve tedavi sonrasında dengenin tekrar kurulmaya çalışıldığı söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:110-6.
2. Nanbu-Wakao R, Fujitani Y, Masuho Y, Muramatu M, Wakao H. Prolactin enhances CCAAT enhancer-binding protein-beta (C/EBP beta) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) messenger RNA expression and stimulates adipogenic conversion of NIH-3T3 cells. *Mol Endocrinol* 2000;14:307-16.
3. Petryk A, Fleenor D, Driscoll P, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *J Endocrinol* 2000;164:277-86.
4. Creemers LB, Zelissen PM, van 't Verlaat JW, Koppeschaar HP. Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:392-6.
5. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* 2006;136:254-8.
6. 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;64:366-70.
7. Colao A, Di Somma C, Loche S, et al. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:319-27.
8. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139-62.

9. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-631.
10. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981;212:815-6.
11. Cooke NE, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981;256:4007-16.
12. Nagano M, Kelly PA. Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem* 1994;269:13337-45.
13. Kuranaga E, Kanuka H, Bannai M, Suzuki M, Nishihara M, Takahashi M. Fas/Fas ligand system in prolactin-induced apoptosis in rat corpus luteum: possible role of luteal immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260:167-73.
14. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19:225-68.
15. Bridges RS, Robertson MC, Shiu RP, Sturgis JD, Henriquez BM, Mann PE. Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I. *Endocrinology* 1997;138:756-63.
16. Weber RF, de Greef WJ, de Koning J, Vreeburg JT. LH-RH and dopamine levels in hypophysial stalk plasma and their relationship to plasma gonadotrophins and prolactin levels in male rats bearing a prolactin- and adrenocorticotrophin-secreting pituitary tumor. *Neuroendocrinology* 1983;36:205-10.
17. DeVito WJ, Okulicz WC, Stone S, Avakian C. Prolactin-stimulated mitogenesis of cultured astrocytes. *Endocrinology* 1992;130:2549-56.
18. Buskila D, Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases. *Isr J Med Sci* 1996;32:23-7.
19. Naef L, Woodside B. Prolactin/Leptin interactions in the control of food intake in rats. *Endocrinology* 2007;148:5977-83.



20. Carter DA, Lightman SL. Oxytocin responses to stress in lactating and hyperprolactinaemic rats. *Neuroendocrinology* 1987;46:532-7.
21. Donner N, Bredewold R, Maloumby R, Neumann ID. Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats. *Eur J Neurosci* 2007;25:1804-14.
22. . BH. Prolactin and osmoregulation. *Am Zool* 1975;15:937-49.
23. Struman I, Bentzien F, Lee H, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1246-51.
24. Clapp C, Martial JA, Guzman RC, Rentier-Delure F, Weiner RI. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 1993;133:1292-9.
25. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99, viii.
26. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002;20:365-74.
27. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:341-53.
28. 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;48:547-53.
29. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141-6.
30. De Camilli P, Macconi D, Spada A. Dopamine inhibits adenylate cyclase in human prolactin-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1979;278:252-4.
31. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395-408.
32. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-73.

33. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009;55:379-86.
34. Lois K, Valsamakis G, Mastorakos G, Kumar S. The impact of insulin resistance on woman's health and potential treatment options. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:156-65.
35. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
36. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741-51.
37. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389:610-4.
38. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest* 2004;34:766-73.
39. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S53-5.
40. Souza SC, Palmer HJ, Kang YH, et al. TNF-alpha induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem* 2003;89:1077-86.
41. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999;52:465-77.
42. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131:934-45.
43. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92:18J-26J.
44. Crook M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabet Med* 2004;21:203-7.

45. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-805.
46. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
47. Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:2-10.
48. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
49. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2008;396:66-9.
50. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S2-17.
51. Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996;382:448-52.
52. Cairns JR, Price PA. Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely gamma-carboxylated in humans. *J Bone Miner Res* 1994;9:1989-97.
53. Uchida M, Ozono K, Pike JW. Activation of the human osteocalcin gene by 24R,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> occurs through the vitamin D receptor and the vitamin D-responsive element. *J Bone Miner Res* 1994;9:1981-7.
54. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:827-32.
55. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003;52:268-76.

56. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:1120-6.
57. Moore BJ, Gerardo-Gettens T, Horwitz BA, Stern JS. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. *Brain Res Bull* 1986;17:563-9.
58. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002;147:77-84.
59. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-7.
60. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-63.
61. Baptista T, Alastre T, Contreras Q, et al. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:250-5.
62. Baptista T, Lacruz A, Meza T, et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 2001;46:829-34.
63. Baptista T, Parada M, Hernandez L. Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved? *Pharmacol Biochem Behav* 1987;27:399-405.
64. Reis FM, Ribeiro-de-Oliveira A, Jr., Guerra RM, Reis AM, Coimbra CC. Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress. *Life Sci* 1996;58:155-61.
65. Seki K, Nagata I. Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:222-5.
66. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Pituitary* 2009;12:330-4.
67. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.

68. Kumar R, Abboud CF, Riggs BL. The effect of elevated prolactin levels on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal absorption of calcium. *Mayo Clin Proc* 1980;55:51-3.
69. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* 2009;12:96-104.
70. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:124-30.
71. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982;97:699-705.
72. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:807-13.
73. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986;315:542-6.
74. Sartorio A, Conti A, Ambrosi B, Muratori M, Morabito F, Faglia G. Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment. *J Endocrinol Invest* 1990;13:419-22.
75. Shaarawy M, El-Dawakhly AS, Mosaad M, El-Sadek MM. Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:433-8.
76. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med* 1990;43:334-44.
77. Bingöl S AS, Açıkgöz Ş. Free radicals. *Medical Journal of Ankara Hospital* 1993;28: Supp.1.
78. Kokoglu E, Belce A, Ozyurt E, Tepeler Z. Xanthine oxidase levels in human brain tumors. *Cancer Lett* 1990;50:179-81.
79. Prajda N, Morris HP, Weber G. Imbalance of purine metabolism in hepatomas of different growth rates as expressed in behavior of xanthine oxidase (EC 1.2.3.2). *Cancer Res* 1976;36:4639-46.

80. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:9697-701.
81. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res* 1997;387:147-63.
82. Kuchino Y, Mori F, Kasai H, et al. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature* 1987;327:77-9.
83. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol* 1990;68:989-98.
84. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1341-8.
85. Nilgün Altan ASD, Cemile Koca. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stress. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31:51-6.
86. Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies. *Am J Hum Genet* 1983;35:393-408.
87. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999;119-120:379-88.
88. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A, Mackness B. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? *Chem Biol Interact* 1999;119-120:389-97.
89. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-90.
90. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994;233:380-5.
91. Turell L, Carballal S, Botti H, Radi R, Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:305-11.

92. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;311:617-31.
93. Holm L, Sander C. An evolutionary treasure: unification of a broad set of amidohydrolases related to urease. *Proteins* 1997;28:72-82.
94. Chechik BE, Schrader WP, Minowada J. An immunomorphologic study of adenosine deaminase distribution in human thymus tissue, normal lymphocytes, and hematopoietic cell lines. *J Immunol* 1981;126:1003-7.
95. von Bonin A, Huhn J, Fleischer B. Dipeptidyl-peptidase IV/CD26 on T cells: analysis of an alternative T-cell activation pathway. *Immunol Rev* 1998;161:43-53.
96. Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med* 1987;316:589-96.
97. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev* 2001;21:105-28.
98. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 1999;13:347-52.
99. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-34.
100. Carone D, Loverro G, Greco P, Capuano F, Selvaggi L. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:103-9.
101. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992;79:897-901.
102. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.
103. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000;101:2510-7.

104. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13.
105. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993;121:257-62.
106. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased xanthine oxidase activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975;59:245-9.
107. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
108. Cejkova P, Fojtikova M, Cerna M. Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev* 2009;9:23-7.
109. Hugo ER, Brandebourg TD, Comstock CE, Gersin KS, Sussman JJ, Ben-Jonathan N. LS14: a novel human adipocyte cell line that produces prolactin. *Endocrinology* 2006;147:306-13.
110. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 1977;13:99-104.
111. Serri O, Beauregard H, Rasio E, Hardy J. Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas. *Fertil Steril* 1986;45:572-4.
112. Gustafson AB, Banasiak MF, Kalkhoff RK, Hagen TC, Kim HJ. Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:242-6.
113. Zadrozna-Sliwka B, Bolanowski M, Kaluzny M, Syrycka J. Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins. *Endokrynol Pol* 2007;58:116-22.
114. Cincotta AH, Tozzo E, Scislowski PW. Bromocriptine/SKF38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunctions in obese (ob/ob) mice. *Life Sci* 1997;61:951-6.
115. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E1038-43.



116. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:845-52.
117. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003;149:187-93.
118. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 2010.
119. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196-200.
120. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:305-12.
121. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5266-70.
122. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011;22:187-94.
123. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
124. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
125. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745-51.
126. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.

127. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
128. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
129. Torres-Leal FL, Fonseca-Alaniz MH, Rogero MM, Tirapegui J. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell Biochem Funct* 2010;28:623-31.
130. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314:1-16.
131. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-10.
132. Chen HL, Yang YP, Hu XL, Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *Am J Pathol* 1991;139:327-35.
133. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
134. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-51.
135. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3165-72.
136. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-8.
137. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602-12.

138. Musabak U, Bolu E, Ozata M, et al. Gonadotropin treatment restores in vitro interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha production by stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Exp Immunol* 2003;132:265-70.
139. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
140. Gould DC, Kirby RS, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract* 2007;61:341-4.
141. Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res* 2003;15 Suppl 4:S14-20.
142. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:673-81.
143. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4254-9.
144. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
145. Ho SC, Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED. Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1689-97.
146. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009;84:705-12.
147. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995;64:97-112.
148. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324 ( Pt 1):1-18.

149. Chopra S, Wallace HM. Induction of spermidine/spermine N1-acetyltransferase in human cancer cells in response to increased production of reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1119-23.
150. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:7915-22.
151. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4673-6.
152. Armutcu F, Ataymen M, Atmaca H, Gurel A. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:785-90.
153. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001;50:159-65.
154. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Murria-Estal R, Tortajada-Girbes M, Simo-Jorda R, Alonso-Iglesias E. Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010.
155. Sebekova K, Boor P, Valachovicova M, et al. Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:858-68.
156. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Fus I, Warwas M. Urinary activities of cathepsin B, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2006;12:CR210-4.
157. Ruiz C, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:99-105.
158. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12222-6.

159. Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW. Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochemistry* 1995;34:3702-9.
160. Sozmen EY, Sozmen B, Girgin FK, et al. Antioxidant enzymes and paraoxonase show a co-activity in preserving low-density lipoprotein from oxidation. *Clin Exp Med* 2001;1:195-9.
161. Liu S, Navarro G, Mauvais-Jarvis F. Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to beta-cell failure in female mice. *PLoS One* 2010;5:e11302.
162. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:336-40.
163. Cooke MS, Olinski R, Evans MD. Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? *Clin Chim Acta* 2006;365:30-49.
164. Sato T, Takeda H, Otake S, et al. Increased plasma levels of 8-hydroxydeoxyguanosine are associated with development of colorectal tumors. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47:59-63.
165. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol* 2010;22:771-7.
166. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996;313 ( Pt 1):17-29.
167. Dizdaroglu M, Olinski R, Doroshow JH, Akman SA. Modification of DNA bases in chromatin of intact target human cells by activated human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer Res* 1993;53:1269-72.

## **EKLER**

### **EK 1**

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)**

Gönüllünün

Adı, Soyadı, Adresi :

**Varsa protokol ve Tel. No :**

### **BİLGİLENDİRME**

Bu klinik çalışmanın amacı hipofizer adenomaya bağlı prolaktin aşırı salınımlarında kalp-damar hastalıklarına ve diyabete yatkınlığı gösteren belirteçlerin araştırılması ve bu belirteçlerin bir kemik yapım markırı olan osteokalsin ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Prolaktin aşırı salınımlarının tedavisinde tıbbi ve bazı durumlarda cerrahi tedavi yöntemlerinin her ikisi de uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin seçiminde tümör boyutu ve görme alanı defekti gibi faktörler rol oynamaktadır. Tıbbi tedavi için Bromokriptin ve Kabergolin ana maddelerini içeren alternatif 2 ajan mevcuttur. Her ikisinin de hormonal olarak hastalığın kontrolü ve tümör boyutunun küçülmesi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. İlaçların

prospektüslerinde de belirtildiği üzere baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kusma, halsizlik, kabızlık, alerjik reaksiyonlar gibi yan etkileri olabilir. Ancak bu yan etkiler genellikle tedaviyi bıraktıracak seviyede olmayıp tedavinin 1-2. haftasında geçmektedir. Bu ilaçların kullanımı bu çalışmaya katılmanızdan bağımsızdır, çalışmaya katılmanız dahi tıbbi durumunuz nedeni ile bu ilaçları kullanmanız gerekmektedir. Klinik durumunuza göre tedavinizin cerrahi ve/veya medikal olacağına karar verilecektir. Hastalığınızın takip ve tedavisi bu çalışmadan bağımsız olarak yapılacaktır.

Hastalığınızın doğası gereği klinik bulgularınızla birlikte prolaktin seviyelerinizin de 3-6 ayda bir kontrol edilmesi gerekecektir. Bu çalışmada tedavi öncesi ve tıbbi ya da cerrahi tedavi ile hormon seviyeleriniz normale döndükten sonra şeker hastalığı ve kalp damar hastalıklarına yatkınlığı öngördüğü bilinen belirteçler ve kemik yapım belirteci olan osteokalsin için 15-20 cc(ml) kan alınacak ve insülin direncini değerlendirmek için şeker yüklemesi testi yapılacaktır. Bu testte 75 gr glukoz 2 su bardağı dolusu suda eritilip size içirildikten sonra 2 saat süresince her 30 dakikada bir kan şekeri ve insülin seviyenizi ölçmek için 4'er cc(ml) kan alınacaktır. Bu çalışmaya katılmanız da hormonal takibiniz yapılacaktır.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu ilaçlarla/ tıbbi uygulama ile ilgili tedaviyi istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)**

### **(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)**

Gönüllünün

Adı, Soyadı, Adresi :

**Varsa protokol ve Tel. No :**

### **BİLGİLENDİRME**

Bu klinik çalışmanın amacı hipofizer adenomaya bağlı prolaktin aşırı salınımlarında kalp-damar hastalıklarına ve diyabete yatkınlığı gösteren belirteçlerin araştırılması ve bu belirteçlerin bir kemik yapım markırı olan osteokalsin ile ilişkisinin belirlenmesidir. Çalışmaya alınacak hastaların benzer yaş ve cinsiyette normal sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amacı ile sağlıklı gönüllü grubu oluşturulacaktır.

Bu çalışmada şeker hastalığı ve kalp damar hastalıklarına yatkınlığı öngördüğü bilinen belirteçler ve kemik yapım belirteci olan osteokalsin için bir sefere mahsus 15-20 cc(ml) kan alınacak ve insülin direncini değerlendirmek için şeker yükleme testi yapılacaktır. Bu testte 75 gr glukoz 2 su bardağı dolusu suda eritilip size içirildikten sonra 2 saat süresince her 30 dakikada bir kan şekeri ve insülin seviyenizi ölçmek için 4'er cc(ml) kan alınacaktır. Bu



Çalışma sırasında size normal şekerli gıdaların içinde bulunan glukoz maddesi dışında hiçbir yolla herhangi bir ilaç ya da madde verilmeyecektir.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu ilaçlarla/ tıbbi uygulama ile ilgili tedaviyi istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta zgrsnz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi zende bir değişiklik olmayacaktır.

### **BİLGİLENDİRİLMİş GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Aşağıda imzası bulunan ben, hiperprolaktinomalı hastalarda tanı konduktan sonra medikal ve/veya cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında kalp-damar hastalıklarına ve şeker hastalığına yatkınlığı gösteren belirteçlerin araştırılması ve bu belirteçlerin bir kemik yapım markırı olan osteokalsin ile ilişkisinin belirlenmesini hedefleyen klinik çalışma hakkında,

Dr.....'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu araştırmanın etik açıdan Dünya Sağlık rgt (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında sözkonusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Tarih:**

**Gönüllü**

**Bilgilendirmeyi yapan**

**Adı, Soyadı**

**Dr. Adı, Soyadı**

**İmza:**

**İmza:**

## EK 2

### HİPERPROLAKTİNEMİDE İNSÜLİN DİRENCİ VE OSTEOKALSİN İLİŞKİSİ

Tarih:

Ad: Soyad: Yaş: Cinsiyet: Dosya No:

Adres/ Telefon:

Şikayeti:

Hikayesi:

Galaktore

Amenore

Oligomenore

Baş ağrısı

İnfertilite

Cinsel isteksizlik

Görme alanı defekti

Hastalığın süresi:

Hipofiz MR( / /20 ):

Dışlama kriterleri:

Kc hastalığı:

Böbrek hastalığı:

Malignite öyküsü:

Kırık öyküsü:

Kullandığı ilaçlar: Bifosfonat

Kalsiyum/fosfor

Alkol / sigara:

Antropometrik ölçümler

	Boy (cm)	Ağırlık(kg)	VKİ	Bel/Kalça oranı(cm)	Yağkütlesi(kg)	%vücutyağ
Bazal ( / /20 )						
Kontrol ( / /20 )						

Biyokimya):

	AKŞ	T.Kolesterol	Trigliserit	HDL-K	LDL-K
Bazal ( / /20 )					
Kontrol ( / /20 )					

Bazal hormonal profil( / /20 ):

Prolaktin	FSH	LH	Östradiol	Progesteron	T test/s test
sT3	sT4	TSH	IGF-1	Kortizol	

Bazal OGTT ( / /20 ):

	0. dk	30	60	90	120
Glukoz					
İnsülin					

**Kontrol OGTT ( / /20 ):**

	<b>0. dk</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Glukoz</b>					
<b>İnsülin</b>					

**Oksidatif Stres Belirteçleri:**

<b>Bazal( / /20 )</b>	<b>PON</b>	<b>MDA</b>	<b>AOPP</b>	<b>TIOL</b>
<b>SOD</b>	<b>Koksidaz</b>	<b>ADA</b>	<b>NO</b>	<b>8OHDG</b>

<b>Kontrol ( / /20 )</b>	<b>PON</b>	<b>MDA</b>	<b>AOPP</b>	<b>TIOL</b>
<b>SOD</b>	<b>Koksidaz</b>	<b>ADA</b>	<b>NO</b>	<b>8OHDG</b>

HsCRP 1:

HsCRP 2:

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. İlkay ÇAKIR 'a ait "HİPERPROLAKTİNEMİLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE OSTEOKALSİN İLİŞKİSİ " adlı çalışma, jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Yan Dal Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 14.04.2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR.....

Üye: Prof. Dr. Fahri BAYRAM(Danışman) .....

Üye: Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI.....

Üye: Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ .....

Üye: Prof. Dr. Bülent ESER .....