



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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA  
PREMENAPOZAL KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Dr. Meriç ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

Bursa–2010



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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA  
PREMENAPOZAL KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Dr. Meriç ORUÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Bursa–2010

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giris.....	1
Prolaktin.....	1
Hiperprolaktinemi.....	3
Osteoporoz.....	9
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	30
Kaynaklar.....	44
Ekler.....	50
EK-1: Kısaltmalar.....	50
Tesekkür .....	52
Özgeçmiş .....	53

## ÖZET

Hiperprolaktinemi; premenapozal kadınlarda oligomenore/amenore ve/veya galaktore ile seyreden klinik bir durumdur. Hiperprolaktinemi ilişkili hipogonadizmin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) olumsuz etkilediği ve prolaktinomali hastalarda KMY'nun daha düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada prolaktinoma tanısı ile uzun süredir dopamin agonist tedavisi altında olan menapoz öncesi dönemdeki kadınların kemik mineral yoğunluklarını ve Z skorlarını çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) yöntemi ile ölçerek menapoz dönemine hangi değerlerle girdiklerini tesbit etmeyi, bu değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak hastalığın ve uygulanan tedavilerin KMY üzerindeki etkilerini belirlemeyi ve bu değerleri etkileyen hasta ve tedavi ilişkili faktörleri ortaya çıkarmayı planladık.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerinde takip edilmekte olan 40-55 yaş arasında ve menapoz girmemiş 21 prolaktinomali olgu ile yaş uyumlu, menstrüel düzensizliği olmayan 22 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Prolaktinomali hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun DEXA ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; KMY ve Z skorları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların prolaktinoma tanısı öncesi menstrüel düzensizliği olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak yapılan karşılaştırmalarında da KMY ve Z skorları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların puberte sonrası görmedikleri menstrüasyon sayıları ile KMY arasında yapılan korelasyon değerlendirmelerinde de KMY'nu olumsuz etkilemediği görüldü.

Bu bulgularla; prolaktinomali hastaların tedavi ve yakın izlem ile serum prolaktin (PRL) seviyeleri normal sınırlarda tutularak düzenli menstrüasyon görmeleri sağlandığında menapoz dönemine, sağlıklı kontrol grubuna yakın KMY değerlerinde girdiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kemik mineral yoğunluğu, kadın, premenapozal, prolaktinoma

## SUMMARY

### **Premenapousal Bone Mineral Density In Patients With Prolactinomas**

Hyperprolactinemia is a clinical problem that can be presented with oligomenorrhea/ amenorrhea and/or galactorrhea in premenapousal women. The negative effects of hypogonadism on bone mineral density (BMD) and low bone density in patients with prolactinomas were demonstrated in previous studies. In this study, we aim to measure the BMD and Z-scores of premenapousal women treated with dopamine agonists for a long time by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and to determine the results how the patients go through menapous and to compare these results with healthy control group and to discuss the patient and treatment related factors that effect BMD.

21 premenapousal women with prolactinoma, 40 and 55 years, and 22 healthy control group without menstrual irregularities were admitted to study. When we compare DEXA related results of patients and control group, no significant difference was found between them. Also BMD and Z scores were measured after dividing into two groups according to patients' menstrual irregularities and there was no significant difference in these comparisons. It was shown that the correlations between BMD and the menstrual numbers that the patient's didn't have after puberty could not effect BMD negatively.

Data have shown that; if we can stabilize serum prolactin levels and restore gonadal functions, the patients go through menapous with similar BMD like control group.

**Key words:** Bone mineral density, women, premenapousal, prolactinoma

# GİRİŞ

## Prolaktin

1930'lu yılların başlarından itibaren laktasyon fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarla ön plana çıkan prolaktin , 1970'li yıllarda Lewis ve ark. tarafından büyüme hormonundan izole edilerek ölçülmesiyle fizyolojisi ve fizyopatolojisi daha iyi anlaşılmış ve çok daha fazla önem kazanmıştır (1).

PRL esas olarak hipofizin asidofilik boyanan laktotrop hücrelerinden salınan bir hormondur. Laktotrop hücreler total ön hipofiz hücrelerinin %20-30'unu oluşturmaktadır. PRL, büyüme hormonu ( GH) ve plasental laktojenle %40 homoloji göstermektedir. PRL sentezleyen diğer hipofiz dışı alanlar: desidua, immün sistem, beyin, miyometrium, deri, meme, ter bezleri, göz yaşı bezleridir. PRL serum ve idrar dışında serebrospinal sıvıda, aminotik sıvıda, sütte, göz yaşında ve folliküler sıvıda bulunmaktadır. PRL geni 6. kromozom üzerinde lokalizedir. PRL ve PRL reseptörleri hem kadınlarda hem erkeklerde bulunmaktadır. Plazma PRL düzeyi gebelik ve emzirme döneminde olmayanlar için 10 – 30 ng/ ml'dir. Pulsatil salınımı vardır, sabah erken saatlerde pik yapmaktadır (2).

Dolaşımında monomerik PRL (little PRL; 23 kd), dimerik PRL (big PRL; 48 kd) ve polimerik PRL (big big PRL; > 100 kd) formlarında bulunmaktadır. (3). Monomerik PRL biyolojik olarak en aktif formudur ve 199 aminoasitten oluşmaktadır. Bu form içinde 3 tane disülfid bağları, N- veya O- glikolizasyon bağları ve fosforilasyon bölgeleri bulunmaktadır. Transkripsiyonel veya translasyonel mekanizmalar ile prolaktinin variantları oluşmaktadır. Kadın üreme sistemi için önemli olan 22 kDa'luk formu ile anti-anjiogenik aktivitesi olan 16 kDa'luk formu ilginçtir. İnsan prolaktininin Asp<sup>31</sup> üzerinden glikozillenmesiyle oluşan glikolize prolaktin; total prolaktinin serumda ve hipofizde %15-20'sini oluştururken, amniotik sıvı ve sütte %50'sini oluşturmaktadır. Glikolizasyon prolaktinin biyoaktivitesini azaltmaktadır (2).

İnsanlarda serum PRL düzeyi gebelik süresi boyunca hem maternal hem de fetal dolaşımında bulunmaktadır ve giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda gebelikte ortalama 207 ng/ml düzeyinde bulunduğu ancak 35-600 ng/ml arasında değiştiği gösterilmiştir (4). Doğumu takiben 3-4 hafta içinde serum östrodiol (E2) seviyelerinin azalmasıyla birlikte PRL seviyeleri bazal düzeylere iner ve sadece emzirme dönemlerinde artar. İnsanlarda uyku, stres, cerrahi, anestezi, ağır egzersiz, vajinal veya meme başı uyarısı ve insülinin indüklediği hipoglisemi dönemlerinde PRL salınımı artmaktadır (2).

Prolaktinin hipofizde majör düzenleyicisi hipotalamusun arkuat tuberoinfundibular nöronlarından salgılanan dopamindir. Dopamin tip 2 reseptörleri (D2) üzerinden etki ederek intrasellüler kalsiyum (Ca) ve siklik adenozin monofosfat (c-AMP) düzeylerini baskılar, PRL gen ekspresyonunu ve PRL salınımını engeller ve laktotrop hücre çoğalmasını baskılar. Bu nedenle dopamin etkisini azaltan hipofiz sapı lezyonlarında veya dopamin antagonisti kullanımlarında hiperprolaktinemi görülür. Prolaktinin kendisi de negatif feedback mekanizmayla dopamin üzerinde etkisini göstermektedir (2). Prolaktin salınımını tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hipotalamik prolaktin salgılatıcı peptid (PrRP) artırırken, transforming büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), endotelin-1 ve hipotalamus kaynaklı kalsitonin baskılamaktadır (1). Östrojen hem prolaktin gen transkripsiyonunu arttırmakta hem de laktotrop hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır (2).  $\gamma$ -aminobütirik asid (GABA), nörotensin, substance P, bombesin, kolesistokinin (CCK) 'in prolaktin üzerindeki etkisi net değildir (1).

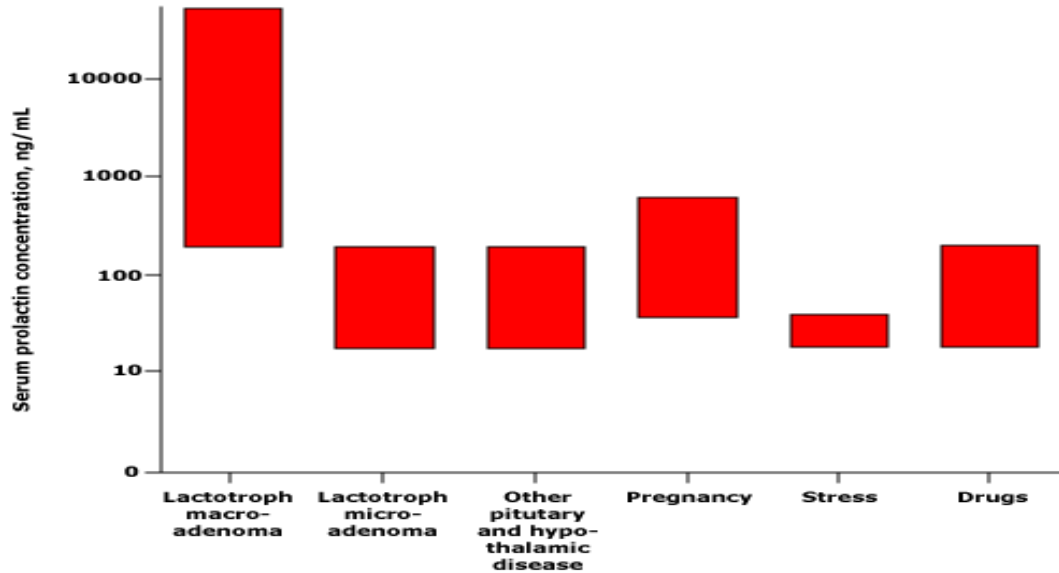
PRL etkilerini plazma membranı üzerindeki reseptörlerine etki ederek göstermektedir. PRL reseptör geni 5. kromozomda bulunmaktadır ve prolaktin reseptörü sitokin/GH/PRL reseptör süperaillesine aittir. Bu nedenle GH ve plasental laktojen de bu reseptörlere yüksek affiniteyle bağlanmakta ve prolaktine benzer etkiler oluşturmaktadır. Ancak prolaktin GH reseptörlerine bağlanamaz. PRL reseptörleri; meme, hipofiz bezi, karaciğer, böbrekler, prostat, overler, testisler, kemik hücreleri, pankreatik adacık

hücreleri gibi vücudun pek çok hücresinde bulunmaktadır (1). Prolaktinin üreme, büyüme ve gelişme, osmoegülasyon, metabolizma, immünoregülasyon, sinir sistemi ve davranışı ilgilendiren 100'den fazla fonksiyonu bildirilmiştir. Ancak prolaktinin asıl fonksiyonu meme epitelinin farklılaşması ve büyümesi ve laktasyonun başlaması ve devamıdır (2).

## Hiperprolaktinemi

Prolaktinin normal değerleri kadınlarda 25 ng/ml, erkeklerde 20 ng/ml'nin altındadır. Hiperprolaktinemi, serum PRL düzeyinin bu değerlerin üzerinde olması ile tanımlanır. Hiperprolaktinemi; fizyolojik, farmakolojik, patolojik nedenlerle oluşmaktadır (Tablo-1) (1, 3, 5).

Patolojik nedenler ; laktotrop adenomlara, PRL salınımını inhibe eden dopaminerjik uyarının azalmasına, PRL klirensinin azalmasına bağlıdır. Laktotrop adenomlara bağlı serum PRL düzeyleri minimal seviyeden 50000 ng/ml'ye kadar çıkabilir. Diğer nedenlere bağlı serum PRL düzeyleri nadiren 200 ng/ml'yi aşmaktadır(4) ( Şekil-1).



**Şekil-1:** Serum prolaktin düzeyleri ile hiperprolaktinemi nedenleri arasındaki ilişki (4).



**Tablo-1:** Hiperprolaktinemi nedenleri (1, 3, 5).

**Fizyolojik nedenler**

- Gebelik
- Emzirme
- Meme başı uyarısı
- Cinsel ilişki
- Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard enfarktüsü, senkop, travma)
- Uyku
- Egzersiz
- Yemek
- Anestezi
- Hipoglisemi

**Farmakolojik nedenler**

- Dopamin reseptör antagonistleri
  - Antipsikotikler ( Fenotiyazinler, Butirofenonlar, Risperidon, Sulpirid, Tioksantin)
  - Antiemetikler (Metoklopramid, Domperidon)
- Dopamin tüketen ajanlar (  $\alpha$ -metil dopa, Rezerpin)
- Antidepresanlar (Trisiklik antidepresanlar, Selektif serotonin gerilim inhibitörleri)
- Hormonlar ( Östrojen -yüksek doz-, Antiandrojenler)
- Opiadlar
- Verapamil
- Simetidin (intravenöz)
- Kolinerjik agonistler (Fizostigmin)

**Patolojik nedenler**

- Hipofizer hastalıklar
  - Prolaktinomalar
  - Mikst adenomlar
  - Hipofiz sapına bası yapan tümörler (non sekretuar adenomlar, germinom, menejiom, gliomlar, metastazlar)
  - Rathke kesesi kisti
  - Lenfositik hipofizitis
- Hipotalamo-hipofizer hastalıklar
  - Granülatöz hastalıklar : sarkoidoz, tüberküloz
  - Tümörler (kraniyofarengiom, gliom, hamartom, germinom, metastaz)
  - Kraniyal radyasyona maruziyet
  - Hipofiz sapının kesilmesi
  - Bos sella sendromu
  - Vasküler ( anevizma, arterio-venöz malformasyon)

**Diğer**

- Primer hipotirodizm
- Kronik böbrek yetmezliği
- Siroz
- Göğüs kafesi travmaları (cerrahi, herpes zoster enfeksiyonu dahil)
- Polikistik over sendromu
- Prolaktinin ektopik sekresyonu (bronkojenik karsinom, hipernefron)
- Epileptik nöbetler

**İdiopatik Hiperprolaktinemi**

**Makroprolaktinemi**

**Prolaktinoma (laktotrop adenoma)** klinik olarak tanınan hipofiz adenomlarının %30-40'ını oluşturmaktadır. (4) Yıllık insidansı 6/100000 kadardır (1). Prolaktinoma, laktotrop hücrenin somatik mutasyona uğraması sonucunda monoklonal çoğalmasıyla oluşur. %10 kadarı somatotrop hücrelerle birlikte ve beraberinde GH salgırlar. Genellikle sporadik olmakla birlikte, nadir olarak multiple endokrin neoplaziler (MEN) tip 1 sendromlarıyla birlikte olabilirler (4).

Sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişir. Yirmi ile elli yaşlarındaki kadınlarda daha sıktır. Kadın erkek oranı 10/1'dir. İlerleyen yaşlarda prolaktinoma sıklığı her iki cinsiyet için aynıdır. Erkeklerde tanı yaşı kadınlardan 10 yıl daha geçtir (3). Kadınlarda oligomenore / amenore ve galaktore şikayetlerinin ön planda olması nedeniyle tanı daha önce konurken, erkeklerde libido kaybı, impotans ön olmaktadır. Bu nedenle erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha çok tümörün bası semptomları (baş ağrısı, görme alanı daralması, diğer hipofizer hormonların eksikliği ile ilişkili bulgular...) görülür. Erkeklerde makroadenomlar ( tümör boyutu  $\geq 1$  cm) ön planda iken, kadınlarda özellikle premenapozallerde tümör boyutunun 1 cm'nin altında olduğu mikroadenomlar görülür. Prolaktinomaların %90'ı mikroadenom iken %10'u makroadenomdur (6).

Serum PRL düzeyleri ile adenom büyüklüğü doğru orantılıdır. 2 cm'nin üzerindeki adenomlarda 1000 ng/ml 'nin üzerinde PRL düzeyleri görülür (6). Ancak bunun birkaç istisnası vardır; bazen az farklılaşmış tümörlerde PRL düzeyleri tümör çapıyla orantısız düşük saptanabilir ve bu hastaların dopamin agonistlerine cevabı da kötüdür. Diğer bir sebep tümörün kistik yapıda olması ve PRL sentezleyen hücrelerin sayıca az olmasıdır (4). Bir başka sebep de "hook effect" olarak tanımlanan yüksek dozda prolaktinin immünoradiometrik ölçümde antijen-antikor bağlanmasını bozarak düşük düzeydeymiş gibi saptanmasıdır. Bu durum ölçüm yapılacak serumun 1:100 dilue edilmesiyle çözümlenmektedir (7).

Dopaminerjik uyarının azalmasına bağlı serum PRL düzeyi artışları; dopamin sentezini veya dopaminin hipofize etkisini azaltan hipotalamik ve hipofizer hastalıklarda; hipotalamus veya hipofiz tümörlerinde (benign:

kraniofarengeoma....., malign: metastatik meme kanseri.....), hipotalamusun infiltratif hastalıklarında ( sarkoidoz...), travma veya cerrahiye bağlı hipofiz sap kesilerinde ve laktotrop adenomlar dışındaki diğer adenomlarda görülmektedir. Serum PRL düzeyi, bazı ilaçların kullanımından sonra saatler içinde yükselir ve bırakılmasını takiben 2-4 gün içerisinde normale döner. Bu ilaçların başlıcaları D2 reseptör antagonistleri olarak bilinen antipsikotikler ve gastrik motilite ajanları, dopamin sentezini ve/veya depolanmasını azaltan antihipertansifler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs)'dir. (Tablo-1'de hiperprolaktinemi nedenleri ve hiperprolaktinemi yapan ilaç listesi yer almaktadır.) (1, 3, 5).

Diğer önemli nedenler arasında östrojen artışı, primer hipotiroidizm, göğüs duvarı zedelenmesi, kronik renal yetmezlik yer almaktadır. Serum PRL düzeyi 20-100 ng/ml arasında değişen az bir hasta grubunda hiperprolaktinemi yapabilecek hiç bir neden bulunamamaktadır. İdiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılan bu durumda hastaların izlemlerinde bir kısmında sella magnetik rezonans (MR)'larında mikroadenom geliştiği bir kısmında ise serum PRL düzeylerinin normaleştiği görülmektedir (1, 4).

Hiperprolaktinemi, premenapozal kadınlarda; oligomenore/ amenore ve/veya inferilite ile seyreden, uzun süreli olduğunda osteoporoza yol açan hipogonadizm ve/veya galaktore ile kendini göstermektedir. Hipogonadizm prolaktin tarafından gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) inhibisyonuna bağlı ortaya çıkar ve hiperprolaktinemi şiddetiyle orantılıdır. Postmenapozal kadınlar zaten hipogonadotropik olduklarından nadiren galaktore görülür, bazı semptomları (baş ağrısı, görme alanı daralması, kranial sinir paralizileri, nadiren hidrosefali, temporal lob invazyonuna bağlı nöbet geçirme, hipofizer apopleksi, tek taraflı egzoftalmus) daha ön planda görülmektedir (1). Ancak menapoz sonrası kadınlarda serum PRL düzeylerinde önemli düzelmeler görülmektedir (6). Hiperprolaktinemi overlerden ve adrenalden testosteron ve dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA- SO<sub>4</sub>) artışına neden olarak hirsutizm oluşmasını sağlar. Erkeklerde ise libido kaybı, impotans, erektil disfonksiyon, oligospermi ile seyreden hipogonadizm ve nadiren galaktore görülür. Uzun süreli hipogonadizm

erkeklerde; kas kitlesinde azalma, vücut kıllarında dökülme ve osteoporozu neden olmaktadır. Erkeklerde de bası semptomları premenapozal kadınlara göre daha sık görülmektedir (1, 8).

Yüksek PRL düzeyleri saptanan ancak klinik olarak semptom ve bulguları bu PRL düzeyleri ile uyumsuz hastalarda mutlaka makroprolaktinemi bakılmalıdır. Makroprolaktin yapısı; disulfid bağları ile bağlı prolaktin polimeri, nonkovalent olarak birleşmiş prolaktin agregatları, yoğun olarak glikozillenmiş prolaktin veya en yaygın olarak 23 kDa prolaktinin (immünglobulin G) IgG ile oluşturduğu bir IgG-prolaktin kompleksi olduğuna dair veriler ortaya konmuştur. Sonuç olarak makroprolaktinler değişken bir bileşime sahiptir ve bu değişken bileşim nedeniyle moleküler kitlesi artmakta ancak biyoaktivitesi azalmaktadır. Makroprolaktinemi taramasında polietilen glikolün 6000'in (PEG) makroprolaktinleri çöktürme özelliğinden yararlanılır (1, 9). Arada kalınan vakalarda zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olan jel filtrasyon kromatografi yöntemi kullanılır (10).

Hiperprolaktinemi tanısında serum PRL düzeylerinin ölçümü, hiperprolaktinemi yapabilecek ikincil nedenlere ilişkin testlerin yapılması ve takibinde hipotalamus ve hipofiz bölgesinin MR ile görüntülenmesi gerekmektedir. Hipopituitarizm varlığını tesbit etmek ya da prolaktin ile beraber salınan diğer hormonları belirlemek için mutlaka hipofiz hormonlarının tümü değerlendirilmelidir (1). Hiperprolaktinemi nedenlerini ayırt etmeye yarayacak herhangi bir baskılayıcı veya uyarıcı test bulunmamaktadır (8).

Hiperprolaktinemi tedavisinde; ikincil nedenler söz konusu ise öncelikle bunların tedavi edilmesi gerekir. Ancak prolaktinoma olarak düşünülen bir olgunun tedavisindeki amaç; prolaktin seviyelerini düşürerek hiperprolaktinemiye bağlı semptom ve bulguların kaybolması ve tümör boyutunun küçülmesidir. Bunun için öncelikle medikal tedavi tercih edilir (3). Tümör boyutu 1 cm'nin üzerinde olan ve nörolojik semptomlara yol açan, sella dışında optik kiazmaya, sfenoid veya kavernoöz sinüse veya klivusa invazyon yapan tümörlerde tedavi öncelikli olarak düşünülür ancak eğer

mikroadenom söz konusuysa 4-6 yıllık izlemlerinde %95'inin büyümediği göz önüne alınarak semptomsuz vakalar izlenebilir (11).

Medikal tedavide ergot türevi bromokriptin ve kabergolin çoğunlukla kullanılır. Pergolid ve quinagolide daha az tercih edilir. Bu ilaçlar D2 reseptörleri üzerinden agonist etki göstererek erken safhada sekretuar mekanizmaları, geç dönemde ise gen transkripsiyonunu ve PRL sentezini inhibe eder. Hücre hacminde dolayısıyla adenom çapında küçülmeye yol açar (3).

Bromokriptin; günlük 3 doz halinde 2,5-15 mg/gün dozunda kullanılır, tolere edilebilmesi için düşük dozlarda başlanır ve giderek arttırılır. Bulantı ve kusma en sık görülen yan etkileridir. Postural hipotansiyon, baş dönmesi, nadiren senkop, baş ağrısı, uyuşukluk diğer yan etkileridir. Gebelik isteyen genç kadınlarda daha çok tercih edilir. (3, 11) Bromokriptin, %70 oranında serum PRL düzeylerini düşürürken, değişik oranlarda tümör boyutlarında küçülme de yapmaktadır.

Kabergolin; bromokriptine göre serum PRL düzeyini düşürmede, normoprolaktineminin stabilizasyonunda ve tümör boyutunun küçülmesinde daha çok etkilidir. Haftada 1-2 kez 0.25- 0.50 mg/hafta dozunda başlanır ve giderek arttırılır. Bromokriptine benzer yan etkileri olmakla birlikte daha hafif ve kısa sürelidir. İlaç intoleransı nedeniyle tedavinin kesilmesi kabergolin kullananlar için %3, bromokriptin kullananlar için %12 tesbit edilmiştir (12). Yüksek doz uzun süreli kullanımları (özellikle Parkinson hastalığındaki kullanımlarında) kalp kapak hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (1, 3, 11).

Dopamin agonist tedavisine alternatif olarak gebelik planlamayan premenapozal mikroadenomlu vakalarda hipogonadal semptom ve bulguları gidermeye ve uzun dönemde osteoporozu önlemeye yönelik olarak östrojen tedavisi de kullanılmaktadır. Her ne kadar östrojen verilen hayvanlarda laktotrop hiperplazisi ve tümör büyümesi görülse de insanlarda bu durum gösterilememiştir. Oral kontraseptif verilen hastaların serum PRL düzeyleri artabilir, yıllık takip ve serum PRL düzeyi  $\geq 250$  ng/ml olduğunda MR çekilmesi yeterli görülmüştür (6). Dopamin agonist tedavisine cevap vermeyen ve/veya tümör boyutunun küçülmemesine bağlı görme defekti

düzelmeyen ve gebelik isteği olan makroadenomlu ( $3 \text{ cm} \leq$ ) hastalara cerrahi tedavi gerekmektedir. Bu hastalar tüm olguların %10'unu oluşturmaktadır. Genellikle transsfenoidal yol tercih edilir (11). Radyoterapi nadiren postoperatif dopamin agonisti tedavisine dirençli vakalarda kullanılmaktadır (3). Maksimum etkisi için uzun yıllar (3-8 yıl) gerekmektedir, en önemli yan etkisi tedavi sonrası gelişen hipopituitarizmdir (1).

### **Osteoporoz**

Osteoporoz tanım olarak; kemik kitlesinde azalma ve kemik dokusunda mikromimari özelliklerin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin arttığı ve kırık riskinin yükseldiği bir hastalıktır (13).

Günümüzde beklenen yaşam süresinin artması, fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle osteoporoz sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle 50-70 yaşları arasındaki kadınlarda vertebral ve el bileği kırığı ön planda iken, 75 yaş üzerinde kadın ve erkek eşitlenmekte ve kalça kırıkları daha çok görülmektedir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde 44 milyon kişinin düşük kemik kitlesi, 10 milyon kişinin ise osteoporozu mevcuttur. Yılda osteoporozla bağlı 1.5 milyon kırık oluşmaktadır (15). Türkiye'ye ait net veriler kısıtlıdır.

#### Primer osteoporoz patogenezinde;

- Optimal pik kemik kitlesine ulaşamama,
- Artmış kemik yıkımı nedeniyle olan kemik kaybı,
- Azalmış kemik yapımı sonucu kaybedilen kemiğin yetersiz yerine konması sorumludur (16).

Zirve kemik kitlesine ulaşmada majör etken olarak genetik eğilim düşünülmeyle birlikte, çocukluk çağından itibaren beslenme, özellikle kalsiyum alımı, fiziksel aktivite, gonadal steroidler ve sağlıklı olma gibi diğer faktörler de etkilemektedir ve zirve kemik kitlesi 30 yaş civarında kazanılmaktadır. 30-40 yaşları arasında her iki cinsten de hem kortikal hem trabeküler kemikte bir miktar azalma olur. Ancak kadınlarda peri- menapozal dönemle birlikte postmenapozal E2 eksikliğinin de oluşmasıyla beraber trabeküler kemikte daha fazla olan (trabeküler kemikte %25, kortikal kemikte %10) hızlı bir kemik kaybı oluşur. Vertebral fraktürlerin bu dönemde

daha sık görülmesinin nedeni budur. (tip 1 osteoporoz = postmenapozal osteoporoz) (14, 17). Her iki cinste yaşlanmaya bağlı 75 yaş ve üzerinde vitamin D sentezinin ve duyarlılığındaki azalmanın, osteoblast aktivitesindeki azalmanın neden olduğu ve kalça kırıklarının daha ön planda görüldüğü tip 2 osteoporoz = senil osteoporoz da görülmektedir (17).

Primer osteoporoz patogenezinde rol alan faktörler: (16)

- Postmenapozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde gonadal hormon eksikliği
- Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yüksekliği
- İntestinal Ca emilimi eksikliğine sekonder hiperparatiroidizm ve vitamin D eksikliği
- Yaşla birlikte azalan GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri
- E2 eksikliği ve paratiroid hormon (PTH) etkisi altında oluşan (interlökin-1) IL-1, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prostoglandin (PG) E2 ve TGF- $\beta$  gibi lokal rezorbsiyonu artırıcı sitokinler
- Ca alımının ve protein alımının azlığı
- Beden kitle indeksinin (BKİ) ve vücut yağ oranının azlığı

Osteoporozda görülen vertebranın kompresyon fraktürleri minimal bir travma veya spontan olarak oluşur. En sık 6. torakal vertebra ve lomber vertebralarda görülür. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, kifoza ve boy kaybının olması en önemli ipuçlarıdır. Bazen akut veya kronik ağrı eşlik edebilir. Postür bozukluğu pulmoner organlarda ve abdominal organlarda sıkışmaya neden olabilir. Nadiren spinal kök basısına bağlı nörolojik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir (15, 16).

Kalça kırıkları femur boynu veya trokanter majör bazalinde minimal travma ile olmaktadır. Genellikle cerrahi olarak tedavi edilir. Ancak cerrahi ve cerrahi sonrası komplikasyonlara bağlı mortalitesi %5-20 arasında değişmektedir (15).

Primer osteoporoz içinde tip 1 ve 2 dışında juvenil, idiopatik, gebelik ilişkili, lokalize osteoporoz da tanımlanmaktadır (16).

Sekonder osteoporoz hastalıklara veya ilaçlara bağılı olarak oluşmaktadır ve sekonder osteoporoz nedenleri tablo-2’de gösterilmiştir (16).

**Tablo-2:** Sekonder osteoporoz nedenleri (16).

<b>ENDOKRİN NEDENLER</b>
Hiperparatiroidizm Cushing sendromu Hipogonadizm Hipertiroidizm Prolaktinoma Diyabetes mellitus Akromegali Gebelik ve emzirme
<b>HEMATOPOETİK NEDENLER</b>
Plazma hücre diskrazileri: Multiple myelom ve makroglobulinemi Sistemik mastositoz Lösemi ve lenfomalar Orak hücreli anemi ve talasemi Lipidozlar: Gaucher hastalığı Myeloproliferatif hastalıklar: polistemi
<b>KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI</b>
Osteogenesis imperfekta Ehlers-Danlos sendromu Marfan sendromu Homosistinüri and lizinüri Menkes sendromu Skorbüt
<b>İLAÇLAR</b>
Glukokortikoidler Heparin Antikonvulzanlar Metotreksat, siklosporin Luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) agonist veya antagonist tedavisi Aluminyum içeren antiasidler



<b>IMMOBİLİZASYON</b>
<b>RENAL HASTALIKLAR</b>
Kronik renal yetmezlik Renal tubuler asidoz
<b>NUTRİSYONEL VE GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR</b>
Malabsorpsiyon Total parenteral nutrisyon Gastrektomi Hepatobilier hastalıklar Kronik hipofosfatemi
<b>DİĞER</b>
Familyal disotonomi (Riley-Day sendromu) Refleks sempatetik distrofi

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) postmenapozal 65 yaş üzerindeki tüm kadınların taranmasını önermektedir. Ancak diğer yaş gruplarındaki ve cinsiyetteki kişilerin taranmasına yönelik değişik görüşler mevcuttur. Osteoporoz risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. Tablo-3 'de kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm endikasyonları gösterilmiştir (15).

Osteoporoz tanısında DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi ( QCT), periferel DEXA (p-DEXA), tek enerjili X- ışını absorpsiyometrisi ( SXA), kantitatif ultrason ( QUS) kullanılmaktadır. Ancak altın standart DEXA'dır. DEXA'nde lomber, femur, radius ve tüm vücut kemik mineral içeriği ( BMC, g) ve KMY (g/cm<sup>2</sup>) ölçümleri yapılabilir. Temel prensip 2 farklı foton enerji düzeyindeki X ışınlarının vücuttan geçişinin ölçümüdür. Radyasyon dozu çok düşüktür ve çekim süresi kısadır.(5-20 dakika) (16). Tedaviye yanıtı değerlendirmek için yapılacak ölçümler 6 aydan daha kısa aralıklarla olmamalıdır (18). Radyografik olarak görülebilen osteopeni gerçekleştiğinde kemik kalsiyumunun %30-50'si kaybolmuştur (15).

**Tablo-3:** Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonlar (15).

Hasta kategorisi	USPSTF	NOF	AACE	OSC	ISCD
Postmenapozal kadınlar $\geq 65$ yaş	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET
60 - 64 yaşları arasındaki risk faktörleri olan kadınlar	EVET	EVET	EVET	EVET <sup>[1]</sup>	EVET
65 yaşın altındaki bir veya daha fazla risk faktörü olan kadınlar		EVET	EVET	EVET <sup>[1]</sup>	EVET
Frajil kırığı olan postmenapozal kadınlar		EVET	EVET	EVET	EVET
Osteoporoz tedavisini izleme		EVET <sup>[1]</sup>	EVET	EVET	EVET
Erkekler $\geq 70$ yaş					EVET <sup>[1]</sup>
Osteoporoz tedavisi planlama				EVET <sup>[1]</sup>	EVET
Sekonder osteoporozu neden olabilecek bir durumun olması				EVET <sup>[1]</sup>	EVET

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ISCD, International Society for Clinical Densitometry; NOF, National **Osteoporosis** Foundation; OSC, **Osteoporosis** Society of Canada ; USPSTF, U.S. Preventive Services Task Force.

**Majör risk faktörleri:** yaş  $>65$  , vertebral kompresyon kırığının bulunması, 40 yaşından sonra frajil kırığın bulunması, osteoporotik kırık aile hikayesi, sistemik glukokortikoid tedavisi  $>3$  ay, malabsorpsiyon sendromları, primer hiperparatiroidizm, düşmeye eğilim, düz grafide görülen osteopeni, hipogonadizm, 45 yaşından önce menapoz.

**Minor risk faktörleri;** romatoid artrit, hipertiroidizm hikayesi, kronik antikonvulzan tedavi, düşük kalsiyumlu diyet, sigara içiciliği, aşırı alkol alımı, yoğun kafein alımı, kilo $<57$  kg, 25 yaşındaki kilosunun %10'undan fazla kilo kaybı, kronik heparin tedavisi.

DEXA yöntemi ile ölçülen KMY mutlak değer olarak ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ( $\text{cm}^2$ 'ye düşen Ca miktarı), T ve Z skoru olarak ifade edilir. T skoru; bireyin KMY'nun aynı cinsten genç sağlıklı erişkin bireylerin KMY ortalamasından standart sapma (SD) olarak farkı, Z skoru ise bireyin yaş ve cins uyumlu sağlıklı bireylerin KMY ortalamasından SD olarak farkıdır (17).

DSÖ'nün sınıflandırmasına göre postmenapozal kadınlarda; T skoru  $\geq -1$  SD: normal, T skoru  $-1$  SD ile  $-2.5$  SD arasında: osteopeni, T skoru  $\leq -$

2.5 SD osteoporoz ve T skoru  $\leq -2.5$  SD ve fragil kırığın bulunması ciddi osteoporoz olarak tanımlanır. Z skoru 50 yaş altı kadın ve erkeklerde sekonder osteoporoz nedenlerini göstermesi bakımından önemlidir. -2 SD'dan daha iyi değerler yaşa göre normal değerler olarak kabul edilmektedir (15).

Osteoporoz tahmininde ve verilen tedavinin etkinliğinin takibinde kemik yapım ve yıkım belirteçleri de kullanılmaktadır. Yapım belirteçleri olarak serumda osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP), prokollajen peptidleri; yıkım belirteçleri olarak serumda tartrata dirençli asit fosfataz, serumda ve idrarda piridinolin, deokspiridinolin, tip-1 kollajen N- ve C- telopeptid yıkım ürünleri, hidroksiprolin düzeyleri kullanılır (16).

Prolaktinoma tedavisindeki en önemli hedeflerden biri de hipogonadizmin neden olduğu osteoporozun önlenmesi ve tedavi edilebilmesidir. Genel olarak hiperprolaktinemili olgularda spinal kemik içeriği %20-30 azalırken, ön kol kemik içeriği %2.5-10 azalmaktadır (22). Yapılan çalışmaların çoğu hiperprolaktinemi ilişkili kemik kaybının prolaktin yüksekliğinden çok, östrojen eksikliğinden kaynaklandığı konusunda birleşmişlerdir. (19-21, 27) Bazı çalışmalarda yüksek androjen seviyelerinin saptanması ve prolaktinomalı olguların vücut ağırlığının fazla olması, hiperprolaktinemi ilişkili kemik kaybına karşı koruyucu faktörler olarak düşünülmüştür (20, 22, 23, 26). Çalışmaların uzlaştığı bir başka nokta ise tedavi ile düzelen gonadal fonksiyonların bir sonucu olarak kemik mineral yoğunluğunun iyileşmesidir (24-26). Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla prolaktinin kemik üzerindeki reseptör düzeyinde direkt etkilerinin de gösterilmesi (28) hiperprolaktinemi-kemik metabolizması ilişkisine yeni bir boyut getirmiştir. Bazı çalışmalarda prolaktinin kemik gelişimi için gerekli olduğu ve belli dozlardaki prolaktinin kemik yapısını güçlendirdiği gösterilirken (29, 30), bazılarında ise prolaktinin osteoblastlar üzerindeki olumsuz etkilerinden ve rezorpsiyonu arttırıcı etkilerinden bahsedilmiştir.(31, 32)

Bu çalışmada; polikliniğimizde takip edilmekte olan 40 yaş ve üzeri prolaktinomalı premenapozal olguların kemik mineral yoğunluklarını ve Z

skorlarını ölçerek hastaların menapoz dönemine hangi değerlerle girdiklerini tesbit etmek, bu değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve bu değerleri etkileyen hasta ve tedavi ilişkili faktörleri ortaya çıkarmak amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bursa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2009 tarih ve 2009-7/8 sayılı yazılı tıbbi araştırma onayı alındıktan sonra başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde prolaktinoma tanısı ile izlenen hastaların dosyaları incelendi. Premenapozal dönemde olan prolaktinoma tanısı kesinleşmiş kadınlar çalışmaya davet edildi. Fizyolojik, farmakolojik veya diğer nedenlere bağlı hiperprolaktinemisi dışlanan hastaların prolaktinoma tanısı kesinleşmiş kabul edildi. Hastaların tedavi dönemleri boyunca en az 6 ay süre ile dopamin agonisti tedavisi almış olmaları ve düzenli tedavi altında iken prolaktin seviyelerinin normal sınırlara inmiş olmasına yani dopamin agonisti direncinin olmamasına dikkat edildi. 40 yaşını doldurmuş ve menstrüasyonları düzensizleşmesine rağmen devam eden kadınlar premenapozal kabul edildi. Hasta grubu olarak 21 kadın, kontrol grubu olarak aynı yaşta ve normal menstrüasyon düzeninde olan 22 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi.

KMY'nu etkileme potansiyeli nedeniyle aşağıda belirtilen özellikleri olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

- BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> 'den fazla olanlar
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar
- Renal yetmezliği olanlar
- İmmünsupresif hastalık öyküsü olanlar
- Kemoterapi öyküsü olanlar
- Uzun süreli oral kontraseptif kullanım öyküsü olanlar
- Ca ve vitamin D tedavi öyküsü olanlar
- Kronik depresyonu olanlar
- KMY'nu etkileyen ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Uzun süreli, düzenli, yoğun egzersiz programında olanlar
- Yoğun kafein, gazlı içecek tüketimi yapanlar

Tüm olgulara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu ve onayları alındıktan sonra sorgulandı. Sorgulamada standart form kullanıldı. Kırık öyküsü, sigara/alkol kullanım öyküsü, günlük ortalama kalsiyum tüketimi, menstrüasyon geçmişleri, annelerinin kırık öyküsü detaylı olarak sorgulandı. Sigara tüketimi için günlük tüketilen sigara pakedi sayısı ile kaç yıl içtiği çarpılarak elde edilen çarpan kullanıldı. Ortalama kalsiyum tüketimi günlük 500 mg'dan az ve 500 mg'dan fazla tüketenler olarak 2 grupta toplandı. Menstrüasyon geçmişleri detaylı sorgulandıktan sonra puberte sonrası yıllar içinde menstrüasyon düzenliliği sağlandıktan sonra görmediği menstrüasyon sayısı hesaplandı. Bu hesaba hamilelik veya lohusalık dönemlerindeki görmediği menstrüasyon sayısı eklenmedi.

Prolaktinomalı hastaların dosyaları incelenerek hastalığı ile ilgili bilgileri incelendi. Bu amaçla tanı yakınmaları, tanı öncesi menstrüasyon düzenleri, tanı PRL ve E2 değerleri ile tanı MR bilgileri, tanı öncesi geçen süreleri, dopamin agonisti tedavisi alma süreleri, kullandıkları maksimum dozlar, tedaviye doktorun izni olmadan ara verilen aylar, tedavi sırasındaki hamilelik/ canlı doğum sayıları, operasyon durumu, opere olması halinde operasyona dair bilgileri kaydedildi.

Tüm olguların vücut ağırlığı, boy uzunlukları, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri alındı. Vücut ağırlığı, ayakkabısız olarak günlük kıyafetler ile hassaslık derecesi 0,1 kg olan baskülle (Siemens ZT-160) ve boy uzunluğu ise ayakkabısız hassaslık derecesi 0,01 m olan stadiometre ile ölçüldü. BKİ; vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile hesaplandı. Bel çevresi; 12. kosta ile superior krista iliaka arasındaki orta noktadan horizontal olarak esnek olmayan standart bir mezure ile kişinin nefes vermesini takiben ölçüldü. Kalça çevresi; arkada gluteus maximus önde ise simfisis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi (33). Bel/kalça oranı (BKO) bel çevresi ölçümünün (cm) kalça çevresi ölçümüne (cm) oranı ile elde edildi.

Çalışmaya alınan olguların sorgulamasını izleyen günler içinde 10-12 saatlik açlığı takiben saat 08.00 – 08.30 arasında venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden PRL, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon

(LH), E2, kortizol, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest titoksin (sT4) , PTH, 25-hidroksi-vit D (25-hidroksi kolekalsiferol), Ca, fosfor (P) Uludağ Üniversitesi Merkez Laboratuvarında otoanalizörler kullanılarak çalıştırıldı. PRL, FSH, LH, E2, kortizol, TSH, sT4, PTH kemilüminesan mikropartikül immünoassay yöntemi, 25-OH-vit D elektrokemilüminesan immunoassay yöntemi ile, IGF-1 ise enzim işaretli immünometrik yöntem ile çalıştırıldı.

Çalışmaya alınan tüm olguların DEXA ile KMY ölçümleri yapıldı. Bu ölçüm için Hologic Delthi-w seri no: 70232 kemik dansitometresi cihazı kullanıldı. Ölçüm bölgesi olarak tüm lomber vertebralar, femur boynu, trokanter alanı, wards alanı değerlendirildi. Kemik mineral yoğunlukları gr/cm<sup>2</sup> olarak ve toplum bazlı verilere göre hesaplanan T skorları ile Z skorları kaydedildi.

Elde edilen tüm veriler SPSS 17.0 veri tabanına kaydedilerek Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından istatistiksel analizler uygulandı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için Student-t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. İkili lojistik regresyon analizi ile hastalar ve kontrol grupları arasındaki risk faktörleri karşılaştırıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO ile kırık geçirme, sigara içme, örtülü olma, annede kırık öyküsü, düşük kalsiyum tüketimi oranları Tablo-4'de gösterilmiştir.

Bu verilere göre hastaların BKİ'lerinin ve kalça çevrelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Tablo-4'de karşılaştırılan diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-4:** Hastaların ve kontrol grubunun bazı klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta (n:21)</b>	<b>Kontrol (n:22)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	44.4 ± 3.4	43.1 ± 2.5	AD
<b>Ağırlık (kg)</b>	69.2 ± 7.3	63.8 ± 7.8	AD
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.0 ± 2.4	24.7 ± 2.8	<b>0.009</b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	85.0 ± 9.4	80.8 ± 6.9	AD
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	106.6 ± 7.9	100.4 ± 5.0	<b>0.003</b>
<b>BKO</b>	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.0	AD
<b>Kırık geçirme oranı (%)</b>	19.0	45.5	AD
<b>Sigara içme oranı (%)</b>	38.1	50.0	AD
<b>Annede kırık öyküsü oranı (%)</b>	33.3	27.3	AD
<b>Örtülü olma oranı (%)</b>	42.9	18.2	AD
<b>Düşük kalsiyum tüketimi oranı (%)</b>	76.2	54.5	AD

**BKİ:** beden kitle indeksi; **BKO:** bel/kalça oranı; **AD:** anlamlı değil.

Gruplar arasında hipofizer fonksiyonlar ve kemik metabolizması ile ilgili bazı laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı ve yapılan değerlendirmede serum FSH, LH, E2, TSH, sT4, kortizol, IGF-1, DHEA-SO<sub>4</sub>, PTH, 25-OH-vit D, Ca düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu parametrelerden



sadece kontrol grubunun serum fosfor düzeyi hastalara göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hastaların ve kontrol grubunun bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta (n:21)</b>	<b>Kontrol (n:22)</b>	<b>P</b>
<b>FSH (mIU/ml)</b>	6.6 ± 5.3	8.4 ± 5.6	AD
<b>LH (mIU/ml)</b>	5.4 ± 4.1	6.7 ± 7.1	AD
<b>E2 (pg/ml)</b>	103.1 ± 86.6	117.1 ± 99.8	AD
<b>TSH (µIU/ml)</b>	1.9 ± 0.9	1.6 ± 0.8	AD
<b>sT4 (ng/dl)</b>	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	AD
<b>Kortizol (mcg/dl)</b>	12.8 ± 4.5	13.0 ± 4.8	AD
<b>IGF-1 (mcg/l)</b>	160.3 ± 44.5	174.3 ± 42.6	AD
<b>DHEA-SO<sub>4</sub> (mcg/dl)</b>	184.7 ± 104.5	134.2 ± 50.8	AD
<b>PTH (pg/ml)</b>	65.5 ± 23.0	58.0 ± 15.1	AD
<b>25-OH-vit D (ng/ml)</b>	13.8 ± 6.4	13.5 ± 4.4	AD
<b>Ca (mg/dl)</b>	9.2 ± 0.4	9.0 ± 0.3	AD
<b>P (mg/dl)</b>	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.3	<b>0.032</b>

**FSH:** folikül uyarıcı hormon; **LH:** luteinizan hormon; **E2:** östrodiol; **TSH:** tiroid uyarıcı hormon; **sT4:** serbest tiroksin; **IGF-1:** insülin benzeri büyüme faktörü-1; **DHEA-SO<sub>4</sub>:** dehidroepiandrostenedion sülfat; **PTH:** paratiroid hormon; **25-OH-vit D:** 25-hidroksi-kolekalsiferol; **Ca:** kalsiyum; **P:** fosfor; **AD:** anlamlı değil

Prolaktinomali olguların %76.2'sinin oligomenore, %76.2'sinin galaktore, %28.6'sının infertilite, %4.8'inin görme alanı kısıtlılığı, %23.8'inin libido kaybı, %28.5'inin başağrısı ve %42.8'inin diğer şikayetlerle başvurduğu tesbit edildi. Hastaların diğer şikayetleri arasında; vajinal kuruluk, halsizlik, unutkanlık, memede tekarlayan kistlerin bulunması, kilo artışı, saç dökülmesi, kılınma artışı vardı. Hastaların tanı prolaktin ortalaması 163.3 ± 95.4 ng/ml (min: 40- maks: 400) ve tanı E2 ortalaması 57.1 ± 49.7 pg/ml (min: 10- maks: 199) idi. Hastaların başvuru sırasındaki sella MR adenom boyut ortalaması 6.4 ± 6.3 cm (min: 0- maks: 2.5) saptandı. 3 hastanın sella MR'ında adenomu

görüntülenemedi. Beş hastanın transsfenoidal hipofiz operasyonu geçirdiği, operasyon sonrası 3'ünün kür olduğu, 2'sinin ise dopamin agonist tedavisine gerek duyduğu görüldü. Operasyona bağlı hipopituitarizm gelişen hasta yoktu. Operasyon sonrası kontrol sella MR'larında 4 hastada adenom saptanmazken, 1 hastada 15x10 mm'lik rezidü tümör saptandı.

Hastaların tanı öncesi menstrüel hikayesi sorgulanarak oligomenoreik/amenoreik kaldıkları süre saptanmaya çalışıldı. Tüm olguların 16'sının oligomenore/amenore şikayeti ile başvurduğu görüldü. Bu hastaların ortalama oligomenore / amenore süresi  $93.0 \pm 80.3$  ay (min: 6-maks: 300), puberte sonrası dönemde olmadıkları menstrüasyon sayısı ortalaması  $73.8 \pm 77.3$  ( min: 5- maks:300) ve oligomenore/amenore başlama yaş ortalaması  $30.8 \pm 7.5$  (min: 20- max:41) saptandı.

Hastaların tamamı değişik dozlarda ve sürelerde dopamin agonisti tedavisini kullanmıştı. Hastaların ortalama  $76.0 \pm 71.1$  ay süre tedavi aldıkları ve  $27.5 \pm 52.3$  ay tedaviye ara verdikleri görüldü. Ortalama olarak kullanılan bromokriptin doz ortalaması  $3.5 \pm 2.7$  mg/gün, kabergolin doz ortalaması  $0.8 \pm 0.7$  mg/hafta idi. Tedavi ara verme nedenleri sorgulandığında; %23.81'inin hamilelik, %28.57'sinin doktor önerisi, %47.6'sının uyumsuzluk nedeniyle tedavilerini bıraktığı öğrenildi. Hastaların geçmişe yönelik tıbbi kayıtları incelendiğinde poliklinik kontrollerinde uygun medikal tedaviyle serum prolaktin seviyelerinin tümünde kontrol altına alınabildiği görüldü. Ancak çalışma esnasında 7'sinde serum prolaktin düzeylerinin normal olmadığı, bu hastalardan ılımlı hiperprolaktinemisi ( 30-60 ng/ml) olan 4'ünün medikal tedavi altında olduğu ancak serum prolaktin düzeyleri daha yüksek olan 3'ünün ise düzenli takip ve tedavi altında olmadığı görüldü. Tedaviler sonrasında hastaların yakınmalarının hemen hemen tamamında düzelmeler saptandı. Bir hastanın infertilitesinin devam ettiği görüldü. Tedaviler sonrasında çekilen sella MR değerlendirmelerinde 2 hastanın adenom boyutunun değişmediği, diğer hastaların adenom boyutunun küçüldüğü gözlemlendi.

Hastaların tanı sonrası izlem süreleri  $118.1 \pm 88.0$  ay (min: 7- maks: 288) idi. Bu süre içerisinde 10 hastanın hamilelik yaşadığı, hamilelik

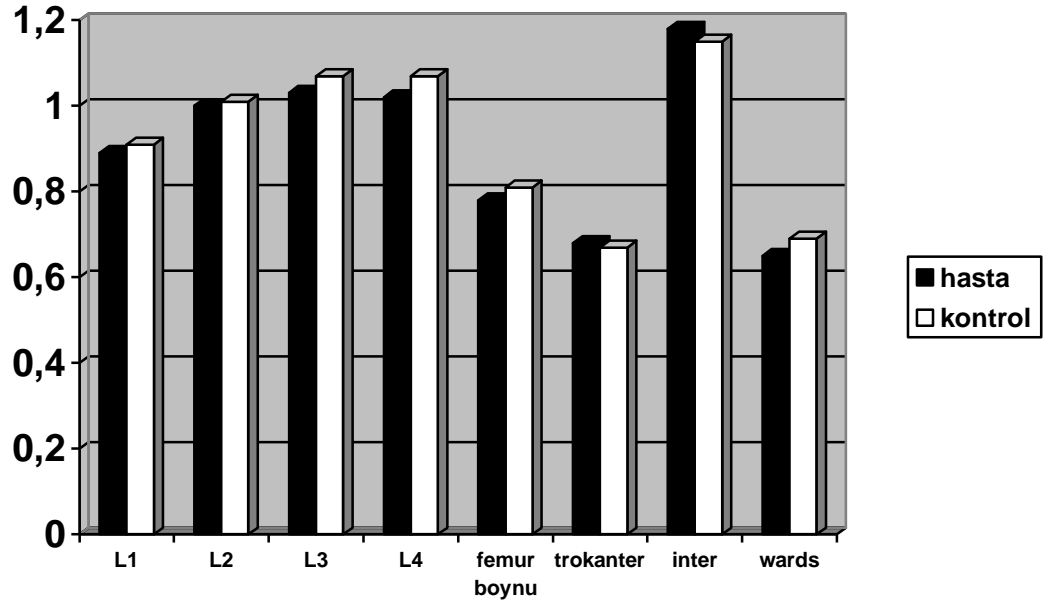
dönemlerinde ilaç tedavisine ara verildiği ve 8'inin hamileliğinin canlı doğum ile sonuçlandığı öğrenildi.

Prolaktinomalı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun DEXA ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; kontrol grubunun 3. ve 4. lomber vertebralarının ve femur wards alanlarının kemik mineral yoğunlukları ile tüm lomber vertebraların, femur wards ve femur boynu Z skorlarının hasta grubundan yüksek olduğu ancak aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. Z skorlarının ortalama değerlerinde hem hasta hem kontrol grubunda osteoporotik değerler saptanmadı (Tablo-6, 7) (Şekil- 2, 3).

**Tablo-6:** Hastaların ve kontrol grubunun lomber vertebralar ve femur kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılması.

	<b>Hasta (n:21)</b>	<b>Kontrol (n:22)</b>	<b>p</b>
<b>L<sub>1</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.895 ± 0.1	0.917 ± 0.1	AD
<b>L<sub>2</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.005 ± 0.1	1.014 ± 01	AD
<b>L<sub>3</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.037 ± 0.1	1.073 ± 0.1	AD
<b>L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.024 ± 0.1	1.070 ± 0.1	AD
<b>Femur boynu (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.789 ± 0.1	0.811 ± 0.1	AD
<b>Femur trokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.687 ± 0.1	0.679 ± 0.1	AD
<b>Femur intertrokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.186 ± 0.2	1.151 ± 0.1	AD
<b>Femur wards (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.651 ± 0.1	0.697 ± 0.1	AD

L: lomber; AD: Anlamlı değil

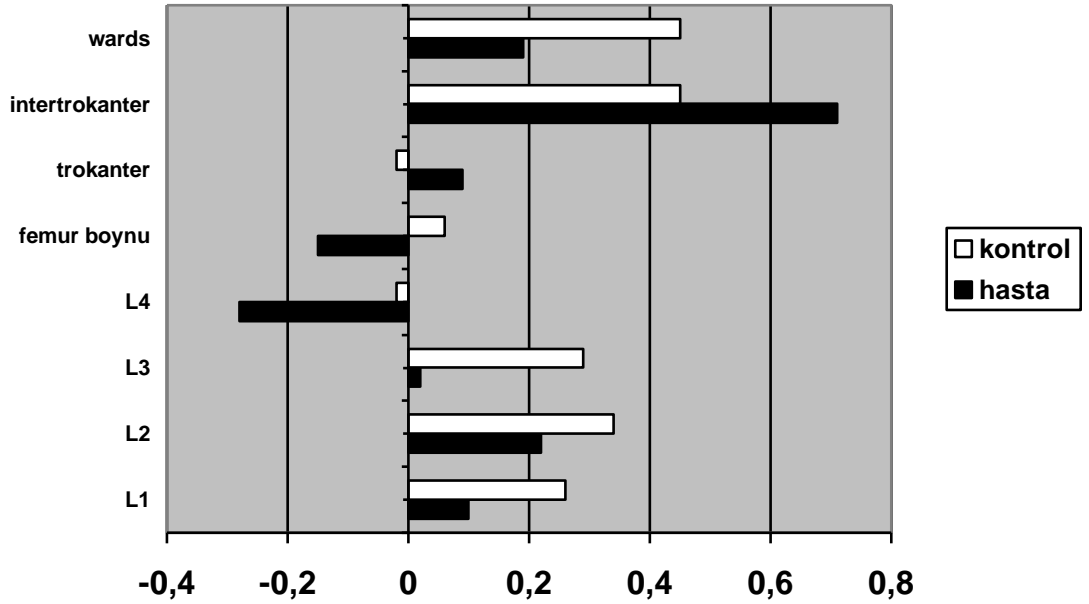


**Şekil- 2:** Hastalar ile kontrol grubunun lomber vertebralar ve femur kemik mineral yoğunluklarının (g/cm<sup>2</sup>) karşılaştırılması. **L:** lomber, **inter:** intertrokanter.

**Tablo-7:** Hastaların ve kontrol grubunun lomber vertebralar ve femur Z-skorlarının karşılaştırılması.

	<b>Hasta (n:21)</b>	<b>Kontrol (n:22)</b>	<b>p</b>
<b>L<sub>1</sub></b>	0.1 ± 1.3	0.3 ± 1.0	AD
<b>L<sub>2</sub></b>	0.2 ± 1.2	0.3 ± 1.1	AD
<b>L<sub>3</sub></b>	0.0 ± 1.1	0.3 ± 0.9	AD
<b>L<sub>4</sub></b>	-0.3 ± 1.0	-0.0 ± 1.1	AD
<b>Femur boynu</b>	-0.2 ± 1.1	0.1 ± 0.1	AD
<b>Femur trokanter</b>	0.1 ± 1.0	-0.0 ± 0.9	AD
<b>Femur intertrokanter</b>	0.7 ± 1.1	0.5 ± 0.9	AD
<b>Femur wards</b>	0.2 ± 1.2	0.5 ± 1.2	AD

L: lomber; AD: Anlamlı değil



**Şekil-3:** Hastaların ve kontrol grubunun lomber vertebralar ve femur Z-skorlarının karşılaştırılması. L: lomber.

Prolaktinomalı hastalarda tanı PRL düzeyi, tanı E2 düzeyi, tanı sella MR adenom boyutu ve serum DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile DEXA parametreleri arasında korelasyon tesbit edilmedi. Yine hastaların çalışma esnasında ölçülen PRL düzeyleri ile serum Ca, PTH, DHEA-SO<sub>4</sub> ve 25-OH-vit D düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı.

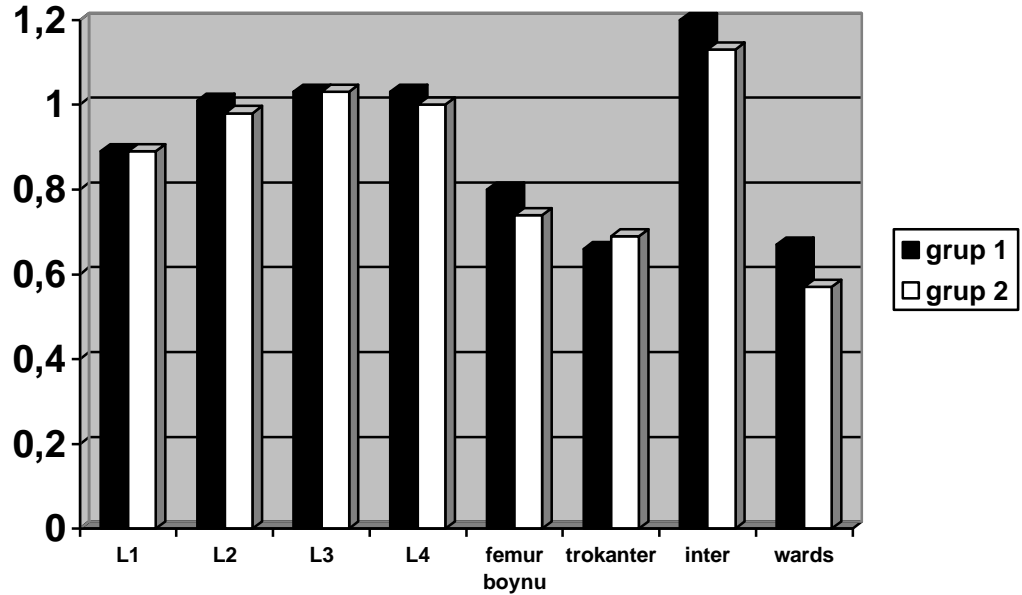
Prolaktinomalı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan ikili lojistik regresyon analizinde lomber vertebra ve femur KMY'lerinin ortalamaları ile BKİ değişkeni incelendiğinde anlamlılık saptanmadı (p=0.097).

Femur ve tüm lomber KMY ve Z skorları prolaktinomalı olguların alt gruplarında istatistiksel karşılaştırıldı. Bu nedenle hastalar tanı öncesinde oligomenore/amenore şikayeti olup olmamasına göre ikiye ayrıldı. Yaş, BKİ ve kırık geçirme, sigara içme, örtülü olma, annede kırık öyküsü, düşük kalsiyum tüketimi oranları bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında DEXA ilişkili parametrelerinin karşılaştırılmasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-8, 9) (Şekil- 4, 5).

**Tablo-8:** Oligomenore şikayeti ile başvuran hastaların (grup 1, n=16) ve oligomenore şikayeti olmayan hastaların (grup 2, n=5) lomber vertebralar ve femur kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n :16)</b>	<b>Grup 2 (n : 5)</b>	<b>p</b>
<b>L<sub>1</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.893 ± 0.1	0.899 ± 0.2	AD
<b>L<sub>2</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.013 ± 0.1	0.981 ± 0.1	AD
<b>L<sub>3</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.038 ± 0.1	1.035 ± 0.1	AD
<b>L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.031 ± 0.1	1.003 ± 0.1	AD
<b>Femur boynu (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.804 ± 0.1	0.743 ± 0.1	AD
<b>Femur trokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.696 ± 0.1	0.661 ± 0.1	AD
<b>Femur intertrokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.203 ± 0.2	1.131 ± 0.1	AD
<b>Femur wards (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.675 ± 0.1	0.575 ± 0.1	AD

L: lomber; AD: Anlamlı değil

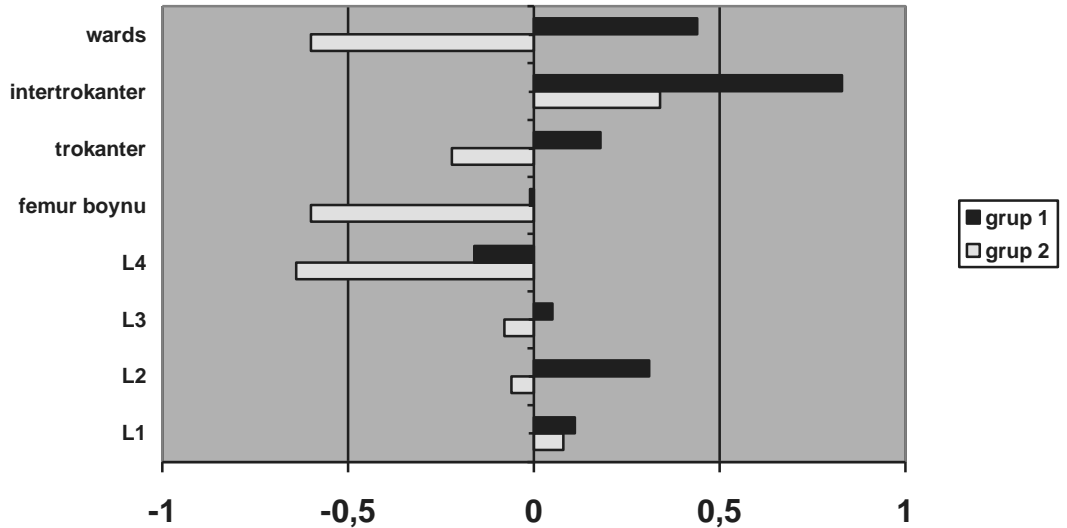


**Şekil-4:** Oligomenore şikayeti ile başvuran hastalar (grup 1, n = 16) ve oligomenore şikayeti olmayan hastaların (grup 2, n = 5) kemik mineral yoğunluklarının (gr / cm<sup>2</sup>) karşılaştırılması. L: lomber; inter: intertrokanter.

**Tablo-9.** Oligomenore şikayeti ile başvuran hastaların (grup 1, n = 16) ve oligomenore şikayeti olmayan hastaların (grup 2, n = 5) lomber vertebralar ve femur Z skorlarının karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n :16)</b>	<b>Grup 2 (n : 5)</b>	<b>p</b>
<b>L<sub>1</sub></b>	0.1 ± 1.3	0.1 ± 1.5	AD
<b>L<sub>2</sub></b>	0.3 ± 1.2	-0.1 ± 1.0	AD
<b>L<sub>3</sub></b>	0.1 ± 1.1	- 0.1 ± 0.1	AD
<b>L<sub>4</sub></b>	-0.2 ± 1.1	-0.6 ± 0.8	AD
<b>Femur boynu</b>	-0.0 ± 1.1	-0.6 ± 0.8	AD
<b>Femur trokanter</b>	0.2 ± 1.1	-0.2 ± 0.7	AD
<b>Femur intertrokanter</b>	0.8 ± 1.1	0.3 ± 0.6	AD
<b>Femur wards</b>	0.4 ± 1.2	-0.6 ± 0.8	AD

L: lomber; AD: Anlamlı değil



**Şekil-5:** Oligomenore şikayeti ile başvuran hastaların (grup 1, n = 16) ve oligomenore şikayeti olmayan hastaların (grup 2, n = 5) lomber vertebralar ve femur Z skorlarının karşılaştırılması. L: lomber.



Hastaların puberte sonrasında görmedikleri menstrüasyon sayısı hesaplanarak femur ve lomber vertebralarının KMY'ları ile korele edildiğinde femur boynu, trokanter ve wards değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo-10).

**Tablo-10:** Hastaların puberte sonrasında görmediği menstrüasyon sayısı ile lomber vertebralar ve femur kemik mineral yoğunluklarının korelasyon göstergesi.

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>L<sub>1</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.365	AD
<b>L<sub>2</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.272	AD
<b>L<sub>3</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.332	AD
<b>L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.260	AD
<b>Femur boynu (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.442	0.045
<b>Femur trokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.440	0.046
<b>Femur intertrokanter (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.371	AD
<b>Femur wards (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.509	0.018

L: lomber; AD: Anlamlı değil

Hastalar total lomber T skorları  $\leq -1$ 'in altında olanlar ( grup a, n= 8) ve  $-1$ 'in üzerinde olanlar (grup b, n= 13) olarak iki gruba ayrıldığında ise ; gruplar arasında yaş, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, puberte sonrası görmediği menstrüasyon sayısı ile sigara içme, annede kırık öyküsü, örtülü olma, düşük kalsiyum tüketimi oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-11).

**Tablo 11:** Hastaların lomber total T- skoru  $\leq -1$  'in altında olan (Grup a, n = 8) ve lomber T- skoru  $> -1$  (Grup b, n = 13) olan hastaların karşılaştırılması.

	<b>Grup a (n : 8)</b>	<b>Grup b (n :13)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	45.0 $\pm$ 3.6	44.1 $\pm$ 3.4	AD
<b>Ağırlık (kg)</b>	66.1 $\pm$ 5.0	71.1 $\pm$ 8.0	AD
<b>BKİ (kg / m<sup>2</sup>)</b>	26.9 $\pm$ 1.8	27.0 $\pm$ 2.8	AD
<b>Bel çevresi (cm)</b>	84.5 $\pm$ 7.3	85.2 $\pm$ 10.8	AD
<b>Kalça çevresi (cm)</b>	107.4 $\pm$ 6.7	106.2 $\pm$ 8.8	AD
<b>BKO</b>	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	AD
<b>Görmediği mens. sayısı</b>	25.5 $\pm$ 28.5	75.2 $\pm$ 87.8	AD
<b>Sigara içme oranı (%)</b>	50	30.8	AD
<b>Annede kırık öyküsü oranı (%)</b>	37.5	30.8	AD
<b>Örtülü olma oranı (%)</b>	37.5	46.2	AD
<b>Düşük kalsiyum tüketimi (%)</b>	87.5	69.2	AD

**BKİ:** beden kitle indeksi; **BKO:** bel / kalça oranı; **mens:** menstrüasyon; **AD:** Anlamlı değil

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Premenapozal kadınlarda kemik yoğunluğunun kazanılmasında ve korunmasındaki en önemli faktörlerden biri overlerin yeterli fonksiyon görmesidir. Hipoöstrojenizme neden olan hastalıklarda premenapozal kemik kaybının görülmesi de bu görüşü desteklemiştir. Ancak menstrüel düzensizliğin tedavi edilmesini takiben premenapozal görülen kemik kaybının önemli ölçüde iyileştiği ve hipoöstrojenizmin negatif etkilerinin dengelendiği de yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (34).

Hiperprolaktineminin de oligomenore/amenore ile seyreden bir hastalık olması nedeniyle, 1980 yılında Klibanski ve ark. (19) tarafından hiperprolaktinematik kadınlarda KMY'na yönelik ilk çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada yaşları 20-40 yaş arasında değişen 14 kadın hastanın ön kol kemik yoğunluğu SXA yöntemi ile ölçülmüş ve 16 yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırılmış, sonuçta; amenoreik hiperprolaktinematik hastaların kemik yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir. KMY ile serum E2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, KMY ile serum PRL seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu da E2 eksikliğinin osteopeni gelişiminde daha ön planda düşünülmesi gerektiğini göstermiştir.

Bu çalışmaya karşı olarak osteopeni gelişiminde östrojenden bağımsız prolaktinin olumsuz etkilerinden ilk bahseden Schlechte ve ark. (35) olmuştur. Yaptıkları çalışmada ön kol KMY'nu; kontrol grubunda, prolaktin seviyesi normal olan amenoreik kadınlarda ve prolaktin sekrete eden tümörü bulunan amenoreik kadınlarda ölçmüşler ve prolaktini normal amenoreik kadınların KMY'unu kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulmazken prolaktin sekrete eden tümörü bulunan kadınlarda anlamlı düşüklük saptamışlardır. Bu da prolaktinin kemik üzerinde direkt etkisinin daha baskın olabileceği fikrini düşündürmüştür.

Her iki çalışma da kortikal kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu ön kol üzerine yapılmıştır. Koppelman ve ark. (36) 13 hiperprolaktinematik kadını

ve yaş uyumlu normal kadınları QCT ile taramış ve sonuçta; trabeküler kemikten zengin vertebral kemiklerde normal kişilere göre kemik yoğunluğunda %10'luk bir azalma tesbit etmişlerdir .

1988 yılında Klibanski ve ark. (20) östrodiol eksikliğinin ve prolaktin yüksekliğinin bağımsız etkilerini göstermek üzere yeni bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hipotalamik amenoreik kadınlar ile hiperprolaktinematik amenoreik kadınlarda vertebral ve ön kol kemik yoğunluğu normal kontrol grubuna göre anlamlı azalmış bulunurken, hiperprolaktinematik ömenoreik kadınların kemik yoğunluğu kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu da gonadal disfonksiyonun hiperprolaktinematik osteopenide prolaktinin direkt etkisinden daha önemli bir faktör olarak düşünülmesini sağlamıştır Hipotalamik amenoreik kadınların KMY hiperprolaktinematik kadınlardan düşük bulunmuştur. Hipotalamik amenoreik grubun hiperprolaktinematik amenoreik gruba göre KMY'nun düşük saptanması ise DHEA-SO<sub>4</sub> düzeylerinin hiperprolaktinematik grupta yüksek saptanmasına bağlanmıştır.

Hiperprolaktinematik premenapozal kadınlarda spinal ve ön kol kemik kaybını gösteren ilk uzun süreli prospektif çalışma Schlechte ve ark. (23) tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Bu çalışma önceki çalışmalardan farklı olarak 43 tedavi almayan hiperprolaktinematik kadının vertebral kemik yoğunluğunun sadece 7'sinin premenapozal sağlıklı grup normal sınırlarından farklı olduğunu, ön kol yoğunluğunun ise tamamen normal aralıkta olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, hiperprolaktinematik kadınların vücut ağırlığının ve androjen seviyelerinin kontrol grubuna göre fazla bulunmasına bağlanmıştır. Yine uzun süreli izlemde (yaklaşık 5 yıl) premenapozal kontrol grubunda spinal kemiklerde yıllık %1,7'lik azalma olurken, hiperprolaktinematik grup stabil kalmaktadır. Bu ise kemik kaybının menstrüel disfonksiyonun ilk yıllarında olduğu ve daha sonra stabil kaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

KMY'daki düşüklüğün tedavi endikasyonu olabileceği fikri yine ilk olarak Klibanski ve ark. (19) tarafından ortaya atılmıştır. Birçok çalışmanın oofektomiye takiben 3 yıl içinde başlanan östrojen replasman tedavisinin kemik mineral kaybını önlediğini göstermesi üzerine gonadal fonksiyonların medikal veya cerrahi yöntemle hiperprolaktinematik bireylerde

normalleştirilmesinin osteopeniyi önleyebileceği veya ters çevirebileceği düşünülmüştür.

Bu konuda yapılan ilk çalışmanın sonucu; Caraceni ve ark.'nın (24) yaptığı 6 aylık bromokriptin tedavisi sonrasında 15 hiperprolaktinematik hastada gösterdikleri anlamlı KMY artışıdır. Klibanski ve ark.'nın (25) 1986'da yaptıkları çalışmada 32 hiperprolaktinematik kadın hastanın KMY'ü 16 yaş uyumlu kontrol grubundan düşük saptanmış ve amenore süresi uzadıkça ön kol kemik yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Başlangıç E2 seviyesi 20 pg/ml'nin altında olanların kemik yoğunluğu diğerlerine göre düşük bulunsa bile bu fark anlamlı bulunmamıştır. KMY ile yaş ve serum PRL, testosteron, androstenedion, DHEA-SO<sub>4</sub> arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda hiperprolaktinematik hastalar iki gruba ayrılarak 18 hastanın tedavi sonrasında gonadal fonksiyonların düzelmesini takiben kemik dansitometresinde başlangıç değerlerine göre anlamlı artış saptanmıştır. Ancak tedaviye rağmen ölçülen kemik yoğunluğunun normal kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Tedavi edilmeyen gruptaki hastaların kemik yoğunluğunda 54 aya kadar ki izlemlerinde anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir. Kemik yoğunluğundaki iyileşmenin özellikle ilk 6-12 ayda gerçekleştiği gösterilmiştir. Çalışmada her iki grup (tedavi edilen ve edilmeyen) içerisinde de 4 hastanın kemik yoğunluğunun değişmediğinin görülmesi; hangi hastanın hiperprolaktinemiye ve/veya hiperprolaktinemi tedavisine bağlı nasıl etkileneceğini ve bunu etkileyen faktörler sorusunu akla getirmektedir.

Schlechte ve ark. (37) da 26 hiperprolaktinematik kadında benzer sonuçlar bulmuşlar ancak tedavi sonrası vertebral KMY değerlerinde %15'lik artış görülmesine rağmen normal kontrol grubunu yakalayamadığını göstermişlerdir. Benzer bir şekilde Di Somma ve ark. (38) ile Colao A. ve ark. (39) 12-24 aylık tedaviler sonrasında vertebral kemik yoğunluklarında %1,1-3,6 ve kalçada %1,2-3,5'lik artışlar göstermişlerdir.

DEXA'nın kullanıma girmesiyle birlikte 1993 yılından itibaren yapılan çalışmalarda hem femur hem de vertebra değerlendirilebilmiştir (26, 38-42). DEXA ile yapılan ilk çalışmada Kayath ve ark. (40) hiperprolaktinematik

kadınlarda vertebrada ve femurda kemik kaybı gözlerken bu kayıp ile hipogonadizm süresi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bir başka çalışma Di Somma ve ark. (38) tarafından 20 hiperprolaktinematik erkek hasta ile yapılmıştır. Vertebral ve femur kemiklerinde kemik kaybı görülmele birlikte bu kaybın trabeküler kemiğin ön planda olduğu vertebrada daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Başlangıç PRL seviyeleri ve hastalık süresi ile KMY arasında negatif korelasyon bulunmakla birlikte, testosteron düzeyleri ile korelasyon bulunmamıştır. Ancak çalışma hastalarının en düşük KMY değerlerine sahip 6'sının hastalığının başlangıç zamanının 16-22 yaşları arasında olması yaş ilişkili kemik kaybında zirve kemik kitlesinin önemini hatırlatmaktadır. Zirve kemik kitlesine femur boynu için 22 yaşında, lomber vertebralar için 30 yaşında ulaşılmaktadır. Erişkin boyunun yaklaşık %15'i ve iskelet kitlesinin %48'i adolesan dönem sırasında oluştuğundan bu dönemde başlayan hipoöstrojenizm, iskelet sistemi gelişimi ve zirve kemik kitlesi oluşumu üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır (43). Colao ve ark. (39) da 16-22 yaşları arasında hiperprolaktinemisi başlayanların T skorlarının 30-58 yaşları arasında başlayanlara göre daha düşük olduğunu ve tedavi sonrasında da kemik kitlelerinin daha az iyileştiğini göstermişlerdir.

Premenapozal kadınların kemik dansitometresi değerlerini kendi yaş grubu ile karşılaştırmak için kullanılan " Z skoru " son çalışmalarda gündeme gelmiştir.. Yapılan çalışmalarda spinal Z skorunun kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (26, 44).

Tablo-12'de bu konuda yapılmış çalışmalar, çalışmalardaki hastaların kemik dansitometresi ölçümünde kullanılan teknikler, KMY sonuçları, KMY'nun serum PRL, E2, DHEA-SO<sub>4</sub> ve amenore süresi ile korelasyonları gösterilmektedir.

**Tablo-12:** Hiperprolaktinematik kadın hastalarda kemik metabolizması üzerine yapılmış çalışmalar.

Referans	Çalışma Tekniği	Hasta Sayısı	KMY teknik	KMY	Korelasyonlar				Kemik yapım-yıkım belirteçleri
					PRL	E2	DHEA-SO <sub>4</sub>	AS	
[19]	Kesitsel	14	SXA	↓ ön kol (%11)	Yok	0oz			
[35]	Kesitsel	38	SXA	↓ ön kol (%7-11)	Yok	Yok			
[36]	Kesitsel	13	QCT	↓ spinal (%10)					
[24]	Prospektif 6 aylık	15	SXA	↓ ön kol	Yok				
[25]	Prospektif 12-72 aylık	32	SXA	↓ ön kol (%8)	Yok	Yok	Yok	Neg	
[37]	Kesitsel	26	QCT SXA	↓ ön kol (%1-4) ↓ spinal (%25)	Yok	Yok		Yok	
[21]	Prospektif 6 aylık	22 / 7	SXA	↓ spinal (%10) (E2↓, 22) spinal ↔ (E2 N, 7)	Yok				
[20]	Kesitsel	13 / 12	SXA QCT	↓ ön kol (% 4) ↓ spinal(%17) (E2 ↓,13) Ön kol, spinal ↔ (E2 N, 12)	Yok	Yok	Poz	Yok	
[45]	Prospektif 12 aylık	29	-	-	Neg	Yok			↓osteokalsin
[22]	Prospektif 24 aylık	52	QCT	↓ spinal	Yok		Poz	Yok	
[23]	Prospektif 5 yıllık	43	KMA QCT	↓ ön kol (%2.5) ↓ spinal (%21)		Yok		Yok	
[40]	Kesitsel	35	DEXA	↓ spinal (%13) ↓femur wards (%22)	Yok			Neg	
[41]	Prospektif 12 haftalık	50	DEXA	↓ spinal (%21)					↑osteokalsin ↑ALP ↑↑↑ D-Pyr ↑↑ Ntx
[44]	Kesitsel	32	DEXA	↓ spinal (%11)					↑↑ALP, ↑Osteokalsin
[26]	Kesitsel	45	DEXA	↓↓ spinal (%29)				Neg	↔

**ALP:** alkaleen fosfataz; **AS:** amenore süresi; **DEXA:** çifte enerjili X ışını absorpsiyometrisi ; **D-Pyr:** idrar deokspiridinolin; **E2:** östrodiol; **KMA:** kemik mineral analizatörü; **KMY:** kemik mineral yoğunluğu **QCT:** kantitatif bilgisayarlı tomografi; **Neg:** negatif korelasyon; **N:** normal; **PRL:** prolaktin; **Poz:** pozitif korelasyon; **SXA:** tek enerjili X-ışını absorpsiyometrisi; **NTx:** Tip 1 kollajen çapraz bağlı N-telopeptid

Çalışmamızda prolaktinomali hasta grubu ile kontrol grubu arasında KMY ve bununla bağlantılı olarak hesaplanan Z skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda trabeküler kemik yoğunluğunun fazla olduğu lomber vertebralardaki ve femur wards alanındaki ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, literatürdeki çalışmalara (24-26) benzer bir şekilde hastaların tedavili olgulardan oluşmasının KMY'nu ve Z skorunu olumlu etkilediği şeklinde yorumlandı.

Hastalar oligomenoresi olan ve olmayan olmak üzere alt gruplara ayrıldıktan sonra yapılan değerlendirmede de; gruplar arasında KMY ve Z skorları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Oligomenoreik/amenoreik grupta menstrüasyon düzensizliğinin başlama yaşı ile KMY arasında korelasyon saptanmazken, hastaların puberte sonrası görmedikleri menstrüasyon sayısı ile KMY arasında da negatif korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar prolaktinomali hastaların oligomenoreik olsalar dahi uzun süreli tedaviler ile hipogonadizmin KMY üzerindeki olumsuz etkilerinin geri çevrilebildiği şeklinde yorumlandı.

Premenapozal amenoreik bozukluklarda hipoöstrojenemi majör etiyolojik faktör olarak düşünülmeyle birlikte diğer gonadal ve adrenal steroidlerin etiyolojik rolü de merak edilmiştir. Normal premenapozal kadınlarda kemik yoğunluğu ile serbest testosteron düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (46). Benzer şekilde yüksek testosteron seviyelerinin amenoreik kadınlarda da spinal kemik kitlesini arttırdığına dair veriler mevcuttur (22, 37). Amenoreik hiperprolaktinematik kadınların serbest testosteron düzeylerinin ise normal menstrüasyon gören kadınlardan anlamlı düşük olduğu görülmüştür (20). Adrenal androjenlerin de amenoreik kadınlarda kemik kitlesinin korunmasında rolü olabileceği düşüncesi çalışmalarda DHEA-SO<sub>4</sub> ve KMY arasında pozitif korelasyon bulunmasıyla desteklenmiştir (20, 22, 47). Ancak Biller ve ark. (48) hipotalamik amenoreik premenapozal kadınlarda yaptığı çalışmalarda buldukları düşük serbest testosteron seviyelerini düşük kemik yoğunluğu ile ilişkilendirirken, KMY ile DHEA-SO<sub>4</sub> arasında korelasyon saptamamışlardır (Tablo-1). Prolaktinomali



olgularda kemik yoğunluğunun korunmasında progesteronun rolü henüz çalışılmamıştır (27).

Tüm bu verilerle birlikte E2 dışındaki diğer gonadal steroidlerin ve adrenal androjenlerin koruyucu rolü hala tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da prolaktinomalı olgularda anlamlı olmamakla birlikte prolaktinin adrenal steroid sentezini uyarıcı etkisinin bir sonucu olarak serum DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. ( p= 0.096) Ancak serum DHEA- SO<sub>4</sub> düzeyleri ile KMY arasında korelasyon bulunmadı. Daha önceki çalışmalarda da ilişkilendirildiği gibi kemik mineral yoğunluklarının hasta grubunda kontrol grubuyla benzer çıkmasında DHEA-SO<sub>4</sub>'ın koruyucu etkisinin de rol alabileceği düşünüldü.

1990 yılı ve sonrasında yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kemik yapım ve yıkım belirteçlerine bakılmaya başlanmıştır. Sartorio ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada serum osteokalsin (kemik yapım belirteci) düzeyleri mikroprolaktinomalı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş, 12 aylık tedavi sonrasında prolaktin seviyelerinin normalleştirilmesini takiben osteokalsin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, prolaktin düzeylerini düşürmede ve osteokalsin seviyelerini arttırmada en başarılı tedavi kabergolin tedavisi bulunmuştur. Di Somma ve ark.'nın (38) yaptığı bir başka çalışmada 20 hiperprolaktinematik erkek hastadan 4'ünün kemik dansitometresi normal sınırlar içinde olduğu halde, serum osteokalsin düzeyleri normalden az ve idrar tip 1 kollajen N-telopeptidleri (kemik yıkım belirteci) normalden fazla bulunmuştur. Bu da kemik belirteçlerinin hiperprolaktinemiye bağlı kemik döngüsünün erken göstergeleri olabileceğini düşündürmüştür. Prolaktinomalı hastalarda hem serum kemik alkalin fosfataz (kemik yapım belirteci) düzeyinin hem de idrar tip 1 kollajen N-telopeptidleri seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar da vardır (41, 44). Bu durum kemik yıkımını takip eden bir kemik yapım döngüsünün prolaktin etkisiyle arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda kemik yapım-yıkım belirteçleri çalışılmadığı için bu konuda değerlendirme yapılamamaktadır.

Postmenapozal osteoporozun düşük vücut ağırlığı ile ilişkisini açıklayan pekçok çalışma olmasına rağmen (49) premenapozal kadınlarda BKİ ve KMY ilişkisini açıklayan az veri vardır. Warren ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada amenorenin KMY üzerindeki etkilerinin hastaların vücut ağırlığına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yine Biller ve ark.'nın (48) hipotalamik amenoreik kadınlarda yaptığı çalışmada vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ oranı; trabeküler kemik yoğunluğu değişimi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Premenapozal dönemde KMY üzerinde obesitenin koruyucu etkisi özellikle gonadal disfonksiyonu olan kadınlarda daha önemli bulunmuştur ve vücut kilosu menstrüel düzensizlik arttıkça daha önemli hale geldiği gösterilmiştir. Aynı grubun hiperprolaktinematik hastalarda yaptığı çalışmada prolaktinomali hastalar alt gruplara ayrıldığında çalışma boyunca oligomenoreik olanların kemik mineral yoğunlukları tedavi ile ömenoreik olanlara göre hem başlangıçta hem de 24 aylık izlemde daha fazla bulunmuştur. Çalışılan hasta özellikleri incelendiğinde oligomenoreik hastaların BKİ'lerinin diğer hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (22). Klibanski ve ark.'nın (25) 1986'da yaptıkları çalışmada da KMY normal saptanan hiperprolaktinematik hastalarının yarısının obez olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da prolaktinomali hasta grubunun ve alt grup olarak oligomenoreik grubunun BKİ'lerinin yüksek saptanması, KMY üzerinde BKİ'nin koruyucu bir faktör olarak düşünülmesini sağlamıştır.

Prolaktinoma tanısıyla izlenen erkeklerde yapılan çalışmalarda da kronik hiperprolaktinemiye ve testosteron eksikliğine bağlı hem vertebral ve femur kemik dansitelerinde hem de ön kol kemik dansitesinde azalma görülmüş, bu azalma hastalık süresi ile uyumlu bulunmuş, yine prolaktin ve testosteron seviyelerinin düzeltilmesini takiben kemik dansitesinde anlamlı artışlar saptanmıştır.(38, 42, 50, 51)

Prolaktinomali hastalarda hipogonadizmin neden olduğu değişikliklere ek olarak prolaktinin kemik metabolizması üzerine farklı etkileri de önemli bir faktör olarak tartışma konusudur.

İnsanlarda prolaktinin 1- $\alpha$  hidroksilazı aktive ederek 1,25 dihidroksi kolekalsiferol (1,25-(OH)<sub>2</sub>vit D) düzeylerini ve vitamin D üzerinden intestinal

kalsiyum emilimini arttırdığı fikri kalsiyum ihtiyacının arttığı hamilelik ve laktasyon döneminde her ikisinin de serumda yüksek saptanmasından kaynaklanmıştır (52, 53). Prolaktinin vitamin D üzerindeki bu etkisi hayvan çalışmalarında da desteklenmiştir (54-56). Normal hamilelik ve laktasyon sürecinde vitamin D düzeylerinin arttığı haftalarda serum PTH düzeylerinin düşmesi bu etkinin PTH'dan bağımsız oluştuğunu desteklemektedir. Cerrahi olarak hipoparatiroidili bir vakada laktasyon süresi boyunca serum kalsiyumunu normal sınırlarda tutabilmek için calcitriol ihtiyacının olmaması ancak laktasyonun kesilmesini takiben ihtiyacın artması ve calcitriol ihtiyacının serum PRL seviyeleri ile negatif korelasyon göstermesi de paratiroid hormonundan bağımsız 1,25-(OH)<sub>2</sub>vit D oluşumunu göstermektedir (57). Ancak prolaktin ile beraber hamilelik ve laktasyon döneminde pek çok hormonun arttığı ve değişik çalışmalarda diğer hormonların da vitamin D düzeylerini arttırdığı gösterildiğinden prolaktinin vitamin D metabolizması üzerindeki bağımsız etkisi tartışmalıdır (52, 53). Yine hiperprolaktinemili hastalarda vitamin D düzeylerinin normal kalması ve aralarında korrelasyon gösterilememesi de prolaktinin vitamin D düzeylerine etkisi konusunda şüphe uyandırmaktadır. (19, 53, 58, 59)

1980'li yıllardan itibaren tanımlanan paratiroid hormon ilişkili peptidin (PTHrP), hamilelik ve laktasyon dönemlerinde asıl görevi sütteki kalsiyum oranını arttırmaya yönelik olarak maternal kemik rezorbsiyonunu arttırmaktır (60). Prolaktin ve kalsiyum metabolizması ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı da prolaktinin PTHrP düzeyini arttırdığını ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu ve renal kalsiyum atılımındaki azalmayı PTHrP üzerinden gerçekleştirdiğini göstermektedir (61, 62) Bu etki hiperprolaktinemili hastalarda da tanımlanmıştır (63, 64).

Vitamin D eksikliği olan hamile ve emziren farelerde yapılan çalışmalarda normal fetal kemik gelişimi için vitamin D'nin ve metabolitlerinin mutlak gerekli olmadığı gösterilmiştir (65). Yine vitamin D eksikliği olan hamile farelerde intestinal kalsiyum transportunun arttığının gösterilmesi , bu etkinin vitamin D'den bağımsız olarak yürütüldüğü düşüncesini uyandırmıştır (66). Pahuja ve ark.'nın vitamin D eksikliği olan erkek farelerde yaptığı bir

çalışmada intraperitoneal verilen prolaktin enjeksiyonu sonrasında 8. saatte serumda maksimum kalsiyum konsantrasyonuna ulaştığı ve takibinde 2 haftalık düşük kalsiyum ve fosfordan beslenenlerde de prolaktinin, serum kalsiyumunu ve fosforunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu da prolaktinin vitamin D 'den bağımsız intestinal kalsiyum Emilimini ve/veya kemiklerden kalsiyum serbesteleşmesini arttırabileceği ve/veya renal kalsiyum atılımını azaltabileceğini göstermiştir (67). Bir başka çalışmada da laktasyon dönemindeki farelere verilen bromokriptin tedavisinin anlamlı olarak serum 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyini ve intestinal kalsiyum Emilimini azalttığı, serum PTH düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (68). Prolaktinin intestinal kalsiyum Emilimi tamamen vitamin D bağımlı olmasa bile kalsiyum transportu ile ilgili genlerin bazal ekspresyonu için bir miktar vitamin D'ye ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır (69).

Dişi farelerde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar akut ve uzun süreli prolaktin maruziyetinin anlamlı olarak kalsiyumun, prolaktin reseptörlerinin yüksek oranda sentezlendiği (70, 71) ince bağırsaklarda özellikle de duodenumda hem aktif hem pasif transportunu arttırdığını göstermiştir (29, 72-79). Ancak 1000 ng/ml prolaktin düzeyinin ince bağırsaklarda bifazik etkisi olduğu, intestinal Emilimi baskılayarak serum kalsiyum düzeylerini bazal seviyelere indirdiği gösterilmiştir (32). Overiektomize genç ve yaşlı dişi farelerde ön hipofiz transplantasyonu sonrasında uzun süreli prolaktin maruziyeti incelendiğinde genç farelerin duodonal kalsiyum Emiliminin sadece overiektomize olan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu ve yüksek kalsiyumlu diyetin bu Emilimi baskıladığı gösterilmiştir. Bu da östrojen eksikliğine sekonder gelişen osteoporozda prolaktinin tedavi amaçlı kullanılabileceği fikrini düşündürmüştür (79). Son yıllarda yapılan çalışmalar farelerde prolaktinin çekumda da transsellüler ve parasellüler kalsiyum transportunu arttırdığını göstermiştir (80). Prolaktinin hangi mekanizmayla intestinal kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığına yönelik olarak hücrel kalsiyum transport proteinleri de incelenmeye başlanmıştır (80-82).

Bu çalışmada serum PRL düzeyleri ile Ca, PTH ve 25-OH-vit D düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte prolaktinomali

hastaların günlük kalsiyum tüketiminin kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen ölçülen serum Ca düzeylerinin anlamlılığa ulaşmamakla birlikte yüksek bulunması (  $p= 0.078$ ) prolaktinin Ca emilimi üzerine veya atılımı üzerine etkisi olabileceğini düşündürdü.

Prolaktinin kemikler üzerinde direkt etkisi olabileceği insan osteosarkoma hücrelerinde (83) ve fare osteoblast hücrelerinde (28) prolaktin reseptörlerinin gösterilmesi ile gündeme gelmiştir. Prolaktin reseptör gen mutasyonu taşıyan farelerde yapılan çalışmalarda fetal kalvarialarında kalsifikasyon gecikmesi, 8 haftalık erişkinlerinde kemik yapım hızında %60'lık azalma ve 4 aylık erişkinlerinde KMY'larında azalma gösterilmesi bir miktar prolaktinin osteoblast fonksiyonları için gerekli olduğunu düşündürmüştür (28) Prolaktinin kemik yapım-yıkım döngüsüne etkisi ve kemikte kalsiyum depolanması üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Prolaktinin etkisinin doz ve yaş bağımlı olduğu, genç farelerin erişkinlere göre kemiklerinde kalsiyum depolanmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir (84). 13 günlük düşük doz (0,25 mg/kg) prolaktin uygulamasının genç farelerde fekal ve üriner kalsiyum atılımını azalttığı, gastrocnemius kasındaki kalsiyum içeriği azaltıp tibianın kalsiyum içeriğini arttırdığı ve kemik yapım belirteci olan alkalen fosfatazın arttığı gösterilmiştir (29). Yine emziren farelerde endojen prolaktinin bromokriptin ile baskılanması sonucu tibianın metafizlerinde kemik yapımının azalması, prolaktinin kortikal kemiklerin trabeküler komponentleri üzerine etkisini de göstermektedir (30). Krishnamra N. ve ark. tarafından 3 haftalık farelerde serum prolaktin düzeyini 75 ng/ml civarında tutacak şekilde 2,5 mg/kg/gün prolaktin uygulanmasını takiben 11.haftada trabeküler kemik yoğunluğunun artması ancak bir sonraki çalışmada benzer etkinin overiektomize farelerde gösterilememesi prolaktinin kemik yapımını destekleyici etkisinin östrojen bağımlı olduğu fikrini ortaya koymuştur. Prolaktin reseptörlerinin sadece trabeküler kemikte değil kortikal kemikte de gösterilmesine rağmen 4 haftalık prolaktin uygulamasının, hem overiektomize hem de normal erişkin farelerde kortikal kemikler üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (85).

Ancak 2000 yılında Coss ve ark. (31) tarafından prolaktinin osteoblast fonksiyonları üzerine olumsuz etkisini gösteren ilk çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada farelerin hipofiz bezinde salınan prolaktinin iki izoformunun (modifiye olmayan ve fosforile) rekombinant versiyonları (wild-type recombinant PRL / S179D PP-PRL) kullanılmıştır. Hamilelik sırasında verilen PP-PRL maternal farelerin yavrularında maternal steroid ve PTH'da değişiklik yapmaksızın kalvarium kemiklerinde incelleme ve endokondral ossifikasyonda azalma, yenidoğan yavruların alkalen fosfatazında ve osteoblast kültürlerinde alkalen fosfataz aktivitesinde azalma görülürken, "Wild type r-PRL" verilen grupta yenidoğan yavruların alkalen fosfataz aktivitesinde ve osteoblast kültürlerin ALP aktivitesinde azalma tesbit edilmiştir, PP-PRL daha potent bulunmuştur. Bu çalışma prolaktin izoformlarının farklı etkilerinin görülmesi açısından da önemlidir. 100 ng/ml ve üzerindeki prolaktinin 48 saat boyunca osteoblast hücrelerince maruziyetinin kemik rezorpsiyonunu arttıran RANKL (receptor activator of nuclear factor κB) ekspresyonunu arttırdığı, formasyonunu arttıran OPG (osteoprotegerin) ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Aynı çalışmada ön hipofiz implante edilen farelerin (serum prolaktin düzeyi: 70-100 ng/ml) femoral KMY'da 7. haftaya kadar olan izlemde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Overiektomize olan farelerin KMY'da ve kemik kitlesinde 5. ve 7. haftalarda kontrol grubuna göre anlamlı azalma tesbit edilirken , hem overiektomize hem de ön hipofiz implante edilen grubun KMY'u ve kemik kitlesi kontrol grubuna yakın saptanmıştır. Ancak histomorfometrik yapıldığında hiperprolaktinemi grupta hem rezorpsiyon hem formasyon belirteçlerinin arttığı, rezorpsiyonun daha ön planda olduğu gösterilmiştir (32). Human pre-osteoblastlarıyla 100 ng/ml konsantrasyonunda prolaktin 21 gün inkübe edildiğinde ise osteoblast sayısında ve 21 günün sonunda mineralizasyonda azalma tesbit edilmiştir. Osteoblastların gelişiminin erken döneminde osteojenik belirteçler; AP ve runt transkripsiyon faktörü 2 (RunX2) artarken sonraki dönemlerde azalma görülmesi prolaktinin ikili etkisine bağlanmıştır (86). Charoenphandhu ve ark. (87) 1000 ng/ml dozundaki prolaktine maruz kalan erişkin tibia osteoblastalarında RANKL ,OPG ve

RunX2 mRNA ekspresyonlarının azaldığını ancak RANKL/OPG oranının değişmediğini göstermişlerdir. Prolaktinin kemik üzerindeki direkt etkileri konusu hala tam bir netliğe kavuşmamıştır. Hasta gruptaki KMY'daki kontrol grubuna yakın saptanan değerler uygulanan tedavilerin olumlu etkilerinin yanısıra prolaktinin olumlu etkilerinin de bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuyu netleştirmeye yönelik moleküler ağırlıklı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmadaki en önemli eksiklik kemik mineral yoğunluklarını etkileyebilecek önemli bir faktör olması nedeniyle prolaktinomali hasta grubu ile kontrol grubunun beden kitle indekslerinin uyumlu olmamasıdır. Ancak yapılan lojistik regresyon analizlerinde bu faktörün her iki grup arasındaki kemik mineral yoğunlukları ölçümlerini etkilemediği gösterilmiştir.

Bazı çalışmalarda vertebral kemiklerde premenapozal dönemde %1.2-2'lik azalmalar olduğu gösterilirken bazılarında premenapozal kemik kaybı tesbit edilmemiştir (23). Foliküler gelişimin bozulması ve E2 seviyelerindeki azalma son adet kanamasından birkaç yıl önce başlamakla birlikte majör azalma menapozdan 6 ay önceki dönemde olmaktadır ve sonrasında hızlanmaktadır (88), bu da kemik yoğunluğunu etkileyen ek bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak her iki grubun da 40 yaş ve sonrası kadınlardan oluşması ve yaş bakımından aralarında anlamlı farklılık saptanmaması bu faktörün çalışma üzerindeki etkisini azaltmaktadır.

Yaptığımız çalışmada hem hiperprolaktinemili hastaların hem de sağlıklı kontrol grubunun KMY'ları değerlendirilmiştir. Halbuki pek çok hayvan çalışmasında yapıldığı ve gösterildiği gibi kemiğin mikroskopik yapısındaki değişiklikler KMY'na yansımamış olabileceği düşünülmektedir. Histomorfometrik analizlerin insanda da yapılabilmesi halinde pek çok mikroskopik değişiklik hakkında kemik dansitometresinden çok önce bilgi sahibi olunacaktır. Bu konuda otopsi çalışmaları ya da diğer nedenlere bağlı prolaktinomali hastalarda gerçekleşen ortopedik operasyonlar sırasında yapılabilecek örneklemeler daha net fikir verebilir. Kemik yapım- yıkım belirteçlerinin de çalışılmaması çalışmayı kemik dansitometresi dışında kemik metabolizması üzerine etkilerini göstermek konusunda kısıtlamaktadır.

Çalışmamızdan çıkarılabilecek en önemli sonuç; prolaktinoma tanısı ile takip edilmekte olan hastaların yakın izlem ile serum prolaktin düzeyleri normal sınırlar altında tutulduğunda geçmişlerinde oligomenoreik/amenoreik dönem geçirseler dahi menapoz dönemine kemik kaybı olmadan girmelerinin mümkün olduğudur.



## KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D. Physiology and disorders of pituitary hormone axes. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Nelmed S (eds) Williams textbook of endocrinology. 11th edition. Philadelphia Saunders;2008180–92.
2. Henry HL, Norman AW. Encyclopedia of hormones. Volume 3. N-Z index. California: Academic Press; 2003. 263-9.
3. Göksu UA. Cabergolin kullanan hiperprolaktinematik hastalarımızın tedaviye cevaplarının retrospektif olarak incelenmesi (Yan Dal Uzmanlık Tezi). Samsun. Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2009.
4. Synder PJ, Cooper DS, Martin KA. Causes of hyperprolactinemia. UpToDate Online 18.2. 2009.
5. Mann Mah P, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management. Seminars in reproductive medicine 2002; 4: 365-73.
6. Schlechte JA. Long term management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2861-5.
7. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolic-Durovic MM et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest 1998;21:184-8.
8. Synder PJ, Cooper DS, Martin KA. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia . UpToDate Online 18.2. 2009.
9. Yücel N, Eren N, Serin E. Klinik bulgularla uyumsuz prolaktin düzeyleri ve makroprolaktin. Türk Nöroşirurji Dergisi 2007; 17: 33-9.
10. Chalal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. Pituitary 2008;11:141-6.
11. Synder PJ, Cooper DS, Martin KA. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotrop adenoma and other causes. UpToDate Online 18.2. 2010.
12. Somunkıran A, İş M, Yücel O. Hiperprolaktinemi; Tanı ve tedavideki güncel yaklaşımlar. J Gynecol Obst 2006; 16:137-46.
13. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50
14. Mineral metabolism & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). Basic & clinical endocrinology. 5th edition. Stamford: Appleton & Lange Press; 1997. 263-308
15. Karen H, Hansen M. Osteoporosis. In: Duthie EH, Katz PR, Malone M (eds). Practice of geriatrics. 4th edition. Philadelphia Saunders; 2007.
16. Mineral metabolism. In Larsen PR, Kronenberg HM, Nelmed S (eds) Williams Textbook of Endocrinology 11th edition Philadelphia Saunders;2008 1203–90.
17. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (editörler). Endokrinoloji el kitabı. 3. basım. İzmir: Güven Kitabevi; 2004. 285-310.
18. Gündüz E. Hipertiroidide osteoporoz sıklığı, osteoporozu olan hipertiroidili hastalarda osteoporoz tedavi şemalarının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi; 2004.

19. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980;303:1511–4.
20. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI et al. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:124–30.
21. Ciccarelli E, Savino L, Carlevatto V et al. Vertebral bone density in non-amenorrhoeic hyperprolactinaemic women *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:1-6.
22. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:692–7.
23. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:698–703.
24. Caraceni MP, Corghi E, Ortolani S et al. Increased forearm bone mineral content after bromocriptine treatment in hyperprolactinemia. *Calcif Tissue Int* 1985;37:687–9.
25. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986;315:542–6.
26. Naliato EC, Violante AH, Caldas D. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008; 11:21–8.
27. Rahhal AS, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* 2009;12:96-104.
28. Clément-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L et al. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* 1999 ;140:96-105.
29. Krishnamra N, Cheeveewattana V. Studies of acute effect of prolactin on distribution of absorbed calcium and long-term effect on calcium balance in weaned, young, and sexually mature rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1994 ;72:1521-7.
30. Lotinun S, Limlomwongse L, Sirikulchayanonta V et al. Bone calcium turnover, formation, and resorption in bromocriptine- and prolactin-treated lactating rats. *Endocrine* 2003;20:163-70.
31. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1216-25.
32. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008 ;42:535-46.
33. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R (eds). *Anthropometric Standardisation Reference Manual*. Champaign IL, Human Kinetics Boks. 1988. 55-70
34. Armamento-Villareal R, Villareal DT et al. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest* 1992 ;90: 2464-71.

35. Schlechte JA, Sherman B, Martin R. Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1120–3.
36. Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA. Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:1050–3.
37. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M et al. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1021–6.
38. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:807–13.
39. 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.
40. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26:933–41.
41. Shaarawy M, El-Dawakhly AS, Mosaad M et al. Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:433–8.
42. Naliato EC, Farias ML, Braucks GR et al. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:12–7.
43. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP et al. Lack of bone accretion and amenorrhea: evidence for a relative osteopenia in weight bearing bones. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:847–53.
44. Zadrozna-Sliwka B, Bolanowski M, Kałuzny M, Strycka J. Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinemia of various origins. *Pol J Endocrinol* 2007; 58: 116-22.
45. Sartorio A, Conti A, Ambrosi B et al. Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:419–22.
46. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:533–9.
47. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chestnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. *JAMA* 1986; 256: 380-2.
48. Biller BM, Coughlin JF, Saxe V et al. Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1991; 78:996-1001.
49. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA et al. Perimenopause BMD Guidelines Subcommittee of Osteoporosis Canada. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2009 ;20:1-21.
50. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1986; 104:777–82.

51. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 110:526–31.
52. Kumar R, Cohen R, Silva P et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979 ;63:342-4.
53. Brown DJ, Spanos E, MacIntyre I. Role of pituitary hormones in regulating renal vitamin D metabolism in man. *BMJ* 1980;2: 277-8.
54. Spanos E, Colston KW, Evan IMS et al. Effect prolactin on vitamin D metabolism, *Mol Cell Endocrinol* 1976; 5:163.
55. Spanos E, Pike JW, Haussler MR et al. Circulating 1alpha,25-dihydroxyvitamin D in the chicken: enhancement by injection of prolactin and during egg laying. *Life Sci* 1976;19:1751.
56. Boass A, Toverud SU, McCain TA et al. Elevated serum levels of 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol in lactating rats. *Nature* 1977;267:630-2.
57. Cundy T, Haining SA, Guiland-Cumming DF et al. Remission of hypoparathyroidism during lactation: evidence for a physiological role for prolactin in the regulation of vitamin D metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26: 667-74.
58. Adams ND, Garthwaite TL, Gray RW et al. The interrelationships among prolactin, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:628-30.
59. 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.
60. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:105-19.
61. Ratcliffe WA. Role of parathyroid hormone related protein in lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:402-4.
62. Yamamoto M, Fisher JE., Thiede MA et al. Concentrations of parathyroid hormone related protein in rat milk change with duration of lactation and interval from previous suckling, but not milk calcium. *Endocrinology* 1992; 130: 741-7.
63. Kovacs CS, Chik CL. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH) parathyroid hormone related peptide levels *J Clin endocrinol Metab* 1995; 80:3036-42.
64. Stiegler C, Leb G, Kleinert R et al. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status *J Bone Miner Res* 1995;10:751-9.
65. Halloran BP, DeLuca HF. Vitamin D deficiency and reproduction in rats. *Science* 1979 ;204:73-4.
66. Halloran BP, DeLuca HF. Calcium transport in small intestine during pregnancy and lactation. *Am J Physiol* 1980 ;239:E64-8.
67. Pahuja DN, DeLuca HF. Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science* 1981;214:1038-9.

68. Robinson CJ, Spanos E, James MF et al. Role of prolactin in vitamin D metabolism and calcium absorption during lactation in the rat. *J Endocrinol* 1982;94:443-53.
69. Charoenphandhu N., Krishnamra N. Prolactin is an important regulator of intestinal calcium transport. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 569-81.
70. Dusanter-Fourt I, Belair L, Gespach C et al. Expression of prolactin (PRL) receptor gene and PRL-binding sites in rabbit intestinal epithelial cells *Endocrinology* 1992;130:2877-82.
71. Ouhtit A, Kelly PA, Morel G. Visualization of gene expression of short and long forms of prolactin receptor in rat digestive tissues. *Am J Physiol* 1994;266:G807-15.
72. Krishnamra N, Thumchai R, Limlomwongse L. Acute effect of prolactin on the intestinal calcium absorption in normal, pregnant and lactating rats. *Bone Miner* 1990 ;11:31-41.
73. Wangdee W, Limlomwongse L, Krishnamra N. Further studies on acute effect of prolactin on intestinal calcium absorption in rat. *Bone Miner* 1991 ;15:97-107.
74. Krishnamra N, Lotinun S, Limlomwongse L. Acute effect and mechanism of action of prolactin on the in situ passive calcium absorption in rat. *Bone Miner* 1993 ;23:253-66.
75. Krishnamra N, Taweerathitam P. Acute effect of prolactin on active calcium absorption in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1995 ;73:1185-9.
76. Krishnamra N, Wirunrattanakij Y, Limlomwongse L. Acute effects of prolactin on passive calcium absorption in the small intestine by in vivo perfusion technique. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:161-8.
77. Charoenphandhu N, Limlomwongse L, Krishnamra N. Prolactin directly stimulates transcellular active calcium transport in the duodenum of female rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2001 ;79:430-8.
78. Tanrattana C, Charoenphandhu N, Limlomwongse L, Krishnamra N. Prolactin directly stimulated the solvent drag-induced calcium transport in the duodenum of female rats. *Biochim Biophys Acta* 2004 11;1665:81-91.
79. Tudpor K, Charoenphandhu N, Saengamart W, Krishnamra N. Long-term prolactin exposure differentially stimulated the transcellular and solvent drag-induced calcium transport in the duodenum of ovariectomized rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005 ;230:836-44.
80. Kraidith K, Jantarajit W, Teerapornpункит J et al. Direct stimulation of the transcellular and paracellular calcium transport in the rat cecum by prolactin. *Pflugers Arch* 2009;458:993-1005.
81. Thongon N, Nakkrasae LI, Thongbunchoo J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Enhancement of calcium transport in Caco-2 monolayer through PKCzeta-dependent Cav1.3-mediated transcellular and rectifying paracellular pathways by prolactin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009 ;296:C1373-82.
82. Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ et al. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis: regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the

- 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha hydroxylase gene by prolactin. *Endocrinology*. 2010;151:2974-84.
83. Bataille-Simoneau N, Gerland K, Chappard D et al. Expression of prolactin receptors in human osteosarcoma cells *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 ;229:323-8.
  84. Krishnamra N, Seemoung J. Effects of acute and long-term administration of prolactin on bone <sup>45</sup>Ca uptake, calcium deposit, and calcium resorption in weaned, young, and mature rats *Can J Physiol Pharmacol* 1996 ;74:1157-65.
  85. Charoenphandhu N, Tudpor K, Thongchote K et al. High-calcium diet modulates effects of long-term prolactin exposure on the cortical bone calcium content in ovariectomized rats *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ;292:E443-52.
  86. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem* 2009 ;107:677-85.
  87. Charoenphandhu N, Teerapornpuntakit J, Methawasin M, Wongdee K, Thongchote K, Krishnamra N. Prolactin decreases expression of Runx2, osteoprotegerin, and RANKL in primary osteoblasts derived from tibiae of adult female rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86:240-8.
  88. Rannevik G, Seppson S, Johnell O et al. A longitudinal study of the perimeapousal transition; altered profiles of steroid and pituitary hormones- SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 2008;61:67-77.

## EKLER

### EK-1: Kısaltmalar

**ALP:** Alkaleen fosfataz

**Asp:** Aspartat

**AD:** Anlamlı değil

**AS:** Amenore süresi

**BKİ:** Beden kitle indeksi

**BMC:** Kemik mineral içeriği

**Ca:** Kalsiyum

**c- AMP:** siklik adenozin monofosfat

**CCK:** Kolesistokinin

**D2:** Dopamin tip 2 reseptörleri

**DEXA:** Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

**DHEA-SO<sub>4</sub>:** Dehidroepiandrostenedion sülfat

**D-pyr:** İdrar deoksipiridinolin

**E2:** Östradiol

**EGF:** Epidermal büyüme faktörü

**FGF:** Fibroblast büyüme faktörü

**FSH:** Folikül uyarıcı hormon

**GABA:**  $\gamma$ - aminobutirik asid

**GH:** Büyüme hormonu

**GnRH:** Gonadotropin serbestleştirici hormon

**IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

**IgG:** İmmünglobulin G

**IL-1:** İnterlökin-1

**İnter:** İntertrokanter

**KMA:** Kemik mineral analizatörü

**KMY:** kemik mineral yoğunluğu

**LH:** Luteinizan hormon

**L:** Lomber  
**MEN:** Multiple endokrin neoplaziler  
**MR:** Magnetik rezonans  
**N:** Normal  
**Neg:** Negatif korelasyon  
**NTx:** Tip 1 kollajen çapraz bağlı N-telopeptidleri  
**OPG:** Osteoprotegerin  
**p- DEXA:** periferel çift enerjili X- ışını absorpsiyometrisi  
**PEG:** Polietilen glikol  
**PG:** Prostaglandin  
**Poz:** Pozitif korelasyon  
**PRL:** prolaktin  
**PrPP:** Hipotalamik prolaktin salgılatıcı peptid  
**PTH:** Paratiroid hormon  
**PTHrp:** Paratiroid hormon ilişkili peptid  
**QCT:** Kantitatif bilgisayarlı tomografi  
**QUS:** Kantitatif ultrasonografi  
**RANKL:** Nükleer faktör kappa  $\beta$  reseptör aktivatörü  
**RunX2:** Runt ilişkili transkripsiyon faktörü-2  
**SD:** Standart sapma  
**SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin  
**SSRIs:** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri  
**sT4:** Serbest tiroksin  
**SXA:** Tek enerjili X-ışını absorpsiyometrisi  
**TGF- $\beta$ :** Transforming büyüme faktörü  $\beta$   
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör-  $\alpha$   
**TRH:** Tirotropin salgılatıcı hormon  
**TSH:** Tiroid uyarıcı hormon  
**VIP:** Vazoaktif intestinal peptid  
**25-OH-vit D:** 25 hidroksikolekalsiferol  
**1,25(OH) $_2$  vit D:** 1,25 dihidroksikolekalsiferol



## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na, hem tezim konusunda hem de eğitim hayatımda bana ışık tutan ve çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Erdinç Ertürk'e ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve her konuda bana destek olan Doç. Dr. Canan Ersoy'a ve tezimin gerçekleştirilmesinde emeği een Doç. Dr. Zehra Minbay'a teőekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Tüm yorucu ve sıkıntılı anları beraber paylaştığım ve birlikte olmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve eğitimim süresince birlikte emek verdiğimiz tüm sağlık personeli arkadaşlarıma çok teőekkür ederim.

Bana bu aşamada her türlü desteği veren sevgili eşime ve benim moral kaynağım olan canım kızıma teőekkür eder, hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak yanımda olan sevgili annem ve babama da saygılarımı sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

27.11.1979 yılında Erzurum'da doğdum. 1985- 1990 yılları arasında İstanbul Küçükalyalı Fevzi Çakmak İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise eğitim - öğretim hayatımı İstanbul Kartal Burak Bora Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1997-2003 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi gördüm. 2003 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Eylül 2004'de Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda (TUS) başarılı olmamı takiben 11.01.2005 tarihinde Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi (doktor) kadrosuna geçiş yaptım. 2005-2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinde çalıştım. Evli ve 1 kız çocuk annesiyim.