



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI BİREYLERDE ZAYIFLAMA
DİYETLERİNİN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE
VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ

Uzm. Dyt. Esen SEZER

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMALI BİREYLERDE ZAYIFLAMA
DİYETLERİNİN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE
VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ
Uzm. Dyt. Esen SEZER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gül KIZILTAN

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Esen Sezer tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/01/2016

Tez Konusu: “Prolaktinomali Bireylerde Zayıflama Diyetlerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelere ve Antropometrik Ölçümlere Etkisi”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Gül KIZILTAN

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Gül Kızıltan	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Muhittin Tayfur	Başkent Üniversitesi
Doç. Dr. Mendane Saka	Başkent Üniversitesi
Yrd. Doç. Dr. Perim Türker	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Efsun Karabudak	Gazi Üniversitesi

Gül Kızıltan
Muhittin Tayfur
Mendane Saka
Perim Türker
Efsun Karabudak

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 01/02/2016 tarih ve 025. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

Rengin Erdal

TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında bilimsel katkıları, desteği, hoşgörü ve sabrından dolayı değerli tez danışmanım ve hocam Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı Prof. Dr. Gül Kızıltan'a,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Mehtap Akçil Ok'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Muhittin Tayfur, Prof. Dr. Emine Aksoydan, Doç. Dr. Mendane Saka, Doç. Dr. Aydan Ercan, Yrd. Doç. Dr. Perim Türker'e

Üniversite hayatımın başladığı ilk günden beri yanımda olan, destek veren, sonsuz sabır ve anlayış gösteren yol arkadaşlarım Uzm. Dyt. Beril Yılmaz ve Uzm. Dyt. Merve Özdemir'e

Akademik hayatımın her döneminde beni destekleyen, yüreklendiren ve her konuda yardımcı olan sevgili arkadaşlarım Dr. Dyt. Sinem Metin, Dr. Dyt. Esra Kösel ve Uzm. Dyt. Selen Müftüoğlu'na,

Danıştığım tüm konularda yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Hatice Şahin'e,

Tezin planlanması aşamasından itibaren yardımını, desteğini ve akademik bilgisini benden esirgemeyen ve vaka temini için tüm imkanlarını önüme sunan Yrd. Doç. Dr. Cüneyd Anıl'a,

Veri toplama sürecinde çalışmama katkıda bulunan tüm prolaktinoma hastalarına, verdikleri destek ve yardımları için Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı personeline ve Beslenme ve Diyet Ünitesi diyetisyenlerinden Dr. Dyt. Yeter Çelik'e

Sonsuz sevgi, anlayış, sabır ve hoşgörü gösteren ve attığım her adımda yanımda olan çok sevdiğim ve varlıkları ile çok daha güçlü hissettiğim canım aileme,

Tezimin hazırlık aşamasından sonuna kadar bana inanan, güç ve destek veren, sabrı ve sevgisi hiç tükenmeyen Alperen Yeşil'e,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Sezer E. Prolaktinomalı Bireylerde Zayıflama Diyetlerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelere ve Antropometrik Ölçümlere Etkisi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, 2016.

Bu çalışma, prolaktinomalı bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkilerini belirlemek ve hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan zayıflama diyetinin, metabolik profil üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amaçlarıyla yapılmıştır. Araştırma, Eylül 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni mikroprolaktinoma tanısını almış 20-64 yaş arası hafif şişman ve obez 22 kadın hasta üzerinde yürütülmüştür. Bu 22 hastadan zayıflama diyeti uygulamayı kabul eden 11'i rastgele seçilerek çalışma grubunu, geriye kalan 11'i ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunda bulunan hastalara, başlangıçtaki vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmeyi hedefleyen üç aylık zayıflama diyeti planlanmış ve uygulanmıştır. Her iki grubun vücut analizleri, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri çalışmanın başlangıcında ve üç ayın sonunda yapılmıştır. Çalışma grubundaki bireylerin vücut ağırlıklarının ortalamaları çalışmanın başlangıcında 85.5 ± 17.34 kg iken, üç ay sonra yapılan ölçümde 78.0 ± 15.94 kg olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalamaları farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunda vücut yağ yüzdesi farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grupta da başlangıç ve son serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki ilk ölçümler karşılaştırıldığında ise, istatistiksel açıdan önemli bir sonuç bulunmazken ($p > 0.05$), üçüncü ayın sonunda serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma grubundaki bireylerin serum TSH düzeylerinin ortalaması 2.0 ± 0.70 $\mu\text{IU/L}$ 'den 1.5 ± 0.62 $\mu\text{IU/L}$ 'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunun çalışma

başlangıcındaki serum leptin ortalaması 16.1 ± 8.86 ng/dL iken, üçüncü ayın sonunda yapılan ölçümde 9.7 ± 5.79 ng/dL olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda gözlemlenen azalma ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki bireylerin serum trigliserit düzeylerinin ortalaması 123.1 ± 50.10 mg/dL'den 95.1 ± 42.45 mg/dL'ye düşmüş, bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grupta da serum toplam kolesterol düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Serum leptin ve prolaktin düzeyleri arasında, hem çalışma grubunda, hem de kontrol grubunda istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hem çalışma hem de kontrol grubunda bel çevresi ölçümleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ile bel/boy oranı ve vücut yağ yüzdesi arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Çalışma grubunda serum açlık insülin düzeyi ile trigliserit düzeyleri ve serum HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda serum açlık insülin düzeyleri ile leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif; serum HDL-kolesterol ile TSH düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Sonuç olarak; prolaktinomanın tıbbi tedavisine ek olarak uygulanan zayıflama diyeti hiperprolaktinemiye daha kısa sürede iyileştirdiği gözlemlenmiş ve vücut ağırlığındaki azalmanın metabolik profil üzerine olumlu etkiler yarattığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Prolaktinoma, leptin, ağırlık kaybı

ABSTRACT

Sezer E. Effect Of Weight Loss Diets On Some Biochemical Parameters And Anthropometric Measurements In Prolactinomas Patients. Baskent University Institute of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctoral Thesis, 2016.

The aim of the present study were to determine effect of weight loss on some biochemical parameters and anthropometric measurements in prolactinomas patients and to evaluate the effectiveness of applied to weight loss diet on metabolic profile in addition to medical treatment. The study was conducted at Baskent University Hospital of Endocrinology and Metabolic Diseases between 2014 September and 2015 August on newly diagnosed with overweight or obese 22 microprolactinomas women aged between 20-64 years old. Eleven of 22 patients randomly selected from study group, the remaining 11 patients constituted the control group. Weight loss diets which aims to losing at least 5% of initial body weight, have been planned and applied for 3 months. Both of groups' body analysis, anthropometric and biochemical measurements were made at the beginning of the study and end of the 3 months. While the mean of body weight of individuals at the beginning of this study in study group was 85.5 ± 17.34 kg, the measurements was found 78.0 ± 15.94 kg after 3 months period ($p < 0.05$). The mean body weight of the control group showed no statistically significant differences ($p > 0.05$). Body fat percentage difference was statistically significant in the study group ($p < 0.05$). In both of groups, the difference of mean serum prolactin levels were statistically significant ($p < 0.05$). Compared to the first measurements between groups, there was no statistically significant results ($p > 0.05$); there was a significant difference in the mean serum prolactin levels was found between last measurements ($p < 0.05$). Serum TSH levels decreased from 2.0 ± 0.70 μ IU/L to 1.5 ± 0.62 μ IU/L in study group ($p < 0.05$). There was no difference in serum TSH levels in control groups. There was a significant decrease in mean serum leptin levels from 16.1 ± 8.86 ng/dL to 9.7 ± 5.79 ng/dL in study groups. There was no statistically significant difference in serum leptin levels in control groups. Serum triglyceride levels decreased from 123.1 ± 50.10 mg/dL to 95.1 ± 42.45 mg/dL

in study group ($p < 0.05$). In both groups there were significant decreases in mean serum total cholesterol levels ($p < 0.05$). There were no statistically significant correlations between serum leptin and prolactin levels in both groups ($p > 0.05$). In both groups there was a positive no statistically significant correlations between waist circumference and HOMA-IR values ($p < 0.05$); there was a positive and significant correlations between serum leptin levels, HOMA-IR values and fasting insulin levels in control groups ($p < 0.05$). There was a negative and significant correlation between serum HDL-cholesterol and TSH levels ($p < 0.05$). As a conclusion, we observed, in addition to medical treatment, to apply weight loss diets improves hyperprolactinemia more quickly and the reduction in body weight makes positive effects on the metabolic profiles of patients.

Key words: Prolactinoma, leptin, weight loss

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipofiz Bezi ve Hormonları	4
2.1.1. Ön hipofiz hormonları	4
2.1.2. Arka hipofiz hormonları	5
2.2. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları	6
2.2.1. Hipopituitarizm	6
2.2.2. Akromegali ve Jigantizm	6
2.2.3. Empty Sella Sendromu	6
2.2.4. Kraniofaringioma	6
2.2.5. Cushing Sendromu	7
2.2.6. Diabetes İnsipidus	7
2.2.7. Prolaktinoma	8
2.2.7.1. Prolaktinoma epidemiyolojisi	8
2.2.7.2. Prolaktinoma etiyolojisi	9
2.2.7.3. Prolaktinoma tanısı	10
2.2.7.4. Prolaktinoma tedavisi	11
2.3. Prolaktin Hormonu	13
2.3.1. Prolaktin hormonunun etki mekanizması	16

2.3.2.	Prolaktin sekresyonunun fizyolojisi	19
2.3.3.	Prolaktin hormonunun vücuttaki işlevleri	20
2.3.3.1.	Üreme sistemi üzerine etkisi	20
2.3.3.2.	Homeostaz üzerine etkisi	21
2.3.3.3.	Yağ dokusu üzerine etkisi	22
2.3.3.4.	İştah üzerine etkisi	26
2.3.3.5.	Diğer etkileri	29
2.4.	Obezite	30
2.4.1.	Obezitenin epidemiyolojisi	30
2.4.2.	Obezitenin etiolojisi	31
2.4.3.	Obezite ve prolaktinoma	36
2.4.4.	Obezite tedavisinin yönetimi	38
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1.	Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	41
3.2.	Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	41
3.2.1.	Kişisel özellikler	41
3.2.2.	Antropometrik ölçümler ile vücut analizi	42
3.2.3.	Kan örneklerinin toplanması ve analizleri	44
3.2.4.	Beslenme durumunun saptanması	46
3.2.5.	Zayıflama diyetleri	46
3.3.	Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	48
4.	BULGULAR	50
5.	TARTIŞMA	92
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	111
7.	KAYNAKLAR	122

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Ek-2: Anket Formu

Ek-3: Biyokimyasal Parametrelerin Referans Değerleri

Ek-4: Besin Tüketim Sıklığı Formu

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AMP	Adenozin monofosfat
ALT	Alanin Transaminaz
Apo	Apolipoprotein
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP III NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın Yetişkin Tedavi Paneli III
BH	Büyüme Hormonu
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CoA	Koenzim
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
D2R	Dopamin 2 Reseptörü
DRI	Diyetle Referans Alım Düzeyi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzime Bağlı İmmünoorbent Testi
FAO	Birleşmiş Milletler Besin ve Tarım Örgütü
FIPA	Familyal İzole Hipofiz Adenomu
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GABA	Gama-Aminobutirik Asit
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GLUT4	Glukoz Transporter 4
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-kolesterol	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR	Homeostaz Model Değerlendirmesi İnsulin Direnci
HPA	Hipofiz Adrenal Aksı
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IFN-γ	İnterferon Gama
IL	İnterlökin
JAK	Janus Kinaz
kDa	Kilodalton
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL-kolesterol	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	Luteinizan Hormon
LIF	Lösemi İnhibe Edici Faktör
MAPK	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MEN-1	Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
MSH	Melanosit Uyarıcı Hormon
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması
PDK4	Pirüvat Dehidrogenaz 4
PPCM	Peripartum Kardiyomiyopati
PRF	Prolaktin Salgılatıcı Faktör
PRL	Prolaktin
PRH	Prolaktin Salgılatıcı Hormon
PRLR	Prolaktin Reseptörü
PIH	Prolaktin Salgılanmasını İnhibe Edici Hormon
SCOS-3	Supresör Sitokin Sinyal Proteini-3
SS	Sjogren's Sendromu
SSc	Sistemik Skleroz
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
STAT	Sinyal Transdüksiyon Ve Transkripsiyon Aktivitörleri
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α

TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
UCP-1	Eşleşmemiş protein-1
UNU	Birleşmiş Milletler Üniversitesi
VLDL-kolesterol	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VIP	Vazoaktif İnhibitör Peptit
VP	Vazopressin

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1.	Prolaktinomada önerilen tedavi şeması	14
Şekil 2.2.	Prolaktin reseptör yapısı	17
Şekil 2.3.	Prolaktin reseptör aktivasyonunun sinyal iletim yolları	18
Şekil 4.1.	Çalışma grubundaki hastaların serum prolaktin düzeylerindeki değişim	69
Şekil 4.2.	Kontrol grubundaki hastaların serum prolaktin düzeylerindeki değişim	69
Şekil 4.3.	Çalışma grubundaki bireylerin HOMA-IR değerleri ile bel çevresi ölçümlerinin ilişki grafiği	73
Şekil 4.4.	Kontrol grubundaki bireylerin bel boy oranları ve serum leptin düzeylerinin ilişki grafiği	76
Şekil 4.5.	Kontrol grubundaki bireylerin vücut yağ yüzdeleri ve serum leptin düzeylerinin ilişki grafiği	78
Şekil 4.6.	Çalışma grubunun serum albumin düzeyleri ile serum serbest T4 düzeylerinin ilişki grafiği	81
Şekil 4.7.	Kontrol grubundaki bireylerin serum açlık insülin düzeyleri ve leptin düzeylerinin ilişki grafiği	84
Şekil 4.8.	Çalışma grubundaki bireylerin HOMA-IR değerleri ve serum trigliserit düzeylerinin ilişki grafiği	87
Şekil 4.9.	Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzeyleri ve TSH düzeylerinin ilişki grafiği	90

TABLULAR

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Yüksek prolaktin düzeylerinin yaygın nedenleri	15
Tablo 2.2.	Obezite ile ilgili riskler ve komplikasyonlar	35
Tablo 3.1.	Yetişkin bireylerde beden kütle indeksi değerleri sınıflandırması	42
Tablo 3.2.	Bel çevresi ölçümlerine göre değerlendirme	43
Tablo 4.1.1.	Prolaktinomali bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	51
Tablo 4.1.2.	Prolaktinomali bireylerin genel alışkanlıkları ve hastalık ile ilgili bilgilerinin dağılımı	53
Tablo 4.2.1.	Prolaktinomali bireylerin beslenme alışkanlıkları ile ilgili bilgilerinin dağılımı	55
Tablo 4.2.2.	Prolaktinomali bireylerin günlük enerji ve makro besin öğeleri tüketim ortalama, standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri	57
Tablo 4.2.3.	Prolaktinomali bireylerin günlük mikro besin öğeleri alım ortalama, standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri ile DRI karşılama yüzdeleri	59
Tablo 4.3.1.	Çalışma grubu ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri	61
Tablo 4.3.2.	Çalışma grubu ve kontrol grubunun vücut analizi değerlerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri	63
Tablo 4.4.1.	Çalışma grubu ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri	65
Tablo 4.4.1.	Çalışma grubu ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri (devamı)	68
Tablo 4.4.2.	Çalışma grubu ve kontrol grubunun serum lipidleri ile ilgili parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri	71

Tablo 4.5.1.	Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	74
Tablo 4.5.2.	Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	79
Tablo 4.6.1.	Çalışma grubunun biyokimyasal değerleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	82
Tablo 4.6.2.	Kontrol grubunun biyokimyasal değerleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	85
Tablo 4.6.3.	Çalışma grubunun karaciğer enzimleri ve serum lipidleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	88
Tablo 4.6.4.	Kontrol grubunun karaciğer enzimleri ve serum lipidleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki	91

1. GİRİŞ

Prolaktin (PRL) hormonu, ön hipofizin yaklaşık %20'sini oluşturan laktotrop hücrelerde sentez edilir. Normal erişkin PRL düzeyleri kadınlarda yaklaşık 10-25 µg/L, erkeklerde ise 10-20 µg/L arasındadır. Gebelik ve laktasyon hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleridir. Ayrıca üreme fonksiyonlarını azaltma ve seksüel dürtüyü baskılama gibi etkileri vardır. PRL ayrıca luteolitik etkiye sahip olduğundan menstrüel siklusun kısa veya yetersiz bir luteal fazına neden olur. Erkeklerde zayıf luteinizan hormon (LH) sekresyonu sonucu testosteron düzeyleri düşer ve spermatogenez azalır. Bu hormonal değişiklikler, hiperprolaktinemili hastalarda libido ve fertilitede azalmaya neden olur (1).

Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofiz aksında en sık rastlanan endokrin bozukluktur. Gebelik, primer hipotiroidi ve prolaktin düzeyini artıran ilaç kullanımı dışında en önemli kronik hiperprolaktinemi nedeni prolaktinomadır. Otopsi serilerinde de hipofiz adenomları içerisinde en büyük yeri prolaktinoma tutar (2).

Prolaktinomalar, sıklıkla prolaktin fazlalığından oluşmaktadır (3). Laktotrop hücrelerden kaynaklanan tümörlerin yıllık insidansı yaklaşık 3/100.000 popülasyondur. Mikroadenomlar; <1 cm adenomlar olarak tanımlanırlar. Makroadenomlar; >1 cm çapındadırlar, lokal olarak invaze olabilirler ve çevre yapıları etkileyebilirler. Tümörün boyutu genellikle PRL düzeyi ile uyumludur. PRL>100 µg/L değerleri genellikle makroadenomlar ile ilişkilidir. PRL düzeyinin çoğu hastada stabil kalması, bu tümörlerin yavaş büyüdüğüne bir göstergesidir (4). Kadınlardaki amenore-galaktore, erkeklerde libido azalması sıklıkla görülen semptomlardır. Gonadal disfonksiyon, vücut ağırlığı artışı ve infertilite kadınlarda sıklıkla görülmektedir. Çabuk büyüyen prolaktinomaların sellüler proliferasyon markerları erkeklerde daha çok artmaktadır. Erkeklerdeki prolaktinomalar kadınlardakinden daha agresif seyretmektedir. Fakat tanı daha geç konmaktadır. Erkeklerdeki hiperprolaktinoma, erektil disfonksiyona ve anormal spermatogenezeye neden olur (3).

Hiperprolaktinomalı bireylerde vücut kompozisyonu değişmektedir. Bu bireylerde yağ kütlesi artmakta, yağsız doku kütlesi azalmaktadır (3). Prolaktin hormonunun metabolik etkileri; perinatal ve postnatal dönemde pankreatik hücre gelişimini sağlamak, insülin salınımını, besin alımını ve vücut ağırlığını yönetmek, prostatik hücrelerde sitrat üretimini uyarmak, stres dönemlerinde glikokortikosteridlerin bağışıklık sistemi üzerine negatif etkilerini önlemektir. Ayrıca prolaktin hormonu; leptin, adiponektin, interlökin (IL) -6 gibi insülin direnci, endotel disfonksiyon, hiperinsülinemi ve metabolik sendrom için önemli adipokinlerin salınımını değiştirerek lipolizi inhibe eden adipogenezi uyarmaktadır. Hiperprolaktineminin tedavisi ile kardiyovasküler risk faktörlerinde, endotel disfonksiyonda ve insülin direncinde azalma görülmektedir (1).

Vücut ağırlığının artışı veya tekrarlayan ağırlık kayıpları ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; vücut ağırlıkları dalgalanmaya uğrayan bireylerin ağırlıklarını koruyan obez bireylere göre daha büyük mortalite riskine sahip olduğu görülmüştür. Bunun sonunda da orta derecedeki ağırlık kaybının aşırı ağırlık kayıplarına göre daha güvenilir olduğu saptanmıştır (5). Yapılan bir çalışmada, %5 veya daha fazla ağırlık kaybeden müdahale grubundaki bireylerin inflamatuvar göstergeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuş ve ayrıca müdahale grubunda beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi ve açlık glukoz düzeyleri daha düşük saptanmıştır (6).

Genellikle obez kadınlarda PRL'nin aşırı sekresyonu BKİ'de ve visseral yağlanmada artışa neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi hastalarda yağ dağılımını etkilemektedir (7,8). Prolaktinin çeşitli metabolik etkileri vardır. Dopaminerjik tonun azalması, adiponektin düzeylerinin düşmesi, leptin direnci ile ilgili olan veya olmayan hipogonadizm gibi faktörlerin kombinasyonu ağırlık artışına neden olmaktadır (9).

Leptin, vücutta adipoz doku tarafından sentezlenir. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kütlesi ve BKİ'dir. Leptinin vücuttaki rolü, beyin üzerinde besin alımı, enerji metabolizmasını negatif geri bildirim ile düzenlemek ve obezite

gelişimini engellemektir (10). PRL, adipoz dokularda leptin sentezi ve sekresyonunu arttırır (11).

Hiperprolaktinemi doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın görülen endokrin bir bozukluktur. Üreme fonksiyonunun yanında birçok metabolik süreçte prolaktin hormonu devreye girer. Son zamanlarda prolaktin, davranış ve bağışıklılık düzenleyici görevleri ve vücut kompozisyonu üzerine etkileri ile gündeme gelmektedir. Ayrıca hiperprolaktinemi, hiperkolesterolemi ve obezite ile ilişkili bulunmaktadır. Diğer bir etkisi de glukoz metabolizması üzerinedir. Bu nedenle hiperprolaktinemi ile metabolik süreçler arasında önemli bir ilişki vardır (12).

Prolaktinoma tanısı almış bireylerin aldıkları tıbbi tedavinin yanında zayıflama diyetinin prolaktinomalı bireylerde metabolik iyileşmede daha etkili olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada dopamin agonisti tedavisinin yanında zayıflama diyeti uygulanarak metabolik profili iyileştirme amaçlanmıştır. Prolaktinomalı bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkileri belirlenecektir. Ayrıca hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan zayıflama diyetinin, hastalığın tedavisindeki etkinliği değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezi ve Hormonları

Hipofiz bezi, kafatasının tabanında, sfenoid kemiğin sella turcica adı verilen bölgesinde bulunur. Etrafında ve altında sfenoid kemik ile çevrili bir bezdir. Embriyonik 3-4. haftalarda nöral tüp içinde oluşmaya başlar. Gestasyonel 5. haftada 3. ventrikül tabanında, Rathke kesesi denilen ektodermal çıkıntıdan ön hipofiz (adenohipofiz), 8. haftada ventral hipotalamus ve üçüncü ventrikülden arka hipofiz (nörohipofiz) oluşur. Ön hipofiz, embriyolojik 11. haftada Rathke kesesinin kaybolması ile hipotalamik bölgeden stalk denen sap ile ayrılan, farklı hormon üretimi yapabilen farklı hücre gruplarından oluşur. Hipotalamik nöronlarda yapılan ve ön hipofiz hücrelerini uyaran hormonlar portal dolaşım ile önhipofize ulaşırlar. Hipofiz sapının zarar görmesi, portal dolaşımın engellenmesine ve hipofiz bezi fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (13).

2.1.1. Ön hipofiz hormonları

Ön hipofiz bezinden peptid yapıda 6 hormon salgılanır: luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), pro-opiomelanokortin (kortikotropin=ACTH ve β -endorfin), tiroid uyarıcı hormon (tirotropin=TSH), büyüme hormonu (BH) ve prolaktin (PRL). Bu hormonların salgılanmasının kontrolü hipotalamik nöropeptidlerin ve bazı nörotransmitterlerin; gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH), tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH), prolaktin salgılatıcı hormonun (PRH), prolaktin salgılanmasını inhibe edici hormonun (PIH), büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHRH), somatostatinin kontrolü altındadır. Ön hipofiz hücreleri, spesifik sekresyon ürünlerine göre sınıflandırılırlar ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri gösterirler:

- Somatotroflar (BH salgılayan hücreler): Boyanma özelliklerine göre asidofilik hücrelerdir. Önhipofiz hücrelerinin %50'sini oluştururlar. Granül büyüklükleri 150-600nm'dür.
- Laktotroflar (PRL salgılayan hücreler): Asidofilik hücrelerdir. Önhipofizde rasgele dağılmışlardır ve hücrelerin %10-25'ini oluştururlar. Gebelikte büyür ve hipofiz bezinin iki kat büyümesine neden olurlar.

- Tirotroflar (TSH salgılayan hücreler): Bazofilik hücrelerdir. Granül büyüklükleri 5-100 nm'dür. Ön hipofiz bezi hücrelerinin %10'undan daha azını oluştururlar. Primer tiroid yetersizliğinde hipertirofi olur ve ön hipofizde büyümeye neden olurlar.
- Kortikotroflar (ACTH ve ilgili peptidleri salgılayan hücreler): Bazofilik hücrelerdir. Granüller 360 nm çapındadır. Ön hipofiz hücrelerinin %15-20'sini oluştururlar.
- Gonadotroflar (LH ve FSH salgılayan hücreler): Bazofilik hücrelerdir. Sekretuar granüller 200 nm çapındadır. Ön hipofiz hücrelerinin %10-15'ini oluştururlar. Primer gonadal yetersizlik ve menapozda hipertrofi olup, bezi büyütürler.
- Null hücreler: Belirgin hormon üretimi yapmazlar. İmmünohistokimyasal boyanma göstermezler. Nonfonksiyonel adenomlara neden olurlar (13).

Ön hipofiz bezinin altı hormonu yapı ve salgılanma özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar:

1. Kortikotropinle ilgili peptidler: ACTH ve ilgili peptidler
2. Somatomammotropik hormonlar: BH ve PRL
3. Glikoprotein hormonlar: LH, FSH, TSH (13).

2.1.2. Arka hipofiz hormonları

Arka hipofiz bir salgı bezi değil, hipotalamusun bir uzantısı olarak adenohipofizin arka ve alt bölümüne tutunmuş bir dokudur. Hipotalamik bölgedeki supraoptik ve paraventricüler nükleusların distal aksonları nörohipofizde sonlanır. Arka hipofiz hormonları olarak bilinen vasopressin (antidiüretik hormon) ve oksitosin, hipotalamustaki supraoptik ve paraventricüler çekirdek içinde sentezlenerek nörosekretuar granüller halinde taşıyıcı proteinlerle aksonlar boyunca aşağıya doğru yol alarak depolandıkları arka hipofize ulaşırlar (13).

2.2. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları

2.2.1. Hipopituitarizm

Pitüiter bez hipofonksiyonu, hipofizin kendi hastalıkları veya hipotalamus hastalıkları sonucunda gelişebilir. Her iki durumda da hipofiz hormon salgısında azalma ve sonucunda organizmada fonksiyonel etkilenme olur. TSH eksikliği, guatr gelişmeksizin hipotiroidizme yol açar, LH ve FSH eksikliği, hipogonadizm oluşturur, ACTH eksikliği, hipoadrenalizm ve pigmentasyon azlığına yol açar, PRL yetersizliği, postpartum laktasyon yetmezliği ile sonuçlanır. BH eksikliği ise çocuklarda kısa boy ve bazen açlık hipoglisemisine yol açarken yetişkinlerde artmış abdominal yağ kütesine, enerjide azalmaya, kas kütesi ve kas kuvvetinde azalmaya, dislipidemiye ve psikolojik iyilik halinde azalmaya yol açar (14).

2.2.2. Akromegali ve Jigantizm

BH hipersekresyonu, pek çok hastada akromegalinin tipik görüntüsü olan yüzde genişleme, el ve ayaklarda büyümeye yol açar. Geç puberte, uzun kemik epifizlerinin kapanmasından önce ortaya çıkan BH fazlalığı boy uzamasına yol açar; eğer çocuklukta başlarsa jigantizmle sonuçlanır. Bu hastalarda hipermetabolizma, büyümüş ter bezlerinin neden olduğu aşırı terleme, karpal tünel sendromu, dejeneratif artirit, hipertansiyon, glukoz intoleransı, diyabet, hiperkalsiüri, galaktore, obstrüktif ve santral uyku apnesi görülmektedir. Akromegalide artmış mortalitenin nedeni serebrovasküler, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklardır. Ayrıca bu hastalarda kolon polip ve kanser insidansı artmış olabilir (14).

2.2.3. Empty Sella Sendromu

Pitüiter bez sella turcicayı dolduramadığı zaman, subaraknoid boşluğun genişlemesi ile kalan boşluk, sıklıkla beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolar; bu duruma empty sella adı verilir. Ayrıca sella büyüdüğü için bu hastalık gelişmiş olabilir (14).

2.2.4. Kraniofaringioma

Kraniofaringiomalar, Rathke kesesinde gelişen, fakat uzun yıllar klinik olarak tanınmadan kalabilen gelişimsel tümörlerdir. Tümör, sellanın üstünden köken alır, büyüdükçe artan basınç, optik kiazmaya, hipotalamusa ve pitüiter beze yansır ve

intrakraniyal basınç artışına, görme kusurlarına, endokrin hipofonksiyona, hiperprolaktinemiye ve mental değişikliklere yol açar (14).

2.2.5. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu, glukokortikoidlerin fazla ve uygunsuz düzeylerde salgılanması sonucu oluşan klinik bir durumdur. Hiperkortizolizm, doğrudan veya dolaylı etkiler ile sistemik hastalık gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Cushing sendromunun neden olduğu obezite, hipertansiyon diyabet, dislipidemi ve hiperkoagülabilitate, ateroskleoz oluşumuna ve kardiyovasküler mortalitenin artışına neden olur. İskelet sistemindeki zayıflıklar sebebi ile oluşan vertebra kırıkları, bu hastalarda morbidite ve sakatlık durumu ile ilişkilidir. Bunun yanında kas güçsüzlüğü, duygusal değişkenlik, depresyon ve yaşam kalitesinde azalma görülmektedir (15).

2.2.6. Diabetes İnsipidus

Diabetes İnsipidus (Şekersiz Diyabet); seyreltilmiş idrar hacminin fazla atımı ile karakterize bir hastalıktır. İki farklı mekanizma ile bu hastalık oluşmaktadır. Bunlardan biri hipofiz bezinden yetersiz veya bozulmuş antidiüretik hormon (ADH) sekresyonuyla (nörojenik veya merkezi diabetes insipidus) oluşmaktadır. Diğeri ise böbreklerin ADH'a cevabının yetersiz veya bozulmuş olmasıdır (nefrojenik diabetes insipidus). Vücudun hidrasyon durumundan bağımsız aşırı miktarda idrar atımı; olağandışı bir susama durumu, aşırı su tüketimi ve kabızlık gibi semptomlara neden olmaktadır. Merkezi diabetes insipidusun nedenleri; neoplastik/otoimmün hastalıklar, hipotalamus veya hipofiz cerrahisi, enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit), serebral ödem, intrakraniyal kanama, beyinin radyasyona maruz kalması, ailesel hastalıklar ve idyopatik durumlardır. Nefrojenik diabetes insipidus nedenleri ise; böbrek hastalıkları (kronik böbrek hastalığı, polikistik böbrek hastalığı, renal transplantasyon, piyelonefritler, obstrüktif üropati), elektrolit bozuklukları (kronik hipokalemi, kronik hiperkalemi), ilaç kullanımı, gebelik, multipl miyelom, orak hücreli anemi, protein açlığı ve ailesel hastalıklardır. Bu hastalar vücut suyu ve elektrolit dengesi bozulduğu için ciddi tehlike altındadırlar ve mutlaka hızlı bir şekilde tedavi edilmelidirler (16).

2.2.7. Prolaktinoma

Prolaktinomalar genellikle somatik mutasyonların neden olduğu, adenohipofizin laktotrop hücre hattının monoklonal genişlemesi sonucunda görülen iyi huylu tümörlerdir. Prolaktinomalar hormon salgılayan hipofiz tümörlerinin en sık rastlanılanıdır. Hipofiz tümörlerinin yaklaşık yarısını oluştururlar ve genellikle 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedirler (4). Prolaktinomalar PRL artışının en sık nedenidir çünkü bu tümörler prolaktin üretmektedir (17).

Mikroadenomlar <1 cm çapındadır. Prolaktinomaların %90'ından fazlası mikroadenomdur. Makroadenomlar ise ≥ 1 cm çapındadırlar (18). Klinik uygulamada makroadenomlar mikroadenomlardan daha az yaygındır ve erkeklerde makroadenom görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır. (4).

2.2.7.1. Prolaktinoma epidemiyolojisi

Tüm intrakraniyal tümörlerin %15'ini oluşturan hipofiz adenomları, meningiom ve gliomlardan sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Hipofiz tümörleri adenom, atipik adenom ve karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (19).

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %50'sini prolaktinomalar oluşturmaktadır. Bunu sırası ile nonfonksiyonel hipofiz adenomları, somatotrop adenomlar, kortikotrop adenomlar ve tirotrop adenomlar takip eder. Prolaktinoma ile sıklıkla yirmili, otuzlu ve kırklı yaşlarda karşılaşılmaktadır. Kadınlarda prolaktinoma tanısı sıklıkla 50 yaşın altında konulmaktadır. En yüksek insidans 30-39 yaşları arasında görülmektedir (20). Bir milyonluk nüfus için prevalansı 60-100 vaka olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, prolaktinomayı içeren hipofiz bezi tümörlerinin 3-5 kat arttığını göstermektedir. Prolaktinoma tanılı kadınların erkeklere oranı yaklaşık 10:1'dir. Kadın hastalara tanı erkek hastalardan daha erken konulabilmektedir çünkü kadınlardaki hiperprolaktinemi daha büyük etkide semptomlara neden olmaktadır. Erkeklerde görülen semptomlar doğası gereği daha geç ortaya çıkmaktadır. Erkek hastalarda sıklıkla libido azalması baskındır. Bu durum tanı koymayı geciktirmekte ve cinsiyete bağlı farklılıkların görülmesine neden olmaktadır (17). Erkeklerde görülen libido ve/veya cinsel gücün azalması gibi semptomların dikkate alınmaması sonucunda tanı konulması gecikmektedir (4).

Altmışlı yaşlarda prolaktinoma görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (20).

Yaşlı bireylerde prolaktinoma tanısı ve tedavisi diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında daha az dikkat çekmektedir. Fakat tümör makroprolaktinoma ise yaşlı bireylerde hormonal bozukluklara neden olmaktadır. Çocukluk çağındaki prolaktinoma ise farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerde görülebilmektedir. Puberte dönemindeki kızlarda adenom; hipogonadizm, pubertal arrest ve galaktoreye neden olabilir. Erkeklerde ise makroadenomlar büyümenin ve pubertenin durdurulmasına eşlik edebilirler (17).

2.2.7.2. Prolaktinoma etiyolojisi

Pitüiter adenomlar, erişkinlerde pitüiter hormon hipersekresyon ve hiposekresyon sendromlarının en sık nedenidir. Tüm intrakranial neoplazmların yaklaşık %10'unun oluşturur. Pitüiter adenomlar, beş ön hipofiz bezi hücre tipinin birinden kaynaklanan benign neoplazmlardır. Pitüiter adenomların klinik ve biyokimyasal fenotipleri, kaynaklandığı hücre tipine göre değişmektedir. Bu yüzden, laktotroplardan (PRL), somatotroplardan (BH), kortikotroplardan (ACTH), tirotroflar (TSH) veya gonadotroplardan (LH, FSH) köken alan tümörler, kendilerine özgü hormonları aşırı salarlar. Bu tümörler, dikkatli immunokimyasaltetiklerle tanınabilirler veya bu hormonal hipersekresyon sendromlarının özelliklerini bir arada gösteren klinik sendromlar olarak ortaya çıkabilirler. Morfolojik olarak, bu tümörler tek bir multihormon sekrete eden hücre tipinden kaynaklanabilirler veya aynı tümör içinde karışık fonksiyonlu hücre tiplerinden oluşabilirler. Hormonal olarak aktif tümörler, normal fizyolojik inhibasyon yollarına azalmış yanıt gösterirler ve otonom hormon sekresyonu ile karakterizedirler (1).

Prolaktinomalılar, laktotrop hücrelerin fazla prolaktin hormonu üretmesi nedeni ile oluşmaktadır. Bu durum vücutta hiperprolaktinemi ile sonuçlanmaktadır. Prolaktin hormonu sekresyonu, östrojenin etkisi ile artmakta, dopaminin etkisi ile azalmaktadır (21).

Prolaktinomaya neden olan bazı kalıtsal faktörler vardır. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1) otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. MEN-1; kromozom 11'in uzun kolunda (11q13) lokalize edilmiş *MEN1* geninin mutasyonuna bağılı olarak gelişir. Endokrin ve diğer tümörlerde bozukluklara neden olmaktadır. Paratiroid adenomlarının %90'ı, enteropankreatik endokrin tümörlerinin %64'ü, ön hipofiz bezi tümörlerinin %35-40'ını etkilemektedir. MEN-1 hastalığına sahip bireylerin %22'sinde prolaktinoma gelişmektedir. Carney Sendromu, endokrin neoplazileri içeren herediter otozomal dominant geçişli, deride pigmentasyonlar, miksomalar, aşırı endokrin aktivite ile seyreden bir semptomlar kompleksidir. İlımlı hiperprolaktinoma görülür. Prolaktinin sekresyonundaki bozukluk ön hipofizdeki somatomotropik hücrelerin hiperplazisine bağılı olarak görülmektedir. Carney Sendromlu bireylerin %75'inde asemptomatik hiperprolaktinoma görülmektedir. Kalıtsal hipofiz bezi adenomları MEN-1 ve Carney Sendromu ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada prolaktinomanın Familyal izole hipofiz adenomu (FIPA) sendromu ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmektedir (17).

PRL'in aşırı miktarı infertiliteye ve gonadal disfonksiyona neden olmaktadır. Prolaktinomanın boyutları büyük ise hipofiz hücrelerine basınç yapar ve bu durum hipopituitarizm ile sonuçlanmaktadır. Adenomun büyüklüğüne bağılı olarak baş ağrısı, görme kaybı gibi nörolojik semptomlar oluşmaktadır. Tümör büyüklüğü ve serum PRL düzeyi arasında ilişki vardır. Makroadenomlar, serum PRL düzeyinin 250 µg/l'den fazla olmasına neden olmaktadır. Prolaktinoma, hem erkeklerde hem de kadınlarda spinal kemik mineral yoğunluğunu azaltmaktadır. Hiperprolaktinoma erkeklerde infertiliteye, iktidarsızlığa ve libidonun azalmasına neden olmaktadır. Premenopazal dönemdeki bir kadında görülen hiperprolaktinemi semptomları infertilite ve amenoredir. Galaktore, prolaktinomalı kadınların %80'inde görülmektedir (21).

2.2.7.3. Prolaktinoma tanısı

Tümör, sella dışına yayılırsa görme alanı defektleri ve diğer kitle etkileri ortaya çıkabilir. Hiperprolaktinemiye neden olabileceği düşünölen fizyolojik durumlar ve ilaca bağılı nedenler gözardı edilmektedir. Serum PRL <100 µg/L düzeyleri prolaktinoma tanısını destekler. Serum PRL>100 µg/L düzeyleri, dopamin

inhibasyonunu azaltan mikroadenomlar veya diğer sellar lezyonlara veya hiperprolaktineminin neoplastik olmayan nedenlerine bağlı olabilir. Bu nedenle hiperprolaktinemi olan tüm hastalara Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) istenmelidir. Non-laktotrop lezyonların kitle etkisinden kaynaklanan hiperprolaktinemi de dopamin agonisti ile düzeltilebilir. Dopamin agonistleri ile PRL supresyonu, lezyonun prolaktinoma olduğunu kanıtlamaz. Mikroadenomlar nadiren makroadenomlara dönüştüğünden, eğer fertilité istenmiyorsa tedavi gerekmez. Kemik kaybını önlemek ve hipoöstrojeneminin diğer sonuçlarından kaçınmak için östrojen replasmanı gerekebilir. Bu hastalarından serum PRL ölçümü ve MRG düzenli olarak istenmelidir. Prolaktinoma tedavisinin amaçlarına ulaşabilmek için dopamin agonistlerinin dozu titre edilmektedir. PRL düzeyinin normale dönmesi, her zaman tümör boyutunda küçülme olduğunu göstermez. Makroadenomlar için, dopamin agonistleri ile tedaviden önce görme alanı testi yapılmalıdır. Kitle küçülmeye kadar 6-12 ay aralarla, maksimum küçülme sağlandıktan sonra da yıllık olarak MRG ve görme alanı testi yapılmalıdır (1).

2.2.7.4. Prolaktinoma tedavisi

Makroadenomlu hastaların tamamı ve mikroadenomlu hastaların ise çoğunluğu tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Prolaktinoma tedavisinde gonadal fonksiyonların iyileşmesi hedeflenmektedir. Ayrıca makroadenomların tümör büyüklüklerinin azalması ve büyümenin engellenmesi gerekmektedir. Normal adet düzeni olan premenapozal ve postmenapozal kadınlarda rahatsız edici galaktore veya hızlıca tedavi edilmesi gereken kitle etkileri yoksa serum PRL düzeyleri takip edilir ve tümör büyümesini izlemek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Diğer durumlar için tıbbi tedavi veya cerrahi girişimler düşünülmektedir (21). Literatürde bu hastalığa uygun herhangi bir diyet tedavisinden bahsedilmemektedir.

a. Tıbbi tedavi

Prolaktinoma hastalarının tıbbi tedavisinin dopamin agonisti (bromokriptin ve kabergolin) ile yapılması hastalığın tedavisinde ve komplikasyonların azaltılmasında olumlu sonuçlar sağlamaktadır. Hastalar kabergoline, bromokriptinden daha az direnç göstermektedir. Kabergolin tedavisinin, bromokriptin ile karşılaştırıldığında daha kalıcı bir iyileşme ve daha başarılı bir tedavi yöntemi olduğu kabul

edilmektedir. Genel olarak kabergolin, öncelikli tedavi edici ajandır. Çoğu hasta için terapötik doz ≤ 2 mg/hafta olarak belirlenmiştir. Fakat %15-20 oranında arttırılmış dozlar kontrol için kullanılabilir. Bu dozlarda yan etki söz konusu değildir. Yüksek doz kabergolin (3-5 mg/gün) Parkinson hastalarında kardiyak anomalilerine neden olmaktadır. Haftalık 2 mg'dan az kabergolin dozu prolaktinomalı bireyler için herhangi bir risk faktörü oluşturmamaktadır. Kalp kapakçığında herhangi bir lezyon oluşursa kabergolin tedavisi durdurulmaktadır. Kabergoline direnç gösteren hastaların çoğunda makroadenom vardır. Dopamin agonistine yaşam boyu bağıllık her vaka için geçerli değildir. Uygun kriterler sağlandığında kabergolin azaltılarak bırakılabilir. Vakaların % 48-76'sında hiperprolaktinemi görülmeden iyileşme saptanmaktadır (22).

Dopamin agonistlerinin yan etkileri, konstipasyon, nazal konjesyon, ağız kuruluğu, gece kabusları, insomnia ve vertigodur. Dozun azaltılması ile genellikle semptomlarda gerileme olur (1).

b. Cerrahi girişim

Cerrahi küçültme endikasyonları, dopamin direnci veya intoleransı veya ilaç tedavisinden sonra hızla düzelmeyen görme kaybı tehlikesine yol açan invaziv makroadenom varlığıdır. Prolaktinomalarda radyoterapi, maksimal olarak tolere edilebilen dopamin agonistlere ve/veya cerrahiye yanıt vermeyen hastalar için düşünülmektedir (1).

Cerrahi başarı, tümörün büyüklüğüne ve yayılma durumuna bağlı olduğu kadar beyin cerrahlarının deneyim ve yeteneklerine de bağlıdır. Transfeniodal cerrahi (burun boşluğundan giderek hipofiz bezine ve üst klivusa ulaşmasını sağlayan bir yöntem) ile yapılan ameliyatların komplikasyonları çok sık görülmemektedir. Cerrahi girişimin komplikasyon sıklıkları; mortalite oranı % 0.6, major morbidite oranı % 3.4 (görme kaybı %0.1, inme/vasküler hasar % 0.2, menenjit/apse % 0.1, okülomotor felci % 0.1, BOS akıntısı % 1.9)'tür (22). Prolaktinomada önerilen tedavi şeması Şekil 2.1'de gösterilmiştir (23).

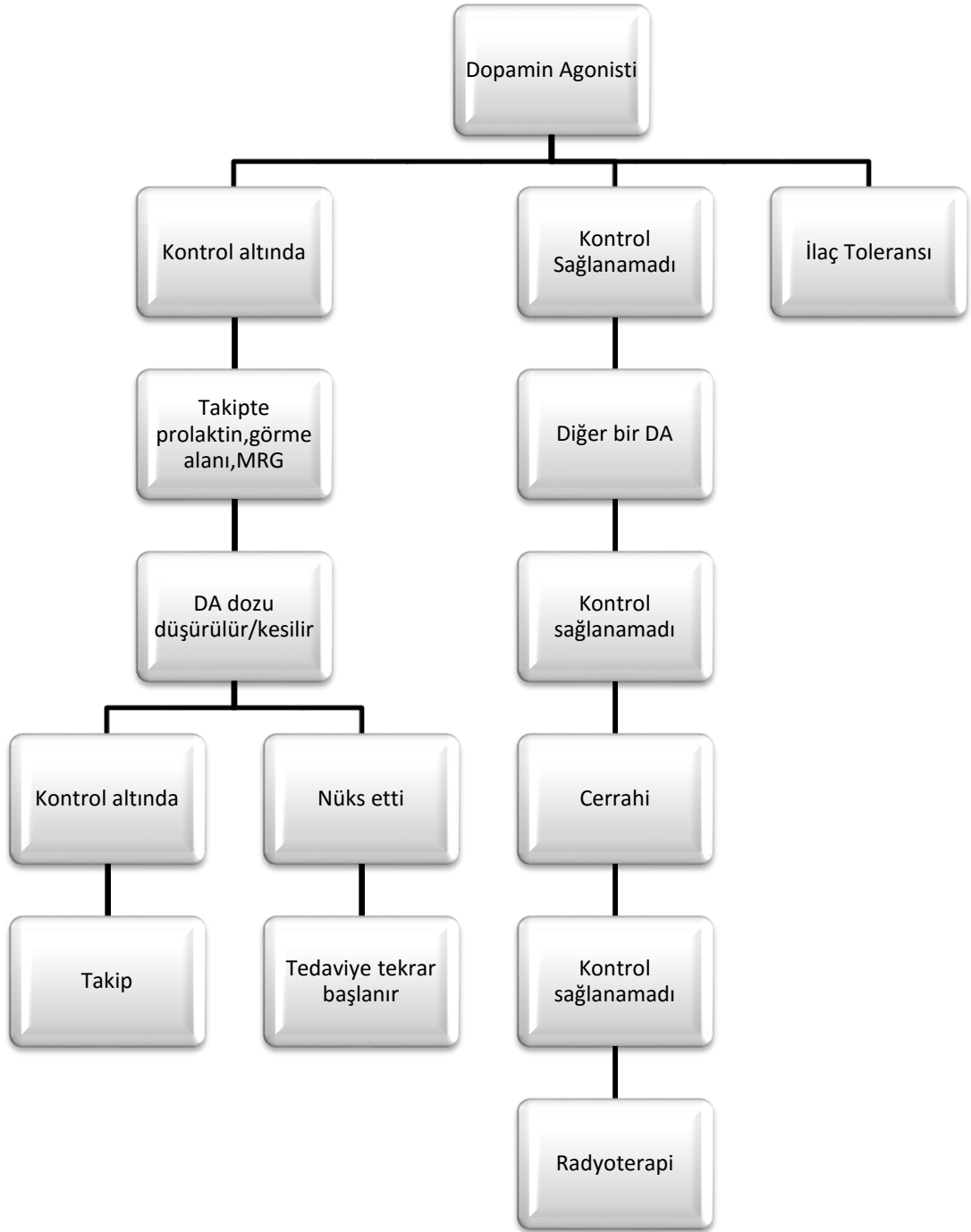
2.3. Prolaktin Hormonu

PRL, 199 aminoasit içeren, üç tane disülfid bağı olan tek bir polipeptit zinciri yapısında bir hormondur. Bu hormon 23 kiloDalton (kDa) ağırlığındadır ve hipofiz bezinin ön lobundaki laktotrop hücrelerde sentezlenir. Bu hücreler ön hipofiz bezi hücrelerinin %20-50'sini oluşturmaktadır (24).

Hipofiz bezinde meme üzerine etkili ve süt yapımında rolü olan bir maddenin keşfi, biri tıp doktoru (Stricker, P.) diğeri veteriner (Gruter, R.) iki Strasburglu araştırmacı tarafından yapılmıştır. Stricker ve Gruter, sığır hipofizekstresini, overleri çıkarılmış tavşana enjekte etmişler ve elde ettikleri sonuç tavşanda süt salgılanması olmuştur. Bu araştırmacılar 1929 yılında bu buluşlarını yayınlamışlardır. 1971 yılında PRL'nin belirli bir kısa dolaşım içinde "feed back" mekanizması ile hipofizden salgılandığı bulunmuştur. Aynı yıllarda Turkington çalışmalarında prolaktinin vücutta hipofiz haricinde başka yerlerde de yapılabileceğini göstermiştir. 1974 yılında Nicoll isimli bir araştırmacı bir yayınında prolaktin hormonuna çok marifetli anlamına gelecek "versatilin" isminin verilmesini teklif etmiştir. Çünkü bu hormonun süt salgılanmasında etkili olmasının yanında üreme, elektrolit, su metabolizması, ozmoregülasyon ve canlıların gelişmesi olmak üzere birçok önemli etkisinin olduğu açığa çıkmıştır (25).

Serumda, normal düzeylerin üzerinde prolaktin hormonunun varlığı hiperprolaktinemi ile ifade edilmektedir. Yüksek prolaktin düzeylerinin yaygın nedenleri Tablo 2.1'de verilmiştir (4).

Normal erişkin serum PRL düzeyleri kadınlarda yaklaşık 10-25 µg/L, erkeklerde ise 10-20 µg/L arasındadır. Kandaki PRL'nin yarılanma ömrü yaklaşık 50 dakikadır (1).



Şekil 2.1. Prolaktinomada önerilen tedavi şeması

Tablo 2.1. Yüksek prolaktin düzeylerinin yaygın nedenleri (4)

Hipotalamus Hastalıkları
Tümörler: Kraniofaringioma, Germinoma, Glioma, Hamartoma, Metastazlar
İnfiltratif Hastalıklar: Sarkoidoz, Tüberküloz, Histiositoz
Psödötümör Cerebri, Kranial Işınlama
Hipofiz Hastalıkları
Tümörler: Mikro veya Makroprolaktinoma, Akromegali, Cushing Hastalığı
Diğerleri: Boş Sella Sendromu, Hipofiz Sapı Kesisi, Hipofiz Sapı Basısı
Psödoprolaktinomalar
İnfiltratif Hastalıklar: Granülomlar, Sarkoidoz
İlaçlar
Nöroleptikler: Reseptör Blokerler (Metoklopramid, Sulpirid, Domperidon)
Antidepresanlar (Amoxapine, İmipramin, Amitriptilin)
Anti-Hipertansif (A-Metildopa, Reserpin)
Östrojenler, Opiatlar, Kalsiyum Antagonistleri (Verapamil)
Primer Hipotiroidi
Kronik Böbrek veya Karaciğer Yetmezliği
Nöropatik (Göğüs veya Omurga Lezyonlar, Meme ve Meme Başı Uyarımı)
Fiziksel ve / veya Psikolojik Stres
İdiyopatik
Fizyolojik Koşullar (Gebelik, Laktasyon)

2.3.1. Prolaktin hormonunun etki mekanizması

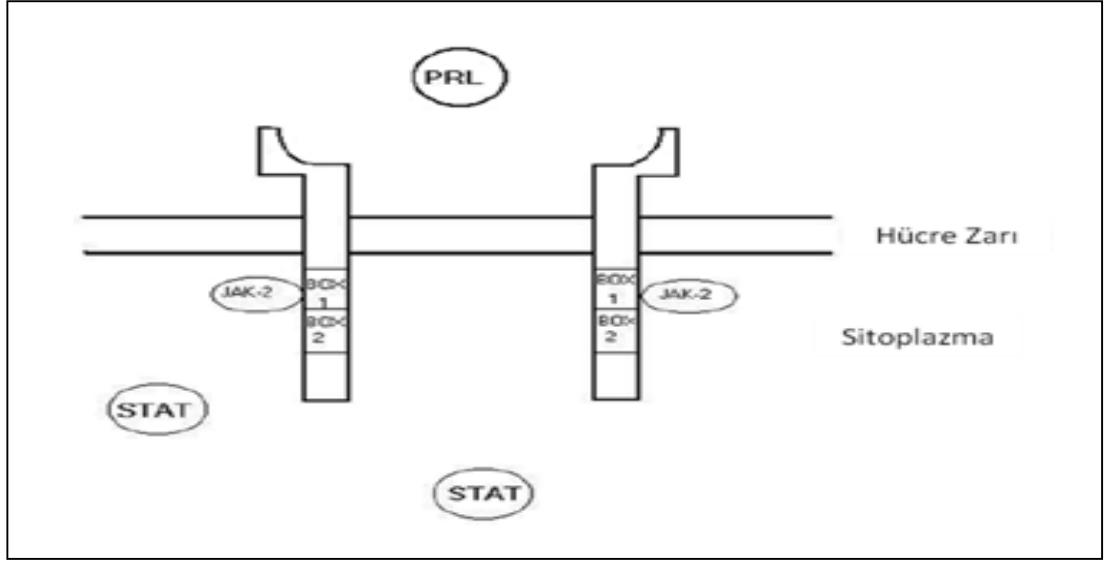
PRL, meme bezi, prostat, yumurtalıklar, bağışıklık sistemi hücreleri, adipositler, karaciğer gibi geniş bir yelpazede hedef dokuya sahiptir. PRL, büyüme faktörleri ve steroidler birbirlerini tamamlayarak bu dokuların büyüme ve gelişmesini uyarırlar (26).

PRL reseptörü (PRLR), BH ve IL-6 reseptörlerini de kapsayan tip 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir (1). Sinyal iletiminde, nükleusa transloke olan Janus kinaz (JAK), sinyal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) ailesi komponentleri ve diğer araçlar yer almaktadır (1, 26).

PRLR, tek bir transmembran etki alanından, hücre dışı ligand bağlanma alanından ve sinyal iletimi için sitoplazmik bir etki alandan oluşmaktadır. PRLR'nin sitoplazmik alanında prolinden zengin BOX-1 ve JAK-2 kinaz bulunmaktadır (24).

Sinyal iletimi PRL'nin reseptörüne ligand bağlanmasını içerir. Bu durum bir ligand-reseptör kompleksi oluşturarak reseptör dimerizasyonu sağlayarak gerçekleşir. JAK-2 tirozin kinaz, otofosforilasyona uğrar ve bu JAK-2 aktivasyonu ile sonuçlanır. İntrasellüler alandaki fosforilasyon sonucu ortaya çıkan tirozin kalıntıları, PRLR izoformlarını oluşturur. Bu izoformlar STAT proteinine bağlanır. Bu bağlanma Şekil 2.2'de gösterilmiştir (24).

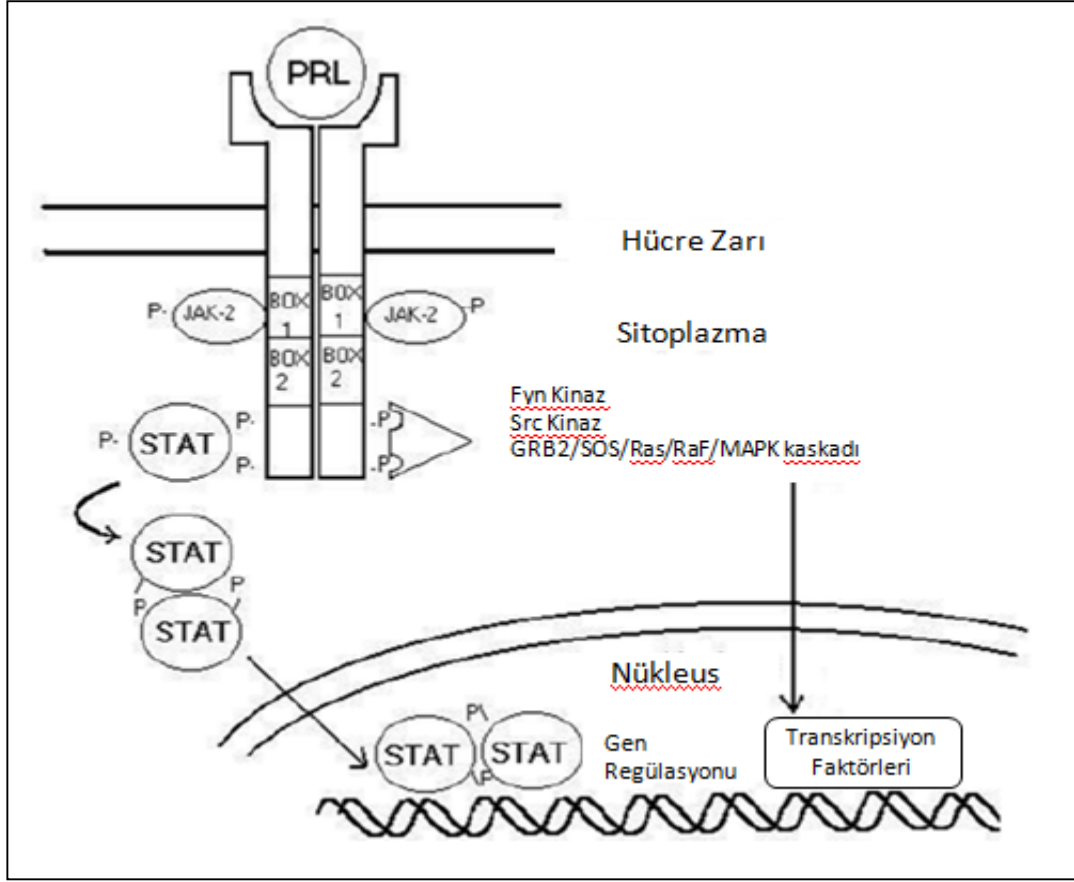
STAT protein ailesi (STAT1, STAT3 ve STAT5), sitokin reseptör sinyalizasyonunda, en önemli dönüştürücülerdir (24, 27). STAT çiftleri, birçok genin (b-kazein, b- laktoglobülin, interferon ayarlayıcı faktör 1 vs) ekspresyonunu düzenleyen nükleusa geçebilmektedir (24).



Şekil 2.2. Prolaktin reseptör yapısı

PRLR farklı sinyal yollarını da kullanmaktadır. Bu yollar Şekil 2.3'te gösterilmiştir. PRLR'nin fosfotirozin rezidüleri, reseptörü, Ras/Raf/ mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) kaskadına bağlayarak, adaptör proteinler (Shc/Grb2/SOS) için bağlayıcı alanlar olarak görev yapabilirler. Ayrıca Src kinaz ve Fyn kinaz da PRLR ile ilişkilidir. PRL stimülasyonu ile aktive olduğu gösterilmiştir (24).

Memede, PRL, plasental laktojenler, östrojen, progesteron ve lokal parakrin büyüme faktörlerine yanıt olarak, lobuloalveolar epitelyum çoğalır (1).



Şekil 2.3 Prolaktin reseptör aktivasyonunun sinyal iletim yolları

2.3.2. Prolaktin sekresyonunun fizyolojisi

PRL, hipofiz hormonları arasında santral kontrol mekanizmasının inhibitör olduğu tek hormondur. PRL sekresyonunun baskılanması dopamin üzerinden olur. Hiperprolaktinematik durumlarda dopamin agonistleri kullanılmaktadır. TRH, intravenöz olarak verildikten 15-30 dakika içinde prolaktin salınımına neden olan bir hipotalamik tripeptiddir. TRH primer olarak TSH'ı regüle etmektedir. Vazoaktif intestinal peptid (VIP) de PRL salınımına neden olurken, glukokortikoidler ve tiroid hormon PRL sekresyonunu zayıf bir şekilde baskılar (1).

Vücutta en düşük düzeyleri uyandıktan 2-3 saat sonra en yüksek düzeyleri ise uyku sırasındadır. Kadınlardaki PRL serum konsantrasyonu erkeklerinkinden daha yüksektir. Ovulasyon sırasında hormon düzeyleri yükselmektedir (24).

Serum PRL düzeyleri, egzersiz, yemek, cinsel ilişki, minör cerrahi prosedürler, genel anestezi, akut miyokard enfarktüsü ve diğer akut stres durumlarından sonra yükselir. PRL düzeyleri gebelik sırasında önemli oranda yükselir, doğumdan 2 hafta sonra hızla düşer (1). Gebelik süresince, östrojen hormonunun artışı laktotrop hücrelerin büyümesine ve proliferasyonuna neden olur ve bunun sonucunda PRL sekresyonu artar. Gebelikte hipofiz bezi büyür ve meme bezlerini laktasyona hazırlamak için yoğun PRL sekresyonu başlar. Aynı zamanda yüksek östrojen düzeylerinin doğumdan sonra düşmesi durumu laktasyonun başlamasını sağlar. Prolaktin hormonu postpartum dönemde süt salınımı için uyarıcı faktör olarak görev yapmaktadır. Prolaktin salınımına neden olan emme refleksinin mekanizmasında ayrıca vazopressin, oksitosin ve TRH vardır (24). Laktasyon sırasında bebeğin emmesi PRL düzeylerinde refleks bir yükselmeye neden olur ve yaklaşık 30-45 dakika yüksek kalır. Laktasyon, hipotalamusta PRL salınımını indükleyen nöral afferent yolları aktive eder. Zamanla laktasyona bağlı yanıtlar azalır ve PRL düzeyleri normale döner (1). Sağlıklı bireylerde ve gebelerde yemek yedikten sonraki 1 saat içinde PRL konsantrasyonu hızla yükselir fakat prolaktinomalı bireylerde bu yükselme görülmez. Bu durumun bağlı olduğu mekanizma henüz açıklanmamıştır (24).

2.3.3. Prolaktin hormonunun vücuttaki işlevleri

Son 10 yıldaki çalışmalar incelendiğinde, prolaktin hormonuna ait birçok fonksiyon tanımlanmıştır. Bunun yanında prolaktinin beyin ile ilgili çoğu etkisi hala açıklanmamıştır. Prolaktin, pleiotrofik nöroendokrin hormon olarak kabul edilmektedir. “Pleiotrofik” terimi bir genin birden fazla karakterden sorumlu olması anlamına gelmektedir. Bu terim prolaktinin nöroendokrin fonksiyonlarını ifade etmektedir (28).

2.3.3.1. Üreme sistemi üzerine etkisi

Prolaktinin en iyi bilinen etkisi meme bezi yapımındaki rolüdür. Ayrıca diğer hedef dokuların yapımında da önemli bir etkidir. Ayrıca üreme fonksiyonları ve maternal davranışlar üzerinde etkilidir.

a. Laktasyon

Prolaktinin meme bezi üzerine farklı etkileri vardır. Bunlar meme bezinin büyümesi ve gelişimi (mammogenez), süt sentezi (laktogenez) ve süt salgılanmasının sağlanması (galaktopoez) gibi görevlerdir. Prolaktin geninin hedefinin bozulması veya PRLR’ünün zarar görmesi anormal mammogenez ile sonuçlanır (29). PRL’nin yanında progesteron, estradiol, plasental laktojen, insülin ve kortizol meme bezi büyümesi ve gelişiminde mammotrofik etki gösterir (24). Laktogenez ve galaktopoez için hipofiz prolaktinine ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin, büyüme hormonu, tiroid hormonu, paratiroid hormon, kalsitonin, büyüme faktörleri ve oksitosin galaktopoez için önemli rol oynamaktadır. Büyüme hormonunun varlığı maksimal laktasyonu sağlamaktadır. Laktogenez sürecinde prolaktin, bazı amino asitlerin ve glukozun alımını (tutulumunu); kazein, α -laktoglobulin ve laktozun sentezini stimüle eder (29).

b. Luteal fonksiyon

Prolaktinin luteal fonksiyonu, ovulasyonun meydana geldiği aşamaya bağlıdır. Prolaktin, cinsel birleşme sonrasında Corpus luteum’un oluşmasını uyarmakta veya birleşme olmadığında luteolitik Corpus luteum’un degradasyonuna neden olmaktadır.

c. Üreme fonksiyonu

Prolaktin üreme sistemini etkilemektedir. Yüksek prolaktin düzeyleri yalancı gebelik gibi psikosomatik reaksiyonlar ile ilişkilidir. Ayrıca annelik davranışları prolaktin hormonu ile karakterizedir. Prolaktin hormonunun yükselmesi ile annelik duyguları gelişmektedir (29). Hiperprolaktinemi infertilitenin bir nedenidir. Prolaktin LH ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunu baskılar. Prolaktinin indüklemesi ile GnRH'ın salgılanması ile infertilite görülmektedir (28).

2.3.3.2. Homeostaz üzerine etkisi

a. İmmün cevap

Edinilmiş ve kalıtsal veya doğal bağışıklık sistemini hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı hormonları, BH, PRL, vazopressin (VP), sitokinler ve katekolaminler oluşturmaktadır. Enfeksiyon, yaralanma gibi akut durumlarda edinilmiş bağışıklık sistemi baskılanır, kalıtsal bağışıklık fonksiyonu güçlendirilir. Proinflamatuvar sitokinler, IL-1 β , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-6, HPA aksında CRH, VP sekresyonunu ve buna bağlı olarak glikokortikoid düzeylerinin yükselmesini stimüle eder. Bağışıklık ve nöroendokrin sistem birbirleri ile yakından ilişkilidir. Son yirmi yıl içerisinde prolaktin ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, immunoendokrinoloji alanında yeni pencereler açarak ortaya konulmuştur. PRL hormonunu kodlayan gen 6. kromozomda yerleşmiştir. Timus, dalak, bademcik, lenf düğümü ve lenfoid tümörü hücrelerinde PRL'in mRNA ekspresyonu görülmektedir. PRL mRNA, hipofiz bezi dışında; endometriyum, miyometriyum, endotelial, epitelyal hücreler bağışıklık hücrelerinde lokalizedir. PRLR monosit ve lenfositler gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. PRL hormonunun, kalıtsal ve edinilmiş bağışıklık tepkisi üzerine önemli rolü vardır. PRL hormonu timüs ve T hücrelerinin fonksiyonunun sürdürülmesinde görevlidir. HPA aksı kalıtsal bağışıklığı ve edinilmiş bağışıklık sistemini düzenleyen baskılayıcı/düzenleyici T hücrelerini stimüle eder. Prolaktin ise Th1 lenfositleri tarafından Interferon Gama (IFN γ) ve IL-2 sentezini arttırarak hücrel bağışıklığa yardımcı olur. Ayrıca, PRL otoantikör üretimi ile Th2 lenfositleri aktivasyonu ile IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler oluşturarak hümmoral yanıtı yardımcı olur (30). Hiperprolaktinemiya; Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sistemik Skleroz (SSc), Psöriatik Artirit, Sjogren's Sendromu (SS), Multipl Skleroz (MS), Behçet Hastalığı, Kronik Hepatit C virüsü enfeksiyonu,

peripartum kardiyomiyopati (PPCM), üveit, Çölyak hastalığı, Tip 1 diyabet, Addison hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklarda görülmektedir. Prolaktin hormonu, immunonöroendokrinoloji ağının tamamlayıcı bir üyesidir (31).

b. Ozmöregülasyon

Prolaktinin en az bilinen görevlerinden biri hücreler arası solüt ve sıvı transportunun düzenlenmesindeki rolüdür. PRL çözünen maddelerin hücre zarından geçişini stimüle ettiği için osmöröregülör hormon olarak kabul edilebilir (29). Böbreklerden Na⁺ ve K⁺ atımını azaltırken ter ile Na⁺ ve Cl⁻ atımını artırır. İnce bağırsağın tüm segmentlerinden su ve tuz emilimini artırır. Bu durum amniotik membranlarında su transportunun azalmasına neden olur (24).

c. Anjiogenez

Anjiyogenez; mevcut kan damarlarından yeni kan damarlarının gelişmesi anlamına gelmektedir (32). Anjiyogenez, büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması beklenen bir olaydır. Bununla beraber bazı durumlarda patolojik de olabilmektedir. Anjiyogenez tetikleyen ve önleyen faktörler arasındaki denge bozulduğu takdirde dengenin bozulduğu yön lehine anjiyogenezde eksiklik veya fazlalık görülebilir. Prolaktin hormonu anjiyogenezin inhibe eden bir faktördür (33).

2.3.3.3. Yağ dokusu üzerine etkisi

Bir organizmanın metabolik durumu, dokuların enerji ve besin ögesi kullanabilme durumu ve sayısız biyolojik fonksiyondan etkilenmesi ile tanımlanmaktadır. Diyetten gelen enerjinin uzun süreli yetersizliği, eşey hücresi üretebilme, gebelik ve laktasyon süreçlerini etkilemektedir (34).

Uzun dönemdeki hiperprolaktinemi, vücut ağırlığının artışı ile ilişkilendirilmektedir. Sebebi ne olursa olsun prolaktin hormonunun yükselmesi vücut ağırlığını arttırmakta ve serum PRL düzeyinin normalleşmesi ile vücut ağırlığı düzelmektedir. Normal konsantrasyonlarında PRL'nin obezite oluşumunda major faktör olması için yeterli kanıt yoktur. Fakat bazı bireylerin PRLR ekspresyonuna ve/veya sinyalizasyonuna bağlı olarak PRL hassasiyeti daha fazla olabilir. Gebelik

döneminde PRL'nin artışı, vücut ağırlığının ve adipozitenin artışına neden olmaktadır (35).

Miller ve arkadaşlarının (36) obez ve infertil kadınlarda yaptıkları prospektif çalışmada, 12 haftalık diyet ve egzersiz programından sonra BKİ ve kolesterol düzeyleri önemli ölçüde düşmüş ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.001$ ve $p < 0.0001$). Prolaktin düzeyleri de azalmış fakat istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Leptin düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark azalma eğilimi göstermiştir (4.32 ± 2.00 ng/mL, $p = 0.056$).

Yağ dokusu, beslenme ve enerji dengesi arasındaki etkileşimde merkezi bir rol oynar. Memelilerde iki tip adipoz doku vardır. Bunlar beyaz ve kahverengi adipoz dokudur. Bu iki dokuda yağ depolanması düzenlenir. Adipoz doku hem depo organdır hem de yağları metabolize eder. Bir yandan lipoprotein lipaz, yağ asidi sentaz ve asetil CoA karboksilaz anahtar enzimleri aracılığıyla lipogeneze neden olurken, diğer taraftan hormona duyarlı lipaz ve lipolizi düzenler (37).

Kahverengi adipoz doku; ısı üretiminden yani termogenezden sorumludur ve yetişkinlerde hemen hemen hiç yoktur. Fakat yenidoğanlarda ve bebeklerde bulunmaktadır. Bu dokularda sitoplazmadakinden çok daha farklı boyutlarda sitoplazmik yağ damlacıkları bulunmaktadır. Ayrıca küresel ve hafif eksantrik çekirdeklerde yağ asitlerinin oksidasyonu aracılığı ile ısıyı serbest bırakan birçok mitokondri bulunmaktadır. Enerji üretimi, eşleşmemiş protein-1 (UCP-1 veya termogenin) tarafından garanti altına alınmıştır. UCP-1, iç mitokondrial membranda bulunur ve proton kanalı olarak görev yapar. ATP sentezlenmeden ısı üretilmesini sağlar. Bu mitokondrialarda yüksek konsantrasyonda sitokrom oksidaz bulunması nedeni ile daha koyu renge sahiptirler. Beyaz adipoz dokunun termogeneze katkısı gözardı edilebilir, fonksiyonel kapasitesi çok daha geniş kapsamlıdır. Vücut geneline dağılmıştır. Karın bölgesindeki organların korunması ve mekanik etkileri yumuşatma gibi görevleri vardır. Mükemmel bir ısı yalıtımı sağlar. Dermis ve derialtı dokular dahil olmak üzere geniş bir alana dağıldığı için vücut sıcaklığının korunmasında önemli rol oynar. Enerji depolama ve gerektiğinde sağlama kapasitesi nedeniyle

enerji dengesi için en önemli tampon sistemdir. Son 15 yıldır hormon salgılama kapasitesinin keşfiyle adipoz dokunun endokrin rolü üzerine büyük önem atfedilmiştir. Adipokinler olarak da bilinen bu hormonların biyolojik fonksiyonlarının algısında devrim niteliğinde değişimler olmuştur. Sadece tedarikçi ve stoklayıcı olmadığını aynı zamanda dinamik bir organ ve metabolik düzenleme merkezi olduğu fikri yaygınlaşmıştır. Adipokinlerin yapısal çeşitliliği ve şimdiye kadar belirlenmiş fonksiyonların farklılığı göz önünde bulundurulduğunda birçok sistemi etkilediği görülmektedir. TNF- α ve IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) aracılığı ile bağışıklık sistemini, anjiotensinojen aracılığı ile kan basıncını, adiponektin, resistin, visfatin, leptin aracılığı ile glisemik homeostazı ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile anjiogenezi etkilemektedir. Ayrıca diğer adipokinlerin birçok sistem üzerinde farklı görevleri bulunmaktadır (38).

Prolaktin, sadece hipofiz bezinden değil diğer dokulardan da salgılanmaktadır. Adipoz dokunun PRL salınımında negatif kontrol merkezi olarak kullanılan bir çalışmada, adipoz dokunun PRL salgıladığı keşfedilmiştir. Meme dokusu diğer dokulara göre 10-15 kat daha fazla PRL salgılamaktadır. Bu durum ayrıca adipoz lokalizasyonunda farklılaşma düzeyine göre değişmektedir. BKİ durumuna bağlı olarak vücutta, dokulardan PRL salgılanmaktadır. Bu nedenle derialtı adipoz dokuda, visseral adipoz dokudan daha fazla PRL salgılanmaktadır ve yağ kütlesi düşük bireylerin adipoz dokularındaki PRL salınımı önemsiz sayılacak kadar azdır. İnsülin, adipozitlerdeki PRL ekspresyonunu ve salgılanmasını inhibe eder. Bu etki sadece adipoz dokuya özgüdür ve adipozitlerde fonksiyonel dopamin reseptörleri bulunur ve bu durum dopaminin PRL salınımını etkilediğini göstermektedir.

PRLR, yetişkin adipoz dokularında bulunmaktadır. Fizyolojik durumlara bağlı olarak PRLR düzeylerinde farklılık görülmektedir. Örneğin PRLR gen ekspresyonu laktasyon sırasında ve adipozit farklılaşması sürecinde artmaktadır. Bu artış doğrudan PRL'nin etkisine bağlı olabilir. PRL hem beyaz hem de kahverengi adipoz dokunun farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (37).

Hiperprolaktineminin yağ dokusunun artmasına neden olan birbirinden bağımsız yollar şunlar olabilir;

- 1) Beyaz adipoz dokuda lipogenezi stimüle etmesi ve lipolizi azaltması,
- 2) Merkezi sinir sisteminin dopaminerjik tonunu azaltması,
- 3) Hipotalamusta sirkadyen nöroendokrin aktivitelerin bozulması nedeni ile nöropeptiderjik ton ve vücut kompozisyonunun bozulması,
- 4) Hipotiroidizme veya gonadal hormonlardaki farklılaşmalara neden olan ikincil bozukluklar (39).

Ling ve arkadaşları (40) yaptıkları çalışmada 4 farklı PRLR izformunun adipoz dokuda bulunduğunu ve adipoz dokudaki düzenlemeleri prolaktinin etkilediğini belirtmişlerdir. Laktasyon sırasında prolaktin düzeylerinin arttığı ve LPL aktivitesinin abdominal adipoz dokuda azaldığı ve meme dokusunda arttığı saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, prolaktinin visseral yağlanmayı arttırdığı saptanmıştır. Premenapozal dönemdeki 11 obez ve 10 normal BKİ değerindeki bireyin 24 saatlik PRL konsantrasyonları incelenmiştir. PRL sekresyonunun, obez kadınlarda daha fazla olduğu saptanmış (obez bireyler; 137 ± 8 ng/mL, kontrol grubu; 92 ± 8 ng/mL, $p=0.001$) ve özellikle visseral yağ kütlesi ile ilişkili bulunmuştur ($r=0.64$; $p=0.006$) (41).

Prolaktin glukoz transporter 4 (GLUT 4) mRNA ekspresyonunu azaltarak, hücre içine giren glukoz miktarını etkiler. Ayrıca PRL, glukoz oksidasyonunu azaltan piruvat dehidrogenaz 4 (PDK4)'ü indükler. Bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda, hiperprolaktinemi ve hiperglisemi ile sonuçlanabilmektedir (37).

PRL, en önemli adipokinlerden olan leptin ve adiponektini etkilemektedir. Laktasyon ve gebelik sürecinde prolaktinin adiponektinin ekspresyonunu ve sekresyonunu etkilemesine bağlı olarak hipoadiponektinemi görülür. Adiponektin, Adenozin Monofosfat (AMP) Kinazı aktive ederek asetil Koenzim A (CoA)

karboksilaza dönüşü engeller ve böylece lipogenezi inhibe eder. Hiperprolaktinemi de serum leptin düzeylerinin yükselmesine neden olur (37).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, PRL'in leptin ve adiponektin salınımı üzerindeki etkisi araştırılmıştır ve PRL'in adipoz doku fonksiyonlarını bozduğu gözlemlenmiştir. PRL miktarına göre leptin salınımında inhibasyon görülürken adiponektinin etkilenmediği bildirilmiştir (42).

2.3.3.4. İştah üzerine etkisi

Besin alımının düzenlenmesi, açlık ve tokluk sinyalleri tarafından kontrol edilen karmaşık bir geribildirim sistemine dayalıdır. Bu sinyaller beyin, periferel dokular ve/veya organlardan oluşturulacak iki tamamlayıcı sistem tarafından gönderilir. Bu sistemler homeostatik ve hedonik yollardan oluşmaktadır. Hedonik ve ödül bazlı düzenleyiciler, mezolimbik dopamin yolağı ile ilişkilidir. Bu hem ilaç kullanımında hem de lezzetli besinlerin tüketiminde uyarılmaktadır. Dopamin salınımının koordinasyonu ile besin bağımlılığı azalmaktadır. Homeostatik yolla beyin ve periferlerdeki (Ör: sindirim sistemi ve adipoz doku) enerji dengesi öncelikli olarak düzenlenir. Enerjinin saklanması ve bir besine olan psikolojik talep baz alınarak beyin besin alımının artmasını veya azalmasını düzenlemektedir. Her iki yolda da nörotransmitterler [dopamin, kanabinoid, opioidler, gama-aminobutirik asit (GABA) ve serotonin], nöropeptitler [α - Melanosit Uyarıcı Hormon (MSH), β -endorfin, kortizol, melatonin, nörotensin, oreksin A, oksitosin ve P maddesi vs] ve hormonlar (bağırsak hormonları, ön hipofiz bezi hormonları ve adipokinler) rol oynar.

Besine bağımlı olan ve olmayan 58 bireyde yapılan çalışmada, açlık dönemindeki serumda nöropeptidlerin, hipofiz bezi hormonlarının, adipokinlerin düzeyi araştırılmıştır. Besine bağımlı grup, diğer grup ile karşılaştırıldığında, bireylerin serum TSH ve TNF- α düzeyleri daha düşük, prolaktin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur (43).

Hiperprolaktinemi, paraventriküler nükleus aracılığı ile besin alımını uyarır. Prolaktinin besin alımını arttırmasının sebebi oreksijenik yolları aktive etmesidir. Laktasyon sırasında prolaktin artışına bağlı olarak besin alımının artması nöropeptid-Y aktivasyonu ile ilişkilidir (28).

Nöropeptidlerin iştah kontrolünde ve hormonların salınım mekanizmaları üzerinde önemli rolü vardır. Beslenme davranışı birçok fizyolojik mekanizmayı kapsamaktadır. β endorfin, nöropeptid-Y ve galanin oreksijenik peptidlerdir. Bunlar, hipotalamik iştah merkezi, termogenez, katekolamin aktivitesi üzerinde etki gösterirler. Bu peptidlerin aktivitesi insülin, serotonin, sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α) ve oreksijenler aracılığı ile düzenlenmektedir (44).

Leptin, glikolize edilmemiş bir peptiddir ve yağ dokusundaki beyaz adipozlarda üretilip salgılanır ve hipotalamusa tokluk sinyalleri verir. Bu hormon uzun zincirli helikal sitokin ailesinin bir üyesidir. Yapısal olarak IL-6 ve LIF (Lösemi inhibe edici faktör) ile aynı sınıftadır. Leptin temel olarak beyaz adipoz dokuda üretilip salgılansa da mide, iskelet kası, kemik iliği ve kıkırdağı, hipofiz, meme dokusu, hipotalamus ve plasentadaki gen ekspresyonu ile de üretilmektedir. Leptin, dolaşımda serbest halde veya leptin bağlı proteinlerle kompleks yaparak bulunabilir. Yarı ömrü 30 dakikadır (34).

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kütlesi ve BKİ'dir. Ayrıca insülin, glikokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonu, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterir. Leptinin vücuttaki rolü, beyin üzerinde besin alımı ve enerji metabolizmasını negatif geri bildirim ile düzenlemek ve obezite gelişimini engellemektir (10).

Bu hormon, *ob* geninin bir ürünüdür ve vücuttaki önemini gösteren kanıt beslenmedeki enerji dengesi ve üreme sistemi arasındaki ilişkidir. Leptin reseptörleri beynin bazı bölgelerinde lokalize edilmiştir ve enerji dengesi ile üreme fonksiyonlarının arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır. Hem gonadotropin sekresyonu

hem de besin alımını düzenleyen karmaşık ağ, leptinin etkisi altındadır. Plazma leptin konsantrasyonları fizyolojik durumlardan (açlık, refeeding, soğuğa maruziyet) ve hormonal faktörlerden (insülin, katekolaminler, glikokortikoidler, tiroid hormonları, gonadal steroidler vs.) akut olarak etkilenmektedir. Açlık durumunda hem plazma hem de leptin konsantrasyonu düşer. Obezite, hem hiperinsülinemi hem de hiperleptinemi ile ilişkilidir. İnsülinin leptin üzerine etkisi hala araştırılmaktadır. Normalde leptin iştahı azaltırken negatif enerji dengesini arttırmaktadır. Leptin direnci durumunda ise, hipotalamik sinyal sistemindeki bir hasar ya da sorun leptinin bu fonksiyonunu engellenmekte ve obez bireylerin dolaşımındaki leptin konsantrasyonunun artışı ile karakterizedir. Bu durum duyarsızlaşmaya, hipotalamik reseptörlerin azalmasına veya leptinin periferik dolaşımdan beyine transportunun engellenmesine neden olabilir. Antiobezite hormonu olarak da bilinen leptinin etkileri doğal bir direnç nedeni ile bazı bireylerde yok olmaktadır. İntrasellüler bir protein olan supresör sitokin sinyal proteini-3 (SCOS-3), moleküler düzeyde leptin tarafından indüklenerek leptin duyarsızlığına aracılık etmektedir. Bu nedenle obez bireyler hiperleptinemiktir ve bu bireylerde genellikle leptin direnci görülmektedir (34).

Leptin hormonu nedeni ile merkezi ve periferik sinyaller etkileşime girer. Leptin ve nöropeptidler kan beyin bariyerine nüfuz edebilir. Leptin, hipotalamik reseptörler üzerine etki eder ve nöropeptid mRNA ekspresyonunu azaltır. β endorfin, nöropeptid-Y, galanin ve leptin gibi nöropeptidler hormon salınımını etkilerlerken, hormonal durum da nöropeptid aktivitesini düzenleyebilir (44).

Prolaktinin gebelikteki gibi kronik artışı besin alımını artırarak leptin direncine neden olmaktadır (28). Leptinin prolaktin sekresyonunu nasıl değiştirdiğine dair mekanizma hala açıklanamamıştır. Oksiyosin/vazopressin, nöropeptid-Y gibi bazı hipotalamik nöral sistemler, leptin reseptörlerini ve leptinden etkilenen periferik dolaşımı ve /veya BOS'u açıklamaktadır.

Beslenme durumu ve üreme kapasitesinin birbiri ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Leptin, merkezi sinir sistemine etki ederek besin alımını ve

vücut ağırlığını etkilemektedir. Ayrıca bu hormon, nutrisyonel ve üreme fonksiyonunun arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Leptin hipofiz bezinden prolaktin salınımını uyarır. Periferal dolaşımdaki leptinin fizyolojik konsantrasyonu, steroid kaynaklı uyarıcı bir etki veya spontan bir prolaktin salınımı göstermektedir. Artmış prolaktin konsantrasyonları, hipofiz bezi naklinde, dışarıdan prolaktin enjeksiyonu yoluyla leptin sekresyonunu uyarır. Bunun yanında prolaktin, beyaz adipoz dokudaki leptin mRNA düzeylerini artırır. İntrasellüler sinyal mekanizması da leptin tarafından aktive edilir. Sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olan leptin reseptörü (Ob-R) Jak/STAT yolunda önemli bir rol oynar. Lateral hipotalamustaki glukoz duyarlı nöronlarda leptin, ATP duyarlı potasyumu etkinleştirerek uzun süreli hiperpolarizasyonu indükler. ATP duyarlı potasyum kanalı intrasellüler yolağın son noktası olarak işlev görebilmesi leptin hormonunun sayesinde. Hem prolaktin hem de leptin karışık bir sistem ile enerji dengesi ve üreme fonksiyonlarını düzenlemektedir (29).

2.3.3.5. Diğer etkileri

Prolaktin hormonu hipotalamik dopamin nöronlarını stimüle eder. Laktasyon sırasında STAT5 yolağı baskılanmasına rağmen prolaktin aynı nöronlarda enkefalin ekspresyonunu uyarır. Bunu STAT'a bağlı olmayan bir yolak sayesinde yapar. Bu nedenle opioid peptidlerin etkisi ile bu nöronlardan dopamin salınımı baskılanır. Prolaktinin bu etkisi ile laktasyon sırasında dopamin salınımı inhibe edilmiş ve prolaktin salgılanması da kolaylaştırılmış olur.

Prolaktin, endojen anksiyolitik (kaygı ve korku giderici) madde olarak görev yapar. Kronik prolaktin tedavisi, paraventriküler nükleusta strese bağlı CRH mRNA artışını bloke eder ve strese yanıt olarak nöral aktivasyonu azaltır. Prolaktin reseptörleri oksitosin nöronları içinde ifade edilir ve prolaktin gebe olmayan bireylerde bu nöronların atış hızını düzenler. Bu geri bildirim rolü oksitosinin olası prolaktin salgılatıcı rolünün düzenlenmesini sağladığını göstermektedir. Laktasyon sırasında prolaktin oksitosin sekresyonunu ve oksitosin mRNA ekspresyonunu uyarır. Bu nedenle prolaktin, oksitosin nöronlarının düzenlenmesinde fizyolojik duruma bağlı olarak karmaşık bir rol oynar (28).

2.4. Obezite

Obezite; anormal veya fazla miktarda yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (45). Vücudun yağ depolarının artışı ile karakterize kronik bir hastalıktır (46).

Erişkinde beslenme hastalıkları, bir ucunda aşırı beslenme ve obezite, diğer ucunda da malnütrisyon ve anoreksiya nervoza, bulimia gibi yeme bozukluğu hastalıkların yer aldığı geniş bir yelpazede dağılmıştır. Obezite, bugün birincil sağlık hizmeti verenlerin karşısına çıkan en sık problemlerin başında gelir. Ağırılık, vücudun enerji depolarının kaba bir ölçümü olmasına rağmen, obezitenin veya yetersiz beslenmenin değerlendirilmesinde başvurulan ana kriterlerden biridir. Ağırılığın yanında vücudun yağ miktarı ve bu yağın dağılımı da dikkate alınması gereken diğer faktörlerdir. Fazla ağırılık ile artan mortalite, artan yağ miktarına bağlı olduğu gibi, yağ birikiminin lokalizasyonu da mortalitenin belirlenmesinde önemlidir (47).

2.4.1. Obezitenin epidemiyolojisi

Ağırılık kazanımı ve obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Son yirmi yılda daha fazla şehirleşme, Batı toplumunun yaşam şeklini benimseme, yüksek enerjili beslenmenin sedanter hayat ile kombinasyonu gelişmiş ülkelerdeki obezite oranını 3 katına çıkarmıştır. Obezite bugün dünya sağlığını tehdit eden hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Obezite Çalışma Kolu ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya çapında 1.1 milyar yetişkin hafif şişman, 312 milyon yetişkinin obez olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun yanında 155 milyonun üzerinde hafif şişman veya obez çocuk vardır ve bunların 24 milyonu 5 yaşından küçüktür. Dünyada, obezite prevalansı açısından en fazla risk altında olan yerler; Ortadoğu ülkeleri, pasifik adaları, Güneydoğu Asya ve Çin'dir. Ayrıca Batı Avrupa, Latin Amerika ve Asya'nın orta gelir düzeyine sahip ülkelerinde yaygındır (48).

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması (NHANES) 2011-2012 verilerine göre, Amerikalı yetişkin bireylerin yaklaşık %35' i obezdir. Cinsiyete göre beden kütle indeksi incelendiğinde araştırmaya katılan kadınların %33.5'i, erkeklerin

%36.1'i obezdir. En yüksek yetişkinlik çağı obezitesi ise orta yaşlı bireyler de (40-59) görülmüştür (%39.5) (49).

Türkiye'de obezite (BKİ:≥30 kg/m²) ve hafif şişmanlık (BKİ:25.0-29.9 kg/m²) görülme sıklığı sırasıyla, erkek bireylerde %20.5 ve %39.1 (BKİ:>25 kg/m² ; toplam %59.6), kadınlarda ise %41.0 ve %29.7 (BKİ:>25 kg/m² ; toplam %70.7) olarak saptanmıştır. Tüm yetişkin bireylerde obezite görülme sıklığı %30.3, hafif şişmanlık görülme sıklığı ise %34.6'dır. Erkek ve kadınlarda obezite görülme sıklığı 19-30 yaş grubunda en düşük oranda (E:%7.7, K:%13.8) bulunmuştur (50).

2.4.2. Obezitenin etiyolojisi

Obezite etiyolojisinde rol alan birçok etmen arasında fazla enerji alımı, yetersiz enerji tüketimi, sosyoekonomik düzey düşüklüğü, genetik yatkınlık, psikolojik stres, düşük yağ oksidasyonu, azalmış sempatik aktivite yer almaktadır (51).

Dünya çapındaki obezitenin salgın olarak ortaya çıkması Batı toplumunun yaşam tarzının benimsenmesi ile ilişkilidir. Genetik faktörler ağırlık kazanımına bireysel yatkınlığı belirlese de obezitenin primer mekanizması kronik enerji dengesizliğidir. Yani yüksek enerji alımı sedanter yaşam koşulları ile birleşmektedir. Çevresel faktörlerin değişimi de obezite oluşumu için bir faktördür. Gelir durumunun artışı, şehir popülasyonunun artması, yüksek yağlı ve basit şekerli beslenme alışkanlıkları, daha az fiziksel güç gerektiren işlerin tercihi obeziteye neden olan toplumsal sebeplerdir. Ulaşımın otomatikleşmesi, teknolojinin iş gücünün yerini alması, televizyon ve bilgisayar oyunları fiziksel aktiviteyi azaltmaktadır. Sosyal çevredeki bu farklılıklar aşırı besin alımını destekleyip, fiziksel aktiviteyi azaltarak obeziteye neden olur. Yüksek yağlı diyetlerin tüketimi (diyetin yağdan gelen enerjisi >%35) fazla enerji alımına, vücut yağının artışına ve obeziteye neden olmaktadır (48).

Gelişmiş ülkelerde hem obezite hem de yetersiz beslenme görülmektedir. Düşük gelirli ülkelerdeki düşük sınıflı popülasyonlar yetersiz beslenme ve malnütrisyon eğilimindedirler. Diğer taraftan orta gelir düzeyindeki ülkelerdeki

düşük sınıflı popülasyonların obezite riski yüksektir. Çelişkili bir şekilde orta gelirli ülkelerin çok fakir ailelerindeki obez ebeveynlerin malnütrasyonlu çocukları vardır. Bu durum “Tutumlu Fenotip” Hipotezi ile açıklanmaktadır (48). “Tutumlu Fenotip” hipotezi’ne göre fetüsün gelişimi sırasında annenin karşılaştığı olumsuz çevre şartları ve yetersiz beslenme koşulları düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeğin ilerleyen yıllarda obezite riskini arttıracakını öne sürmektedir. İnsan evrimi boyunca düzensiz beslenme ve kıtlık “Tutumlu Fenotip” hipotezi için risk oluşturmuştur. Genler hayatta kalmak için enerji korunumunu sağlar. Tutumlu gen polimorfizminde leptin sistemi ve diğer genetik elementler adipoz dokunun artışına neden olmaktadır. Bireysel farklılıklar, neden aynı çevrede yaşamalarına ve benzer besinleri tüketmelerine rağmen bazı bireylerin hafif şişman bazılarının ise obez olduğunu açıklamaktadır (48).

Genetik farklılıklar obeziteyi açıklamada yetersizdir. Dinlenme metabolik hızın besin alımı ile düzenlenen kısıtlı bir kapasitesi vardır. Aşırı beslenme veya açlık ile karşılaşıldığında enerji harcaması %5-10 oranında değişmektedir (48). Genetik etkiler bazal metabolizma üzerinde kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bundan dolayı bazı kişiler obeziteye daha yatkındır. Obez anne babalarının çocuklarının obez olma olasılığı %80 iken bu risk normal anne babaların çocuklarında %15'tir (51).

Çeşitli ilaçlar da obezite etiyolojisinde rol alabilirler. Bu ilaçlar arasında; glikokortikosteroidler, insülin, sülfonilüreler, antidepresanlar, valproik asit ve metisergit gibi merkezi sinir sistemi ilaçları, antihipertansifler, progesteron, fenotiazin, siproheptadin ve lityum sayılabilir. Obez hastaların yaklaşık %25-30'ununda depresyon ya da diğer psikolojik sorunları vardır. Duygusal gerginlik sıklıkla aşırı yeme ile ilişkilidir. Bu kişiler kısa zaman dilimlerinde çok yemek yerler ve bunu yaparken de kontrollerini kaybederler. Doktorlar obez hastalara rutin olarak ruhsal durumlarını, uykuların, iştahlarını, hoşlandığı aktiviteleri ve yeme alışkanlıklarını sormalıdır. Obez hastalar obezite tedavisine başlamadan önce depresyon, anksiyete yönünden değerlendirilip bunlara yönelik ilaçla tedaviye ya da psikoterapiye başlamalıdır (51).

Obezite ve inflamasyon arasındaki ilişki, obez bireylerde proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla ekspresyona uğraması ile ilişkilidir. Adipoz doku; adipozitler, stromal preadipozitler, bağışıklık hücreleri ve endotelyumdan oluşur. Aşırı beslenme durumunda adipozitler hipertrofi ve hiperplaziye uğrarlar. Obezitenin sonucu olarak adipozitlere ulaşan kan azalır ve bu durum hipoksi ile sonuçlanır. Hipoksi, nekroz ve makrofaj infiltrasyonunun etiyolojisini oluşturmaktadır. Bu durumda proinflamatuvar faktörlerin üretimi artmaktadır. TNF- α , IL-6 ve adiponektin obezite ile ilgili inflamatuvar mediatörlerdir (52).

Obezitenin gelişmesine etkisi olan genetik faktörler üç alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar: tek gen obezite, sendromik obezite ve poligenik obezitedir. Tek gen obezite otozomal form ile karakterizedir ve genin eksikliği gelişim geriliğine neden olmaktadır. Yaklaşık 20 gende bozulma gerçekleşmektedir ve bu durumda obezitenin otozomal formu ile sonuçlanmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki leptin/melanokortin yolağındaki mutasyonlar bütün vücuttaki enerji homeostazisinin düzenlenmesini etkiler, iştahı artırır, doyunluğu azaltır. Sendromik obezite farklı bir genetik defekten veya bazı genlerdeki kromozomal anomolilerden kaynaklanmaktadır. Bu bireylerde obezitenin yanında mental gerilik, dismorfik gerilik, organa spesifik gelişimsel bozukluklar (Prader-Willi Sendromu) görülmektedir. Genel popülasyona bakıldığında pozitif enerji dengesinin sonucu olan poligenik formu yaygındır. Enerjinin fazlası adipoz dokuda depolanır ve bu süreç uzarsa obezite gelişir. Enerji alımı ve harcanması arasındaki denge; genetik, çevresel ve sosyal faktörlerden etkilenmektedir (52).

Obeziteye birçok hastalık eşlik eder ve bu genel hastalık yükünü arttırmaktadır. Bu hastalıklarından bazıları obstrüktif uyku apnesi, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal reflü, pankreatit, polikistik over sendromu, bazı kanser türleri, safra kesesi hastalığı, osteoartrit, gut, kronik eklem ağrısı ve depresyondur. Ayrıca obeziteye sosyal ve psikososyal sorunlar ile yaşam kalitesinin düşmesi de eklenmektedir (49). Hipotiroidizm enerji ihtiyacını azaltarak, insülinoma tekrarlı hipoglisemilere nedeni ile enerji alımını artırarak pozitif enerji obeziteye neden olmaktadır. Diğer etiyolojik faktörler; tıknırcasına yeme

bozuklukları, glisemik yükü yüksek diyetler, sedanter yaşam ve bazı ilaçların kullanımınıdır (52). Obezite derecesi artması; hem kardiyovasküler hastalıklar için hem de bazı kanser türleri için mortalite riskinin artması ile ilişkilidir. Obezite ile ilgili riskler ve komplikasyonlar Tablo 2.2’de özetlenmiştir. Sağlığı tehdit eden risk faktörlerinin artışı sağlık sistemindeki harcamaların da artması ile sonuçlanmaktadır (46).

Tablo 2.2. Obezite ile ilgili riskler ve komplikasyonlar (46)

Metabolik Komplikasyonlar	Diyabet, İnsülin Direnci Dislipidemi Metabolik Sendrom Hiperürisemi, Gut
Kardiyovasküler Hastalıklar	Hipertansiyon Koroner Kalp Hastalığı Kongestif Kalp Yetmezliği İnme, Venöz Tromboemboli
Akciğer Hastalıkları	Astım Hipoksimia Uyku Apnesi Sendromu Obezite Hipoventilasyon Sendromu
Kanser	Özafagus, İncebağırsak, Kolon, Rektum, Karaciğer, Pankreas, Böbrek vs Kadınlarda: Endometrial, Serviks Uteri, Over, Meme (Menapoz Sonrası) Erkeklerde: Prostat
Gastrointestinal	Safra kesesi Hastalığı Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı /Alkolik Olmayan Steatohepatitis Gastro-Özofajial Reflü Fıtık
Üreme Sistemi Hastalıkları	Adet Düzensizliği, İnfertilite, Tüylene, Polikistik overler Düşük Gestasyonel Diyabet, Hipertansiyon, Preeklamsi Makrozomi, Anomaliler (Ör: Nöral Tüp Defekti) Zor Doğum, Birincil Sezaryen Doğum
Diğer	İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon Proteinüri, Nefrotik Sendrom Cilt Enfeksiyonu Lenfödem Anestezi Komplikasyonları Periodontal Hastalık İdrar Tutamama Osteoartritler Ağırlık Taşıyan Eklemlerde Ağrılar

2.4.3. Obezite ve prolaktinoma

Literatürde prolaktinin pankreatik beta hücresi ve insülin üretimi üzerine etkisinin önemi vurgulanmaktadır. Bununla beraber PRL; lipid metabolizmasını düzenleyerek enerji dengesini etkilemektedir. Hiperprolaktinemi insülin direnci oluşumuna neden olmakta, hipogonadizme neden olarak enerji metbolizmasının dengesini bozmakta ve bu nedenle hastaların obeziteye yatkınlığı artmaktadır (37).

Obezite patogenezinde, endokrin bozukluklar rol oynamaktadır. Steroid hormonlarının fazla salgılanması ve tiroid hormonunun yetersizliği obez bireylerde düzenli olarak görülmektedir. Erken tanı ve tedavi, bu hastalıklar nedeni ile oluşacak birçok sistemik komplikasyonun gelişimini engellemektedir. Hiperprolaktinemi obezite oluşumu ve besin alımının arttırılması ile ilişkili bulunmaktadır. Yüksek prolaktin düzeyleri ve vücut ağırlığı arasındaki bağlantı tam olarak açıklanmamıştır. Bu nedenle obezitenin rutin tedavi protokolünde prolaktin düzeylerine bakılmamaktadır (53).

Son yıllarda prolaktinomanın, obezite ve obezitenin komplikasyonları olan metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan ilişkisinden bahsedilmektedir. Fakat altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperprolaktinemili bireylerde ağırlık artışı görülmesi bazı faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bunlar; dopaminerjik tonu azalması, leptin direnci, adiponektin düzeylerinin azalması, hipotalamik basıncın artması ve hipogonadizmdir (54).

Yapılan bir çalışmada, prolaktin düzeyleri normal sınırlara getirilen prolaktinomali bireylerin %70'inde ağırlık kaybı görülmüştür. Bu nedenle ağırlık artışı ile prolaktinomu ilişkilendirmişlerdir (53).

Hipofiz tümörü eşlik etsin veya etmesin hiperprolaktinoma hiperinsülinemi ve azalmış glukoz toleransı ile sonuçlanmaktadır. Hiperprolaktinemideki bozulmuş glukoz metabolizması periferal insülin direncinin artması ve/veya pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunun değişmesi ile açıklanmaktadır. Periferal dokuların insüline hassasiyeti azalmaktadır. Prolaktinin düşürülmesi ile beta hücresi adacıkları

tedavi edilerek insülin sekresyonu düzenlenir. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir fakat hiperprolaktinomanın endotel fonksiyon üzerindeki etkileri henüz açıklanmamıştır (55).

Hiperprolaktinomalı bireylerde insülin direncinin artması ile obezite ve polikistik over sendromunu kapsayan patolojik durumlar oluşmaktadır. Kontrol altına alınamayan prolaktin, lipid bozukluklarına da neden olmaktadır. Apolipoprotein (apo) B/apo A-I oranı, kolesterol transportunun dengesini yansıtmaktadır. Yüksek apoB/apoA-I oranı; koroner hastalık, felç, ateroskleroz ve metabolik sendrom için risk faktörüdür. Ayrıca bu oran hiperprolaktinoma ve insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Çin’de yapılan kohort çalışmada, serum açlık glukozu, insülin, HOMA-IR (Homeostaz Model Değerlendirmesi İnsulin Direnci), trigliserit ve apoB/apoA-I oranı prolaktinomalı bireylerde yüksek çıkmıştır. Çalışmanın sonunda prolaktinomalı bireylerde vücut ağırlığının artışı, insülin direnci ve dislipideminin görülmesinin yanında apolipoproteinleri içeren metabolik profilin de bozulduğunu göstermiştir (56).

Adipokinler; enerji dengesini, insülin direncini ve inflamatuvar yanıtı kapsamaktadır. Özellikle leptin metabolik denge için önemlidir. Prolaktin leptin etkileşimi arasındaki bağlantı henüz netleştirilememiştir (57).

Prolaktin reseptörleri adipoz dokudan izole edilir ve *in vitro* düzeyde lipoprotein lipazın aktivitesini inhibe eder. Leptin, adipozitlerden salgılanarak besin alımını azaltır ve yağın depolanmasını engeller. Gebelik, laktasyon ve prolaktinoma gibi hiperprolaktinematik durumlarda leptin artışı gözlenmektedir (58).

Leptin direnci ve obezite leptin reseptörlerinde düşme, maksimal leptin sinyal kapasitesi ve diyetle indükte obeziteye duyarlılıktaki artış ile ortaya çıkmaktadır. Artan leptinin obeziteye katkısı leptin direncine dayanmaktadır. Leptin direnci daha fazla obezite ile yıkıcı bir döngüye dönüşmektedir. Leptin direnci normal enerji homeostazını sağlasa da pozitif enerji birikimine neden olmakta ve bunun da daha fazla obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir (59). Hiperprolaktinemi ve

hiperleptinemi, leptin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Prolaktin oroksijenik nöropeptid Y'nin ekspresyonunu indükleyerek JAK2/STAT3 aktivasyonun sinyalizasyonuna neden olur. Ayrıca prolaktin SOCS-3'ü indükleyerek leptinin anoreksijenik etkisini inhibe eder (60).

Prolaktinin uzun süreli üretimi ağırlık kazanımına neden olmaktadır. Özellikle makroprolaktinomali bireylerin vücut ağırlıklarındaki artış önemli ölçüdedir. Leptin direnci de hiperprolaktinoma ile ilişkilendirilmekte fakat ağırlık kazanımı ve hiperprolaktinemi arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır (12).

2.4.4. Obezite tedavisinin yönetimi

Obezite tedavisinin amacı; vücut ağırlığını arzu edilen düzeye indirmek (bu düzey kişinin olması gereken ideal ağırlığı veya ideal ağırlığın üzerinde bir ağırlık olabilir), kişinin bütün besin ögesi gereksinimlerini yeterli ve dengeli bir şekilde karşılamak, kişiye yanlış beslenme alışkanlıkları yerine doğru beslenme alışkanlıklarını kazandırmak, vücut ağırlığı arzu edilen düzeye geldiğinde, tekrar ağırlık kazanımını engellemek ve sürekli bu düzeyde tutmaktır (61).

Obeziteyi önlemek amacı ile enerji alımını azaltma ve enerji harcamasını arttırmak amacı ile birçok strateji geliştirilmektedir. Obezitenin tedavisinde kullanılan yöntemler; yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi tedavi ve bariatrik cerrahidir. Klinik uygulamadaki başarısızlıkların olası nedenleri; yaşam tarzı değişikliği için yetersiz eğitim, sürekliliğinin sağlanamaması, tıbbi tedavi için güvenilir olmayan ilaçların kullanılması ve bariatrik cerrahi için ise cerrahinin endikasyonları ve sonuçları hakkında yetersiz bilgilendirme yapılmasıdır. BKİ ölçümleri doğrultusunda obez kabul edilen tüm bireylerin tedavi görmesi gerekmektedir. Obezite paradoksu kavramına uygun ve metabolik olarak sağlıklı kabul edilen obez bireyler için tedavi zorunlu değildir (62). Hafif şişmanlığın veya obezitenin kardiyovasküler yönden koruyucu özelliği olması, obezite paradoksu olarak bilinen bir durumdur. Normal ağırlıktaki bireyleride kardiyak ölüm gibi bazı hastane komplikasyonlarının görülme insidansı obez bireylerden daha yüksektir (63). Fakat obezite ile ilişkili hastalıklara sahip bireyler ve ağırlık kaybı ile sağlık durumunu iyileştirecek hastalar engelleyici önlemler alarak tedavi olmalıdır (62).

Yapılan bir çalışmada, başlangıç ağırlıklarının % 10'u kadar olarak belirtilen orta derecedeki ağırlık kaybının obezitenin beraberinde getirdiği sağlık sorunlarını kontrol etmede yeterli olduğunu göstermekle birlikte vücut ağırlığındaki her %5'lik bir ağırlık kaybının kritik bir nokta oluşturduğu, % 6'lık bir ağırlık kaybının ise insüline bağımlı olmayan diyabete yol açabilecek bozulmuş glukoz tolerans riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (5). Yapılan kontrollü klinik bir çalışmada, obez bireylerde başlangıç ağırlıklarının %5'inin azaltılmasının bu bireylerin lipid profilini iyileştirdiği ve vücutlarındaki inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (64). Tip 2 diyabetli bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, en az %5'lik ağırlık kaybının hastaların sistolik ve diastolik kan basıncını ve Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (65). Lavie ve arkadaşlarının (66) yaptıkları çalışmada, %5 veya daha fazla ağırlık kaybı veren bireylerde kardiyak iyileşme, egzersiz kapasitesi daha iyi çıkmıştır. Ayrıca yapılan bir başka kontrollü çalışmada, %5 veya daha fazla ağırlık kaybı veren bireylerin inflamatuvar biyomarkerları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha düşük çıkmıştır. Bununla beraber müdahale grubunda BKİ, bel çevresi ve açlık glukozu daha düşük bulunmuştur (6).

Ağırlık kazanımı veya tekrarlayan ağırlık kayıpları ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; ağırlıkları dalgalanmaya uğrayan bireylerin ağırlıklarını koruyan obez bireylere göre daha büyük mortalite riskine sahip olduğu görülmüştür. Bunun sonunda da orta derecedeki ağırlık kaybının aşırı ağırlık kayıplarına göre daha güvenilir olduğu saptanmıştır (5).

Obezite, hasta odaklı bir durumdur. Bireyler kendilerini başarıya ulaştıracak olan, rahat uygulayabilecekleri ve bütçelerine uygun tedavi şeklini tercih etmektedirler. Bu kronik hastalığın tedavisinde aşamalı olarak yoğunlaşan bir tedavi yöntemi kullanılmalıdır. Tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri konusunda diyetisyen tarafından düzenlenmiş multidisipliner bir program ile rehberlik sağlanmalıdır. Hasta yaşam tarzı değişiklikleri ile hedefine ulaşamaz ise hastaya tıbbi tedavi başlanmalıdır. Üçüncü adım; obeziteye bağlı hastalıkların ve spesifik endikasyonların varlığında bariatrik cerrahi söz konusudur. Tedavilerin yararları ve riskleri tartışılarak uygun yöntem seçilmelidir (62, 67).

Obezitenin başarılı bir yönetimi, ağırlık kaybının yanında dislipideminin, akciğer hastalıklarının, osteoartrit, yeme bozukluklarının tedavisini, glisemik kontrolü, kan basıncının optimize edilmesini ve beden algısının iyileştirilmesini kapsamalıdır. Ağırlık kaybı gerçekçi olmalı, bireysel olarak planlanmalı ve tedavi uzun süreli olmalıdır. Vücut ağırlığının %5-15'inin azaltmak için altı aydan fazla bir süre öngörmek gerçekçi bir yaklaşımdır. Yüzde 20 ve daha fazla ağırlık kaybı hedefleri BKİ ≥ 35 kg/m² olan bireyler için uygundur. Ağırlık döngüsü, tekrarlanmış ağırlık kaybı ve ağırlık kazanımını tanımlamaktadır. Bu durum sıklıkla kadınlarda görülür ve dislipidemi, hipertansiyon ve safra kesesi hastalıkları için riski arttırmaktadır. Ağırlık kaybının korunması ve obeziteye bağlı hastalıkların tedavisi başarılı bir ağırlık yönetimi için önemli kriterlerdir (46).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Eylül 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurup prolaktinoma tanısını yeni almış ve tedaviye yeni başlayan 20-64 yaş arası hafif şişman veya obez kadın hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini, dopamin agonisti tedavisi ve zayıflama diyeti alan bireyler (çalışma grubu) ile sadece dopamin agonisti tedavisi alan bireyler (kontrol grubu) oluşturmuştur. Hem çalışma grubunu hem de kontrol grubunu oluşturan bireyler, prolaktinoma hastalığına yönelik, hekimleri tarafından öngörülen tıbbi tedavilerine devam etmişlerdir. Çalışmaya 31 hasta ile başlanmıştır. Zayıflama diyetine uyum gösteremediklerinden dolayı toplam 9 hasta çalışmadan ayrılmıştır ve çalışmaya 22 hasta ile devam edilmiştir. Bu 22 hastadan zayıflama diyeti uygulamayı kabul eden 11'i rastgele seçilerek çalışma grubunu, geriye kalan 11'i ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Örneklemin tamamını mikroprolaktinomalı bireyler oluşturmuştur. Hastalardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay formu alınmıştır. Bu çalışma için, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından KA13/321 numaralı araştırma projesi olarak 21/03/2014 tarihli 14/37 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı alınmıştır (Ek-1).

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Kişisel özellikler

Bu hastalara ilişkin bazı bilgilerin ve beslenme alışkanlıklarının elde edilmesi için çoktan seçmeli ve açık uçlu soruların bulunduğu bir anket formu uygulanmıştır (Ek-2). Anket formunda hastaların demografik özellikleri (yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek v.b.), prolaktinoma hastalığı ile ilişkili bilgiler (aldığı tedavi yöntemleri, adet düzensizliği, galaktore varlığı v.b.) ve genel sağlık durumları (tanı konulmuş başka hastalıkların varlığı, ilaç kullanım durumu v.b.) sorgulanmıştır. Anket formu, araştırmacı tarafından hastalarla yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur.

3.2.2. Antropometrik ölçümler ile vücut analizi

Araştırma kapsamına alınan bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel ve kalça çevresi ile vücut yağ, kas ve su oranları ölçülmüş ve Ek-2' deki forma kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümler, araştırmacının kendisi tarafından yapılmıştır.

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

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

Beden Kütle İndeksi: Vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre karesine bölünmesi [$\text{vücut ağırlığı(kg)/boy}^2 \text{ (m)}$] ile hastaların BKİ hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) standartlarına göre $\geq 18.5 - < 24.9 \text{ kg/m}^2$ normal, $\geq 25.0 - < 29.9 \text{ kg/m}^2$ hafif şişman, $\geq 30.00 \text{ kg/m}^2$ ise obez olarak tanımlanmıştır (Tablo3.1) (68).

Tablo 3.1. Yetişkin bireylerde beden kütle indeksi değerleri sınıflandırması (68)

BKİ (kg/m ²)	Sınıflama
<18.5	Zayıf
18.5 - 24.9	Normal
25.0 - 29.9	Hafif şişman
30.0 - 34.9	Obez (Düzey 1)
35.0 - 39.9	Obez (Düzey 2)
≥ 40.0	Obez (Düzey 3)

Bel Çevresi: Kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken en alt kaburga kemiği ve kristailiyak arası bulunduktan sonra orta çevreden geçen çevre ölçümü esnemeyen mezur ile alınmıştır. Merkezi adipozite, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Abdominal yağ miktarı bel çevresi ölçümü ile saptanabilmektedir. Bireylerin bel çevresi ölçümleri Tablo 3.2'ye göre değerlendirilmiştir (69).

Tablo 3.2. Bel çevresi ölçümlerine göre değerlendirme (69)

	Risk	Yüksek Risk
Erkek	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Kadın	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Kalça Çevresi: Ölçüm yapılırken bireyin yan tarafında durulmuş, en yüksek noktadan geçen çevre ölçümü esnemeyen mezur ile yapılmıştır.

Bel/Kalça Oranı: Obeziteyi belirlemede kullanılan bir başka yöntem Bel/kalça oranıdır. Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesi ile hesaplanmıştır. DSÖ kriterlerine göre bel/kalça oranının erkekler için ≥ 0.90 cm, kadınlar için ≥ 0.85 cm'den fazla olması metabolik komplikasyon riskini arttırmaktadır (69).

Bel/Boy Oranı: Bel-boy oranı, standart yöntemlerle ölçülen boy uzunluğunu kapsar ve bel çevresi ölçümünden kaynaklanabilecek hataları tolere edebilir (70, 71). Bel çevresi, boy uzunluğuna bölünerek bel boy oranı hesaplanmıştır. Bel-boy oranının kesim noktası 0.5 olarak alınmıştır (72).

Vücut kompozisyonu analizi: Bireylerin vücut kompozisyonu analizi Tanita Body Composition Analyzer 418 MA ile yapılmıştır. Bireyler hafif giysili ve çıplak ayak ile tartıya çıkarılmıştır. Bazal metabolizma hızı (kcal), vücut yağ yüzdesi (%), vücut yağ ağırlığı (kg), toplam vücut suyu (kg), vücut yağı harici bileşenleri (kg), bel (cm), kalça (cm) ölçümleri yapılmıştır. Yöntem; yağsız doku kütlesi ile yağın

elektriksel geçirgenlik farkına dayalıdır. Yöntemde zayıf elektriksel akım (800 μ A; 50 Khz) impedansı ölçülmüştür. Ölçüm öncesi bireylerde şu koşulların sağlanmasına dikkat edilmiştir:

- 24-48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapılmaması
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması
- En az 2-4 saat önceye kadar yemek yenilmemesi
- Test öncesi çok su içilmemesi
- Testten 4 saat öncesi çay, kahve içilmemesi
- Bireyin üzerinde metal bulunmaması

3.2.3. Kan örneklerinin toplanması ve analizleri

Biyokimyasal testler, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden akşam yemeğini takiben bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrasında sabah kan vermeleri istenmiştir. Biyokimyasal parametrelerin Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde kullanılan referans değerleri Ek-3'te verilmiştir

Kan alımı sırasında turnike, örneklerin alınacağı venin 10-15 cm üst düzeyinde, kolay çözülebilecek şekilde bağlanmıştır. Kan alımı için öncelikle ön kol iç yüzeyindeki venler seçilmiş ve örnek steril bir enjektör ve iğne sistemleri ile doğrudan testin çalışılacağı tüplere alınmıştır. Kan örnekleri hemşire tarafından 2 ayrı biyokimya tüpüne alınmıştır. Tüplerden biri leptin analizi için ayrılırken diğer kan analizleri 24 saat içerisinde yapılmıştır.

Hastaların biyokimyasal bulgularından serum açlık kan glukozu, açlık kan insülini, leptin, prolaktin, TSH, T4, kortizol, HbA1c, toplam protein, serum albumin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Transaminaz (ALT), toplam kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)-kolesterol, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)-kolesterol Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)-kolesterol ve trigliserit değerlerine bakılmıştır.

Kan glukoz düzeyleri 340nm'de kolorimetrik-spektrofotometrik Aeroset (Roche Moduler) otoanalizatöründe glukozoksidaz yöntemi ile total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit enzimatik kolorimetrik yöntemi ile çalışılmıştır. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald denklemi [LDL-kolesterol = Total kolesterol – HDL-kolesterol – (Trigliserit/5)] ile hesaplanmıştır (73). VLDL-kolesterol düzeyleri ise, VLDL-kolesterol = serum trigliserit / 5 denklemi ile hesaplanmıştır (74). Kan yağları için kesim noktaları aşağıdaki gibidir (75);

- Serum trigliserit: 150 mg/dL
- Serum LDL-kolesterol:130 mg/dL
- Serum HDL-kolesterol: 40 mg/dL
- Serum toplam kolesterol: 200 mg/dL

Plazma insülin, prolaktin, kortizol düzeyi otomatik immünoassay yöntemi ile ölçülmüştür (76). T4, TSH düzeyleri otomatik analizörde immünokemoluminesans yöntem kullanılarak (Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA, Immulite 2000 cihazında) belirlenmiştir (77). Albümin brom cresol gren yöntemi ile PP Modüler (Roche Diagnostics GmbH, Germany) otoanalizöründe çalışılmıştır. HbA1c yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülmüştür (78). Serum protein, ALT ve AST ölçümleri otoanalizör ile spektrofotometrik olarak çalışılmıştır (79). Tüm biyokimyasal değerlere ilişkin referans değerler Ek 4'de verilmiştir.

Veri toplama aşamasının sonunda leptin hormonu tek seferde toplu olarak analiz edilmiştir. Alınan kan örnekleri -20 C°'de bekletilmiştir. Leptin hormonunu biyokimyasal değerlendirmesi için yaklaşık 5 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış, 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılmıştır. Plazma örnekleri analiz öncesi -20°C'de dondurulmuş ve değerlendirme 13.08.2015 tarihinde tüm kan örnekleri toplandıktan sonra yapılmıştır. Serum leptin düzeyleri ticari kit (DIAsource, Leptin EASIA, KAP2281) kullanılarak ELISA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi) yöntemi ile çalışılmış ve sonuçlar ng/mL cinsinden verilmiştir (80).

HOMA-IR değeri; [açlık glukozu (mmol/L) x açlık insülini (mIU/mL)] / 22.5 formülü ile hesaplanmıştır (81). Bu oranının >2.5 olması insülin direnci varlığına, ≤2.5 olması insülin direncinin yokluğuna yorumlanmıştır (82).

3.2.4. Beslenme durumunun saptanması

Hastaların beslenme alışkanlıklarını ve beslenme durumunu saptamak amacıyla, 101 besin çeşidini içeren besin tüketim sıklık formu (Ek-4) uygulanmış ve çalışma grubundaki hastaların diyet öyküleri zayıflama diyetleri planlanmadan önce alınmıştır. Günlük diyetle alınan enerji ve besin öğeleri, Türkiye için geliştirilen "Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri 38 Paket Programı (BEBİS)" kullanılarak analiz edilmiştir. Hesaplanan enerji ve besin öğeleri verileri, yaşa ve cinsiyete göre önerilen "Diyetle Referans Alım Düzeyi" (Dietary Reference Intake=DRI)'ne göre değerlendirilmiştir (83). Hastaların genel beslenme alışkanlıkları (ana ve ara öğün tüketim durumları, öğün atlama sebepleri, tuz, alkol kullanımları, v.b.) anket formunda sorgulanmıştır (Ek-3). Anketteki sorular araştırmacı tarafından, yüz yüze görüşülerek cevaplandırılmıştır.

3.2.5. Zayıflama diyetleri

Çalışma grubunda bulunan ve zayıflama diyeti uygulayan hastalara, başlangıçtaki vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmeyi hedefleyen üç aylık zayıflama diyet planı yapılmış ve uygulanmıştır (46). Bu zaman zarfında çalışmaya katılan bireyler tıbbi tedavilerine devam etmişlerdir. Son altı ay içinde metabolizmayı ya da vücut ağırlığını etkileyebilecek diyet yapanlar, egzersiz programı uygulayanlar ya da ilaç kullanmış olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma grubundaki bireylerin biyokimyasal değerleri ve antropometrik ölçümleri, diyetle başlamadan önce ve diyeti tamamladıktan sonra ölçülmüştür. Hastaların Bazal Metabolik Hızlarının (BMH) hesaplanması için, beden ağırlığı esas alınarak hazırlanan ve Birleşmiş Milletler Besin ve Tarım Örgütü (FAO), DSÖ ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi (UNU) Uzmanlar Komitesi tarafından hazırlanan BMH hesaplama denklemi kullanılmıştır (84). BMH ile aktivite faktörü çarpılarak hastaların toplam enerji gereksinimleri belirlenmiştir. Zayıflama diyeti uygulayan her hastanın BKİ değeri ayrı ayrı hesaplanmış, ideal ve hedef BKİ değerleri

belirlenmiştir. Buna göre hedef BKİ'ye ulaşmak için uygun enerji sağlayacak şekilde zayıflama diyetleri planlanmıştır.

Hastalara önerilen sağlıklı beslenme programları düzenlenirken, obezite kontrolü için tavsiye edilen biçimde diyet enerjisinin %50-55'inin karbonhidratlardan gelmesine dikkat edilmiştir. Basit karbonhidratları içeren besinler diyetten çıkarılmış, yerine kompleks karbonhidratları içeren besinlerin tüketiminin artırılmasına özen gösterilmesi istenmiştir. Proteinler, diyet enerjisinin %15-20'sini sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. Hem bitkisel hem de hayvansal proteinlerin tüketilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Diyet enerjisinin %25-30'unun yağlardan gelmesi planlanmıştır. Enerjinin proteinden gelen payı %15-25, yağdan gelen payı %20-40, karbonhidrattan gelen payı %35, %45, %55 veya %65 olan diyetler makro besin ögesi odaklı diyetlerdir (67).

Hastalardan yemeklerinde bitkisel sıvı yağları (zeytinyağı, ayçiçeği yağı, soya yağı, mısır özü yağı, kanola yağı, fındık yağı) kullanmaları, katı yağları (tereyağı, margarin, iç yağı ve kuyruk yağı) kullanmamaları istenmiştir. Hayvansal kaynaklı besinlerden doymuş yağ aldıkları belirtilmiş ve bu öneriler doğrultusunda doymuş, tekli doymamış çoklu doymamış yağ asitlerinin sırasıyla 1/2/1 oranlarında alınması sağlanmaya çalışılmıştır. Diyetin omega-3 yağ asitlerinin artırılması amacıyla, hastalara Amerikan Kalp Derneği (AHA)'nin önerisi olan haftada 2 kez 200 g balık tüketmeleri istenmiştir (85). Diyetin posa içeriğini artırıcı davranışlarda bulunmaları istenmiştir. Alkollü içecek tüketimi diyetten çıkarılmış, su tüketimleri artırılmıştır.

Hastalardan öğünlerde aşırı beslenmeden kaçınmaları, sağlıklı beslenme planlarında olduğu gibi üç ana ve en az üç ara öğün yapmaları istenmiştir ve diyetleri de bu şekilde düzenlenmiştir. Porsiyon miktarları değişim listelerine göre besin grupları açıklanmış, ortalama miktar ve ağırlıklar anlatılmıştır.

Çalışma grubundaki hastalar ile yapılan ilk görüşme yaklaşık 40 dakika sürmüştür. Hastalardan üç ay (90 gün) boyunca zayıflama diyetini uygulamaları istenmiştir. Hastaların diyetlerine uyum sorgulaması ve antropometrik ölçümleri 15

günde bir yapılan görüşmelerle takip edilmiştir ve bunlar yaklaşık 15'er dakika sürmüştür. Bu görüşmelerde sağlıklı beslenme programı ile ilgili sorular cevaplanmış ve ağırlık kaybına yönelik diyet uyarlamaları yapılmıştır. Hastalara diyetlerine başladıktan üç ay sonrası için doktor randevusu verilmiş ve randevu gününden bir gün önce aranıp randevularına gelmeleri sağlanmıştır. Hastalar kontrol randevularına geldiklerinde doktor muayenesinden geçirilmiş, başlangıçta yapılan biyokimyasal testler ve antropometrik ölçümler tekrarlanmıştır. Hastalar sağlıklı beslenme kurallarına devam etmeleri ve bunu hayat tarzı haline getirmeleri konusunda uyarılmışlardır.

Kontrol grubundaki zayıflama diyeti uygulamayan prolaktinomalı bireylerin antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri ilk olarak tanı konduğunda alınmıştır. Tıbbi tedavinin üçüncü ayında bu ölçümler tekrarlanmıştır. Bu süre içinde kontrol grubundaki bireyler metabolizmayı ya da vücut ağırlığını etkileyebilecek diyet yapmamış, egzersiz programı uygulamamış ya da zayıflamak amacı ile ilaç kullanmamıştır. Kontrol grubunun ikinci ölçümleri yapıldıktan sonra ideal vücut ağırlıkları hesaplanmış, obezitenin risklerinden bahsedilmiş, sağlıklı beslenme konusunda genel bilgiler verilmiştir. Her iki görüşme yaklaşık 20'şer dakika sürmüştür. Bu sürede tıbbi tedavi devam etmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Araştırma sonucunda elde edilen veriler, Windows ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 İstatistiksel paket programı ile değerlendirilmiştir. Nitel değişkenler, sayı (S) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS), ortanca ve en az, en çok değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise sayı ve yüzde değerler kullanılmıştır. Ölçümle belirtilmiş nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan verilerde çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki fark "Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi (iki bağımlı grup arasındaki farkın önemlilik testi)" ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ölçüm ortalamaları "Bağımsız Örneklem T-Testi" ile değerlendirilmiştir.

Değişkenler normal dağılım gösterdiği için ilişki katsayıları ve istatistiksel önemlilikler Pearson testi ile hesaplanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak $p<0.05$ ve $p<0.001$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Prolaktinomalı Bireylere İlişkin Genel Özellikler

Çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen prolaktinoma tanısı almış 22 kadın hasta üzerinde yürütülmüştür. Tablo 4.1.1'de araştırmaya katılan prolaktinomalı bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı verilmiştir. Prolaktinomalı bireylerin %27.4'ü 18-27 yaş aralığındadır. Bu bireylerden 28-37 ve 38-47 yaş aralıklarında 7'şer kişi (%31.8), 48-57 ve 58-65 yaş aralığında 1'er kişi bulunmaktadır. Bireylerin yaş ortalaması 32.7 ± 10.21 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin medeni durumları sorulduğunda, 10'u evli (%45.5), 11'i bekar (%50.0), 1'i dul veya boşanmış (%4.5) olduğunu belirtmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin 6'sı (%27.3) memur, 6'sı (%27.3) serbest meslek, 4'ü ev hanımı (%18.2), 2'si (%9.1) işçi, 2'si (%9.1) akademisyen ve 1'i (%4.5) öğrencidir. Çalışmaya katılan prolaktinomalı bireylerin eğitim durumları incelendiğinde 19'unun (%86.4) lisans ve lisans üstü mezunu, 2'sinin (%9.1) ilkokul, 1'inin (%4.5) ise lise mezunu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1. Prolaktinomali bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Parametreler	Prolaktinomali Bireyler (n=22)	
	S	%
Yaş Grupları (yıl)		
18-27	6	27.4
28-37	7	31.8
38-47	7	31.8
48-57	1	4.5
58-65	1	4.5
Yaş ($\bar{X} \pm SS$)	32.7±10.21	
Medeni Durumu		
Bekar	11	50.0
Evli	10	45.5
Dul/Boşanmış	1	4.5
Çalışma Durumu		
Memur	6	27.3
Serbest Meslek	6	27.3
Ev hanımı	4	18.2
İşçi	2	9.1
Akademisyen	2	9.1
Emekli	1	4.5
Öğrenci	1	4.5
Eğitim Durumu		
İlkokul	2	9.1
Lise	1	4.5
Lisans ve üstü	19	86.4

Araştırmaya katılan prolaktinomali bireylerin genel alışkanlıkları ve hastalık ile ilgili komplikasyonlarının dağılımı Tablo 4.1.2’de verilmiştir. Bireylerden 3’ü (%13.6) düzenli olarak alkol tükettiğini belirtirken, 5’i (%22.8) bazen alkol tükettiğini belirtmiştir. Bireylerin günlük alkol tüketim ortalaması 22.9±22.91 mL olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylere sigara kullanma durumları sorulduğunda, bireylerin 8’i (%36.4) sigara içtiğini, 14’ü (%63.6) de sigara içmediğini belirtmiştir. Sigara alışkanlığı olan prolaktinomali bireyler, ortalama 15.6±11.62 yıldır sigara içtiğini bildirmişlerdir. Bu bireylerin günde ortalama

11.6±6.71 adet sigara içtiği saptanmıştır (Tablo 4.1.2). Araştırmaya katılan bireylerden sadece 2'si (%9.1) haftada 150 dakika düzenli fiziksel aktivite yaptığını bildirmiştir (Tablo 4.1.2).

Çalışmaya katılan prolaktinomalı bireylerin hastalıkları ile ilgili komplikasyon görülme durumları sorgulanmıştır. Bu bireylerin 20'sinde (%90.9) adet düzensizliği, 11'inde (%45.5) de galaktore görülmüştür (Tablo 4.1.2).

Araştırmaya katılan bireylerden 8'i (%36.4) farklı hastalık tanıları ile ilgili ilaç kullanmaktadır. Bu bireylerin 5'inde tiroid hastalığı, 1'inde hepatit B, 1'inde kemik erimesi, 1'inde bel fıtığı, 1'inde demir eksikliği anemisi, 1'inde ailevi akdeniz ateşi ve 1'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısına sahip olduğu saptanmıştır. Araştırmaya katılan bireylere vitamin veya mineral desteği kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda 2 kişi destek ürünü kullandığını belirtmiştir. Bu bireylerden biri folat desteği diğeri ise demir preparatı kullanmaktadır.

Tablo 4.1.2. Prolaktinomali bireylerin genel alışkanlıkları ve hastalık ile ilgili bilgilerin dağılımı

Parametreler	Prolaktinomali Bireyler (n=22)	
	S	%
Genel Alışkanlıklar		
Alkol Tüketme Durumu		
Evet	3	13.6
Hayır	14	63.6
Bazen	5	22.8
Alkol Tüketim Ortalaması (mL/gün)	22.9±22.91	
Sigara Kullanma Durumu		
Evet	8	36.4
Hayır	14	63.6
Sigara Kullanma Ortalaması (adet/gün)	11.6±6.71	
Fiziksel Aktivite Yapma Durumu		
Evet	2	9.1
Hayır	20	90.9
Hastalıkla İlgili Bilgiler		
Adet Düzensizliği Varlığı		
Evet	20	90.9
Hayır	2	9.1
Galaktore Varlığı		
Evet	10	45.5
Hayır	12	54.5

4.2. Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan prolaktinomalı bireylerin beslenme alışkanlıkları Tablo 4.2.1’te verilmiştir. Günlük iki ana öğün tüketen bireyler 8 (%36.4) kişi iken, üç ana öğün tüketen birey sayısı 14 (%63.6) olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden bir ara öğün tüketen kişi sayısı 6 (%31.6), 2 ara öğün tüketen kişi sayısı 6 (%31.6), 3 ara öğün tüketen kişi sayısı 5 (%26.2), 4 ve 5 ara öğün tüketen kişi sayısı 1 (%5.3) olarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin 8’i öğün atlamaktadır. Atlanan öğünün hangisi olduğu sorulduğunda 2’si (%25) kahvaltı yapmadığını, 5’i (%62.5) öğle yemeği yemediğini, 1’i (%12.5) ise akşam öğününü atladığını bildirmiştir. Bireylerin 6’sı (%75) zaman yetersizliğinden, 1’er (%12.5) kişi de üşendiği ve unuttuğu için öğün atladıklarını belirtmiştir. Çalışmaya katılan bireylere yemek yeme hızları sorulduğunda, 2 kişi (%9.1) yavaş, 8 kişi (%36.4) orta, 11 kişi (%50.0) hızlı, 1 (%4.5) kişi de çok hızlı yediğini bildirmiştir. Prolaktinomalı bireylerin tuz tüketimleri sorgulandığında, 12’si (%54.5) yemeklerini az tuzlu, 7’si (%31.8) tuzlu, 2’si (%9.2) çok tuzlu, 1’i (%4.5) de tuzsuz tükettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan bireylerden 4’ünün (%18.2) yemeklerine tuz eklediği saptanmıştır (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. Prolaktinomali bireylerin beslenme alışkanlıkları ile ilgili bilgilerinin dağılımı

Parametreler	Prolaktinomali Bireyler (n=22)	
	S	%
Beslenme Alışkanlıkları		
Günlük Ana Öğün Sayısı		
İki	8	36.4
Üç	14	63.6
Günlük Ara Öğün Sayısı		
Bir	6	31.6
İki	6	31.6
Üç	5	26.2
Dört	1	5.3
Beş	1	5.3
Atlanan Öğün		
Sabah	2	25.0
Öğle	5	62.5
Akşam	1	12.5
Öğün Atlama Nedeni		
Üşendiği İçin	1	12.5
Unuttuğu İçin	1	12.5
Zaman Yetersizliğinden	6	75.0
Yeme Hızı		
Yavaş	2	9.1
Orta	8	36.4
Hızlı	11	50.0
Çok Hızlı	1	4.5
Tuz Tüketme Durumu		
Tuzsuz	1	4.5
Az Tuzlu	12	54.5
Tuzlu	7	31.8
Çok Tuzlu	2	9.2
İlave Tuz Kullanma Durumu		
Evet	4	18.2
Hayır	18	81.8

Araştırmaya katılan prolaktinomali bireylerin günlük enerji ve makro besin öğeleri tüketim ortalamaları, standart sapmaları, ortanca, en az ve en çok değerleri Tablo 4.2.2’te gösterilmiştir. Bireylerin günlük enerji tüketim ortalamaları 1807.7±214.11 kkal olarak saptanmıştır. Bireylerin makro besin öğeleri alımları incelendiğinde; ortalama günlük karbonhidrat, protein ve yağ tüketimleri sırasıyla 196.0±37.18 g, 57.9±17.14 g, 86.9±28.28 g olarak belirlenmiştir. Toplam enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %44.9±10.58, proteinden gelen oranı %13.0±3.61 ve yağdan gelen oranı %42.0±10.75 olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.2).

Enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen oranının %28.9±14.63, çoklu doymamış yağ asitlerinden gelen oranının %19.4±6.52, tekli doymamış yağ asitlerinden gelen oranının %33.4±18.73 olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin günlük ortalama kolesterol tüketim ortalaması 159.8±103.18 mg olarak belirlenmiştir. Günlük tüketilen posa ortalaması 20.2±3.15 g olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.2. Prolaktinomali bireylerin günlük enerji ve makro besin öğeleri tüketim ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS), ortanca, en az ve en çok değerleri

Enerji ve Makro Besin Öğeleri	Prolaktinomali Bireyler (n=22)			
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca	En Az	En Çok
Enerji (kkal)	1807.7±214.11	1810.9	1435.8	2186.9
Karbonhidrat (g)	196.0±37.18	189.3	125.9	242.4
Karbonhidrat (TE%)	44.9±10.58	42.0	30.0	60.0
Protein (g)	57.9±17.14	62.6	25.5	84.6
Protein (TE %)	13.0±3.61	13.0	6.0	19.0
Yağ (g)	86.9±28.28	89.4	53.5	125.9
Yağ (TE %)	42.0±10.75	44.0	29.0	64.0
Doymuş yağ asidi (%)	28.9±14.63	24.9	12.8	50.0
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	19.4±6.52	18.4	9.7	30.3
Tekli doymamış yağ asidi (%)	33.4±18.73	29.2	18.8	83.1
Kolesterol (mg)	159.8±103.18	157.7	51.7	315.9
Posa (g)	20.2±3.15	19.4	15.7	25.1

TE: Toplam Enerji

Araştırmaya katılan prolaktinomali bireylerin vitamin ve mineral alımlarının ortalama, standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri Tablo 4.2.3'te verilmiştir. Prolaktinomali bireylerin A vitamini alım ortalaması 856.1±448.14 µg/RE olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin E vitamini alım ortalaması 20.6±13.87 mg olarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin B grubu vitaminleri incelendiğinde tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini ve B12 vitamini alım ortalamaları sırasıyla 0.7±0.17 mg, 1.3±0.55 mg, 12.0±9.89 mg, 1.0±0.33 mg ve 2.8±2.06 mg olarak saptanmıştır. Bireylerin folat alım ortalaması 252.1±42.83 mcg, C vitamini alım ortalaması ise 68.8±46.06 mg olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2.3).

Araştırmaya katılan bireylerin diyetle kalsiyum alım ortalamasının 732.7±366.01 mg, potasyum alım ortalamasının 2011.0±686.90 mg, diyetle fosfor alım ortalamasının 985.9±328.27 mg olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin günlük demir alım ortalamasının 8.9±1.63 mg olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin çinko alımları değerlendirildiğinde, günlük alım ortalaması 8.0±2.01 mg olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.3).

Mikro besin geleri, Diyetle Referans Alım Düzeyi (DRI) referansları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin %36.4' yeterli düzeyde A vitamini alırken %18.2'si E vitaminini yetersiz almaktadır. Bu bireylerden %54.5'inin tiamini, %9.1'inin riboflavini, %27.3'ünün niasini yetersiz, %81.8'inin B₆ vitaminini, %36.4'ünün B₁₂ vitaminini yeterli düzeyde aldığı belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %36.4'ünün kalsiyumu, %59.1'inin magnezyumu yetersiz düzeyde, %27.3'ünün fosforu yeterli düzeyde aldığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin tamamının demir alım düzeyi yetersizdir. Bu bireylerden %81.8'inin çinkoyu yeterli düzeyde aldığı saptanmıştır (Tablo 4.2.3).

Tablo 4.2.3. Prolaktinomalı bireylerin günlük mikro besin öğeleri alım ortalama, standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri ile DRI karşılama yüzdeleri

Mikro Besin Öğeleri	Prolaktinomalı Bireyler (n=22)						
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca	En Az	En Çok	Yetersiz (%)	Yeterli (%)	Aşırı (%)
Vitaminler							
A vitamini (µg/RE)	856.1±448.14	853.1	336.1	1406.9	18.2	36.4	45.4
E vitamini (mg)	20.6±13.87	15.4	8.6	58.1	18.2	50.0	31.8
Tiamin (mg)	0.7±0.17	0.8	0.4	1.0	54.5	36.4	9.1
Riboflavin (mg)	1.3±0.55	1.3	0.5	2.3	9.1	40.9	50.0
Niasin (mg)	12.0±9.89	9.3	4.3	40.0	27.3	63.6	9.1
Folat (mcg)	252.1±42.83	261.7	143.4	285.7	63.6	36.4	0.0
B ₁₂ vitamini (mcg)	2.8±2.06	1.8	1.0	6.9	27.3	36.4	36.4
C vitamini (mg)	68.8±46.06	57.1	28.9	187.5	27.3	63.6	9.1
B ₆ Vitamini (mg)	1.0±0.33	1.0	0.6	1.6	18.2	81.8	0.0
Mineraller							
Potasyum (mg)	2011.0±686.90	1943.4	1213.4	3428.1	95.5	4.5	0.0
Kalsiyum (mg)	732.7±366.01	679.5	246.5	1398.4	36.4	54.5	9.1
Magnezyum (mg)	247.3±71.28	243.5	133.5	355.3	59.1	40.9	0.0
Fosfor (mg)	985.9±328.27	1020.0	471.5	1427.9	0.0	27.3	72.7
Demir (mg)	8.9±1.63	8.2	6.1	11.6	100.0	0.0	0.0
Çinko (mg)	8.0±2.01	9.0	4.0	10.8	9.1	81.8	9.1

4.3. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçümlerinin ve Vücut Analizlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.3.1’de çalışma grubunun ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinden vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranının ilk ölçümleri ve son ölçümlerinin ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Çalışma grubundaki bireylerin vücut ağırlıkları ortalamaları çalışmanın başlangıcında 85.5 ± 17.34 kg iken, üç ay sonra yapılan ölçümde 78.0 ± 15.94 kg olarak saptanmıştır (% 8.7 ± 3.06). Bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalamaları ilk ölçümde 76.4 ± 16.22 kg iken, son ölçümde 77.0 ± 16.03 kg olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmanın başlangıcında çalışma grubunun BKİ ortalaması 31.7 ± 5.88 kg/m^2 iken, kontrol grubununki 28.4 ± 5.05 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Üç ay sonunda çalışma grubunun BKİ ortalaması 28.9 ± 5.52 kg/m^2 ’ye düşmüştür ($p < 0.05$), kontrol grubunda ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır (28.5 ± 5.00 kg/m^2 ; $p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunun bel çevresi ölçümlerinin ilki ortalama 101.2 ± 13.09 cm iken, son ölçümü 97.0 ± 13.19 cm olarak belirlenmiştir. Bel çevresindeki bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunun bel çevresi ortalamasının üçüncü ayın sonunda 93.8 ± 13.47 cm’den 94.8 ± 12.88 cm’ye yükseldiği saptanmıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hem çalışma grubunun hem de kontrol grubunun bel/kalça oranı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$). Diyet uygulaması sonucunda bel/boy oranı ortalaması 0.6 ± 0.07 ’den 0.5 ± 0.07 ’ye düşmüştür. Bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri

Antropometrik Ölçümler	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p ²	p ³
	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹		
Vücut Ağırlığı (kg)	85.5±17.34	78.0±15.94	0.000*	76.4±16.22	77.0±16.03	0.192	0.218	0.892
BKİ (kg/m²)	31.7±5.88	28.9±5.52	0.000*	28.4±5.05	28.5±5.00	0.334	0.180	0.856
Bel Çevresi (cm)	101.2±13.09	97.0±13.19	0.000*	93.8±13.47	94.8±12.88	0.118	0.206	0.699
Bel/ Kalça	0.8±0.10	0.8±0.08	0.635	0.8±0.05	0.8±0.08	0.314	0.304	0.915
Bel/Boy	0.6±0.07	0.5±0.07	0.068	0.5±0.12	0.5±0.07	0.399	0.705	0.928

*p<0.05

p¹: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testip²: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testip³: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

Tablo 4.3.2’de çalışma grubu ve kontrol grubunun vücut analizi değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Çalışma grubunun vücut yağ ağırlığı ortalaması ilk ölçümde 34.5 ± 12.72 kg, son ölçümde 29.6 ± 11.27 kg olarak saptanmıştır. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubu içindeki ölçüm farkları istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). İlk ve son ölçümlerin gruplar arası değerlendirilmesi yapıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda vücut yağ yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki fark ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.3.2).

Çalışma grubunun vücut suyu ağırlığı ortalaması 38.7 ± 5.80 kg’dan 36.0 ± 4.90 kg’a düşmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunun vücut suyu ağırlığı ortalamasının ilk değeri 37.6 ± 5.42 kg iken üç ay sonraki ortalama değeri 37.8 ± 5.24 kg olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki yağsız doku kütlesi ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.2. Çalışma grubu ve kontrol grubunun vücut analizi değerlerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri

Vücut Analizi Parametreleri	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p ²	p ³
	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹		
Vücut Yağ Ağırlığı (kg)	34.5±12.72	29.6±11.27	0.000*	26.1±10.27	26.6±10.13	0.303	0.107	0.528
Vücut Yağ Yüzdesi (kg)	39.3±7.30	36.8±6.67	0.001*	32.7±6.49	33.7±5.71	0.346	0.057	0.259
Vücut Suyu Ağırlığı (kg)	38.7±5.80	36.0±4.90	0.029*	37.6±5.42	37.8±5.24	0.649	0.670	0.413
Yağsız Doku Kütlesi Ağırlığı (kg)	49.9±9.65	48.3±6.84	0.328	50.0±7.36	50.3±6.48	0.569	0.975	0.490

*p<0.05

p¹: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testi

p²: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

p³: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

4.4. Çalışma Grubu ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 4.4.1’de çalışma grubu ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Zayıflama diyeti uygulayan bireylerin serum açlık glukoz ortalaması çalışmanın başlangıcında 93.0 ± 12.50 mg/dL iken, üç aylık diyet tedavisi sonunda 92.1 ± 10.93 mg/dL’ye düşmüştür. Bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda ise istatistiksel açıdan önemli bir değişim saptanmamıştır ($p > 0.05$). Farklı gruplarda ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Diyet uygulayan bireylerin serum açlık insülin ortalaması 9.4 ± 6.16 IU/mL’den 9.2 ± 7.51 IU/mL’ye düşmüş, kontrol grubunun ise ilk ölçüm ortalaması 8.4 ± 3.96 IU/mL iken son ölçüm ortalaması 8.5 ± 5.05 IU/mL olarak saptanmış, her iki grupta da fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arası ölçümlerin ortalamaları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Diyet yapan bireylerin HbA1c ortalamaları ilk ölçümde 5.4 ± 0.40 , son ölçümde ise 5.3 ± 0.37 olarak belirlenmiştir. Hem çalışma hem de kontrol grubundaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında HbA1c’nin ilk ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli fark gözlemlenirken ($p < 0.05$); son ölçümleri açısından önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunun ve kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinin ilk ve son ölçümleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). İlk ve son ölçümler, gruplar arasında değerlendirildiğinde de istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Hem çalışma hem de kontrol grubunda serum albumin düzeylerindeki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$), her iki grubun ilk ve son ölçüm ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında da önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki bireylein serum toplam protein düzeylerinin ortalaması ilk ölçümde 7.1 ± 0.20 g/dL, son ölçümde ise 7.0 ± 0.58 g/dL olarak belirlenmiştir ($p > 0.05$). İlk ve son ölçümler gruplar arasında değerlendirildiğinde de istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri

Biyokimyasal Parametreler	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p ²	p ³
	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹		
Açlık Glukozu (mg/dL)	93.0±12.50	92.1±10.93	0.676	87.0±3.00	87.0±3.56	0.921	0.144	0.168
Açlık İnsülini (IU/mL)	9.4±6.16	9.2±7.51	0.966	8.4±3.96	8.5±5.05	0.750	0.659	0.798
HbA1c (%)	5.4±0.40	5.3±0.37	0.284	5.1±0.14	5.1±0.11	0.659	0.016*	0.790
HOMA-IR	2.3±1.91	2.0±1.50	0.709	1.8±0.90	1.8±1.90	0.805	0.441	0.682
Serum Albumin (g/dL)	4.1±0.06	4.3±0.17	0.058	4.2±0.13	4.2±0.13	0.136	0.554	0.789
Toplam Protein (g/dL)	7.1±0.20	7.0±0.58	0.769	7.1±0.24	7.0±0.32	0.605	0.927	0.964

*p<0.05

p¹: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testi

p²: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

p³: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

Prolaktinoma hastalığının rutininde incelenen karaciğer enzimlerinin, serum prolaktin, kortizol, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 hormonlarının değerleri Tablo 4.4.1’de gösterilmiştir. Çalışma grubunun ilk ölçümdeki serum AST düzey ortalaması 16.5 ± 3.32 U/L iken, son ölçümdeki 12.5 ± 3.24 U/L olarak saptanmış ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise ilk ölçüm ortalaması 18.8 ± 3.51 U/L iken, son ölçüm ortalaması 17.7 ± 4.36 U/L olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunun ve kontrol grubunun ilk ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu iki gruptaki son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında ise, aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grupta da serum ALT düzeylerindeki değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). İlk ve son ölçüm ortalamaları, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.1).

Çalışma grubunun serum prolaktin düzey ortalaması başlangıçta 45.1 ± 31.63 ng/dL olarak saptanırken, üç ayın sonunda 12.6 ± 8.19 ng/dL’ye düşmüştür. Çalışma grubundaki tüm hastalar için serum prolaktin hormon düzeylerindeki değişim Şekil 4.1’de verilmiştir. Kontrol grubunda ise ilk ölçüm ortalaması 42.3 ± 17.83 ng/dL iken son ölçüm 22.9 ± 11.68 ng/dL olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki tüm hastalar için serum prolaktin hormon düzeylerindeki değişim Şekil 4.2’de verilmiştir. Her iki gruptaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki ilk ölçümler karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), üçüncü ayın sonunda serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma grubunun serum kortizol düzeyleri ortalaması 11.4 ± 5.03 μ g/dL’den 8.3 ± 5.34 μ g/dL’ye düşmüş ancak bu düşüş istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Buna benzer olarak kontrol grubundaki fark da istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler değerlendirildiğinde de istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.1).

Diyet uygulayan bireylerin serum TSH düzeylerinin ortalaması 2.0 ± 0.70 μ IU/L’den 1.5 ± 0.62 μ IU/L’ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli

bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arası serum TSH düzeylerinin ilk ve son ölçüm ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki grupta da üç aylık ölçümler arasında serum serbest T4 düzey ortalamalarındaki değişim incelenmiş ve istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.1).

Çalışmaya katılan bireylerin serum leptin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma grubunun çalışma başlangıcındaki serum leptin ortalaması 16.1 ± 8.86 ng/dL iken, üçüncü ayın sonunda yapılan ölçümde 9.7 ± 5.79 ng/dL olarak bulunmuştur. Diyet yapan bireylerin serum leptin düzey ortalamalarındaki bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun ilk ölçülen serum leptin düzey ortalaması 15.0 ± 8.49 ng/dL iken, son ölçüm 12.2 ± 6.21 ng/dL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda gözlemlenen bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçümlerin önemlilik testi yapıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri (devamı)

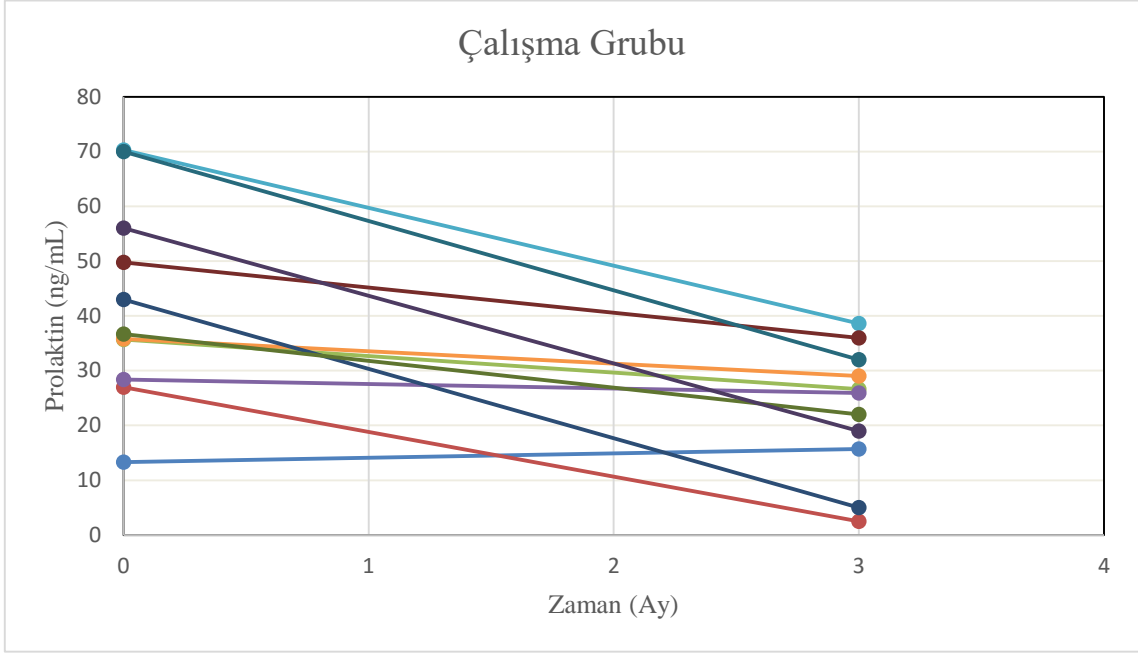
Biyokimyasal Parametreler	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p ²	p ³
	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹		
AST (U/L)	16.5±3.32	12.5±3.24	0.015*	18.8±3.51	17.7±4.36	0.528	0.135	0.005*
ALT (U/L)	14.0±5.34	13.0±3.83	0.604	18.9±11.92	17.7±8.08	0.749	0.227	0.100
Prolaktin (ng/dL)	45.1±31.63	12.6±8.19	0.006*	42.3±17.83	22.9±11.68	0.002*	0.800	0.027*
Kortizol (µg/dL)	11.4±5.03	8.3±5.34	0.098	9.2±2.51	8.6±2.67	0.527	0.209	0.869
TSH (µIU/L)	2.0±0.70	1.5±0.62	0.005*	1.6±0.51	1.4±0.49	0.563	0.149	0.718
Serbest T4 (ng/dL)	1.1±0.17	1.1±0.22	0.557	1.1±0.22	1.1±0.23	0.745	0.967	0.898
Leptin (ng/dL)	16.1±8.86	9.7±5.79	0.001*	15.0±8.49	12.2±6.21	0.065	0.768	0.343

*p<0.05

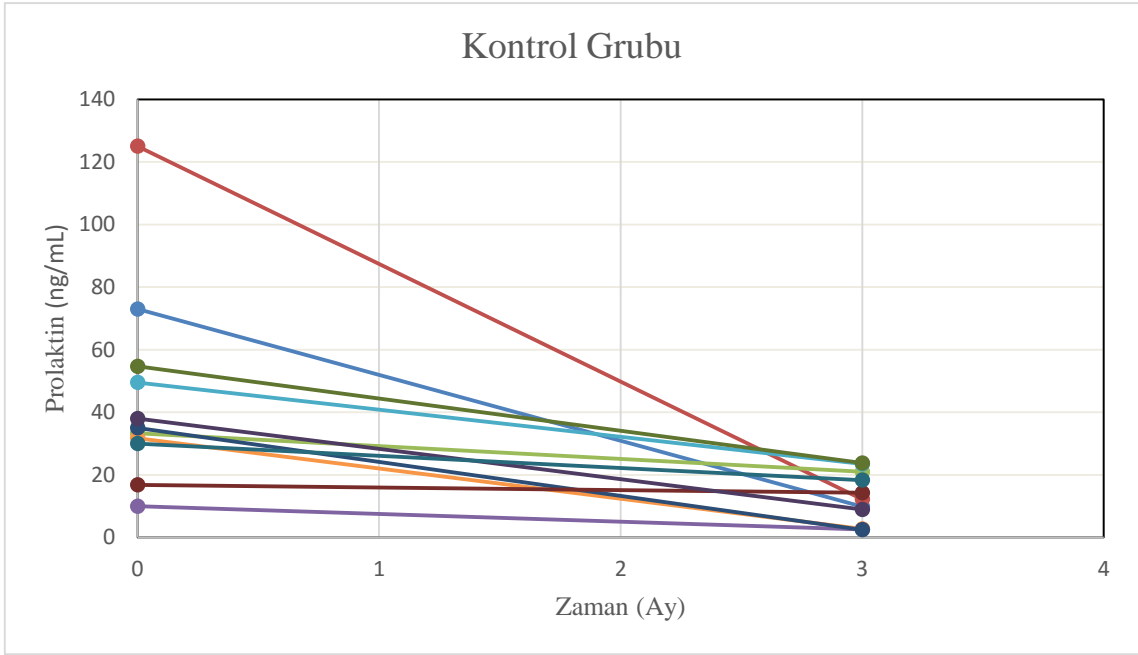
p¹: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testi

p²: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

p³: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi



Şekil 4.1. Çalışma grubundaki hastaların serum prolaktin düzeylerindeki değişim



Şekil 4.2. Kontrol grubundaki hastaların serum prolaktin düzeylerindeki değişim

Tablo 4.4.2’te çalışma grubunun ve kontrol grubunun serum lipid düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Çalışma grubundaki bireylerin serum trigliserit düzeylerinin ortalaması 123.1±50.10 mg/dL’den 95.1±42.45 mg/dL’ye düşmüş, bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçümleri karşılaştırıldığında, aralarındaki fark önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubunun serum toplam kolesterol ortalaması 202.4±38.52 mg/dL’den 168.5±38.81 mg/dL’ye düşmüş ve bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun ilk ölçüm ortalaması 205.7±37.93 mg/dL iken, son ölçüm ortalaması 176.3±23.96 mg/dL olarak belirlenmiş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçümleri karşılaştırıldığında, aralarındaki fark önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubunun LDL-kolesterol ortalaması ise 135.9±36.53 mg/dL’den 115.8±31.69 mg/dL’ye düşmüştür ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum LDL-kolesterol ortalaması 137.0±30.42 mg/dL’den 124.9±18.36 mg/dL’ye düşmüştür ($p>0.05$). İlk ve son ölçümler açısından gruplar arasında fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubunda ölçülen serum HDL-kolesterol düzey ortalaması 41.9±3.41 mg/dL iken, son ölçüm ortalaması 33.7±12.85 mg/dL olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzey ortalaması 45.0±7.18 mg/dL’den 28.0±10.69 mg/dL’ye düşmüş ve fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubundaki bireylerin serum VLDL-kolesterol düzey ortalamasındaki azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubundaki ölçümler arasındaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arasındaki ilk ve son ölçüm ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2. Çalışma grubu ve kontrol grubunun serum lipidleri ile ilgili parametrelerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri

Serum Lipidleri	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p ²	p ³
	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹	İlk Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	Son Ölçüm $\bar{X} \pm SS$	p ¹		
Trigliserit (mg/dL)	123.1±50.10	95.1±42.45	0.030*	117.8±34.71	115.3±35.33	0.919	0.773	0.198
Toplam Kolesterol (mg/dL)	202.4±38.52	168.5±38.81	0.004*	205.7±37.93	176.3±23.96	0.005*	0.842	0.577
LDL-kolesterol (mg/dL)	135.9±36.53	115.8±31.69	0.067	137.0±30.42	124.9±18.36	0.128	0.935	0.420
HDL-kolesterol (mg/dL)	41.9±3.41	33.7±12.85	0.086	45.0±7.18	28.0±10.69	0.002*	0.200	0.269
VLDL-kolesterol (mg/dL)	24.6±10.02	19.0±8.49	0.030*	23.5±6.94	22.4±7.06	0.919	0.773	0.198

*p<0.05

p¹: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testi

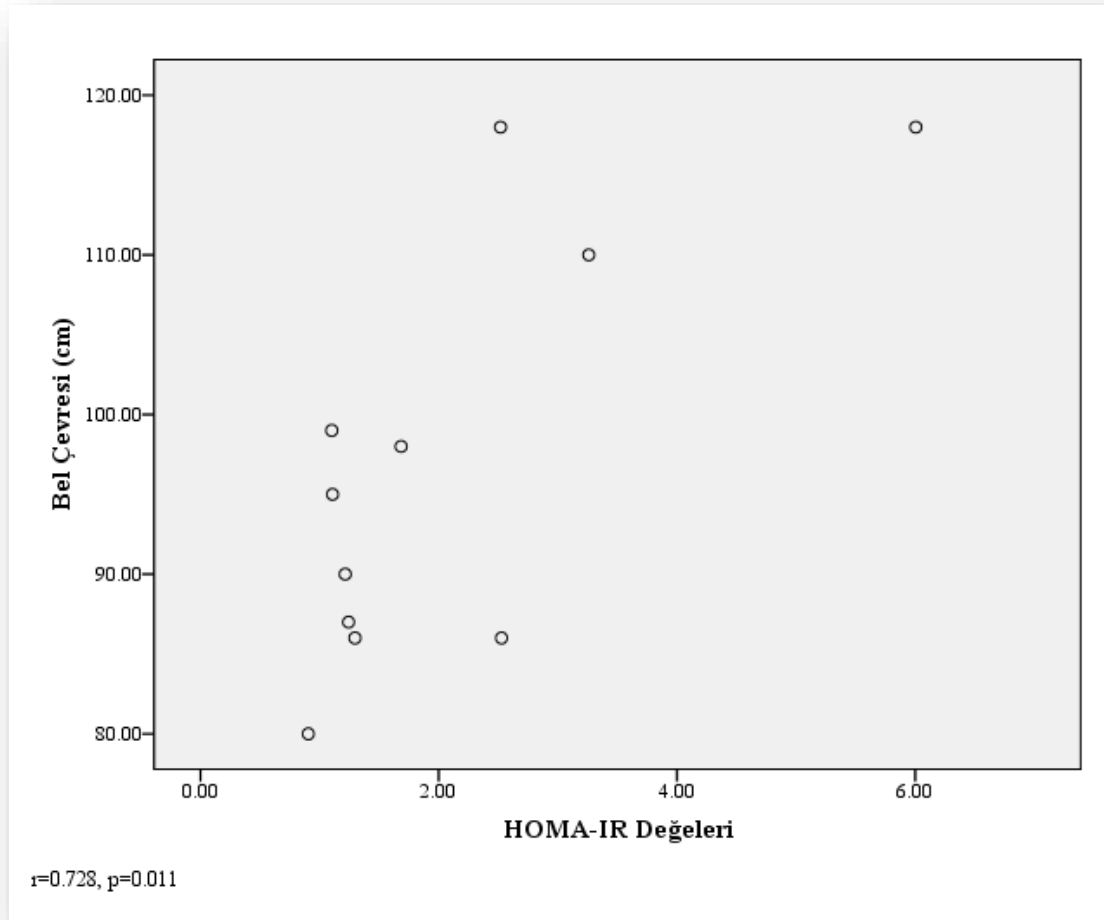
p²: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

p³: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi

4.5. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Analizleri ile İlgili İlişkiler

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin son ölçülen antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.5.1 ve Tablo 4.5.2’de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki bireylerin antropometrik ölçümlerinin ve vücut analizinin serum leptin, prolaktin, kortizol, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR arasındaki ilişkileri Tablo 4.5.1’de verilmiştir. Vücut ağırlığı ile serum leptin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut ağırlığı ile serum prolaktin ve kortizol düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). BKİ ile serum prolaktin ve kortizol düzeyleri arasında negatif ve istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki gözlemlenmiştir ($p>0.05$). Bel çevresi ile serum prolaktin, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel çevresi ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.728$, $p= 0.011$) (Şekil 4.3). Bel çevresi ile serum leptin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel/kalça oranı ile serum prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum leptin ve kortizol düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel/boy oranı ile serum prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel/boy oranı ile serum leptin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1).



Şekil 4.3. Çalışma grubundaki bireylerin HOMA-IR değerleri ile bel çevresi ölçümlerinin ilişki grafiği

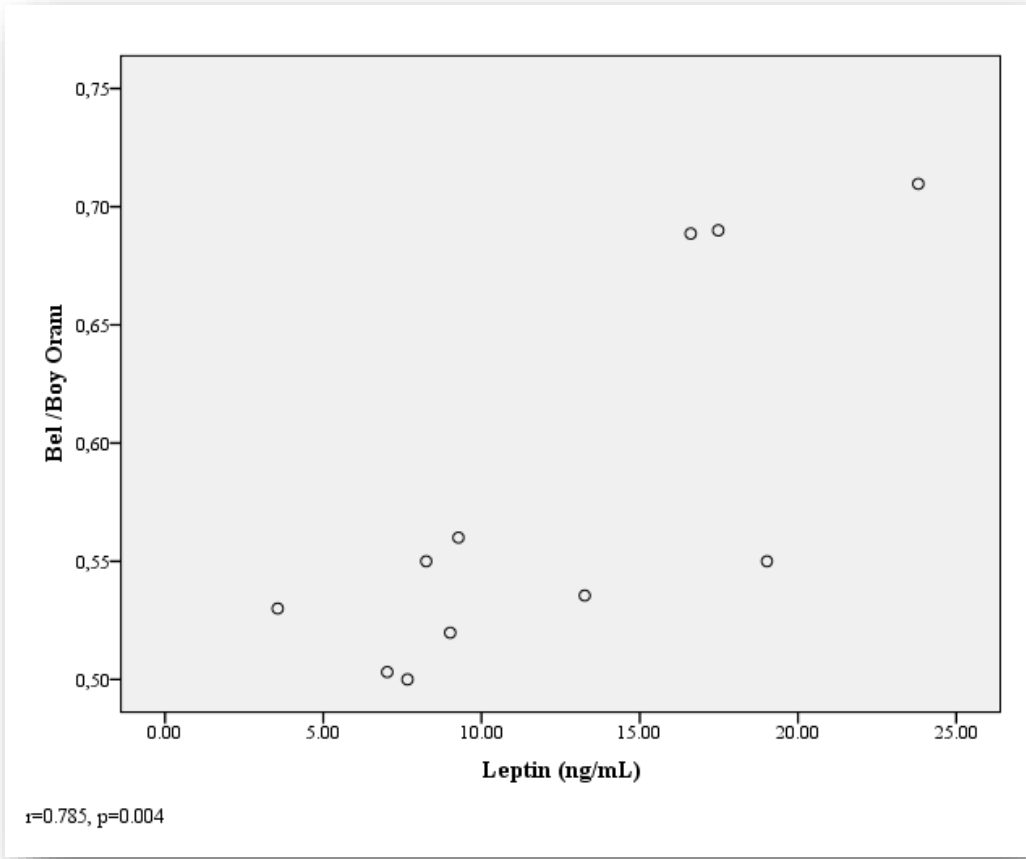
Vücut yağ yüzdesi ile serum leptin, prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü; serum kortizol düzeyleri ile ise negatif yönlü bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut yağ kütlesi ile serum leptin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin ve kortizol düzeyleri ile ise negatif yönde bir ilişki saptanmış ve istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Yağsız doku kütlesi ile serum leptin, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki gözlemlenmiş ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1).

Tablo 4.5.1. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Vücut	r	0.267	-0.103	-0.357	0.328	0.064	0.595
Ağırlığı (kg)	p	0.427	0.762	0.282	0.324	0.852	0.098
BKİ	r	0.274	-0.117	-0.386	0.503	0.005	0.563
kg/m ²	p	0.415	0.732	0.241	0.115	0.989	0.072
Bel Çevresi (cm)	r	-0.012	0.003	-0.387	0.430	0.384	0.728
	p	0.972	0.994	0.240	0.187	0.243	0.011*
Bel/Kalça	r	-0.173	0.566	-0.255	0.475	0.471	0.202
	p	0.610	0.070	0.449	0.139	0.144	0.551
Bel/Boy	r	-0.044	0.079	-0.414	0.376	0.515	0.524
	p	0.898	0.818	0.205	0.254	0.079	0.098
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	r	0.401	0.026	-0.507	0.557	0.073	0.453
	p	0.222	0.940	0.111	0.075	0.830	0.162
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	r	0.344	-0.051	-0.460	0.513	0.035	0.529
	p	0.301	0.881	0.154	0.107	0.920	0.094
Yağsız Doku Kütlesi (kg)	r	0.056	-0.156	-0.072	-0.080	0.092	0.515
	p	0.869	0.646	0.833	0.815	0.788	0.105

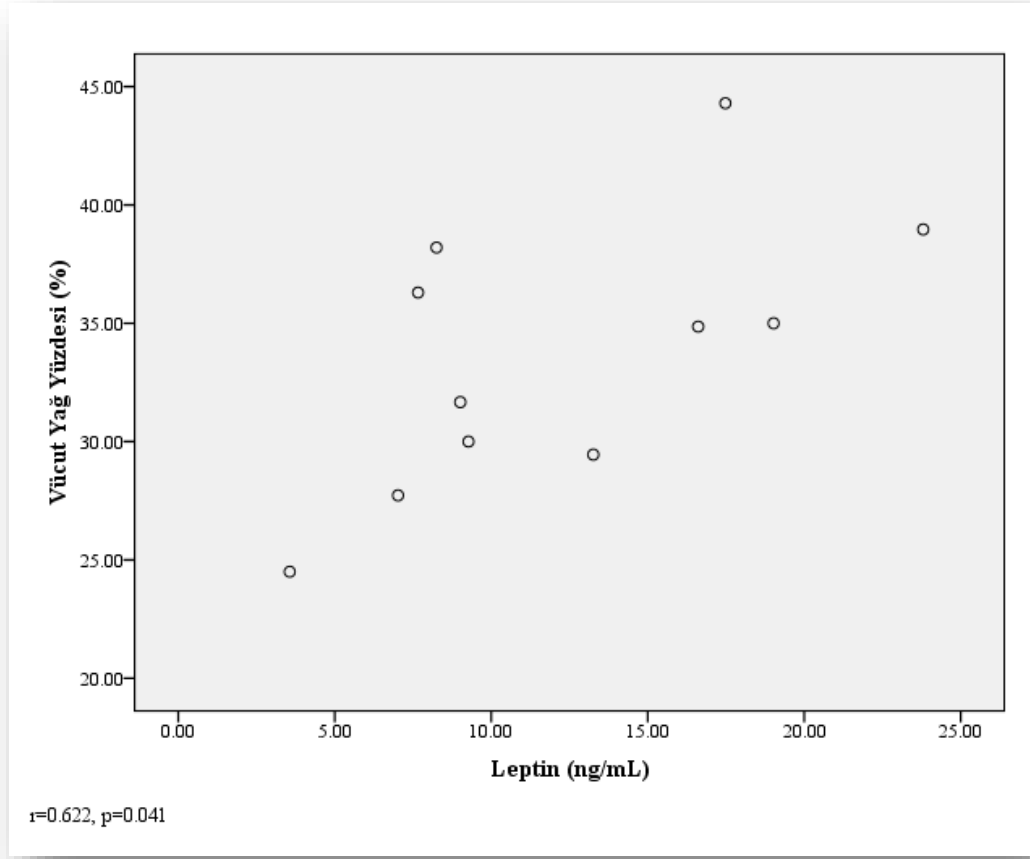
*p<0.05

Kontrol grubundaki bireylerin antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum leptin, prolaktin, kortizol, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.5.2’de verilmiştir. Vücut ağırlığı ile serum leptin ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri ile ise negatif yönde bir ilişki belirlenmiş ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). BKİ ile serum leptin ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuş ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak, BKİ ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.761$, $p= 0.007$). BKİ ile serum prolaktin, kortizol ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki belirlenmiştir ($p>0.05$). Bel çevresi ile serum leptin düzeyleri ($r=0.695$, $p= 0.018$) ve HOMA-IR değerleri ($r= 0.854$, $p= 0.001$) arasında pozitif yönlü ve önemli ilişki görülmüştür. Bel çevresi, serum TSH düzeyleri ile pozitif; serum prolaktin, kortizol ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki göstermiş ancak istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel/kalça oranı ile serum leptin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü; serum prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında da negatif yönlü bir ilişki saptanmış ancak istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bel/boy oranı ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($r= 0.785$, $p= 0.004$) (Şekil 4.4). Bel/boy oranı ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur ($r=0.893$, $p=0.000$). Bel/boy oranı ile serum kortizol ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönlü; serum prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında ise negatif yönlü bir ilişki saptanmış ancak bu istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.2).



Şekil 4.4. Kontrol grubundaki bireylerin bel boy oranları ve serum leptin düzeylerinin ilişki grafiği

Kontrol grubunun vücut yağ yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.633$, $p=0.037$) (Şekil 4.5). Ayrıca vücut yağ yüzdesi ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($r=0.622$, $p=0.041$). Vücut yağ yüzdesi ile serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde, ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$). Vücut yağ kütlesi ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut yağ kütlesi ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif ve önemli bir ilişki bulunmuştur ($r=0.654$, $p=0.029$). Vücut yağ kütlesi ile serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Yağsız doku kütlesi ile serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.2).



Şekil 4.5. Kontrol grubundaki bireylerin vücut yağ yüzdeleri ve serum leptin düzeylerinin ilişki grafiği

Tablo 4.5.2. Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Vücut	r	0.416	-0.364	-0.246	-0.237	-0.241	0.595
Ağırlığı (kg)	p	0.203	0,272	0.548	0.483	0.475	0.053
BKİ	r	0.601	-0.439	-0.147	0.068	-0.118	0.761
kg/m²	p	0.050	0.177	0.666	0.842	0.731	0.007*
Bel Çevresi	r	0.695	-0.223	-0.315	0.196	-0.357	0.854
(cm)	p	0.018*	0.509	0.345	0.565	0.281	0.001*
Bel/Kalça	r	0.251	-0.066	0.070	0.425	-0.489	0.353
	p	0.456	0.847	0.837	0.193	0.127	0.287
Bel/Boy	r	0.785	-0.248	0.204	0.413	-0.251	0.893
	p	0.004**	0.462	0.548	0.206	0.456	0.000**
Vücut Yağ	r	0.633	-0.176	-0.187	-0.172	-0.175	0.622
Yüzdesi (%)	p	0.037*	0.604	0.582	0.613	0.607	0.041*
Vücut Yağ	r	0.507	-0.345	-0.234	-0.174	-0.217	0.654
Kütlesi (kg)	p	0.111	0.299	0.489	0.609	0.522	0.029*
Yağsız Doku	r	0.237	-0.361	-0.243	-0.313	-0.258	0.444
Kütlesi	p	0.483	0.276	0.471	0.348	0.444	0.166

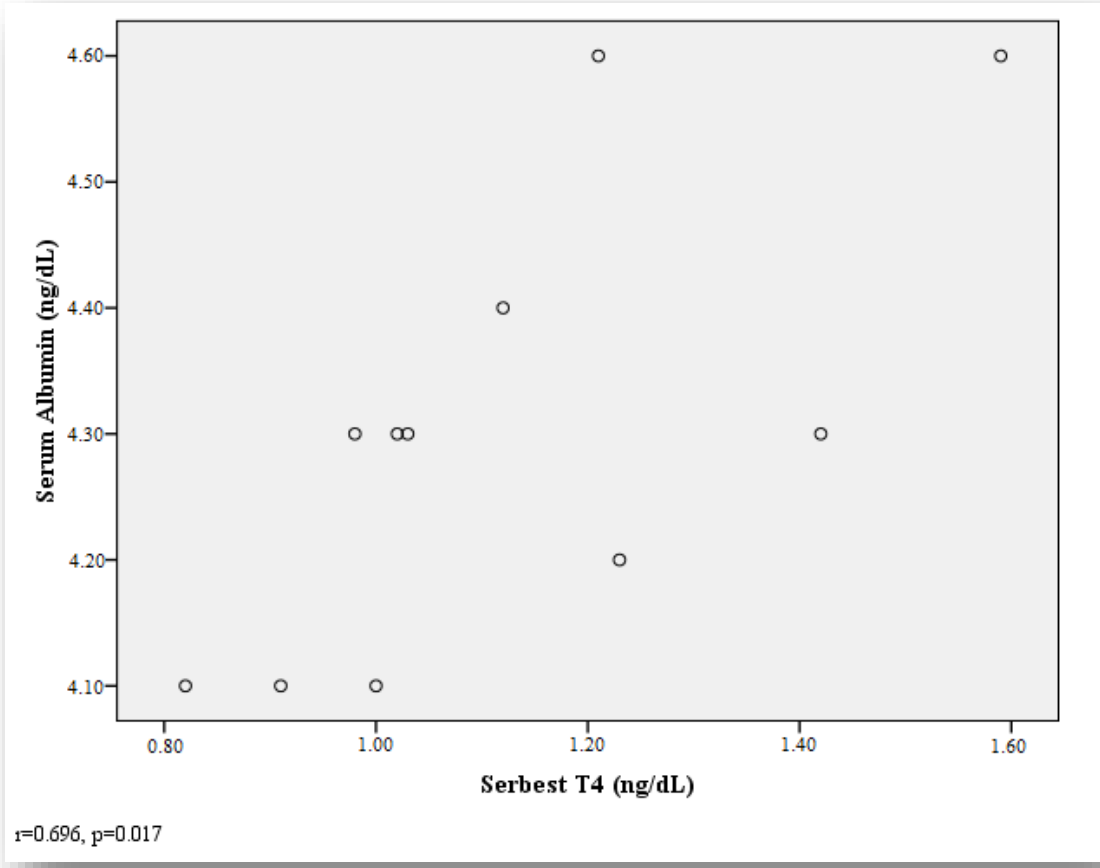
*p<0.05

**p<0.001

4.6. Biyokimyasal Değerler ile İlgili İlişkiler

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin son ölçülen biyokimyasal değerleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.6.1, Tablo 4.6.2, Tablo 4.6.3 ve Tablo 4.6.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6.1'de çalışma grubunun serum leptin, prolaktin, kortizol, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile son ölçülen açlık glukoz, açlık insülin, HbA1c, toplam protein ve serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiler verilmiştir. Çalışma grubunda serum açlık glukoz düzeyi ile leptin ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile de negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum açlık insülin düzeyi ile serum leptin, prolaktin, kortizol, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanırken, HOMA-IR değerleri ile arasındaki ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.983$, $p= 0.000$). HbA1c ile serum leptin, prolaktin, kortizol ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif; serum TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum toplam protein ile serum leptin, kortizol düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif yönde; serum prolaktin, TSH ve serbest T4 düzeyleri ile ise pozitif yönde ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum albumin ile serbest T4 düzeyi arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($r= 0.696$, $p= 0.017$) (Şekil 4.6). Serum leptin ile prolaktin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde, serbest T4 düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu parametreler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum prolaktin düzeyleri ile serum leptin, TSH, kortizol, serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 4.6.1).



Şekil 4.6. Çalışma grubunun serum albumin düzeyleri ile serum serbest T4 düzeylerinin ilişki grafiği

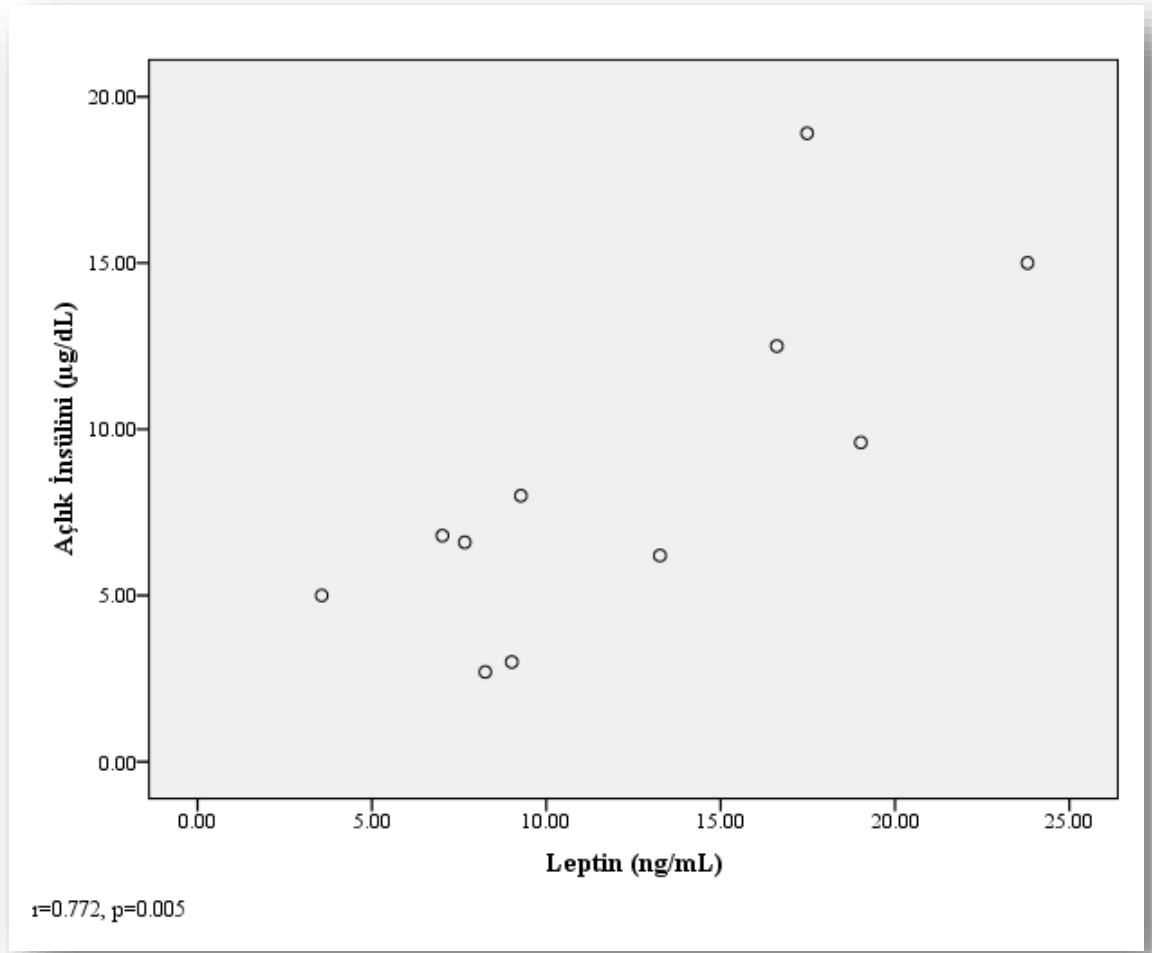
Tablo 4.6.1. Çalışma grubunun biyokimyasal değerleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

Biyokimyasal Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Açlık Glukozu (mg/dL)	r	0.269	-0.098	-0.285	0.281	-0.065	-0.018
	p	0.425	0.775	0.396	0.403	0.850	0.958
Açlık İnsülini (µg/dL)	r	0.051	0.154	0.065	0.038	0.562	0.983
	p	0.882	0.652	0.848	0.911	0.072	0.000**
HbA1c (%)	r	-0.320	-0.022	-0.522	0.498	-0.007	0.129
	p	0.337	0.950	0.100	0.119	0.984	0.704
Toplam Protein (g/dL)	r	-0.054	0.397	-0.313	0.422	0.433	-0.019
	p	0.875	0.226	0.349	0.196	0.183	0.957
Serum Albumin (g/dL)	r	-0.205	0.230	0.158	-0.145	0.696	0.297
	p	0.545	0.496	0.643	0.670	0.017*	0.375
Leptin (ng/mL)	r	1	0.538	0.167	0.345	-0.006	0.119
	p		0.088	0.624	0.298	0.985	0.727
Prolaktin (ng/mL)	r	0.538	1	0.059	0.374	0.375	0.148
	p	0.088		0.863	0.258	0.256	0.664

*p<0.05

**p<0.001

Kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametreler ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.6.2’de verilmiştir. Serum açlık glukoz düzeyleri ile serum leptin, prolaktin, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmış, sadece serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunmuştur ($r= 0.628$, $p= 0.038$). Serum açlık insülin düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde ve önemli bir ilişki bulunmuştur ($r= 0.772$, $p= 0.005$) (Şekil 4.7). Serum açlık insülini düzeyleri ile serum prolaktin, kortizol, serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde; serum TSH düzeyleri ile pozitif yönde ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum açlık insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($r=0.996$, $p=0.000$). HbA1c değerleri ile serum leptin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif; serum prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum toplam protein düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($r= 0.693$, $p=0.018$). Serum albumin ile serum leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında ise negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ile serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde; serum kortizol, TSH, prolaktin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu parametrelerle olan ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun serum prolaktin düzeyleri ile serum leptin, TSH, kortizol ve HOMA-IR arasında negatif, serbest T4 düzeyleri ile pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.2).



Şekil 4.7. Kontrol grubundaki bireylerin serum açlık insülin düzeyleri ve leptin düzeylerinin ilişki grafiği

Tablo 4.6.2. Kontrol grubunun biyokimyasal değerleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

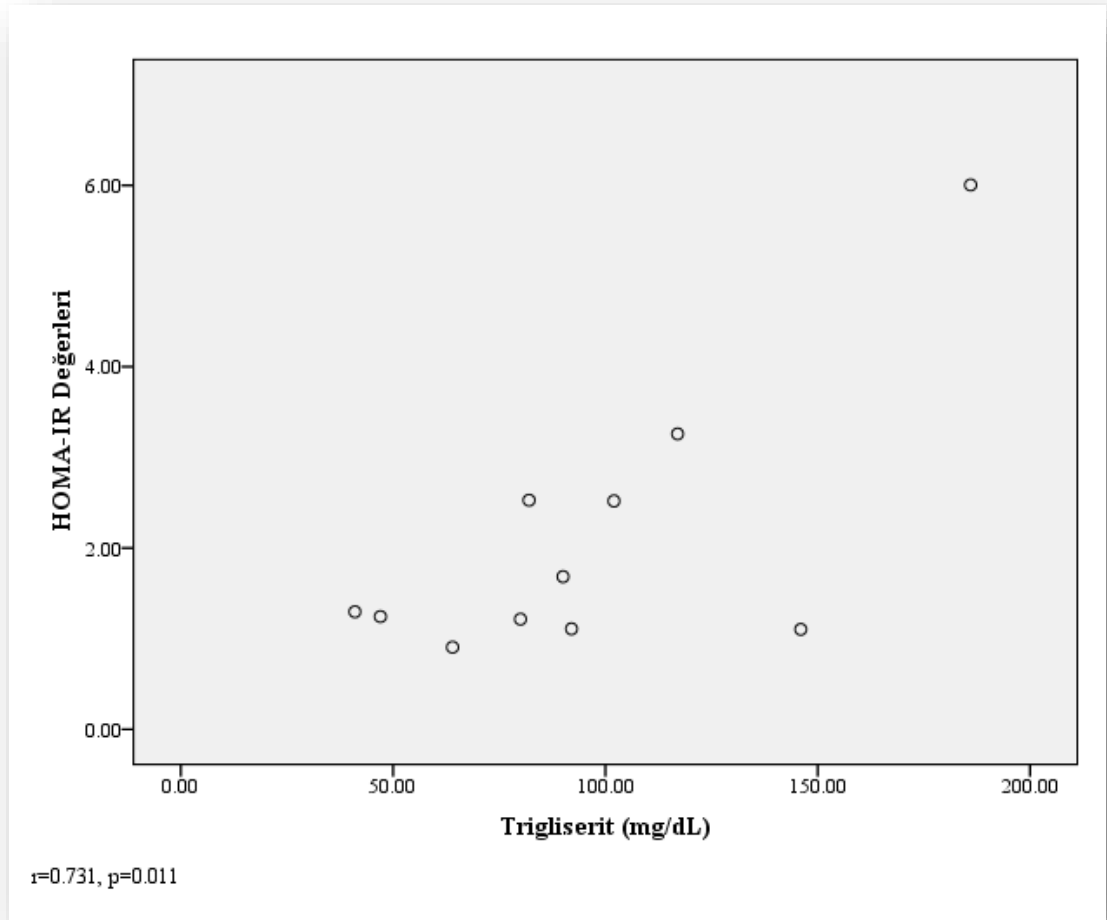
Biyokimyasal Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Açlık Glukozu (mg/dL)	r	0.035	0.425	-0.092	0.628	-0.142	0.127
	p	0.919	0.193	0.788	0.038*	0.678	0.710
Açlık İnsülini (µg/dL)	r	0.772	-0.406	-0.461	0.169	-0.184	0.996
	p	0.005**	0.216	0.153	0.619	0.589	0.000**
HbA1c (%)	r	0.482	-0.252	0.378	0.471	-0.583	0.398
	p	0.133	0.455	0.251	0.144	0.244	0.226
Toplam Protein(g/dL)	r	0.545	-0.206	-0.429	0.263	-0.025	0.693
	p	0.083	0.543	0.706	0.435	0.942	0.018*
Serum Albumin (g/dL)	r	0.254	-0.184	-0.084	-0.480	-0.233	0.110
	p	0.451	0.588	0.806	0.135	0.491	0.747
Leptin (ng/mL)	r	1	-0.268	-0.079	0.017	-0.125	0.777
	p		0.426	0.817	0.961	0.715	0.005
Prolaktin (ng/mL)	r	-0.268	1	-0,246	-0.051	0.594	-0.365
	p	0.426		0.466	0.881	0.054	0.270

*p<0.05

**p<0.001

Tablo 4.6.3'te çalışma grubunun serum lipidleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Serum toplam kolesterol düzeyleri ile serum leptin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde; serum prolaktin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile pozitif yönde ilişki saptanmış ve istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum LDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif; serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri ile pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$). Serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde; serum kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli olmayan ilişkiler saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.3).

Serum trigliserit düzeyleri ile serum leptin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde; serum prolaktin, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli olmayan ilişkiler saptanmıştır ($p>0.05$). Serum trigliserit düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.731$, $p=0.011$) (Şekil 4.8). Serum ALT ve serum AST düzeyleri ile serum prolaktin, TSH, serbest T4, kortizol, leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.3).



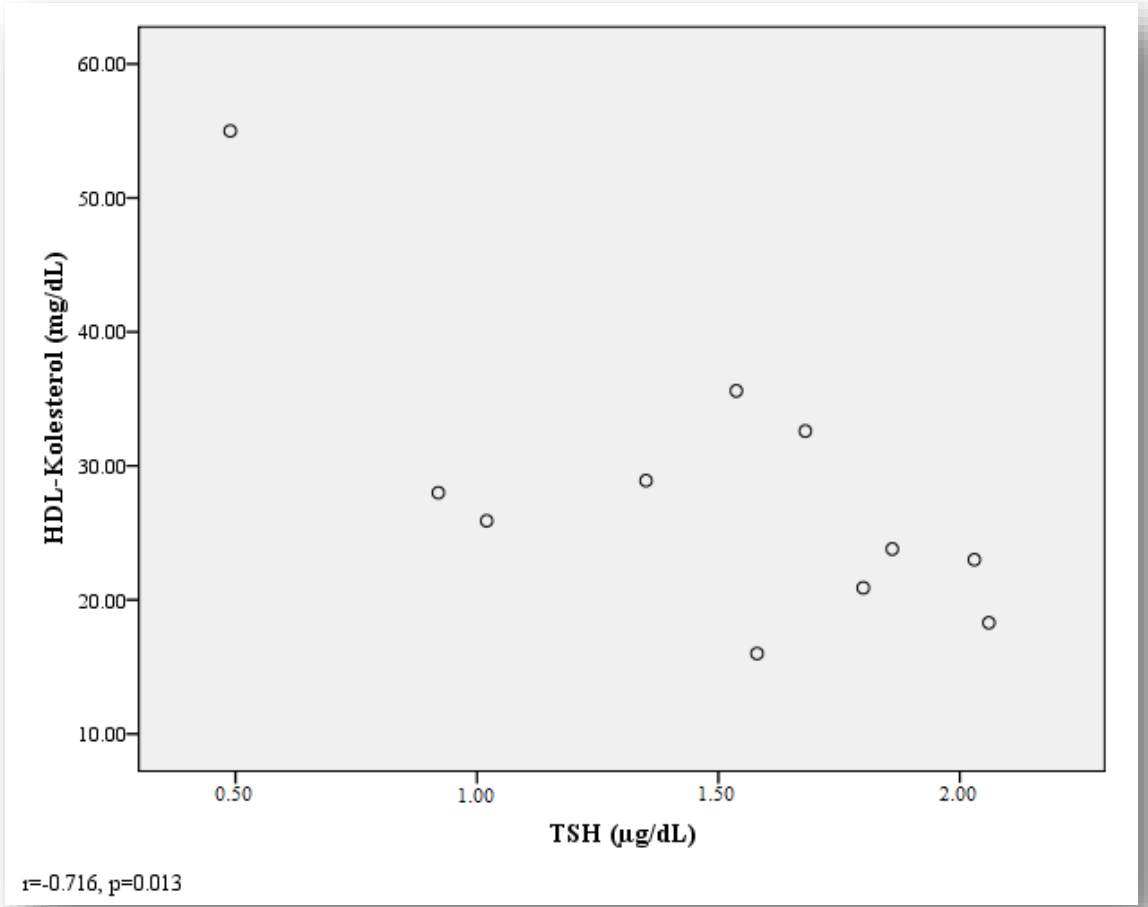
Şekil 4.8. Çalışma grubundaki bireylerin HOMA-IR değerleri ve serum trigliserit düzeylerinin ilişki grafiği

Tablo 4.6.3. Çalışma grubunun serum lipidleri ve karaciğer enzimleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

Biyokimyasal Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Toplam Kolesterol (mg/dL)	r	-0.275	0.104	0.402	0.536	-0.199	0.174
	p	0.413	0.761	0.221	0.090	0.557	0.609
LDL Kolesterol (mg/dL)	r	-0.249	0.276	0.260	0.545	-0.280	-0.103
	p	0.461	0.411	0.440	0.083	0.404	0.762
HDL Kolesterol (mg/dL)	r	-0.064	-0.444	0.574	0.208	-0.235	0.297
	p	0.852	0.172	0.065	0.539	0.488	0.375
Trigliserit (mg/dL)	r	-0.232	0.115	-0.004	0.098	0.491	0.731
	p	0.493	0.736	0.991	0.774	0.125	0.011*
ALT (IU)	r	-0.165	0.561	-0.103	0.157	0.467	0.237
	p	0.628	0.073	0.763	0.646	0.148	0.483
AST (IU)	r	-0.179	0.267	0.086	0.059	0.204	-0.251
	p	0.598	0.426	0.801	0.864	0.548	0.456

*p<0.05

Kontrol grubundaki bireylerin serum lipidleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.6.4'de verilmiştir. Serum toplam kolesterol, serum LDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, prolaktin, serbest T4, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum TSH düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= -0.716$, $p= 0.013$) (şekil 4.9). Ayrıca serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında da negatif yönde; serum prolaktin düzeyleri ile pozitif yönde ilişkiler saptanmış ve istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum trigliserit düzeyleri ile serum leptin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif; serum prolaktin ve TSH düzeyleri arasında negatif yönde ilişkiler saptanmış ve istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ($p>0.05$). Hem serum ALT hem de serum AST düzeyleri ile serum TSH, leptin, prolaktin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.4).



Şekil 4.9. Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzeyleri ve TSH düzeylerinin ilişki grafiği

Tablo 4.6.4. Kontrol grubunun serum lipidleri ve karaciğer enzimleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki

Biyokimyasal Parametreler		Leptin (ng/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	TSH (µg/dL)	Serbest T4 (ng/dL)	HOMA-IR
Toplam Kolesterol (mg/dL)	r	0.230	0.232	-0.297	-0.325	0.100	0.133
	p	0.496	0.492	0.376	0.329	0.769	0.697
LDL Kolesterol (mg/dL)	r	0.161	0.278	-0.418	0.000	0.067	0.251
	p	0.637	0.408	0.201	0.999	0.845	0.457
HDL Kolesterol (mg/dL)	r	-0.053	0.049	-0.177	-0.716	-0.126	-0.205
	p	0.876	0.887	0.604	0.013*	0.712	0.546
Trigliserit (mg/dL)	r	0.443	-0.009	0.347	-0.020	0.356	0.109
	p	0.172	0.980	0.296	0.954	0.282	0.751
ALT (IU)	r	0.067	0.241	0.266	-0.082	0.126	-0.121
	p	0.845	0.476	0.429	0.810	0.711	0.722
AST (IU)	r	-0.111	0.313	0.144	-0.389	0.024	-0.327
	p	0.746	0.348	0.674	0.237	0.944	0.326

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Prolaktinoma prolaktin hormonu salgılayan bir hipofiz bezi adenomudur. Salgılanan prolaktin miktarı tümörün büyüklüğü ile ilişkilidir. Hiperprolaktinemiye sadece tümör sekresyonu neden olmaz. Bunun birçok fizyolojik ve patolojik sebebi vardır. Bunlardan gebelik, laktasyon, stres, ilaç kullanımı, dopamin üretiminin bozulması başlıcalarıdır (86). Prolaktin hormonunun fazla salınmasının vücut üzerinde çeşitli metabolik etkileri mevcuttur. İnsülin sekresyonu, adipokin salınımı, bağışıklık sistemi, besin alımı ve vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Hiperprolaktinoma; insülin direncine, hiperinsülinemiye, endotel disfonksiyona, kardiyovasküler hastalıklara ve metabolik sendroma neden olmaktadır (87). Bu çalışmada da dopamin tedavisinin yanında zayıflama diyeti uygulanarak metabolik profili iyileştirme amaçlanmıştır.

5.1. Genel Özellikler

Prolaktinomalar; hipofizin en sık görülen sekretuar hipofiz adenomlarıdır ve 20 ile 50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir (88). Çin’de yapılan bir çalışmada, 2005-2007 arasında hipofiz bezi tümörü tanısı alan bireyler saptanmış ve bunların %53.2’sinin kadın olduğu belirlenmiştir (89). Bu sonuca benzer olarak bu araştırmanın örnekleminin tamamını kadınlar oluşturmuştur ve yaş ortalaması 32.7 ± 10.21 yıl olarak saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada prolaktinomanın nedeni ile hiperprolaktinemi görülen ve görülmeyen hastalarda beslenme durumu incelenmiş ve metabolik değerlendirme yapılmıştır. Çalışma örneklemini; normal prolaktin düzeyine sahip prolaktinomalı bireyler, hiperprolaktinemi gözlenen prolaktinomalı bireyler ve prolaktinoma tanısı almamış veya bozulmuş prolaktin düzeyleri olmayan bireylerden oluşan kontrol grubu oluşturmuştur. Bu bireylerden normal prolaktin düzeylerine sahip olanların %20’sinin, hiperprolaktinematik bireylerin %17.4’ünün ve kontrol grubunun ise %7.1’inin alkol tükettiği saptanmıştır (90).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)'nın sonuçlarına göre; Türkiye genelinde alkollü içecek tüketiminin kadınlarda, 19-30 yaş grubunda ortalama 4.79 mL/gün, 31-50 yaş grubunda ise 1.5 mL/gün olduğu saptanmıştır (50). Bu çalışmada ise çalışmaya katılan bireylerden 3'ü (%13.6) düzenli olarak alkol tükettiğini belirtirken, 5'i (%22.8) bazen alkol tükettiğini belirtmiştir. Alkol tükettiğini bildiren bireylerin günlük alkol tüketim ortalaması 22.9 ± 22.91 mL olarak saptanmıştır (Tablo 4.1.2). Bireylerin alkol tüketim ortalaması Türkiye geneli ortalamasının üzerinde çıkmıştır.

Freitas ve arkadaşlarının (90) yaptıkları çalışmada, normal prolaktin düzeylerine sahip olanların %10'u, hiperprolaktinematik bireylerin %8.7'si ve kontrol grubunun ise %14'ü sigara içmektedir. Yapılan bu çalışmada, bireylerin %36.4'ünün sigara içtiği belirlenmiştir. Sigara alışkanlığı olan prolaktinomalı bireyler, ortalama 15.6 ± 11.62 yıldır sigara içtiğini bildirmişlerdir. Bu bireylerin günde ortalama 11.6 ± 6.71 adet sigara içtiği saptanmıştır (Tablo 4.1.2).

Yapılan bir çalışmada, normal prolaktin düzeylerine sahip olanların %20'sinin, hiperprolaktinematik bireylerin %13'ünün ve kontrol grubunun ise %17.9'unun fiziksel aktivite yaptığı bildirilmiştir (90). Yapılan bu çalışmada ise katılan bireylerden sadece 2'sinin haftada 150 dakika düzenli fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır (Tablo 4.1.2).

5.2. Hastalığa İlişkin Özellikler

Prolaktinomaların %90'ından fazlası mikroadenomdur (18). Bu çalışmaya katılan, hem çalışma grubunu hem de kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler mikroprolaktinoma tanısı almıştır.

Genellikle gebelik ve laktasyon dışı süt üretimi olarak tanımlanan galaktore sıklıkla amonereye eşlik etmekte ve bu duruma genellikle hiperprolaktinemi neden olmaktadır (91). Yapılan bir çalışmada, hiperprolaktinemili kadınların %15-30'unda amonere veya oligomenore görülürken yaklaşık %30'unda galaktore veya infertilite ve %75'inde hem amonere hem de galaktore görülmüştür (92). Bu çalışmada ise

araştırmaya katılan bireylerin %90'ında adet düzensizliği ve %45'inde galaktore semptomları gözlenmiştir (Tablo 4.1.2).

5.3. Beslenme Alışkanlıkları

Prolaktin besin alımını oreksijenik yollarla arttırmaktadır. Laktasyon sırasında prolaktin artışına bağlı olarak besin alımının artması nöropeptid-Y aktivasyonu ile ilişkilidir (28). Fakat prolaktin ile vücut yağ kütlesi, vücut ağırlığı ve iştah artışı arasındaki ilişkinin moleküler temeli henüz ortaya net olarak açıklanmamıştır (93). Bununla beraber prolaktinomalı bireylerin beslenme alışkanlıklarını ve beslenme durumlarını saptamaya yönelik literatürdeki araştırmalar da yetersizdir.

TBSA 2010 çalışmasının sonuçlarına göre, günde üç ana öğün tüketenlerin oranı, kentte erkeklerde %65.5, kadınlarda %62.8, toplamda ise %64.2, olarak bulunmuştur. Günde 2 öğün tüketenlerin oranı kentte erkeklerde %28.4, kadınlarda %29.3, toplamda ise %28.8 olarak saptanmıştır (50). Bu araştırmada günlük iki ana öğün tüketen bireyler 8 (%36.4) kişi iken, 3 ana öğün tüketen birey sayısı TBSA sonuçları ile benzer (%63.6) bulunmuştur (Tablo 4.2.1).

TBSA 2010 çalışmasına göre, Türkiye genelinde erkeklerin %15.8'i, kadınların %12.5'i, toplamda %14.2'sinin sabah kahvaltısını atladıkları saptanmıştır. Öğle yemeğini atlayanların sıklığı ülke genelinde erkeklerde %14.5, kadınlarda %21.4 ve toplamda %17.8 olarak saptanmıştır. Akşam yemeğini atlayanların oranı ülke genelinde erkeklerde %4.5, kadınlarda %5.7 ve toplamda %5.1 olarak saptanmıştır. Türkiye geneline bakıldığında, araştırmaya katılan bireylerden kahvaltı öğününü atlayanlardan %17.4'ü, öğle yemeğini atlayanlardan %8.7'si ve akşam yemeğini atlayanlardan %7.9'u zaman yetersizliğini öğün atlama sebebi olarak göstermiştir (50).

Bu araştırmaya katılan bireylerin 8'i (%36.4) öğün atlamaktadır. Bu bireylerden 2'si (%9.1) kahvaltı öğününü, 5'i (%62.5) öğle öğününü, 1'i (%4.5) ise akşam öğününü atladığını bildirmiştir. Bireylerin 6'sı (%75) zaman yetersizliğinden,

1'er (%12,5) kişi de üşendiği ve unuttuğu için öğün atladıklarını belirtmiştir. (Tablo 4.2.1).

Freitas ve arkadaşlarının (90) yaptıkları çalışma literatürdeki prolaktinomali bireylerin beslenme durumlarını bildiren sayılı çalışmalardan biridir. Yaptıkları bu çalışmada hiperprolaktinemi olan prolaktinomali bireylerin %60'ı gündüz, %26.1'i gece ara öğün tüketmektedir. Kontrol grubunda ise gündüz ara öğün tüketenlerin oranı %57.1 iken gece ara öğün tüketenler %21.4'tür (90). Bu çalışmada ise araştırmaya katılan bireylerden bir ara öğün tüketen kişi sayısı 6 (%31.6), iki ara öğün tüketen kişi sayısı 6 (%31.6), üç ara öğün tüketen kişi sayısı 5 (%26.2), dört ve beş ara öğün tüketen kişi sayısı 1 (%5.3) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2.1).

Yine aynı çalışmada normal prolaktin düzeylerine sahip olan bireylerin enerji tüketim ortalamaları 1609.5 ± 568.0 kkal, hiperprolaktinematik bireylerin ortalaması 1504.5 ± 447.7 kkal ve kontrol grubunun ise 1478.0 ± 408.4 kkal olarak saptanmıştır. Bu üç grubun enerjinin karbondihattan gelen yüzdeleri sırasıyla $\%50.4 \pm 9.0$, $\%57.2 \pm 7.6$ ve $\%52.2 \pm 11.5$; proteinden gelen yüzdeleri sırasıyla $\%17.0 \pm 4.6$, $\%7.4 \pm 5.0$ ve $\%20.1 \pm 4.8$; yağdan gelen yüzdeleri ise $\%32.5 \pm 7.9$, $\%25.2 \pm 6.8$ ve $\%27.5 \pm 10.6$ olarak belirlenmiştir (90). Bu çalışmada ise; bireylerin günlük enerji tüketim ortalamaları 1807.7 ± 214.11 kkal olarak belirlenmiştir. Bireylerin makro besin öğeleri tüketimleri incelendiğinde; ortalama günlük karbonhidrat, protein ve yağ tüketimleri sırasıyla 196.0 ± 37.18 g, 57.9 ± 17.14 g, 86.9 ± 28.28 g olarak saptanmıştır. Toplam enerjinin karbondihattan gelen yüzdesi $\%44.9 \pm 10.58$, proteinden gelen yüzdesi $\%13.0 \pm 3.61$ ve yağdan gelen yüzdesi $\%42.0 \pm 10.75$ olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.2).

Freitas ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada, hiperprolaktinemi olan prolaktinomali bireylerin doymuş yağ alım ortalaması $\%8.5 \pm 2.7$, tekli doymamış yağ asidi alım ortalaması $\%8.0 \pm 4.1$ ve çoklu doymamış yağ alım ortalaması $\%5.1 \pm 3.0$ olarak saptanmıştır. Bireylerin diyetle kolesterol alım ortalaması ise 165.7 ± 86.0 mg ve posa alım ortalaması da 18.1 ± 11.4 g olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ise, enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen yüzdesinin $\%28.9 \pm 14.63$, çoklu doymamış yağ asidi yüzdesinin $\%19.4 \pm 6.52$, tekli doymamış yağ asit yüzdesinin $\%33.4 \pm 18.73$

olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin günlük ortalama kolesterol alım ortalaması 159.8 ± 103.18 mg ve posa ortalaması 20.2 ± 3.15 g olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.2).

5.4. Antropometrik lmler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, serum prolaktin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Uzun dönemdeki hiperprolaktinemi, vücut ağırlığının artışı ile ilişkilendirilmektedir. Sebebi ne olursa olsun prolaktin hormonunun yükselmesi vücut ağırlığını arttırmakta ve serum PRL düzeyinin normalleşmesi ile vücut ağırlığı düzelmektedir (35). Hiperprolaktinemi; beyaz adipoz dokuda lipogenezi stimüle eder, lipolizi ve dopaminerjik tonu azaltır, sirkadyen nöroendokrin aktiviteleri bozar, hipotiroidizme veya gonadal hormonlardaki farklılaşmaya neden olur. Bu nedenle serum prolaktin düzeyinin artışı ağırlık kazanımı ile ilişkilendirilir (39).

Yapılan retrospektif bir çalışmada, BKİ sınıflandırması kullanılarak prolaktinomalı bireyler değerlendirildiğinde, makroprolaktinomalı bireylerin BKİ ortalaması 30.3 ± 7.6 kg/m², mikroprolaktinomalı bireylerin BKİ ortalaması 27.6 ± 5.6 kg/m² olarak belirlenmiştir. Mikroprolaktinomalı hastaların %60'ı hafif şişman ve obez bulunmuştur (94). Yapılan bir başka çalışmada, hiperprolaktinemisi olan prolaktinomalı bireylerde vücut ağırlığı ortalaması 89.4 ± 19.1 kg, BKİ ortalaması 35.0 ± 7.0 kg/m² iken, bu değerler sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda sırası ile 87.8 ± 16.1 kg ve 34.3 ± 5.7 kg/m² olarak saptanmıştır. Bel/kalça oranı ise vaka grubunda 0.95 ± 0.06 iken, kontrol grubunda 0.94 ± 0.09 olarak bulunmuştur (90). Bu çalışmada ise, çalışma grubundaki bireylerin vücut ağırlıkları ortalamaları çalışmanın başlangıcında 85.5 ± 17.34 kg iken, zayıflama diyeti aldıktan sonraki 3. ayda yapılan ölçümde 78.0 ± 15.94 kg olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalamaları ilk ölçümde 76.4 ± 16.22 kg iken, son ölçümde 77.0 ± 16.03 kg olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). Çalışmanın başlangıcında çalışma grubunun BKİ ortalaması 31.7 ± 5.88 kg/m² iken, kontrol grubundaki 28.4 ± 5.05 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Üç ay sonunda çalışma grubunun BKİ ortalaması istatistiksel açıdan önemli bir azalma göstermiştir ($p < 0.05$). Kontrol grubunun son BKİ değeri ise

28.5±5.00 kg/m² olarak saptanmıştır (p>0.05). Çalışma ve kontrol grubunun ilk bel/kalça oranı ortalamaları, Freitas ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışma verilerinden daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.3.1).

Farklı etnik gruplarla yapılan meta-analiz çalışmasında, bel/boy oranının bel çevresi ve BKİ'ye göre diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda her iki cinsiyet için de daha iyi bir risk faktörü göstergesi olduğu kabul edilmiştir (95). Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, teşhis edilmemiş Tip 2 diyabet ve bozulmuş serum açlık glukozu düzeyi ile bel/boy oranı veya bel çevresi arasındaki ilişki; BKİ veya bel/kalça oranı arasındaki ilişkiden daha güçlü olarak bulunmuştur (96). Prolaktinomali erkek hastalarda yapılan bir çalışmada yeni tanı almış hastaların bel/boy ortalaması 0.6±0.5, dopamin agonisti tedavisi alanların ise 0.5±0.1 olarak bulunmuş ancak istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Bel/boy oranındaki bu azalma, yeni tanı almış prolaktinomali hastaların vücut yağ kütlelerinin daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (97). Bu çalışmada ise, benzer olarak her iki grupta da bel/boy oranlarındaki değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır (p>0.05). Her iki grupta da ağırlık kaybının gözlemlenmesi nedeni ile önemli bir fark görülmediği düşünülmektedir. Kontrol grubundaki serum leptin düzeyleri ile bel/boy oranı arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.5.2).

Prolaktinomali ve sağlıklı obez olmayan bireylerle yapılan bir çalışmada, her iki grupta da vücut yağ yüzdesi benzer çıkmıştır (98). Prolaktin reseptörü olmayan ratlarda yapılan bir başka çalışmada, 16 haftanın sonunda ratların vücut ağırlıklarında azalma gözlemlenmiştir. Bu azalmanın dişi ratlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Dişi ratların abdominal yağ kütlesi %49 azalmıştır. Plazma leptin düzeyleri dişi ratlarda azalmış fakat erkeklerde değişmemiştir. Abdominal yağdaki bu azalma adipozitlerde laktojen aktivasyonunun gerçekleşmemesi ile ilişkilendirilmiştir (99). Yapılan bu araştırmada, çalışma grubunun yağ yüzdesindeki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuş (p<0.05), kontrol grubunda ise istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlemlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 4.3.2). Kontrol grubunun son ölçülen yağ yüzdesi ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır (r=0.633, p=0.037). Bu sonuçlar yağ dokusunun

toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında doğru bir orantı olduğunu açıklamaktadır. Çünkü leptin metabolizmada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artışa sebep olmaktadır (100).

BKİ ile serum prolaktin düzeyleri arasında hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda negatif ve istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki gözlemlenmiştir ($p>0.05$). BKİ ile HOMA-IR değerleri arasında ise çalışma grubunda pozitif ve istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanırken ($p>0.05$), kontrol grubunda bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grubunda bel çevresi ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r=0.728$, $p=0.011$) (Tablo 4.5.1 ve Tablo 4.5.2). Bel çevresi ve abdominal yağlanma Tip 2 diyabet oluşumu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (101). Prolaktinin hem glukoz metabolizması üzerinden direk etkisi hem de adipoz doku üzerine dolaylı etkisi nedeni ile prolaktinomalı bireyler diyabet hastalığı riski taşımaktadır. Serum prolaktin düzeyleri ve HbA1c değerleri arasında ise her iki grupta da negatif yönde ve önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1 ve Tablo 4.6.2). Bu sonucun ise çalışmanın örneklem sayısının yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.5. Biyokimyasal Bulgular

5.5.1. Glukoz metabolizması ve prolaktinoma

Hiperprolaktinoma, karbonhidrat metabolizması bozukluklarına neden olmaktadır (102). Hiperprolaktinematik durum endotel disfonksiyon ve insülin hassasiyeti ile ilişkilendirilmektedir (103). Yapılan bir çalışmada, hiperprolaktinomanın glukoz metabolizmasına etkileri incelenmiştir. Tıbbi tedavi alan bireylerin HOMA-IR değerleri düşerken, glukoz ve insülin düzeyleri açısından önemli bir fark bulunmamıştır (102).

Normoglisemik obez hastalarda, insülin duyarlılığı ile serum prolaktin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, serum prolaktin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında ($r=-0.25$, $p=0.27$) herhangi bir ilişki olmadığı

saptanmış; serum prolaktin düzeyleri ile BKİ arasında ise pozitif yönde önemli bir ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). Bir çalışmada, obez ve morbid obez hastalarda, serum prolaktin düzeylerinde önemli derecede bir artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum prolaktin düzeyleri ile özellikle β -hücre indeksi ve BKİ arasında önemli derecede bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Fakat HOMA-IR değerleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır (93).

Bu çalışmada, zayıflama diyeti uygulayan bireylerin serum açlık glukoz ortalaması çalışmanın başlangıcında 93.0 ± 12.50 mg/dL iken, üç aylık diyet tedavisi sonunda 92.1 ± 10.93 mg/dL'ye düşmüş ancak bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubunun ve kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinin ilk ve son ölçümleri arasında da istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İlk ve son ölçümler, gruplar arasında değerlendirildiğinde de istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışma grubunun glukoz metabolizmasında önemli bir değişim görülmemesinin nedeni denek sayısı ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.4.1).

Akut miyokard infarktüsü ve Tip 2 diyabeti olan bireylerde prolaktin ve kardiyovasküler hastalık riski ilişkisini belirlemek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. En yüksek prolaktin düzey ortalaması hem diyabeti hem de akut miyokard infarktüsü olan bireylerin oluşturduğu grupta bulunmuştur. Serum LDL- kolesterol ve trigliserit düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bu araştırma ile hiperprolaktineminin; aterosklerotik sürece, akut miyokard infarktüsü ve diyabete, kısaca ciddi makrovasküler komplikasyonlara neden olabileceği saptanmıştır (103).

Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, prolaktinin pankreatik beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine etkileri araştırılmıştır. Düşük doz verilen prolaktin, glukozun stimüle ettiği insülin salınımını artırırken hepatik glukoz çıkışını azaltmıştır. Yüksek doz verilen prolaktin ise hem hepatik hem de tüm vücudu etkileyen insülin direncini arttırmıştır. Düşük prolaktin düzeyleri farelerdeki insülin direncini iyileştirirken, yüksek dozdaki prolaktin düzeyleri insülin direncine neden olmaktadır (104). Diyabetik olmayan obez bireyler üzerinde yapılan çiftkör plasebo

kontrollü bir çalışmada, 16 hafta kabergolin (dopamin agonisti) tedavisi alan bireyler plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, prolaktin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Vücut ağırlıkları ve serum açlık kan glukoz düzeyleri benzer bulunurken, postprandial glukoz ve insülin düzeyleri tıbbi tedavi alan grupta azalmıştır (p=0.029). HOMA-IR değerleri plasebo grubunda %40 artarken, kabergolin tedavisi alan grupta %1.5 oranında artış göstermiştir (105).

Bu çalışmada, serum açlık glukoz düzeyi ile serum prolaktin düzeyi arasında çalışma grubunda negatif; kontrol grubunda ise pozitif yönde ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır (p>0.05). Serum açlık insülin düzeyi ile serum prolaktin arasında çalışma grubunda pozitif; kontrol grubunda ise negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (p>0.05). HbA1c değerleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında çalışma ve kontrol grubunda negatif yönde ancak istatistiksel açıdan önemsiz ilişki saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 4.6.1, Tablo 4.6.2). Hiperprolaktinemi glukoz metabolizmasında çeşitli bozukluklara yol açmakta prolaktinoma hastalarının diyabete yatkınlığını arttırmaktadır. Bu çalışma literatürden farklı olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar dopamin agonisti tedavisinin bir sonucu olarak düşünülmektedir.

5.5.2. Tiroid metabolizması ve prolaktinoma

Prolaktinin ön hipofiz bezinden salınımı, hipotalamusta oluşan dopamin tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşan dopamin, laktotrop hücrelerdeki dopamin reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve prolaktin düzeyini azaltır. Tiroid düzenleyici hormonun (TRH) doza bağımlı olarak prolaktin salınımını arttırdığı ve prolaktin salgılatıcı faktör (PRF) olarak rol oynadığı bilinmektedir. TRH dışında serotonin, vasopressin, vazoaktif intestinal peptit, oksitosin, prostoglandinler, kolesistokinin, opiatlar, östrojenler, histamin ve noradrenalin prolaktin salınımını uyarmaktadır. Hiperprolaktineminin en sık nedeni ön hipofiz tümörleri, özellikle de prolaktinomalardır (106) .

Tiroid hormonlarının önemli fonksiyonları metabolizmayı düzenlemek ve ısı regülasyonunu sağlamaktır. Tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler vücudun enerji dengesini etkiler (107). Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinde görülen endokrin

bozukluk olarak bilinen hiperprolaktinemi nedenleri arasında prolaktinomalar, ilaç kullanımı ve hipotiroidizm vardır. Prolaktin sekresyonu, prolaktin inhibitör faktör tarafından düzenlenir. Bunun yanında vazoaktif inhibitör peptid (VİP) ve TRH prolaktin salınımını arttırmaktadır. TRH ön hipofiz bezinden TSH salınımına neden olmaktadır (108). Bu çalışmaya katılan bireylerin 5'i hipotiroid hastasıdır ve bu hastalığın tedavisine yönelik ilaç kullanmaktadır.

Diyet uygulayan bireylerin serum TSH düzeylerinin ortalaması 2.0 ± 0.70 $\mu\text{IU/L}$ 'den 1.5 ± 0.62 $\mu\text{IU/L}$ 'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hipotiroidizm, metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle düşük TSH düzeyleri istenen metabolik profil ile ilişkilendirilmektedir (109). Çalışma grubundaki ağırlık kaybının, metabolik bozuklukları düzelterek TSH düzeylerinde azalma sağladığı düşünülmektedir. Fakat bununla beraber çalışma örnekleminde bulunan tiroid hastalarının, hastalıklarına yönelik ilaç kullanıyor olması parametreleri etkileyebilir.

Yapılan bir çalışmada, subklinik hipotiroidli, aşikar hipotiroidli ve sağlıklı bireylerden oluşan gruplar karşılaştırılmıştır. Serum serbest ve toplam triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) düzeyleri ortalamaları subklinik hipotiroidli hastaların oluşturduğu grupta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan önemli bir fark göstermezken en düşük prolaktin düzeyleri kontrol grubunda saptanmıştır. Aşikar hipotiroidli bireylerin serum serbest ve toplam T3, T4 ile prolaktin düzeylerinin ortalamaları istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (108).

Bu çalışmada her iki grupta da üç aylık ölçümler arasında serum serbest T4 düzey ortalamalarındaki değişim incelenmiş ve istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlemlenmemiştir ($p > 0.05$). Gruplar arası ilk ve son ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.1). Son alınan antropometrik ölçümler ile serum TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kadınlarda görülen yüksek prolaktin düzeyleri hipotiroidizm ve gonadal disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (110). Yapılan bir çalışmada, aşikar hipotiroidizm bireylerin % 36'sında, subklinik hipotiroidizimli bireylerin %22'sinde PRL düzeyleri yüksek bulunmuştur. L-thyroxine tedavisinden tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi ile PRL düzeyleri normale dönmüştür. Hipotiroidli bireylerde TSH ve PRL düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($r=0.208$, $p=0.003$) (111).

Meier ve arkadaşlarının (112) yaptıkları çalışmada, 66 subklinik hipotiroidizm hastasında hiperprolaktinemi prevalansı %19 olarak saptanmıştır. Hastalar plasebo ya da L- tiroksin tedavisi almışlar ve tıbbi tedavi alan grupta serum PRL düzeyleri normale dönmüştür. Yapılan bir başka çalışmada, infertil kadınların serum prolaktin ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönde ve güçlü bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (113). Bu araştırmada ise, çalışma grubundaki bireylerin serum prolaktin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ancak literatürün aksine istatistiksel açıdan önemsiz sonuç elde edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1, Tablo 4.6.2).

Klinik hipotiroidizmde lipid anormallikleri sıkça görülür ve bu anormalliklerin hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Subklinik hipotiroidideki dislipidemi ateroskleroz riskini artırmasından sorumlu gösterilmektedir (114). Bu çalışmada da benzer olarak kontrol grubunda serum TSH hormonu ile HDL-kolesterol arasında negatif bir ilişki saptanmış ve istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r=-0.205$, $p=0.013$) (Tablo 4.6.4). Prolaktinin tiroid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile çalışmamızdaki prolaktinomali bireylerin lipid profilinde bozukluklar saptanmıştır.

5.5.3. Lipid metabolizması ve prolaktinoma

Freitas ve arkadaşlarının (90) yaptıkları çalışmada, hiperprolaktinemisi olan prolaktinomali bireylerin serum toplam kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ortalamaları sırası ile 207.9 ± 41.4 mg/dL, 128.4 ± 40.3 mg/dL, 51.3 ± 17.1 mg/dL ve 142.4 ± 64.5 mg/dL olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol

grubunun değerleri ise sırası ile 187.0 ± 48.9 mg/dL, 110.9 ± 40.9 mg/dL, 46.6 ± 13.6 mg/dL ve 149.9 ± 64.6 mg/dL olarak saptanmıştır.

Bu çalışmaya katılan bireylerin serum kan lipidleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III NCEP) nerileriyle karşılaştırılmıştır (75). Serum trigliserit ve HDL-kolesterol düzeylerinin ilk ve son limleri, bu önerilere göre uygun referans aralığında olduğu saptanmıştır. Her iki grubun da serum LDL-kolesterol düzeylerinin ilk lim ortalamaları önerilen referans değerinin üzerinde bulunurken, üç ayın sonunda kabul edilebilir referans aralığına düştüğü saptanmıştır. Toplam kolesterol ise her iki grupta da çalışmanın başlangıcında, önerilen düzeyin üstünde bulunmuştur. Fakat son lim sonuçlarına göre iki grupta da azalma gözlenmiş, normal sınırlara düşmüştür (Tablo 4.4.2).

Çin'de yapılan bir kohort çalışmada, prolaktinomalı bireyler sağlıklı grup ile karşılaştırılmış, apoB/apoA-I oranı ile insülin direnci arasındaki ilişki araştırılmıştır. Serum prolaktin, trigliserit, apoB/apoA-I, açlık glukozu, açlık insülini düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Serum toplam kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu çalışmada prolaktinomalı bireylerde vücut ağırlığı artışı, bozulmuş lipid metabolizması ve apolipoproteinleri kapsayan metabolik profilin bozulduğu gösterilmiştir. Serum prolaktin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir (115).

Yapılan kontrollü klinik bir çalışmada, obez bireylerde başlangıç ağırlıklarının %5'inin azaltılmasının bu bireylerin lipid profilini iyileştirdiği ve vücutlarındaki inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (116). Bu çalışmada ise, çalışma grubundaki bireylerin başlangıç ağırlıklarının ortalama $\%8.7 \pm 3.06$ oranında azaldığı saptanmıştır.

Bu araştırmada, zayıflama diyeti uygulayan çalışma grubundaki bireylerin serum trigliserit, toplam kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ortalaması ilk ve son limler arasında azalma göstermiş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli

bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise serum toplam kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin iki ölçümleri arasındaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grubunun serum LDL-kolesterol ortalaması ise 135.9 ± 36.53 mg/dL'den 115.8 ± 31.69 mg/dL'ye; kontrol grubunda ise 137.0 ± 30.42 mg/dL'den 124.9 ± 18.36 mg/dL'ye düşmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.4.2). Üç ayın sonunda lipid profilindeki iyileşmenin vücut ağırlığındaki ve serum prolaktin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.5.4. Diğer biyokimyasal parametreler ve prolaktinoma

Karaciğer enzimlerinin yüksek düzeylerde olması mortalite, karaciğer hasarı ve/veya oksidatif stresin göstergesidir (117). Hiperprolaktinoma ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan kabergolinin (dopamin agonisti) karaciğer enzimleri, serum albümin ve toplam protein düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, serum AST ve ALT düzeyleri açısından fark gözlemlenmezken serum albümin ve toplam protein düzeylerinde; orta ve yüksek doz kabergolin tedavisi alan bireylerde istatistiksel açıdan önemli bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$) (118).

Bu çalışmadaki gruplarda serum albumin, toplam protein ve ALT düzeylerindeki ölçümler arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grubunun serum AST düzeylerindeki ilk ve son ölçüm ortalamalarında görülen azalma ve bu parametrenin son ölçümleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4.1). Gruplardaki ilişkiler incelendiğinde, çalışma grubunda serum albumin ile serbest T4 düzeyi arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($r= 0.696$, $p= 0.017$) (Tablo 4.6.1).

Kortizol ana endojen glikokortikoiddir. Adrenal kortekste üretilen ve buradan salgılanan bir steroid hormondur. Dolaşımdaki kortizol düzeyi; HPA aksı tarafından düzenlenir ve hastalık, depresyon, Cushing sendromu ve egzersiz durumunda fizyolojik olarak serumdaki düzeyi artar. Beslenme durumundaki değişiklikler kortizol hormonunun cevabını değiştirebilir. Kortizol hormonu stres hormonu olarak da bilinir. Çünkü bu hormon; proteoliz, glikojenoliz ve lipoliz gibi enerji kaynağının taşındığı durumlardan ve hücrel metabolizmadan etkilenmektedir. Ağır egzersiz

kortizol, ACTH ve katekolaminlerin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin) düzeylerini arttırmaktadır (119). Bu çalışmaya katılan bireylerden 2'si düzenli fiziksel aktivite yapmaktadır. Bu nedenle kortizol düzeylerindeki değişimin fiziksel aktivite kaynaklı olmadığı düşünülmektedir.

Pivonello ve arkadaşları (120), ACTH sekrete eden tümörlerde kabergolin (dopamin agonisti) tedavisinin etkinliğini incelemişlerdir. *In vivo* olarak yaptıkları klinik çalışmada, üç aylık bir tedaviden sonra hastaların %60'ında kortizol salınımının inhibe olduğunu %40'ında ise serum kortizol düzeyinin normale döndüğünü göstermişlerdir (120). Polikistik over sendromlu bireylerde serum prolaktin düzeylerinin kortizol düzeyleri ile pozitif yönde bir ilişkisi olduğu diğer bir çalışmada belirtilmiştir (121). Literatürde prolaktinoma ile ilgili yapılan çalışmalarda serum kortizol düzeyleri dışlama kriteri olarak kullanılmakta fakat serum kortizol düzeylerindeki değişim ile ilgili bilgi verilmemektedir (98,122). Bu çalışmada, her iki grubun serum kortizol düzeylerinin ölçümlerinde azalma gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4.1). Serum kortizol ile prolaktin düzeyleri arasındaki ise çalışma grubunda pozitif yönde ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1 ve Tablo 4.6.2).

5.6. Ağırlık Kaybı ve Prolaktinoma

Obezite görülme sıklığı, hipofiz bezi hastalıklarından Cushing's sendromu ve akromegaliye ek olarak hiperprolaktinemili hastalarda da yaygınlaşmaktadır. Dopamin, enerji harcamasını arttıran ve besin alımını azaltan bir nörotransmitter maddedir ve laktotrof hücre fonksiyonu dopamin D2 reseptörlerinden (D2R) etkilenmektedir. Prolaktinoma için kullanılan dopamin agonistleri tedavisi ağırlık kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca D2R mutasyonları da obezite ile ilişkili bulunmaktadır. Hipofiz bezi tümörleri ile BKİ ilişkisini araştıran bir çalışmada, makroprolaktinomalı bireylerin ACTH, BH ve mikroprolaktinomaya göre daha yüksek BKİ ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır (123). Yetişkinlerdeki hiperprolaktineminin yaygın görülen bir sonucu, vücut ağırlığındaki artıştır ve bu serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlar arasına düşmesi sonucunda ağırlık kaybı gerçekleşir (124).

Yapılan bir çalışmaya katılan bireylerin serum prolaktin düzeyleri karşılaştırıldığında, normal prolaktin düzeyine sahip bireylerin yüksek olanlara göre düşük vücut yağ kütlesine sahip olması, yeterli D2R'nin metabolik etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda kullanılan dopamin agonisti tedavisi prolaktin hormonunu normal sınırlara çekmesinin yanında vücut yağ ağırlığını ve metabolik sendrom ve komplikasyonlarının oluşum riskini azaltmaktadır (98).

Golda ve arkadaşları (125), yaptıkları deneysel çalışma sonucunda, obez ratlarda insülin reseptör kapasitesinin azaldığını ve obeziteye bağlı insülin direnci gelişiminde prolaktinin önemli bir role sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca ağırlık kaybı ve serum insülin düzeylerinin normale dönmesi koşullarında, bozulmuş olan prolaktin cevabının düzeldiğini bildirmişlerdir (126). Greenman ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada, ağırlık artışını prolaktinoma ile ilişkilendirmişlerdir. Prolaktinoma hastalarının %70'inde ağırlık kaybı ile beraber serum prolaktin düzeyleri azalmıştır.

Bu çalışmada ise literatüre benzer olarak, üç ayın sonunda tüm bireylerin serum prolaktin düzeyinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.4.1). Her iki grupta azalma görülmesi dopamin agonisti tedavisinin serum prolaktin düzeyleri üzerindeki etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Gruplar arasında ilk ve son ölçümlerin farklarına bakıldığında, ilk ölçümler açısından gruplar benzer çıkarken, son ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu saptanmıştır. Bu fark prolaktinomalı bireylerde tıbbi tedavinin yanında zayıflama diyeti uygulanmasının hafif şişman ve obez bireylerin serum prolaktin düzeyleri üzerinde olumlu bir etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Leptinin enerji dengesinin sağlanmasında önemli rolü vardır. Leptin reseptörlerinin birden fazla izoformu bulunur. Son yıllarda leptin ekspresyonunun hipofiz bezinin hem normal dokusunda hem de hipofiz bezi adenomlarında gerçekleştiği bildirilmiştir (128). Korbonitis ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada, leptinin, hipofiz bezinde sadece depolanmadığı, aynı zamanda bu organın

hücrelerinden salgılandığı ve diğer hipofiz bezi hormonlarının salınımını düzenlediği gösterilmiş bireylerin yarısında leptin salınımı saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, yüksek prolaktin düzeyine sahip bireyler, normal düzeydeki bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hiperprolaktinemili bireylerin kontrol grubuna göre daha yüksek leptin düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır ($p<0.05$). Bu grupta serum prolaktin ve leptin düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Çalışmaya göre prolaktinoma kaynaklı eş sekresyon ile serum leptin konsantrasyonlarının arttığı ve bunun prolaktinin periferaleylemlerden bağımsız olarak gerçekleştiği gösterilmiştir (130).

Bu çalışmada ise, serum prolaktin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş; literatürden farklı olarak hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1).

Hiperprolaktineminin vücut ağırlığına, insülin direncine, beta hücre fonksiyonuna, leptin ve adiponektin düzeylerine etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan bir çalışmada, 40 prolaktinomalı ya da idiopatik hiperprolaktinemili birey sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri hiperprolaktinematik bireylerde yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Serum prolaktin düzeyleri ile açlık glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Serum prolaktin düzeyleri ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, serum leptin ve adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişkili bulunmamıştır. Serum leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi arasında pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$) (131). Yapılan bir başka çalışmada, ratların adipoz dokularındaki prolaktinin, serum leptin mRNA düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Buna göre prolaktinin, adipoz dokudaki leptin sentezini ve sekresyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Laktojenik bir hormon olan prolaktinin, besin alımının düzenlenmesinde de rol oynadığı saptanmıştır (132).

Bu çalışmada benzer olarak, her iki grubun serum insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Serum prolaktin ile açlık glukoz düzeyleri arasında; çalışma grubunda negatif, kontrol grubunda ise pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$). Serum prolaktin ile leptin

düzeyleri arasında; çalışma grubunda pozitif, kontrol grubunda ise negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1 ve Tablo 4.6.2). Serum prolaktin düzeyleri ile bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında; her iki grupta da önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1 ve Tablo 4.5.2).

Bromokriptin (dopamin agonisti) tedavisinin leptin üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapılan çalışmaya, 20 prolaktinomali ve 20 normal prolaktin düzeylerine sahip sağlıklı kadın katılmıştır. Bromokriptin tedavisinin, serum prolaktin düzey ortalamalarını azaltırken leptin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavi sonrasında BKİ ve bel/kalça oranlarının azaldığı saptanmıştır. Prolaktinomali bireylerde serum leptin düzeyleri ile BKİ arasında negatif ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunmuştur. Fakat serum leptin ile prolaktin düzeyleri ve bel/kalça oranı arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre hiperprolaktineminin, ağırlık kazanımının değiştirilebilir bir nedeni olabildiğinden ve dopamin agonisti tedavisi süresince leptinin ağırlık kaybında önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuştur (133).

Colao ve arkadaşları (134), görme alanı bozuk olan 17 prolaktinoma hastasının 15'inde (%88) sadece kabergolin (dopamin agonisti) kullanılarak tam iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Mikroprolaktinomalarda %80 oranında, makroprolaktinomalarda ise %76.5 oranında serum prolaktin düzeyi kontrolü sağlandığı literatürde bildirilmiştir. Dopamin agonistlerinin kullanımı ile aynı zamanda tümör hacminde küçülme de sağlanmaktadır. Hiperprolaktinemisi olmayan bireylerde de bu ilaçlar iştah, enerji harcaması, lipid ve glukoz metabolizması üzerine etki etmektedir (135).

Dopamin agonisti tedavisi ile vücut ağırlığındaki azalma dopaminergic ton ile ilişkilendirilmektedir. Doknic ve arkadaşları (136) yaptıkları çalışmada, 23 prolaktinomali bireyde, 2 yıllık bromokriptin (dopamin agonisti) kullanımının, vücut ağırlığını azalttığını göstermişlerdir. Bununla beraber hem kadınlardaki hem de erkeklerdeki serum leptin düzeyleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 2 yılın sonunda istatistiksel açıdan önemli bir fark göstermemiştir.

Literatürde yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları değişiklikleri yaparak gerçekleştirilen ağırlık kaybının, prolaktinoma hastalığı üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada, dopamin agonistine ek olarak zayıflama diyeti uygulayan bireylerin oluşturduğu çalışma grubunda; serum leptin düzeylerinin ilk ve son ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.001$). Kontrol grubunda da azalma gözlenmiş fakat bu fark ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.1). Dopamin agonisti tedavisinin leptin düzeylerindeki azalma ile ilişkilendirilse de çalışma grubundaki bu azalmanın ağırlık kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Prolaktinoma tedavisinde kullanılan dopamin agonisti tedavisinin, vücut ağırlığı ile beraber metabolik parametreler üzerinde de etki gösterdiği bilinmektedir. Silva ve arkadaşlarının (54) yaptıkları çalışmada, tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların metabolik durumları belirlenmiştir. Altı aylık tedavi sürecinden sonra 22 prolaktinomalı hasta değerlendirilmiş; serum prolaktin düzeylerinin normale döndüğü saptanırken; BKİ, bel çevresi değerleri, serum HDL-kolesterol, serum açlık insülini ve serum leptin düzey ortalamaları açısından önemli bir fark görülmemiştir. HOMA-IR değerleri, serum açlık glukozu, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Prolaktinomalı bireylerde dopamin agonistlerinin etkilerini araştırmak amacı ile yapılan başka bir çalışmada, 2 aylık tedavi sonrasında hem kadınlarda hem de erkeklerde serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlar arasına geldiği saptanmıştır. Fakat kadınlarda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve yağsız doku kütlesi ağırlık ortalamaları açısından tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum LDL kolesterol ile prolaktin düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Serum LDL-kolesterol ve toplam kolesterol düzeylerinde, 2. ayın sonunda önemli bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavi öncesinde ve sonrasında HbA1c değerleri, serum açlık glukoz, insülin, leptin, TSH, serbest T4, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ortalamaları açısından önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (137).

Pala ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmada, prolaktinomalı bireylerdeki metabolik anomaliler saptanmış ve üç ve altı aylık tıbbi tedavi sonunda değişimler gözlenmiştir. Üç ayın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, serum prolaktin, LDL-kolesterol, trigliserit düzeyleri arasında önemli bir azalma görülürken BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, vücut yağı, serum açlık glukozu, toplam kolesterol düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Wing ve arkadaşlarının (138) yaptıkları çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerin vücut ağırlıklarındaki %5-10 luk kayıp glisemiyi, kan basıncını, trigliserid düzeylerini ve HDL-kolesterol düzeylerini iyileştirmiştir. Bu çalışmada da dopamin tedavisinin yanında zayıflama diyeti uygulanarak metabolik profili iyileştirme amaçlanmıştır. Çünkü dopamin agonisti tedavisinin vücut ağırlığı üzerine etkilerini görebilmek için uzun bir tedavi sürecine ihtiyaç duyulmaktadır (127,136). Bu çalışmada, tüm bireyler dopamin agonisti tedavisi almaktadır. Üç aylık takip sonunda; vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi değerleri açısından sadece çalışma grubundaki ölçümler arasındaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p=0.000$). Her iki gruptaki bel/kalça arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1). Bunun yanında çalışma grubundaki bireyler, vücut yağ ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve vücut suyu ağırlığındaki azalmalar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3.2). Her iki grupta da serum açlık glukoz, insülin, serum albümin, toplam protein, LDL-kolesterol düzeyleri, HOMA-IR ve HbA1c değerleri açısından ilk ve son ölçümler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Serum prolaktin ve toplam kolesterol düzeyleri ölçümleri arasındaki fark ise her iki grupta da istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4.1 ve Tablo 4.4.2).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmaya 22 prolaktinoma hastası katılmıştır. Bu hastaların tamamı mikroprolaktinomalıdır.
2. Çalışmaya katılan prolaktinomalı bireylerin 6'sının 18-27, 7'sinin 28-37, 7'sinin 38-47 yaş aralığında olduğu saptanırken, 48-57 ve 58-65 yaş aralığında da 1'er kişi olduğu gözlemlenmiştir.
3. Bireylerin yaş ortalaması 32.7 ± 10.21 yıl olarak saptanmıştır.
4. Çalışmaya katılan bireylerin 11'i bekar, 10'u evli ve 1'i boşanmıştır.
5. Çalışmanın örnekleminde; memurluk yapan ve serbest meslek ile uğraşan 6'şar kişi, ev hanımı 4 kişi, işçi ve akademisyen 2'şer kişi, emekli ve öğrenci 1'er kişi bulunmaktadır.
6. Çalışmaya katılan bireylerden 2'si ilkokul, 1'i lise ve 19'u lisans ve lisansüstü okul mezunu olduğu saptanmıştır.
7. Araştırmaya katılan bireylere alkol kullanma durumları sorulduğunda; bireylerden 3'ü (%13.6) düzenli olarak alkol tükettiğini, 5'i (%22.8) bazen alkol tükettiğini, 14'ü (%63.6) ise hiç alkol tüketmediğini ifade etmiştir.
8. Bireylerin günlük alkol tüketim ortalaması 22.9 ± 22.91 mL olarak saptanmıştır.
9. Çalışmaya katılan bireylere sigara kullanma durumları sorulduğunda; bireylerin 8'i (%36.4) sigara içtiğini, 14'ü (%63.6) de sigara içmediğini belirtmiştir.
10. Sigara alışkanlığı olan prolaktinomalı bireyler, ortalama 15.6 ± 11.62 yıldır sigara içtiklerini bildirmişlerdir. Bu bireylerin günde ortalama 11.6 ± 6.71 adet sigara içtiği saptanmıştır.
11. Çalışmaya katılan bireylerden 2'sinin düzenli fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır.

12. Araştırmaya katılan tüm bireyler mikroprolaktinoma tanısı almıştır.
13. Çalışmaya katılan bireylerden 20'sinde adet düzensizliği, 11'inde galaktore saptanmıştır.
14. Çalışmaya katılan bireylerin 5'inde tiroid hastalığı, 1'inde hepatit B, 1'inde kemik erimesi, 1'inde bel fıtığı, 1'inde demir eksikliği anemisi, 1'inde ailevi akdeniz ateşi ve 1'inde KOAH tanısı olduğu saptanmıştır.
15. Araştırmaya katılan bireylerin 2'sinin vitamin veya mineral desteği aldığı ve bu bireylerden birinin folat suplementi diğerinin ise demir preparatı kullandığı saptanmıştır.
16. Günlük iki ana öğün tüketen birey sayısı 8 iken, üç ana öğün tüketen birey sayısı 14 olarak saptanmıştır.
17. Çalışmaya katılan bireylerden bir ara öğün tüketen kişi sayısı 6, iki ara öğün tüketen kişi sayısı 6, üç ara öğün tüketen kişi sayısı 5 olarak belirlenmişken, birer kişinin 4 veya 5 ara öğün tükettiği saptanmıştır.
18. Çalışmaya katılan bireylere yemek yeme hızları sorulduğunda; 2 kişi yavaş, 8 kişi orta, 11 kişi hızlı, 1 kişi de çok hızlı yediğini bildirmiştir.
19. Çalışmaya katılan bireylerin tuz tüketimleri sorgulandığında; 12'sinin yemeklerini az tuzlu, 7'sinin tuzlu, 2'sinin çok tuzlu, 1'inin de tuzsuz tükettikleri saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden 4'ünün yemeklerine tuz eklediği saptanmıştır.
20. Çalışmaya katılan bireylerin günlük enerji tüketim ortalamaları 1807.7 ± 214.11 kkal olarak saptanmıştır.
21. Çalışmaya katılan bireylerin beslenme durumları saptandığında ortalama günlük karbonhidrat tüketimi 196.0 ± 37.18 g, protein tüketimi 57.9 ± 17.14 g, yağ tüketimi 86.9 ± 28.28 g olarak saptanmıştır. Toplam enerjinin karbonhidrattan gelen oranı $\%44.9 \pm 10.58$, proteinden gelen oranı $\%13.0 \pm 3.61$ ve yağdan gelen oranı $\%42.0 \pm 10.75$ olarak saptanmıştır.
22. Enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen oranının $\%28.9 \pm 14.63$, çoklu doymamış yağ asitlerinden gelen oranının $\%19.4 \pm 6.52$ ve tekli doymamış yağ asitlerinden gelen oranının $\%33.4 \pm 18.73$ olduğu saptanmıştır.
23. Çalışmaya katılan bireylerin günlük ortalama kolesterol tüketim ortalaması 159.8 ± 103.18 mg olarak belirlenmiştir.
24. Günlük tüketilen posa ortalaması 20.2 ± 3.15 g olarak saptanmıştır.

25. Çalışmaya katılan bireylerin A vitamini alım ortalaması 856.1 ± 448.14 $\mu\text{g}/\text{RE}$, E vitamini alım ortalaması 20.6 ± 13.87 mg olarak belirlenmiştir.
26. Araştırmaya katılan bireylerin B grubu vitaminleri incelendiğinde; tiamin, riboflavin, niasin, B₆ vitamini ve B₁₂ vitamini alım ortalamaları sırasıyla 0.7 ± 0.17 mg, 1.3 ± 0.55 mg, 12.0 ± 9.89 mg, 1.0 ± 0.33 mg ve 2.8 ± 2.06 mg olarak saptanmıştır.
27. C vitamini alım ortalaması ise 68.8 ± 46.06 mg olarak saptanmıştır.
28. Çalışmaya katılan bireylerin diyetle kalsiyum alım ortalamasının 732.7 ± 366.01 mg, potasyum alım ortalamasının 2011.0 ± 686.90 mg, fosfor alım ortalamasının 985.9 ± 328.27 mg olduğu gözlemlenmiştir.
29. Çalışmaya katılan bireylerin günlük demir alım ortalamasının 8.9 ± 1.63 mg olduğu saptanmıştır.
30. Çalışmaya katılan bireylerin çinko günlük alım ortalamasının 8.0 ± 2.01 mg olduğu saptanmıştır.
31. Çalışma grubundaki bireylerin vücut ağırlıkları ortalamaları, çalışmanın başlangıcında 85.5 ± 17.34 kg iken, sonunda 78.0 ± 15.94 kg olarak saptanmıştır ($p < 0.05$).
32. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalamaları ilk ölçümde 76.4 ± 16.22 kg iken, son ölçümde 77.0 ± 16.03 kg olarak saptanmıştır ($p > 0.05$).
33. Çalışmanın başlangıcında çalışma grubunun BKİ ortalaması 31.7 ± 5.88 kg/m^2 olarak bulunmuş, üç ay sonunda 28.9 ± 5.52 kg/m^2 olarak saptanmıştır ($p < 0.05$).
34. Kontrol grubunun BKİ ortalamalarındaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).
35. Çalışma grubunun bel çevresi ilk ölçüm ortalamasının 101.2 ± 13.09 cm, son ölçüm ortalamasının 97.0 ± 13.19 cm olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$).
36. Kontrol grubunun bel çevresi ortalamasının üç ayın sonunda 93.8 ± 13.47 cm'den 94.8 ± 12.88 cm'ye yükseldiği saptanmıştır ($p > 0.05$).
37. Çalışma ve kontrol grubunda bel/kalça oranının ilk ve son ölçüm ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).
38. Diyet uygulaması sonucunda bel/boy oranı ortalamasının 0.6 ± 0.07 'den 0.5 ± 0.07 'ye düştüğü saptanmıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubundaki fark ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

39. Yapılan antropometrik ölçümlerden hiçbiri, gruplar arasındaki ilk ve son ölçüm ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
40. Çalışma grubunun vücut yağ ağırlığı ortalaması ilk ölçümde 34.5 ± 12.72 kg, son ölçümde 29.6 ± 11.27 kg olarak saptanmıştır ($p<0.05$).
41. Çalışma grubunun vücut yağ yüzdesi ilk ölçümde 39.3 ± 7.30 , son ölçümde 36.8 ± 6.67 olarak saptanmıştır ($p<0.05$).
42. Kontrol grubunun vücut yağ yüzdesi ilk ölçümde 32.7 ± 6.49 , son ölçümde 33.7 ± 5.71 olarak saptanmıştır ($p>0.05$).
43. Çalışma grubunun vücut suyu ağırlığı ortalaması 38.7 ± 5.80 kg'dan 36.0 ± 4.90 kg'a düşmüştür ($p<0.05$).
44. Kontrol grubunun vücut suyu ağırlığı ortalaması ilk ölçümde 37.6 ± 5.42 kg, son ölçümde 37.8 ± 5.24 kg olarak saptanmıştır ($p>0.05$).
45. Çalışma ve kontrol grubundaki yağsız doku kütlesi ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
46. Yapılan vücut analizi ölçümlerinden hiçbiri, gruplar arasındaki ilk ve son ölçüm ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
47. Zayıflama diyeti uygulayan bireylerin serum açlık glukoz düzeyleri ortalaması çalışmanın başlangıcında 93.0 ± 12.50 mg/dL, üç aylık diyet tedavisi sonunda 92.1 ± 10.93 mg/dL olarak saptanmıştır ($p>0.05$).
48. Kontrol grubunun serum açlık glukoz ortalamasının ilk ölçümü 87.0 ± 3.00 mg/dL iken son ölçümü 87.0 ± 3.56 mg/dL olarak saptanmıştır.
49. İki grupta da serum açlık insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerlerinin ilk ve son ölçümleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
50. Diyet yapan bireylerin HbA1c değerlerinin ortalamaları ilk ölçümde 5.4 ± 0.40 , son ölçümde ise 5.3 ± 0.37 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$).
51. Kontrol grubundaki bireylerin HbA1c ortalamaları ilk ölçümde 5.1 ± 0.14 , son ölçümde ise 5.1 ± 0.11 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$).
52. HbA1c değerlerinin ilk ölçüm ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

53. İki grupta da serum albumin ile toplam protein düzeylerinin ilk ve son ölçümleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
54. Çalışma grubundaki serum AST düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulunurken, kontrol grubunda önemli bulunmamıştır. Serum AST düzeylerindeki azalma ise her iki grupta da istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
55. Çalışma grubundaki bireylerin serum prolaktin düzeylerinin ortalaması ilk ölçümde 45.1 ± 31.63 ng/dL, son ölçümde ise 12.6 ± 8.19 ng/dL olarak saptanmıştır ($p<0.05$).
56. Kontrol grubundaki serum prolaktin düzeylerinin ortalaması ilk ölçümde 42.3 ± 17.83 ng/dL, son ölçümde ise 22.9 ± 11.68 ng/dL olarak saptanmıştır ($p<0.05$).
57. Serum prolaktin düzeylerinin ilk ölçümleri açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Son ölçümleri arasında ise istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).
58. Serum prolaktin düzeylerinin ilk ölçüm ortalamaları açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmazken ($p>0.05$), son ölçüm ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).
59. Çalışma ve kontrol grubunun serum kortizol düzeyleri ortalaması üç ayın sonunda azalma göstermiştir ($p>0.05$).
60. Çalışma grubundaki bireylerin serum TSH düzeylerinin ortalaması 2.0 ± 0.70 $\mu\text{IU/L}$ 'den 1.5 ± 0.62 $\mu\text{IU/L}$ 'ye düşmüş ($p<0.05$). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
61. Üçüncü ayın sonunda serum serbest T4 düzeylerinde her iki grupta da önemli bir fark gözlemlenmemiştir.
62. Çalışma grubunun serum leptin düzeylerinin ortalaması 16.1 ± 8.86 ng/dL iken, üçüncü ayın sonunda yapılan ölçümde 9.7 ± 5.79 ng/dL olarak bulunmuştur ($p<0.05$).
63. Kontrol grubunun serum leptin düzeylerinin ortalaması ilk ölçümde 15.0 ± 8.49 ng/dL iken, son ölçümde 12.2 ± 6.21 ng/dL olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

64. Çalışma grubunun serum trigliserit ve VLDL-kolesterol düzeylerinde, üç ayın sonunda önemli bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$).
65. Hem çalışma hem de kontrol grubunun serum LDL-kolesterol düzeylerinde üç ayın sonunda önemli bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$).
66. Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzeylerinin ortalaması 45.0 ± 7.18 mg/dL'den 28.0 ± 10.69 mg/dL'ye düştüğü saptanmıştır ($p<0.05$).
67. Çalışma grubunun serum HDL-kolesterol düzeylerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
68. Çalışma grubunun vücut ağırlığı ile serum leptin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin ve kortizol arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
69. Çalışma grubunun BKİ ile serum prolaktin ve kortizol düzeyleri arasında negatif ve istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki gözlemlenmiştir ($p>0.05$).
70. Çalışma grubunun bel çevresi ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($r= 0.728$, $p= 0.011$).
71. Çalışma grubunun bel/kalça oranı ile serum prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum leptin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
72. Çalışma grubunun bel/boy oranı ile serum prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum leptin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
73. Çalışma grubunun vücut yağ yüzdesi ile serum leptin, prolaktin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum kortizol düzeyleri arasında ise negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
74. Çalışma grubunun vücut yağ kütlesi ile serum leptin, TSH, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin ve kortizol düzeyleri arasında ise negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

75. Çalışma grubunun yağsız doku kütlesi ile serum leptin, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki gözlemlenmiştir ($p>0.05$).
76. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ile serum leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol, TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
77. Kontrol grubunun bel çevresi, bel boy oranı ve vücut yağ yüzdesi ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde ve önemli ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
78. Kontrol grubunun bel/kalça oranı ile serum leptin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
79. Kontrol grubunun BKİ, bel çevresi, bel/boy oranı, vücut yağ kütlesi ve yüzdesi ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
80. Çalışma grubunun serum açlık glukoz düzeyleri ile leptin ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
81. Çalışma grubunun serum açlık insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum albumin ile serbest T4 düzeyleri arasında da pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişkiler saptanmıştır
82. Çalışma grubunun HbA1c değerleri ile serum leptin, prolaktin, kortizol ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif; serum TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
83. Çalışma grubunun serum albumin ile serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
84. Çalışma grubunun serum leptin düzeyleri ile prolaktin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde, serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
85. Çalışma grubunun serum prolaktin düzeyleri ile serum leptin, TSH, kortizol, serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

86. Kontrol grubunun serum açlık glukoz düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
87. Kontrol grubunun serum açlık insülin düzeyleri ile serum leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
88. Kontrol grubunun serum toplam protein düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
89. Kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ile serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde; serum kortizol, TSH, prolaktin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
90. Kontrol grubunun serum prolaktin düzeyleri ile serum leptin, TSH, kortizol düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif; serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmış ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
91. Çalışma grubunun serum toplam kolesterol düzeyleri ile serum leptin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde; serum prolaktin, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).
92. Çalışma grubunun serum LDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif yönde; serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
93. Çalışma grubunun serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, prolaktin ve serbest T4 düzeyleri arasında negatif yönde; serum kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
94. Çalışma grubunun serum trigliserit düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).
95. Çalışma grubunun serum ALT ve AST düzeyleri ile serum prolaktin, TSH, serbest T4, kortizol, leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

96. Kontrol grubunun serum toplam kolesterol, serum LDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, prolaktin, serbest T4, kortizol, TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
97. Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum TSH düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
98. Kontrol grubunun serum HDL-kolesterol düzeyleri ile serum leptin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında da negatif yönde; serum prolaktin düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
99. Kontrol grubunun serum trigliserit düzeyleri ile serum leptin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde; serum prolaktin ve TSH düzeyleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).
100. Kontrol grubunun hem serum ALT hem de AST düzeyleri ile serum TSH, leptin, prolaktin, kortizol, serbest T4 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
101. Prolaktinomalı bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkileri değerlendirilmiş ve metabolik profillerinde iyileşme gözlemlenmiştir.

6.2. Öneriler

Prolaktinoma; hipofiz bezi tümörleri arasında en yaygın görülen, hormon salgılayan adenom türüdür. Prolaktinoma tanısı konulduktan sonra prolaktin düzeyini normale getirmek, tümör kitlesini küçültmek amacıyla dopamin agonistleri ile tıbbi tedavi başlanması önerilir. Uzun dönem ilaç kullanımının zararları ve gebelik istemi olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, tanı konulduktan sonra dopamin agonisti tedavisinin çok uzun yıllar kullanılmaması istenmektedir. Prolaktinoma tedavisinde, serum prolaktin düzeylerinin hızlı bir şekilde referans değerleri arasına düşürülmesi beklenmektedir.

Vücut ağırlığının %5-10'unun azaltılması metabolik profilin iyileştirilmesini sağlamaktadır. Ağırlık kaybı glukoz, lipid, tiroid ve daha birçok metabolizma üzerinde etkilidir. Yetişkinlerdeki hiperprolaktineminin yaygın görülen bir sonucu vücut ağırlığındaki artıştır. Serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlar arasına düşmesi sonucunda ağırlık kaybı gerçekleşir. Bu hastalarda kullanılan dopamin agonisti tedavisi, prolaktin hormonunu normal sınırlara çekmesinin yanında vücut yağ ağırlığını, metabolik sendrom ve komplikasyonlarının oluşum riskini azaltmaktadır.

Prolaktinoma hastalığı tedavisi için alınan tıbbi tedaviye ek olarak yapılan ağırlık kaybına yönelik zayıflama diyetinin, hastalığın iyileşme sürecinde olumlu bir etkisinin olacağı düşünülmektedir. Dopamin agonisti tedavisinin metabolik profil üzerindeki etkisi zayıflama diyeti varlığında daha hızlı gerçekleşmiştir. Ağırlık kaybına bağlı olarak prolaktinomalı bireyler, ilaç tedavisi aldıkları süreyi kısaltabilecekleri gibi obeziteye bağlı birçok komplikasyonun gelişiminden de korunmuş olacaktırlar. Ayrıca Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşum riskinde azalma sağlanabilir. Bu nedenle prolaktinoma tanısı almış hafif şişman ve obez bireylere tıbbi tedaviye ek olarak ağırlık kaybına yönelik diyet tedavisi de önerilmelidir.

Prolaktinomalı bireyler için zayıflamaya yönelik bireysel sağlıklı beslenme programları düzenlenmelidir. Beslenme programı planlanırken dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır;

- Obezite kontrolü için tavsiye edilen biçimde diyet enerjisinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %15-20'sinin proteinlerden, %25-30'unun yağlardan gelmesi planlanmalıdır.
- Basit karbonhidratları içeren besinlerin tüketimi azaltılmalı, yerine kompleks karbonhidratları içeren besinlerin tüketiminin artırılmalıdır.
- Hem bitkisel hem de hayvansal proteinlerin tüketilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.
- Hastalara yemeklerinde bitkisel sıvı yağları kullanmaları, katı yağları kullanmamaları önerilmelidir.
- Haftada 2 kez balık tüketiminin önemi anlatılmalı, diyetin posa içeriğinin artırılması sağlanmalıdır.
- Ana ve ara öğün tüketimin önemi anlatılmalıdır.
- Hastalardan, öğünlerde aşırı beslenmeden ve alkol tüketiminden kaçınmaları istenmelidir.
- Düzenli ve dengeli beslenme alışkanlıkları kazandırılmalı ve ağırlık yönetimi için mevcut imkanları kullanmaları önerilmelidir.
- Sağlıklı beslenme adına yapılan tüm davranış değişikliklerinin sürekliliği sağlanmalıdır.

Bu çalışma ile prolaktinomalı bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkileri değerlendirilmiş ve metabolik profillerinde iyileşme gözlemlenmiştir. Özellikle ağırlık kaybının serum prolaktin düzeylerindeki etkisi, zayıflama diyetlerinin bu hastalıktaki önemini vurgulamıştır. Bu nedenle prolaktinomalı hastaların tedavi protokolünde, hafif şişman ve obez bireyler için ağırlık kaybı tedavisi mutlaka önerilmelidir.

Literatürde, prolaktinoma hastalarının beslenme durumlarını ve bu hastalarda ağırlık kaybının önemini saptamaya yönelik yapılan bilimsel araştırmalar yetersizdir. Bu konuda yapılacak çalışmaların artırılmasına ve bu konunun önemini vurgulanmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Ön Hipofiz ve hipotalamus hastalıkları, Harrison Endokrinoloji (Jameson JL) 16. Baskı. İstanbul , Nobel Tıp Matbaacılık, 34-35, 2009.
2. Toprak D. Prolaktinoma: Olgu Sunumu ve Hiperprolaktinemiye Güncel Yaklaşım. Türk Aile Hek Derg 9(2): 85-89,2005.
3. Melmed S. Casanueva FF. Hoffman AR. David L. Kleinberg DL. Montori VM. Schlechte JA. Wass JAH. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(2):273-288, 2011.
4. Colao A. The prolactinoma. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 23(5):575–596, 2009.
5. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obese 16(6):397-415, 1992.
6. Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, Foster-Schubert KE, Kong A, Mason CE, Wang C, Blackburn GL, Bain CE, Thompson HJ, McTiernan A. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer Res 72(9):2314–2326, 2012.
7. Kim J, Park SK, Lim YJ. Analysis of the Factors Affecting the Success of Weight Reduction Programs. Yonsei Med J 48(1):24-29, 2007.
8. Naliato ECO, Violante AHD, Caldas D, Filho AL, Christiane R, Loureiro CR, Fontes R, Schrank Y, Souza RG, Costa PLM, Colao A. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. Clinical Endocrinology, 67(6): 845-857, 2007.
9. Pala NA, Laway BA, Misgar RA Rayees, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. Diabetol Metab Syndr. 2015, <http://doi.org/10.1186/s13098-015-0094-4>
10. Ašimi ZV. Body weight changes in female patients with prolactinoma treated with bromocriptin. Med Glas 4(2):71-73, 2007.

11. Annagür BB, Zincir SB. Anoreksiya Nervozada Hormonal Değişimler. *Düşünen Adam*. 25(1):63-69, 2012.
12. Kostrzak A, Katulski K, Męczekalski B. Metabolic aspects of hyperprolactinaemia. *Arch Perinatal Med* 18(3): 153-156, 2012.
13. Tuğrul A. Hipofiz bezi ve hormonları. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. (Özata M). 2. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi Yayıncılık, 51-62, 2011.
14. Carlson, HE. Ön hipofiz hastalıkları. *Endokrinoloji ve Meabolizma El Kitabı*. (Lavin N, ed). Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri. 44-59,2009.
15. Hatakeyama M, Nakagami T, Yasui-Furukori N. Adrenal Cushing's syndrome may resemble eating disorders. *General Hospital Psychiatry* 36(1):9-10, 2014.
16. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med* 73(1): 65-70, 2006.
17. Cicarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 8(1):3-6, 2005.
18. Iglesias P, Diez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *Oxford Univ Press*, 106(6):495–504, 2013.
19. Ertan Y, Sarsık B, Akalın T. Tipik ve atipik hipofiz adenomlarında hormon immünreaktivite dağılımı. *Turk Patoloji Derg* 25(3):106-111, 2009.
20. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117(3): 379-394, 2014.
21. Farshad N, Cusimano MD, Scheithauer BW, Rotondo F, Fazio A, Syro LV, Kovacs K, Lloyd RV. Prolactinomas: diagnosis and treatment. *Expert Rev. Endocrinol. Metab* 7(2):233-241, 2012.
22. Bloomgarden E. B, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons. *Endocrine* 47(3):730-733, 2014.
23. Cantürk Z. Hiperprolaktinemiler ve prolaktinoma. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. (Özata M). 2. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi Yayıncılık, 71-78, 2011.
24. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin—not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol* 63(5):435-443, 2012

25. Atasü T. Prolaktin konusuna giriş. Prolaktin Patolojisi ve Kliniği. Ankara, Başkent Yayınları. 1-4,1984.
26. Brooks CL. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocrine Reviews* 33(4):504-525, 2012.
27. Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Thierfelder WE, Kreider B, Silvennoinen O. Signaling by the cytokine receptor superfamily: JAKs and STATs. *Trends In Biochemical Sciences* 19(5):222-227,1994.
28. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol* 20(6):752–763,2008.
29. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews* 80(4):1523-1631,2000.
30. Jara L J, Medina G, Saavedra M A, Vera-Lastra O, Navarro C. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 40(1):50-59,2011.
31. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 11(6): 465–470, 2012.
32. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi. *Cerrahpafla Tıp Derg* 36(1):42-48,2005.
33. Demirer E, Ayten Ö, Taş D Anjiyogenez ve anti-anjiyogenik tedaviler. *J Clin Anal Med* 5(1):75-79, 2014.
34. Zieba DA, Szczesna M, Klocek-Gorka B, Williams GL. Leptin as a nutritional signal regulating appetite and reproductive processes in seasonally-breeding ruminants. *J Physiol Pharmacol* 59(9):7-18, 2008.
35. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 17(3):110-117,2006.
36. Miller PB, Forstein DA, Styles S. Effect of short-term diet and exercise on hormone levels and menses in obese, infertile women. *J Reprod Med* 53(5):315. 2008.
37. Carré N, Binart N. Prolactin and adipose tissue. *Biochimie* 97(1):16-21, 2014.

38. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria*, 83(5):192-203, 2007.
39. Tovar S, Diéguez C. Prolactin and energy homeostasis: pathophysiological mechanisms and therapeutic considerations. *Endocrinology* 155(3): 659-662, 2014.
40. Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Eden B, Eden S, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 88(4):1804-1808, 2003.
41. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE, Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2004, 89(9):4445–4449. 2004.
42. Brandebourg TD, Bown JL, Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 357(2):408–413, 2007.
43. Pedram P, Sun G. Hormonal and dietary characteristics in obese human subjects with and without food addiction. *Nutrients* 7(1):223-238, 2015.
44. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Martynska L, Chmielowska M. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 6(24):431-439,2003.
45. Elmehdawi, RR, Albarsha AM. Obesity in Libya: a review. *Libyan J Med* 7(1):1-5, 2012.
46. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts* 1(2):106-116, 2008.
47. Kadioğlu P. Erişkinde nutrisyonel durumun değerlendirilmesi: antropometrik, klinik ve biyokimyasal yöntemler. *Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi* 41(1):19-25, 2004.
48. Haidar YM, Cosman BC. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg* 24(4):205-209,2011.

49. Imes CC, Burke LE. The Obesity Epidemic: The USA as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep* 1(2):82-88,2014.
50. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (http://www.sagem.gov.tr/TBSA_Beslenme_Yayini.pdf) Erişim Tarihi: 10.09.2015.
51. Eker E, Şahin M. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *Sted* 11(7):246-249, 2002.
52. Emanuela F, Grazia M, Marco DR. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012, <http://doi:10.1155/2012/476380>
53. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical endocrinology* 48(5):547-553, 1998.
54. Santos-Silva CM, Barbosa FR, Lima GA. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 19(4): 800-805,2011.
55. Yavuz D, Deryneli O, Akpınar I. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 149(3): 87-193, 2003.
56. Jiang XB, He DS, Mao ZG, Fan X, Lei N, Hu B, Song B, Zhu Y, Wang, HJ. BMI, apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio, and insulin resistance in patients with prolactinomas: a pilot study in a Chinese cohort. *Tumour Biol* 34(2): 1171-1176, 2013.
57. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 17(3):110-116, 2006.
58. Atmaca A, Bilgici B, Ecemis GC. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine* 44(3), 756-761,2013.
59. Hekimoğlu A. Leptin direnci ve obezite. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 16(1):50-57, 2007.
60. Roy A F, Benomar Y, Bailleux V. Lack of cross-desensitization between leptin and prolactin signaling pathways despite the induction of suppressor of

- cytokine signaling 3 and PTP-1B. *Journal of Endocrinology* 195(2): 341-350. 2007.
61. Akbulut G, Rakıcıoğlu N. Derleme: Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tıp Dergisi* 20(1):35-42, 2010
 62. Kushner R F. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 56(1): 465-472, 2014.
 63. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 36(2): 276-281, 2013.
 64. Fayh APT, Lopes AL, Silva AM, Oliveira AR, Friedman R. Effects of 5 % weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr* 52(1):1443–1450, 2013.
 65. Rena R, Wing R, Lang W, Wadden TA, Safford M Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34(1):1481–1486,2011.
 66. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 53(1):1925–1932, 2009.
 67. Jensen MD, Ryan DH, Hu FB, Hubbard FVS, Stevens VJ, Stevens J, Jakicic JM et al. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation* 129(1):102-138,2013.
 68. Report of a WHO consultation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva, 894, 2000. Erişim: (http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/) Erişim Tarihi: 15.8.2015
 69. Report of a WHO Expert Consultation. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Geneva, 2008. Erişim: (http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/) Erişim Tarihi: 23.06.2015
 70. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 30(6):201-207, 2013.
 71. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons

- of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 176(11):959-969, 2012.
72. Ashwell M, Browning LM. The Increasing Importance of Waist-to-Height Ratio to Assess Cardiometabolic Risk: A Plea for Consistent Terminology. *Open Obes J* 3: 70-77, 2011.
73. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6):499-502, 1972
74. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Test*. W.B.Saunders Company, 3. Baskı. Philadelphia. 1995.
75. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference (<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>), Erişim Tarihi:22.09.2015.
76. Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 25(2):105-120,2004.
77. Kazerouni F, Amirrasouli H. Performance characteristics of three automated immunoassays for thyroid hormones. *Caspian J Intern Med* 3(2):400-404, 2012.
78. Koga M, Kurebayashi S, Murai J, Saito H, Miyazaki A. Degree of discrepancy between HbA1c and glycemia in variant hemoglobin is smaller when HbA1c is measured by new-type Arkray HPLC compared with old-type HPLC. *Clinical Biochemistry* 47(1):123-125,2014.
79. Hsueh CJ, Wang JH, Dai L, Liu CC. Determination of alanine aminotransferase with an electrochemical nano IR-C biosensor for the screening of liver diseases. *Biosensors* 1(3):107-117, 2011.
80. Fujita Y, Watanabe K, Maki K. Serum leptin levels negatively correlate with trabecular bone mineral density in high-fat diet-induced obesity mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12(2):84-94, 2012.
81. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27(6):1487-1495, 2004.
82. Kuk JL, Ardern CI, Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* Cilt 32(12): 2297-2299,2009.

83. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food and Nutrition Therapy (12th ed.). Canada: Saunders Elsevier. US, 2008.
84. Human energy requirements, Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome, 17–24 October 2001 (<http://www.fao.org/3/a-y5686e.pdf>), Erişim Tarihi:15.09.2015
85. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA dietary guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 102(18): 2284-2299, 2000.
86. Rabinovich IH, Gómez RC, Mouriz MG, García-Agulló DO. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr (English Edition)* 60(6):308-319, 2013.
87. Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine* 44(2), 273-274, 2013.
88. Uçan B, Delibaşı T. Prolaktinoma: Epidemiyoloji, Patoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 5(2):22-26, 2012.
89. Zhu X, Wang Y, Zhao X et al. Incidence of pituitary apoplexy and its risk factors in Chinese people: a database study of patients with pituitary adenoma. *PloS one* 2015, <http://doi:10.1371/journal.pone.0139088>
90. Freitas B B, Rothen R E, Zeni D, Nutritional and metabolic assessment in overweight patients with and without hyperprolactinemia caused by prolactinoma. *Nutr Hosp* 32(5):2030-2037,2015.
91. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* 85(11):1073-1080, 2012.
92. Ashrafuzzama SM, Latif ZA. Hyperprolactinemia. *Birdem Medical Journal* 3(2):99-105, 2013.
93. Top C, Cingözbay BY, Keskin Ö, Normoglisemik obez hastalarda prolaktin ve insülin direnci ilişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 28(3): 85-87, 2002.
94. Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Neto FMF et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Research Journal of Endocrinology and Metabolism* ,2013, <http://dx.doi.org/10.7243/2053-3640-1-2>.

95. Ashwell MP, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 13(3):275–286, 2012.
96. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 30(6):201-207, 2013.
97. Naliato, ECO, Violante AHD, Gaccione M. Body fat in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* 31(11): 985-990. 2008.
98. Naliato EC, Violante AH, Caldas D. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clinical endocrinology* 67(6):845-852, 2007.
99. Freemark M, Fleenor D, Driscoll P et al. Body Weight and Fat Deposition in Prolactin Receptor-Deficient Mice *Endocrinology*, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo.142.2.7979>.
100. Comba A, Mert H Comba B. Leptin ve Metabolik Etkileri. *Van Vet J* 25 (3):87-91, 2014.
101. Gautier A, Roussel R, Ducluzeau PH. Increases in waist circumference and weight as predictors of type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: influence of baseline BMI Data from the DESIR Study. *Diabetes care* 33(8):1850-1852, 2010.
102. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 149(3):187-193, 2003.
103. Rabie WA, El-Said NH, Mohammed AF. Role of prolactin as a cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus patients: a case-control study in Egypt. *Int J Diabetes Dev Ctries* 35(4):565–569, 2015.
104. Park S, Kim DS, Daily JW. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 27(6):564-574, 2011.
105. Gibson C D, Karmally W, McMahon D J. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes Obes Metab Title* 14(4):335-340, 2012.
106. Bulut SD, Bulut S, Alataş E. Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 7(2):109-124, 2015.

107. Ekici A, Keleş H, Ekici M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda tiroid fonksiyonları. *Solunum Hastalıkları* 17:161-166, 2006.
108. Goel P, Kahkasha S N, Gupta B K et al. Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism. *J Clin Diagn Res* ,2015, <http://10.7860/JCDR/2015/9982.5443>
109. Ruhla S, Weickert M O, Arafat A M. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clinical endocrinology* 72(5):696-701, 2010
110. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews* 31(5):702-755, 2010.
111. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine journal* 57(12):1011-1015, 2010.
112. Meier C, Christ-Crain M, Guglielmetti M. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy. *Thyroid* 13(10):979-985, 2003.
113. Goswami B, Patel S, Chatterjee M. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil* 10(3):207-212, 2009.
114. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 160(4):526-534, 2000.
115. Jiang XB, He DS, Mao ZG. BMI, apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio, and insulin resistance in patients with prolactinomas: a pilot study in a Chinese cohort. *Tumour Biol* 34(2):1171-1176, 2013.
116. Fayh AP, Lopes AL, da Silva AM, Reischak-Oliveira Á, Friedman R. Effects of 5% weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 52(5):1443-1450, 2013.
117. van Beek JH, de Moor MH, de Geus EJ. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav. Genet* 43(4):329-339, 2013.
118. Shariati M, Mokhtar M, Azarnoush Z. The effect of cabergoline on level of liver enzymes and serum proteins in adult male rat. *J Shahrekord Univ Med Sci* 12(4):45-50, 2011.

119. Corazza DI, Sebastião É, Pedroso. Influence of chronic exercise on serum cortisol levels in older adults. *Eur Rev Aging Phys Act* 11(1):25-34, 2014.
120. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2452-2462, 2004.
121. Glintborg D, Altinok M, Mumm H et al. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2014, [http:// doi: 10.1093/humrep/deu133](http://doi:10.1093/humrep/deu133).
122. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol* 156(2):225-231, 2007.
123. Schmid C, Goede DL, Hauser RS. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* 136:15-16, 2006.
124. Galluzzi F, Salti R, Stagi S. Reversible weight gain and prolactin levels-long-term follow-up in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18(9): 921-924, 2005.
125. Golda V, Fickova M, Pinterova L, Jurcovicova J, Macho L, Zorad S. Terguride attenuates prolactin levels and ameliorates insulin sensitivity and insulin binding in obese spontaneously hypertensive rats. *Physiological Research* 50(2):175-182, 2001.
126. Kopelman PG: Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(2): 104-810, 2000.
127. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical endocrinology* 48(5): 547-553,1998.
128. Korbonitz M, Chitnis MM, Gueorguiev M. Leptin in Pituitary Adenomas—A Novel Paracrine. *Pituitary* 4(1):49-56, 2001.
129. Korbonits M, Chitnis MM, Gueorguiev M. The release of leptin and its effect on hormone release from human pituitary adenomas. *Clinical endocrinology* 54(6):781-789, 2001.

130. Balcı H, Akgündar K, Gazioğlu N. The relationship between prolactin (PRL), leptin, nitric oxide (NO), and cytokines in patients with hyperprolactinemia. *Pituitary* 12(3):170-176, 2009.
131. Atmaca A, Bilgici B, Ecemis GC. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine* 44(3):756-761, 2013.
132. Gualillo O, Lago F, García M. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue 1. *Endocrinology* 140(11):5149-5153, 1999.
133. Özata M, Çakır B, Güler S. Plasma Leptin Levels Before and After Bromocriptine Treatment in Female Patients with Prolactinoma. *Turk J Endocrinol Metab* 4:175-178, 2003.
134. Colao A, Vitale G, Cappabianca P. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4):1704-1711, 2004.
135. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34(4): 789-794, 2011.
136. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 147(1):77-84, 2002.
137. Berinder K, Nyström T, Höybye C. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 14(3):199-207,2011.
138. Wing RR, Lang W, Wadden TA. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 34(7):1481-1486, 2011.



1993

Başkent Üniversitesi

Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu

Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride İ. Şahin
Dr. Şule Bulut
Dr. Fuat Büyüklü
Dr. Emine Aksoydan
Dr. Tolga R. Aydos
Dr. Elif Durukan
Dr. Şebnem İlhan

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
16. Sokak No. 11
Bahçelievler, 06490
Ankara

Tel : 0312 212 90 65
Faks : 0312 221 37 59


arastirma@baskent.edu.tr

Sayı: 94603339/18-050.01.08.01-364
Konu: Proje onayı

31/03/2014

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığına,

Bilim Dalınızda görev yapmakta olan Uzm. Dr. Cüneyd Anıl tarafından yürütülecek olan KA13/321 nolu "Prolaktinomali bireylerde zayıflama diyetlerinin bazı biyokimyasal parametrelere ve antropometrik ölçümlere etkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/03/2014 tarih ve 14/37 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.


Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

LT

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Liliyer Taşbilek).

**PROLAKTİNOMALI BİREYLERDE ZAYIFLAMA
DİYETLERİNİN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE
VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ ARAŞTIRMASI
ANKET FORMU**

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Görevlisi Esen SEZER'in doktora tez çalışması olarak yürütülmektedir. Anket formundaki soruları doldurmanızı rica ediyoruz. Veriler yalnızca bilimsel amaçlı olarak değerlendirilecek ve etik kurallara özen gösterilecektir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Anket No:

I. TANIMLAYICI BİLGİLER

- 1) Ad Soyad:
- 2) Adres:
- 3) Telefon:
- 4) Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın
- 5) Yaş: (yıl)
- 6) Medeni durum: 1. Evli 2. Bekar 3. Dul/boşanmış
- 7) Mesleğiniz: 1. Ev hanımı 2. Memur
3. İşçi 4. Serbest meslek
5. Emekli 6. Diğer (.....)
- 8) Eğitim durumunuz: 1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar
3. İlkokul 4. Ortaokul
5. Lise 6. Üniversite ve üzeri

II. GENEL SAĞLIK BİLGİLERİ

9) Prolaktinoma türünüz nedir?

1. Mikroprolaktinoma 2. Makroprolaktinoma

10) Sürekli kullandığınız doktor tarafından reçetelendirilmiş ilaç var mı?

1. Evet 2. Hayır

11) Cevabınız EVET ise hangi ilaçları kullanmaktasınız?

...../gün
...../gün
...../gün

12) Düzenli olarak vitamin mineral desteği kullanıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

13) Cevabınız EVET ise hangi destek ürünlerini kullanmaktasınız?

...../gün
...../gün
...../gün

14) Doktor tarafından tanısı konulmuş başka hastalığınız var mı?

1. Evet 2. Hayır

15) Cevabınız evet ise, doktor tarafından tanısı konulmuş hastalıklarınız nelerdir?

.....

16) Sigara kullanıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

17) Cevabınız evet ise, ne kadar süredir sigara kullanıyorsunuz?

..... Yıl

18) Cevabınız evet ise günde kaç adet sigara içiyorsunuz ?

..... Adet

19) Düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor musunuz ?

1. Evet 2. Hayır

20) Cevabınız evet ise, ne sıklıkla ve ne süreyle fiziksel aktivite yapıyorsunuz?

.....saat gün / haftada

21) Adet düzensizliğiniz var mı?

1. Evet 2. Hayır

22) Galaktore semptomu gösteriyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

III. TEMEL BESLENME ALIŞKANLIKLARI

23. Günde kaç öğün yemek yersiniz ?

Ana Öğün: Ara Öğün:

24. Eğer ana öğün atlıyorsanız, genellikle hangi ana öğünü atlarsınız ?

1. Kahvaltı 2. Öğle 3. Akşam

25. Eğer ana öğün atlıyorsanız nedeni nedir?

1. Zayıflamak için 2. Canım istemediği için 3. Unuttuğum için

4. Zaman yetersizliğinden 5. Üşendiğim için 6. Diğer (.....)

26. Yemeklerinizi nasıl tüketirsiniz?

1. Tuzsuz 2. Az tuzlu 3. Normal tuzlu 4. Çok Tuzlu

27. Yemeklerinize ekstra tuz ilave eder misiniz?

1. Evet 2. Hayır

28. Yemek yeme hızınız nasıldır?

1. Yavaş 2. Orta 3. Hızlı 4. Çok Hızlı

29. Alkol tüketme alışkanlığınız var mı?

1. Evet 2. Hayır 3. Bazen

30. Cevabınız evet veya bazen ise, ne miktarda, ne sıklıkla ve hangi tür alkolü tüketiyorsunuz?

Alkol türü	Miktarı	Sıklığı
.....
.....

Biyokimyasal Bulgular:

	1. Ölçüm	2. Ölçüm
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)		
Açlık Kan İnsülini (uU/mL)		
Serum albümin (g/dL)		
HbA1c (%)		
Toplam Protein (g/dL)		
AST (U/L)		
ALT (U/L)		
Total kolesterol (mg/dL)		
LDLkolesterol (mg/dL)		
HDL kolesterol (mg/dL)		
VLDL kolesterol (mg/dL)		
Trigliserit (mg/dL)		
Prolaktin (µg/L)		
Leptin (ng/mL)		
Kortizol (µg/dL)		
TSH (mIU/L)		
T4 (µg/dL)		

Antropometrik Ölçümler

	1. Ölçüm	2. Ölçüm
Boy (cm)		
Vücut Ağırlığı (kg)		
Beden Kütle İndeksi (kg/m²)		
Bel Çevresi (cm)		
Kalça Çevresi (cm)		
Vücut Yağ Yüzdesi (%)		
Vücut Yağ Ağırlığı (kg)		
Toplam Vücut Suyu (kg)		
Vücut Yağı Harici Bileşenler (kg)		

Başkent Üniversitesi Hastanesinde Kullanılan Referans Aralıkları

PARAMETRELER	REFERANS ARALIKLARI
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	70-105
Açlık Kan İnsülini (uU/mL)	6-27
Serum albümin (g/dL)	3.5-5
HbA1c (%)	4-6
Toplam Protein (g/dL)	6.2-8.3
AST (U/L)	5-34
ALT (U/L)	0-55
Total kolesterol (mg/dL)	130-200
LDL-kolesterol (mg/dL)	60-130
HDL-kolesterol (mg/dL)	40-80
Trigliserit (mg/dL)	50-150
Prolaktin (ng/L)	1.9-25
Kortizol (µg/dL)	3.7-19.4
TSH (µg/dL)	0.35-4.94
T4 (ng/dL)	0.7-1.48

BESİN TÜKETİM SIKLIĞI KAYIT FORMU

	BESİNLER	TÜKE TİR Mi?		TÜKETİM SIKLIĞI							MİKTAR		1 günlük ortalama miktar	
		evet	hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 5-6	Haftada 3-4	Haftada 1-2	Ayda 2	Ayda 1	Yılda 1-2/hic	Ölçü		Ağırlık /hacim
1.	Süt-tam yağlı													
2.	Süt-yarım yağlı-light													
3.	Yoğurt, sade													
4.	Yoğurt,meyveli													
5.	Peynir, beyaz													
6.	Peynir, kaşar													
7.	Peynir,çökelek													
8.	Peynir (.....)													
9.	Ayran													
10.	Dondurma													
11.	Sütlü tatlılar													
12.	Yumurta, tavuk (.....)													
13.	Yumurta, bildircin													
14.	Soya kuşbaşı													
15.	Soya kıyma													
16.	Kırmızı et (.....)													
17.	Tavuk (.....)													
18.	Hindi (.....)													
19.	Balık (.....)													
20.	Deniz ürünleri (.....)													
21.	Sakatatlar (ışkembe,ciğer vb)													
22.	Salam, sosis (.....)													
23.	Nohut													
24.	Kurufasulye													
25.	Yeşil mercimek													
26.	Kırmızı mercimek													
27.	Barbunya													
28.	Börülce													
29.	Bakla													
30.	Soya filizi													

31.	Soya fasulyesi																		
32.	Ceviz, fındık																		
33.	Yerfıstığı, şam fıstığı																		
34.	Çekirdekler (ay,kabak,karpuz vb)																		
35.	Çerezler(leblebi,nohut vb)																		
36.	Mısır gevreği (corn flakes)																		
37.	Ekmek,beyaz																		
38.	Ekmek, esmer																		
39.	Bazlama																		
40.	Kepekli ekmek																		
41.	Çavdar ekmeği																		
42.	Yulaf ekmeği																		
43.	Pide																		
44.	Yufka																		
45.	Pirinç																		
46.	Bulgur																		
47.	Makarna, erişte																		
48.	Mantı																		
49.	Hamur tatlıları																		
50.	Hamur işleri (gözleme, simit vb.)																		
51.	Pizza, sebzeli																		
52.	Bisküvi (.....)																		
53.	Pasta ,kuru/yaş																		
54.	Kek																		
55.	Pişmiş etli sebze yemekleri (.....)																		
56.	Zeytinyağlı sebze yemekleri (.....)																		
57.	Sebze salataları (...../.....)																		
58.	Garnitürler (.....)																		
59.	Sebze kızartmaları (patlıcan, biber)																		
60.	Patates(kumpir, haşlama, salata, vb)																		
61.	Patates kızartması																		
62.	Cipsler (.....)																		
63.	Domates (yemeklerin içindeki hariç)																		
64.	Havuç																		
65.	Sarımsak(.....)																		
66.	Turunçgiller (portakal, mandal. vb)																		
67.	Diğer kış meyveleri (elma, armut)																		
68.	Kurutulmuş meyveler																		

	(kayısı,erik..)																		
69.	Pestil, cevizli sucuk																		
70.	Zeytinyağı																		
71.	Ayçiçek yağı																		
72.	Kanola yağı																		
73.	Mısırözü yağı																		
74.	Soya yağı																		
75.	Fındık yağı																		
76.	Margarin,mutfaklık																		
77.	Margarin,kahvaltılık																		
78.	Tereyağı																		
79.	İçyağı-kuyruk yağı																		
80.	Hazır meyve suları																		
81.	Taze sıkılmış meyve suları																		
82.	Havuç suyu																		
83.	Domates suyu																		
84.	Aromalı, kolalı gazlı içecekler																		
85.	Gazsız içecekler																		
86.	Enerji veren içecekler																		
87.	Maden suyu,soda																		
88.	Siyah çay																		
89.	Bitkisel çaylar																		
90.	Kahve (.....)																		
91.	Alkollü içecekler (.....)																		
92.	Su																		
93.	Zeytin																		
94.	Turşu																		
95.	Salamura besinler (yaprak vb.)																		
96.	Şeker (içecekler içinde)																		
97.	Bal																		
98.	Reçel																		
99.	Pekmez																		
100.	Tahin																		
101.	Çikolata gofret, nugat																		