



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KABERGOLİN TEDAVİSİ ALAN PROLAKTİNOMALI HASTALARDA  
SERUM N-TERMİNAL PROBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD (NT-proBNP)  
DÜZEYİ VE EKOKARDİYOGRAFI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Mustafa Raşid TAŞDELEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2016**

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

**KABERGOLİN TEDAVİSİ ALAN PROLAKTİNOMALI HASTALARDA**  
**SERUM N-TERMİNAL PROBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD (NT-proBNP)**  
**DÜZEYİ VE EKOKARDİYOGRAFI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Mustafa Raşid TAŞDELEN**

**İÇ HASTALIKLARI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr.Şenay ARIKAN DURMAZ**

**KIRIKKALE**

**2016**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “kabergolin tedavisi alan prolaktinomali hastalarda serum n-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyi ve ekokardiyografi ile karşılaştırılması” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/03/2016

İmza  
Prof. Dr. Şenay ARIKAN DURMAZ  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Jüri Başkanı

İmza  
Doç. Dr. Eyüp KOÇ  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Üye

İmza  
Prof. Dr. Osman ERSOY  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Üye

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık dalında kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum ihtisas süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Şenay Arıkan Durmaz'a öncelikle saygı, teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen yetişmemde büyük emekleri olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dilek Oğuz'a, Prof. Dr. Sefa Güliter'e, Prof. Dr. Kemal Üreten'e, Doç. Dr. Eyüp Koç'a, Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan'a, Doç. Dr. Aydın Çiftci'ye, Yrd. Doç. Dr. Selim Yalçın'a, Yrd. Doç. Dr. Aşkın Güngüneş'e, Yrd. Doç. Dr. Hatice Keleş'e ve ekokardiyografilerin yapılmasında verdiği destekten dolayı kardiyoloji ana bilim dalından Prof. Dr. Nesligül Yıldırım'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen aileme, her zaman yanımda bana destek olan sevgili eşim Dr. Melike Taşdelen'e, varlıklarıyla manevi destek ve sevinç kaynağım olan kızlarım Beyza ve Elif'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Raşid TAŞDELEN

KIRIKKALE 2016

## ÖZET

**TAŞDELEN R. M. Kabergolin Tedavisi Alan Prolantinomalı Hastalarda Serum N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit (NT-proBNP) Düzeyi ve Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.**

Kabergolin prolaktinomalı hastalarda güvenle kullanılan ergo türevi bir dopamin agonistidir. Ancak yüksek dozda ve uzun süreli kullanımında kardiyak valvülopatiyeye neden olabilmektedir. Bu çalışmamızda kabergolin kullanan prolaktinomalı hastalarda NT-proBNP düzeyleri, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik-diyastolik foksiyonlarının ve kalp kapaklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 30 kabergolin kullanan prolaktinomalı hasta (yaş ortalaması:33,4±8,5 yıl, vücut kitle indeksi (VKI):28,15±7,89 kg/m<sup>2</sup>), 30 hiperprolaktinemi hastası (yaş ortalaması:30,03±9,83 yıl, vücut kitle indeksi (VKI):26,87±6,45 kg/m<sup>2</sup>) ile yaş ve VKI'sı benzer 30 sağlıklı bayan (yaş: 31,03±7,03 yıl, VKI:25,21±2,95 kg/m<sup>2</sup>) alındı. Antropometrik ölçümler, NT-proBNP, HOMA-IR indeksi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid ve kolesterol düzeyleri, hormon düzeyleri, kümülatif kabergolin dozu ölçüldü. Tüm hastalar konvansiyonel ve doku doppler parametreleri ve kalp kapak regürjitasyonları açısından değerlendirildi. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 programı ile veriler değerlendirildi. One-Way ANOVA testi, student-t testi, pearson korelesyon testi, ki-kare testi verilerin değerlendirilmesinde kullanıldı. Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grubunda p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

Serum prolaktin düzeyleri prolaktinoma grubunda 63,9±39,8 pg/ml, hiperprolaktinemi grubunda 47,3±31,2 pg/ml, control grubunda ise 57,2±28,3 pg/ml olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama kümülatif kabergolin dozu (CCD) 218,1±252,5 (52-1248 mg arasında) olarak hesaplandı. NT-proBNP düzeyi ile kümülatif kabergolin dozu ve NT-proBNP düzeyi ile prolaktin seviyesi arasında korelasyon yoktu. Sadece kümülatif kabergolin

dozu ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,213$ ,  $p=0,044$ ). Serum prolaktin seviyesi prolaktinoma grubunda  $35,5\pm 39,5$  ng/ml, hiperprolaktinemi grubunda  $58,3\pm 40,5$  ng/ml ve kontrol grubunda ise  $16,2\pm 8,3$  ng/ml olarak bulundu ( $p<0,001$ ). Her üç grup arasında ekokardiyografi-doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Kümülatif kabergolin dozu ile deselerasyon zamanı (DT) ( $r=0,369$ ,  $p=<0,001$ ) ve Am ( $r=0,258$ ,  $p=0,043$ ) arasında pozitif korelasyon vardı. Prolaktinoma grubunda 11 hastada (%36,6), hiperprolaktinemi grubunda 7 hastada (%23,3), kontrol grubunda ise 5 hastada (%16,7) kalp kapak yetmezliği tespit edildi. Fakat her üç grup arasında kalp kapak yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu .

Bulgularımıza göre kabergolin kullanan prolaktinomalı hastalarda kabergolin tedavisinin serum NT-proBNP düzeylerine herhangi bir etkisi yoktur. Düşük doz kabergolin tedavisiyle kalp kapak regürjitasyonu arasında bir ilişki yoktur. Bununla birlikte diastolik parametreler olan DT ve Am kümülatif kabergolin dozuyla ilişkili olabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayılı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Prolaktinoma, kabergolin, NT-proBNP, doku doppler ekokardiyografi

## ABSTRACT

**TASDELEN R.M. Serum N-Terminal pro-B- type Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) levels detection and cardiac conventional and tissue Doppler echocardiographic evaluation of patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline, Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department Speciality Thesis, Kırıkkale 2016**

Cabergoline, a long-lasting dopamine-agonist, is generally considered to be the safety drug for the treatment of prolactinoma. But, use of long time and high dose cabergoline may be a cause of cardiac valvulopathy in patient with prolactinoma. In present study, we aim to determine serum N-terminal probrain natriuretic peptide levels and evaluate left ventricular systolic and diastolic functions by conventional and tissue Doppler echocardiography in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline.

Thirty women with prolactinomas chronically treated with cabergoline (age:  $33.4 \pm 8.5$  year; body mass index (BMI):  $28.15 \pm 7.89$  kg/m<sup>2</sup>), thirty women with hyperprolactinemia (age:  $30.03 \pm 9.83$  year; body mass index (BMI):  $26.87 \pm 6.45$  kg/m<sup>2</sup>) and similar age and BMI have features 30 healthy womens controls involved in the study. Anthropometric features, NT-proBNP levels, HOMA-IR index, renal and hepatic function parameters, serum lipid and cholesterol levels, hormonal tests, cumulative cabergoline dose was calculated in patients with prolactinoma who have received prior cabergoline therapy. All patients were evaluated by transthoracic and tissue Doppler echocardiography. Left ventricle systolic and diastolic functions and left ventricle, left atrium diameters were measured. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 programme was used in the statistical analysis of data. One-Way ANOVA, student-t, pearson correlation test results of all the parameters studied in the patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline, patients with hyperprolactinemia and control group. Importance level of values whose p value is less than 0.05 is taken as statistically significantly.

We found that serum NT-pro BNP levels were not significantly different between study groups ( $63.9 \pm 39.8$  pg/ml in prolactinoma group,  $47.3 \pm 31.2$  pg/ml in

hyperprolactinemia group and  $57.2 \pm 28.3$  pg/ml in control group,  $p=0.160$ ). Mean cumulative cabergoline dose (CCD) were calculated as  $218.1 \pm 252.5$  (range 52-1248 mg). However, we did not determine any correlations between serum NT-pro BNP levels and cumulative cabergoline dose, and between serum NT-pro BNP and prolactin levels. There was only a positive correlation between CCD and systolic blood tension ( $r=0.213$ ,  $p=0.044$ ). According to our data, serum prolactin levels were  $35.5 \pm 39.5$  ng/ml in prolactinoma group during cabergoline treatment,  $58.3 \pm 40.5$  ng/ml in hyperprolactinemia group without treatment cabergoline and  $16.2 \pm 8.3$  ng/ml in control group. We demonstrated that there were no significantly different between study groups in terms of all echocardiographic parameters. However there was a positive correlation between cumulative cabergolin dose and deceleration time (DT) ( $r=0.369$ ,  $p<0.001$ ) of mitral inflow signal. There was also positive correlation between tissue doppler longitudinal myocardial velocity associated with atrial contraction (Am) ( $r=0.258$ ,  $p=0.043$ ). Valvular regurgitation was determined in 11 patients (36.6 %) in prolactinoma group, 7 patients (23.3%) in hyperprolactinemia group and 5 patients (16.7%) in control group. There was no significant difference between the groups.

According to our findings, cabergoline treatment does not influence serum NT-pro BNP levels in prolactinoma patients. Low-dose cabergoline in patients with prolactinoma may not associate with cardiac valvular dysfunction in conventional and tissue Doppler echocardiogram. But diastolic dysfunction parameters such as deceleration time and Am may relate to cumulative cabergoline dose. Advanced studies which were included more patients with prolactinoma need to clarified this topic.

**Key Words:** Prolactinoma, Cabergoline, NT-proBNP, Tissue Doppler echocardiography



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prolaktin, Prolaktin Reseptörü ve Prolaktinin Feed Back Kontrolü.....	3
2.2. Prolaktinin Etkileri.....	3
2.2.1. Meme Gelişimi ve Laktasyon Üzerine Etkileri.....	3
2.2.2. Üreme Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....	4
2.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	4
2.2.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	5
2.2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	5
2.2.6. Diğer Hormonlar Üzerine Etkileri.....	5
2.3. Prolaktin Sekresyonunun Nöroendokrin Kontrolü.....	6
2.3.1. Prolaktin İnhibisyonu.....	6
2.3.2. Prolaktin Stimülasyonu.....	6
2.4. Prolaktinin Fizyolojisi.....	7
2.5. Prolaktin Ölçümü.....	7
2.7. Hiperprolaktinemi ve Makroprolaktinemi.....	7
2.7.1 Hiperprolaktinemi Semptom ve Bulguları.....	8
2.7.2. Hiperprolaktinemi Nedenleri.....	10
2.8. Prolaktinoma.....	13
2.8.1. Prolaktinoma Tedavisi.....	14
2.8.2. Prolaktinoma Tedavisinde Cerrahi.....	19
2.9. Natriüretik Peptidler.....	20
2.9.1. Natriüretik Peptitlerin Etki Mekanizmaları.....	21

2.9.2. Brain Natriüretik Peptid (BNP) .....	22
2.9.3. BNP'nin Fizyolojik Etkileri.....	23
2.9.4. BNP Sekresyonu .....	24
2.10. Ekokardiyografi.....	26
2.10.1. M-Mode Ekokardiyografi .....	26
2.10.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi .....	27
2.10.3. Konvansiyonel Doppler (Renkli Doppler) Ekokardiyografi .....	27
2.10.4. Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) .....	28
3. MATERYAL ve METOD.....	32
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	32
3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri .....	32
3.3. Antropometrik Ölçümler .....	33
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması .....	34
3.5. Laboratuvar Analiz Yöntemleri.....	34
3.6. Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografi Yapımı .....	35
3.7. İstatiksel Yöntemler .....	35
3.8. Etik Kurul Onayı .....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Antropometrik Bulgular .....	37
4.2. Kan Basıncı .....	38
4.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	39
4.4. Hormon Düzeyleri .....	40
4.4.1. NT-proBNP Düzeyleri .....	40
4.4.2. Diğer Hormon Düzeyleri .....	411
4.5. Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	433
5. TARTIŞMA .....	49
6. SONUÇLAR .....	56
7. KAYNAKLAR .....	57

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**PRL-R:** PRL Reseptörü

**TGF  $\beta$ 1:** Transforme Edici Growth Faktör  $\beta$ 1

**GABA:** Gamma Aminobütirik Asit

**FGF:** Fibroblast Growth Faktör

**EGF:** Epidermal Growth Faktör

**VIP:** Vazoaktif İntestinal Polipeptit

**PEG:** Proteinlerin Polietilen Glikol

**KMY:** Kemik Mineral Yoğunluğu

**DA:** Dopamin agonistleri

**BRC:** Bromokriptin

**CAB:** Kabergolin

**QG:** Quinagolid

**LIS:** Lisurid

**PER:** Pergolid

**MEN 1:** Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

**ANP:** Atriyal Natriüretik Peptid

**BNP:** Brain Natriüretik Peptid

**CNP:** C Tip Natriüretik Peptid

**NPR A:** Natriüretik Peptit Reseptör A

**NPR B:** Natriüretik Peptit Reseptör B

**NPR C:** Natriüretik Peptit Reseptör C

**NEP:** Nötral Endopeptidaz

**NT-proBNP:** N-Terminal pro B tip Brain Natriüretik Peptid

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron Sülfat

**ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon

**LH:** Lüteinizan Hormon

**GnRH:** Gonadotropin Relasing Hormon

**FSH:** Folliküler Stimulan Hormon

**EGF:** Epidermal Growth Faktör

**TGF- $\alpha$ :** Transforming Growth Faktör -Alfa

**IGF-1:** İnsulin-Like Growth Factor 1

**GH:** Growth Hormon

**CRH:** Kortikotropik Releasing Hormon

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Growth Faktör

**BNP:** Brain Natriüretik Peptid

**RAAS:** Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

**PRL:** prolaktin

**TT:** Total testesteron

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**sT4:** Serbest Tiroksin

**sT3:** Serbest Triiyodotironin

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

**TG:** Trigliserid

**AST:** Aspartat Transaminaz

**ALT:** Alanin Transaminaz

**BUN:** Kan Üre Azotu

**Cr:** Serum kreatinin

**SPSS:** Statistical Package for the Social Science

**EZ:** Ejeksiyon Zamanı

**İVRZ:** İzovolumik Relaksasyon Zamanı

**DT:** Deselerasyon Zamanı

**PWDD:** Pulsed Wave Doku Doppler

**İVCT:** İzovolümik Kontraksiyon Zamanı

**E:** Sol ventrikül hızlı erken diyastolik doluş evresi dalga hızı

**A:** Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı

**Em:** İzovometrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga

**Am:** Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga

**Sm:** Sistolik dalga

**İVSK:** İnterventriküler septum kalınlığı

**LAG:** Sol atriyum genişliği

**LVEDÇ:** Sol ventrikül enddiastolik çapı

**LVESÇ:** Sol ventrikul endsistolik çapı

**EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

**AK:** Aort kökü

**AD:** Anlamalı değil

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 1.</b> Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler	<b>21</b>
<b>Şekil 2.</b> Kardiyak NP' lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri	<b>24</b>
<b>Şekil 3.</b> Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu	<b>25</b>
<b>Şekil 4.</b> Normal mitral anüler doku Doppler görüntüsü	<b>29</b>
<b>Şekil 5.</b> İnterventriküler septum doku doppler incelemesi	<b>31</b>
<b>Şekil 6.</b> Kümülatif kabergolin dozu ile DT: Deselerasyon Zamanı (Erken diyastolik doluş süresi) arasındaki korelasyon ilişkisi	<b>47</b>
<b>Şekil 7.</b> Kümülatif kabergolin dozu ile Am: Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga arasındaki korelasyon ilişkisi	<b>48</b>
<b>Şekil 8.</b> Kümülatif kabergolin dozu ile sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon ilişkisi	<b>48</b>

## TABLULAR DİZİNİ

	SAYFA
<b>Tablo 1.</b> Hiperprolaktinemi etyolojisi	12
<b>Tablo 2.</b> Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan DA' leri ve özellikleri	15
<b>Tablo 3.</b> Kabergolin ile tedavi edilen hiperprolaktinematik hastalarda kalp kapaklarının değerlendirildiği çalışmalar	18
<b>Tablo 4.</b> Prolaktinoma, hiperparolaktinemi ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri	38
<b>Tablo 5.</b> Prolaktinoma , hiperparolaktinemi ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri	38
<b>Tablo 6.</b> Prolaktinoma, hiperparolaktinoma ve kontrol grubunun karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve lipid ve kolesterol düzeyleri	40
<b>Tablo 7.</b> Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grubunun hormon değerleri	42
<b>Tablo 8.</b> Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grubunun pulsed wave doku doppler değerleri	44
<b>Tablo 9.</b> Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grubunun mitral yetmezlik yönünden karşılaştırılması	45
<b>Tablo 10.</b> Prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grubunun triküspit yetmezlik yönünden karşılaştırılması	46

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin hormonunun (PRL) normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur (1). Hormon hipersekresyonuna neden olan hipofiz adenomlarının en sık karşılaşılan tipi prolaktinomalardır (2,3). Prolaktinomalar pituiter tümörlerin yaklaşık %30-40'ını oluşturur (4). Hastaların %70'den fazlası kadındır (5). Prolaktinomalar hemen her zaman benign olmalarına karşın, prolaktin hipersekresyonuna bağlı gonadal disfonksiyon yapmaları veya kitle etkisine bağlı çevre dokulara bası belirtileri oluşturmaları nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektiren durumlardır (6,7). Sadece, hiçbir belirtisi olmayan, 10 mm den küçük çaplı mikroprolaktinomalar tedavi verilmeden izlem altına alınabilirler (8,9). Prolaktinoma tedavisinde amaç prolaktin hipersekresyonunu normale getirerek olumsuz etkileri gidermek, kitleyi küçültüp mümkünse yok ederek bası etkilerini ortadan kaldırmak, bu etkilerini kalıcı bir şekilde elde etmek ve yan etkisiz bu sonuçlara ulaşmaktır.

Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilitate isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergo türevi Bromokriptin (BRC) ve Kabergolin (KAB) kullanılır. Diğer dopamin agonistlerine kıyasla prolaktin seviyesini normalize etmedeki yüksek başarısı ve tümörü küçültme sıklığındaki yükseklik nedeniyle kabergolin tavsiye edilmektedir (10). Kabergolin (0.5 mg tbl) ile tedaviye haftada 0.25- 0.5 mg/1-2 kez başlanır, PRL normale dönene kadar doz ayda bir arttırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır (10).

Parkinsonlu hastalarda yüksek doz ve uzun süreli kabergolin kullanımıyla kalp kapak regürjitasyonu sıklığında artış gösterilmiştir (11). Bu nedenle pek çok araştırmacı prolaktinomalı hastalarda dopamin agonist tedavinin kalp kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği ile ilişkisini araştırmıştır. Colao ve arkadaşlarının (12) 2008 yılında yaptığı ortalama tedavi süresinin 74 ay ve ortalama kümülatif kabergolin dozunun 414 mg olduğu bir çalışmada kontrol grubuna göre orta dereceli triküspid regürjitasyon riski artmış fakat klinik kalp kapak hastalığı ile uzun süreli kabergolin kullanımı arasında ilişki görülmemiştir. Delgado ve ark. (13) 2012 yılında yayınlanan çalışmasında kabergolin ile tedavi edilen prolaktinomalı 45 hastada kalp



kapak yapısı ve fonksiyonlarındaki değişim 2 yıllık süreyle izlenmiş, sonuç olarak uzun süreli kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler kalsifikasyon gelişiminde artış tespit edilmiş fakat bunun valvüler disfonksiyon prevalansında bir artışa neden olmadığı raporlanmıştır. Boguszewski ve ark. (14) ortalama kabergolin kullanım süresinin 37 ay, ortalama kabergolin kümülatif dozunun 238 mg olduğu bir çalışmada kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler anormalliklerin hiçbirinin semptomatik olmadığı, kabergolin tedavisi alanlarda triküspit ve mitral kapak yetersizliğinin daha fazla olduğu fakat bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) kardiyak ventriküllerden salgılanan bir polipeptid olup diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında duyarlı ve özgül bir polipeptiddir (15). Şimdiye kadar literatürde kabergolin kullanan prolaktinomalı hastalarda NT-proBNP düzeyleri ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kabergolin kullanan prolaktinomalı hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin araştırılması, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve kalp kapaklarının değerlendirilmesi ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Prolaktin, Prolaktin Reseptörü ve Prolaktinin Feed Back Kontrolü**

Prolaktin ilk defa 1970'li yıllarda tanımlanan polipeptid yapıda bir hormondur (16). Hipofizin lateralinde bulunan laktotrop hücrelerden salgılanır. Üç disülfid bağı ile bağlı altı sistein rezidüsünden oluşur, 199 amino asitli ve 23 kDa ağırlığındadır (17). Üç boyutlu yapısı anti-paralel tarzda düzenlenmiş dört büyük  $\alpha$ -heliksten oluşur fakat çok farklı PRL varyantları da bulunmaktadır (18). Prolaktin dolaşımında farklı büyüklükte moleküller şeklinde bulunur. Monomerik form (23 kDa molekül ağırlığında) serumdaki total prolaktinin büyük bir kısmını (%85) oluşturmaktadır. Ayrıca ortalama %10-15 oranında 50 kDa'lık "big PRL" ve az miktarda da 150 kDa molekül ağırlığında "big big PRL" bulunmaktadır (19).

PRL geni 6. kromozomda bulunmaktadır (17). Hipofizer PRL gen ekspresyonu hipofize özgü bir transkripsiyon faktörüne (Pit-1) bağlıdır (20). Bir transmembran protein olan PRL reseptörü (PRL-R) ise sitokin reseptör ailesine aittir ve bunu kodlayan gen 5. kromozomdadır (21).

PRL kısa döngü geri besleme mekanizması yoluyla kendi hipotalamus kontrolünü düzenleyerek kendi salgılanmasını etkiler. Serum PRL yüksekliği hipotalamik dopamin sentezini ve portal kandaki dopamin konsantrasyonunu artırır artan dopamin nedeniyle PRL salgısı azalır (22).

### **2.2. Prolaktinin Etkileri**

#### **2.2.1. Meme Gelişimi ve Laktasyon Üzerine Etkileri**

Puberte döneminde meme gelişimi PRL olmaksızın da, büyüme hormonu (GH), östrojen, insülin growth faktör-1 (IGF-1) etkisiyle gerçekleşir (23).

Gebelikte hipofiz bezi boyutları laktotropların artışı ile iki katına çıkar. Gebelik boyunca PRL konsantrasyonu artar ve doğumda 200-300 ng/ml düzeyine ulaşabilir. Üçüncü ve dördüncü gestasyonel haftada terminal duktal filizlenme ve bunu izleyen lobüeralveolar formasyon ile süt proteinleri ve kolostrum üretimi başlar. Bu etki esas olarak östrojen, progesteron ve PRL etkisiyle olurken plasental

protein hormonlar da katkıda bulunur. Östrojen bu dönemde PRL hormonunun meme üzerindeki etkilerini bloke ederek gebelik boyunca laktasyonun olmasını da engeller. PRL yokluğunda alveolar yapının formasyonu bozulur ve laktasyon gerçekleşmez (24). Doğumdan sonra PRL seviyesindeki yükselme ile östrojen ve progesterondaki kısmi düşüş aktif laktasyonu sağlar. Emzirme olmazsa PRL düzeyleri doğumdan sonra yaklaşık 1-4 haftada normal seviyesine geriler (24).

### **2.2.2. Üreme Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

PRL-R ekspresyonu olmayan farelerde hem ovulasyon hem de primer folikül sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PRL hormonunun luteotropik fonksiyonunu vurgularken, hiperprolaktinematik hastalarda gonad fonksiyonları baskılandığına işaret etmektedir (25). Luteal fazın kısalması, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde azalma, granülosa hücre sayısında ve östradiol düzeylerindeki azalmalar sonucu amenore görülür. Bu hastalarda ovarian disfonksiyonun major belirleyicisi azalmış gonadotropin sekresyonudur. Erkek hiperprolaktinematik hastalarda LH-FSH pulsatilitesi azalır, testosteron düzeyleri baskılanır, sperm sayı ve motilitesi azalır (26).

### **2.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Prolaktin en iyi gebelikte olmak üzere diğer zamanlarda da vazokonstrüktif etkiye neden olur (27). Birçok çalışma gebelikle ilişkili hipertansiyon ve pre-eklampside kan PRL düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir fakat bu tartışmalıdır. Bununla birlikte Leanos-Miranda ve ark. (28) 207 sağlıklı gebe, 124 gebelikle ilişkili hipertansiyon, 48 hafif preeklampsi ve 167 şiddetli preeklampsi olmak üzere toplam 546 gebeyi idrar prolaktin konsantrasyonu açısından incelemiş, gebelikte idrar prolaktin atılımının pre-eklampsi için güvenilir bir biyomarker olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmada preeklampsili gebelerde idrar prolaktin konsantrasyonu 11,99 ng PRL/mg kreatinin, sağlıklı gebelerde 0,2 ng PRL/mg kreatinin, gestasyonel hipertansiyonda 0,19 ng PRL/mg kreatinin olduğu tespit edilmiştir (28). Esansiyel hipertansiyonda kan prolaktin düzeyi yüksek bulunmaktadır (29). PRL arteriyel sertlik ve kan basıncını etkileyerek erken

menopozda ateroskleroza neden olabilir (30). Diğer yandan kalp ritmi ve kalp yetmezliği üzerine de olumsuz etkileri olup bunu muhtemelen nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltarak ve serbest oksijen radikallerini artırarak yapmaktadır (31).

#### **2.2.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

PRL nörojeneze katkıda bulunur. Nöral kök hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve göçünde artışa neden olabilir (32). Merkezi sinir sistemi miyelinasyona giden, gliyal kök hücreleri ve oligodendrosit hücreleri üzerinde PRL'in proliferatif etkisi gözlenmiştir (32).

#### **2.2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkileri**

Prolaktinin bir lenfosit growth faktör olduğu ve immün yanıtı uyardığı bildirilmiştir (33). B-lenfosit toleransını engelleyerek antijen ve mitojenlere karşı proliferatif yanıt geliştirir ve immünglobulinler, sitokinler ve otoantikörlerin üretimini artırır. PRL'nin bu fonksiyonunda amino asit dizilimleri ve sitoplazmik domain boyutları farklılık gösteren izoformlarının PRL-R üzerinden farklı biyoaktivite göstermesi rol oynuyor olabilir (34).

#### **2.2.6. Diğer Hormonlar Üzerine Etkileri**

PRL'in hipofiz-gonadal aks üzerine olan etkilerinden diğer hormonlarda etkilenir. Pankreas ve adrenal bez üzerine PRL'in doğrudan etkileri gösterilmiştir (35,36). Gebelikte PRL glukoz dengesinin düzenlenmesine pankreas beta hücresi üzerine etkisiyle olumlu katkıda bulunur fakat hipofiz adenomuna bağlı PRL yüksekliği insülin direncini artırır (36).

## **2.3. Prolaktin Sekresyonunun Nöroendokrin Kontrolü**

### **2.3.1. Prolaktin İnhibisyonu**

PRL hipofizden sentezlenen hormonlar içinde sekresyonu tonik inhibisyonla kontrol edilen tek hormondur. Hipotalamik tübüloinfundibular hücrelerde tirozin hidroksilaz ile açığa çıkan dopamin PRL için major inhibitör faktördür. Dopaminden başka PRL sekresyonunu inhibe eden diğer faktörler endotelin-1 ve transforme edici growth faktör  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ) gibi parakrin etkili olanlar ve hipotalamus kaynaklı kalsitonindir (37).

### **2.3.2. Prolaktin Stimülasyonu**

Hipofizden PRL salınımını uyarıcı çeşitli faktörler ya direkt hipofize etki ederek ya da hipotalamik dopaminerjik aktiviteyi baskılayarak PRL salınımını uyarabilirler.

Östrojen prolaktin salınımının güçlü bir uyarıcısıdır ve bu etkisini direkt hipofiz üzerinden yapar. Hipofiz hücre kültürlerinde östradiole maruz kalmanın spesifik PRL deoksiribonükleik asit transkripsiyonunu arttırdığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Östrodiol akut olarak verildiğinde PRL saatler içinde yükselir (38).

Tirotropin-releasing hormon (TRH) hipotalamik dopamin salınımını azaltarak PRL salınımını uyarır (39). Serotonerjik mekanizmalar PRL salınımını artırır. Serotonin re-uptake inhibitörleri de (L-triptofan veya 5-OH triptofan) değişik düzeylerde PRL artışına yol açarlar (40).

Opiyatların santral etki ile hipotalamik dopamin salınımını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Histamin ise H1- reseptörleri uyararak ve H2- reseptörleri baskılayarak PRL sekresyonuna etki etmektedir. Oksitosin ve vazopressinin de PRL salınımına etkisi vardır. Nörotensin, bombesin, substans-P, kolesistokinin ve anjiotensin-II gibi çeşitli peptidler PRL sekresyonunu etkilemektedir ancak bunların fizyolojik rolü net değildir (38). Gamma aminobütirik asit (GABA) deriveleri, metoklopramid, sülpirid gibi dopaminerjik blokerler ve opiyat agonistleri ( $\beta$ -endorfin, enkefalin, morfin) de PRL salınımını artırırlar (41).

Fibroblast growth faktör (FGF), epidermal growth faktör (EGF) ve vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) PRL sentez ve sekresyonunu uyarır (42).

#### **2.4. Prolaktinin Fizyolojisi**

En önemli fizyolojik stimulanları; emme, stres ve östrojen basta olmak üzere ovarian steroidlerin artmasıdır (22). Hipofizer PRL sekresyonu sirkadien ritim gösterir. En yüksek değerlere uykuda ulaşırken en düşük düzeyler uyanma peryodundadır. Ayrıca PRL salınımı episodiktir ve 24 saat boyunca her biri yaklaşık 1 saat süren 4-14 salınım “pulse”ları olur. Yaşla beraber erkekler ve kadınlarda PRL düzeylerindeki düşme hem sentez hem de “pulse” sıklığında azalmaya bağlıdır (43).

#### **2.5. Prolaktin Ölçümü**

“*Endocrine Society*” 2011 kılavuzu venöz staz oluşturulmadan alınan tek bir serum örneğinde PRL bakılmasını yeterli bulmaktadır. PRL ölçümü günün herhangi bir saatinde bakılabilirse de sabah aç karnına ölçümü önerilir. Değerlendirmede tek bir örnek yeterli olmasına rağmen 15-20 dakika aralıklarla alınan iki örnekte PRL ölçümü, pulsatile hakkında bilgi verir (10).

#### **2.7. Hiperprolaktinemi ve Makroprolaktinemi**

Hiperprolaktinemi nedenleri basitçe fizyolojik, farmakolojik ve patolojik nedenler olarak ayrılabilir. Normal prolaktin seviyesi bayanlarda 25 ng/ml ve erkeklerde 20 ng/ml den az olmalıdır fakat normal aralık kullanılan ölçüm yöntemine bağlıdır (44). Özellikle asemptomatik hiperprolaktinemisinin önemli bir nedeni makroprolaktinemidir (45). PRL dolaşımdaki immünglobülin G (IgG) yapısındaki antiprolaktin antikoru ile bağlanarak makroprolaktini oluşturur ve molekül ağırlığı 150 kDa nun üzerindedir. Nadir olarak PRL'nin kovalent veya nonkovalent bağlı heterojen dimerleri de makroprolaktinemiye neden olabilir. Makroprolaktinin reseptöre bağlanma afinitesinin düşüklüğü nedeniyle biyolojik aktivitesi azdır ancak klerensinin düşük olması sonucu serumdaki düzeyi yüksektir (46). Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin polietilen glikol (PEG) ile çöktürülmesi yöntemi kullanılmaktadır (47). PEG ile makroproteinlerin çöktürülmesi

sonrası ölçülen PRL konsantrasyonunun (monomerik PRL) kontrol örneklerindeki PRL konsantrasyonuna (total PRL) oranı “*recovery oranı*” olarak ifade edilir. Bu oran %60’ın üzerinde ise “normal monomerik prolaktin”, %40’ın altında ise “makroprolaktin”, %40-60 arasında ise “ara bölge” olarak ifade edilir ve makroprolaktinle birlikte oligomerik ve monomerik PRL içeriyor olabilir. Bu durumda kesin makroprolaktin varlığı tespiti “*gel-filtration chromatography*” ile yapılır (48).

Makroprolaktin ölçümü “*Endocrine Society*” 2011 kılavuzunda sadece asemptomatik hiperprolaktinematik kişilerde önerilmektedir (10).

Prolaktinomalarda PRL düzeyleri ile tümör büyüklüğü arasında genellikle pozitif bir ilişki vardır (10). Görüntülemeye tespit edilen bir makroadenom ile PRL düzeyleri arasında bu korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel olabilir veya PRL yüksekliği sap basısına sekonderdir. Bir diğer olasılık ise immünoradyometrik ölçümlerin neden olduğu yalancı PRL düşüklüğüdür. “*Hook effect*-kanca etkisi” denilen bu durum çift yanlı immünoradyometrik assaylerde kullanılan antikorların yüksek serum PRL düzeyleri nedeniyle doygunluğa ulaşmasıdır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak çalışılması uygundur (10,44).

### **2.7.1 Hiperprolaktinemi Semptom ve Bulguları**

Kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı başlıca klinik bulgular menstruasyonların gecikerek daha az menstruasyon görmesi (oligoamenore), meme uçlarından süt akıntısı gelmesi (galaktore), infertilite, seksüel disfonksiyon, kilo artışı, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve adölesan çağda puberte gecikmesidir. Erkeklerde ise libido kaybı, impotans, infertilite, jinekomasti, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve yine adölesan çağda gecikmiş pubertedir. Hiperprolaktinemi nedeni makroadenom ise bunun kitle etkisi nedeniyle başağrısı, görme alanı defekti, hipopitüitarizm bulguları, kranial sinir tutulumları (kavernöz sinüs sendromu) ve rinore de görülebilir (49).

Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda galaktore sıklığı %80’den fazladır. Galaktore premenopozal kadınlarda daha sık görülür. Sekonder amenore ise %30

sıklığındadır (50). İnfertilite nedeni ile başvuran hiperprolaktinematik hastaların %55'inde amenore ve %37'sinde oligoamenore saptanırken %9'unun ise normal menstruasyon gördüğü tespit edilmiştir (51). Hiperprolaktinematik kadınlarda kronik hiperandrojenizme bağlı olarak hirsutizm ve akne görülme sıklığında da artma saptanmıştır. Jinekomasti ise yüksek PRL düzeylerinden daha çok sekonder hipogonadizmin bir belirtisi olarak görülmektedir (52).

Hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerde hipogonadizmin başlıca nedeni; Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salınımdaki azalma, GnRH reseptörlerine GnRH yanıtında azalma, GnRH reseptörlerinde down-regülasyon ve bunlara bağlı olarak LH "pulse" sıklığı ve amplitüdünde azalmadır (53,54). Büyük hipofizer kitlelerin gonadotropik hücrelere baskı oluşturması sonucu oluşan harabiyet de bir diğer nedendir (55). Bunların dışında bir başka hipogonadizm nedeni ise suprafizyolojik düzeylerdeki PRL'nin overler üzerindeki PRL-R'lerine bağlanarak östrojen ve progesteron sentezini azaltmasıdır. Oluşan luteal faz yetmezliği de infertilite ve abortuslarla sonuçlanmaktadır (25,56).

Hiperprolaktinemi ile kilo alımı, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci ve metabolik sendrom arasında bir ilişki de bildirilmiştir (57). Bu ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte lipogenezin uyarılması ve santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusun bozulması olarak açıklanmaktadır. Ayrıca insan yağ dokusu hücrelerinde PRL-R'leri de gösterilmiştir (58). Bunlar glukoz metabolizmasını etkileyerek insülin direncine neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksektir. Hiperprolaktinematik hastalarda nonobezlere göre "Homeostatic model assessment" (HOMA) indeksi yüksek bulunmuştur. İnsan yağ dokusu kaynaklı adiposit spesifik protein olan adiponektin, insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkilidir ve in vitro olarak PRL'nin adiponektin üretimini suprese ettiği bildirilmiştir (59). Tedavi sonucu normoprolaktinemi sağlanması ile VKİ tamamen normale gelmese de metabolik parametrelerde düzelmeye, kilo kaybı, insülin duyarlılığında artma görülmüştür (57).

Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen hipogonadizm kemik kaybının nedenidir. Düzenli menstruasyon görenlerde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülmemiştir (60).



## 2.7.2. Hiperprolaktinemi Nedenleri

Gebelik, emzirme, meme uyarısı, stres, egzersiz, koitus ve uyku gibi birçok fizyolojik durum PRL düzeylerini yükseltebilir (61).

Hiperprolaktineminin tümör dışı en sık nedeni ilaçlardır. İlaça bağlı hiperprolaktinemide PRL düzeyleri genellikle 25-100 ng/mL arasındadır ancak metoklopramid, risperidon ve fenotiazinler daha yüksek PRL düzeylerine neden olabilir. İlaça bağlı hiperprolaktinemide PRL düzeyleri yavaş yükselir ve genellikle ilaç kesildikten 3 gün sonra normale döner (62).

İlaça bağlı hiperprolaktineminin en sık nedeni nöroleptikler/antipsikotiklerdir. Bu ilaçlar dopamin antagonistik etkiye sahiptirler. Tipik antipsikotikler (fenotiazin veya butirofenon) ve atipik antipsikotiklerden (2. jenerasyon) risperidon hiperprolaktinemiye en sık neden olanlardır (63).

Antipsikotik ilaca bağlı hiperprolaktineminin tedavi esasları psikiyatrist ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük dopamin antagonistik etkisi olan aripiprazol ile hem dopamin agonistik hem de antagonistik etkisi olan atipik antipsikotiklerin kullanılabilirliği değerlendirilmelidir (64). “*Endocrine Society*” 2011 kılavuzunda ilaca bağlı hiperprolaktinemide uzun süreli hipogonadizm, osteopeni gibi semptomları olanlarda öncelikli olarak ilacın kesilmesi veya başka bir ajanla değiştirilmesi önerilmektedir. İlacın kesilmesi mümkün değilse hiperprolaktinemi semptomları olan hastalara östrojen veya testosteron tedavisi önerilmektedir (10).

Verapamil kullanımına bağlı yüksek prolaktin düzeyleri %8 oranında görülür ve muhtemelen hipotalamik dopamin blokajına bağlıdır. Opiyatlar ve kokain reseptör düzeyine etki ederek orta derecede prolaktin yüksekliğine neden olabilir (65).

Böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30’unda PRL klirensinin azalması ve üretiminin artması nedeniyle orta dereceli hiperprolaktinemi görülür. Böbrek nakli sonrası PRL normal düzeylere geriler. Kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden hiperprolaktinemi hipogonadal semptomlara neden olabilir ve bu hastalarda bromokriptin tedavisi sonrası menstrüasyonların geriye döndüğü gösterilmiştir (66).

Primer hipotiroidide orta dereceli PRL yüksekliği görülebilir. Uzun süreli veya yetersiz tedavi edilmiş primer hipotiroidi hipofiz tümörünü taklit edebilen tirotrop hiperplazisine neden olabilir. Bu değisiklikler L-tiroksin tedavisi ile tirotropin releasing hormonun (TRH) azalması sonucu geriye döner (67).

Büyük nonfonksiyone hipofiz tümörleri, kraniofarengiomalar, parasellar kitleler ve hipotalamik infiltratif hastalıklar sap basısı veya dopaminerjik nöronların hasarlanması sonucu dopaminin tonik inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla hiperprolaktinemiye neden olurlar. Histolojik olarak nonfonksiyone olduğu kanıtlanmış makroadenomlu 226 hastanın ele alındığı bir çalışmada, PRL düzeylerinin 94 ng/ml nin üzerinde bulunmasının prolaktinoma ve nonfonksiyone adenom ayırımında güvenilir bir değer olduğu gösterilmiştir (68). GH sekrete eden tümörlerin %50'sinden fazlasında sap basısı veya mikst tümör olasılığı PRL düzeylerini yükseslebileceğinden akromegalide hiperprolaktinemiye rastlanabilmektedir (69).

Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar ve hastalıklar Tablo-1'de özetlenmiştir (65,70).

**Tablo-1. Hiperprolaktineminin etyolojisi**

<b>Fizyolojik</b> Egzersiz Koitus Laktasyon Gebelik Uyku Stres Meme uyarısı	<b>Hipotalamik-Hipofiz Sapı hasarı</b> Granülomlar İnfiltratif hastalıklar Radyasyon Rathke kleft kisti Psödotümör serebri Travma (sap kesisi, cerrahi) Tümörler (kraniofaringioma, germinom, glioma, suprasellar kitleler, metastazlar, glioma, hamartom)
<b>Farmakolojik</b> Antihipertansifler (verapamil, rezerpin, labetolol) Anestezikler Antikonvülzanlar (fenitoin) Antihistaminikler (H2) Antidepresanlar →Trisiklik antidepresanlar (Klomipramin, Amitriptilin, Desipramin, Amoxapin, Maprotilim, İmipramin ) →Monoamin oksidaz inhibitörleri (Olanzapin, Klorgilin, Pargilin) →Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (Fluoksetin gibi) Kolinergik agonistler (Fizostigmin) Dopamin reseptör blokleri (Metoklopramid, Domperidon, Sülpirid) Dopamin sentez inhibitörleri ( $\alpha$ -metildopa) Östrojenler Nöropeptidler (Tirotropin releasing hormon) Opiyatlar (Apomorfın, heroin) Kokain Antipsikotikler/Nöroleptikler →Fenotiazin (Klorpromazin, Flufenazin, Promazin, Tioridazin) →Butirofenon (Haloperidol) →Atipik antipsikotikler (Risperidon, Molindon, Quetiapin) Proteaz inhibitörleri	<b>Hipofizer Hastalıklar</b> Lenfositik hipofizitis, parasellar kitle Travma/ cerrahi Nonfonksiyone makroadenom Empty sella sendromu İnfiltratif hastalıklar ( Dev hücreli granülom, sarkoidozis)
	<b>Sistemik Hastalıklar ve Diğer Nedenler</b> Primer hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer hastalığı-siroz Polikistik over sendromu Epileptik nöbetler Nörojenik (göğüs duvarı ve spinal kord lezyonları) İdyopatik

## 2.8. Prolaktinoma

Prolaktinomalar, hormon salgılayan hipofiz tümörleri arasında en sık görülenidir ve tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur (9,71). Prolaktinoma tanısı öncesi hiperprolaktinemiye neden olabilecek nedenler mutlaka ekarte edilmelidir (9). Prolaktinomalar mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma olarak ikiye ayrılırlar. 1 cm den küçük olanlara mikroprolaktinoma, 1 cm den büyük olanlara ise makroprolaktinoma denmektedir. Mikroprolaktinomalar prolaktinomaların %90 oluşturur (7). Büyüklükleri 4 cm den büyük olup oldukça agresif karakterli, ekstrasellar yayımlı ve çok yüksek PRL düzeylerine sahip olan dev prolaktinomaların sıklığı makroadenomlardan da nadirdir (72,73).

Erişkinlerde prolaktinoma sıklığı milyonda 100 olarak tahmin edilmektedir. Otopsi serilerinde klinik olarak sessiz hipofiz adenomları arasındaki sıklığı %12'dir (74). Prolaktinoma prevalansı, yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Daha çok 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Erkek kadın oranı 1/10'dur (61). Ancak 50 yaş üzerinde her iki cinsteki sıklığı benzerdir (5,75). İki yaşından 80 yaşına kadar olgular bildirilmiştir (44). Prolaktinomalar, pediatrik ve adölesan yaşlarda nadirdir fakat buna rağmen hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadırlar (61). Pediatrik/adölesan çağlarda prolaktinomalar kızlarda primer amenore, menstrüel düzensizlik ve galaktore, erkeklerde gecikmiş puberte ve hipogonadizme neden olmaktadır. Bu yaşlarda erişkinlerin aksine makroadenomlar daha sıktır ve bazı bulguları ile gelebilirler (76).

Prolaktinoma genellikle sporadik bir tümördür ancak %5'i ailevi veya genetik nedenli olabilir ve "Ailevi izole hipofiz adenomları" içinde görülebilir (77). Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) de en sık görülen hipofiz tümörüdür ancak bunlar sporadiklere göre daha agresiftir (78). MEN 1 olan hastaların % 22'sinde prolaktinoma gelişmektedir. MEN 1 olan hastalarda makroadenomlar daha sık görülmektedir ve PRL seviyelerinde normalleşme daha az görülmektedir (78) (79).

### **2.8.1. Prolaktinoma Tedavisi**

Prolaktinoma tedavisinde amaç; PRL düzeylerini normale getirmek, fertilizasyonu sağlamak, gonad fonksiyonlarını düzeltmek, tümör boyutunu küçültmek, varsa görme alanı kaybı ve kranial sinir felçlerini düzeltmek, hipofiz fonksiyon bozukluklarını mümkünse geri döndürmektir. Bunların dışında kemik mineral dansitesini korumak, metabolik sendrom ve hiperandrojenemi (hirsütizm gibi) komponentlerini düzeltmektir. Galaktorenin kesilmesi de tedavi amaçlarındandır. Bu amaçlarla medikal tedavi, cerrahi, konvansiyonel ve stereotaktik radyosurgery uygulanmaktadır. Mentrasyonların düzenli olduğu, gebelik istenmeyen ve osteoporozun da olmadığı asemptomatik hiperprolaktinemilerde tedavi verilmeyebilir. Yapılan çalışmalarda tedavisiz bırakılan mikroprolaktinomalarda belirgin tümör büyümesi gösterilmemiştir (80). Bir çalışmada bilgisayarlı tomografi (BT) ile 8 yıl takip edilen 139 mikroprolaktinomalı kadının sadece %7'sinde tümörde büyüme saptanmıştır (81). Tümörde büyüme olmaksızın anlamlı PRL yüksekliği olmayacağından tedavi verilmeyen mikroadenomların PRL düzeyleri ile yakın takibe alınması yeterlidir. Tersine makroprolaktinomalar biyolojik özellikleri nedeni ile büyüme eğilimi gösterirler ve belirgin PRL yüksekliği sonucu hastalar semptomatik olurlar (9).

#### **2.8.1.1. Medikal Tedavi**

Prolaktinomada primer tedavinin temelini dopamin agonistleri (DA) oluşturur (82). Bromokriptin (BRC), kabergolin (CAB), quinagolid (QG), lisurid (LIS) ve pergolid (PER) başlıca DA ajanlardır. Bu ajanlar ve özellikleri tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo-2:** Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan DA' leri ve özellikleri (83)

<b>Dopamin Agonisti</b>	<b>Dopamin reseptör sensitivitesi</b>	<b>Prolaktinomada kullanım dozu</b>	<b>Yan etki</b>	<b>Valvülopati riski</b>	<b>Yorumlar</b>
<b>Bromokriptin</b>	D1 antagonist, D2 agonist	2.5-7.5 mg/gün	Bulantı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon. Daha nadir olarak; vazospazm, uykusuzluk, ruhsal değişiklikler	Zayıf	Gebelik istendiğinde ilk tercih edilen
<b>Kabergolin</b>	D2 selektif Agonist	0.25-4 mg/hft		Olası	Medikal tedavide ilk tercih edilen
<b>Quinagolid</b>	D2 selektif Agonist	75-300 mg/gün		Zayıf	Non-ergo bileşiği
<b>Lisurid</b>	D2 selektif Agonist	>2mg /gün		Zayıf	
<b>Pergolid</b>	D1 ve D2 selektif agonist	ABD de kullanımı yok			ABD' de bu nedenle piyasadan çekilmiş

Prolaktinomada primer tedavi medikal tedavidir ve tedavide sıklıkla bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Bütün dopamin agonistleri prolaktinomada etkilidir, fakat pergolid ve quinagolid daha nadir kullanılır. Herhangi bir dopamin agonistini tolere edemeyen veya dirençli hastaların ilaçları başka bir dopamin agonisti ile değiştirilmelidir (44). Bromokriptin ve CAB en sık kullanılan ergo-türevi dopamin agonistleridir. Bromokriptin 1973 yılından beri kullanılan ilk dopamin agonistidir (80). Genel klinik deneylerde kabergolin daha etkili sonuçlar ve daha az yan etki göstermiştir. Bromokriptine dirençli olan birçok hasta kabergoline cevap vermiştir (80). Prolaktinomaların çoğunda çok düşük dozlar (2.5-5 mg/gün) ile yanıt alınır. Yarılma ömrü 6-20 saat olup, etki süresi 24 saati bulmaktadır. İstenen PRL düzeylerine ulaşmak ve yan etkileri en aza indirmek için düşük dozlarda artış yapılmalıdır. Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomalarda BRC ile PRL düzeylerinin normale gelmesi, gonad fonksiyonlarının düzelmesi ve tümör boyutlarında küçülme sırasıyla vakaların %80-90 ve %70'inde görülür (84). Makroprolaktinoması olan hastalarda başağrısı ve görme alanı defekti düzelmesi

tedaviden günler sonra dramatik olarak düzelir, gonad ve seksüel fonksiyonlar ise PRL düzeyleri tamamen normale gelmeden iyileşir. Bromokriptin tedavisi ile kadın ve erkeklerde KMY artar, erkeklerde semen kalitesi de düzelir (85,86).

Kabergolin yüksek D2 reseptör afinitesi olan uzun etkili DA'dir. Bromokriptinden daha düşük dozlarda haftada 1-2 kez kullanılır. Prolaktinoma tedavisinde 0.5-4 mg/hafta dozunda kullanılırken, Parkinson hastalığında 25 mg/hafta gibi çok daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır (84). Mikro ve makroprolaktinomalarda PRL düzeylerinin normale gelmesi ve gonad fonksiyonlarının düzelmesi, tümör boyutlarının küçülmesi CAB tedavisinde sırasıyla %95, %80 oranlarında bildirilmiştir (84). Hem makro ve mikroprolaktinomalarda hem de nontümöral hiperprolaktinemide CAB ile pozitif yanıt BRC den daha yüksektir (87). CAB ile makroprolaktinomalarda tümör hacminde dramatik azalma görülür; vakaların %80'inde tümör boyutunda %20'den fazla küçülme sağlanırken, yaklaşık üçte birinde de tümörün tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (88). Öncesinde BRC'e duyarlı olanlarda bile CAB'nin daha etkili olduğu görülmüştür (89). CAB çocukluk veya adölesan çağı prolaktinomaların tedavisinde de güvenlidir (80).

Lisurid ergo-türevi D2 reseptör agonistidir. Günde 3 defa verilerek 2 mg/gün dozunun üzerine çıkılabilir. En önemli yan etki olan bulantı nedeniyle kullanımı oldukça kısıtlıdır. Liuzzi ve ark. (90) çalışmasında tümör küçülmesinin BRC ile benzer olduğu gösterilmiştir.

Quinagolid iyi tolere edilen non-ergo türevi D2 reseptör agonistidir. 25-50 µg günlük başlangıç dozlarından sonra 75 µg/gün dozuna arttırılır. Maksimum 300 µg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Birkaç çalışmada günde tek doz QG ile PRL düzeyleri düşmüş, tümör boyutu küçülmüş, gonad disfonksiyonu düzelmiş ve fertilitte sağlanabilmiştir (82,84). Etkinliği CAB ile benzerlik gösterse de günlük kullanımı ve tedavi kesildiğinde başarı oranlarının düşük olması başlıca dezavantajlarıdır (9).

Pergolid uzun etkili, D1 ve D2 özelliği, BRC'den 100 kat daha güçlü, günde tek doz kullanılan ajandır. Valvülopati ile ilişkilendirilen ilk dopamin agonistidir ve bu nedenle kullanımdan çekilmiştir (91). Tergurid lisurid analogu diğer bir dopamin agonisti ve metergolin ise serotonin antagonistidir (80,92).

Dopamin agonist tedavi yan etkilerini kardiyovasküler gastrointestinal, ve nörolojik etkiler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz. Bu yan etkileri minimize etmek için DA akşamları düşük dozda gıda ile birlikte verilmeli ve doz artırımları düşük miktarda yapılmalıdır. En sık gastrointestinal yan etkiler bulantı (%30) ve kusmadır (%20). BRC başlanan hastaların yaklaşık %25'inde postural hipotansiyon, baş dönmesi hatta senkop görülebilir. Yüksek dozda BRC (30-75 mg/gün) verilenlerin %30'unda parmaklarda ağrısız vazospazm olabilir. En sık görülen nörolojik yan etkiler ise baş ağrısı ve baş dönmesidir. BRC kullanımı ile psikoz belirti ve bulguları ortaya çıkabilir veya varolan psikoz ağırlaşabilir. Ancak normoprolaktinemiye sağlayan dozlarda psikiyatrik yan etkiler pek görülmez ise de postpartum manik dönem tetiklenebilir (80). Turner ve ark. (93) BRC veya LIS ile tedavi edilen 600 hastanın sekizinde yeni başlayan psikotik reaksiyon gözlemlemiştir. Nadiren rinore, pulmoner infiltrasyon, fibrozis, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis tanımlanmıştır (80). Günümüzde iki büyük çalışmada Parkinson hastalığında PER ve CAB kullanımı ile ilişkili artmış kalp kapak rejürjitasyon riski gösterilmiştir (94,95).

Dopamin agonistleri ile ilişkili valvülopati patogenezi, serotonin klerensini düzenleyen serotonin taşıyıcısında reseptör veya postreseptör düzeydeki değişiklikler sorumlu olabilir (96). Özellikle PER ve CAB kalp kapakları üzerindeki 5-hidroksitriptamin 2B (5 HT2B) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve reseptör aktivasyonu ile mitogenez ve fibroblast proliferasyonunu başlatır. BRC ve QG'in 5-HT2B reseptör afinitesi daha düşüktür (97). Valassi ve ark. (97) 2010 yılında yayınladığı 9 büyük çalışmanın derlemesinde, çalışmaların çoğunda CAB ile ilişkili artmış valvüler regürjitasyon riski bulunmazken birkaçında özellikle triküspid kapakta olmak üzere hafif veya orta dereceli bir risk artışı saptanmıştır. Bu çalışmalar ve özetleri Tablo-3'te gösterilmiştir (12,97-105).



**Tablo-3:** Kabergolin ile tedavi edilen hiperprolaktinemik hastalarda kalp kapaklarının değerlendirildiği çalışmalar (97)

Yazar Yıl (Ref. no)	Hasta Sayısı	Cins (K/E)	Yaş (yıl) (ort ±SD)	Kümülatif CAB dozu (mg), (ort ±SD)	Tedavi süresi (ay), (ort ±SD)	Valvülopati Orta/ağır	Kümülatif dozla ilişki	Yorum
<b>Colao 2008</b> (12)	50	6/44	36±10	414 (32-1938)	74 (16-260)	%54 (orta)	var	Kontrol grubuna göre orta dereceli triküspid regürjitasyon riski artmış.
<b>Bogazzi 2008</b> (98)	100	21/79	41 ±13	279 (15-1327)	67±39 (3-199)	%7 (orta)	Yok	Kontrol grubuna göre kapak regürjitasyon derecesi veya total skorda fark yok.
<b>Wakil 2008</b> (99)	44	12/32	42±13	311	44.8	%0	Yok	Kontrol grubuna göre hafif dereceli triküspid ve pulmoner regürjitasyon riski artmış.
<b>Devin 2008</b> (100)	45	14/31	41±10	146±220	39±29	%0	Yok	Normal popülasyona göre kapak anormallığı riski yok .
<b>Kars 2008</b> (101)	78 Grup A: CAB-47 Grup B: Diğer DA /Cerrahi	13/34	47±1	363±55 (24-1768)	62±5	%15 (Orta) %2 (Ciddi)	Yok	Grup B veya kontrol grubuna göre grup A'da orta dereceli triküspid regürjitasyon riski artmış. Aortik kalsifikasyon her 2 grupta kontrol grubuna göre artmış. Mitral kalsifikasyon ve triküspid kapakçıklardaki kalınlık artışı kontrol grubuna göre grup A'da belirgin.
<b>Lancelotti 2008</b> (102)	102	29/73	51±14	204 (18-1718)	79 (12-228)	%1.9	Yok	Kontrol grubuna göre her bir kapakta regürjitasyon riski artmamış ancak mitral anulus alanı belirgin olarak artmış.
<b>Nachtigall 2009</b> (103)	100	48/52	44±13	253±52 (15-2520)	48±4 (6-200)	%0	Yok	Kontrol grubuna göre regürjitasyon riski artmamış.
<b>Herring 2009</b> (104)	50	30/20	51±2	443±53	79±6 (12-156)	%0	Yok	Kontrol grubuna göre regürjitasyon riski veya valvüler kalınlık artışı, mitral anulus alanı artmamış.
<b>Valette 2009</b> (105)	70	33/37	282±271	44	55±22	%5.7	Yok	Kontrol grubuna göre regürjitasyon riski veya valvüler kalınlık artışı, mitral anulus alanı artmamış.

### 2.8.1.2. Dopamin Agonist Tedavinin Kesilmesi

Prolaktinomada medikal tedavi kesildikten sonra nüksler siktir (9). En az 2 yıl süre ile dopamin agonist tedavisi almış olup serum prolaktin düzeyi normal olan, MR'da tümör volümünde %50'den fazla azalma sağlanan, kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen, tümörü optik kiazmadan 5 mm'den daha uzak olan hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Tedavi aniden değil, doz azaltılarak kesilmelidir (10). Tedavi kesildikten sonra nüks riski %26-69'dur . Nüksler en sık tedavi kesildikten sonraki bir yıl içinde olur. Nüksü belirleyen en önemli iki parametre; tedavi öncesindeki prolaktin değeri ve tümör boyutudur. Her 1 ml tümör dokusu, nüks oranında %18'lik artışla ilişkili bulunmuştur (106). İlaç kesildiğinde ilk bir yıl üç ayda bir, daha sonra yılda bir prolaktin ölçülmelidir. Takipte prolaktin düzeyinde artış saptanırsa hipofiz MR planlanmalıdır (10).

“*Endocrine Society*” 2011 kılavuzunda en az 2 yıl tedavi almış, PRL düzeyi normale gelmiş ve tümör kalıntısı olmayan hastaların takip önerileri (10) aşağıdadır.

1. PRL ölçümünün ilk yıl 3 ayda bir, ardından yıllık ölçülmesi,
2. Hipofiz MR görüntülemenin hiperprolaktinemi geliştiğinde tekrarlanması,
3. Menopoza giren mikroadenomlarda DA tedavi kesilmesi,
4. İzlemede tümör boyutu artışı olduğunda düzenli takiplere devam edilmesidir.

### 2.8.2. Prolaktinoma Tedavisinde Cerrahi

Günümüze prolaktinoma tedavisinde ilk basamak DA'lerdir (61). Ancak;

1. DA tedavisine iyi yanıt vermeyen kistik prolaktinomalar,
2. Yüksek doz CAB'e rağmen yeterli PRL düşüşü veya tümörde küçülme olmayan hatta tümörü büyüyenlerde veya DA direnci olanlar,
3. DA tedavi ile fertilité sağlanamadığında ve de özellikle makroadenomda gebelik istendiğinde “*debulking*” amaçlı,
4. İntratümöral hemoraji sonrası oluşan kitle etki veya nörolojik bulguların ortaya çıktığı tümör apopleksisi,
5. DA intoleransı,
6. Görme alan defekti ya hızla geliştiğinde veya DA tedavi altında ortaya çıkması, gibi durumlarda transsfenoidal cerrahi önerilmektedir (9,107).

Kraniyotomi günümüzde transsfenoidal yaklaşımla ulaşılamayan tümörlerde ve oldukça nadir vakalarda endikedir. Dev-invaziv makroadenomlarda cerrahiden bağımsız olarak küratif tedavi oldukça zordur. Bu yüzden bu tip tümörlerde tümör “*debulking*” ile kitle küçültücü etkiden faydalanılmalıdır (80).

Son yıllarda Colao ve ark. (9) bir çalışmada cerrahi remisyon oranı 1211 mikroprolaktinomada %73, 1480 makroprolaktinomada ise %38 olarak bildirilmiştir. Makroadenomlarda cerrahi sonrası başarıyı etkileyen en önemli faktörler tümör boyutu ve bazal PRL düzeyleridir. PRL > 200 ng/ml olanlarda cerrahi sonrası kür şansı oldukça düşüktür.

Hipopitüitarizm, diabetes insipidus, görme kaybı, rinore, lokal enfeksiyon, menenjit ve septisemi ise cerrahın tecrübesine bağlı oluşabilecek yan etkilerdir (108,109).

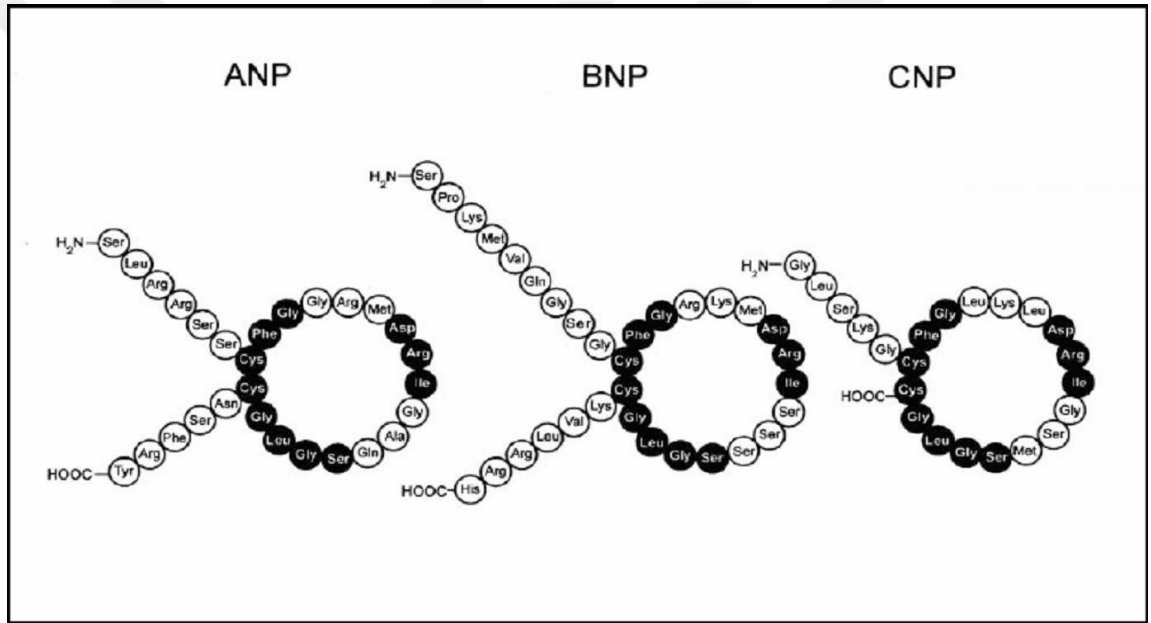
## **2.9. Natriüretik Peptidler**

Sıvı ve elektrolit dengesini ve kan basıncını regüle eden bir hormon sınıfıdır. Atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C tip natriüretik peptid (CNP) olmak üzere üç çeşit natriüretik peptid saptanmıştır. ANP hem atriyal hem de ventrikül kas hücrelerince üretilirken, BNP’ nin ana kaynağı ventriküler kas hücreleridir (110). BNP, ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır (111). Bu nedenle orijinal adı Brain Natriüretik Peptid’dir. Ancak kalp ventriküllerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle B-Tip Natriüretik peptid olarak adlandırılmaktadır. Ana kaynak olan ventriküllerde az miktarda depolanmaktadır. Ventrikül gerilmesiyle ilişkili bir yanıt olarak doğrudan üretilir. Natriüretik peptidler içinde BNP, kardiyak disfonksiyonun en duyarlı ve özgül göstergesi olarak kabul edilmektedir (112). CNP domuz beyninden izole edilmiş lokal hormon olarak görev yapar, santral sinir sistemi ve damar endotel hücreleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vazodilatatör etkinliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisi net olarak bilinmemektedir (15,113).

ANP, BNP ve CNP’de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein

aminoasidi arasında oluşan disülfit bağı ile şekillenmiştir (114). Farklılıkları, içerdikleri aminoasit sayılarından gelmektedir. ANP 28 aminoasitten, BNP 32 aminoasitten, CNP ise 22 aminoasitten oluşan bir polipeptid yapısındadır. ANP'nin önyük ve ardyüke etkileri BNP'den daha azdır. CNP'nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir (115,116).

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler, prohormon olarak sentezlenir. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanları şeklinde bulunurlar (117).



**Şekil 1.** Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler

### 2.9.1. Natriüretik Peptitlerin Etki Mekanizmaları

Natriüretik peptitler, biyolojik etkilerini natriüretik peptit reseptör A (NPR A) ve natriüretik reseptör peptit B (NPR B) adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp, cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak meydana getirirler (118,119). BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken, CNP ise NPR B'ye bağlanır (115). Natriüretik peptit reseptör C (NPR C) ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (120). Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse akciğer, beyin ve renal

tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Peptidlerin N terminal pro halleri nötral endopeptidazlara dirençlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler (121,122). BNP nin nötral endopeptidazlara afinitesi, ANP ve CNP' ye göre daha az olduğu için BNP'nin yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar.

BNP'nin yarı ömrü yıkım ürünü olan NT-proBNP'den kısadır (yaklaşık 20 dakika) çünkü natriüretik peptid reseptör-C aracılı endositoz ve dolaşımda nötral endopeptidaz ile metabolize olur. NT-proBNP'nin yarı ömrü yaklaşık 90 dakikadır, pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif metabolize olur (123). NT-proBNP daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz değişkenlik göstermediğinden daha spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin olumsuz yanı NT-proBNP'nin daha çok renal yolla atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır (15). Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar.

BNP sirkadiyen salınım sergilediğinden dolayı saat 08:00-10:00 arası, oturur veya yatar pozisyonda 10 dakika dinlenme sonrası kan örneği alınmalıdır. Kan düzeylerini kullanan ilaçlar, yaş, cinsiyet ve kilo durumu etkileyebilir. İleri yaşlarda kalpteki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak kan düzeyi artar, kadınlarda hormonal faktörlere bağlı olarak erkeklere göre daha yüksektir ve obez kişilerde BNP üretiminin azalması ve BNP'nin böbreklerden atılımının artması sonucu daha düşük tespit edilmektedir (124,125).

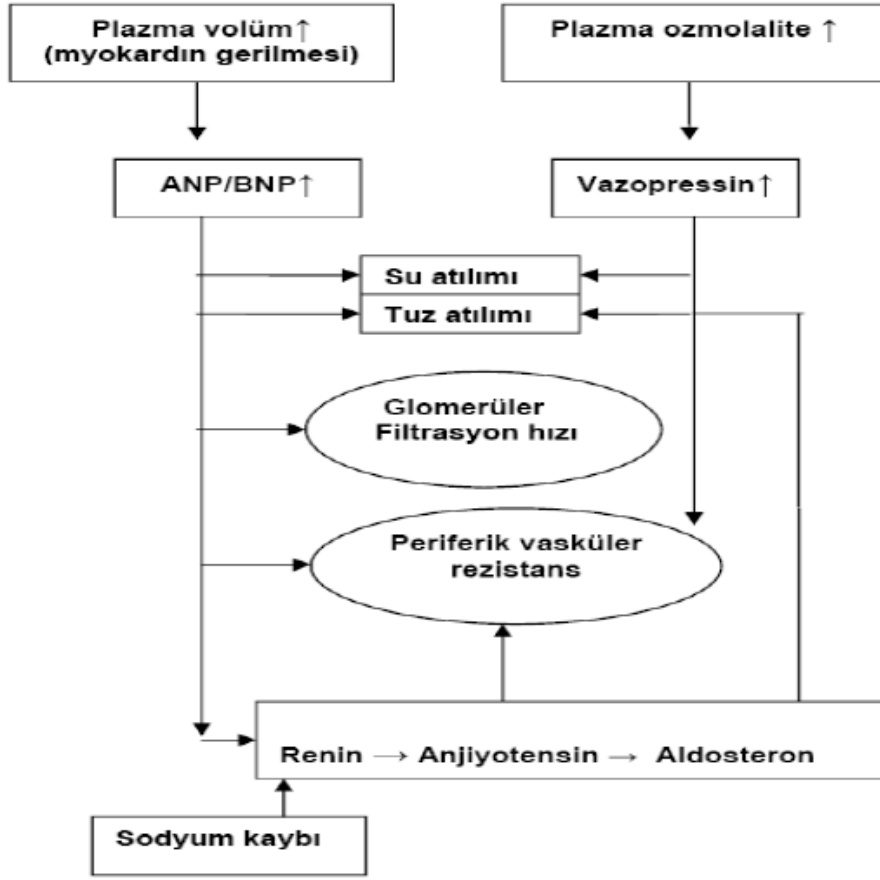
### **2.9.2. Brain Natriüretik Peptid (BNP)**

Brain natriüretik peptid, vücuttaki fazla su ve tuzun atılımını sağlayarak, su ve tuz dengesi ile kan basıncı dengesini sağlar. Damar genişleticiler gibi etkisi vardır. Bu etkisi renin- angiotensin sistemi ile dengelenir. Her iki sistem de vücudun su ve tuz dengesinin sağlanmasında rol oynar (126). BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde ani salınımlar ile üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün

C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit içeren proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP dolaşımında bulunurlar. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (127).

### **2.9.3. BNP'nin Fizyolojik Etkileri**

BNP artışı, sempatik aktivite ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesinin arttığını gösterir. BNP dekompanzasyona karşı kompazatuvar mekanizma olarak devreye girmektedir. Kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle özellikle BNP başta olmak üzere diğer natriüretik peptitler, sempatik sistemi ve RAAS'ı baskılamakta yetersiz kalır. Vazokonstriktör etkiler ön plana geçer ve semptomlar ortaya çıkar. Renal perfüzyon azalır, NP'lerin böbrek üzerinden oluşturdukları fizyolojik etkiler ortadan kalkar, su ve tuz tutulumu gerçekleşir. İleri kalp yetmezliğinde, RAAS hormonları ve nörepinefrin plazmada yükselir. Nöropeptidler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında rol oynar. BNP'nin sempatik sistemi ve RAAS aktivitesini azaltmasının yanı sıra tüm natriüretik peptidler RAAS karşıtı etki yaparak, vazodilatasyon, antiproliferatif etki, natriüretik etki renin ve aldosteron inhibisyonu gibi olumlu etkileri vardır. BNP böbrek glomerüllerde afferent arteriyollerde vazodilatasyon, efferent arteriyollerde ise vazokonstrüksiyon sonucu glomerüler filtrasyon hızını artırarak diürece, sodyum geri emilimini azaltarak natriürece neden olur. Ayrıca lusinotropik (gevşeme üzerine olumlu etki) etkiside mevcuttur (15,112). BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan NP reseptörlerine (NPR) bağlanarak gösterir. Damar duvarındaki düz kasları gevşetmeleri sonucu kan basıncı düşüşüne ve venlerde vazodilatasyon sonucu ventriküler ön yükü azalmasına neden olur. Kardiyak ve vasküler dokularda antimitojenik etki gösterirler ve hücre proliferasyonu inhibe ederler ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (128).



**Şekil2:**Kardiyak NP' lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

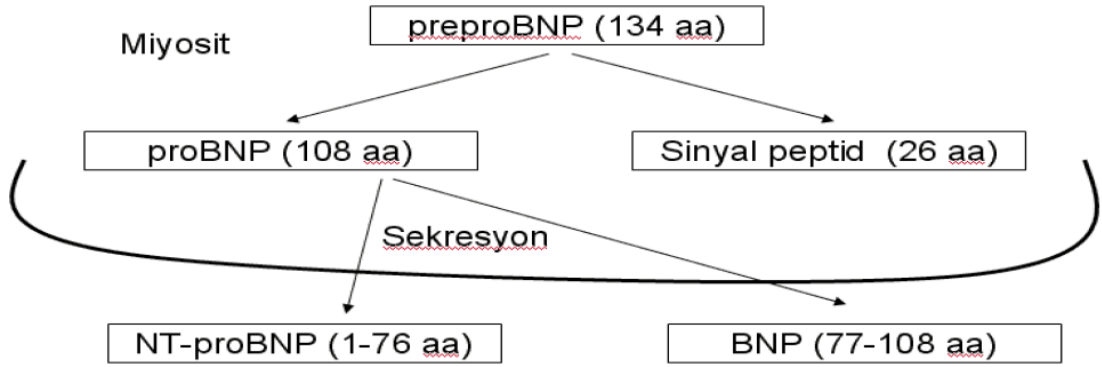
Son 10 yılda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma, plazma BNP seviyesiyle sol ventrikül disfonksiyonun ciddiyeti arasında yakın korelasyon olduğunu göstermiştir (129).

BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır (129).

#### 2.9.4. BNP Sekresyonu

Brain natriüretik peptidin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (130,131). BNP,

32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. PreproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (132). ProBNP, proANP'nin aksine sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (133). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılmasının, salgılanım sırasında mı olduğu yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır. NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (123).



**Şekil 3:** Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. aa:aminoasit, NT-ProBNP : N-terminal ProBNP

Maisel ve ark. (134) akut dispne tanımlayan ve BNP düzeyleri 100 pg/ml'nin üzerinde olan 464 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği REDHOT (the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) çalışması BNP düzeylerinin



kalp yetersizliği ciddiyyetini hekimlerin BNP düzeylerini bilmeden yaptıkları değerlendirmeye kıyasla daha iyi gösterdiği ve hastaların izleminde BNP düzeylerinin yararlı olduğu göstermiştir. Januzzi ve ark. (135) akut dispne nedeniyle acil servise başvuran 600 hastanın değerlendirildiği çalışmasında, kalp yetersizliği olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri çok yüksek (ortalama 4.054 pg/ml) iken akut dispnenin kalp yetersizliği dışındaki nedenlere bağlı olduğu hastalarda oldukça düşük bulunmuştur (131 pg/ml). Bu çalışmanın sonuçlarına göre kalp yetersizliği tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük için NT-proBNP düzeylerinin 50 yaşın altındaki hastalarda > 450 pg/ml, 50 yaş ve üzerindeki hastalarda ise > 900 pg/ml olarak alınması uygundur. Akut kalp yetersizliğini dışlamak için en uygun NT-proBNP düzeyleri ise < 300 pg/ml'dir .

## **2.10. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini yüksek frekanslı ses dalgaları yardımıyla değerlendirmeye yarayan, noninvazif ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ekokardiyografi; transduser içindeki piezoelektrik kristalleri sayesinde elektrik uyarısının mekanik uyarıya (ses dalgası) evrilip dokulara iletilmesi, iletilen bu ses dalgalarından yansıyanların toplanıp yeniden elektrik uyarısına dönüştürülerek ekranda görüntü oluşturulması esasına dayanan bir ultrasound tekniğidir (136).

Ekokardiyografinin esitli kullanım teknikleri olup en sık kullanılan modaliteler arasında M-mode ekokardiyografi, iki boyutlu (2D) ekokardiyografi, Doku Doppler ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi (continuous dalga (CW) Doppler, pulsed dalga (PW) Doppler) yer alır.

### **2.10.1. M-Mode Ekokardiyografi**

Kalp yapılarını kesitsel olarak gösteren tek boyutlu ekokardiyografi tekniğidir. Bu modalite ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu, ventrikül boyutları, septum ve arka duvar kalınlıkları, kalp kapaklarının hareketleri ve perikardiyal efüzyonun varlığı değerlendirilmektedir. Bu modalite ile global olarak eş zamanlı

kasılan sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu Teichholz yöntemi kullanılarak ölçülmektedir. Ayrıca tamponad şüphesinde sağ atriyum ve sağ ventrikülde erken diyastolik kollaps varlığı, perikardial kalınlaşma, hipertrofik kardiyomiyopatide mitral kapağın sistolik anterior hareketi ve aort kapak mid-sistolik kısmi kapanmanın değerlendirilmesinde M-mod ekokardiyografi yararlı bir modalitedir (136,137).

### **2.10.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi**

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, 'İki boyutlu ekokardiyografi' denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde oldukça faydalıdır (138).

### **2.10.3. Konvansiyonel Doppler (Renkli Doppler) Ekokardiyografi**

Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları ile eritrositlerin hareket ve hızının ölçülmesi temeline dayanır. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografinin Pulsed wave (PW) Doppler ve Continuous wave (CW) Doppler olmak üzere iki kullanım çeşidi vardır. PW Dopplerde transducerden gönderilen ultrasound dalgası belli bir mesafeye odaklanır, sadece o bölgedeki kanın akım hızını ölçer. Yüksek hızların ölçülememesi (>2 m/s) PW Doppler için bir kısıtlılıktır. Bu nedenle yüksek hızlarda CW Doppler tekniği ile ölçüm yapılmaktadır. CW Doppler tekniğinde iki transducer vardır, birisi ses dalgalarını gönderirken diğeri yansıyarak dönen dalgaları toplar. PW Doppler'in aksine CW Doppler tekniğinde ses dalgalarının katettiği yol boyunca tüm akımların toplamı ölçülür ve 9 m/s hıza kadar olan akımlar değerlendirilebilir (137) (139). PW Doppler yöntemi ile apikal dört boşluk görüntümeden mitral kapakların uç kısımlarına örneklem volüm yerleştirilmesi ile beraber görüntülemeye erken (E) ve geç (A) mitral doluş akım traseleri izlenir. Normalde E/A oranı 1'in üzerindedir. Erken evre diyastolik disfonksiyonda E/A oranı 1'in altına düşer. İleri evre diyastolik disfonksiyonda E/A 1'in üzerindedir.

Deselerasyon zamanı (DT) erken diyastolik doluşun ne kadar hızlı sonlandığını gösterir. Bu, E dalgasının tepesinden E dalgasının inen kolunun zemin ile buluştuğu noktaya kadar geçen zaman aralığıdır. DT sol ventrikül kompliyansı azaldıkça kısalır (140). DT'nin normal değeri 150-240 msn'dir. >240 msn üzerindeki değeler relaksasyon bozukluğu ile ilişkilidir. Restriktif bozukluk oluştuktan sonra progressif kısalan bir seyir izleyerek bu süreçte normal olarak da ölçülebilir. DT' nin < 150 msn ölçülmesi ileri restriktif dolum bozukluğunu gösterir.

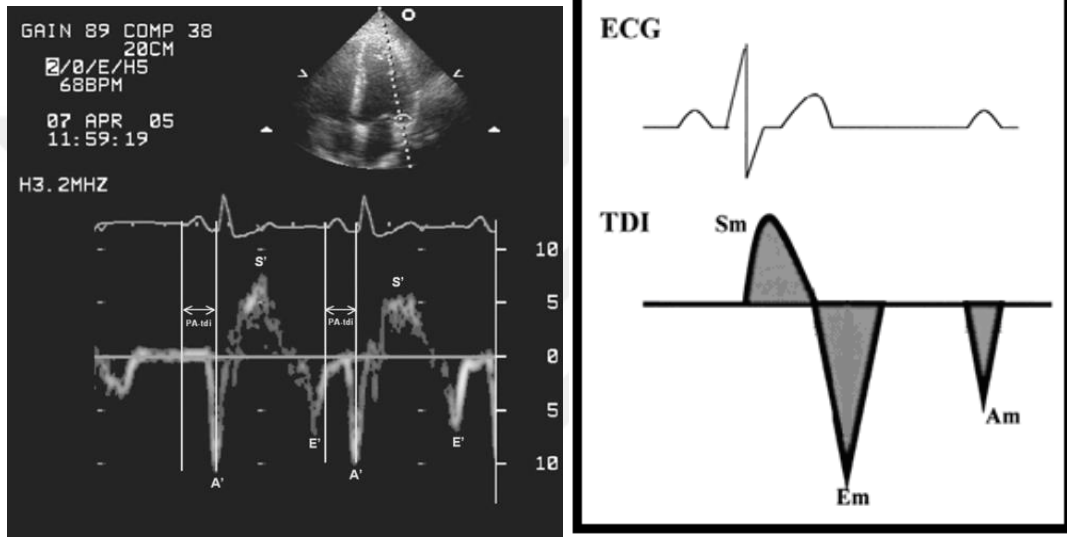
#### **2.10.4. Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE)**

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan bir yöntemdir (138,141). Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaaaz ve ark. (142) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve ark. (143) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir.

Doku Doppler görüntülemesi konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (144).

Kardiyak siklus boyunca 3 ayrı dalga formu kaydedilir. Birincisi sistolik dalga olup taban çizgisinin üzerinde yer alır ve sistolde anülüsün apekse doğru yer değiştirmesi ile oluşur. Bu dalga 'Sm' dalgası adını alır. İkinci dalga 'Em' dalgasıdır ve erken diastolik relaksasyon sırasında anülüsün apeksten uzaklaşmasını gösteren taban çizgisinin altında uzanan dalgadır. Üçüncü dalga olan 'Am' dalgası, atriyal kontraksiyonu yansıtır ve 'Em' dalgası gibi taban çizgisinin altındadır. İzovolümik kontraksiyon ve relaksasyon sırasında 2-D ekokardiyografide belirgin olmayan küçük multifazik sinyaller kaydedilebilir. İzovolümik gevşeme zamanı (IVRT) Sm

dalgası bitimi yada fonografide ikinci kalp sesinin bitimi ile Em dalgası başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır (145,146). Em velositesi ve Em/Am oranı anormal gevşemeyi değerlendirirken, mitral E dalgası ve miyokardiyal E dalgası (Em) arasındaki oran (E/Em) sol ventrikül diastolik basınç yüksekliği hakkında bilgi verir. Mitral dalgalarına paralel olarak, yaşla beraber erken diastolik pik velosite (Em) azalırken, geç diastolik pik velosite (Am) artar. Bu durum patolojik ve fizyolojik durumların ayırımında önemlidir.



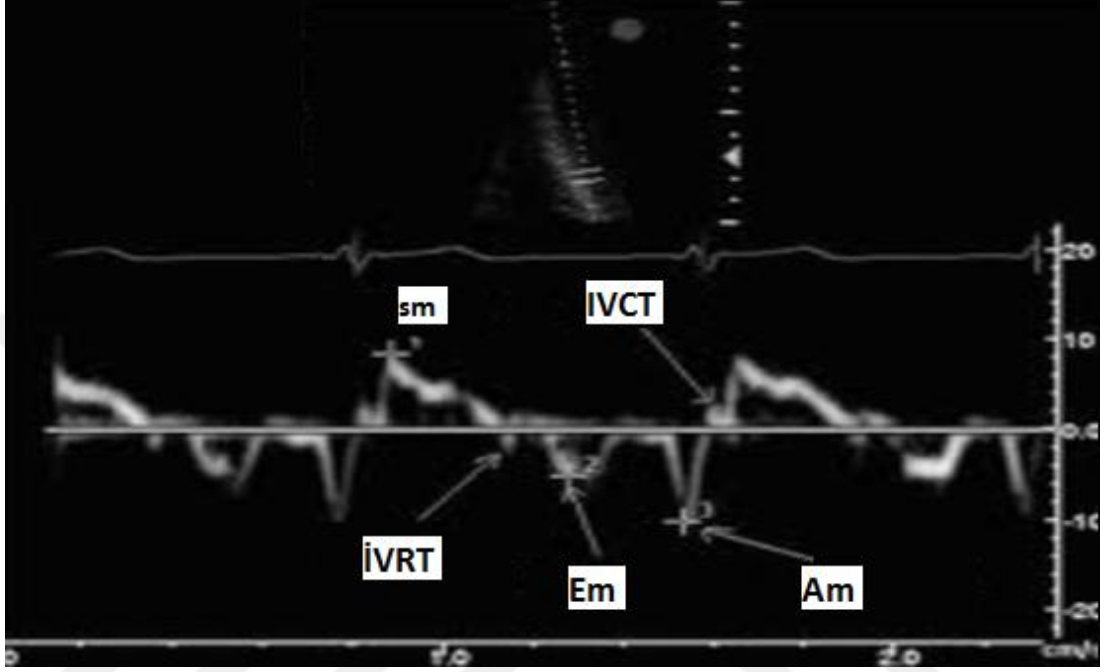
**Şekil 4:** Normal mitral anüler doku Doppler görüntüsü: **Sm (S')**; miyokardiyal sistolik dalga, **Em (E')**; miyokardiyal erken diastolik dalga, **Am (A')**; miyokardiyal geç diastolik dalga

Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda  $10,6 \pm 2,3$  cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda  $9,2 \pm 1,8$  cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E hızı ise bazal segmentlerde  $14,3 \pm 3,6$  cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve  $11,5 \pm 2,6$  cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A hızı bazal segmentlerde  $11,6 \pm 2,6$  cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve  $9,5 \pm 2,4$  cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (147).

Sistol sırasında ventriküler bazal bölgeler apekse doğru yönelmektedir. M-Mod ekokardiyografi ile ölçülen mitral anülüs yer değiştirme mesafesi ve yer değiştirme hızı, sol ventrikülün sistolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerdir. Global sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi birçok segmentten ölçüm yapılarak ortalamasının alınması ile yapılır. Uzun eksen ölçümleri sadece longitudinal hareket değerlendirildiği için global sistolik fonksiyon tam olarak belirlenemez. Bölgesel sistolik fonksiyon analizinde örnek volüm endokard ve epikard sınırlarından eşit uzaklığa konur. Renkli 2-D doku Doppler görüntüleme de bölgesel sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. Akinetik alanlar düşük hızı gösteren koyu renkte izlenirken, diskinetik alanlar normal dokunun zıt renginde görülür. Fakat miyokard segmenti komsu segment hareketlerinden etkileneceği için akinetik bir segment komsu hiperkinetik dokuya bağlı olarak normal izlenebilir (148).

Ventriküler diyastolü; izovolümik relaksasyon fazı, erken hızlı dolus fazı, diastasis ve atrial sistolik doluş olmak üzere 4 fazdan meydana gelir (149). Konvansiyonel Doppler görüntüleme ile sadece global diyastolik fonksiyon inceleyebilirken, Doku Doppler yöntemi ile bölgesel ve global diyastolik fonksiyon her ikisi değerlendirilebilmektedir. Dört farklı bölgeden ölçülen mitral anülüs relaksasyon velositesinin ortalaması global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu gösterir. Diyastolik doku velositeleri mitral akım velositesine göre önyükten daha az etkilenir (150). Diyastolik disfonksiyon; relaksasyon gecikmesi(grade1) ve psödonormalize(grade2) fazında Em velositesi azalarak genelde 8cm/sn'in altına düşer ve Em/ Am oranı 1'den küçük bulunur (151). Restriktif paterne ilerledikçe Em velositesi biraz daha düşer. Mitral akım velositesi diyastolik disfonksiyona kompensatuvar olarak artan önyükten etkilendiği için psödonormal ve restriktif paternde E dalgası büyür. Doku Doppler görüntüleme restriktif kardiyomiyopati ile restriktif fizyoloji ayrımında faydalıdır. Restriktif kardiyomiyopatide Em velositesi düşerken, restriktif fizyolojide Em velositesi normal yada yüksek, sistolik fonksiyonlar ise normal saptanır (152). Reversibl miyokard iskemisinde diyastolik disfonksiyon sistolik disfonksiyondan daha erken etkilenir. Miyokard diyastolik velositeleri ve bölgesel izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçümleriyle

normal ve iskemik segmentlerin ayrımı yapılabilir. İskemi ile beraber Em velositesi ve Em/Am oranı düşerken, Am velositesi genelde değişmez.



**Şekil 5.** İnterventriküler septum doku doppler inceleme. **Sm:** Sistolik dalga, **IVRT:** izovolumik relaksasyon zamanı, **IVCT:** izovolumik kontraksiyon zamanı, **Em:** izovolumik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, **Am:** Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Çalışma Grubunun Seçimi**

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğinde prolaktinoma tanısı konulmuş veya dış merkezde tanı alan ve polikliniğimizde takipli en az 1 yıldır kabergolin tedavisi alan prolaktinomalı 30 kadın hasta A grubu olarak, prolaktinoma veya başka bir nedene bağlı hiperprolaktinemisi olan hiperprolaktinemi nedeniyle tedavi almayan 30 hasta B grubu olarak ve Ekim 2014 –Aralık 2015 tarihleri arasında endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları veya kardiyoloji polikliniğine başvuran prolaktinoma tanısı ve NT-proBNP düzeyini etkileyecek bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu (C grubu) olarak alındı. Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, yazılı onam formu alındı.

Kabergolin tedavisi boyunca alınan “kümülatif” dozlar hesaplandı. Kümülatif doz tedavi başlangıcından itibaren son takibine kadar alınan toplam dozdur.

#### **3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri**

- a)18 yaşından küçük 60 yaşından büyük hastalar.
- b)Prolaktinoma dışında prolaktin düzeyine etki eden başka bir kronik hastalığı olan hastalar.
- c)Arteryal hipertansiyon tanısı olan ,antihipertansif tedavi alan veya almayan hastalar.
- ç)İskemik kalp hastalığı öyküsü olan, tedavi alan veya almayan hastalar.
- d)Daha öncesinde eş zamanlı kardiyak hasarı bulunan hastalar(perikardit,myokardit)
- e)Hipertirodisi veya hipotirodisi olan hastalar.
- f)Growth hormon salgılayan somatomatotrop adenomu olan hastalar.
- g)Daha önce seratonerjik veya anti-obezite ilaç kullanımı olan hastalar.
- ğ)Dopamin düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar.

- h) Aritmisi olan hastalar.
- ı)Konjenital kalp hastalığı olan hastalar .
- i)Endokardit ve karsinoid sendrom öyküsü olan hastalar.
- j)Gebeler.
- k)Kalp kapak replasmanı tedavisi olan hastalar.
- l)Valvuler kalp hastalığı öyküsü olanlar.
- m)Akut romatizmal ateş öyküsü olanlar.
- n) Oral kontraseptif kullanan hastalar.
- o) Kendi isteğiyle çalışmaya katılmak istemeyen hastalar.

### **3.3. Antropometrik Ölçümler**

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan ayrıntılı anamnez alındı; vakalar çalışmadan dışlanma kriterleri açısından sorgulandı. Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçülerek ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile vücut kitle indeksleri hesaplandı. Kontrol grubundaki kadınlar klinik olarak normal, normoovulatar kadınlardı ve vücut kitle indeksi (VKI)'leri prolaktinoma ve hiperprolaktinemili kadınlarla benzerdi.

Kilo ölçümleri Tanita TBF-310 marka dijital tartı aletiyle kilogram cinsinden ölçüldü. Ölçüm esnasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkartıldı.

Bel çevresi ölçümü; bel çevresi, ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde cilt üzerinden bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezür yardımıyla ölçüldü. Ölçüm yapılan kişilere midelerini kasmamaları istendi.

Kab basıncı ölçümü; tüm çalışma populasyonunun sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri hastalar yarım saat oturur pozisyonda dinlendikten sonra sol koldan kalp hizasından F. Bosch MEDIZINTECH marka tansiyon ölçme aletiyle yapıldı.



### 3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm kan örnekleri ön koldan antekübital venden sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Alınan kan örnekleri dakikada 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildikten sonra çalışıldı.

### 3.5. Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Açlık kan şekeri (GLUC Hk Gen.3,800 tests Cobas C kiti ile UV test heksikinaz yöntemiyle), aspartat transaminaz (Cobas Integra ASTL 500 tests kiti ile UV absorbans yöntemiyle), alanin transaminaz (Cobas Integra ALTL 500 tests kiti ile UV absorbans yöntemiyle), total kolesterol (Cobas Integra CHOL 2 Hıco 400 tests kiti ile kolorimetrik yöntemle), trigliserid (TG Gen.3 200 tests, Cobas C, integra kitiyle enzimatik kolorimetrik yöntemle), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C Gen.3, 200 tests, Cobas C, integra kiti ile homojen enzimatik kolorimetrik yöntemle), kalsiyum (Ca, Gen.2 300 tests, Cobas c, Integra kiti ile kolorimetrik yöntemle), albümin (Cobas Integra ALB Gen.2 300 tests kiti ile kolorimetrik yöntemle), kreatinin (CREAJ Gen.2, 700 tests, Cobas C, Integra kitiyle fotometrik yöntemle), sodyum (Na, Gen.2 300 tests, Cobas c, Integra kiti ile kolorimetrik yöntemle), potasyum (K, Gen.2 300 tests, Cobas c, Integra kiti ile kolorimetrik yöntemle) roche cobas® c501 marka cihaz ve orijinal roche diagnostik kitleri (Roche Diagnostic GmbH, Sandhofer Strasse 116,D-68305 Mannheim) kullanılarak çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin altında olan hasta ve kontrol grubu için Friedewald formülü [ $LDL=Total\ kolesterol-(VLDL+HDL)$ ;  $VLDL=TG/5$ ] ile hesaplandı. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin üzerinde olan hasta ve kontrol grubu yoktu. Folikül stimulan hormon (FSH Elecsys 100 T. kiti), lütianizan hormon (LH Elecsys 100 T. kiti), growth hormon (GH Elecsys 100 T. kiti), total testosteron (Testosterone Gen.2 Elecsys,Cobas E kiti), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-s Elecsys kiti), troid stimulan hormon (TSH Elecsys 200 T. kiti), serbest T3 (FT3 Elecsys G3 Cobas E200 kiti), serbest T4 (FT4 Elecsys G2 Cobas E200 kiti), kortizol (Cortisol Elecsys 100 T. kiti), östrodiol (Estradiol G2 Elecsys Cobas E 100 V3 kiti), prolaktin (Elecsys Prolactin Gen.2.1 kiti), insülin (Insülin Elecsys 100 T. kiti) cobas® e601 marka cihaz ve orijinal roche diagnostik kitleri (Roche Diagnostic

Gmbh, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim) kullanılarak, elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. IGF-1 elisa yöntemiyle çalışıldı.

NT-proBNP, PROBNP Gen.2 Elecsys, CobasE kiti kullanılarak, Electrochemikuminescence immunassay “ECLIA” (elektrokemilüminesans) yöntemiyle, ROCHE COBAS E 601 marka cihazda çalışıldı.

HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı ve HOMA-IR  $\geq 2.7$  üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi (153).

### **3.6. Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografi Yapımı**

Çalışmaya alınan tüm hastalar sol lateral dekubitus pozisyonunda yatırılarak Vivid Pro 7 (General Electric, Vingmed, Horten, Norway) marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak transtorasik ekokardiyografik incelendi. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk olarak değerlendirildi. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik çapları, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu M-mode da Teicholz yöntemiyle ölçüldü. Sol atriyum çapları parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluktan transvers ve longitudinal planda ölçüldü. Sol atriyum volümleri de yine parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktan elektrokardiyografik olarak P dalgası öncesi atriyum diyastolü ve P dalgasının sonu atriyum sistolü olarak kabul edilerek ölçüldü. PW Doppler yöntemi ile apikal dört boşluk görüntüden mitral kapakların uç kısımlarına örneklem volüm yerleştirildi. Görüntülenen mitral doluş akım traselerinden erken (E) ve geç (A) pik doluş hızları hesaplandı. Lateral mitral anulustan miyokardiyal sistolik (S), erken (Em) ve geç diyastolik (Am) akım hızları hesaplandı. Kalp kapak yetmezlikleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'ne göre –yok (grade 0), eser (grade 1), hafif (grade 2) orta (grade 3) ve ciddi (grade 4) olarak belirlendi ve derecelendirildi (154).

### **3.7. İstatiksel Yöntemler**

Bu çalışmada “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 20.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Tüm sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında

One-Way ANOVA, bonferroni post hoc ve student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson's korelasyon testi kullanıldı. Kalp kapak yetmezlikleri ile gruplar arasındaki ilişkiyi belirleme ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  ve altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.8. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 22.12.2014 tarihinde 29/04 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.



#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya alınan prolaktinoma hastalarının kümülatif kabergolin dozu 218,13±252,56 mg olarak hesaplandı. Prolaktinoma hastaların tedavi öncesi prolaktin değerleri 124,08±99,79 ng/ml olarak bulundu. Prolaktinoma grubunda yaş ortalaması 33,4±8,5 yıl, hiperprolaktinemi grubunun yaş ortalaması 30,03±9,83 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 31,03±7,03 yıl olarak saptandı. Her üç grup yaş ortalaması açısından benzerdi.

##### **4.1. Antropometrik Bulgular**

VKİ prolaktinoma grubunda 28,15±7,89 kg/m<sup>2</sup> olarak, hiperprolaktinemi grubunda 26,87±6,45 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise 25,21±2,95 kg/m<sup>2</sup> olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı ise prolaktinoma grubunda 74,66±21,08 kg, hiperprolaktinemi grubunda 68,80±15,13 kg, kontrol grubunda ise 66,70±7,72 kg olarak ölçüldü. Gruplar hem VKİ hem de vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak farklı değildi. Prolaktinoma grubunda boy ortalaması 163,03±7,22 cm, hiperprolaktinemi grubunda 160,46±6,03 cm, kontrol grubunda ise 162,7±4,05 cm olarak saptandı. Prolaktinoma grubu ve hiperprolaktinemi grubu ile kontrol grubu arasında boy ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Prolaktinoma grubunda bel çevresi ortalaması 95,90±21,39 cm, hiperprolaktinemi grubunda 91±18,71 cm, kontrol grubunda ise 85,83±9,21 cm olarak saptandı. Prolaktinoma grubu ve hiperprolaktinemi grubu ile kontrol grubu arasında bel çevresi ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu .

**Tablo 4.** Prolaktinoma grubu, hiperparolaktinemi grubu ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri

	<b>Prolaktinoma grubu(A) n: 30</b>	<b>Hiperprolaktinemi grubu(B) n:30</b>	<b>Kontrol grubu(C) n:30</b>	<b>P A-B</b>	<b>p A-C</b>	<b>P B-C</b>
<b>Yaş ( yıl )</b>	33,4±8,5	30,03±9,83	31,03±7,03	AD	AD	AD
<b>VKİ ( kg/m<sup>2</sup> )</b>	28,15±7,89	26,87±6,45	25,21±2,95	AD	AD	AD
<b>Boy ( cm )</b>	163,03±7,22	160,46±6,03	162,7±4,05	AD	AD	AD
<b>Vücut ağırlığı ( kg )</b>	74,66±21,08	68,80±15,13	66,70±7,72	AD	AD	AD
<b>Bel çevresi ( cm )</b>	95,90±21,39	91±18,71	85,83±9,21	AD	AD	AD

**VKI:**Vücut kitle indeksi, **AD:** Anlamli değil

#### 4.2. Kan Basıncı

Prolaktinomalı hastaların ortalama sistolik kan basıncı 111,66±8,33 mmHg , diastolik kan basıncı 72,66±6,39 mmHg olarak ölçüldü. Hiperprolaktinemi grubunda sistolik kan basıncı 110,33±9,27 mmHg, diastolik kan basıncı 73±7,49 mmHg olarak ölçüldü. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı 109,66±9,27 mmHg, diastolik kan basıncı 72,33±6,78 mmHg olarak ölçüldü. Her üç grubun sistolik ve diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

**Tablo 5.** Prolaktinoma grubu, hiperparolaktinemi grubu ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri

	<b>Prolaktinoma grubu(A) n: 30</b>	<b>Hiperprolaktinemi grubu(B) n:30</b>	<b>Kontrol grubu(C) n:30</b>	<b>P A-B</b>	<b>p A-C</b>	<b>P B-C</b>
<b>Sistolik tansiyon(mmHg)</b>	111,66±8,33	110,33±9,27	109,66±9,27	AD	AD	AD
<b>Diastolik tansiyon(mmHg)</b>	72,66±6,39	73±7,49	72,33±6,78	AD	AD	AD

**AD:** Anlamli değil

### 4.3. Laboratuvar Tetkikleri

Prolaktinomali hastalarda serum ortalama glukoz  $92,06 \pm 8,30$  mg/dl, üre  $22,03 \pm 5,3$  mg/dl, kreatinin  $0,63 \pm 0,07$  mg/dl, AST  $19,9 \pm 5,29$  U/L, ALT  $15,83 \pm 6,8$  U/L, total kolesterol  $177,4 \pm 30,32$  mg/dl, HDL kolesterol  $51,16 \pm 14,29$  mg/dl, LDL kolesterol  $103,71 \pm 22,23$  mg/dl, TG  $109,96 \pm 53,83$  mg/dl olarak tespit edildi. Hiperprolaktinemi hastalarda glukoz  $91,13 \pm 13,57$  mg/dl, üre  $23,13 \pm 5,62$  mg/dl, kreatinin  $0,62 \pm 0,07$  mg/dl, AST  $18,86 \pm 5,7$  U/L, ALT  $15,33 \pm 6,04$  U/L, total kolesterol  $179,96 \pm 29,09$  mg/dl, HDL kolesterol  $55,96 \pm 14,41$  mg/dl, LDL kolesterol  $100,18 \pm 33,49$  mg/dl, TG  $90,16 \pm 39,26$  mg/dl olarak tespit edildi. Prolaktinomali hastalarda glukoz  $90,33 \pm 13,56$  mg/dl, üre  $24,63 \pm 7,17$  mg/dl, kreatinin  $0,72 \pm 0,13$  mg/dl, AST  $20,1 \pm 8,59$  U/L, ALT  $14,4 \pm 12,6$  U/L, total kolesterol  $175,5 \pm 25,88$  mg/dl, HDL kolesterol  $61,53 \pm 14,87$  mg/dl, LDL kolesterol  $96,23 \pm 23,9$  mg/dl, TG  $90,73 \pm 43,16$  mg/dl olarak tespit edildi. Her üç gruptaki bayanlar arasında karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, total kolesterol trigliserid ve LDL düzeyleri arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Kan HDL kolesterol ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,021$ ). HDL kolesterol için yapılan bonferroni post hoc analizinde prolaktinoma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,026$ ). HDL kolesterol düzeyleri prolaktinoma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Prolaktinoma grubu ile hiperprolaktinemi grubu ( $p=0,612$ ) ve hiperprolaktinemi grubu ile kontrol grubu ( $p=0,424$ ) arasında HDL kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Kreatinin için yapılan subgrup analizinde prolaktinoma grubu ile kontrol grubu arasında ( $p=0,002$ ) ve hiperprolaktinemi grubu ile kontrol grubu arasında ( $p=0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Prolaktinoma grubunda ve hiperprolaktinemi grubunda kreatinin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik anlam ifade etmiyordu. Prolaktinoma grubu ile hiperprolaktinemi grubu arasında ise kreatinin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=1,000$ ).

**Tablo 6.** Prolaktinoma grubu, hiperparolaktinoma grubu ve kontrol grubunun karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve lipid ve kolesterol düzeyleri

	<b>Prolaktinoma grubu(A) n:30</b>	<b>Hiperprolaktinemi grubu(B) n:30</b>	<b>Kontrol grubu(C)) n:30</b>	<b>p A-B</b>	<b>p A-C</b>	<b>P B-C</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	92,06±8,30	91,13±13,57	90,33±13,56	AD	AD	AD
<b>Üre (mg/dl)</b>	22,03±5,3	23,13±5,62	24,63±7,17	AD	AD	AD
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,63±0,07	0,62±0,07	0,72±0,13	AD	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
<b>AST (U/L)</b>	19,9±5,29	18,86±5,7	20,1±8,59	AD	AD	AD
<b>ALT (U/L)</b>	15,83±6,8	15,33±6,04	14,4±12,6	AD	AD	AD
<b>TotalKolesterol (mg/dl)</b>	177,4±30,32	179,96 ±29,09	175,5±25,88	AD	AD	AD
<b>HDL (mg/dl)</b>	51,16±14,29	55,96±14,41	61,53±14,87	AD	<b>0,021</b>	AD
<b>LDL (mg/dl)</b>	103,71±22,23	100,18±33,49	96,23±23,9	AD	AD	AD
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	109,96±53,83	90,16±39,26	90,73±43,16	AD	AD	AD

**AST:** Aspartat Transaminaz, **ALT:** Alanin Transaminaz, **HDL:** Yüksek Dansiteli lipoprotein kolesterol, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein kolesterol, **AD:** Anlamli değil

#### 4.4. Hormon Düzeyleri

##### 4.4.1. NT-proBNP Düzeyleri

Prolaktinoma grubunda serum ortalama NT-ProBNP değeri 63,95±39,88 pg/ml, hiperprolaktinemi grubunda 47,33±31,21 pg/ml, kontrol grubunda 57,27 ± 28,39 pg/ml olarak ölçüldü. Her üç grup arasında NT-ProBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi .

#### 4.4.2. Diğer Hormon Düzeyleri

Prolaktinoma grubunda büyüme hormonu  $0,92\pm1,46$  ng/ml, östradiol  $86,23\pm31,62$  pq/ml, FSH  $6,65\pm4,37$  mIU/ml, insülin  $13,36\pm7,95$  mIU/ml, kortizol  $12,62\pm3,44$  µg/dl, LH  $8,81\pm6,21$  mIU/ml, prolaktin  $35,53\pm39,54$  ng/ml, serbest T3  $2,99\pm0,36$  pg/ml, serbest T4  $1,21\pm0,18$  ng/dl, TSH  $2,3\pm0,89$  mIU/ml, total testosteron  $0,26\pm0,13$  ng/dl, DHEAS  $219,76\pm106,32$  µg/dl, IGF-1  $252,21\pm173,2$  ng/ml, HOMA-IR  $2,86\pm1,67$  olarak ölçüldü. Hiperprolaktinemi grubunda büyüme hormonu  $0,94\pm1,71$  ng/ml, östradiol  $47,33\pm31,21$  pq/ml, FSH  $6,62\pm7,39$  mIU/ml, insülin  $13,34\pm9,39$  mIU/ml, kortizol  $15,81\pm6,4$  µg/dl, LH  $7,38\pm5,55$  mIU/ml, prolaktin  $58,38\pm40,5$  ng/ml, serbest T3  $3,13\pm0,36$  pg/ml, serbest T4  $1,22\pm0,14$  ng/dl, TSH  $2,19\pm1,25$  mIU/ml, total testesteron  $0,29\pm0,16$  ng/dl, DHEAS  $257,85\pm113,46$  µg/dl, IGF-1  $261,78\pm133,25$  ng/ml, HOMA-IR  $2,66\pm1,47$  olarak ölçüldü. Kontrol grubunda büyüme hormonu  $1,81\pm3,41$  ng/ml, östradiol  $57,27\pm28,39$  pq/ml, FSH  $5,57\pm2,17$  mIU/ml, insülin  $9,24\pm4,98$  mIU/ml, kortizol  $13,5\pm7$  µg/dl, LH  $8,65\pm4,3$  mIU/ml, prolaktin  $16,28\pm8,33$  ng/ml, serbest T3  $3,13\pm0,34$  pg/ml, serbest T4  $1,21\pm0,14$  ng/dl, TSH  $2,54\pm1,15$  mIU/ml, total testesteron  $0,28\pm0,14$  ng/dl, DHEAS  $252,92\pm120,09$  µg/dl, IGF-1  $300,04\pm152,67$  ng/ml, HOMA-IR  $2,01\pm1,24$  olarak ölçüldü.

Sadece prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Prolaktin değeri için yapılan subgrup analizinde prolaktinoma grubu ile hiperprolaktinemi grubu arasında ( $p=0,027$ ) ve hiperprolaktinemi grubu ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Prolaktinoma grubu ile kontrol grubu arasında ise prolaktin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,08$ ).



**Tablo 7.** Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubunun hormon değerleri

	<b>Prolaktinoma grubu(A) (n:30)</b>	<b>Hiperprolaktinemi grubu(B) (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu(C) (n:30)</b>	<b>P A-B</b>	<b>P A-C</b>	<b>P B-C</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	63,95±39,88	47,33±31,21	57,27 ± 28,39	AD	AD	AD
<b>Total Testesteron(ng/dl)</b>	0,26±0,13	0,29±0,16	0,28±0,14	AD	AD	AD
<b>Büyüme hormonu (ng/ml)</b>	0,92±1,46	0,94±1,71	1,81±3,41	AD	AD	AD
<b>IGF-1 (ng/ml)</b>	252,21±173,2	261,78±133,25	300,04±152,67	AD	AD	AD
<b>Östradiol (pg/ml)</b>	86,23±31,62	47,33±31,21	57,27±28,39	AD	AD	AD
<b>FSH (mIU/ml)</b>	6,65±4,37	6,62±7,39	5,57±2,17	AD	AD	AD
<b>İnsülin (mIU/ml)</b>	13,36±7,95	13,34±9,39	9,24±4,98	AD	AD	AD
<b>Kortizol (µg/dl)</b>	12,62±3,44	15,81±6,4	13,5±7	AD	AD	AD
<b>LH (mIU/ml)</b>	8,81±6,21	7,38±5,55	8,65±4,3	AD	AD	AD
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	35,53±39,54	58,38±40,5	16,28±8,33	<b>0,027</b>	AD	<b>&lt;0,001</b>
<b>Serbest T3 (ng/ml)</b>	2,99±0,36	3,13±0,36	3,13±0,34	AD	AD	AD
<b>Serbest T4 (pg/ml)</b>	1,21±0,18	1,22±0,14	1,21±0,14	AD	AD	AD
<b>TSH (mIU/ml)</b>	2,3±0,89	2,19±1,25	2,54±1,15	AD	AD	AD
<b>DHEAS (µg/dl)</b>	219,76±106,32	257,85 ±113,46	252,92±120,09	AD	AD	AD
<b>HOMA-IR</b>	2,86±1,67	2,66±1,47	2,01±1,24	AD	AD	AD

**FSH:** Folliküler Stimulan Hormon, **LH:** Lüteinizan Hormon, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **DHEAS:** Dehidroepiandrostenodion Sülfat, **NT-proBNP:** N-Terminal probrain peptid, **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment İnsülin Resistance, **AD:** Anlamalı değil

#### 4.5. Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Prolaktinoma grubunda yapılan pulsed wave doku doppler ekokardiyografi bulgularında interventriküler septum kalınlığı (İVSK):  $8,09\pm 0,97$  mm, sol atriyum genişliği (LAG):  $31,75\pm 6,61$  mm, sol ventrikül enddiastolik çapı (LVEDÇ):  $44,9\pm 3,73$  mm, sol ventrikül endsistolik çapı (LVESÇ):  $27,99\pm 3,04$  mm, ejeksiyon fraksiyonu % (EF):  $67,94\pm 5,39$ , aort kökü (AK):  $21,38\pm 3,83$  mm, izovometrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga (E):  $76,1\pm 14,1$  m/sn, Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı (A):  $63,73\pm 9,82$  m/sn, E/A:  $1,21\pm 0,3$ , Deselerasyon zamanı (erken diyastolik doluş süresi (DT)) :  $185,78\pm 53,51$  msn, Em:  $11,56\pm 2,178$  cm/sn, Am:  $8,37\pm 1,83$  cm/sn, Sm:  $8,61\pm 1,85$  cm/sn, E/Em:  $6,73\pm 1,79$  olarak ölçüldü.

Hiperprolaktinemi grubunda yapılan pulsed wave doku doppler ekokardiyografi bulgularında İVSK:  $8,46\pm 1,22$  mm, LAG:  $30,19\pm 8,12$  mm, LVEDÇ:  $43,56\pm 3,46$  mm, LVESÇ:  $27,47\pm 2,63$  mm, EF: %  $66,93\pm 4,1$ , AK:  $21,15\pm 3,93$  mm, E:  $80,36\pm 14,04$  m/sn, A:  $66,66\pm 9,34$  m/sn, E/A:  $1,23\pm 0,26$ , DT:  $191,48\pm 35,14$  msn, Em:  $13,4\pm 3,65$  cm/sn, Am:  $8,93\pm 2,05$  cm/sn, Sm:  $8,95\pm 1,88$  cm/sn, E/Em:  $6,08\pm 1,3$  olarak ölçüldü.

Kontrol grubunda yapılan pulsed wave doku doppler ekokardiyografi bulgularında İVSK:  $8,29\pm 0,97$  mm, LAG:  $30,92\pm 7$  mm, LVEDÇ:  $44,24\pm 3,85$  mm, LVESÇ:  $27,77\pm 2,86$  mm, EF: %  $67,94\pm 3,1$ , AK:  $21,88\pm 4,36$  mm, E:  $77,1\pm 17,35$  m/sn, A:  $62,2\pm 10,48$  m/sn, E/A:  $1,3\pm 0,21$ , DT:  $177,36\pm 44,54$  msn, Em:  $13,23\pm 3,51$  cm/sn, Am:  $8,6\pm 2$  cm/sn, Sm:  $8,60\pm 1,34$  cm/sn, E/Em:  $6,48\pm 2,05$  olarak ölçüldü.

Her üç grup arasında bakılan ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

**Tablo 8.** Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubunun pulsed wave doku doppler değerleri

	<b>Prolaktinoma grubu(A) n:30</b>	<b>Hiperprolaktinemi grubu(B) n:30</b>	<b>Kontrol grubu(C) n:30</b>	<b>P A-B</b>	<b>P A-C</b>	<b>P B-C</b>
<b>İVSK (mm)</b>	8,09±0,97	8,46±1,22	8,29±0,97	AD	AD	AD
<b>LAG (mm)</b>	31,75±6,61	30,19±8,12	30,92±7	AD	AD	AD
<b>LVEDÇ (mm)</b>	44,9±3,73	43,56±3,46	44,24±3,85	AD	AD	AD
<b>LVESÇ (mm)</b>	27,99±3,04	27,47±2,63	27,77±2,86	AD	AD	AD
<b>EF%</b>	67,94±5,39	66,93±4,1	67,94± 3,1	AD	AD	AD
<b>AK (mm)</b>	21,38±3,83	21,15±3,93	21,88± 4,36	AD	AD	AD
<b>E (m/sn)</b>	76,1±14,1	80,36±14,04	77,1±17,35	AD	AD	AD
<b>A (m/sn)</b>	63,73±9,82	66,66±9,34	62,2±10,48	AD	AD	AD
<b>E/A</b>	1,21±0,3	1,23±0,26	1,3±0,21	AD	AD	AD
<b>DT (msn)</b>	185,78±53,51	191,48±35,14	177,36±44,54	AD	AD	AD
<b>Em (cm/sn)</b>	11,56±2,178	13,4±3,65	13,23±3,51	AD	AD	AD
<b>Am (cm/sn)</b>	8,37±1,83	8,93±2,05	8,6±2	AD	AD	AD
<b>Sm (cm/sn)</b>	8,61±1,85	8,95±1,88	8,60±1,34	AD	AD	AD
<b>E/Em</b>	6,73±1,79	6,08±1,3	6,48±2,05	AD	AD	AD

**İVSK:** İnterventriküler septum kalınlığı, **LAG:** Sol atriyum genişliği, **LVEDÇ:** Sol ventrikül enddiastolik çapı, **LVESÇ:** Sol ventrikül endsistolik çapı, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **AK:** Aort kökü, **E:** İzovolumetrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, **A:** Atriyal kasılma sonucunda oluşan geç diyastolik doluş evresi dalga hızı, **DT:** Deselerasyon Zamanı (Erken diyastolik doluş süresi), **Sm:** Sistolik dalga, **Em:** izovometrik relaksasyonu takiben erken diyastolik doluş ile izlenen dalga, **Am:** Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga, **AD:** Anlamlı değil

Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubu kalp kapak yetmezlikleri açısından karşılaştırıldı. Herhangi bir kapakta, herhangi bir düzeyde kapak yetmezliği için gruplar değerlendirildiğinde, prolaktinoma grubunda 11 (%36,6) hastada, hiperprolaktinemi grubunda 7 (%23,3) hastada, kontrol grubunda ise 5

(%16,7) hastada kalp kapak yetmezliği tespit edildi. Herhangi bir kapakta, herhangi bir düzeyde kapak hastalığı açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu .

Prolaktinoma grubunda 5 (%16,7) hastada eser, 3 (%10) hastada hafif, hiperprolaktinemi grubundan 4 (%13,3) hastada eser, 2 (%6,7) hastada hafif, kontrol grubunda ise 2 (%6,7) hastada eser, 1(%3,3) hastada hafif mitral yetmezlik tespit edildi. Hiçbir hastada orta veya ciddi mitral yetmezlik saptanmadı. Mitral yetmezlik açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu .

**Tablo 9.** Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubunun mitral yetmezlik yönünden karşılaştırılması

GRUPLAR		MİTRAL YETMEZLİK			TOPLAM
		YOK	ESER	HAFİF	
Prolaktinoma	S	22	5	3	30
	%	73,3	16,7	10	100
Hiperprolaktinemi	S	24	4	2	30
	%	80	13,3	6,7	100
Kontrol	S	27	2	1	30
	%	90	6,7	3,3	100

p: Anlamlı değil

Prolaktinoma grubunda 3 (%10) hastada eser, 4 (%13,3) hastada hafif, hiperprolaktinemi grubunda 2 (%6,7) hastada eser, kontrol grubunda 2 (%6,7) hastada eser, 1 (%3,3) hastada hafif triküspit yetmezlik tespit edildi. Hiçbir hastada orta veya ciddi triküspit yetmezliği yoktu. Triküspüt yetmezliği açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu .

**Tablo 10.** Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubunun triküspit yetmezlik yönünden karşılaştırılması

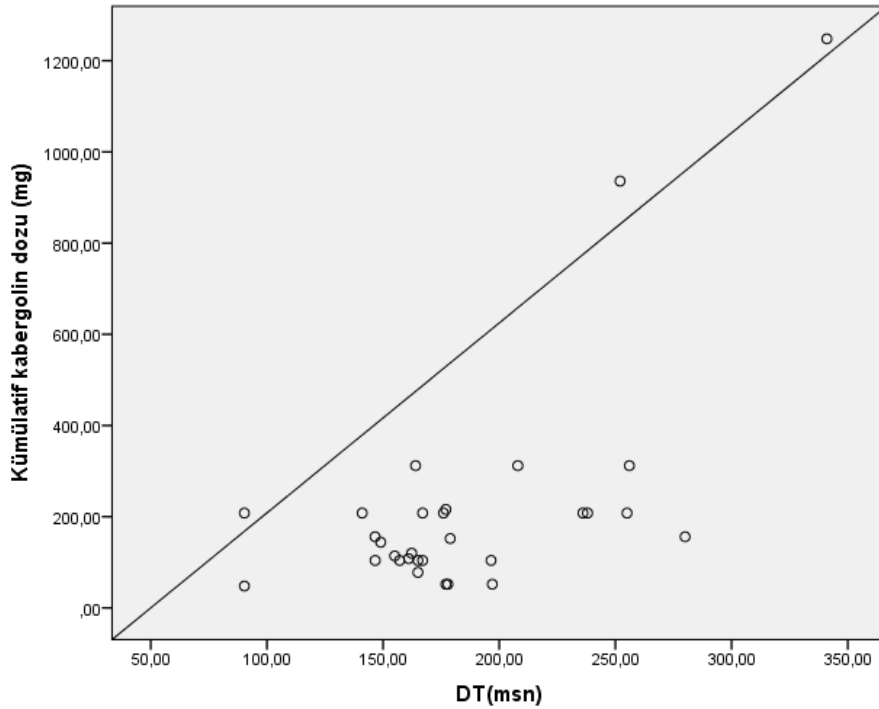
GRUPLAR		TRİKÜSPİT YETMEZLİK			TOPLAM
		YOK	ESER	HAFİF	
Prolaktinoma	S	23	3	4	30
	%	76,7	10	13,3	100
Hiperprolaktinemi	S	28	0	2	30
	%	93,3	0	6,7	100
Kontrol	S	27	2	1	30
	%	90	6,7	3,3	100

p: Anlamlı değil

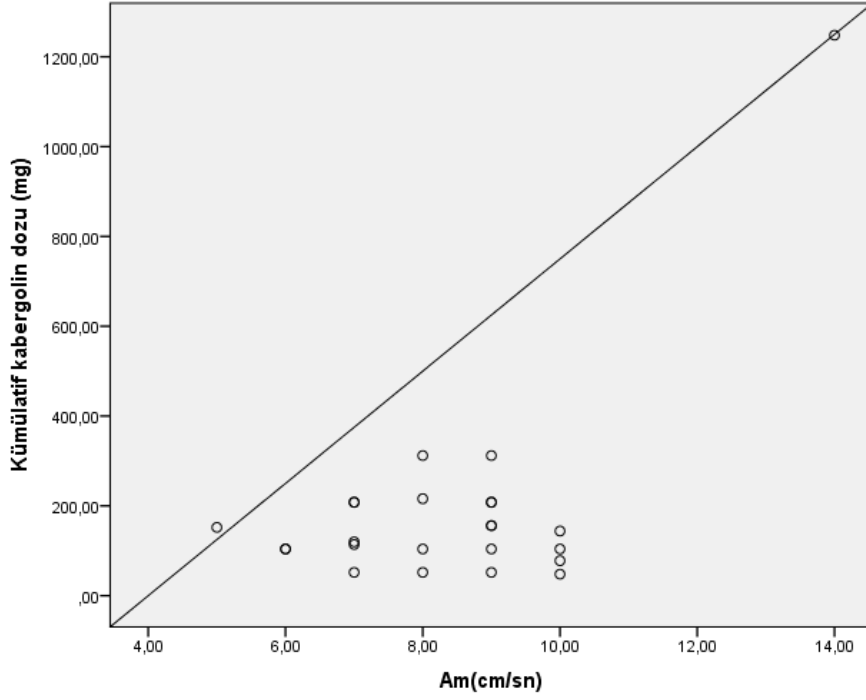
Grupların hiçbirinde herhangi bir düzeyde aort ve pulmoner kapak yetmezliği tespit edilmedi. NT-proBNP ve kümülatif kabergolin dozu ile mitral ve triküspit yetmezliği arasında korelasyon tespit edilemedi.

Çalışmamızda NT-proBNP ile E/A ( $r=0,208$ ,  $p=0,049$ ) ve E/Em ( $r=0,208$ ,  $p=0,050$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Yaş ile VKİ ( $r=0,413$ ,  $p<0,001$ ), bel çevresi ( $r=0,401$ ,  $p<0,001$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0,310$ ,  $p=0,003$ ), LVEDÇ ( $r=0,355$ ,  $p=0,001$ ), LVESÇ ( $r=0,224$ ,  $p=0,034$ ), DT ( $r=0,274$ ,  $p=0,009$ ) arasında pozitif korelasyon, ayrıca E ( $r=-0,234$ ,  $p=0,026$ ), E/A ( $r=-0,314$ ,  $p=0,003$ ) arasında negatif korelasyon bulundu. VKİ ile bel çevresi ( $r=0,953$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,333$ ,  $p=0,001$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0,340$ ,  $p=0,001$ ), diastolik kan basıncı ( $r=0,233$ ,  $p=0,027$ ), kümülatif kabergolin dozu ( $r=0,246$ ,  $p=0,019$ ), AKŞ ( $r=0,239$ ,  $p=0,023$ ), IVSK ( $r=0,384$ ,  $p<0,001$ ), LVEDÇ ( $r=0,364$ ,  $p<0,001$ ), LVESÇ ( $r=0,396$ ,  $p<0,001$ ), aort kök ( $r=0,264$ ,  $p=0,012$ ), Am ( $r=0,289$ ,  $p=0,023$ ) arasında pozitif korelasyon ayrıca E ( $r=-0,242$ ,  $p=0,021$ ), E/A ( $r=-0,364$ ,  $p<0,001$ ), Em ( $r=-0,278$ ,  $p=0,008$ ) arasında negatif korelasyon bulundu. Bel çevresi ile HOMA-IR

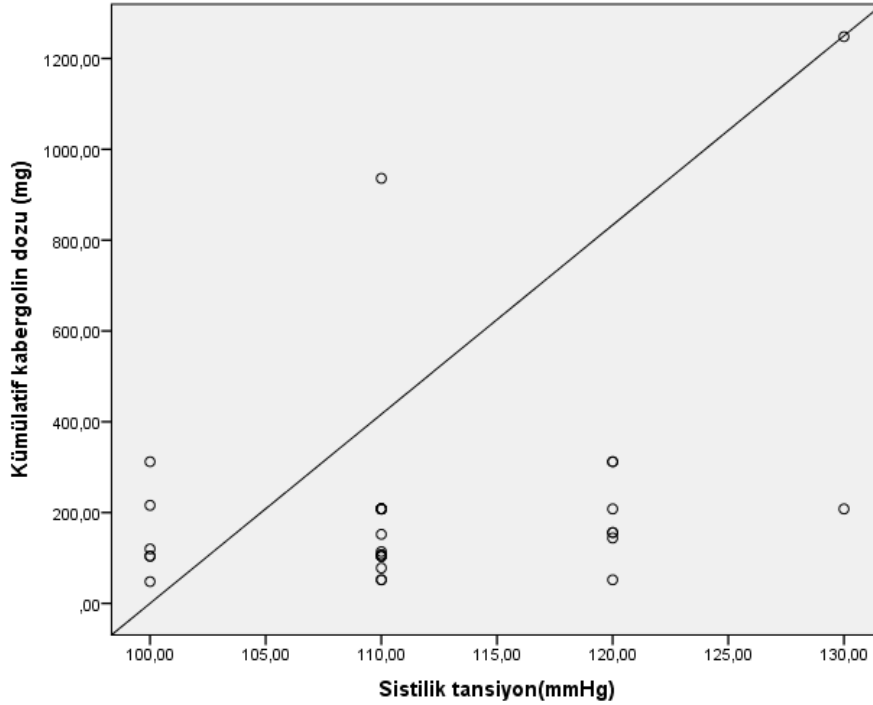
( $r=0,357$ ,  $p=0,001$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0,295$ ,  $p=0,005$ ), diastolik kan basıncı ( $r=0,216$ ,  $p=0,041$ ), kümülatif kabergolin dozu ( $r=0,229$ ,  $p=0,030$ ), AKŞ ( $r=0,225$ ,  $p=0,033$ ), IVSK ( $r=0,381$ ,  $p<0,001$ ), LVEDÇ ( $r=0,360$ ,  $p<0,001$ ), LVESC ( $r=0,359$ ,  $p=0,001$ ), aort kök ( $r=0,325$ ,  $p=0,002$ ), DT ( $r=0,236$ ,  $p=0,025$ ) arasında pozitif korelasyon, ayrıca E/A ( $r=-0,307$ ,  $p=0,003$ ), Em ( $r=-0,278$ ,  $p=0,008$ ) arasında negatif korelasyon bulundu. HOMA-IR ile AKŞ ( $r=0,624$ ,  $p<0,001$ ), A ( $r=0,228$ ,  $p=0,031$ ) arasında pozitif korelasyon, ayrıca LAG ( $r=-0,220$ ,  $p=0,038$ ) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Sistolik kan basıncı ile kümülatif kabergolin dozu ( $r=0,213$ ,  $p=0,044$ ), aort kök ( $r=0,213$ ,  $p=0,043$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Diastolik kan basıncı ile A ( $r=0,317$ ,  $p=0,002$ ) arasında pozitif korelasyon, E/A ( $r=-0,231$ ,  $p=0,028$ ) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Kümülatif kabergolin dozu ile DT ( $r=0,369$ ,  $p<0,001$ ), Am ( $r=0,258$ ,  $p=0,043$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu.



**Şekil 8.** Kümülatif kabergolin dozu ile DT: Deselerasyon Zamanı (Erken diyastolik doluş süresi) arasındaki korelasyon ilişkisi ( $r=0,369$ ,  $p<0,001$ )



**Şekil 9.** Kümülatif kabergolin dozu ile Am: Geç diyastolde atriyal kontraksiyon ile kanın ventrikülde genişleme hareketinin oluşturduğu dalga arasındaki korelasyon ilişkisi Am ( $r=0,258$ ,  $p=0,043$ )



**Şekil 10.** Kümülatif kabergolin dozu ile sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon ilişkisi ( $r=0,213$ ,  $p=0,044$ )

## 5.TARTIŞMA

Kabergolin kullanan prolaktinomali hastalarda serum NT-proBNP düzeyleri, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi parametreleri ve kalp kapak yetmezliklerini araştırdığımız bu çalışmamızda prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grupları arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Prolaktin artışı veya prolaktinomanın kalp kapaklarına etkisi bilinmemektedir. Akromegali, hipotiroidi gibi endokrinolojik hastalıklar kalp kapak regürjitasyonu, kardiyomyopati ve kanjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir, fakat bugüne kadar kalp kapak fonksiyonu ve morfolojisi üzerine prolaktin artışının etkisi pek araştırılmamıştır (155).

Natriüretik peptidler içinde BNP, kardiyak disfonksiyonun en duyarlı ve özgül göstergesi olarak kabul edilmektedir (112). NT-proBNP birçok kardiyak patolojide artar ve sistolik ve diyastolik disfonksiyonda, akut veya kronik koroner arter hastalıklarında kötü prognoz tahmininde kullanılabilir (156,157). Konjestif kalp yetmezliği, ciddi aort darlığı veya mitral regürjitasyona bağlı diyastolik gerilme miyokardiyal NT-proBNP salınımını indükler (158). NT-proBNP ile aort stenozunun ciddiyeti arasında pozitif korelasyon vardır. Semptomatik aort stenozunda NT-proBNP düzeyleri asemptomatiklere göre anlamlı derecede yüksektir (159-161). NT-proBNP düzeyi ile aort regürjitasyonunun derecesi ve kapağın fonksiyonel durumu arasında ilişki gösterilmiştir (162). BNP izole ciddi triküspid regürjitasyonunda sağ ventrikül fonksiyonu ve hacim yüklenmesinin güçlü bir belirleyicisidir (163).

Çalışmamızda kabergolin tedavisi kardiyak fonksiyonları etkilemediğinden sistolik ve diastolik fonksiyonları gösteren parametreler normal sınırlarda bulundu. Bu bulgular Delgado ve arkadaşlarının kabergolin tedavisi alan 45 prolaktinoma hastasının 2 yıl süreyle takip edildiği çalışma sonuçlarıyla uyumludur (13). Bu çalışmada bakılan LVEDÇ, LVESÇ, EF, IVSK açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu değerler açısından prolaktinoma, hiperprolaktinemi ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Ancak “NT-proBNP, BNP, hearth failure, valvulopathy” kelimeleri kullanarak yaptığımız literatür taramamıza göre şimdiye kadar yapılan hiçbir



çalışmada NT-proBNP değerlendirilmemiş olup ilk kez çalışmamızda kabergolin tedavisi alan prolaktinomalılarda ölçülmüş olup sağlıklı kontrollere göre bir fark bulunmamıştır.

Her ne kadar dopamin agonistleri hastaların %85'inde PRL düzeyini normale getiriyor ve tümör boyutunu vakaların %75'inde küçültüyor olsa da KAB ve pergolid kullanan Parkinson hastalarında artmış kalp kapak hastalığı insidansı, bu ilaçların güvenliğinin sorgulanmasına yol açmıştır (94,95). Bu raporlardan kısa süre sonra Ağustos 2007'de pergolid ABD'de piyasadan toplatılmıştır. KAB'nin prospektüsünde ise günde 2 mg'dan yüksek doz 6 aydan daha fazla kullanıldığında kalp kapak fibrozisi için potansiyel risk taşıdığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar DA olan BRC ve KAB'nin prolaktinoma tedavisinde kullanılmasının uygunluğu sorularını ortaya çıkardı ve bu ilaçların kardiyak valvülopati için risk olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (164). Günümüzde iki büyük çalışmada Parkinson hastalığında PER ve CAB kullanımı ile ilişkili artmış kalp kapak rejürjitasyon riski gösterilmiştir (94,95). Dopamin agonistleri ile ilişkili valvülopati patogeneziinde, serotonin klerensini düzenleyen serotonin taşıyıcısında reseptör veya postreseptör düzeydeki değişiklikler sorumlu olabilir (96). Özellikle PER ve CAB kalp kapakları üzerindeki 5-hidroksitriptamin 2B (5 HT2B) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve reseptör aktivasyonu ile mitogenez ve fibroblast proliferasyonunu başlatır. BRC ve QG'in 5-HT2B reseptör afinitesi daha düşüktür (97).

Medikal literatürde kabergolinin valvulopati ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur. Colao ve ark. (12) kabergolin kullanan prolaktinomalı 50 hastada orta şiddetli triküspit kapak yetmezliği görülme prevalansını, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu (%18) ile yeni tespit edilmiş hiperprolaktinemisi olan 20 kişilik bir kontrol grubuyla (%0) karşılaştırdığında önemli ölçüde yüksek bulmuştur (%54) (12). Bu çalışmada kullanılan ortalama kümülatif kabergolin dozu 280 mg'dır. Orta derecede triküspit kapak yetmezliği gelişme sıklığı Ortalama kümülatif kabergolin dozundan daha fazla dozda kabergolin kullanan hastalarda (%72), daha düşük dozda kullananlara göre (%36) daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada orta derecede triküspit kapak

yetmezliği olan hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, kapak anomalisi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hiçbir grupta orta şiddetli kapak yetmezliği tespit edilmemiştir. Colao ve ark. (12) çalışmasında bulunan artmış orta dereceli triküspit yetmezliğinin nedeni muhtemelen hastalarda mevcut kan basıncı yüksekliğidir. Framingham Heart Study sistemik hipertansiyonun mitral kapak yetmezliği üzerinde önemli bir etken olmasına rağmen triküspit kapak yetmezliğini etkilemediğini göstermiştir (165). Ancak NT-proBNP düzeylerini etkilediğinden bizim çalışma grubumuza hipertansiyonlu hastalar dahil edilmemiştir.

Herring ve ark. (104) 50 prolaktinoma hastası ile yaptıkları çalışmada, yaş ve cinsiyet uyumlu, normal sol ventrikül fonksiyonuna sahip kontrol grubu ile karşılaştırdığında herhangi bir kapakta herhangi bir şiddette regürjitasyon prevalansı açısından bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmada herhangi bir kalp kapağında orta veya ciddi kalp kapak regürjitasyonu raporlanmamıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da hiçbir kalp kapağında orta veya ciddi regürjitasyon tespit edilemezken eser ve hafif yetmezlik prevalansı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Nachtigal ve ark. (103) ortalama kümülatif kabergolin dozunun  $253 \pm 52$  mg ve tedavi süresinin  $48 \pm 4$  ay olduğu kabergolin kullanan 100 hastada kalp kapak regürjitasyonu prevalansını ve cinsiyetin kapak regürjitasyonu ile ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, VKİ, kan basıncı açısından uygun olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir kalp kapağında hafif veya orta şiddetli bir yetmezliğin yaygınlığında fark tespit edilememiştir. Nachtigal ve ark. (103) çalışmasında hastaların %60'ında, kontrol grubunun ise %72'sinde mitral regürjitasyon raporlanmıştır. Hasta grubunda %52 eser, %7 hafif ve %1 hafif-orta mitral regürjitasyon tespit edilirken kontrol grubunda ise %66 eser, %3 eser-hafif, %3 hafif mitral regürjitasyon görülmüştür. Aynı zamanda hastaların %82'ünde, kontrol grubunun ise %84'ünde triküspit regürjitasyon raporlanmıştır. Hasta grubunda %65 eser, %3 eser-hafif, %12 hafif ve %2 hafif-orta triküspit regürjitasyon tespit edilirken kontrol grubunda ise %72 eser, %4 eser-hafif, %8 hafif mitral regürjitasyon görülmüştür. Hasta ve kontrol grubunda, mitral ve triküspit

kapaklarda orta ve şiddetli kapak regürjitasyonu raporlanmamıştır. Nachtigal ve ark. çalışmasında mitral ve triküspit regürjitasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca regürjitasyon prevelansı ile kabergolin tedavi süresi ve kümülatif kabergolin dozu arasında ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda prolaktinoma grubunda % 17 eser, % 10 hafif, kontrol grubunda ise %7 eser, % 4 hafif mitral regürjitasyon, triküspit kapakta %10 eser, %13 hafif, kontrol grubunda %8 eser, %4 hafif regürjitasyon vardı. Nachtigal ve ark. çalışmasına benzer şekilde hasta ve kontrol grubunda orta ve şiddetli kapak regürjitasyonu ve gruplar arasında mitral ve triküspit regürjitasyon prevelansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Kars ve ark. (101) yayınladığı 47 hastanın kabergolin tedavisi aldığı, 31 hastanın ise başka bir medikal tedavi veya cerrahi tedavi aldığı 78 prolaktinoma hastasının raporlandığı çalışmada gruplar mitral, triküspit ve aort kapaklarında hafif,orta veya şiddetli kapak regürjitasyonu açısından yaş, cinsiyet, vki, ventriküler sistolik fonksiyonları uyumlu 78 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kars ve ark. çalışmasında prolaktinoma grubunda klinik olarak anlamlı valvüler kalp hastalığı %12 (78 hastanın 9'u), kontrol grubunda ise %17 (78 hastanın 13'ü) oranında tespit edilmiştir. Gruplar arasında klinik kalp kapak hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Valvüler kalp hastalığı kabergolin kullanan 47 hastanın 8'inde görülürken kabergolin dışı tedavi alan 31 hastadan ise sadece 1'inde tespit edilmiştir (p=0,062). Hafif dereceli triküspit regürjitasyonu hasta grubunda %46, kontrol grubunda ise %26 oranında görülmüştür (p=0,042). Kümülatif kabergolin dozu ile hafif, orta, şiddetli kapak regürjitasyonu varlığı arasında ilişki gösterilmemiştir. Mitral kapak regürjitasyonu hasta grubunda %28 (78 hastanın 22'si), kontrol grubunda ise %23 (78 hastanın 18'i) oranında görülmüştür (p=0,463). Herhangi bir kapakta anlamlı kapak regürjitasyonu (orta veya şiddetli) hasta grubunda %3 (78 hastanın 2'si) kontrol grubunda ise %1 (78 hastanın 1'i) oranında görülmüştür (p=0,560). Aort kapak regürjitasyonu hasta grubunda %6 (78 hastanın 5'i), kontrol grubunda ise %13 (78 hastanın 10'u) oranında görülmüştür (p=0,174). Orta dereceli aort kapak regürjitasyonu hasta grubunda %4 (78 hastanın 3'ü), kontrol grubunda ise %13 (78 hastanın 10'u) oranında görülmüştür (p=0,043). Kabergolin kullanan hasta grubunda orta dereceli aort kapak regürjitasyonu 1

hastada, şiddetli aort kapak regürjitasyonu ise yine 1 hastada tespit edilmiştir, kontrol grubunda ise orta ve şiddetli aort kapak regürjitasyonu görülmemiştir. Hafif, orta veya şiddetli triküspit regürjitasyonu hasta grubunda %46 (78 hastanın 36'sı), kontrol grubunda ise %28 (78 hastanın 22'si) oranında görülmüş ( $p=0,020$ ). FDA kriterlerine göre anlamlı triküspit regürjitasyonu (orta veya şiddetli) hasta grubunda %5 (78 hastanın 4'ü), kontrol grubunda ise %3 (78 hastanın 2'si) oranında görülmüştür ( $p=0,405$ ). Hafif, orta, şiddetli triküspit regürjitasyonu kabergolin kullanan hasta grubunda %51 (47 hastanın 24'ü), kontrol grubunda ise %28 (78 hastanın 22'si) oranında görülmüştür ( $p=0,01$ ). Ancak Kars ve ark. (101) yaptıkları çalışmadaki %43' lük hafif triküspit regürjitasyonunun bazı çalışmalarda yayınlanan genel popülasyon oranlarıyla (%40) çok da farklı olmadığı görülmektedir (165,166).

Wakil ve ark. (99) yaptıkları ve kabergolin kullanan 44 hastanın çarpıntı nedeniyle ekokardiyografi yapılmış 566 sağlıklı ile karşılaştırıldıkları çalışmada düşük doz kabergolin tedavisiyle sol kalpte herhangi şiddette kapak regürjitasyonunda artış görülmemiştir. Sağ kalpte hafif şiddetli triküspit ve pulmoner regürjitasyonu kabergolin kullanan hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (99). Wakil ve ark. çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da sol kalpte kapak regürjitasyon prevelansında artış tespit edilmedi. Wakil ve ark. çalışmasında ortalama kümülatif kabergolin dozu 311 mg, ortalama tedavi süresi ise 44,8 aydır. Bizim çalışmamızda ise ortalama kümülatif kabergolin dozu 218 mg ve tedavi süresi ise 28 aydır. Wakil ve ark. çalışmasında raporlanan sağ kapaklardaki regürjitasyon prevelansı artışının bizim çalışmamızda görülmemesinin nedeni çalışmamızdaki kümülatif kabergolin dozunun ve tedavi sürenin Wakil ve ark. çalışmasına göre daha az olmasıyla ilgili olabilir.

Çalışmamızın ikinci önemli sonucu kümülatif kabergolin dozu ile deselerasyon zamanı (Erken diyastolik doluş süresi) (DT) ve atrial kasılma ile ilişkili myokardiyal kasılma hızı (Am) arasında pozitif korelasyon tespit edilmesidir. DT'nin normal değeri 150-240 msn'dir. >240 msn üzerindeki değerler relaksasyon bozukluğu ile ilişkilidir (140) ve diyastolik disfonksiyonu işaret eder. Bizim çalışmamızdaki ortalama DT değeri prolaktinoma grubunda  $185,78 \pm 53,51$  msn'dir ve normal sınırlardadır. Çalışmamızda tespit edilen bu pozitif korelasyon nedeniyle

ortalama kümülatif kabergolin dozu artıkça kabergolin tedavisi alan prolaktinomali hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişme ihtimali daha fazla olabilir.

Ayrıca çalışmamızda ortalama kümülatif kabergolin dozu ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Fakat bir çalışmada hipotansiyon (ortalama kan basıncında 10 mmHg düşüş), kabergolin ya da bromokriptin ile tedavi edilen hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %50'sinde tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemi nedeni ile tedavi edilen 254 kadının %3'ünde semptomatik hipotansiyon olmuştur (167). Çalışmamıza hipertansiyonu olan hastalar ve kontrol grubu alınmamıştır, çalışmamızdaki her üç grup arasında sistolik ve diastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Burada tespit edilen korelasyon istatistiksel olarak bulunmuş olsada mevcut bulgularla klinik olarak anlamlı değildir.

Hiperprolaktinemi ile kilo alımı, artmış vücut kitle indeksi, insülin direnci ve metabolik sendrom arasında bir ilişki de bildirilmiştir (57). Bu ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte lipogenezin uyarılması ve santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusun bozulması olarak açıklanmaktadır. Ayrıca insan yağ dokusu hücrelerinde prolaktin reseptörleri de gösterilmiştir (58). Bunlar glukoz metabolizmasını etkileyerek insülin direncine neden olur. Hiperprolaktinematik hastalarda bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksektir. Hiperprolaktinematik hastalarda nonobezlere göre “*Homeostatic model assessment*” (HOMA-IR) indeksi yüksek bulunmuştur.

İnsan yağ dokusu kaynaklı adiposit spesifik protein olan adiponektin, insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkilidir ve in vitro olarak PRL'nin adiponektin üretimini suprese ettiği bildirilmiştir (59). Tedavi sonucu normoprolaktinemi sağlanması ile VKİ tamamen normale gelmese de metabolik parametrelerde düzelme, kilo kaybı, insülin duyarlılığında artma görülmüştür (57). Tuzcu ve ark. (168) yaptıkları çalışmada hiperprolaktinematik hastalarda insülin rezistansını obezite, bel çevresi, VKİ'nden bağımsız olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda prolaktinoma, hiperprolaktinemi, kontrol grubu arasında kilo, VKİ, HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış fakat prolaktinoma grubunda HOMA-IR ortalama  $2,86 \pm 1,67$  olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da insülin direnci için sınır olan 2,7'nin üstünde olduğu için klinik pratikte anlamlı bir sonuçtur.

Sonuç olarak çalışmamızda prolaktinomali ve hiperprolaktinemili hastalarda, NT-proBNP düzeyleri ve kalp kapak regürjitasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat kümülatif kabergolin dozuyla diyastolik disfonksiyon göstergeleri olan DT ve Am arasındaki pozitif korelasyon uzun süreli kabergolin kullanımında bu parametrelerin hastaların konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografik takiplerinde dikkat edilmesi gereken parametreler olduğunu düşündürmektedir. Ancak kabergolin kullanımı ile kalp kapak yetmezliği ilişkisinin değerlendirilmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubu arasında NT-proBNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
- 2) Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubu arasında ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- 3) Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubu arasında kalp kapak yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- 4) Prolaktinoma grubu, hiperprolaktinemi grubu ve kontrol grubu arasında mitral ve triküspit kapaklarda eser, hafif, orta, ciddi kapak yetmezlikleri insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- 5) HOMA-IR değerleri prolaktinoma ve hiperprolaktinemili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksektir.
- 6) Kümülatif kabergolin dozu ile DT ve Am arasında pozitif korelasyon vardır, daha yüksek doz ve uzun süreli kabergolin kullanımını diyastolik disfonksiyona neden olabilir.

## ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI

- 1) Sadece kadın hastaların çalışmaya dahil edilmesi.
- 2) Çalışmaya alınan prolaktinomali hastaların tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri ve ekokardiyografi parametrelerinin bilinmemesi.
- 3) Hastaların kümülatif kabergolin dozlarının ve tedavi sürelerinin kısa olması.

## 7.KAYNAKLAR

1. Schlechte J.A. Update in Pituitary 2010. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:1-8.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Ban-bury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):377-82.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4769-75.
4. Randall RV, Laws ER, Abboud CF, et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin producing pituitary adenomas. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:108-21.
5. Mindermann T & Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994 41:359-64.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-88.
7. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2035-41.
8. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(2):412-8.
9. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2009;23:575–96.
10. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.



11. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine-agonist. *Mov Disord* 2004; 19: 656–62.
12. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3777-84.
13. Victoria Delgado, Nienke R. Biermasz, Sjoerd W. van Thiel, See H. Ewe, Nina Ajmone Marsan Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 99-105.
14. Cesar Luiz Boguszewski, Carlos Mauricio Correa dos Santos, Kelly Suga Sakamoto, Lilian Cassia Marini, A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas *Pituitary* (2012) 15:44–49.
15. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29: 707-769.
16. Hwang P, Guyda H & Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68: 1902–6.
17. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995;16(3):354–69.
18. Keeler C, Dannies PS & Hodsdon ME. The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *J Mol Biol* 2003;328:1105–21.
19. Cooke NE, Coit D, Shine J et al. Human prolactin cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981;256:4007–16.
20. Adamson AD, Fieddrichsen S, Semprini S, et al. Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: convergence with tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling. *Endocrinology* 2007;149:687–94.

21. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6934–8.
22. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523–631.
23. Kleinberg DL. Endocrinology of mammary development, lactation and galactorrhea. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:2464-75.
24. Tyson JE, Hwang P, Guyda H. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:14-20.
25. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:1246-50.
26. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008:180-92.
27. Molinari C, Grossini E, Mary DA, et al. Prolactin induces regional vasoconstriction through beta-2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology* 2007;148:4080–90.
28. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2492–9.
29. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* 2010;28:1400–5.
30. McClure CK, Catov JM, Ness RB, Schwarz EB. Lactation and maternal subclinical cardiovascular disease among premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:46.e1–8.

31. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:207–15.
32. Pathipati P, Gorba T, Scheepens A, et al. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience* 2011;190:409–27.
33. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11:465-70-.
34. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:119–30.
35. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair b-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:564–74.
36. Glasow A, Breidert M, Haidan A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3103–11.
37. Horseman ND. Prolactin. In DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 4th edition. Philadelphia:WB Saunders, 2001:209-20.
38. Cooke NE. Prolactin: normal synthesis, regulation and actions. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GFJ. *Endocrinology*. Philadelphia:WB Saunders, 1989;384-407.
39. Reichlin S. TRH: Historical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1989;553:1-6.
40. Di Renzo G, Amoroso S, Tagliatela M. 1989. Pharmacological characterization of serotonin receptors involved in the control of prolactin secretion. *Eur J Pharmacol.* 1989;162:371-73.
41. Muller EE, Locatelli V, Cella S, Peñalva A, Novelli A, Cocchi D. Prolactin lowering and releasing drugs. Mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs.* 1983;25:399-432.

42. Benker G, Jaspers C, Hausler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr.* 1990;68:1157-67.
43. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:116-23.
44. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):265–73.
45. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171-77.
46. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1048-55.
47. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application polyethylene glycol test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999;51:119-26.
48. Kudryavtsev AN, Krasitskaya VV, Petunin AI, Burakov AY, Frank LA. Simultaneous bioluminescent immunoassay of serum total and Ig G-bound prolactins. *Anal Chem.* 2012;84:3119-24.
49. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):365-74.
50. Vance ML & Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:731-53.
51. Bahamondes L, Faundes A, Tambascia M, Trevisan M, Dachs JN, Pinotti JA. Menstrual pattern and ovarian function in women with hyperprolactinemia. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;23:31-6.

52. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2008;22(2):341-53.
53. Sartorio A, Pizzocaro A, Liberati D, De Nicolao G, Veldhuis JD, Faglia G. Abnormal LH pulsatility in women with hyperprolactinemic amenorrhea normalizes after bromocriptine treatment: deconvolution-based assessment. *Clin Endocrinol.* 2000;52:703-12.
54. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: response to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:941-8.
55. Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol* 2012;73(2):141-6.
56. Saito T, Saxena BB. Specific receptors for prolactin in the ovary. *Acta Endocrinol.*1975;80:126-37.
57. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, Gadelha MR. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011;19(4):800-5.
58. Ling C, Svensson L, Ode'n B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, Billig H. Identification of functional prolactin (PRL) gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. 2003;88(4):1804-8.
59. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* 2006;53:555-62.
60. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*1988;67:124-30.

61. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
62. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*.2007;3(5):929-51.
63. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:686-90.
64. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1978-81.
65. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005;80:1050-7.
66. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:846-52.
67. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976;48:697-702.
68. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*2006;65:524-9.
69. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*2006;2:408-12.
70. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol*. 2009;71(5):702-8.

71. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8(1):3-6.
72. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA & Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002;97: 299-306.
73. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA & Colosimo C. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003;58:662-70.
74. Buurman H, S aegerW. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006;154:753-8.
75. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148:325-31.
76. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev.* 2010;17:146-59.
77. Beckers A & Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;157:371-82.
78. Burgess JR, Shepard JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1841-5.
79. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):457-65.
80. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.

81. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, Giannotta SL, Kletzky O, March C. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery* 1983;12:180-3.
82. Colao A, Annunziato L & Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-9.
83. Ogilvie CM, Milsom SR. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma-are they still first choice? *Intern Med J.* 2010;40(2):156-61.
84. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:787-800.
85. Klibanski A & Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Eng J Med* 1986;315:542-6.
86. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, Paesano L, Merola B, Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998;138:286-93.
87. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-25.
88. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(2):111-23.
89. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:22.



90. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas: *N Engl J Med* 1985;313:656-9.
91. Lamberts SW & Quik RF. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*1991;72:635-41.
92. Dallabonzana D, Liuzzi A, Oppizzi G, Cozzi R, Verde G, Chiodini P, Rainer E, Dorow R, Horowski R. Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivative terguride. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:1002-7.
93. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J* 1984;289:1101-3.
94. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G.. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
95. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
96. Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular disease. *Lancet* 2009;374:577-85.
97. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1025-33.
98. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Salvetti A, Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *IntJ Clin Pract* 2008;62:18.

99. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:R11-14.
100. Devin JK, Lakhani VT, Byrd III BF, Blevins LS Jr. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2008;14:672-7.
101. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3348-56.
102. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Beta D, Pierard L, Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:1-5.
103. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, Miller KK, Utz A. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):53-8.
104. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009;70:104-8.
105. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12:153-7.
106. Molitch ME. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4643-4645.
107. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. 2011;114(5):1369-79.

108. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactinsecreting pituitary adenomas:early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3180-86.
109. Sinha S, Sharma BS, Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurol India*. 2011;59(4);532-6.
110. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
111. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
112. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, et al. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 562-567.
113. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-28.
114. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
115. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992; 130: 229-239.
116. Raine AE, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986; 315: 533-537.
117. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.

118. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 828-831.
119. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation.* 1992; 86: 1081-1088.
120. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
121. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: 373-380.
122. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
123. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 1999; 59: 132-142.
124. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
125. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
126. Taemura G, Fujifars H, Horike K. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80: 1137-1147.

127. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
128. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
129. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
130. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
131. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
132. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745.
133. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl1): 46-51.
134. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter Study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.

135. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
136. Eric J Topol. Textbook of cardiovascular medicine. 2002: 1091-165.
137. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography 2005: 11-45.
138. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
139. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:49-55.
140. Yen SSC. A contemporary overview. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1117-1126.
141. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007;35:309-13.
142. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
143. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
144. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993;10: 253-60.
145. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging:

a new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996.

146. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.

147. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.

148. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 99:2927,1999.

149. Pravin M. Shah: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*,2003;42:286-287.

150. Farias CA, Rogriguez L, Garci MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617.

151. Matsumura Y, Elliott P M, Virdee M S, et al: Left ventricular diastolic function assessed using doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity: *Heart* 2002;87;247-251.

152. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A et al. Comparison of tissue Doppler with conventional transmitral Doppler: Noninvasive in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1153-1160.

153. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 ;28:412-419.

154. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, American Society of Echocardiography 2003 Recommendations for evaluation of the severity

of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Jul;16(7):777-802.

155. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ 2004 Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71–75.

156. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.

157. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-42.

158. wanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:742-8.

159. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.

160. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26:1023-30.

161. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-8.

162. Weber M, Hausen M, Arnold R, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2008;127:321-7.

163. Yoon CH, Zo JH, Kim YJ, et al. B-type natriuretic peptide in isolated severe tricuspid regurgitation: determinants and impact on outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:139-45.



164. Cheung D, Heaney A. Dopamin agonist and valvular heart disease. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2009;16:316–20.
165. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ 1999 Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897–902.
166. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, 1989 Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 117:636–642.
167. Verhelst J, ABS R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hiperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-2522.
168. Alpaslan Tuzcu, Serkan Yalaki, Senay Arikan, Deniz Gokalp, Mithat Bahceci, Sadiye Tuzcu Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects *Pituitary* (2009) 12:330–334.