T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞININ İNCELENMESİ VE PROLAKTİN DÜZEYİNİN TİROİD DİSFONKSİYONU ÜZERİNE İLİŞKİSİ

Dr. Hayrettin Sever

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞININ İNCELENMESİ VE PROLAKTİN DÜZEYİNİN TİROİD DİSFONKSİYONU ÜZERİNE İLİŞKİSİ

Dr. Hayrettin Sever

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım süresince karşılaştığım her zorlukta yanımda olan, mesleki ve sosyal problemlerimizde her türlü desteği sağlayan, endokrinolojiye olan sevgimin daha da artmasına katkıda bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a,

İhtisasım süresince bilgi birikiminden ve tecrübelerinden istifade etme imkanı bulduğum, sabrı ve hoşgörüsü ile bizlere bir örnek olan, bütüncül hasta yaklaşımını öğreten çok kıymetli hocam Sn. Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Tez sürecinin her anında bana destek olan, yol gösteren, beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk'e,

Tez yazım sürecindeki desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Duygu Yıldız, Uzm. Dr. Adnan Batman ve Dr. İbrahim Durak'a

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Önce tıp fakültesini daha sonra iç hastalıkları asistanlığını seçmeme neden olan, hayatımın her anında örnek aldığım ve sevgisini içimde taşıyacağım abim Dr. Seyfettin Sever'e,

Var olmamı sağlayan ve hayatıma anlam katan annem, babam ve Zeynep'e,

Varlığıyla hayatımı renklendiren, tüm zorlukları aşabilecek gücü veren Seda'ya

Sevgi ve saygılarımla…

Dr. Hayrettin SEVER

İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR II
KISALTMALAR V
TABLO LİSTESİ VI
ŞEKİL LİSTESİ VII
ÖZET VIII
ABSTRACT X
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.Hipofiz Adenomları 3
2.2. Fonksiyonsuz Hipofiz Adenomu 3
2.3. Prolaktinoma ve Hiperprolaktinemi 3
2.3.1. Prolaktin Sentezi ve Etki Mekanizması 3
2.3.2. Hiperprolaktinemi 4
2.3.3. Hiperprolaktinemi ve İmmün Sistem 5
2.3.4. Prolaktinoma 6
2.3.4.1. Epidemiyoloji 6
2.3.4.2. Klinik Bulgular 7
2.3.4.3. Tanı 7
2.3.4.4. Medikal Tedavi 8
2.3.4.5. Cerrahi ve Radyoterapi 10
2.4. Hashimoto Tiroiditi 10
2.4.1. Patogenez 11
2.4.2. Klinik Belirtiler 11
2.4.3. Tanı ve Tedavi 12
2.5. Hiperprolaktinemi ve Otoimmün Hastalıklar 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 16
5. BULGULAR 17
6. TARTIŞMA 23
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 27

8. KAYNAKLAR 28
9. EKLER 32

KISALTMALAR

ATD : Autoimmune Thyroid Disease
anti-TG : Anti-Tiroglobulin Antikoru
anti-TPO : Tiroid Peroksidaz Antikoru
BRC : Bromokriptin
CAB : Kabergolin
DM : Diyabetes Mellitus
FSH : Folikül Uyarıcı Hormon
fT4 : Serbest Tiroksin
GH : Growth Hormon
HA : Hipofiz Adenomu
KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu
LH : Lüteinize Edici Hormon
MRI : Manyetik Rezonans
NFHA : Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomu
OİTH : Otoimmün Tiroid Hastalığı
PRL : Prolaktin
PRLR : Prolaktin Reseptörü
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
TGF-β1 : Transforme Edici Growth Faktör β1
TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hiperprolaktinemi Nedenleri 5
Tablo 2: Prolaktinoma Klinik Bulguları 7
Tablo 3: PRL Düzeylerine Göre Olası Nedenler 8
Tablo 4: Prolaktinomada Kullanılan Medikal Tedaviler ve Özellikleri 10
Tablo 5: Hipotiroidi Semptom ve Bulguları 11
Tablo 6: Katılımcıların Değerlendirilen Parametrelerinin Dağılımı 17
Tablo 7: Grupların TSH, Bazal T4, Anti TPO, Anti Tg Düzeylerinin Karşılaştırılması 19
Tablo 8: OİTH Olan ve OİTH Olmayan Grup Verilerin Karşılaştırılması 21
Tablo 9: Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modele Göre Verilerin Karşılaştırılması 22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grupların Cinsiyet Dağılımı 18
Şekil 2: Grupların Otoimmün Tiroid Hastalığı Sıklığı Dağılımı 19
Şekil 3: Grupların Tiroid Disfonksiyonu Açısından Dağılımı 20

ÖZET

Amaç: Prolaktin (PRL) kazanılmış ve edinsel immün sistemle ilişkisi olduğu gösterilen bir hormondur. B-lenfositleri üzerine anti-apopitotik etki gösterebilir ve otoantikor üretimini artırabilir. Prolaktin reseptörü (PRLR) ise sitokin reseptör ailesindendir ve bütün immün hücrelerin membranlarından eksprese edilir. Bu nedenle hiperprolaktinemi birçok sistemik otoimmün hastalık ile birlikte görülebilir. Prolaktinoma, patolojik hiperprolaktineminin en sık nedenidir. Bu hastalar uzun süre yüksek PRL düzeylerine maruz kalmaktadır. Bu maruziyet nedeniyle otoimmün hastalık görülme riski diğer sellar kitlelere göre fazla olabilir. Çalışmamızda prolaktinoma tanılı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) sıklığının incelenmesi ve PRL düzeyinin tiroid disfonksiyonu üzerine ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmaya 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran prolaktinoma ve non-fonksiyonel hipofiz adenomu (NFHA) tanılı hastalar alındı. Serum prolaktin düzeyi >50 ng/ml ve sella MRI'da adenomu olan hastalar prolaktinoma olarak değerlendirildi. Sella MRI'da adenomu olan ve yapılan ön hipofiz hormon değerlendirmesinde hormon sekresyonu saptanmayan hastalar NFHA olarak tanımlandı ve kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tüm hastalar içinde serum tiroid stimülan hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4), tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg), tiroid ultrasonografisi sistemde bulunanlar çalışmaya alındı. Prolaktinomalı ve NFHA'lı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığı karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 76'sı (%76) kadın, 24'ü (%24) erkek olup; kontrol grubunun 28'i (%84,80) kadın, 5'i (%15,20) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 40,5±11,2 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 44,4±12,9 yıl olarak hesaplandı. Prolaktinoma ve NFHA gruplarında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, kronik otoimmün tiroidit oranı, tiroid disfonksiyonu dağılımı, bazal serum TSH, serbest T4 değeri, anti-TPO ve anti TG düzeyleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık gözlenmedi. Hastalar kronik otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) olan ve olmayanlar olarak tekrar gruplandırıldığında; OİTH olan

grupta prolaktin değeri OİTH olmayan gruba göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda prolaktinoma ile OİTH arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Fakat çalışmaya katılan tüm OİTH tanılı hastalarda prolaktin değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperprolaktinemi, Non-fonksiyonel Adenom, Otoimmün Tiroid Hastalığı, Prolaktinoma

ABSTRACT

Objective: Prolactin (PRL) is a hormone that has been shown to be associated with the congenital and acquired immune system. It may have anti-apoptotic effect on B-lymphocytes and increase autoantibody production. Prolactin receptor (PRLR) is from the cytokine receptor family and is expressed through the membranes of all immune cells. Therefore, hyperprolactinemia can be accompanied by many systemic autoimmune diseases. Prolactinoma is the most common cause of pathological hyperprolactinemia. These patients are exposed to high PRL levels for a long time. Because of this exposure, the risk of autoimmune disease may be higher than the other sellar masses. In our study, it was aimed to investigate the frequency of autoimmune thyroid disease (ATD) in patients who diagnosed with prolactinoma and the relationship between PRL level and thyroid dysfunction.

Materials and methods: Patients diagnosed with prolactinoma and non-functional pituitary adenoma (NFHA) who applied to Şişli Hamidiye Etfal Health Practice and Research Center Endocrinology and Metabolism Outpatient Clinic between 01.01.2018 and 31.12.2018 were included in the retrospective study. Patients with serum prolactin level> 50 ng / ml and with adenoma in sella MRI were evaluated as prolactinoma. Patients with adenoma in Sella MRI and no hormonal secretion detected in the anterior pituitary hormone evaluation were defined as non-functional pituitary adenoma and evaluated as control group. Among all the patiens, the ones who have the records for serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Thyroid ultrasonography) were included in the study.

Results: 76 (76%) of the patients were female and 24 (24%) were male; Of the control group, 28 (84,80%) were female and 5 (15,20%) were male. While the average age of the patient group was 40,5 ± 11,2 years, the average age of the control group was calculated as 44,4 ± 12,9 years. In the prolactinoma and NFHA groups, no significant difference was observed between the ages of the patients, gender distribution, ATD rate, thyroid dysfunction distribution, basal serum TSH value, free T4 value, anti-TPO and anti TG

levels. When patients are re-grouped as with and without ATD; prolactin level was significantly higher in the ATD (+) group than ATD (-) group ($p < 0,05$).

Conclusion: In our study, there was no significant relationship between prolactinoma and ATD. However, the prolactin value was found to be significantly high in all patients diagnosed as ATD.

Keywords: Autoimmune Thyroid Disease, Hyperprolactinemia, Non-Functional Adenoma, Prolactinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin (PRL), polipeptid yapıda bir hormon olup sentezi ve salınımı hipofiz bezindeki laktotrof hücrelerden gerçekleşir. Hormonun ön hipofizden epizodik salınımı ise hipotalamustan salgılanan PRL salgılatıcı ve inhibe edici faktörlerin kontrolü altındadır. Hipotalamik dopamin PRL salınımını inhibe eder. Başlıca laktasyondan sorumlu olan PRL hormonu ayrıca nörotransmitter, büyüme faktörü ve immünoregülatör olarak da rol oynayabilir. Hiperprolaktinemi, genellikle uykudan kalktıktan en az 2 saat sonra veya günün herhangi bir saatinde bakılan PRL düzeyinin erkeklerde 20 ng/mL ve kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde bulunmasıdır. Hiperprolaktinemi fizyolojik, farmakolojik ve patolojik olarak hipotalamo-hipofizer yolaktaki dopamin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı olarak gelişebileceği gibi idiopatik de olabilir (1). Prolaktinoma, patolojik hiperprolaktineminin en sık nedenidir. Hiperprolaktineminin diğer nedenleri; gebelik, emzirme, meme başı uyarımı, stres, uyku gibi fizyolojik nedenler; östrojen, antiandrojen, antidepresan gibi ilaçlar; hipofiz kaynaklı adenoma bağlı sap basısı, hipofizitler; primer hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, siroz, adrenal yetmezlik gibi sistemik hastalıklardır (2). PRL'nin temel görevi; postpartum dönemde laktasyonu sağlamaktır. Ayrıca meme bezlerinin büyümesine ve laktasyona hazırlanmasına da yardımcı olur (3). PRL yüksek konsantrasyonlarda gonadlarda luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak ovulasyonu engeller. Bu durum sekonder hipogonadizmle sonuçlanır. PRL, immün sistemde bir sitokin-hormon olarak görev yapar ve birçok dokuda otokrin-parakrin etki göstererek immünmodülasyonda rol alır. PRLR tip 1 sitokin/hematopoietik reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve birçok immün sistem hücresi tarafından yaygın bir şekilde salınır (4,5).

PRLR, tip 1 sitokin/hematopoetik reseptör süper ailesinin üyesidir ve T lenfositler, B-lenfositler, makrofajlar gibi birçok immün sistem hücresi tarafından eksprese edilir. Bu nedenle salınan prolaktin PRLR'ne bağlanarak proinflamatuar bir rol oynar. Ayrıca, reseptörleri aracılığıyla immün hücreleri uyararak immünoglobulin ve antikor üretimine neden olur. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğu zaman, yüksek PRL düzeylerinin otoimmün hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği akla gelmektedir. Yapılan çalışmalarda prolaktin yüksekliğinin birçok otoimmün hastalıkla ilişkisi tespit edilmiştir. Bu hastalıklar başlıca romatoid artrit, psöriatik artrit (6), sistemik

lupus eritematosus, tip 1 diabetes mellitus (7), çölyak hastalığı, multiple skleroz, Graves hastalığı (8) ve Hashimoto tiroiditidir (9-11). PRL yüksekliğinin; otoimmün tiroid hastalıklarında (OİTH) sıklıkla saptanan otoantikorlar olan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorlarının sekresyonunu artırabileceği, bu nedenle sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklarda olduğu gibi OİTH'da da hiperprolaktineminin rol oynayabileceği öne süren çalışmalar bulunmaktadır (12).

Çalışmamızda prolaktinoma tanılı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığını ve prolaktin düzeyinin tiroid disfonksiyonu üzerine ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz adenomları (HA) tüm intrakranial neoplazilerin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. Otopsi serilerinde tüm hipofiz bezlerinin dörtte biri kadarında mikroadenom (<10 mm) bulunmaktadır. Hipofiz adenomları; beş ön hipofiz hücre tipinin birinden kaynaklanır. Klinik ve biyokimyasal fenotipleri kaynaklandığı hücre tipine göre değişmektedir. Laktotroflardan (PRL), somatotroflardan (GH), kortikotroflardan (ACTH), tirotroflardan (TSH) veya gonadotroflardan (LH, FSH) köken alan tümörler, kendilerine özgü hormonları salgılarlar. Hormonal olarak aktif tümörler, normal fizyolojik inhibisyon yollarına azalmış yanıt gösterirler ve otonom hormon sekresyonu ile karakterizedirler. Hormon üretimi her zaman tümörün boyutu ile ilgili değildir. Tüm adenomların yaklaşık üçte biri klinik olarak fonksiyonsuzdur ve hipersekretuar bir sendroma neden olmazlar (13).

2.2. FONKSİYONSUZ HİPOFİZ ADENOMU

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları, hipofizdeki bir kitlenin basısına bağlı olabileceği düşünülen semptom ve bulguların araştırılması amacıyla çekilen radyolojik görüntülemelerde ya da hipofiz insidentalomasının hormonal aktivitesinin değerlendirilmesi sonucu tanı alırlar. Yapısal olarak daha çok makroadenomdurlar ve hipofiz adenomlarının yaklaşık 1/3'ünü oluştururlar. İnsidentalomalar arasında fonksiyonsuz makroadenom sıklığı çok daha azdır (%1). Fonksiyonsuz HA'larında prevalans 7-41/100000 ve standardize insidans oranı 1-2/100000 olarak verilmektedir. Fonksiyonsuz HA'ları, hormonal açıdan aktif olmayan yani amenore, galaktore ve GH, kortizol ya da tiroid hormon fazlalığına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenom grubu olarak tanımlanmaktadır (13).

2.3. PROLAKTİNOMA VE HİPERPROLAKTİNEMİ

2.3.1. Prolaktin Sentezi ve Etki Mekanizması

Prolaktin; 199 amino asitin dizilimi ile oluşmuş, 23 kDa ağırlığında, polipeptit yapıda ve içerisinde 3 adet disülfid bağı bulunduran bir hormondur. Anjiyogenez, immün yanıt, osmoregülasyon, üreme davranışı ve laktogenez dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik

süreçleri düzenleyen karmaşık regülasyona sahiptir. Ön hipofizden salınır ve postpartum dönemde laktasyondan sorumludur. Sekresyonu tonik inhibisyonla kontrol edilir. Dopamin, D2 reseptörlere bağlanarak prolaktin sekresyonunu inhibe eder. Dopamin dışında PRL sekresyonu farklı inhibitör ve stimülatör faktörler ile kontrol altındadır. Uyarıcı ve inhibe edici faktörler arasındaki denge prolaktinin normal sınırlar içinde tutulmasını sağlamaktadır (14).

2.3.2. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, genellikle uykudan kalktıktan en az 2 saat sonra veya günün herhangi bir saatinde bakılan PRL düzeyinin erkeklerde 20 ng/mL ve kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde bulunmasıdır. Hiperprolaktinemi; fizyolojik, farmakolojik veya patolojik olarak hipotalamo-hipofizer yolaktaki dopamin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Uzun yıllar asemptomatik seyredebilir. Hiperprolaktinemi saptanan bir kişide prolaktinoma tanısı koyabilmek için hiperprolaktinemi yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir (15) (Tablo 1). Oligomenore, amenore ve/veya galaktoresi olan kadınlarda ve impotans, libido kaybı gibi hipogonadal semptomları veya infertilite öyküsü olan erkeklerde serum PRL düzeylerine mutlaka bakılmalıdır (16).

Kadınlarda hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında ilk adım gebeliğin dışlanması olmalıdır. Ardından ilaç kullanımı (özellikle antipsikotik, antideprasan ve trankilizanlar) sorgulanmalı ve primer hipotiroidi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılmalı ve hipotalamik/hipofizer bölge radyolojik olarak görüntülenmelidir. Tablo 1'de yer alan tüm nedenler dışlandıktan sonra saptanan PRL yüksekliği idiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır ve bu durumda PRL yüksekliği genellikle 20-100 ng/ml arasındadır. Takiplerde de PRL yüksekliği çok az değişiklik gösterir ve %30'unda normale dönebilir. Bütün bu bildirilen hiperprolaktinemi nedenleri dışında, PRLR geninde heterozigot germline mutasyona bağlı "ailesel hiperprolaktinemi" de tanımlanmıştır (17).

Tablo 1: Hiperprolaktinemi Nedenleri

1) Fizyolojik • Koitus • Egzersiz • Laktasyon • Gebelik • Uyku • Stress	**3) Sistemik Hastalıklar** • Nörojenik Göğüs Duvarı Travması • Zona • Hipotiroidi • Kronik Böbrek Yetmezliği • Siroz • Kranial Işınlanma • Epilepsi • Polikistik Over Sendromu • Yalancı Gebelik
2) Hipofiz/Hipotalamus Hastalıkları • Akromegali • İdiopatik • Lenfositik Hipofizit veya Parasellar Kitle • Makroprolaktinemi • Nonfonksiyone Makroadenom • Çoklu Hormon Salgılayan Adenom • Prolaktinoma • Cerrahi • Travma • Granülomalar • İnfiltrasyonlar • Radyoterapi • Rathke Kleft Kisti • Travma (Sap Kesisi, Suprasellar Cerrahi) • Tümörler (Kraniyofarenjiyom, Germinom, Hipotalamik Metastaz, Meningiom, Suprasellar Büyüyen Kitle)	**4) İlaçlar** • Anestezikler • Antikonvülzanlar • Antidepresanlar • Antihistaminikler • Antihipertansifler • Kolinerjik Agonistler • Dopamin Reseptör Blokerleri • Dopamin Sentez İnhibitörleri • Östrojen İçeren Preparatlar • Nöroleptikler, Antipsikotikler • Nöropeptidler • Opiat ve Opiat Antagonistleri

2.3.3. Hiperprolaktinemi ve İmmün Sistem

PRLR hematopoetik reseptör ailesine dahildir ve immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilir. Prolaktin PRLR'ye bağlandığı zaman immün sistem hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması aktive olur. PRL seviyesi ile B lenfosit ve CD4+ T lenfosit düzeyi arasında pozitif bir ilişki vardır. Hiperprolaktinemi B lenfosit aktivasyonu için gereken eşik düzeyi azaltarak otoimmüniteyi artırır. PRL'nin aynı zamanda sitokin üretimi üzerine de etkisi vardır; IL-6, IFN-gama salınımını arttırır, IL-2

regülasyonunda görev alır. Ayrıca immünglobülin ve antikor oluşumunu da uyarır (18,19). OİTH, ön planda Graves Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditini içerir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi OİTH'ında da PRL'nin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hiperprolaktinemi ve OİTH arasındaki bağlantı konusundaki ilk çalışmalar Pelkonen ve ark. ile Ferrari ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda tiroid otoantikor pozitifliğinin prevalansının prolaktinomalı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (20, 21). Daha sonra yapılan çalışmalar da bu iki çalışma ile uyumlu saptanmıştır. Çalışmaların çoğu hiperprolaktinemide OİTH sıklığında artış olduğunu göstermiştir. OİTH'ında Th1 lenfosit ve Th2 lenfosit profili otoimmünitenin uyarılmasında rol oynar. PRL, hem Th1 hem de Th2 lenfositlerden sitokinlerin salınmasını uyarır. IL-2 antijen sunumunda görevlidir. IL-2 yolağının otoreaktif lenfositleri uyararak OİTH'na neden olduğu iddia edilmektedir. PRL, lenfositlerin yüzeyindeki ekspresyonunu uyararak IL-2'nin etkinliğini arttırır, bu sayede de OİTH gelişimine katkıda bulunur. PRL ayrıca B-hücrelerinden antikor sekresyonu için gerekli olan Th2 lenfositlerini aktive ederek OİTH'da sıklıkla saptanan otoantikorlar olan anti-TPO ve anti-Tg salınmasına neden olur.

2.3.4. Prolaktinoma

2.3.4.1. Epidemiyoloji:

Prolaktinomalar hipofiz bezinde laktotrof hücrelerden köken alan, prolaktin salgılayan adenomlardır. En sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur. Tüm hipofiz bezi tümörlerinin yaklaşık %40'ını; fonksiyonel (hormon salgılayan) adenomların ise %60'ını oluştururlar. İnsidansı milyonda 27, prevalansı milyonda 500'dür. Hipofiz adenomları boyutlarına göre mikroadenom ve makroadenom olmak üzere ikiye ayrılır. 10 mm'den küçük adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar makroadenom olarak adlandırılır. Sıklığı yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Sıklıkla 20- 50 yaş arasında görülür. Bu yaş aralığında kadınlarda daha sık görülürken, 50 yaş üzerinde kadın ve erkekte görülme insidansı eşitlenmektedir. Kadınlarda mikroadenomlar daha sık görülürken, erkeklerde ise makroadenomlar daha sık görülür. Makroprolaktinoma tüm prolaktinomların %2-3'ünü oluşturur (22).

2.3.4.2. Klinik bulgular:

Prolaktinomalarda klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo 2). Hiperprolaktinemi gonadotropin inhibisyonu yaparak kadın ve erkekte hipogonadizme yol açar. Premenopozal kadınlarda oligomenore/ amenore, galaktore ve infertilite gibi hipogonadizme ait bulgular daha çok görülür. Postmenopozal kadınlarda ise bu klinik bulguların yokluğu nedeniyle prolaktinoma bası semptomları (baş ağrısı, görme alan defekti, hipopituitarizm semptomları) ile ortaya çıkar veya insidental olarak saptanır. Erkekler ise daha çok bası semptomları ile hekime başvururlar ve tanı alırlar (23).

Tablo 2: Prolaktinoma Klinik Bulguları

Kadınlarda Görülebilen Klinik Bulgular	**Erkeklerde Görülebilen Klinik Bulgular**
• Amenore/Oligomenore • Galaktore • İnfertilite • Seksüel Disfonksiyon, Vajinal Kuruluk • Kilo Artışı • Hirsutizm • Osteopeni/Osteoporoz • Bası Bulguları*	• İmpotans • Libido Kaybı • İnfertilite • Güçsüzlük • Jinekomasti • Galaktore (Nadir) • Osteopeni/Osteoporoz • Bası Bulguları*
***Bası Bulguları** • Baş ağrısı • Görme alan defekti • Hipopituitarizm • Hidrosefali	

2.3.4.3.Tanı:

Hiperprolaktinemi tanısı genellikle, iki ayrı ölçümde prolaktin değerinin yüksek bulunması ile konur. Hafif hiperprolaktinemide, damara girişin yarattığı stres nedeniyle oluşan hiperprolaktinemiyi dışlamak için, damara yerleştirilen venöz kanülden 60-90 dk. sonra alınan kanda değerlendirmek daha uygundur. Prolaktinoma dışında hiperprolaktinemiye neden olan en sık 3 durum; gebelik, primer hipotiroidi ve ilaçlardır. Özellikle ilaç kullanımı yönünden dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Fizik muayene, kan

biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri ve gebelik testi yapılmalıdır. Tipik antipsikotik (fenotiazinler, butirofenonlar) ilaçlara bağlı olduğu düşünülen hiperprolaktinemide en az 3 gün ilaç kesilip PRL düzeyi tekrar ölçülmelidir. Ancak bazı antipsikotikler üç günden daha uzun süreli hiperprolaktinemiye neden olabilir. İlaç kesilemeyecek hastalarda; PRL yüksekliği ilaç kullanımından önce de varsa veya ilaç kesilmesine rağmen PRL yüksekliği devam ediyor ise diğer patolojik nedenler de dışlandıktan sonra mutlaka hipofizin görüntülenmesi gerekir (24).

Radyolojik tetkik için ilk tercih gadolinyumlu manyetik rezonans (MRI) görüntülemedir. Bu görüntüleme ile tümörün boyutu, suprasellar/parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir. MRI yapılamadığı durumda intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilebilir. MRI görüntülemede optik kiazmaya çok yakın olan veya bası yapan makroprolaktinomalarda; hastanın görme yakınması olmasa bile görme alanı mutlaka istenmelidir.

Prolaktinomalarda adenom boyutu ile PRL düzeyleri arasında paralel bir ilişki olduğu bilinmektedir. Makroadenomlarda PRL düzeyi beklenildiği kadar yüksek değil ise kanca etki **"*Hook Effect*"** mutlaka akla gelmelidir. Kanca etkisi immunoradyometrik ölçümlerden kaynaklanan yalancı PRL düşüklüğüdür. Bu durumda serum 1/100 oranında dilüe edilip, ölçüm tekrarlanır. Makroprolaktinomada dilüsyon sonrası değerin çok daha artması beklenir (25). Tanı anında elde edilen PRL seviyelerine göre etyolojik nedenler de tahmin edilebilir (Tablo 3).

Tablo 3: PRL Düzeylerine Göre Olası Nedenler

PRL Seviyesi (ng/mL)	**Tanı**
➢ >250 (genellikle) ➢ 50-300 ➢ 200-500 (genellikle >500) ➢ 25-100 (genellikle <200) ➢ 25-150 (nadiren >150)	➢ Prolaktinoma ➢ Mikroprolaktinoma ➢ Makroprolaktinoma ➢ Antipsikotik İlaçlar, Östrojen veya İdiyopatik ➢ Hipofiz Sap Basısı

2.3.4.4. Medikal tedavi:

Diğer hipofiz tümörlerinin aksine, prolaktinomalarda ilk tedavi seçeneği medikaldir. Medikal tedavide ilk seçenek tedavi ise dopamin agonistleridir. Semptomlar

amenore veya osteoporoz ise ve hasta çocuk sahibi olmak istemiyor ise mikroadenomlarda sadece oral kontraseptif verilebilir. Tedavideki amacımız; tümör boyutunun küçülmesi, varsa bası bulgularının ortadan kalkması, gonadal fonksiyonların düzelmesi, fertilitenin sağlanması ve korunması, galaktorenin düzelmesi, kemik kaybının önlenmesidir (26).

Dopamin agonistleri içinde en çok kullanılanlar; kabergolin (CAB) ve bromokriptindir (BRC). Dopamin agonistleri, prolaktin sentezini ve salınımını azaltarak, laktotrop hücrelerin proliferasyonuna engel olur. CAB kullanım kolaylığı, etkinliğinin daha fazla ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tedavide ilk tercihimiz olmaktadır (1). Medikal tedavi ile PRL düzeyi günler içinde düşmeye başlar ancak normale gelmesi birkaç ayı bulabilir. Tümör boyutunda küçülme haftalar içerisinde olur. Medikal tedaviye yanıtlar oldukça iyidir ve başarı oranları CAB ile %80-90, BRC ile %70-80 oranlarındadır (27).

Bromokriptin: Ergo türevidir. Plazma yarı ömrünün kısa olması nedeni ile günde 2-3 kez alınması gerekir. Başlangıçta 1,25 mg gece yatmadan önce verilerek başlanır. Dozu haftada bir 1,25 mg/gün arttırılabilir. Genellikle klinik cevap alınana kadar 5-7,5 mg/gün doza yükseltilir (28).

Kabergolin: Ergo türevidir. Yarı ömrü daha uzun olduğundan haftada 1-2 kez alınması yeterli olur. Başlangıç dozu haftada 1-2 kez 0,25 mg veya tek doz 0,5 mg şeklindedir. Optimal doz 0,5-3,0 mg/haftadır. Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra kontrol edilen PRL düzeyi normale dönene kadar ilaç dozu artırılır. Bulantı yapabildiği için ilaç yiyecekle ve yatmadan önce alınmalıdır. Hasta ortostatik hipotansiyon açısından mutlaka uyarılmalıdır. Kabergolinin yarı ömrü uzun olduğundan PRL düzeyi ilaç kesildikten 120 gün sonrasına kadar düşük kalabilir (29).

Kinagolid: Non-ergo türevidir. Dopamin reseptörüne spesifik olarak bağlanır. 5-hidroksi- triptamin reseptörüne bağlanmadığı için uzun süreli kullanımında kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyon riski taşımaz. Başlangıç dozu 0,075 mg şeklindedir ve günde iki kez verilir. Etkisi görülene kadar doz arttırılır. Maksimum dozu 0,9 mg/gündür (30).

Tablo 4'te prolaktinomada kullanılan medikal tedaviler ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4: Prolaktinomada Kullanılan Medikal Tedaviler ve Özellikleri

Dopamin Agonisti	Reseptör Sensitivitesi	Kullanım Dozu	Yan Etkiler	Valvülopati Riski	Öneriler
Bromoktiptin		2,5-7,5 Mg/Gün	Baş Ağrısı Bulantı Baş Dönmesi Ortostatik Hipotansiyon Burun Tıkanıklığı	Zayıf	Gebelikte ilk tercih
Kabergolin		0,25-4 Mg/Hafta		Olası	Medikal tedavide ilk tercih
Lisurid		75-300 Mg/Gün		Zayıf	
Quinagolid		>2 Mg/Gün		Zayıf	

2.3.4.5. Cerrahi ve radyoterapi:

Prolaktinoma tanısı almış hastalarda pitüiter apopleksi ile birlikte nörolojik bozukluk mevcut ise, uygun dozlarda düzenlenen dopamin agonist tedavisine rağmen serum prolaktin düzeyinin düşürülememesi ve/veya ilaç tedavisine rağmen adenom büyümesinin kontrol edilememesi durumunda yani dopamin agonisti direnci varlığında tedavi seçeneği cerrahi olmalıdır. Ayrıca gebelik sırasında tümör büyümesi ile birlikte nörooftalmolojik bozukluk gelişir ise veya kaygı verici derecede adenom büyümesine neden olan önceki gebeliği takiben tekrar gebelik planlanıyorsa cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir (31).

2.4. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit) dünyada iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Otoimmün tiroidit, guatr veya hastalığın son dönemlerinde minimal rezidüel tiroid dokusuyla (atrofik tiroidit) ilişkili olabilir. Yıllık insidansı 0,3-1,5/1000 civarıdır. Kadınlarda erkeklere göre 4-10 kat fazla görülür. Ortalama tanı yaşı 60'tır ve aşikar hipotiroidinin prevalansı yaşla birlikte artar (32).

2.4.1. Patogenez

Hashimoto tiroiditinde germinal merkez formasyonu, oksifil metaplazinin eşlik ettiği tiroid foliküllerinin atrofisi, kolloid yokluğu ve hafiften orta dereceye kadar fibrozis ile birlikte belirgin lenfositik infiltrasyon mevcuttur (33). Çoğu otoimmün bozuklukta olduğu gibi yatkınlık genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile belirlenir. HLA-DR poliformizmi otoimmün hipotiroidide en iyi gösterilen genetik risk faktörüdür. T hücre regülasyonu yapan bir gen olan CTLA-4 ve otoimmün tiroidit arasında da zayıf bir ilişki vardır. Aktive olmuş dolaşan T hücreleri otoimmün tiroid hastalığında artmıştır; bez CD4+ ve CD8+ hücreler ile infiltredir. TNF, IL-1 ve interferon gama gibi sitokinlerin lokal T hücre üretimleri, T hücrelerindeki kendi ligandları ile aktive edilen Fas gibi ölüm reseptörleri aracılığıyla tiroid hücrelerinin apoptozise daha yatkın hale getirebilir (34).

2.4.2. Klinik Belirtiler

Başlangıç genellikle sinsidir ve hasta sadece ötiroidizm sağlandığı zaman semptomların farkına varabilir. Hashimoto tiroiditli hastalar hipotiroididen ziyade guatr nedeniyle başvururlar. Atrofik tiroiditli veya hashimoto tiroiditinin son evresindeki hastalar hipotiroidinin belirti ve bulguları ile başvururlar (Tablo 5) (35).

Tablo 5: Hipotirodi Semptom ve Bulguları

• Halsizlik/Yorgunluk • Kolay Üşüme • Kabızlık • Kilo artışı • Diffüz Alopesi • Libido Azlığı • Oligomenore/Amenore • Galaktore • Kuru Cilt • Terlemede Azalma	• Bradikardi • Epidermiste İncelme • Hafıza ve Konsantrasyonda Bozulma • Perikardiyal Efüzyon • Karpal Tünel Sendromu • Demans/Psikoz • Korneal Hiperkeratoz • Kas Ağrısı/Kramp/Uyuşma • Diyastolik Hipertansiyon • Miksödem Koması

Yukarıda tanımlanan özellikler tiroid hormon eksikliğine bağlıdır. Bunun yanı sıra otoimmün hipotiroidi özellikle vitiligo, pernisiyöz anemi, addison hastalığı, alopesi areata ve tip-1 DM gibi diğer otoimmün hastalıkların semptom ve belirtileri ile birlikte olabilir (35).

2.4.3. Tanı ve Tedavi

Hashimoto tiroiditinde erken dönemde hastalar ötiroiddir. Otoimmün süreç tiroid disfonksiyonlarını yavaş yavaş azalttığı için normal tiroid fonksiyonlarının TSH artışı devam ettirildiği bir kompansasyon dönemi mevcuttur. Daha sonraki evrede T4 düzeyleri düşer ve aşikar hipotiroidi tablosu oluşur. Başlangıçta guatr yoktur veya çok azdır. Hastalık ilerledikçe guatr boyutu artar (1, 33).

Tanıda anti-TPO ve anti-Tg'den biri %90 ihtimalle pozitif saptanır. Tiroid ultrasonografisi ile değerlendirmede; parankim heterojen, hipoekojenite, fibröz bant oluşumu ve sınırları belirsiz psödonodüller saptanabilir (1, 33).

Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotirodi mevcut olan hastalarda; klinik semptom varlığında, yüksek titrede antikor pozitifliği durumunda, progresif TSH artışı mevcut ise, evre 2 guatr varlığında, gebelik veya gebelik planı mevcut ise tedavi başlanır. Aşikar hipotirodi varlığında ise tedaviye hemen başlanır. Tedavi levotiroksin replasman tedavi şeklinde planlanır (1, 33).

2.5. HİPERPROLAKTİNEMİ VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Yapılan çalışmalarda prolaktinoma ile otoimmün hastalıkların varlığı ve aktivasyonu arasında ilişki saptanmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) özellikle genç yaştaki kadın hastaları etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE hastalarında PRL düzeyi ile hastalığın klinik ve serolojik aktivasyonu arasında ilişki saptanmıştır (36). BRC tedavisi alan hastalarda SLE atak sıklığının azaldığı gösterilmiştir (37). Benzer şekilde sistemik skleroz tanılı hastalarda PRL düzeyleri ve ciltte skleroz, akciğer ve kalp-damar tutulum şiddeti arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (38). Çölyak hastalığı oluşumunda hem kalıtsal hem de edinsel faktörlerin rol aldığı gluten enteropatisidir. Serum PRL düzeyleri hastalık aktivitesi, mukozal atrofi derecesi ve anti-endomisyum serum konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (39). Otoimmün tiroid hastalıkları Hashimoto tiroditi ve Graves hastalığından oluşmaktadır (40). Otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerin %20'sinde hiperprolaktinemi saptanmıştır ve hiperprolaktinemi ise hipotiroidi mevcut olan hastalarda iki kat fazla saptanmıştır. Bununla birlikte Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %90'ında yüksek PRL seviyesi gösterilmiştir (41). Bu çalışmalara

bakıldığında prolaktin yüksekliği ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu söylemek mümkündür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prolaktinoma tanılı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığını inceleyen ve bu sıklığın nonfonksiyonel hipofiz adenomları ile karşılaştıran retrospektif dizaynlı bir çalışmadır.

Bu çalışmaya 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran prolaktinoma tanısı konulan 100 ve kontrol grubu olarak non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanısı konulan 33 hasta alınmıştır. Prolaktinoma tanısı için oligomenore, amenore veya galaktoresi olan kadınlarda ve impotans, libido kaybı gibi hipogonadal semptomları ya da infertilitesi olan erkeklerde serum prolaktin düzeyinin >50 ng/ml olması ve sella MRI'da adenom tespit edilmesi kriter olarak alınırken; non fonksiyonel hipofiz adenomu için bası semptomları olan hastalarda çekilen hipofizer görüntüleme yöntemlerinde adenom saptanması ya da insidental olarak saptanan hipofizer adenomu olması ve ön hipofiz hormonal değerlendirmede (GH, IGF-1,Prolaktin, serum kortizol, TSH, fT4, FSL, LH, E2/total testosteron) fonksiyon saptanmaması tanı kriteri olarak alınmıştır. Tüm hastaların için sağlık kayıtları poliklinik veri giriş sisteminde retrospektif olarak değerlendirilmiş ve serum TSH, fT4, anti-TPO ve anti-Tg düzeyi, tiroid ultrasonografisi sistemde bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tiroid ultrasonografisi tüm hastalar için Şişli Hamidiye Etfal SUAM Radyoloji Kliniği'nde yapılmıştır.

Gebelik, immünomodülatör, antipsikotik, lityum, iyot içeren ilaçları kullananlar, tiroid cerrahisi geçirenler, baş boyun bölgesine radyoterapi alanlar, radyoaktif iyot tedavisi uygulananlar, nontümöral hiperprolaktinemisi olanlar ve NFHA olanlarda sap basısına bağlı hiperprolaktinemisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalarda kronik otoimmün tiroid hastalığı varlığı incelenmiş ve prolaktinomalı hastalardaki sıklık nonfonksiyonel hipofiz adenomu olanlar ile karşılaştırılmıştır.

Hastalarımıza Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit) tanısı tiroid USG ile guatr ve kronik otoimmün tiroidit bulguları (büyümüş tiroid bezi, parenkim heterojenitesi, hipoekojen mikronoduller ve çevresinde ekojen septasyonların, fibröz bantların varlığı) saptanması, anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde yükseklik olması ve

serum TSH, fT4 düzeyleri ile tiroid disfonksiyonu değerlendirilerek konulmuştur. Tiroid disfonksiyonu için serum TSH ve fT4 düzeyleri normal olanlar ötiroid, serum TSH düzeyi yüksek ancak fT4 normal olanlar subklinik hipotiroidi, serum TSH yüksek, fT4 düzeyi düşük olanlar aşikar hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen üç kriterden ikisinin varlığında hasta OİTH (Hashimoto Tiroiditi) olarak kabul edilmiştir. Hastalar olarak tekrar gruplandırılarak serum PRL düzeyi açısından tekrar karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tiroid hormon testleri DXI800-3 cihazında immunoassay yöntem ile çalışılmıştır. Referans aralıkları ise; TSH:0,34-5,60 mU/L, fT4:6,2-12,2 ng/L, anti-TPO:0-9 kIU/L, anti-TG:0-4 kIU/L olarak kabul edilmiştir. Prolaktin testi DXI600 cihazında immunoassay yöntem ile çalışılmıştır. Referans aralığı; menapoz öncesi dönemde 3,34-26,72 µg/L; menapoz sonrası 2,74-19-64 µg/L olarak kabul edilmiştir.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmamıza prolaktinoma tanısı mevcut olan 100 kişi (%75,2), nonfonksiyonel hipofiz adenomu mevcut olan 33 kişi (%24,8) olmak üzere toplam 133 kişi dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 41,4 ± 11,7 yıl olarak hesaplandı ve median değer 40 yıl idi. Katılımcıların %72,8 (n=104)'i kadın iken %21,8 (n=29) erkekti. Katılımcıların kronik otoimmün tiroid hastalığı varlığı değerlendirildiğinde; 37 kişide (%27,8) kronik otoimmün tiroid hastalığı mevcut iken, 96 kişide (%72,2) kronik otoimmün tiroid hastalığı mevcut değildi.

Katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık dağılımı ve laboratuvar parametreleri açısından dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

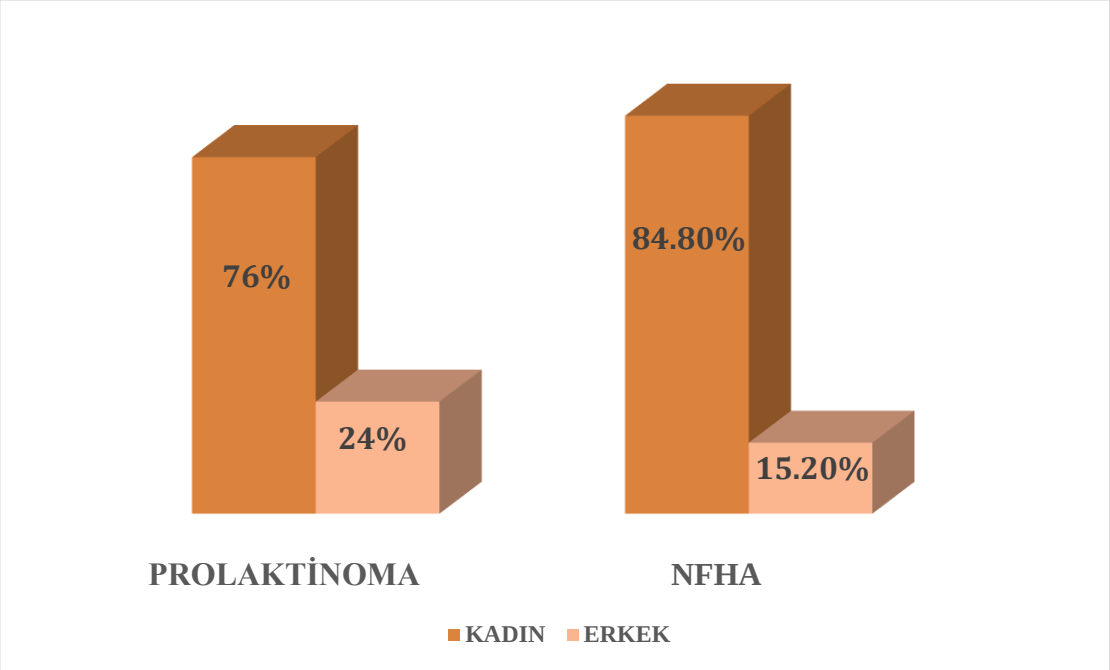
Tablo 6: Katılımcıların Değerlendirilen Parametrelerinin Dağılımı

		Min – Max	**Medyan**	**Ort. ± S.S / n-%**
Yaş (yıl)		20,0 - 82,0	40,0	41,4 ± 11,7
Cinsiyet	**Kadın**			104 78,2%
	Erkek			29 21,8%
Prolaktin (µg/L)		1 - 9000	74	171,7 ± 781,8
Prolaktinoma				100 75,2%
Nonfonksiyonel Adenom				33 24,8%
Hashimoto Tiroiditi	**(+)**			37 18%
	(-)			96 82%
İlaç Kullanımı	**(+)**			24 18%
	(-)			109 82%
Tiroid Disfonksiyonu	**Ötiroid**			99 74,4%
	Subklinik Hipotiroidi			10 7,5%
	Aşikar Hipotiroidi			24 18%
Bazal TSH (mU/L)		0,2-18	1,9	2,7 ± 2,7
Bazal T4 (ng/L)		0,2-11,5	8,1	8,1 ± 1,8
Anti-TPO (kIU/L)		0,1-717	0,8	36,6 ± 125,3
Anti-Tg (kIU/L)		0,1-240	0,8	7 ± 29,1

Gruplar arasında değerlendirildiğinde; prolaktinoma grubunun yaş ortalaması 40,5±11,2 yıl iken NFHA grubunun yaş ortalaması 44,4 ± 12,9 yıl olarak hesaplandı. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p> 0,05).

Prolaktinoma grubunda hastaların 76'sı (%76) kadın, 24'ü (%24) erkek, NFHA grubunda ise 28'i (%84,8) kadın; 5'i (%15,2) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0,05).

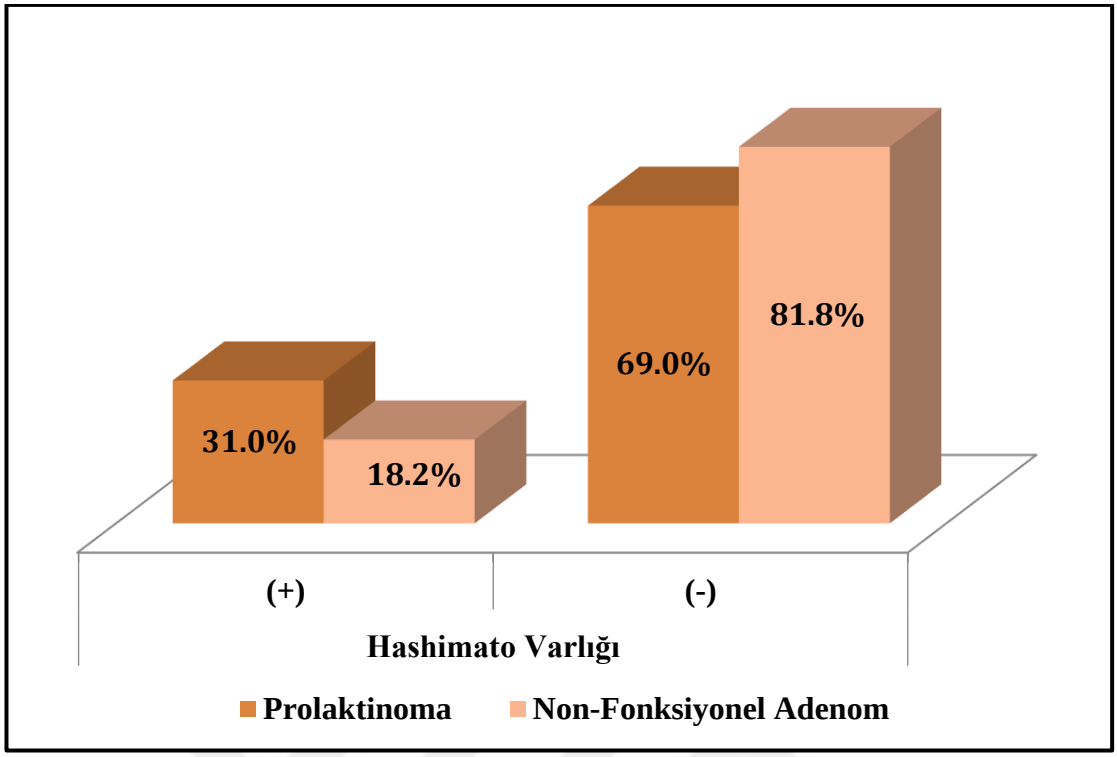
Grupların cinsiyet açısından dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Grupların Cinsiyet Dağılımı

Prolaktinoma grubunda 31 hastada (%31) kronik otoimmün tiroid hastalığı saptanırken; NFHA grubunda 6 hastada (%18,2) kronik otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. İki grup arasında kronik otoimmün tiroid hastalığı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p> 0,05).

Grupların kronik otoimmün tiroid hastalığı sıklığı dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Grupların Otoimmün Tiroid Hastalığı Sıklığı Dağılımı

Prolaktinoma ve NFHA gruplarındaki hastaların serum TSH, fT4, Anti TPO ve Anti Tg düzeyleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında hiçbir olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p> 0,05)

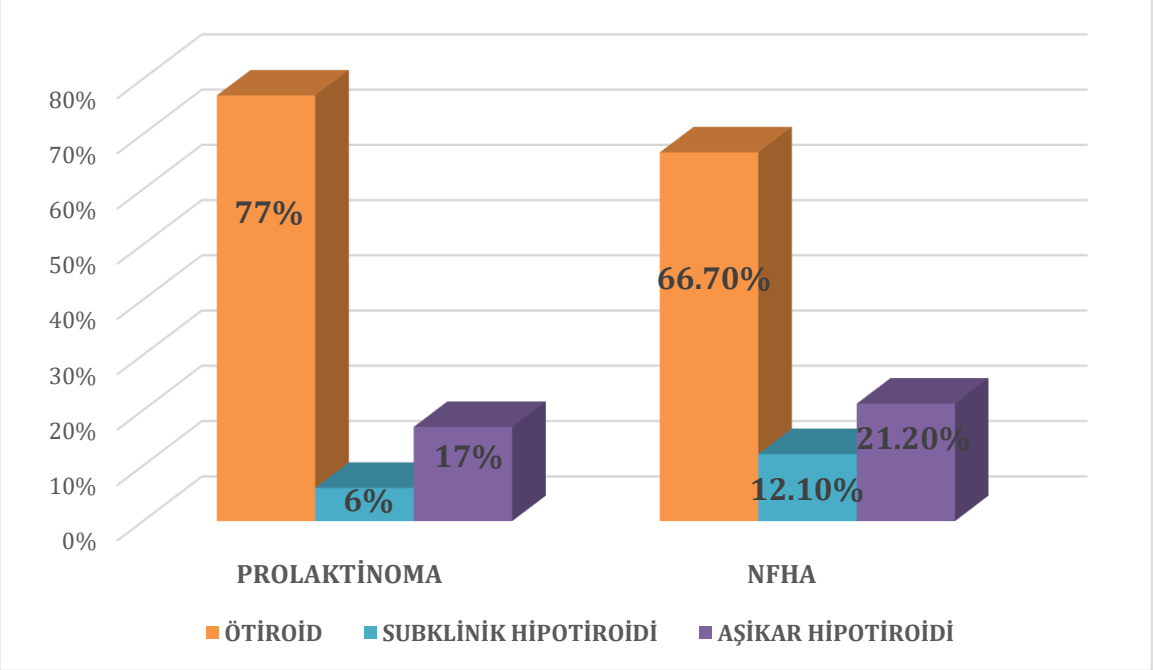
Grupların serum TSH, fT4, Anti TPO ve Anti TG düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Grupların TSH, Bazal T4, Anti TPO, Anti Tg Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Prolaktinoma		**Nonfonksiyonel Adenom**		
	Ort. ±S.S	**Medyan**	**Ort. ± S.S**	**Medyan**	***P***
Bazal TSH (mU/L)	2,6 ± 2,8	1,8	2,9 ± 2,3	2,4	0,233
Bazal fT4 (ng/L)	8,2 ± 1,7	8,2	7,9 ± 2,2	2,4	0,872
Anti-TPO (kIU/L)	32,8 ± 123,6	0,8	48,1 ± 131,5	1,2	0,253
Anti-Tg (kIU/L)	6,3 ± 27,1	0,9	9,1 ± 34,7	0,8	0,511

*Mann-whitney u test kullanılmştır.

Prolaktinoma ve NFHA gruplarında tiroid disfonksiyonu bazal serum TSH ve fT4 düzeylerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplandırıldığında; her iki grupta da sırasıyla %77 ve %66,7 oranıyla ötiroid katılımcılar çoğunluğu oluşturmaktadır. Grupların tiroid disfonksiyonu açısından dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Grupların Tiroid Disfonksiyonu Açısından Dağılımı

Çalışmaya alınan prolaktinoma ve NFHA tanılı hastalar kronik otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılarak tekrar değerlendirilmiştir.

Kronik otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) olan ve olmayan grupta hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Kronik OİTH olan grupta serum prolaktin düzeyi, kronik OİTH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Beklendiği gibi kronik OİTH olan grupta bazal serum TSH, anti-TPO ve anti Tg düzeyleri, aşikar hipotiroidi ve ilaç kullanım oranı OİTH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Ancak iki grup arasında bazal T4 değeri açısından anlamlı farklılık gösterilemedi ($p<0,05$). Otoimmün tiroid hastalığı olan grup ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan grubun verilerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: OİTH Olan ve OİTH Olmayan Grup Verilerin Karşılaştırılması

		Hashimoto Tiroiditi (+)		Hashimoto Tiroiditi (-)		
		Ort±S.S / n-%	Medyan	Ort±S.S / n-%	Medyan	*p*
Yaş (Yıl)		39,7 ± 11,3	39,0	42,1 ± 11,8	40,5	0,297*
Cinsiyet	**Kadın**	30 81,1%		74 77,1%		0,617
	Erkek	7 18,9%		22 22,9%		
Prolaktin (µg/L)		382,6 ± 1465,8	96,0	90,4 ± 104,9	69,5	**0,010****
İlaç Kullanımı	**(+)**	14 37,8%		10 10,4%		**0,000**
	(-)	23 62,2%		86 89,6%		
Tiroid Disfonksiyonu	**Ötiroid**	18 48,6%		81 84,4%		
	Subklinik Hipotiroidi	5 13,5%		5 5,2%		**0,000**
	Aşikar Hipotiroidi	14 37,8%		10 10,4%		
Bazal TSH (mU/L)		4,2 ± 4,3	2,9	2,1 ± 1,4	1,7	**0,006****
Bazal T4 (ng/L)		7,9 ± 2,4	8,4	8,2 ± 1,6	8,1	0,922**
Anti-TPO (kIU/l)		123,1 ± 215,3	16,0	3,3 ± 14,5	0,6	**0,000****
Anti-Tg (kIU/L)		22,6 ± 52,4	1,4	1,0 ± 0,8	0,8	**0,000****

*t test kullanılmıştır.

**Mann-whitney u test kullanılmştır.

Tek değişkenli modelde, kronik OİTH olan grubu öngörmede; prolaktin düzeyi, ilaç kullanımı, tiroid hastalığı, bazal serum TSH düzeyi, anti-TPO, anti-Tg değerinin anlamlı etkinliği gözlendi ($p<0,05$).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde, kronik OİTH olan grubu öngörmede; prolaktin düzeyi, bazal serum TSH düzeyi, anti-TPO, anti-Tg değerinin anlamlı-bağımsız etkinliği gözlendi ($p<0,05$).

Tek değişkenli ve çok değişkenli modele göre veriler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modele Göre Verilerin Karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model			**Çok Değişkenli Model**		
	OR	**%95 Güven Aralığı**	***p***	**OR**	**%95 Güven Aralığı**	***p***
Prolaktin	1,003	1,001 - 1,006	**0,049**	1,005	1,001 - 1,008	**0,018**
İlaç Kullanımı	5,235	2,060 - 13,306	**0,001**			
Tiroid Disfonksiyonu	2,594	1,613 - 4,172	**0,000**			
Bazal TSH	1,414	1,146 - 1,745	**0,001**	1,343	1,003 - 1,799	**0,048**
Anti-TPO	1,034	1,010 - 1,059	**0,005**	1,030	1,008 - 1,052	**0,008**
Anti-Tg	1,464	1,094 - 1,958	**0,010**	1,485	1,113 - 1,981	**0,007**

*Lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda, prolaktinoma ve NFHA gruplarında kronik otoimmün tiroidit oranı, tiroid disfonksiyonu dağılımı, bazal serum TSH ve serbest T4 değeri, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu bulgu literatürde prolaktinomalı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığını değerlendiren diğer çalışmalar ile uyumlu değildi. Literatürde son yıllarda prolaktinomalı hastalardaki otoimmün tiroid hastalığı sıklığının diğer hipofiz tümörlü hastalara kıyasla daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (42, 43). Bu durum prolaktinin otoimmüniteyi tetikleyen etkilerine bağlanmaktadır. Çalışmamızda hastalar kronik otoimmün tiroiditi olan ve olmayanlar olarak tekrar gruplandırıldığında; OİTH olan grupta prolaktin değeri OİTH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Satman ve arkadaşları tarafından Türkiye'de gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında, tiroid disfonksiyonu tanısı almamış ve herhangi bir tirod ilacı kullanmayan toplam 24,124 kişi taranmıştır. Bu kişiler değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %10 olarak saptanmıştır (44).

Çalışmamızda prolaktinomalı hastalar değerlendirildiğinde OİTH sıklığı %31 saptanmıştır ve bu oran genel popülasyona göre oldukça yüksektir.

Elenkova ve arkadaşlarının kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, prolaktinoma tanılı 154 kişi ve etnik grup ve yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubu olarak 106 kişi olmak üzere 260 kadın değerlendirilmiştir. Bu çalışmada prolaktinomalı tanılı grupta OİTH sıklığı %29,9 saptanırken, kontrol grubunda ise bu oran %10,4 olarak tespit etmiştir (45). Pilli ve arkadaşlarının İtalya'da retrospektif olarak yaptığı çalışmada, iyot alınımın normal olduğu bölgelerde yaşayan 149 prolaktinoma tanılı hasta ile kontrol grubu olarak 143 NFHA tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada prolaktinoma tanılı hastalarda OİTH sıklığı %13,4 saptanırken, NFHA grubunda ise bu oran %6,3 saptanmıştır (42). Türkiye'de Dogansen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; fonksiyonel hipofiz adenomlarından iki grup ele alınarak prolaktinoma tanılı 83 hasta ve akromegali tanılı 78 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde; tiroid otoanikor pozitifliği sıklığı prolaktinoma tanılı hastalarda %33 saptanırken ve akromegali tanılı hastalarda %17 saptanmıştır ve bu oran prolaktinoma tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (43).

Bizim çalışmamızda ise 100 hastanın alındığı prolaktinoma grubunda 31 hastada (%31) otoimmün tiroid hastalığı saptanırken; 33 hastanın alındığı NFHA grubunda 6 hastada (%18,2) otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. İki grup arasında otoimmün tiroid hastalığı sıklığı oran olarak prolaktinoma tanılı hastalarda daha fazla görülse de, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmediği gözlendi. Bu durum NFHA'lı hasta grubu sayısının düşük olması ile ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda prolaktinoma ve NFHA tanılı hastalar OİTH olanlar ve OİTH olmayanlar olarak gruplandırılarak tekrar değerlendirildiğinde; OİTH olan grupta prolaktin düzeyi OİTH olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Hiperprolaktineminin immün disregülasyona neden olduğu ve otoimmüniteyi tetiklediğini gösteten in vivo ve in vitro çalışmalar mevcuttur (46). Çalışmalarda, prolaktinin sitokin salınımı etkileyerek T lenfosit aktivasyonunu sağladığı ve B lenfositler üzerinden de otoantikor üretimini uyardığı gösterilmiştir (47). Pilli ve arkadaşlarının çalışmasında, çoklu değişken analizinde, serum prolaktin düzeyinin otoimmün tiroid hastalığını öngörmede tek bağımsız faktör olduğu saptanmıştır (42).

Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, OİTH öngörmede prolaktinin etkinliği istatiksel olarak anlamlı gösterilmiştir.

Onal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinoma tanılı 100 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak 100 hasta alınmıştır. Hastalar retrospektiktif olarak taranmış ve hiperprolaktinemik hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid otoantikor pozitifliği ele alınmıştır. İki grup değerlendirildiğinde aralarında anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (12). İtalya'da Pilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinoma tanılı hastalar ile NFHA mevcut olan hastalar karşılaştırıldığında OİTH sıklığı prolaktinoma tanılı hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen antikor düzeyleri açısından kontrol grubu ile prolaktinoma grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (42).

Literatürde prolaktinoma tanılı hastalarda anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Dogansen ve arkadaşlarının yaptığı prolaktinoma ve akromegali tanılı hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada, prolaktinoma tanılı hasta grubunda anti-TPO ve anti-TG düzeyleri akromegali tanılı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (43). Elenkova ve arkadaşlarının yaptığı prolaktinoma tanılı kadınlar ile sağlıklı kadınlarda OİTH

sıklığının değerlendirildiği çalışmada; prolaktinoma tanılı hasta grubunda anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (45). Kramer ve arkadaşlarının yaptığı hiperprolaktinemi ile otoimmünite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği prospektif çalışmada altı farklı grup incelenmiştir. SLE tanılı 26 hasta, RA tanılı 20 hasta, tiroid otoantikor pozitifliği olan 28 hasta, tedavi almayan hiperprolaktinemili 14 hasta, tedavi alan hiperprolaktinemili 10 hasta ile kontrol grubu olarak 28 hasta değerlendirilmiştir. Grupların tiroid antikor pozitifliği ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi almayan hiperprolaktinemili hastalarda tiroid antikor pozitifliği %57,1, tedavi alan hiperprolaktinemili hastalarda %10, kontrol hasta grubunda ise %3,6 saptanmıştır (48).

Çalışmamızda prolaktinoma ve NFHA gruplarının anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın prospektif olmaması, hastaların iyot düzeyinin bilinmemesi ve bakılan tiroid otoantikor düzeylerinin hiperprolaktinemi tedavisi altında bakılıp bakılmadığının bilinmemesi anlamlı bir fark olmamasının nedenleri arasında olabilir. Ayrıca HPRL ve otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantı bağışıklık sisteminin karmaşıklığı nedeniyle her hastada gözlenmeyebilir. HPRL ve otoimmün tiroid hastalığı arasında doğrudan bir nedensel bağlantıyı desteklemek ve reddedilemez kanıtlar sağlamak için daha büyük popülasyonlar üzerinde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elenkova ve arkadaşlarının prolaktinoma tanılı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı prevelansını inceleyen çalışmasında prolaktinoma tanılı 462 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bütün hastaların %15,6'sında hipotiroidi saptanmış ve bu hastaların %10,4'ünde subklinik hipotiroidi, %5,2'sinde ise aşikar hipotiroidi görülmüştür (49). Onal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinomalı hastaların %73'ü ötiroid iken, %25'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır (12).

Çalışmamızda ise prolaktinoma tanılı hastaların %77'si ötiroid iken, %17'sinde aşikar hipotiroidi, %6'sında subklinik hipotiridi saptanmıştır.

Ülkemizde Onal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, prolaktinoma ve sağlıklı kontrol grubunda TSH, sT3 düzeyleri aynı düzeyde iken; sT4 düzeyi prolaktinoma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istastistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (12).

Çalışmamızda ise, prolaktinoma tanılı grup ile NFHA grubu karşılaştırıldığında TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Chanson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinoma tanılı hastaların yaş aralığı 20-44 yıl arası saptanmıştır (50). Coalo ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise yaş aralığı 20-50 yıl olarak saptanmıştır (51).

Çalışmamızda ise prolaktinoma tanılı hastaların yaş ortalaması 40,5±11,2 (min:20, max:82) yıl saptanmış ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Finlandiya'da Raappana A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada prolaktinoma tanısı konulan hastalarda kadın oranı 4 kat fazla saptanmıştır (52). Day PF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinoma tanılı hastaların %73,3'ü kadın, %26,7'si erkek saptanmıştır (53).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde prolaktinoma tanılı hastaların cinsiyet dağılımı %76 kadın, %24 erkek olarak saptanmıştır. Aralarındaki oran 3 kat bulunmuştur.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Prolaktinoma patolojik hiperprolaktineminin en önemli nedenidir. Prolaktin hormonu ise kazanılmış ve edinsel immün sistemin bir parçasıdır. Hiperprolaktinemi ile otoimmün tiroid hastalığı arasındaki birliktelik yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda da her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmemiş olsa da prolaktinomalı hastalarda NFHA'lı hastalara göre daha sık kronik otoimmün tiroidit saptandığı gösterilmiştir. Bu nedenle prolaktinoma gibi uzun süre yüksek düzeyde prolaktin maruziyeti olan hastalarda kronik otoimmün tiroidit açısından dikkatli olunmalıdır. OİTH ve bunun neden olabileceği hipotirodinin olası etkilerinden korunmak için özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda tiroid fonksiyon testi ve antikor düzeyinin prolaktinoma tanı ve tedavi sürecinde bakılması faydalı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis And Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism. 2011;96(2):273-88.
3. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma Through The Female Life Cycle. Endocrine. 2018;59(1):16-29.
4. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. Frontiers in Immunology. 2018;9:73.
5. Andrea Glezer DBP, Jozélio Freire de Carvalho. The Prolactin Role in Systemic Lupus Erythematosus: Where We Are. Rev Bras Reumatol 2009;49(2):153-63. 2009.
6. Eulry F, Blood Prolactin Under The Effect of Protirelin in Spondylarthropathies. Treatment Trial of 4 Cases of Reactive Arthritis And 2 Cases of Psoriatic Arthritis With Bromocriptine. Ann Med Interne, 2016; 147(1):15–19
7. Cejkova P, Fotjikova M, Immunomodulatory Role of Prolactin in Diabetes Development. Autoimmun Rev 2009; 9:23–27
8. Barnett AH, Gould MI, Hyperprolactinemia and Graves' Disease. Lancet 2(8101):1210.
9. Hekimsoy Z et al, The Prevalence of Hyperprolactinaemia in Overt And Subclinical Hypothyroidism. Endocr J 57(12):1011–1015.
10. Legakis I et al, Elevated Prolactin to Cortisol Ratio And Polyclonal Autoimmune Activation in Hashimoto's Thyroiditis. Horm Metab Res 33(10):585–589
11. Pelkonen R, Salmi J, Lamber BA, Interrelationship Between TSH- And Prolactin Secretion in Patients With Prolactinoma And Autoimmune Thyroiditis. Acta Endocrinol, 100(2):184–188
12. Onal ED, Saglam F, Sacikara M, Ersoy R, Cakir B. Thyroid Autoimmunity in Patients With Hyperprolactinemia: An Observational Study. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2014;58(1):48-52.
13. Harrison Endokrinoloji, Ön Hipofiz ve Hipotalamus Hastalıkları p. 25-30
14. Ignacak, A, et al., Prolactin - Not Only Lactotrophin A "New" View Of The "Old" Hormone. Vol. 63. 2012. 435-43.
15. Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori;Diagnosis And Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.
16. Irene Samperi, Kirstie Lithgow, Niki Karavitaki; Hyperprolactinaemia; The Journal of Clinical Medicine.
17. Serri O, Chik C.L, Ur E, Ezzat S. Diagnosis And Management of Hyperprolactinemia. Can. Med. Assoc. J. 2003, 169, 575–581.
18. Buckley AR. Prolactin, a Lymphocyte Growth and Survival Factor. Lupus. 2001;10(10):684-90.

19. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin Triggers Pro-İnflammatory İmmune Responses in Peripheral Immune Cells. European Cytokine Network. 2004;15(2):99-104.
20. M.S. Arslan, M. Sahin, O. Topaloglu, E. Tutal, M. Karakose, A. Gungunes, et al, Hyperprolactinaemia Associated With Increased Thyroid Volüme And Autoimmune Thyroiditis in Patients With Prolactinoma, Clin. Endocrinol. 79(6) (2013) 882–886.
21. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, Rampini P, Raiteri F, Benco R, et al. Thyroid Autoimmunity in Hyperprolactinaemic Disorders. Acta Endocrinologica. 1983;104(1):35-41.
22. Schlechte, J.A., Clinical Practice. Prolactinoma. N Engl J Med, 2003. 349 (21): p. 2035-41.
23. Marcello D. Bronstein, Disorders of Prolactin Secretion and Prolactinomas,Endocrinology: Adult and Pediatric
24. Vilar, L., Fleseriu, M.; Bronstein, M.D. Challenges And Pitfalls in The Diagnosis of Hyperprolactinemia. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2014, 58, 9–22.
25. Philippe Chanson and Dominique Maiter, Prolactinoma, The Pituitary Fourth Edition
26. Yatavelli, R.K.R. and K. Bhusal, Prolactinoma, in StatPearls. 2018: Treasure Island (FL).
27. Fred F. Ferri M.D, Prolactinoma, Ferri's Clinical Advisor 2020.
28. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H: Comparison of The Effects of Cabergoline And Bromocriptine on Prolactin Levels in Hyperprolactinemic Patients. Intern Med 40(9):857-861,2001.
29. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA,Strolin Benedetti M, Pontiroli AE: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Tolerability of Cabergoline, A Prolactinlowering Drug, After Administration of Increasing Oral Doses (0.5, 1.0, And 1.5 Milligrams) in Healthy Male Volunteers. J Clin Endocrinol Metab 80(3):841-845, 1995.
30. Shlomo Melmed, Pituitary Masses and Tumors,Williams Textbook of Endocrinology Fourteenth Edition.
31. Tanrıöver N, et al. Prolaktinoma Ve Cerrahi Tedavisi, Türk Nöroşirürji Dergisi.
32. McLeod DS ve Cooper DS: Tiroid Otoimmünitesinin Görülme Sıklığı ve Yaygınlığı. Endokrin 2012; 42: s. 252-265.
33. Harrison Endokrinoloji, Tiroid Bezi Hastalıkları p. 80-84.
34. Cui X., Liu Y., Wang S., et al: Circulating Exosomes Activate Dendritic Cells And Induce Unbalanced CD4+ T Cell Differentiation in Hashimoto Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: pp. 4607-4618.
35. Caturegli P., De Remigis A.,Rose N.R.: Hashimoto Thyroiditis: Clinical And Diagnostic Criteria. Autoimmun Rev 2014; 13: pp. 391-397
36. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R. Elevated Bioactive Prolactin Levels in Systemic Lupus Erythematosus - Association With Disease Activity. J Rheumatol (2001) 28(10):2216–21.
37. Yang XY, Liang LQ, Xu HS, He M, Yao SZ, Zhan ZP, et al. Efficacy of Oral Bromocriptine in Protecting The Postpartum Systemic Lupus Erythematosus Patients From Disease Relapse, Zhonghua Nei Ke Za Zhi (2003) 42(9):621–4.

38. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Scholmerich J, Lang B. High Prolactin And Low Dehydroepiandrosterone Sulphate Serum Levels in Patients With Severe Systemic Sclerosis. Br J Rheumatol (1997).
39. Delvecchio M, Faienza MF, Lonero A, Rutigliano V, Francavilla R, Cavallo L. Prolactin May Be Increased in Newly Diagnosed Celiac Children And Adolescents And Decreases After 6 Months Of Gluten-Free Diet. Horm Res Paediatr (2014).
40. Dong YH, Fu DG. Autoimmune Thyroid Disease: Mechanism, Genetics And Current Knowledge. Eur Rev Med Pharmacol Sci (2014) 18(23):3611–8.
41. Yamamoto M, Iguchi G, Takeno R, Okimura Y, Sano T, Takahashi M, et al. Adult Combined GH, Prolactin, And TSH Deficiency Associated With Circulating PIT-1 Antibody in Humans. J Clin Invest (2011) 121(1):113–9.
42. Pilli T, Cardinale S, Dalmiglio C, Secchi C, Fralassi N, Cevenini G, Et Al. Autoimmune Thyroid Diseases Are More Common in Patients With Prolactinomas: A Retrospective Case-Control Study in An Italian Cohort. Journal Of Endocrinological İnvestigation. 2018.
43. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Bilir BE, Yarman S. The Higher Incidence of Autoimmune Thyroid Disease in Prolactinomas Than in Somatotrophinomas. Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of The Growth Hormone Research Society And The International IGF Research Society. 2016;29:45-9.
44. Satman I., Colak N, Boztepe H, Alagol F, TURDEP-II Study Group. Prevalence of Thyroid Disease in a Population-Based Survey in Turkey: TURDEP-II, 35th Annual Meeting of the European Thyroid Association Abstracts-P-81. Krakow, Poland, 10th–14th September, 2011.
45. Elenkova A, Capital A CI, Capital Ka CG, Natchev Capital Ie C, Ivanova R, Capital Ka CR, Et Al. Autoimmune Hypothyroidism is Three Times More Frequent in Female Prolactinoma Patients Compared to Healthy Women: Data From A Cross-Sectional Case-Control Study. Endocrine. 2017;57(3):486-93.
46. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR (2002) Prolactin and autoimmunity.Autoimmun Rev 1:360–364.
47. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G (2000) Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. J Neuroimmunol 109:47–55.
48. Kramer CK, Tourinho TF, De Castro WP, Da Costa Oliveira M. Association Between Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Hyperprolactinemia And Thyroid Autoantibodies. Arch Med Res. 2005;36(1):54-8.
49. Elenkova A, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A (2016) High prevalence of autoimmune thyroid diseases in patients with prolactinomas: a cross-sectional retrospective study in a single tertiary referral centre. Ann. Endocrinol (Paris) 77:37–42.
50. Philippe Chanson And Dominique Maiter,The Epidemiology, Diagnosis And Treatment of Prolactinomas: The Old And The New,Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019-04-01.
51. Annamaria Coalo ,The Prolactinoma, Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009-10-01, Volume 23, Issue 5, Pages 575-596.

52. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Et Al. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin,Endocrinol Metab 2010;95:4268e75.
53. Day PF, Loto MG, Glerean M, et al. Incidence And Prevalence of Clinically Relevant Pituitary Adenomas: Retrospective Cohort Study in A Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab 2016;60:554e61.

9. EKLER

EK 1. Özgeçmiş

1-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hayrettin SEVER

Doğum Yeri ve Tarihi: Adıyaman, 01.03.1990

Uyruğu : Türk

Medeni Durumu : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Görev yeri : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

E-posta adresi : severhayrettin@yahoo.com

2-Eğitim Bilgileri

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM 2016-Halen

Uludağ Üniversitesi Tp Fakültesi 2008-2015

Adıyaman Rekabet Kurumu Lisesi 2004-2007

3-Mesleki Deneyim

Adıyaman Toplum Sağlığı Merkezi-2015

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği , İç Hastalıkları Asistanı : 2016-