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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA KEMİK METABOLİZMASI DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. F. BUKET BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2016

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

PROLAKTİNOMALI HASTALARDA KEMİK METABOLİZMASI DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. F. BUKET BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. DİLEK GOGAS YAVUZ

İSTANBUL, 2016

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli katkıları nedeniyle sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ'a; asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Çetin ÖZENER'e; çalışmamın laboratuvar bölümünde yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Goncagül HAKLAR'a ve grafi yorumlanmasında yardımları olan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İhsan Nuri AKPINAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık ihtisas eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme; değerli katkılarından dolayı bölümümdeki hocalarıma; zor ve yorucu anları hem de keyifli zamanları paylaştığımız ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma; teşekkürü borç bilirim.

Dr. F. Buket BAYRAM

Ocak 2016

ÖZET

Amaç: Hiperprolaktineminin kemik metabolizmasında anormalliklerle ve artmış kırık riski ile bağlantılı olabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız endokrin polikliniğimizde takip edilen hastalardaki kemik metabolizmasını ve vertebral kırık riskini değerlendirmekti.

Metod: Bu kesitsel çalışmaya çoğunluğu dopaminerjik ajanlarla tedavi altında ya da daha önce tedavi almış 53 prolaktin sekrete eden adenomu olan hiperprolaktinemili hasta (32 mikroadenom ve 21 makroadenom) ve 55 normal prolaktin düzeyi ve benzer yaş, cinsiyet ve VKI'ne sahip sağlıklı kontrol dahil edildi. Onlar morfometrik yaklaşımla vertebral kırıklar için ve DEXA ile lomber vertebra ve femur kemik mineral dansitesi için değerlendirildi. Kemik yapım yıkım belirteçleri olan serum osteokalsin ve c-telopeptid düzeyi ölçüldü. Her iki grup, osteopeni risk faktörü olan aile öyküsü, daha önceden geçirilmiş travma ilişkili kırıklar, alkol alımı, sigara kullanımı ve fiziksel aktivite gibi durumlar için benzerdi.

Sonuçlar: Prolaktinoma ve kontrol grubu arasında kemik mineral dansitesi, femur boynu T ve Z skor, L1-4 T ve Z skorları için belirgin fark saptanmadı. Bununla birlikte makroadenomu olan prolaktinomalı hastalar, mikroadenomlu hastalar ile karşılaştırıldığında lomber vertebra BMD, L1-4 T ve Z skor makroadenomlu hastalarda anlamlı düşük saptandı (p=0,004, p=0,01, p=0,01). Kontrol ve prolaktinomalı gruplardaki serum alkalen fosfataz ve c-telopeptid düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Serum osteokalsin ve c-telopeptid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p=0,0001)(r=0,51). Aynı zamanda serum osteokalsin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prolaktinomalı grupta anlamlı yüksek saptandı (p=0,03).

Yorum: Daha önce yapılan çalışmaların aksine prolaktinomalı hastalarda kemik dansitometresi ölçüm verileri kontrol grubu ile benzer saptandı. Bu durum bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunu tedavi altında veya tedavi almış olmasıyla ilişkili

olabilir. Prolaktinomalı hastalarımızda vertebral kırık oranının kontrol grubuna göre yüksek saptanması ise dopaminerjik ajanlarla tedavinin kemik mineral dansitesini olumlu etkilemesine rağmen prolaktinomalı hastalarda kırık riskinin hala devam ettiğini gösterdi.

ABSTRACT

Objective: Hyperprolactinemia has been reported to be associated with abnormalities of bone metabolism and increased risk of vertebral fractures. The aim of this study was to evaluate the bone metabolism and vertebral fracture risk of our patients in outpatient clinics.

Material and methods: In this cross-sectional study, most of which are currently or previously treated 53 hyperprolactinemic patients with PRL-secreting adenoma (32 with microadenoma and 21 with macroadenoma) and 55 healthy controls with normal PRL values and comparable gender, age and BMI with patients were included. They were evaluated for bone mineral density (BMD) by DEXA at lumbar spine and femur, for vertebral fractures by a morphometric approach. Bone turn-over markers such as serum osteocalcin and c-telopeptid levels were measured. Both groups were also similar in terms of risk factors for osteopenia, such as family history, previous trauma-related fractures, alcohol ingestion, smoking and physical activity.

Results: There were no significant differences in bone mineral density, femur neck T and Z scores, L1-4 T and Z scores between prolactinoma and control groups. However lumbar vertebrae L1-4 BMD, T and Z scores were significantly lower in macroprolactinoma group compared to microprolactinoma patients (p=0,004, p=0,01, p=0,01). Vertebral fractures were detected in 6 patients with PRL-secreting adenoma (%11) and in 1 control group (%1, p=0,05). There were no significant differences in serum ALP and c-telopeptide levels between prolactinoma and control groups. A significant positive correlation was observed between serum osteocalcin and c-telopeptide levels (p=0,0001), (r=0,51). Also serum osteocalcin levels were significantly higher in patients with prolactinoma than control group (p=0,03).

Conclusion: Contrary to previous studies; BMD measurements of prolactioma and control groups were similar in our study. This situation can be associated with that most of our patients are under treatment or were previously treated. Although

treatment with dopaminergic agents have favourable results in BMD, the higher vertebral fracture rates of prolactioma patients than control group showed that; fracture risk still exists in prolactinoma patients.

KISALTMALAR

$1,25(OH)_2D_3$	: 1,25-dihidroksi vitamin D_3
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT, SGPT	: Alanin aminotransferaz
AST, SGOT	: Aspartat aminotransferaz
BMD	: *Bone mineral density*
BMU	: *Basic multicelluler units*
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCA	: *A.carotis communis*
CIMT	: Karotis intima-media kalınlığı
CSF-1	:*Colony-stimulating factor 1*
CTX	: C-terminal telopeptid
DEXA	: Kemik dansitometresi, *Dual energy X-ray absorptiometry*
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ECA	: *A.carotis externa*
ECLIA	: *Electrochemiluminescence assay*
EGF	: *Epidermal Growth Factor*
FGFs	: Fibroblast büyüme faktörleri
FRAX	: *Fracture Risk Assessment Tool*
FSH	: Folikül stimulan hormon
GE	: *General Electric*
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GH	: Büyüme hormonu
HDL	: *High Density Lipoprotein*
HIFs	: *Hypoxia-Inducible Factors*
HOMA-IR	: *Homeostasis model assessment of insulin resistance*
ICA	: *A.carotis interna*

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor 1*

Ig G : İmmunglobulin G

IL-1 : İnterlokin-1

IL-6 : İnterlokin-6

İPTH : İntakt paratiroid hormon

KMD : Kemik mineral dansitometresi

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

LDL : *Low Density Lipoprotein*

LH : Lütein yapıcı hormon

M-CSF : Makrofaj koloni stimülan faktör

MEN : Multipl endokrin neoplazi

MR : Magnetik rezonans

NFATc1 : *Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1*

NHANES III : *National Health and Nutrition Examination Survey III*

NOF : *National Osteoporosis Foundation*

NTX : N-terminal telopeptid

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OPG : *Osteoprotegerin*

p-DEXA : Periferal DEXA

PDGF : *Platelet-Derived Growth Factors*

PGE_2 : Prostoglandin E_2

PTH : Parathormon

QCT : Kantitatif bilgisayarlı tomografi

RANK : *Receptor activator for nuclear factor κB*

RANKL : *Receptor activator for nuclear factor κB ligand*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SD : Standart sapma

SKB : Sistolik kan basıncı

SXA : Tek enerjili X-ışını absorbsiyometrisi

T2DM : Tip 2 diabetes mellitus

TGF-α : *Transforming Growth Factor-α*

TGF-β	: Ttransforme büyüme faktörü-β
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TSH	: Tiroid sitimulan hormon
uOC	: *Undercarboxylated* osteokalsin
USG	: Ultrason
VEGF	: *Vascular Endothelial Growth Factors*
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Etyolojisi

Tablo 2. Osteoporoz ve kırık oluşumuna neden olan veya katkıda bulunan faktörler, hastalıklar, ilaçlar

Tablo 3. Katılımcıların demografik verileri

Tablo 4. Prolaktinoma ve kontrol grubunun VKI ve kan basıncı değerleri

Tablo 5. Serum ön hipofiz hormonu düzeyleri analizi

Tablo 6. Serum kemik parametreleri düzeyi

Tablo 7. Çalışma gruplarında kemik dansitometresi ölçümleri

Tablo 8. Lipid profili ve diğer biyokimyasal tetkiklerin analizi

Tablo 9,10. OGTT sonrası serum glukoz ve insülin düzeyleri

Tablo 11. Makro ve mikroprolaktinomada demografik veriler

Tablo 12. Makro ve mikroprolaktinomalı hastaların klinik özellikleri

Tablo 13. Makro ve mikroprolaktinomalı hastalarda değerlendirilen biyokimya parametreleri

Tablo 14. Makro ve mikroprolaktinomalı grupta KMD verileri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kemik *remodelling* siklusu aktivasyon, rezorbsiyon, geri dönüşüm ve formasyon olmak üzere dört aşamadan oluşur

Şekil 2. Kemik dansitometresi cihazı

Şekil 3. Vertebra deformitelerinin semikantitatif görsel sınıflandırması

Şekil 4. Çalışmaya alınan hastalarda vertebral kırık tespit edilen grafi örneği

Şekil 5. Normal grafi

Şekil 6. Karotid arter longitudinal kesitinde intima media kalınlık ölçümü

Şekil 7. FRAX hesaplama aracı

Şekil 8. Kadın hastalarda klinik prezentasyon

Şekil 9. Erkek hastalarda klinik prezentasyon

Şekil 10. Prolaktinoma ve kontrol grubunda serum osteokalsin düzeyi

Şekil 11. Kemik dansitometresi ölçümlerinin grafiği

Şekil 12. Prolaktinoma ve kontrol grubunda vertebral fraktür saptanan hasta sayısı

Şekil 13. CIMT verileri grafiği

Şekil 14. Serum 25(OH)D ve parathormon düzeyi korelasyon grafiği

Şekil 15. Serum c-telopeptid ve osteokalsin düzeyi korelasyon grafiği

Şekil 16. Makro ve mikroprolaktinomalı grupta KMD verileri grafiği

Şekil 17. Makro ve mikroprolaktinomalı hastalarda vertebral fraktür saptanan hasta sayısı

İÇİNDEKİLER

Önsöz i

Özet ii

Abstract iv

Kısaltmalar vi

Tablolar ix

Şekiller x

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Prolaktinoma 3

2.1.1. Epidemiyolojisi 4

2.1.2. Klinik özellikleri 4

2.1.3. Tanı 6

2.1.4. Kanca etkisi- *hook effect* 7

2.1.5. Makroprolaktin 8

2.1.6. Görüntüleme yöntemleri 8

2.1.7. Hiperprolaktinemiye neden olan diğer durumlar 9

2.1.8. Tedavi 10

2.2. Kemik Yapısı 15

2.2.1. Kemik matriks ve mineral kimyası 16

2.2.2. Osteoblast fonksiyonu ve farklılaşması 17

2.2.3. Osteoklast fonksiyonu ve farklılaşması 19

2.2.4. Kemiğin yeniden yapılanması (*remodelling*) ve etkiliyen faktörler 21

2.3. Osteoporoz Tanımı ve Risk Faktörleri 26

2.3.1. Osteoporoz tanısı 28

2.4. Prolaktinoma ve kemik metabolizması ilişkisi 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 32

3.1. Denek Seçimi 32

3.2. Çalışma Yöntemi 33

3.3. Değerlendirilen Parametreler 34

3.3.1. Biyokimyasal tetkikler 34

3.3.2. Kemik dansitometresi ölçümü 36

3.3.3. Vertebral grafi ile kırık değerlendirmesi 37

3.3.4. Karotis intima- media kalınlığı ölçümü 38

3.3.5. FRAX skoru ile kırık riski belirlenmesi 39

3.3.6. İstatiksel değerlendirme 40

4. BULGULAR 41

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 58

6. KAYNAKLAR 68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prolaktin, anterior pituiter bezdeki laktotrop hücreler tarafından salınan primer laktasyon ile bağlantılı peptid yapıda bir hormondur. Ön hipofiz bezi ya da parasellar tümörlerin ya da anti dopaminerjik ilaçların neden olabileceği hiperprolaktinemi günümüzde yaygın bir klinik problemdir. Prolaktin sekrete eden hipofiz adenomları, sekretuar hipofiz tümörleri içinde en sık rastlanan tiptir ve tüm hipofiz adenomları içinde yaklaşık %40-60 oranında saptanır [1, 2].

Uzun süreli hiperprolaktinemi kadınlarda oligomenore, infertilite ve galaktoreye; erkeklerde azalmış libido, erektil disfonksiyon ve infertiliteye neden olur [2]. Bu klinik özellikler daha çok prolaktinin gonadotropin sekrete eden hormon pulsatilitesi üzerine negatif etkisi ve buna bağlı hipofizden LH ve FSH salınımının inhibisyonu ile gonadal steroidogenezin azalmasından kaynaklanır. Prolaktin yüksekliğine bağlı hipogonadizm hiperprolaktinemili hastalarda kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açan en önemli mekanizma olabileceği yapılan bazı çalışmalar sonucu düşünülmüştür [3]. Artmış kemik rezorpsiyonu ile azalmış kemik mineral dansitesinin, hiperprolaktinemili hipogonadal erkekler ve kadınlarda sık oluştuğu gösterilmiştir [4]. Bununla birlikte prolaktin artışının direkt olarak kemik *remodelling* ve metabolizması etkileyebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda kemik rezorpsiyonunda artış ve düşük kemik mineral dansitesi prolaktin sekrete eden adenomu olan kadın ve erkek hastalarda sık görülen klinik özellikler olarak bulunmuş [4] ve dopaminerjik ajanlarla tedavinin kemik kaybı üzerine olumlu etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Dopaminerjik ajanlarla tedavi sonrası kemik kaybının durduğu ve azalan kemik mineral dansitesinin bir miktar düzeldiği tespit edilmiştir. Net yeterli bir data olmamasına rağmen artmış kemik kaybının frajilite kırık riskinde artış ile birlikte olabileceği düşünülmüştür. Prolaktinomalı hastalarda vertebral fraktür insidansının artabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiş ve bu artmış kırık riskinin prolaktin düzeyindeki azalmadan ve

hipogonadizmden bağımsız olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda net veriler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Biz de bu çalışmada polikliniğimize başvuran veya polikliniğimizde takip edilen prolaktinomalı hastalarda kemik metabolizması değerlendirilmesi amaçlandı. Kesitsel olarak planladığımız çalışmada prolaktinomalı hastalarda kemik mineral dansitometresi ölçümünün, iki yönlü vertebral grafi değerlendirmesinin, kemik yapım ve yıkım belirteçleri düzeyinin sağlıklı kontrol gruba göre farklı olup olmadığı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prolaktinoma

Prolaktinoma hipofiz bezinde değişik oranlarda prolaktin hormonu sekrete eden, çoğunlukla benign karakterde olan hipofiz adenomudur. Portal venöz sistemle transfer edilen hipotalamik dopamin, laktotrop dopamin 2 reseptörleri aracılığıyla hipofiz laktotrop hücrelerini tonik olarak süprese ederek prolaktin sentez ve salınımını baskılar [5]. Östrojen, tirotropin salgılatıcı hormon, epidermal büyüme faktörü ve dopamin antagonistleri prolaktin sentez ve salınımını arttırır [6]. Radyo immünolojik yönteminin 1970'li yıllarda gelişmesi ile prolaktin hormonu büyüme hormonundan izole edilerek ölçülmüştür [7, 8]. Hiperprolaktinemi tanımı yapılmış, prolaktin sekrete eden tümörler nonfonksiyone adenomlardan ayırt edilmiştir [9].

Ön hipofiz bezinde 5 majör tip hücre bulunmaktadır. Bunlar prolaktin sekrete eden laktotrop hücreler, büyüme hormonu (GH) sekrete eden somatotrop hücreler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekrete eden kortikotrop hücreler, tiroid stimülan hormon (TSH) sekrete eden tirotrop hücreler, lütein yapıcı hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) sekrete eden gonodotrop hücrelerdir [10]. Hipofiz adenomları köken aldıkları hücre tipine, fonksiyonuna ve adenom boyutuna göre sınıflandırılır. Hormon sekrete edenler fonksiyonel adenom, sekrete etmeyenler nonfonksiyone adenom olarak adlandırılır. Boyutuna göre 10mm'den küçük olanlar mikroadenom , >1cm makroadenom olarak kabul edilir.

Hipofiz adenomu oluşumunda altta yatan mekanizma ile ilgili son yıllarda daha fazla bilgi edinilmiştir. Hipofiz adenomlarının %95'den fazlası sporadik olarak ortaya çıkarken geriye kalanı kalıtsaldır [10]. Multipl endokrin neoplaziler, otozomal dominant *carney* sendromu ve ailesel izole pituiter adenom herediter nedenlerdir [11].

2.1.1. Epidemiyolojisi

Prolaktinoma hipofiz bezi adenomları arasında en sık görülen adenom olup [2], yaklaşık %40'ını oluşturur [5]. İnsidansı milyonda 27, prevelansı milyonda 500'dür. Kadınlarda erkeklere göre prolaktinoma prevelansı daha yüksektir [12, 13]. Belçika ve İngiltere'de yapılan iki kesitsel çalışmada prolaktinoma prevelansı yüz binde 6-10 ile yakalaşık yüz binde 50 arasında değişmektedir [2, 13]. Hiperprolaktinemili 25-34 yaş arası kadınlarda yıllık insidans yüz binde 23,9 olarak raporlanmıştır [5].

Prolaktinoma adolesan ve çocukluk çağında nadiren görülmektedir. Primer amenoresi, menstrüel siklusda bozulma olan adelosanlar prolaktinoma açısından değerlendirilmelidir. Prolaktinomaların çoğunluğu sporadiktir, ancak nadir olarak Multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ve ailesel izole pituiter adenom sendromuyla birlikte olabilir [12].

2.1.2. Klinik özellikleri

Prolaktinomanın klinik belirtilerinin büyük çoğunluğu hiperprolaktinemi ile ilişkilidir. Daha çok erkekler ve postmenopozal kadınlar adenom büyüklüğüne bağlı bası semptomlarıyla karşımıza çıkar ve nadiren basıya bağlı hipopituitarizm bulguları görülür.

Hiperprolaktinemi çoğunlukla prolaktinomaya bağlı görünmekle birlikte farmakolojik olarak, hipotalamo hipofizer dopaminerjik yolun patolojik olarak basıya uğramasına bağlı ve bazen idiopatik olarak görülebilmektedir. Etyolojiden bağımsız olarak hiperprolaktinemi hipogonadizm, infertilite, galaktoreye neden olabilir veya asemptomatik kalabilir [14-16].

Hiperprolaktinemi premenopozal kadınlarda hipogonadizme yol açar. Hipogonadizme bağlı olarak kadınlarda infertilite, oligomenore, amenore ve daha az

sıklıkla galaktore görülür [1]. Gebelik dönemi dışındaki amenorenin %10-20 nedeni hiperprolaktinemidir. Prolaktin negatif feed-back yolu ile gonadotropin *releasing* hormon (GnRH) sekresyonunu inhibe ederek, hipofizden LH ve FSH salınımını ve gonadal steroidogenezi azaltır [1]. Diğer sekonder hipogonadizm nedenlerinde olduğu gibi gonadotropin konsantrasyonu normal veya düşüktür.

Hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizmde semptomlar prolaktin düzeyi ile ilişkilidir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda 15-20 ng/ml üstündeki prolaktin değerleri yüksek olarak kabul edilir. Serum prolaktin düzeyi 100 ng/ml'nin üzerinde olması anormal östradiol sekresyonu ve buna bağlı amenore, sıcak basmaları, vajinal kuruluk gibi aşikar hipogonadizm semptomlarıyla bağlantılıdır. Orta derece 50-100 ng/ml prolaktin yüksekliği amonere veya oligomenoreye neden olur. Hafif derece 20-50 ng/ml prolaktin yüksekliği sadece yetersiz progesteron salınmasına neden olabilir. Bu da menstrüel siklusda luteal faz kısalığına yol açar. Orta derece hiperprolaktinemi menstrüel siklus anormalliği olmadan infertiliteye neden olabilir.

Premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi galaktoreye neden olmaktadır. Ancak diğer semptomlara göre daha az sıklıkladır. Yaşları 30-44 arasından değişen, 104 hiperprolaktinemili premenopozal hastada yapılan retrospektif çalışmada infertilite %48, baş ağrısı %39, oligomenore %29, galaktore %24 olarak saptanmıştır [17].

Postmenopozal hiperprolaktinemili kadınlarda galaktore nadirdir. Zaten hipogonad olan postmenopozal kadınlarda semptomlar, daha çok hipofiz adenom büyüklüğüne bağlı bası semptomları olarak ortaya çıkmakta ya da prolaktinoma başka bir nedene bağlı yapılan hipofiz görüntülenmesinde insidantel olarak tespit edilmektedir.

Erkeklerde prolaktinoma geliştiğinde kadınlara göre tanı yaklaşık 10 yıl gecikir, buna bağlı olarak adenom boyutu da kadınlara göre daha büyük olma eğilimindedir ayrıca tanı anındaki semptomlarda daha çok bası semptomlarıyla ilişkilidir [18]. Hiperprolaktinoma erkeklerde de hipogonadotropik hipogonadizme

neden olmaktadır. Azalmış libido, impotans, infertilite, jinekomasti ve nadiren galaktore görülmektedir [19, 20]. Hiperprolaktinemi testosteron sekresyonunda azalmaya yol açar ve serum testosteron düzeyinde azalma LH sekresyonunda artışla bağlantılı değildir [19]. Kadınlardaki gibi prolaktin etkisi hipotalamus ya da hipofiz bezi üzerine olmaktadır. Hipogonadizm hiperprolaktinemili erkeklerde, hipogonadizme yol açan diğer nedenlerdeki gibi kısa vadede enerji ve libidoda azalma, uzun vadede kas kitlesinde ve kıllanmada azalmaya, osteoporoza neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi hipogonadizme bağlı olmayan bir mekanizma ile erektil disfonksiyona neden olur. Dopamin antagonisti ilaçlarla prolaktin düzeyini düzelttikten sonra erektil disfonksiyon da dramatik şekilde düzelmektedir [19, 21, 22]. Hipogonadizmi testosteron vererek tedavi etmek impotansı düzeltmemektedir [19]. Hiperprolaktinemi erkekte çok sık olmamakla birlikte infertilite nedenlerinden biridir. LH ve FSH sekresyonunu azaltarak infertiliteye sebep olduğu düşünülmektedir. Yüz yetmiş bir infertil erkek hastanın alındığı bir çalışmada sadece %4 'ünde hiperprolaktinemi tespit edilmiştir [20]. Galaktore erkeklerde kadınlara göre daha az sıklıkla da olsa nadiren görülmektedir.

2.1.3. Tanı

Serum prolaktin normal değer aralığı 5-20 ng/ml'dir. Kadınlarda normal aralık erkeklere göre daha yüksektir. Prolaktin ölçümü günün herhangi bir saatinde yapılabilir. Günlük aktivitelerin prolaktin sekresyonu üzerine çok fazla etkisi yoktur. Serum prolaktin konsantrasyonunda uykuda, yorucu egzersiz sırasında, bazen duygusal veya fiziksel stres nedeniyle, yüksek proteinli öğün sonrası ve yoğun meme stimulasyonu ile hafif artış olabilir. Hiperprolaktinemi düşünülen hastada sınırda olan değerler, hafif artışlar için (21-40 ng/ml) için test tekrarlanmalıdır. Hiperprolaktinemi tanısı için dinamik test yapmaya gerek yoktur. Hiperprolaktinemi tespit edilen hastalarda hiperprolaktinemiye neden olabilecek farmakolojik, hipofiz dışı nedenler ekarte edilmeli ve hipotalamik ve hipofizer bölge nöroradyolojik değerlendirilmelidir [1]. Premenopozal kadınlarda gebelik ekarte edilmelidir. Sekonder hiperprolaktinemi

nedenleri açısından ilaç kullanımı sorgulanmalı, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Prolaktin değerinin >150 ng/ml üstünde olması prolaktinomayı işaret eder. Makroprolaktinomalarda prolaktin değeri 200 ng/ml'nin üzerindedir, 500 ng/ml'nin üstünde olması ise makroprolaktinoma için diagnostiktir [23]. Minimal prolaktin artışına hipofiz adenomu eşlik ediyorsa sap basısına neden olan nonfonksiyone adenom düşünülmelidir. Genellikle bu durumda ölçülen değerler 25-150 ng/ml arasında kalır.

Adenom dışı en sık neden ilaçlardır. İlaçlara bağlı prolaktin yüksekliği 25-100 ng/ml arasında kalır. Nadiren metoklopromid, risperidon, fenotiyazin gibi ilaçlarla adenom olmaksızın 200 ng/ml'nin üstüne çıkabilir [24, 25]. İlaca bağlı gelişen hiperprolaktinemi ilaç kesilmesinden 3 gün sonra genellikle normal aralığa düşer. İlaca bağlı hiperprolaktinemi düşünülen hastada ilaç kesilebiliyorsa kesilip 3 gün sonra prolaktin ölçümü tekrarlanır eğer ilaç kesilemiyorsa hipofizer bir patolojiden ayırt etmek için hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır [5].

2.1.4. Kanca etkisi- *hook effect*

Makroadenomu olan hastaların prolaktin değeri 20-200 ng/ml saptanması durumunda kanca etkisi (*hook effect*) akla gelmelidir [26, 27]. Prolaktin değeri çok yüksek ise immunoradyometrik ölçümlerde oluşan artefak nedeniyle prolaktin düşük ölçülür [26-28]. Artefakt serum örnekleri 1:100 oranında dilue edilerek tekrarlanan ölçümlerle önlebilir [5]. Yapılan ölçümde prolaktin >200 ng/ml saptanırsa makroprolaktinoma, <200 ng/ml olarak saptanırsa hipofiz adenomuna bağlı sap basısı düşünülmelidir.

2.1.5. Makroprolaktin

Prolaktinin 3 farklı formu vardır. Bunlar dolaşımdaki prolaktinin %85'i olan monomerik form (23,5 kDa), monomerik prolaktinin kovalan bağlarla bağlanmasıyla oluşan *big* prolaktin (45-60 kDa) ve kovalan bağlar ve prolaktin molekülünün immunglobulin G (IgG) ile oluşturduğu immun kompleksler olan *bigbig* prolaktindir (100 kDa) [29]. Makroprolaktin prolaktine göre daha az biyoaktif olduğu için prolaktin düzeyi yüksek saptanan ancak tipik hiperprolaktinemi semptomları yokluğunda makroprolaktinemi düşünülmelidir [30, 31]. Normalde serumda konsantrasyonu düşük olan makroprolaktinin >%40-60'dan fazla saptanması durumu makroprolaktinemidir. Jel filtrasyon kromatografisi en hassas ancak pahalı bir yöntem olduğu için klinik pratikte en sık polietilen glikol ile çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. Çöktürme sonrası azalma >%60'dan fazla ise makroprolaktin, %40-60 arası gri zon olarak kabul edilir.

Makroprolaktinemi genellikle asemptomatik olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada %20'sinde galaktore, %45'inde oligomenore, %20'sinde hipofiz adenomu saptanmıştır [32].

2.1.6. Görüntüleme yöntemleri

Serum prolaktin yüksekliği saptanan hastalara sekonder hiperprolaktinemi nedenleri ve gebelik dışlandıktan sonra prolaktinoma tanısı için hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. Hipofiz görüntülenmesinde iyi kontrast çözünürlüğü nedeniyle gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) kullanılır [33]. Hipofiz görüntülemesinde intravenöz kontrast madde ile yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) mikroadenomları saptamada, büyük tümörlerin uzanımlarını tanımlamada MR'a göre daha az etkindir. Ancak MR'ın olmadığı ya da kontraendike olduğu durumlarda BT yapılabilir.

2.1.7. Hiperprolaktinemiye neden olan diğer durumlar

Gebelik, emzirme, stress, egzersiz ve uyku ilaçlar kadar prolaktin yüksekliğine neden olabilen başlıca fizyolojik nedenlerdir. Renal yetmezliği olan hastalarda prolaktinin bozulmuş renal klirensi ve santral prolaktin regülasyonundaki değişim nedeniyle prolaktin yüksekliği görülür [34, 35]. Böbrek hastalarının üçte birinde renal klirensde azalma ve hormon sentezinde artma nedeniyle hiperprolaktinemi saptanmıştır [35, 36]. Renal yetmezlikli hastada yapılan diyaliz serum prolaktin seviyesini değiştirmezken, renal transplantasyon sonrası serum prolaktin seviyeleri normale döner. Primer hipotiroidizmi olan bazı hastalarda da orta düzeyde prolaktin yüksekliği görülebilir [37, 38]. Uzun süreli olan veya yetersiz tedavi edilen primer hipotiroidi hipofiz adenomunu taklit eden pituiter hiperplaziye neden olur. Hipotiroidiye bağlı gelişen hiperprolaktinemi ve hipofiz bezindeki hiperplazi levotiroksin ile tedavi edilince normale döner [39, 40].

Nonfonksiyone büyük hipofiz tümörleri, kraniofaringiomalar, hipotalamusun granülomatöz infiltrasyonu hipofiz sap basısı veya dopaminerjik nöron hasarına bağlı hiperprolaktinemiye yol açan nedenler arasındadır. Histolojik olarak nonfonksiyone hipofiz adenomu konfirme edilmiş olan 226 nonfonksiyone hipofiz makroadenomu olan hastalarda yapılan çalışmada >94 ng/ml prolaktin düzeyi, prolaktinoma ile nonfonksiyone hipofiz adenomu ayırımında kesme değer olarak bulunmuştur [41]. Büyüme hormonu sekrete eden hipofiz adenomlarıyla hiperprolaktinemi birlikteliği fazladır. Hiperprolaktinemili hastalar semptom olsun ya da olmasın *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) düzeyine bakılarak akromegali açısından değerlendirilmelidir [42].

Hiperprolaktineminin hipofiz adenomu dışı en sık nedeni ilaçlardır [5]. Hiperprolaktinemiye neden olan başlıca ilaçlar östrojen, nöroleptik ilaçlar (risperidon, metoklopramid), antidepresanlar, simetidin, metildopa, rezerpin, verapamildir. İlaca bağlı hiperprolaktinemide ilacın oral alımından sonra serum prolaktin düzeyi yavaşça artar, ilacın kesilmesiyle 3 gün içinde normal düzeye geriler [43, 44].

Hiperprolaktinemi nedenleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hiperprolaktinemi Etyolojisi [5]

Fizyolojik Nedenler	
Egzersiz Laktasyon Gebelik	Uyku Stress Koitus
Patolojik Nedenler **-Hipotalamo-Hipofizer Sap Hasarı**	
Granülomlar İnfiltratif hastalıklar (tüberküloz, histiositoz, sarkoidoz) Radyoterapi Rathke kisti	Travma (pituiter sap kesisi, suprasellar cerrahi) Tümörler (kraniofaringioma, germinom, hipotalamik metastazlar, menengioma) Suprasellar hipofizer kitle basısı
– Hipofizer nedenler	
Akromegali İdiopatik Lenfositik hipofizit ya da parasellar kitle Bası yapan makroadenom Makroprolaktinemi	Plurihormonal adenom Prolaktinoma Cerrahi Travma İnfiltratif hastalıklar (tüberküloz, histiositoz, sarkoidoz)
– Sistemik Hastalıklar	
Göğüs duvarı travması, cerrahisi Herpes zoster enfeksiyonu Kronik renal yetmezlik Siroz	Kraniyal radyasyon Epileptik nöbetler Polikistik over sendromu
Farmakolojik nedenler	
Anestetikler Antikonvülzanlar Antidepresanlar Antihistaminikler (H_2) Antihipertansifler Kolinerjik agonistler	Dopamin reseptör blokörleri Dopamin sentez inhibitörleri Östrojenler, oral kontraseptifler Nöroleptikler / antipsikotikler Nöropeptidler Opiyatlar ve opiyat antagonistleri

2.1.8. Tedavi

Prolaktinoma, prolaktin salgısını ve adenom boyutunu dopamin agonistleri kullanılarak azaltılabildiği için medikal tedaviye uygun hipofiz adenomudur. Medikal tedaviye yanıt alınamayan grupta diğer tedavi yöntemleri gerekebilir. Sekonder

nedenlere bağlı olan hiperprolaktinemi eğer hipogonadizme neden olmuşsa tedavi edilmelidir.

Hiperprolaktinemide tedavinin iki ana nedeni vardır. Birincisi adenom boyutuna bağlı var olan veya gelişebilecek nörolojik semptomlar, ikincisi hiperprolaktinemiye bağlı gelişen hipogonadizm, kemik dansitesinde azalma ve diğer belirtilerdir [1, 5]. Adenom boyutu 1cm üstünde ise makroadenom olarak kabul edilir. Baş ağrısı, nörolojik semptomlar ve görme alanında bozulmaya yol açabilir. Adenom sella dışına çıkmış, optik kiazmaya bası yapıyorsa veya kavernöz ya da sfenoid sinuse invaze olmuş, büyümeye devam ediyorsa tedavi yapılması gereklidir.

Prolaktinomaların çoğunluğu 1cm'in altındaki mikroadenomlardır. Prolaktinomalı hastalarda yapılan 6 yıllık tedavisiz izlemde mikroadenomların %95'inde büyüme tespit edilmemiştir [45]. Yüzde beşi sadece büyüme tespit edildiği için tedavi edilmiştir. Mikroprolaktinoması olan asemptomatik hastalar tedavisiz takip edilebilir. Mikroadenoma bağlı amonere şikayeti olan hastalarda dopamin agonisti veya oral kontraseptif gebelik planlamayanlarda kullanılabilir. Prolaktinomada dopamin agonisti ile oral kontraseptif kullanımı açısından kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen oral kontraseptif kullanan mikroprolaktinomalı hastalarda yapılan iki yıllık izlemde adenom boyutunda artma gözlenmemiştir [46].

Laktotrop adenomlarda prolaktin sekresyonu ile adenom boyutu orantılıdır. Mikroadenomlarda prolaktin değeri genellikle 200 ng/ml'nin altındadır. Yaklaşık 1-2 cm boyutundaki adenomlarda prolaktin değeri 200 ile 1000 ng/ml arasında değişebilir. Bu genellemeye uymayan durumlarda makroadenom ve ılımlı yüksek prolaktin değerleri olabilir. Genellikle bu tip adenomlar dopamin agonistleri ile tedaviye iyi cevap verirler.

Hipogonadizm semptomları tedavi yapılmasını gerektirirken, tek başına galaktore eğer hasta rahatsız olmuyorsa tedavi gerektirmez.

Dopamin agonistleri prolaktinomalı hastalarda adenom boyutu bakılmaksızın ilk tercih edilen medikal tedavidir. Dopamin agonistleri %90'dan fazla prolaktinomalı hastada prolaktin salınımını azaltır ve laktotrop adenom boyutunu küçültür. Bu etkileri hücre yüzeyindeki dopamin reseptörlerine bağlanıp adenomdaki prolaktin sentezi ve sekresyonu azaltarak yapar [47]. Diğer ilaçlar dopamin agonistlerine karşı rezistans geliştirenlerde, dopamin agonistlerini tolere edemeyenlerde, antipsikotik ilaç kullanıp kesilemeyecek olanlarda tercih edilmelidir.

Hiperprolaktinemili 271 kadının alındığı 29 yıla ulaşan gözlemde 240 hasta dopamin agonisti (bromokriptin, kabergolin, kinegolid) verilmiş ve yapılan bu çalışmada %71'inde serum prolaktin değerlerinde düzelme, %80'ninde hipofiz adenomunda total veya parsiyel oranda küçülme gözlenmiştir. Çoğunluğu ilaca karşı direnç veya intolerans geliştiren 17 hastaya cerrahi yapılmış ve bunların da %53'ünde uzun dönem izlemde ilaç gerektirmeden prolaktin değeri normale dönmüştür [48].

Dopamin agonistiyle tedaviye başlamada gerek etkinliği gerek yan etki profili açısından ilk tercih kabergolin olmalıdır [5, 49]. Kabergolin etki süresi daha uzundur. Ergo dopamin agonisti olan kabergolin haftada bir ya da iki kez alınır, bromokriptine göre göre daha az bulantı yapar [50]. Bromokriptine karşı direnç gelişen hastalarda da etkilidir [49]. Kabergolin ve bromokriptin ile yapılan medikal tedavilerde serum prolaktin değerinin normal değere ulaşma oranı kabergolinde %85-90, bromokriptinde %75'dir [51]. Yüksek dozların kullanıldığı parkinson hastalığında dopamin agonistleri valvuler kapak hastalığı açısından artmış riskle ilişkilidir [52], ancak hiperprolaktinemide bu kadar yüksek dozlar kullanılmadığı için valvüler kapak hastalığı riskinde artışla ilişki gösterilmemiştir.

Haftada iki defa kabergolin tedavisi alan mikroadenomlu prolaktinomalı hastalarda yapılan plasebo-kontrol çalışmasında 12-24 aylık tedavi sonrası %95'inde serum prolaktin seviyeleri normale dönmüş ve kabergolin alan %82 amonereli hastanın menstrüel siklusu normalleşmiştir [53].

Bromokriptin yaklaşık 30 yıldır hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan ergo derivesidir. Günde iki kez kullanmak optimal terapötik etki için gereklidir. Bulantı yan etkisi kabergoline göre daha fazladır.

Pergolid primer olarak parkinson hastalığında kullanılan ergo derivesidir [54]. Parkinson hastalığında yüksek dozda kullanılan pergolide bağlı valvüler kalp hastalığında artmış risk nedeniyle Mart 2007'de piyasadan çekilmiştir. Düşük dozlarda hiperprolaktinemi için kullanılmıştır.

Kinegolid günde bir kez kullanılan ergo olmayan dopamin agonistidir [55].

Dopamin agonisti ile tedaviye başlandıktan bir ay sonra serum prolaktin değerine bakılıp prolaktin değerinde düzelme olup olmamasına göre tedavi düzenlenmeli ve sonrasında da periyodik olarak ölçümlere devam edilmelidir. Hastada gelişen yeni bir bulgu yok, prolaktin değerinde düşme de mevcut ise yıllık MR, 6 ayda bir prolaktin değeri takibi ile izlem yeterlidir. Ancak prolaktinoma makroadenom ise prolaktin seviyelerinde tedavi rağmen düşme yok ise MR 3 ay ara ile de çekilebilir. Makroadenomu olan hastalarda görme alanı ile şikayeti olsun olmasın görme alanı muayenesi risk değerlendirme için yapılmalıdır. Prolaktinomalı hastalarda özellikle makroadenomu olanlar başta olmak üzere hipofizer yetmezlik açısından değerlendirme yapılmalıdır.

İki yıllık tedavi sonrası serum prolaktin değeri normale dönen ve artma göstermeyen, yapılan MR görüntülemelerinde tümör kalıntısı gözlenmeyen hastalarda tedavi azaltılarak kesilebilir. Tedavi kesilmesinden sonra nüks riski %26-69 arasında değişmektedir ve bütün çalışmalarda rekürrens serum prolaktin değerinde ve adenom boyutunda artış ile belirlenmiştir [56, 57]. Nüks genellikle tedavi kesilmesinden sonra ilk bir yıl içinde olur. Bundan dolayı tedavi kesildikten sonra ilk bir yıl 3 ay ara ile prolaktin değeri ölçümü yapılmalı ve eğer artış tespit edilirse hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır [57, 58]. Artış tespit edilmezse prolaktin düzeyi takibi bir yıla çıkarılabilir. Mikroprolaktinomalı kadınlarda menopoz geliştiğinde ek bir şikayetleri yok ise tedavi kesilmesi düşünülebilir.

Prolaktinomalı hastalarda dopamin agonistlerine cevap değişkendir. Dopamin agonistleri ile tedavi edilen çoğu prolaktinomalı hasta tedaviye yanıt verirken az bir kısmında ilaca karşı direnç veya intolerans gelişebilir. Maksimal tolere edilebilen doza rağmen prolaktin değerinde düzelme olmaması veya adenom boyutunda %50 azalma olmaması durumunda direnç geliştiği düşünülmelidir [14]. Dopamin agonistlerinin yan etkisi nedeniyle tedaviye devam edilmemesi durumunda ilaca karşı intolerans geliştiği düşünülür. Mikroadenomlarda dopamin agonistleri ile tedaviye karşı direnç makroadenomlara göre daha az gelişir. Yapılan iki çalışmada kabergolin ile tedavi alan mikroprolaktinomaların %10'u, makroprolaktinomaların ise %18'inde serum prolaktin değerleri normale dönmemiştir [59, 60].

Dopamin agonistleri ile yüksek doz tedaviyi tolere edemeyen veya tedaviye yanıt alınamayan semptomatik hastalarda; adenom boyutunda belirgin küçülme saptanamayanlarda veya adenom boyutunda artış olup bası semptomları olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir [61]. Medikal tedaviye dirençli olup cerrahi yapılan hastalarla ilgili kontrollü çalışma olmamakla birlikte cerrahi olarak rezeke edilen adenomlar %7-50 hastada tekrarlamıştır [62, 63]. Cerrahiye bağlı az sıklıkla da olsa hipopituitarizm, diyabetes insipitus, serebrospinal sıvı kaçağı, lokal enfeksiyonlar görülebilir [62]. Transsfenoidal cerrahi sonrası gelişen hipopituitarizmin sıklığı adenom boyutuna bağlıdır. Deneyimli bir beyin cerrahının yaptığı endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinde mortalite oranı <%1'in altındadır. Medikal ve cerrahi tedaviye dirençli ya da malign prolaktinoması olan hastalara radyoterapi yapılması gerekebilir. Radyoterapiye bağlı yan etkilerde hipopituitarizm, nadiren kraniyal sinir yaralanması veya ikinci tümör oluşumu görülebilir [64].

Santral sinir sistemine metastaz yapan prolaktinomalar malign prolaktinomadır. Çok nadir olarak saptanır ve yaklaşık 50 malign prolaktinomalı hasta tanımlanmıştır [65, 66]. Bu hastalarda tedavi çok zor olmakla birlikte ortalama yaşam süresi tanı aldıktan sonra bir yıldır [67]. Prokarbazin, vinkristin, sisplatinyum, etoposid içeren kemoterapiler kullanılmıştır [65]. Alkilleyici bir ajan olan temozolamidde malign prolaktinomalı hastalarda tedavide kullanılır [68, 69].

2.2. Kemik Yapısı

İskelet sürekli değişim ve rejenerasyona maruz kalan oldukça dinamik bir organdır [70]. İskelet sistemi özelleşmiş kemik hücreleri, mineralize ve mineralize olmayan bağ doku matriksi ve kemik iliği kavitesi, vasküler kanallar, kanalikküller, osteosit içeren lakünler içerir. Metabolik fonksiyonu, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların depolanması; bu iyonların vücut sıvılarındaki homeostazının sağlanmasıdır [71].

Erişkin iskeletinde iki major tip kemik bulunur. Bunlar yapıları ve bulundukları bölgelere göre trabeküler ve kortikal kemiklerdir [70]. Kortikal kemik iskelet sisteminin %80'ini oluşturan ve lameller yapı içeren kemiktir [72]. Uzun kemiklerin gövdesi ve bütün iskelet yapılarının dış kısmı kortikal kemikten oluşmaktadır [70]. Kortikal kemik dens ve kompaktır [73]. Major fonksiyonu mekanik dayanıklılık ve koruma sağlamak olsa da ciddi veya uzamış mineral eksikliğinde metabolik yanıt oluşturur. Kortikal kemik dokuda iki türlü kanal vardır. Kemiğin uzun eksenine paralel seyreden Havers kanalları ve osteonlar ile Havers kanalları birbirlerine bağlayan Volkman kanalları bulunmaktadır [72]. Nörovasküler demet içeren Havers kanalı çevresinde lakünalar içinde osteositlerin dizilmesiyle oluşan sisteme Havers sistemi (osteon) denir [72]. Lameller yaygın ya da osteon çevresinde konsantrik şekilde sıkı bağlanmış halde bulunabilir. Matriksi sertleşmiş kortikal kemik dokusu, osteositler aracığıyla bu kanallardaki kan damarlarından çıkan besleyici maddelerin diffüzyonu ile beslenir.

Trabeküler (süngerimsi) kemik uzun kemiklerin içinde, özellikle uç kısımlarda, vertebra cismi boyunca, pelvisin ve diğer büyük yassı kemiklerin iç yüzlerinde bulunmaktadır [70]. Trabeküler kemik silindirik ya da yassı, geniş görünümlü ince trabeküllerden oluşmuştur [72]. Aradaki boşluklar kemik iliği ile doludur. Özellikle vertebrada mekanik desteğe trabeküler kemik önemli katkıda bulunur. Kortikal kemiğe göre metabolik olarak daha aktiftir. Ani mineral eksikliği durumunda ilk eksiklerin tamamlanmasını sağlar.

Kortikal ve trabeküler kemik aynı hücreler ve matriks komponentlerinden oluşur ancak ikisi arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kortikal kemiğin %90'dan fazlası mekanik şartları yerine getirmeyi sağlayan mineralize dokudan oluşurken; kemik iliği, kan damarları ve mezenkimal kök hücrelerinin geri kalanı kaplayan trabeküler kemiğin sadece %20'si mineralize dokudan oluşmaktadır [74]. Kemiğin metabolik fonksiyonları için gerekli olan kemik yüzeyi ile mineralize olmayan doku arasındaki bağlantı, trabeküler kemiğin mineralize olmayan geniş yüzeyi sayesinde gerçekleşir.

2.2.1. Kemik matriks ve mineral kimyası

Kemiğin selüler ve non-selüler komponentleri vardır. Selüler kısmın %2'si olup osteoblast, osteosit ve osteoklastlardan oluşur. Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur. Ağırlığının %60'ı inorganik, %8-10 kadarı su, geri kalanı ise organik maddelerdir [70]. İnorganik yapı içerisinde yüksek miktarda kalsiyum ve fosfat bulunur. Bu moleküller kemikte hidroksiapatit kristali [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] oluştururlar. Kalsiyum ve fosfat ile birlikte magnezyum, bikarbonat, sodyum, hidroksil, potasyum, klor, sitrat ve fosfor da inorganik kemik makriksi içinde bulunmaktadır. Hidroksiapatitlerin yüzey iyonları hidrate olmuş durumda olup bu tabakaya hidrasyon tabakası denir. Hidrasyon tabakası kristaller ile vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini sağlar [75]. Kollajen fibrillerin mineralizasyonu inorganik iyonların biriktiği derin bölgelerden başlar. Mineralizasyon vitamin D eksikliği ve hipofosfotazyada bozulur.

Matriksin protein komponenti özellikle *woven* ve lameller kemik arasında değişken olabilir [76]. Bu proteinler moleküler kütlesi 400 kd'den büyük olan hücre bağlantı proteinlerinden (trombospondin, fibronektin), 6 kd'luk kalsiyumu bağlayan vitamin k bağımlı γ-karboksilize proteinlere (matriks Gla proteinleri, osteokalsin) kadar değişkenlik gösterebilir. Hücre bağlanması sekanslarına ek olarak bu proteinler çeşitli miktarlarda karbonhidrat içerir ve glikoprotein ya da proteoglikan olarak

adlandırılır. Kemiğin non kollajen proteinleri genellikle oldukça fosforiledir ve bu sayede kalsiyuma bağlanabilir, mineralizasyonu düzenleyebilirler [73].

2.2.2. Osteoblast fonksiyonu ve farklılaşması

Kemik birçok benzersiz özellikleriyle farklılaşmış hücreler olan osteoblastlar tarafından oluşturulmaktadır [77]. Osteoblast hücreleri iskelet mikro yapısında mezenkimal hücrelerden elde edilmiştir [78]. Osteoprogenitör hücreler ya da preosteoblastlar çoğalıp, çeşitli fenotipik karakterleri olan aktif osteoblastlara diferansiye olurlar [77]. Osteoblast aktivitesi de kemik oluşum sürecinde oldukça çeşitlidir. Gap jonksiyonlar aracığı ile birbirleriyle bağlantılı olan osteoblastlar, sık ağsı bir yapıya sahip endoplazmik retikulum ve büyük golgi kompleksi içerirler, amaçlandığı şekilde kollajen ve non kollajen proteinleri sekrete ederler. Osteokalsin gibi bazı ürünler neredeyse tek osteoblastlar tarafından üretilmektedir ve serum seviyesindeki değişikler direkt osteoblast aktivitesindeki değişikliği yansıtır.

Osteoblastlar kemik matriksin organik kısmının sentezinden sorumlu hücrelerdir. Osteoblastlarca sentezlenmiş ancak kalsifiye olmamış dokuya osteoid denilir. Osteoid dokunun sentezi ve kalsifikasyonu arasındaki periyoda osteoblast maturasyon periyodu denir ve ortalama 10 gün sürer. Matür osteoblastlar matriks üretimi için sınırlı kapasiteye sahiptir ve kemik oluşumu kemik yüzeyindeki yeni hücre popülasyonun gelmesiyle sürdürülür. Osteoblast sayısı ve fonksiyonu hormonlar ve lokal sinyaller tarafından belirlenir. Bazıları klasik hücre mitojenleri gibi hareket eder ve preosteoblastik hücre popülasyonunu arttırır, bazıları matür osteoblastlara farklılaşmayı belirler ve diğerleri de matür hücrelerin fonksiyonunu modifiye eder [79]. Matür osteblastların son durumları çeşitlidir. Apopitoza uğrayabilirler, matriks içine yerleşip osteosite dönüşebilirler ya da büyük bir yüzdesi ince bir sitoplazmik tabaka ile kemik yüzeyini kaplayan kemiğin yüzey hücrelerine (*bone-lining cells*) dönüşebilirler.

Kemik iliği stroması mezenkimal kökenli osteoblastlar, kondrositler ve adipositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelere diferansiyasyon potansiyeli olan pluripotent hücreler içermektedir [78]. Hücre fenotipi selüler mikro yapıdaki faktörlere ve faktörlerin hücre içi sinyaller ve gene ekspresyonundaki etkilerine bağlıdır. Transkripsiyon faktörleri, transkripsiyonu regüle eden deoksiribonükleik asit (DNA)'ya bağlı nükleer proteinlerdir.

Osteoblastdan osteosite transformasyon redüksiyon içerir ancak tüm metabolik aktivite kaybolmaz [80]. Sitoplazmik bağlantı ağının yaygın olarak gelişmesi en önemli özelliğidir. Osteoblastlar küçük kanaliküller aracığıyla altta yatan osteositlerle bağlantılı olmayı sağlayan birden çok yöntem içerir. Mineralizasyon tamamlandıktan, osteositler mineralize kemikle kaplandıktan sonra bu yöntemler osteositler arasında bağlantıyı sağlar. Her bir osteosit, kemik lameller yapısı arasına yerlermiş olan laküna adı verilen boşluklarda yer alır. Genişlemiş sinsityum muhtemelen osteosit canlılığını muhafaza etmek için önemlidir.

Osteositler başlangıçta kollajen sentezine devam edebilir, mineralizasyonda rol oynayabilirler. Sonraki dönemde osteosit-osteoblast sinsityumun major görevi mekanik kuvvetleri algılamak olabilir [81]. Osteositler muhtemelen kemik deformasyonunu algılar ve kemiğin şekil ve boyutunun adaptif *remodelling* için sinyalleri verir [82]. Kemik mikro hasar bölgesi osteoklastlar tarafından *remodelling*'in başlaması için sinyaller üreten apopitotik osteositler içerir ve bunun sonucunda hasar gören kemik kaldırılır [83].

Osteoblastik kökenden gelen hücreler kemiğin şekillenmesi ve kemik rezorbsiyonun başlaması için önemli hücrelerdir. Matür osteoblast ve osteositlerin ikisi de kemik rezorbsiyonunu aktive etmek için rol oynarlar. Birçok hormonal faktör osteoblastik kökenden gelen hücreler üzerinde rol oynayarak kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. Osteoklastogenezis için gerekli olan *receptor activator for nuclear factor κB ligand* (RANKL) ve *colony-stimulating factor 1* (CSF-1)'i osteoblastlar salgılarlar. Osteoblastlar kemik rezorbsiyonunu regüle etmek için sitokin, prostaglandin ve lokal büyüme faktörleri içeren ek faktörleri üretmektedir. Hücre kültüründe osteoblastik ve

hematopoetik hücreler arası bağlantı osteoklast formasyonu için gerekli görülmektedir. Osteoblastlar aynı zamanda kollajenazlar, diğer metalloproteazlar ve plazminojen aktivatörü salgılatarak kemik rezorbsiyonu başlamasında rol oynayabilirler. Bu enzimler osteoklastların mineralize matrikse erişimine izin vermeyen kemik yüzey proteinini kaldırabilirler. Osteoblastlar ayrıca ürettiği büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler aracığıyla hematopoetik hücrelerin gelişim ve büyümesi regüle etmektedir.

2.2.3. Osteoklast fonksiyonu ve farklılaşması

Osteoklastlar, son döneminde çok çekirdekli hücrelere farklılaşan ve benzersiz olarak kalsifiye kemik matriksi sindirme yeteneğine sahip hücrelerdir. Osteoklastlar myeloid orijinli olup, hematopoetik progenitörlerden elde edilmiştir. Çok çekirdekli osteoklast hücreleri, monosit ve makrofaj soyunun mononükleer prekürsörlerinin füzyonu ile oluşturulur [84]. RANKL ve makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF) osteoklastların gelişimi, fonksiyonu ve yaşam süresi için gerekli iki sitokindir [85, 86]. *Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1* (NFATc1) osteoklastların diferansiyasyonu ve fonksiyonundan sorumlu ana transkripsiyon faktörüdür [86, 87]. Hematopoetik kök hücreler; sitokinler ve hücreler arası etkileşimlerin kontrolünde, osteoklastik seriye dönüşüm sağlayacak faktörleri eksprese ederler. Kemik iliğinde osteoklast perkürsör hücreler multipotenttir ve monosit, makrofaj, dendritik hücre ya da preosteoklastlara diferansiye olabilir [88]. Osteoklasta progrese olma yolunda muhtemelen birden çok lokal faktörler ve 1,25 dihidroksi vitamin D, prostaglandinleri içeren sistemik hormonlar, sitokinler interlokin-1, interlokin-6 ve tümör nekrotizan faktör (TNF) gereklidir.

Osteoklast oluşum ve işlevini direkt olarak regüle eden osteoblast kökenli hücre ürünlerinin işlevi aydınlatılmıştır [89]. Osteoklast oluşumunun başlıca stimülatörü RANKL, TNF protein süper ailesinin üyesidir. Bu protein, aslen aktive T lenfositlerin bir ürünü olarak tespit edilmiştir, fakat aynı zamanda osteoklastogenezisin kritik stimülatörü olarak tanınır. Osteositler RANKL için başlıca

hücresel kaynaktır [90]. Bununla birlikte RANKL'ın *remodelling* süresince apopitotik osteositlerden ya da canlı osteositlerden yanındaki hücrelerin ölümüne yanıt olarak mı üretildiği henüz belli değildir [91].

RANKL için çözünebilen reseptör olan *osteoprotegerin* (OPG) osteoklastogenezisin inhibitörüdür. *Osteoprotegerin* RANKL proteinin *receptor activator for nuclear factor κB* (RANK) reseptörüne bağlanmasını önler. TNF reseptör süper ailesinden olan RANK, RANKL için aktif reseptördür. Kemik iliği hücre kültürlerinde rezorbsiyonun en önemli stimülanları olan parathormon, 1.25 dihidroksi vitamin D ve prostaglandin E_2 (PGE_2) *osteoprotegerin* üretimini inhibe ederler. Osteoklast ve prekürsörleri, makrofaj koloni stimülan faktör tarafından uyarılarak RANK proteini eksprese ederler [92]. Matür osteositleri RANKL ile tedavi etmek apoptozisi inhibe edip, resorbtif aktiviteyi stimüle etmektedir [93]. Osteoklast rezorbsiyonun boyutunu sınırlayan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Bu mekanizmalar osteoklast rezorbsiyon yüzeyinde biriken kalsiyum iyonları ya da rezorbsiyon sırasında salınıp aktive olan transforme büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi lokal inhibitör faktörleri tarafından inhibisyonu içerebilir.

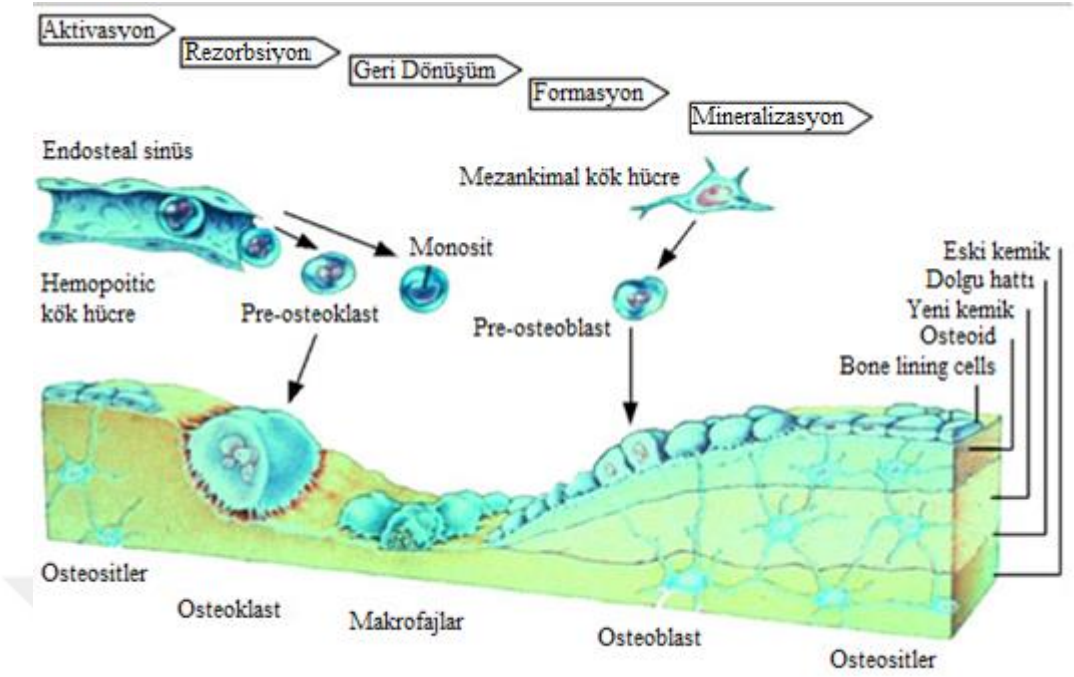
Osteoklastların kemik rezorbsiyon kapasitesi ekstraselüler sıvıdan kemik yüzeyi bölgesini izole etme ve kemik minerallerinin çözünebildiği, matriksin degrade olduğu lokal mikro çevre üretme yeteneğine bağlıdır. Osteoklastlar polarize olmalı ve rezorbsiyon boşluğunun karşısına rezorbsiyon ürünlerinin atılımına olanak sağlayan bazolateral membran üretmelidirler. Osteoklastların rezorbsiyon sırasındaki en önemli özelliği kemik dokuyla birebir temasta olan hücre yüzeyinin, hücre membranından hücre merkezine doğru derin katlantılar oluşturması ile oluşan kırışık kenar (*ruffled border area*) dır. *Ruffled border area*'dan hidrojen iyonları ve proteolitik enzimler salgılanır. Bu sayede osteoklast altında kalan bölge asidik hale getirilir. Kemik yıkımı proteolitik enzimler sayesinde gerçekleşir.

2.2.4. Kemiğin yeniden yapılanması (*remodelling*) ve etkiliyen faktörler

Kemiğin yeniden yapılanması yaşam boyunca devam eder. Bu süreç iskelet dokunun temel multiselüler ünitelerinde (*basic multicelluler units* (BMU)) koordineli şekilde rezorbsiyon ve formasyon olarak gerçekleşmektedir [94]. Osteoklast ve osteoblast hücrelerinin durumunu, fonksiyonunu ve ölümü yönlendiren sinyaller, hangi popülasyonun kemiğin BMU'inde rezorbsiyon ve formasyon yapacağını belirler. Osteoblastların osteoklastlar tarafından boşalan bölgelerde görülmesine *coupling* denir. Kemik *remodelling* siklusu aktivasyon, rezorbsiyon, geri dönüşüm ve formasyon olmak üzere dört aşamadan oluşur [73] [Şekil-1]. Osteoklast ve osteoblast soyundan gelen hücreler birbirlerinin fonksiyonunu etkileyecek faktörler üretirler [95].

Kemik remodelling süreci trabeküler kemikte daha fazla olmakla birlikte her iki kortikal ve trabeküler kemik benzer olaylar görülür [83]. Genç erişkinlerde rezorbe olan kemik miktarı ile osteoblastlar tarafından formasyona uğrayan yeni kemik miktarı birbirine eşittir. Menopoz dönemi ve sonraki yıllarda, kemik *remodelling* hızında premenopozal dönemdekine göre daha fazla artış görülür. Ancak bu dönemde rezorbsiyon hızı, formasyon hızını aştığı için bu kemik kaybında ve osteoporoz gelişme riskinde artış ile sonuçlanır [96].

İskelet kütlesinin %80'ini kortikal kemik olmasına rağmen kortikal kemiğin yüzey alanı, trabeküler kemik yüzey alanının beşte biri kadardır. Ayrıca osteoklast perkürsör hücreleri trabeküler kemikte ve kortikal kemik endosteum yüzeyinde daha fazladır. Bu nedenle bu yüzeylerde kemik *remodelling* süreci periosteuma göre daha fazladır. Kemiğin periosteum yüzeyinde normalde de çok az remodelling gerçekleşir. Bununla birlikte subperiosteal rezorbsiyon hiperparatiroidizmde aktive olabilir. Ayrıca periosteum yüzeyi, hayatın geç döneminde aktive olup yaşa bağlı uzun kemiklerin periosteum çapında artışa neden olabilecek preosteoblastlar içerir. Bu periosteal genişleme kemik gücünü koruyabilir ve endosteum yüzeyi ile trabeküler kemikteki kemik kaybını kompanse edebilir.



Şekil 1. Kemik *remodelling* siklusu aktivasyon, rezorbsiyon, geri dönüşüm ve formasyon olmak üzere dört aşamadan oluşur [73].

Kemiğin yeniden şekillenmesi iskeletin gücünün ve serum kalsiyum seviyelerinin korunması için gereklidir. Lokal ve sistemik faktörler ile bu süreç aktive edilebilir. Mekanik kuvvetlerdeki değişiklikler iskelete gücünü arttırması için *remodelling* sürecini aktive edebilir ve bu süreç sayesinde mikro hasara uğramış kemik kaldırılır ve onarılır. Sistemik hormonlar, serum kalsiyum seviyesinin koruması için minerallerin kemikten ekstraselüler sıvıya hareketini düzenlemek ve büyüme üzerindeki etkilerinin parçası olarak kemiğin yeniden yapılanmasını etkilerler.

Kemik yeniden yapılmasını etkileyen faktörler

Kalsiyumu regüle eden hormonlar

- Paratiroid hormon
- Vitamin D
- Kalsitonin

Diğer sistemik hormonlar

- Büyüme hormonu
- Glukokortikoidler

- Tiroid hormonları
- İnsülin
- Gonadal hormonlar

Lokal düzenleyiciler

- Sitokinler
- *Transforming Growth Factor-α* (TGF-α) ve *Epidermal Growth Factor* (EGF)
- Prostaglandinler

Büyüme faktörleri

- Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs)
- *Platelet-Derived Growth Factors* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF), *Hypoxia-Inducible Factors* (HIFs) ve *Reactive Oxygen Species* (ROS)
- İnsülin benzeri büyüme faktörleri
- TGF-β
- *Bone Morphogenetic Proteins* ve *Wnt signaling pathways*

Paratiroid hormon

Parathormon (PTH) kalsiyum hemostazının en önemli regülatörüdür. Kemik rezorpsiyonu stimüle ederek, renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırarak ve renal kalsitriol üretimini arttırarak serum kalsiyum konsantrasyonunu korur. Paratiroid hormon kemiği rezorpsiyonu stimüle ederek etkiler. PTH reseptörleri osteoklast hücrelerinde bulunmazken, osteoblast hücreleri üzerinde çok fazla bulunur [97]. Parathormon aralıklı verildiğinde kemik formasyonunu stimüle ederken yüksek konsantrasyonlarında kollajen sentezini inhibe eder [97, 98]. Parathormon osteoblast kökenli hücrelerde RANKL üretimini uyarırken, *osteoprotegerin* üretimini inhibe eder ve böylece osteoklastogenezisi ve osteoklast aktivitesini artırır. Bazı ortamlarda PTH osteoblast kökenli hücrelerin proliferasyonunu arttırıp, apoptozise bağlı ölümleri azaltır [99].

Vitamin D

Vitamin D'nin hormonal formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) intestinal kalsiyum ve fosfor absorbsiyonu ve mineralizasyon için gereklidir. Hücre kültürlerinde osteoblast ve osteoblast progenitör hücrelerde RANKL üretimi arttıran vitamin D, osteoklast formasyonun güçlü simülatörüdür. Yüksek

konsantrasyonlarında osteoblastlardan osteokalsin sentezi artar, kollajen sentezi inhibe olur.

Gonadal hormonlar

Kemik hemostazı üzerine östrojen ve androjenlerin her ikisi de önemli etkilere sahiptir. Östrojen osteoblastik ve osteoklastik kökenden hücrelerin üzerinde direkt etkilidir [100, 101]. Kemik hücreleri östrojen ve androjenler için reseptörler içerir. Östrojen epifizin kapanması için gereklidir ve gonadal hormonlar pubertal dönemdeki büyüme atağı için çok önemlidir [102]. Östrojen ve androjenlerin in-vivo ortamda eksikliği, muhtemelen interlokin-1 (IL-1), interlokin-6 (IL-6) ,TNF-α ve prostaglandinler gibi sitokinlerin lokal sentezini ya da duyarlılığını arttırarak kemik rezorpsiyonunu arttırır. Kemik yeniden yapılanmasında artış olduğu için mutlak kemik formasyon hızı östrojen eksikliği durumunda artar. Bununla birlikte kemik formasyonundaki rölatif artış, kemikteki artmış rezorpsiyonu kompanse etmek için yeterli olmadığından östrojen eksikliği kemik kaybına neden olur [96].

Kemik formasyon belirteçleri

Alkalen fosfataz

Total serum alkalen fosfataz değerleri paget hastalığı, primer hiperparatiroidizm, osteomalazi ve raşitizm gibi hastalıklardaki osteoblastik aktiviteyi değerlendirmek için ölçülür [103, 104]. Osteoblastik aktivitedeki değişimin daha az olduğu osteoporoz için selektif olarak kemik izoenzim formunun ölçümü bu testin yararını arttırır. Postmenopozal kadınlarda yüksek serum kemik spesifik alkalen fosfataz değerlerinin kırık riski ve kemik kaybını öngördüğü gösterilmiştir [105].

Osteokalsin

Osteokalsin, karboksiglutamik asit içeren, iskelet dokusuna daha spesifik olan birkaç proteinden biridir. Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsinin fraksiyonu dolaşıma salınır. Serum osteokalsin düzeyleri çocukluk ve puberte döneminde iskelet

büyüme hızıyla koreledir ve kemikte turnoverın hızlandığı durumlarda artmış olarak tespit edilir [103]. Artmış kırık riski ile ilişkili olan *undercarboxylated* osteokalsin (uOC), osteokalsinin iki major formundan biridir ve vitamin K, vitamin D eksikliği olan hastalar ile yaşlılarda saptanır [104].

Prokollajen peptidler

Prokollajenin uzantısı N-terminal ve C-terminal peptidler, kollajen oluşumu sırasında ayrılır ve dolaşıma salınırlar. Onların ölçümü büyük kısmı kemikten elde edilen, vücuttaki total kollajen sentezinin indeksidir. Prokollajen peptid seviyeleri kemik formasyonu ölçümü ile koreledir [106]. N-terminal prokollajen peptidin yüksek seviyeleri kemik kaybı ve kırık riskini öngörebilir [107].

Kemik rezorbsiyon belirteçleri

Kalsiyum

Açlık üriner kalsiyum atılımının ölçümü uygundur fakat geniş varyasyon gösterir. İntestinal emilimin, kemik rezorbsiyonunun, mineralizasyonunun ve kalsiyumun renal tübüler taşınmasının net sonuçlarını yansıtır. Bazı osteolitik kemik metastazlarında olduğu gibi artmış üriner kalsiyum, formasyonda değişiklik olmadan osteoklastik aktivitede belirgin bir artış olduğunda meydana gelir.

Hidroksiprolin

Kollajen degradasyonu hidroksiprolini, serbest ve peptid bağlı formlarda dolaşıma bırakır. Üriner hidroksiprolin atılımı kemik rezorbsiyonun ölçümü olarak kullanılmaktadır çünkü kollajen yıkımına en büyük katkıyı kemik rezorbsiyonu yapar. Bunula birlikte salınan hidroksiprolinin %80 ile %90'ı metabolize olur ve diyetle alınan kollajenden hidroksiprolin de idrarla atılır.

Kollajen çapraz bağlar

Hidroksiprolinin aksine kollajeni ekstraselüler matrikste stabilize eden pridinyum ve deoksipridinyum çapraz bağları metabolize olmaz fakat idrarla serbest veya peptid bağlı formda atılır. Deri ve diğer dokularda da bulunun deoksipridinyum çapraz bağları büyük ölçüde iskelet dokudan elde edilir ve bu nedenle pridinyumdan kemik rezorbsiyonunun daha sensitif göstergesidirler. Serbest pridinyum, deoksipridinyum ve rezorbsiyon sırasında dolaşıma salınan C-terminal telopeptid (CTX) ve N-terminal telopeptid (NTX) gibi bu çapraz bağları içeren peptidler için immun analizler geliştirilmiştir. Hassasiyeti arttıracak olan bu analizler serum ve idrarda gerçekleştirilebilir [108]. Ölçümler kemik *turnover*'ı ve rezorbsiyonu etkileyen ajanların yanıtındaki değişiklik ile koreledir.

2.3. Osteoporoz Tanımı ve Risk Faktörleri

Osteoporoz en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz kemik kütlesinde azalma, kemik dokusunda ve yapısında bozulma bunların sonucunda kemik kırılganlığında ve kırık riskinde artış ile karakterizedir. Osteoporoz minimal travmaya bağlı veya travma olmadan oluşabilen kırıklarla komplike olana kadar asemptomatiktir. Osteoporoza bağlı kırık riski artışı birçok faktör ile ilişkili bulunmuştur [Tablo-2]. Herhangi bir kemik mineral yoğunluğundaki kırık riski, yaş ilerledikçe belirgin artar ve diğer faktörlerin sayısından etkilenebilir [109].

Osteoporoz kırık oluşmadan önlebilir, teşhis ve tedavi edilebilir. Hatta kırık oluştuktan sonra bile daha sonra oluşabilecek kırıkların riskini azaltan efektif tedaviler mevcuttur. Günümüzde beklenen yaşam süresinin artması, fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle osteoporoz sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) datalarına göre *National Osteoporosis Foundation* (NOF) 9,9 milyondan fazla osteoporozlu ve buna ek olarak 43,1 milyon düşük kemik dansiteli insan olduğu tahmin edilmektedir [110].

Tablo 2. Osteoporoz ve kırık oluşumuna neden olan veya katkıda bulunan faktörler, hastalıklar, ilaçlar [111]

Yaşam tarzı etkileri		
Alkol kullanımı	Aşırı zayıflık	Vitamin A fazlalığı
Sık düşme	Aşırı tuz tüketimi	İmmobilizasyon
Yetersiz fiziksel aktivite	Yetersiz kalsiyum alımı	Sigara kullanımı
Vitamin D eksikliği		
Genetik hastalıklar		
Kistik Fibroz	Ehler Danlos	Gaucher hastalığı
Glikojen depo hastalıkları	Hemokromatoz	Homosistinüri
Hipofosfatazya	Marfan sendromu	Menkes sendromu
Osteogenezis imperfekta	Ailede kalça kırığı öyküsü	Porfiria
Riley-Day sendromu		
Hipogonadal durumlar		
Androjen duyarsızlığı	Aneroksiya nervoza	Atletik amenore
Hiperprolaktinemi	Panhipopituitarizm	Erken menopoz (<40 yaş)
Turner ve Klinefelter sendromu		
Endokrin Hastalıkları		
Obezite	Cushing sendromu	Diabetes mellitus (tip1 ve 2)
Hiperparatiroidi	Tirotoksikoz	
Gastrointestinal hastalıklar		
Çölyak hastalığı	Gastrik bypass	Gastrointestinal operasyon
Enflamatuar barsak hastalığı	Malabsorbsiyon	Pankreatit hastalığı
Primer biliyer siroz		
Hematolojik hastalıklar		
Hemofili, Talasemi	Lösemi ve Lenfoma	Monoklonal gamapatiler
Multipl miyelom	Orak hücreli anemi	Sistemik mastositoz
Romotolojik ve Otoimmün hastalıklar		
Ankilozan spondilit	Diğer romatizmal ve otoimmün hastalıklar	
Romatoid artirit	Sistemik lupus	
Nörolojik ve Kas-İskelet hastalıkları		
Epilepsi	Multipl skleroz	Kas distrofisi
Parkinson hastalığı	Spinal kord yaralanması	Stroke
Diğer durumlar ve hastalıklar		
AIDS/HIV	Amiloidoz	Kronik metabolik asidoz
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Konjestif kalp yetmezliği	Depresyon
Son dönem böbrek yetmezliği	Hiperkalsiüri	İdiyopatik skolyoz
Post-transplant kemik hastalığı	Sarkoidoz	Kilo kaybı
İlaçlar		
Alüminyum (anti-asit)	Antikoagülanlar (heparin)	Antikonvulzanlar
Aromataz inhibitörleri	Barbitüratlar	Kemoterapi ilaçları
Depo-medroksiprogesteron (premenopozal kontrasepsiyon)	Glukokortikoidler (≥5 mg/gün prednisone ≥3 ay)	GnRH agonistleri
Lityum, Siklosporin, Takrolimus	Metotreksat	Parenteral nutrisyon
Tamoxifen (premenopozal kullanım)	Proton pompa inhibitörü	Tiroid hormonu
Selektif serotonin reuptake inhibitörü		Tiyazolidinedionlar

Beyaz ırktaki yaklaşık her beş erkekten ve her iki kadından birinin osteoporoza bağlı kırıkla hayatlarının bir noktasında karşılaşmaları muhtemeldir [111]. En yaygın kırıklar vertebrada, proksimal femur kalçada ve önkol uç kısmı bilekte görülür. Kalça, vertebra ve bilekteki osteoporotik kırık riski 50 yaş ve üzeri kadınlarda %40, erkeklerde %13 olarak tespit edilmiştir [112]. Kırıklar tamamen iyileşebilir, kronik ağrı ile devam edebilir, sekel bırakabilir ya da ölümle sonuçlanabilir [113]. Kalça kırıkları bir yılda %8 ile 36 arası mortalite riskinde artış ile bağlantılıdır ve yeni kırık oluşum riskini 2,5 kat arttırır [114]. Mortalite erkeklerde kadınlara göre daha fazladır.

Vertebranın kompresyon fraktürleri minimal bir travma veya spontan olarak oluşur. Vertebra kollaps olmadan önce trabeküler yapı yaygın kayıp gösterebilir. Vertebral kırıklar en sık 6. torakal vertebra ve lomber vertebralarda görülür. Vertebral kırık, sonradan oluşabilecek vertebral kırık riskini 5 kat, diğer bölgelerdeki kırık riskini 2-3 kat arası arttırır [111]. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte, kifoz ve boy kaybının olması en önemli belirtileridir. Bazen akut veya kronik ağrı eşlik edebilir. Vertebral fraktüre bağlı oluşan postür bozukluğu pulmoner organlarda ve abdominal organlarda sıkışmaya neden olabilir. Nadiren spinal kök basısına bağlı nörolojik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir.

2.3.1. Osteoporoz tanısı

Ayrıntılı bir öykü ve detaylı fizik muayenenin kemik ölçümü ile birlikte değerlendirilmesi, vertebral fraktürleri teşhis etmek için vertebral görüntüleme ve uygun hastalarda 10 yıllık tahmini kırık olasılığı hesaplaması, kırık riskini belirlemek için önerilir. Düşük kemik mineral dansitesi temel alınarak osteoporoz tanısı konmadan önce kırık riskini arttırabilecek sekonder nedenler açısından hastalar sorgulanmalı ve ilgili biyokimyasal tetkikler yapılmalıdır. Kırık oluşmadan osteoporoz tanısı için kemik mineral yoğunluğu ölçümü; ≥65 yaş üstü kadınlar ve ≥70 yaş üstü erkeklere, postmenopozal dönemdeki kadınlara ve 50-69 yaş arası erkeklere risk faktör profiline göre, yetişkin dönemde kırığı olan postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklere, osteoporoz tanı ve derecesini belirlemek amaçlı yapılmalıdır [115]. Elli yaş

altı kadın ve erkeklere hipogonadizm veya erken menopoz, frajilite kırığı varlığı, en az 3 ay ≥5 mg/gün prednison veya eş değeri steroid kullanımı, sigara kullanımı, artmış alkol tüketimi, düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m^2) veya majör kilo kaybı, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı, sekonder osteoporoz varlığı durumlarında kemik dansitometresi (*Dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA) yapılması önerilir.

Osteoporoz tanısında DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), periferal DEXA (p-DEXA), tek enerjili X-ışını absorbsiyometrisi (SXA), ultrason kullanılmaktadır [116]. En sık kullanılan yöntem olan kemik dansitometresi ölçümünde hem süre kısadır hem de radyasyon dozu minimaldir. DEXA ile lomber vertebra, proksimal femur, distal radius ve tüm vücutta taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu *bone mineral density* (BMD) (g/cm^2) ölçülmektedir. Fakat DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken BMD değil, T ve Z skorları kullanılır. T skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkin ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma (SD) altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Z skoru ise hastanın kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki erişkin ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırmasına göre postmenopozal kadınlarda; T skoru ≥ -1 SD normal, T skoru -1 SD ile – 2,5 SD arasında osteopeni, T skoru ≤ -2,5 SD osteoporoz ve T skoru ≤ -2,5 SD ve frajil kırığının bulunması ciddi osteoporoz olarak tanımlanır [117]. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Buna göre Z skoru -2,0 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2,0'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" olarak tanımlanır [118].

2.4. Prolaktinoma ve kemik metabolizması ilişkisi

Seks steroidlerinin azalmasıyla bağlantılı hiperprolaktinemiye sekonder kemik kaybı oluşur [5]. Serum prolaktin değeri >100 ng/ml (4,35 nmol/L) olan premenopozal kadınların tedavi edilmediğinde kemik kaybı ve osteoporoz neden olabilen düşük östradiol (E2) düzeyleri, menstrüel siklus bozukları ile ilişkili olması muhtemeldir. Hiperprolaktinemiye sekonder amenoresi olan kadınlar normal menstrüel sikluslu hiperprolaktinemili veya sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında önkol ve vertebrada daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptirler [119, 120]. Menstrüel siklusta tedavi ile düzelme kemik mineral yoğunluğunda artışla sonuçlanır ancak kemik mineral yoğunluğu tamamen normale dönmeyebilir [119, 120]. Prolaktinomalı yetişkinlerle karşılaştırıldığında adelösanlar tanı anında daha düşük kemik dansitesine sahiptirler ve 2 yıllık dopamin agonisti ile tedavi sonrası daha az iyileşme olur [121]. Hiperprolaktinoma erkeklerde de hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır. Hipogonadizm hiperprolaktinemili erkeklerde osteoporoz ve osteopeniye neden olabilir. Prolaktinoma tanılı yirmi erkekle yapılan bir çalışmada 16 erkekte omurgada, 6 erkekte kalçada osteopeni saptanmıştır [122].

Prolaktin sekrete eden hipofiz adenomu olan kadınlarda vertebral fraktür prevelans yüksekliği saptanmıştır [123]. Hiperprolaktineminin gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkisi yanında prolaktinin kemik *remodelling* sürecine direkt etkisinin kanıtı vardır [124]. Prolaktin osteoblast proliferasyonunu azaltır, kemik mineralizasyonunu bozar ve artmış kemik rezorbsiyonuna neden olan RANKL/ *osteoprotegerin* ekspresyonunu arttırır [125, 126]. İlginç olarak prolaktinoma tanılı postmenopozal kadınlar ile normal prolaktin değerine sahip postmenopozal kadınlar karşılaştırıldığında prolaktinomalı kadınlarda vertebral fraktür insidansı daha yüksektir. Bu durum hiperprolaktineminin kemiğe olan etkikisinin gonadal fonksiyonlardan bağımsız olabileceğini doğrular [124]. Prolaktinomalı hastalarda vertebral fraktür riski kemik mineral yoğunluğu ile bağlantılıdır. Diğer sekonder osteoporoz tiplerinde olduğu gibi fraktür prevelansı T skoru değerlerine göre beklenenden daha fazla olabilir. Prolaktinoma tanılı 32 erkek hastanın alındığı bir

çalışmada artmış vertebral fraktür insidansı tespit edilmiş ve vertebral fraktür ile testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [127]. Vertebral fraktür insidansı kabergolin ile tedavi edilen hastalarda daha düşüktür. Bundan dolayı hiperprolaktineminin medikal tedavisi düşük kemik mineral yoğunluğu ve veya vertebral fraktürü olan hastalarda düşünülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Araştırma projesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu (Protokol No: 09.2014.0281) tarafından onaylandıktan sonra Marmara Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütüldü. Protokole uygun olan gönüllüler yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışma için maddi kaynak Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden alınan ödenek ile sağlandı. (SAG-C-TUP-130515-0159)

Çalışmaya kriterlere uyan 55 sağlıklı, 53 prolaktinoma tanılı olmak üzere toplam 108 birey dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- En az 6 aydır prolaktinoma tanısı ile takip edilen, 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar
- Kontrol grubu için prolaktin değeri <20 ng/ml olan, 18-65 yaş arası bireyler

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Bilinen kronik inflamatuar hastalığı olan
- Kemik metabolizmasını olumsuz etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar
- Gebeler
- Emzirme dönemindeki kadın hastalar
- Çalışmaya katılmak istemeyenler

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri kaydedildi. Boy, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Çalışmadaki tüm bireyler prolaktinomada görülen bulgular galaktore, hirsutizm, adet düzensizliği, cinsel isteksizlik açısından sorgulandı. Prolaktinoma tanılı hastalar aldıkları medikal tedaviler, tedavi süreleri, cerrahi tedavi alıp almadığına ilişkin sorgulandı. Çekilen hipofiz MR görüntü sonuçları ve MR çekim tarihindeki prolaktin değerleri kaydedildi. Prolaktinoma tanılı hastalara kemik metabolizmasını değerlendirmek için endikasyon dahilinde olan kemik mineral yoğunluğu ölçümü DEXA ile yapıldı. Kontrol grubundaki bireyler ise başka nedenlerle kemik dansitometresi çekilmiş hastalar arasından seçildi. Kırık riski değerlendirmesi için 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) risk skoru hesaplandı. Tüm bireylere 2 yönlü torako lomber vertebral grafi çekilerek vertebral fraktür açısından değerlendirme yapıldı.

Prolaktinoma tanılı hastaların rutin dosyalarından ön hipofiz hormonları kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum TSH, FSH, LH, E2, total testosteron, ACTH, kortizol ve IGF-1 düzeyi, lipid profili (trigliserid, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), total kolesterol), serum aspartat aminotransferaz (AST, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, SGPT) düzeyi, serum kreatinin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyi, HbA_{1C} ölçümleri son 1 yıl içinde yapılmış olan verilerden kaydedildi.

Kontrol ve prolaktinoma grubundaki tüm bireylerin karotis intima-media kalınlığını (CIMT) karşılaştırmak amaçlanarak, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazı ile katılımcıların hem sağ hem de sol karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü.

Tüm bireylerden 8 saatlik açlık periyodundan sonra sabah erken saatte ön koldan venöz kan örneği aşağıda belirtilen serum parametrelerini ölçmek için alındı. Prolaktinomalı hastalar ve kontrol grubundaki bireylerin insülin direncini hesaplamak amaçlı 75 gr glukoz ile oral yükleme sonrası 1.saat ve 2.saat glukoz ve insülin

ölçümleri için venöz kan örneği alındı. Tüm kan örneklerinden ayrılan serumlar -80C'de saklandı. Biyokimyasal ölçümler toplu olarak yapıldı.

3.3. Değerlendirilen Parametreler

3.3.1. Biyokimyasal tetkikler

Serum Prolaktin ölçümü: Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi *electrochemiluminescence assay* (ECLIA) ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışıldı (*Roche*, Almanya). Serum prolaktin düzeyi 8,55-109 ng/ml konsantrasyonları için gün içi tekrarlanabilirlik kat sayıları %0,8-%1,1 dir. Çalışmalar arası hassasiyet kat sayıları 13,5-210 ng/ml için %1,8-%1,6 arasında değişmiştir. Prolaktin değeri ölçüm aralığı 1.00-10000 µIU/ml veya 0.0470-470 ng/ml (alt ölçüm sınırı ve ana eğrinin (master) maksimumu ile tanımlanmıştır) olarak saptanmıştır.

Serum kalsiyum düzeyleri: Serum örneklerinden *Photometric colour test* ile kantitatif yöntemle (*Beckman Coulter, United States of America*) analizatörlerde çalışılmıştır. Üretici firma tarafından sunulan verilerde 1,61-4,19 mmol/L konsantrasyonları için çalışma içi değişkenlik katsayıları %0,57-%0,48'dir ve çalışmalar arası değişkenlik katsayıları ise %0,95-%0,94 arasında değişmiştir. Ölçüm aralığı 4-20 mg/dl olarak bildirilmiştir.

Serum inorganik fosfor düzeyleri: Serum örneklerinden *Photometric UV test* ile kantitatif yöntemle (*Beckman Coulter, United States of America*) analizatörlerde çalışılmıştır. Üretici firma tarafından sunulan verilerde 0,96-3,36 mmol/L konsantrasyonları için çalışma içi değişkenlik katsayıları %1,03-%0,61'dir ve çalışmalar arası değişkenlik katsayıları ise %1,55-%1,23 arasında değişmiştir. Ölçüm aralığı 1-20 mg/dl olarak bildirilmiştir.

İntakt paratiroid hormon (İPTH): Serum örneklerinden *Access Intact* PTH testi, *Access Immunoassay* sistemleri kullanılarak kantitatif tayin için kemilüminesans analizi ile çalışılmıştır (*Beckman Coulter, United States of America*). Üretici firma tarafından sunulan verilerde 12,1-1439 pg/ml konsantrasyonları için çalışma içi değişkenlik katsayıları %2,6-%2,2'dir ve çalışmalar arası değişkenlik katsayıları ise %5,8-%2,8 arasında değişmiştir. Referans aralığı 12-88 pg/ml olarak bildirilmiştir.

Plazma 25(OH)D düzeyi: Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde çalışıldı (*Roche*, Almanya). Plazma 25(OH)D düzeyi 8,35-69,6 ng/ml konsantrasyonları için gün içi tekrarlanabilirlik kat sayıları %6,8-%2,2'dir. Çalışmalar arası hassasiyet kat sayıları 8,5-69,6 ng/ml için %13,1-%3,4 arasında değişmiştir. Plazma 25(OH)D düzeyi ölçüm aralığı 7,50-175 nmol/L veya 3,00-70,0 ng/ml (alt ölçüm sınırı ve ana eğrinin (master) maksimumu ile tanımlanmıştır) olarak saptanmıştır.

Serum Osteokalsin ölçümü: Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile *Modular Analytics E170* immünolojik test otoanalizörlerinde çalışıldı (*Roche,* Almanya). Serum Osteokalsin düzeyi 6,01-169 ng/ml konsantrasyonları için gün içi tekrarlanabilirlik kat sayıları %3,1-%3,3 dür. Çalışmalar arası hassasiyet kat sayıları 6,11-160 ng/ml için %2,0-%2,3 arasında değişmiştir. Osteokalsin ölçüm aralığı 0.500-300 ng/ml (alt ölçüm sınırı ve ana eğrinin (master) maksimumu ile tanımlanmıştır) olarak saptanmıştır. Alt saptama sınırının altındaki değerler <0.500 ng/mL olarak bildirilir.

Serum C-telopeptid (CTX) ölçümü: Serum örneklerinden elektrokemilüminesans immünolojik testi ECLIA ile *Modular Analytics E170* immünolojik test otoanalizörlerinde çalışıldı (*Roche,* Almanya). Serum C-telopeptid 0,058-4,64 ng/ml konsantrasyonları için gün içi tekrarlanabilirlik kat sayıları %4,7-%2,0 dir, çalışmalar arası hassasiyet kat sayıları ise %5,7-%2,4 arasında değişmiştir. C-telopeptid ölçüm aralığı 0.010-6.00 ng/ml yada 10-6000 pg/ml (alt ölçüm sınırı ve ana eğrinin (master) maksimumu ile tanımlanmıştır) olarak saptanmıştır. Alt saptama sınırının altındaki değerler <0.010 ng/mL olarak bildirilir.

3.3.2. Kemik dansitometresi ölçümü

Çalışmaya alınan tüm bireylere kemik metabolizmasını değerlendirmek için kemik mineral yoğunluğu ölçümü kemik dansitometresi, DEXA ile yapıldı. Bu ölçüm için *General Electric (GE) Healthcare* marka *Lunar Prodigy Primo PR + 350514* kemik dansitometresi cihazı kullanıldı. Ölçüm bölgesi olarak lomber vertebralar (L1-L4), femur boynu, trokanter alanı, wards alanı değerlendirildi. Kemik mineral yoğunlukları gr/cm² olarak, toplum bazlı verilere göre hesaplanan T-skoru ile Z-skorları kaydedildi. [Şekil-2]

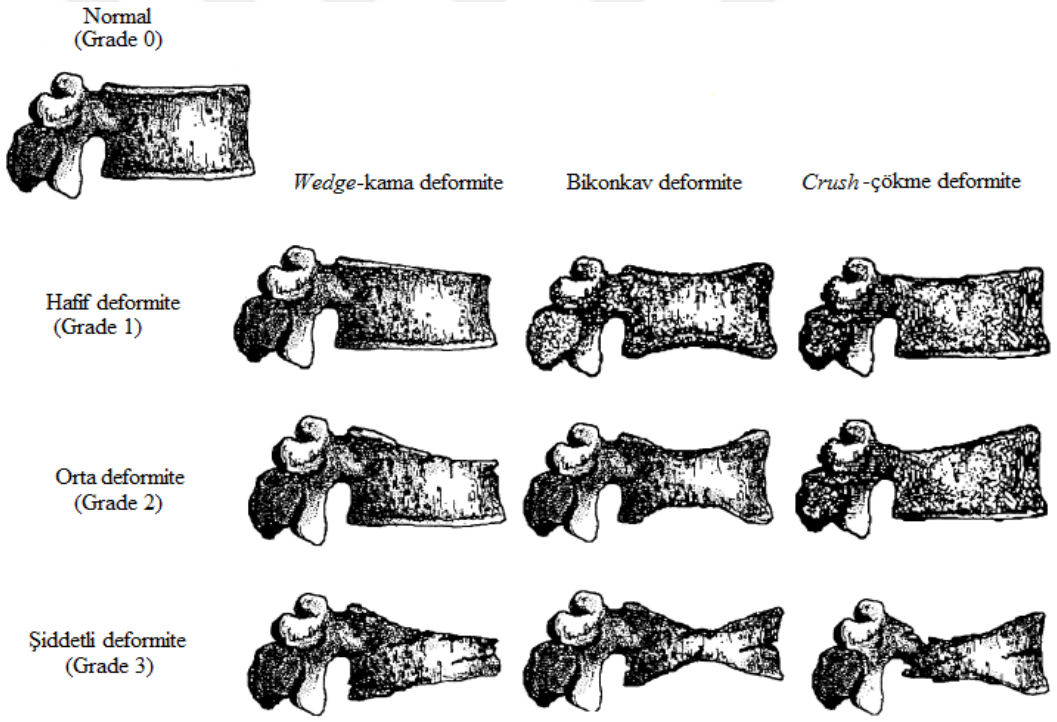
Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırmasına göre postmenapozal kadınlarda; T skoru ≥ -1 SD normal, T skoru -1 SD ile – 2,5 SD arasında osteopeni, T skoru ≤ -2,5 SD osteoporoz ve T skoru ≤ -2,5 SD ve frajil kırığının bulunması ciddi osteoporoz olarak tanımlanır [117]. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Buna göre Z skoru -2,0 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2,0'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" olarak tanımlanır [118].



Şekil 2. Kemik dansitometresi cihazı

3.3.3. Vertebral grafi ile kırık değerlendirmesi

Prolaktinoma tanılı hastaların tümüne semptom varlığına bakılmaksızın torako lomber iki yönlü vertebral grafi çekildi. Kontrol grubunda ise bel ağrısı, sırtta ağrı benzeri şikayetleri olan bireylere torako lomber iki yönlü vertebral grafi çekildi. Vertebral fraktürler semikantitatif görsel metoda göre sınıflandırıldı [128] [Şekil-3]. Vertebral fraktür şiddeti grafilerdeki yükseklik azalmasına göre; %20-25 azalma grade 1, %25-40 azalma grade 2, %40'dan fazla yükseklikte azalma ise grade 3 olarak kabul edilir [129].



Şekil 3. Vertebra deformitelerinin semikantitatif görsel sınıflandırması [128].



Şekil 4. Çalışmaya alınan hastalarda vertebral kırık tespit edilen grafi örneği



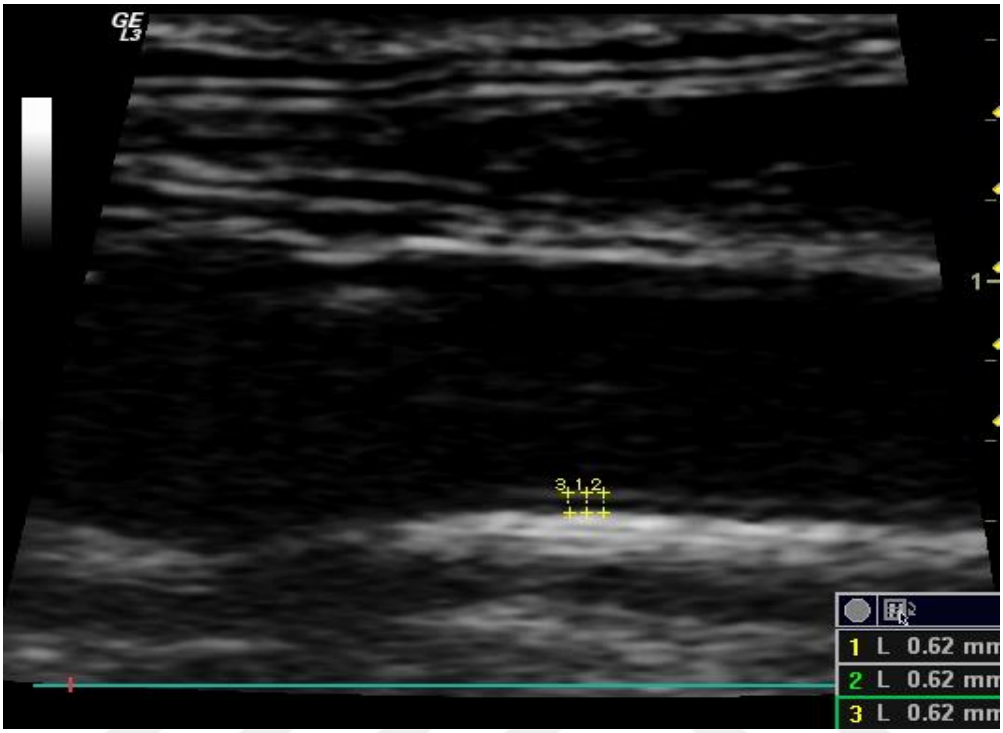
Şekil 5. Normal grafi

3.3.4. Karotis intima- media kalınlığı ölçümü

Katılımcıların karotis intima-media kalınlığı ölçümü GE Logic 3 Expert Doppler Ultrason (USG) yardımıyla yapıldı. Ölçümde standardizasyonu sağlamak amacıyla *Mannheim* Karotis intima-media kalınlığı hesaplanması üzerine 2011 yılında revize edilmiş olan kılavuz temel alındı [130]. Katılımcılara yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazı ile kişilerin hem sağ hem de sol karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü.

Longitudinal kesitle *A.carotis communis* (CCA), Karotis bifurkasyonu ve *A.carotis interna* (ICA) ve *externa* (ECA)'nın birlikte olduğu görüntü elde edildi. CCA'nın bitiş yerinin 1 cm proksimalinde intima-media tabakasının çift çizgi paterni oluşturduğu görüntü ultrasonografi ile net bir şekilde tespit edildi ve USG probuna

uzak olan damar duvarından 5-8 ölçüm yapıldı ve en yüksek 3 değerin ortalaması alındı [Şekil-6].



Şekil 6. Karotid arter longitudinal kesitinde intima media kalınlık ölçümü

3.3.5. FRAX skoru ile kırık riski belirlenmesi

FRAX aracı Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalardaki kırık riskini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinik risk faktörleriyle ilişkili kırık riski ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modellerini temel alır. FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı).

Çalışmaya katılan bireylerde FRAX skoru hesaplamak için geçirilmiş kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, sigara/alkol kullanım öyküsü, romatoid artrit öyküsü, steroid kullanım öyküsü, sekonder osteoporoz öyküsü sorgulandı. Yaş, boy,

kilo ve femur boynu ölçümleri kullanılarak FRAX skoru hesaplandı [Şekil-7]. Prolaktinomalı tüm hastalarda sekonder osteoporoz pozitif olarak kabul edildi.



Şekil 7. FRAX hesaplama aracı

3.3.6. İstatiksel değerlendirme

İstatiksel analizler için *graphpad instat* programı kullanıldı. Grup karşılaştırmalarında uygunluğa göre *unpaired t-test*, *mann-whitney test* ve *fisher's exact test* kullanıldı. Korelasyon değerlendirilmesi için ise *spearman rank* testleri kullanıldı. Çoklu korelasyonlar için multipl regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak gösterildi. Güven aralığı %95 ve anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya katılan bireyler 2014-2015 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na yeni başvuran veya prolaktinoma tanısıyla takip edilen hasta grubundan seçildi. Toplam olarak kriterlere uyan 108 (K/E: 82/26) kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan kişilerin 55 (K/E: 43/12)'i sağlıklı kontrol, 53 (K/E:39/14)'ü prolaktinoma tanılı hastaydı.

Tablo 3. Katılımcıların demografik verileri

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı Kontrol (n:55)	p
Yaş (yıl)	41,5±8,7	38,8±10	0,20
Cinsiyet (K/E)	39/14	43/12	0,65
Hastalık süresi (yıl)	5,5±3,8	-	
Tip 2 Diyabet (+/-)	3/50	3/52	1,00
Hipertansiyon (+/-)	2/51	4/51	0,67
Hiperlipidemi (+/-)	7/46	5/50	0,55
Hipotiroidi (+/-)	9/44	0/55	0,001
Sekonder hipotiroidi (+/-)	7/46	0/55	0,005
Sekonder adrenal yetmezlik (+/-)	6/47	0/55	0,01
Sekonder hipogonadizm (+/-)	12/41	0/55	0,0001
D vitamin eksikliği (+/-)	52/1	55/0	0,49
Menopoz (+/-)	4/35	7/36	0,52

K: Kadın, E: Erkek

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı 38,8±10, prolaktinoma tanılı hastaların ortalama yaşı 41,5±8,7'idi. Prolaktinoma tanılı hastaların ortalama hastalık süresi 5,5±3,8 yıl idi.

Sağlıklı kontrollerin %5'inde tip 2 diabetes mellitus (T2DM) , %7'sinde hipertansiyon, %9'unda hiperlipidemi mevcuttu. Sağlıklı kontrollerdeki kadınların %16'i menopoz dönemindeydi.

Prolaktinoma tanılı hastaların %5'inde T2DM, %3'ünde hipertansiyon, %13'ünde hiperlipidemi, %16'sında hipotiroidi, %13'ünde sekonder hipotiroidi, %11'inde sekonder adrenal yetmezlik ve %22'sinde sekonder hipogonadizm mevcuttu. Prolaktinomalı kadın hastaların %10'unu menopoz dönemindeydi.

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo-3'de özetlenmiştir.

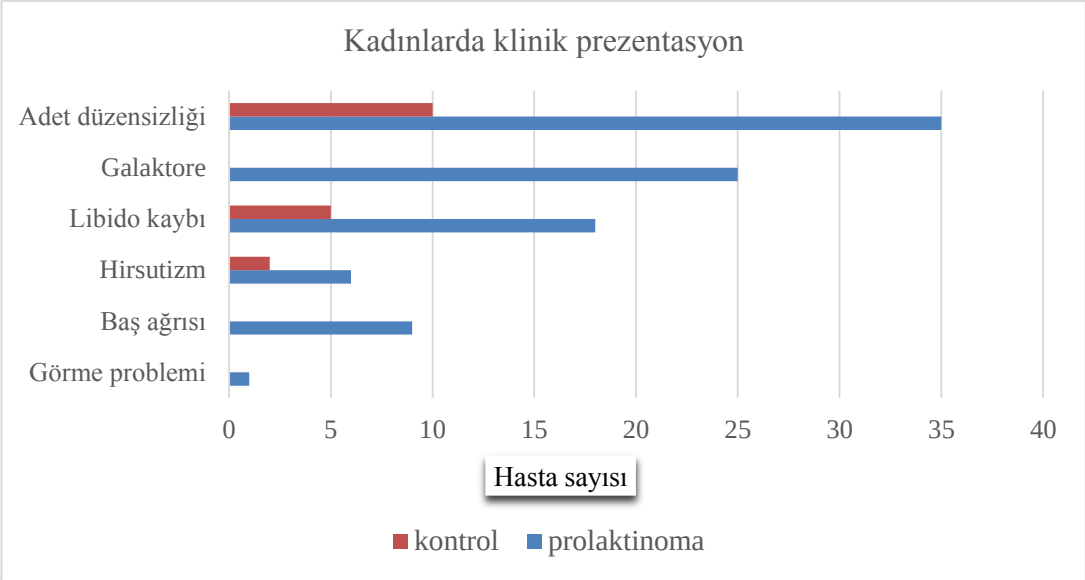
Klinik özellikleri

Prolaktinomalı hastalar ilk tanı anındaki şikayetleri açısından sorgulandı. Prolaktinoma tanılı kadınların %89'unda adet düzensizliği, %64'ünde galaktore, %15'inde hirsutizm, %46'sında libido kaybı, %23'ünde baş ağrısı, %2'sinde görme alanı ile ilgili şikayetleri mevcut olduğu tespit edildi. Prolaktinomalı erkek hastaların ise %78'inde libido kaybı, %50'sinde baş ağrısı, %7'sinde galaktore, %21'inde görme alanı ile ilgili şikayetleri olduğu tespit edildi.

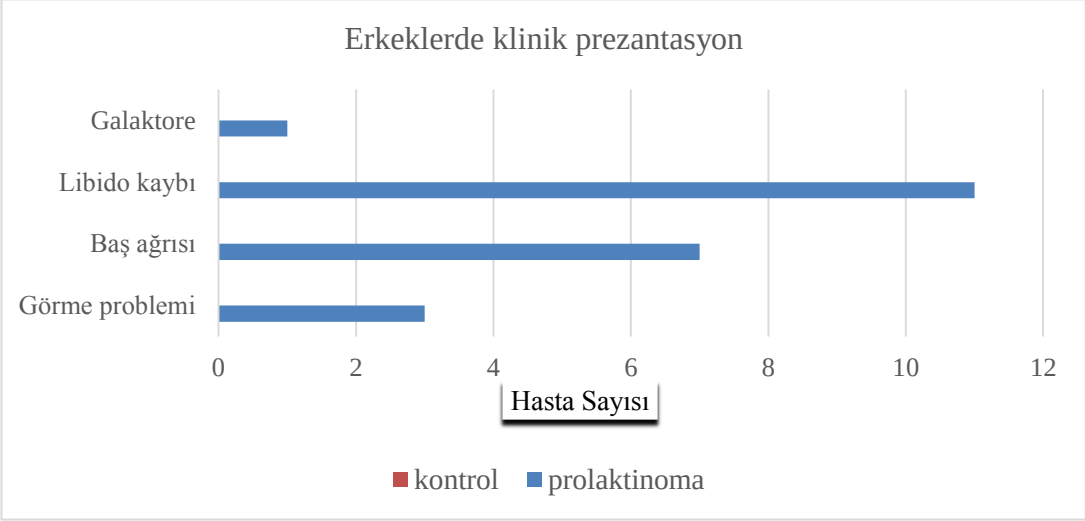
Hastaların klinik özellikleri şekil-8 ve 9'da özetlenmiştir.

Prolaktinomalı hastaların %39'unda tanı anında makroadenom mevcuttu ve bu hastaların %52'sine hipofiz cerrahisi yapıldığı tespit edildi. Hipofiz cerrahisi uygulanan on bir hastadan altısına cerrahi sonrası nüks veya rezidü adenom nedeniyle *gama knife* tedavisi uygulandığı gözlendi.

Prolaktinoma tanılı hastalar almakta oldukları medikal tedaviler açısından sorgulandı. Hastaların %71'i çalışmayı alındığı sırada antiprolaktin tedavi almakta olup; bunların %64'ü kabergolin, % 7'si bromokriptin ile tedavi görmekteydi. Kontrol grubunda 43, prolaktinoma grubunda 44 kişi olmak üzere her iki grupta da vitamin D eksikliği nedeniyle 25(OH)D replasmanı alanlar mevcuttu.



Şekil 8. Kadın hastalarda klinik prezentasyon



Şekil 9. Erkek hastalarda klinik prezentasyon

Vücut kitle indeksi ve kan basıncı verileri analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri yapıldı. Boy, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, SKB, DKB ölçüm sonuçları her iki grupta benzer saptandı.

Boy, kilo, bel çevresi, SKB, DKB, VKI verileri tablo -4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Prolaktinoma ve kontrol grubunun VKI ve kan basıncı değerleri

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı kontrol (n:55)	p
Boy (cm)	163,4±8,7	163,4±7,5	0,88
Kilo (kg)	77,1±17,8	79,6±15,1	0,17
VKI	28,7±5,1	29,9±6,6	0,42
Bel çevresi (cm)	95,3±14,7	98,1±13,9	0,50
SKB (mmhg)	112,8±18,2	115,1±16,6	0,33
DKB (mmhg)	67,7±11,6	70±13,5	0,41

Serum ön hipofiz hormonu düzeyleri analizi

Tablo 5. Serum ön hipofiz hormonu düzeyleri analizi

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı Kontrol (n:55)	p
Prolaktin (ng/ml)	54,4±104,6	9,7±5,4	**0,0006**
TSH (uIU/ml)	2,01±1,5	2,2±1,8	0,63
FSH (uIU/ml)	9,5±14,4	14,2±21,5	0,33
LH (uIU/ml)	7,6±9,4	10,6±10,3	**0,007**
E2 (pg/ml)*	118,2±94,2	115±86,7	0,91
Total testosteron (ng/ml)**	3,07±3,15	3,2±0,71	0,15
ACTH (pg/ml)	20,5±16,2	18,1±10,6	0,73
Kortizol (ug/dl)	9,2±4,6	9,9±3,7	0,26
IGF-1 (ng/ml)	162,4±68,4	182,7±67,3	0,11

*kadınlardaki östradiol düzeyi **erkeklerdeki total testosteron düzeyi

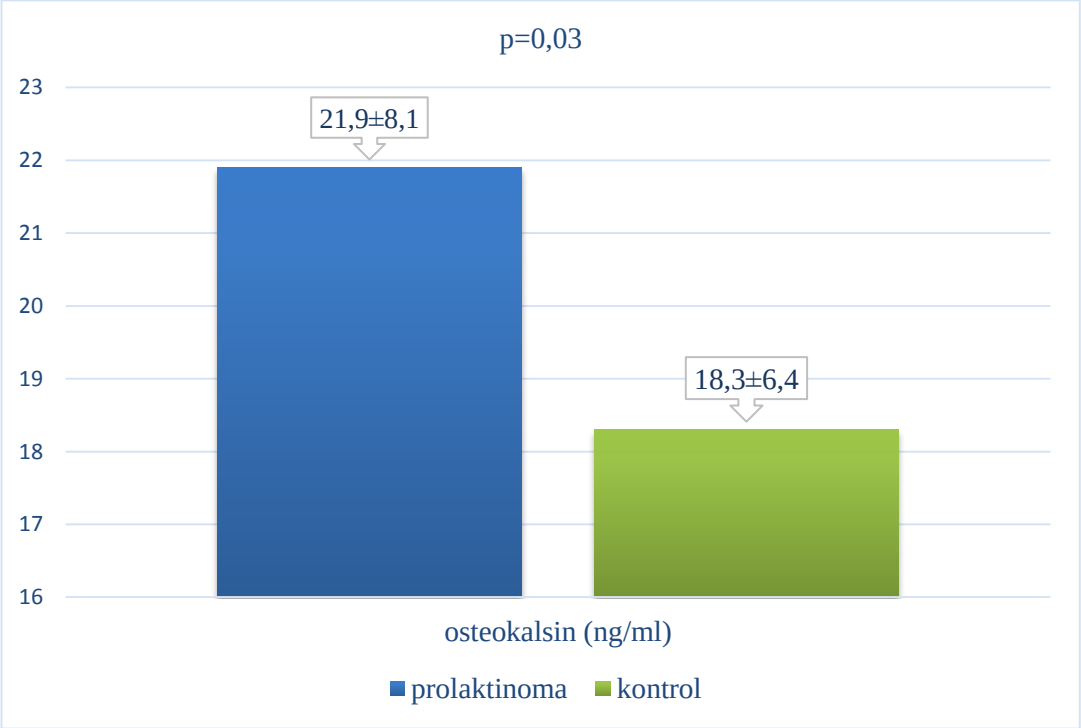
Serum TSH, FSH, ACTH ve IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında prolaktinomalı grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum prolaktin düzeyi prolaktinomalı hastalarda anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,0006). Prolaktinoma ve kontrol grubundaki kadınlar arasında serum östradiol düzeyi açısından anlamlı fark yoktu. Prolaktinoma ve kontrol grubundaki erkeklerin serum total testosteron düzeyleri benzer saptandı. Ancak prolaktinoma tanılı 6 erkek hastanın serum total

testosteron düzeyi <2 ng/ml olarak tespit edildi. Serum LH düzeyi prolaktinomalı hastalarda anlamlı daha düşük tespit edildi (p=0,007),[Tablo-5].

Çalışma gruplarında bakılan serum kemik parametreleri

Prolaktinomalı hastalar ve kontrol grubu arasında serum 25(OH)D, PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmaya katılan bireylerin toplanan venöz kan örneklerinden CTX ve osteokalsin çalışıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum CTX ve ALP düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak serum osteokalsin düzeyi prolaktinomalı hastalarda anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,03),[Şekil-10].

Tablo 6'da çalışma gruplarında bakılan serum kemik parametreleri özetlenmiştir.



Şekil 10. Prolaktinoma ve kontrol grubunda serum osteokalsin düzeyi

Tablo 6. Serum kemik parametreleri düzeyi

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı kontrol (n:55)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,6±0,34	9,6±0,39	0,87
Fosfor (mg/dl)	3,2±0,43	3,15±0,48	0,15
Parathormon (pg/ml)	58,3±26,2	61,3±28,1	0,69
25(OH)D (ng/ml)	13,9±10,3	10,4±7,1	0,08
Osteokalsin (ng/ml)	21,9±8,1	18,3±6,4	**0,03**
C-telopeptid (ng/ml)	0,32±0,19	0,28±0,12	0,41
ALP (pg/ml)	70,4±23,3	71,4±21,8	0,78

Kemik dansitometresi ölçüm verileri

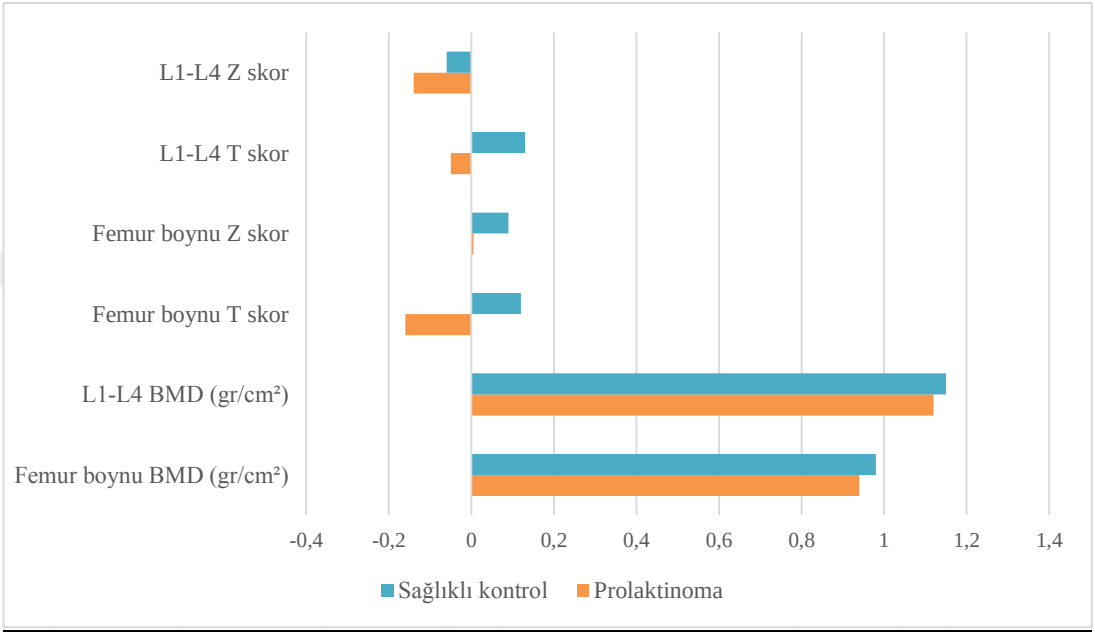
Prolaktinoma tanılı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kemik dansitometresi ölçüm verileri iki grupta benzer saptandı [Tablo-7], [Şekil-11].

Prolaktinoma tanılı premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde femur boynu Z skoru ve L1-4 Z skoru 3 hastada -2 SD'nun altında tespit edilirken kontrol grubunda L1-4 Z skoru 2 kişide -2 SD'nun altında saptandı. Femur boynu Z skoruna göre ise kontrol grubunda -2 SD'nun altında değer tespit edilmedi.

Tablo 7. Çalışma gruplarında kemik dansitometresi ölçümleri

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı kontrol (n:55)	p
Femur boynu BMD (gr/cm²)	0,94±0,12	0,98±0,14	0,19
Femur boynu T skor	-0,16±1,1	0,12±1,2	0,27
Femur boynu Z skor	0,005±0,9	0,09±1,05	0,86
L1-L4 BMD gr/cm²	1,12±0,19	1,15±0,14	0,97
L1-L4 T skor	-0,05±1,3	0,13±1,15	0,93
L1-L4 Z skor	-0,14±1,2	-0,06±1,1	0,76

Prolaktinomalı 50 yaş ve üstü erkekler ve postmenapozal kadınlarda femur boynu T skoru verilerine göre 1 hastada osteoporoz, L1-4 T skoru verilerine göre ise 4 hastada osteopeni ve 1 hastada osteoporoz tespit edildi. Kontrol grubunda femur boynu T skoruna göre 4 kişide osteopeni, L1-4 T skoru verilerine göre ise 3 hastada osteopeni saptandı. Kontrol grubunda osteoporoz tespit edilmedi.



Şekil 11. Kemik dansitometresi ölçümlerinin grafiği

FRAX risk skoru

Çalışmaya katılan 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda FRAX skoru hesaplandı. *Major osteoporotic* risk prolaktinomalı hastalarda 7,8±9,2 kontrol grubunda 4,4±1,07 olarak saptandı. FRAX skoru *major osteoporotic* kırık riski kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark gözlenmedi (p=0,73). *Hip fracture* riski prolaktinomalı hastalarda 2,8±5,7 kontrol grubunda 0,67±0,7 olarak saptandı. FRAX skoru *Hip fracture* riski kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark gözlenmedi (p=0,123).

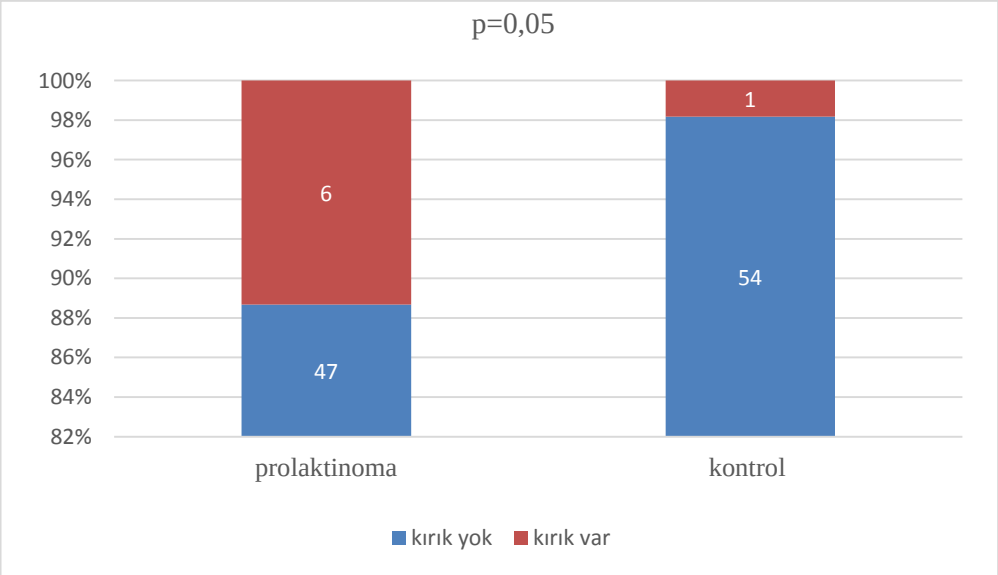
FRAX skoru *major osteoporotic* kırık riski prolaktinomalı hastaların 2 tanesinde %20'nin üzerinde, *Hip fracture* riski ise hastaların 5 tanesin %3'ün üzerinde

hesaplandı. Kontrol grubunda ise tüm bireylerde *major osteoporotic* kırık riski %10'nun altında, *Hip fracture* riski %3'ün altında olduğu tespit edildi.

Vertebral grafi verileri

Prolaktinoma tanılı hastaların tümüne semptom varlığına bakılmaksızın torako lomber iki yönlü vertebral grafi çekildi. Kontrol grubunda ise bel ve sırt ağrısı şikayetleri olan hastalara torako lomber iki yönlü vertebral grafi çekildi. Prolaktinoma tanılı hastaların %11'inde, kontrol grubundakilerin ise %1'inde vertebral fraktür tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında fark olmakla birlikte istatiksel olarak tam anlamlılığa ulaşılamadı (p=0,05), [Şekil-12].

Vertebral fraktür tespit edilen 6 prolaktinoma tanılı hastanın bir tanesinde fraktür derecesi grade 2 olarak tespit edildi. Bir hastada da derecesi grade 1 olan 2 farklı omurgada kırık tespit edildi. Kontrol grubunda bir hastada tespit edilen vertebral fraktürün derecesi grade 2 olarak saptandı.



Şekil 12. Prolaktinoma ve kontrol grubunda vertebral fraktür saptanan hasta sayısı

Prolaktinoma tanılı hastalar, vertebral fraktür saptanan ve saptanmayan olarak iki gruba ayrıldı. Kırık saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında hastalık

süresi, yaş, femur boynu BMD, IGF-1 ve prolaktin düzeyi açısından iki grupta fark saptanmadı. Femur boynu T skoru verileri kırık saptanan hastalarda istatiksel olarak anlamlı kırık saptanmayanlara göre daha düşüktü (p=0,04).

Serum lipid profili ve diğer biyokimyasal tetkiklerin analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, HbA1c ve kreatinin değerleri karşılaştırıldı. Kontrol ve prolaktinoma grupları arasında anlamlı fark saptanmadı [Tablo-8].

Tablo 8. Lipid profili ve diğer biyokimyasal tetkiklerin analizi

	Prolaktinoma (n:53)	Sağlıklı Kontrol (n:55)	p
Kreatinin (mg/dl)	0,66±0,1	0,67±0,1	0,66
SGOT (U/L)	21,3±9,6	20,6±5,6	0,94
SGPT (U/L)	20,6±11,9	22,3±13,1	0,68
Total kolesterol (mg/dl)	207,7±42,5	197,9±41,5	0,20
Trigliserid (mg/dl)	118±62,3	105,8±49,9	0,40
HDL (mg/dl)	50,6±12,1	49,6±9,8	0,68
LDL (mg/dl)	131±38,9	128,9±38,2	0,53
HbA1c %	5,2±0,7	5,1±0,5	0,70

OGTT sonrası serum glukoz ve insülin düzeyleri

Kontrol ve prolaktinoma tanılı gruptaki tüm bireylere 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. OGTT verileri iki grup arasında karşılaştırıldığında sadece 0.dakika açlık kan şekeri düzeyi prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (p=0,04), [Tablo-9,10].

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) formülü ile insülin direnci hesaplandı. HOMA-IR formülüne göre ≥2,5 değerler insülin direnci pozitif, <2,5 olan değerler insülin direnci negatif

olarak kabul edildi. Kontrol ve prolaktinomalı iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,17).

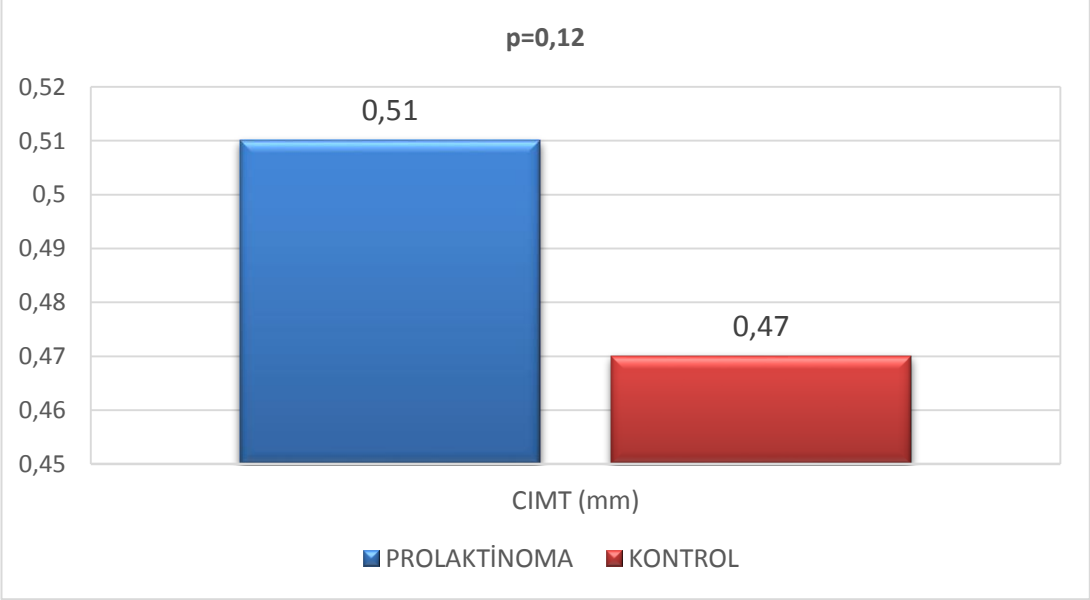
Tablo 9,10. OGTT sonrası serum glukoz ve insülin düzeyleri

	0.saat glukoz mg/dl	1.saat glukoz mg/dl	2.saat glukoz mg/dl
Prolaktinoma	90,7±16,8	139±46,3	114,5±43,8
Kontrol	94,2±13,5	147±53,9	110,3±35,6
p	0,04	0,52	0,96

	0.saat insülin uIU/ml	1.saat insülin uIU/ml	2.saat insülin uIU/ml
Prolaktinoma	11,4±6,6	71,2±40	46,8±44,6
Kontrol	11±5,2	73±48	48,5±41,7
p	0,71	0,81	0,88

Karotis intima- media kalınlığı ölçümü

Katılımcıların karotis intima-media kalınlığı ölçümü yapıldıktan sonra sağ ve sol olarak yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Kontrol ve prolaktinomalı iki grup karşılaştırıldığında CIMT ölçüm verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,12), [Şekil-13].

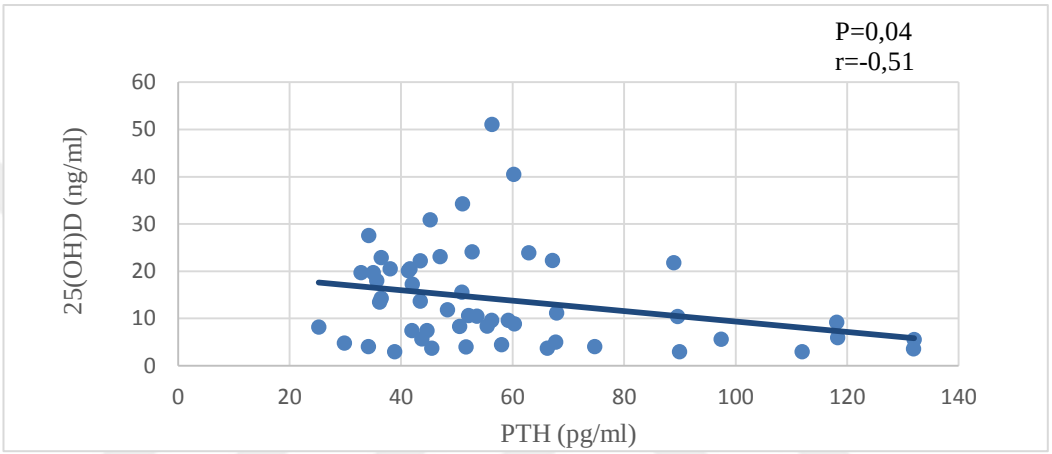


Şekil 13. CIMT verileri grafiği

Korelasyon ve regresyon analizleri

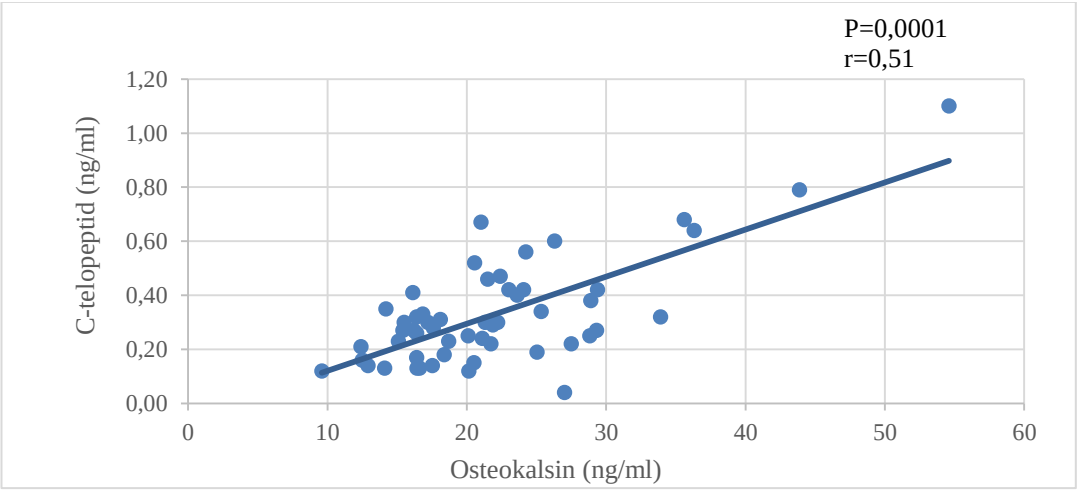
Prolaktinoma tanılı grupta yapılan serum prolaktin düzeyi ile osteokalsin ve c-telopeptid düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi (p=0,66), (p=0,13).

Serum Parathormon ve 25(OH)D düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (p=0,04), (r= -0,51), [Şekil-14].



Şekil 14. Serum 25(OH)D ve parathormon düzeyi korelasyon grafiği

Serum osteokalsin ve c-telopeptid düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon gözlendi (p=0,0001), (r=0,51), [Şekil-15].



Şekil 15. Serum c-telopeptid ve osteokalsin düzeyi korelasyon grafiği

Multipl regresyon analizinde prolaktin bağımlı değişken olarak alındığında; sisteme serum PTH, 25(OH)D, osteokalsin, c-telopeptid ve ALP düzeyleri eklendiğinde prolaktin ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (R^2=%7,73), (p=0,56).

Femur boynu BMD bağımlı değişken olarak alınıp serum prolaktin ve 25(OH)D düzeyi, hastaların yaşı, hastaların cinsiyeti, hastalık süresi sisteme eklenerek yapılan multipl regresyon analizinde; femur boynu BMD ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r^2=%9,36), (p=0,44).

Mikro ve makroprolaktinomadaki verilerin analizi

Prolaktinoma tanılı hastalar adenom boyutuna göre mikro ve makroprolaktinoma olarak iki gruba ayrıldı. Prolaktinoma tanılı hastaların 21 (K/E: 11/10)'i makroprolaktinoma, 32 (K/E:28/4)'si mikroprolaktinoma idi. Makroprolaktinoma tanılı gruptaki erkek hasta oranı mikroprolaktinomaya göre daha fazla saptandı (p=0,009).

İki grup arasında hastaların ortalama yaşı, hastalık süresi açısından anlamlı fark yoktu. Sekonder hipogonadizm, sekonder hipotiroidi ve sekonder adrenal yetmezlik tanıları makroprolaktinomalı grupta anlamlı olarak daha fazla tespit edildi (p=0,007, p=0,002, p=0,007), [Tablo-11].

Makro ve mikroprolaktinoma tanılı hastaların VKI, bel çevresi, SKB ve DKB verileri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi [Tablo-11].

Makroprolaktinoma ve mikroprolaktinoma tanılı hastaların klinik özellikleri kadın ve erkek hastalarda ayrı ayrı değerlendirildi. Kadın hastalarda galaktore, hirsutizm, adet düzensizliği ve cinsel isteksizlik şikayetlerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (>p=0,05). Erkek hastalarda da galaktore ve cinsel isteksizlik şikayetlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu (>p=0,05). Baş ağrısı

şikayeti anlamlı olarak makroprolaktinomalı grupta daha fazla tespit edildi (p=0,03), [Tablo-12].

Tablo 11. Makro ve mikroprolaktinomada demografik veriler

	Makroprolaktinoma (n:21)	Mikroprolaktinoma (n:32)	p
Yaş (yıl)	42,9±11,3	40,5±6,5	0,33
Cinsiyet (K/E)	11/10	28/4	**0,009**
Hastalık süresi (yıl)	5,5±5,1	5,5±2,8	0,59
Diyabetes mellitus (+/-)	2/19	1/31	0,55
Hipertansiyon (+/-)	2/19	0/32	0,15
Hiperlipidemi (+/-)	3/18	4/28	1,00
Hipotiroidi (+/-)	4/17	5/27	1,00
Sekonder hipotiroidi (+/-)	7/14	0/32	**0,0008**
Sekonder adrenal yetmezlik (+/-)	6/15	0/32	**0,002**
Sekonder hipogonadizm (+/-)	9/12	3/29	**0,007**
D vitamin eksikliği (+/-)	20/1	32/0	0,39
Menopoz (+/-)	2/9	2/26	0,56
VKI	29,8±6,4	28±4,1	0,17
Bel çevresi (cm)	99,4±15,2	92,6±14	0,10
SKB (mmhg)	114,4±16,9	111,8±19,2	0,57
DKB (mmhg)	67±11,4	68,2±11,9	0,75

Makroprolaktinoma tanılı hastaların %76'sı, mikroprolaktinomalı hastaların %68'si antiprolaktin tedavi almaktaydı. Her iki grupta da en fazla kullanılmakta olan ilaç kabergolin idi. Antiprolaktin tedavi alan makroprolaktinomalı grupta 16, mikroprolaktinomalı grupta 22 hasta mevcuttu. Makroprolaktinomalı hastaların 15 tanesi kabergolin, 1 tanesi bromokriptin tedavisi almaktaydı. Mikroprolaktinomalı hastaların ise 19 tanesi kabergolin, 3 tanesi bromokriptin tedavisi alıyordu [Tablo-12].

Hipofiz cerrahisi ve gama knife tedavisi alan hastaların hepsi makroprolaktinoma tanılı hastalardı [Tablo-12].

Makro ve mikroprolaktinoma tanılı hastaların HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci verileri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p=1,00).

Tablo 12. Makro ve mikroprolaktinomalı hastaların klinik özellikleri

	Makroprolaktinoma (n:21)		Mikroprolaktinoma (n:32)		p	
	K (n:11)	E (n:10)	K (n:28)	E (n:4)	K	E
Galaktore (+/-)	7/4	0/10	18/10	1/3	1,00	0,28
Hirsutizm (+/-)	3/8	0/10	3/25	0/4	0,32	
Adet düzensizliği (+/-)	10/1		25/3		1,00	
Cinsel isteksizlik (+/-)	4/7	7/3	14/14	4/0	0,49	0,50
Baş ağrısı (+/-)	10/11		6/26		0,03	
Görme problemi (+/-)	3/18		1/31		0,28	
Antiprolaktin tedavi alan (+/-)	16/5		22/10		0,75	
Kabergolin/Bromokriptin	15/1		19/3		0,62	
Vitamin D tedavisi alan (+/-)	19/2		25/7		0,29	
Hipofiz cerrahisi (+/-)	11/10		0/32		<0,0001	
Gama knife (+/-)	6/15		0/32		0,002	

Tüm hastaların ilk tanı anındaki serum prolaktin düzeyi bazal prolaktin olarak kaydedildi. Bazal serum prolaktin düzeyi makroprolaktinoma tanılı hastalarda daha yüksek tespit edildi ve mikroprolaktinomalı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,0002). Hastaların çalışmaya alındığı tarihte yapılan ölçümlerinde de serum son prolaktin düzeyi makroprolaktinoma tanılı grupta daha yüksekti. Ancak istatiksel olarak tam anlamlı saptanmadı (p=0,07). [Tablo-13]

Hastaların ön hipofiz hormon verileri makro ve mikroprolaktinomalı iki grup arasında karşılaştırıldı. Makroprolaktinomalı grupta serum FSH ve LH düzeyleri istatiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (p=0,02, p=0,02). Hastaların IGF-1

düzeyleri mikroprolaktinomalı grupta daha düşük tespit edildi. Ancak serum IGF-1 düzeyi istatiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında net anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,05). [Tablo-13]

Tablo 13. Makro ve mikroprolaktinomalı hastalarda değerlendirilen biyokimya parametreleri

	Makroprolaktinoma (n:21)	Mikroprolaktinoma (n:32)	p
Bazal Prolaktin (ng/ml)	604±1008,4	171,3±109,9	**0,0002**
Son Prolaktin (ng/ml)	95,4±152	27,5±39,8	0,07
TSH (uIU/ml)	2,4±1,9	1,7±0,9	0,16
FSH (uIU/ml)	5,4±4,9	12,2±17,8	**0,02**
LH (uIU/ml)	5,8±9,5	8,8±9,3	**0,02**
E2 (pg/ml)*	94±73,6	127,7±100,7	0,28
Total testosteron (ng/ml)**	2,8±3,5	3,7±2,1	0,23
ACTH (pg/ml)	18,8±11,7	21,6±18,7	0,82
Kortizol (ug/dl)	8,5±5,2	9,6±4,1	0,61
IGF-1 (ng/ml)	140,3±76,7	176,9±59,1	0,05
Osteokalsin (ng/ml)	24,7±11,1	20±4,6	0,24
C-telopeptid (ng/ml)	0,38±0,2	0,28±0,1	0,08
ALP (pg/ml)	80,2±29,1	63,9±16,1	**0,04**

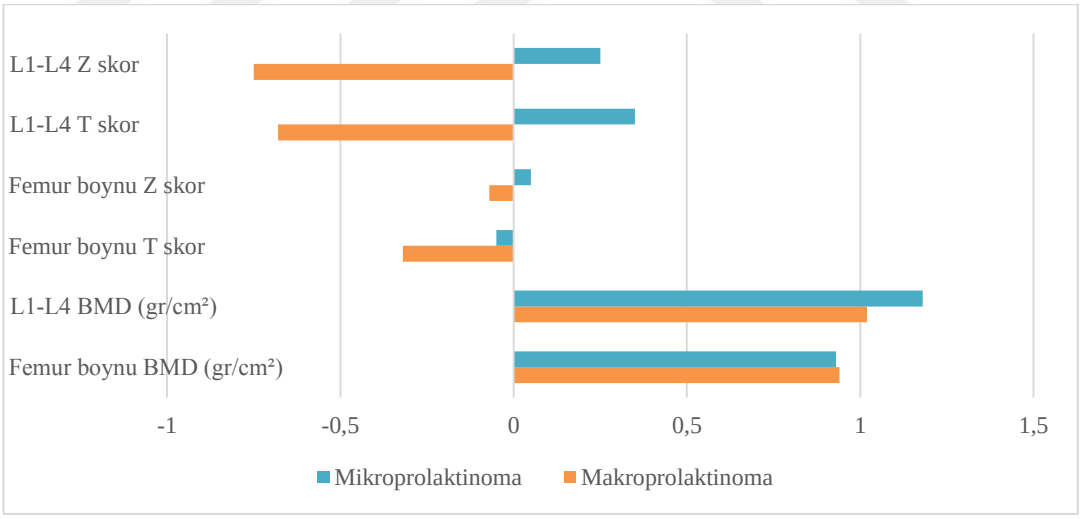
*kadınlardaki östradiol değerleri **erkeklerdeki total testosteron değerleri

Hastaların serum Ca, P, PTH ve 25(OH)D ölçümleri makro ve mikroprolaktinoma tanılı iki grup arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (>p=0.05). Kemik yapım ve yıkım markırlarından olan c-telopeptid, osteokalsin ve ALP düzeyleri karşılaştırıldığında ise osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak ALP düzeyi makroprolaktinoma tanılı grupta istatiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,04), [Tablo-13].

Hastaların tümüne yapılan KMD ölçüm verileri makro ile mikroprolaktinomalı gruplar karşılaştırılarak analiz edildi. Makroprolaktinoma tanılı hastaların L1-4 BMD, T skor ve Z skor verileri istatiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,004, p=0,01, p=0,01). [Tablo-14], [Şekil-16]

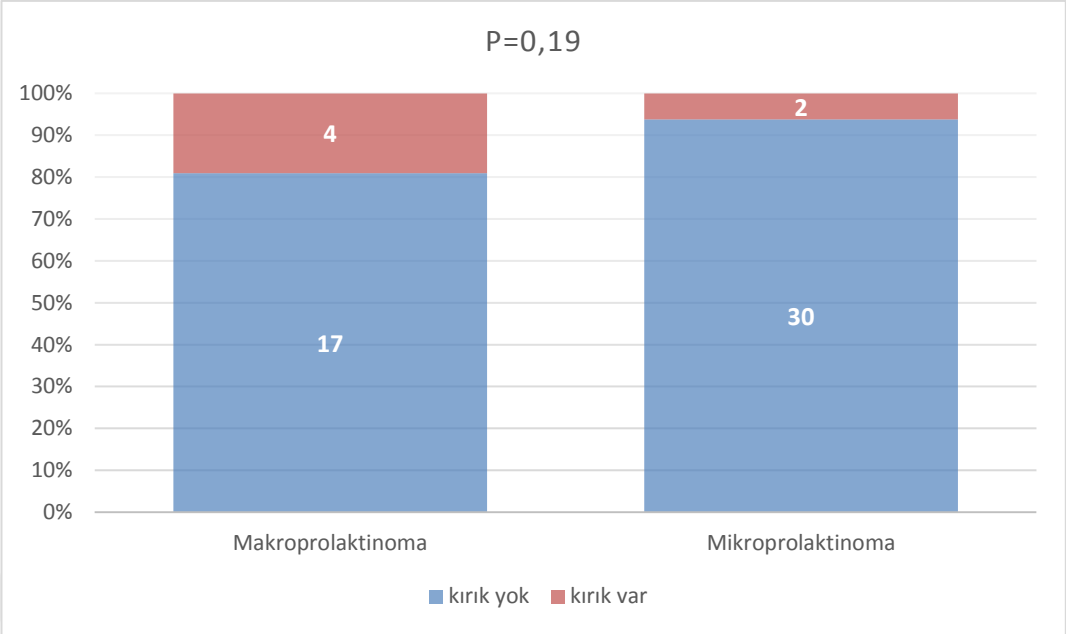
Tablo 14. Makro ve mikroprolaktinomalı grupta KMD verileri

	Makroprolaktinoma (n:21)	Mikroprolaktinoma (n:32)	p
Femur boynu BMD (gr/cm²)	0,94±0,1	0,93±0,15	0,78
Femur boynu T skor	-0,32±1,4	-0,05±0,8	0,84
Femur boynu Z skor	-0,07±1,2	0,05±0,8	0,84
L1-L4 BMD (gr/cm²)	1,02±0,2	1,18±0,12	**0,004**
L1-L4 T skor	-0,68±1,5	0,35±1,0	**0,01**
L1-L4 Z skor	-0,75±1,4	0,25±0,9	**0,01**



Şekil 16. Makro ve mikroprolaktinomalı grupta KMD verileri grafiği

Vertebral fraktür varlığı açısından iki grup karşılaştırıldığında makroprolaktinoma tanılı grupta kırık oranı daha fazla tespit edildi. Ancak istatiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,19). [Şekil-17]



Şekil 17. Makro ve mikroprolaktinomalı hastalarda vertebral fraktür saptanan hasta sayısı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada prolaktinoma tanısı almış olan hastalarda kemik dansitometresi verileri kontrol grubu ile benzer bulunmasına rağmen, vertebra kırık oranının yüksek olduğu (p=0,05) tespit edildi. Makroadenomu olan vakalarda lomber kemik dansitometresi L1-4 BMD, T skor ve Z skor verileri mikroadenomu olan vakalara göre daha düşük saptandı (p=0,004, p=0,01, p=0,01).

Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperprolaktineminin kemik metabolizmasında bozulma, kemik rezorbsiyonunda artış, kemik kaybı ve artmış kırık riski ile birlikte olabileceği gösterilmiştir. Bunlar hiperprolaktineminin hipogonadotropik hipogonadizme neden olması ve prolaktinin direkt kemik üzerine etkisine bağlı olarak gelişebilir.

Klasik olarak amenoreik kadınlarda ve hipogonadal erkeklerde düşük KMD tespit edildiğinden itibaren hipogonadizm hiperprolaktinemik hastalarda kemik kaybına neden olan en önemli faktör olarak düşünülmüştür [3, 120]. Ancak prolaktinin seks hormonlarından bağımsız olarak kemik *remodelling* üzerine etkileri olabileceğinin kanıtı vardır [125, 126]. Prolaktin reseptörü osteoblast hücrelerinde bulunur ve prolaktin in-vitro ortamda osteoblast proliferasyonunu azaltarak kemik formasyonu ve mineralizasyonunda bozulma yapar [125]. Ayrıca prolaktin, kemik rezorpsiyonunda artışa neden olan osteoblast hücrelerinde RANKL/*osteoprotegerin* ekspresyonu artışını indükler [126]. Bu çalışmalar prolaktinin hipogonadizmden bağımsız olarak kemik kaybına yol açabileceğini gösterir.

Bizim çalışmamızda ise femur boynu BMD, femur boynu T ve Z skorları, L 1-4 BMD, L1-4 Z ve T skorları prolaktinomalı hastalar ile kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar adenom boyutuna göre iki gruba ayrıldığında ise makroadenomu olan prolaktinoma tanılı hastaların L1-4 BMD, T skor, Z skor verileri mikroadenomu olan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı düşük

saptandı (p=0,004, p=0,01, p=0,01). Ancak femur boynu BMD, T ve Z skor verilerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Femur boynu ve L1-4 Z skoru prolaktinoma tanılı premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkek hastalardan 3 tanesinde -2 SD'nun altında tespit edildi.

Prolaktinomalı 50 yaş ve üstü erkek ve postmenapozal kadın hastalardan femur boynu T skoru verilerine göre 1 hastada osteoporoz, L1-4 T skoru verilerine göre ise 4 hastada osteopeni ve 1 hastada osteoporoz tespit edildi. Kontrol grubunda femur boynu T skoruna göre 4 kişide osteopeni, L1-4 T skoru verilerine göre ise 3 hastada osteopeni saptandı. Kontrol grubunda osteoporoz tespit edilmedi.

Di Somma ve arkadaşlarının tedavi almamış hiperprolaktinemili 20 erkek hasta ile 1998 yılında düzenlediği prospektif çalışmada; KMD ölçümü tedavi öncesi ve 18 ay dopaminerjik ajanlarla tedavi sonrası yapılmıştır. İlk ölçümlerde lomber vertebra ve femur boynu BMD verileri düşük saptanmış, tedavi sonrası yapılan ölçümlerde BMD verilerde normale ulaşmamakla birlikte artış gözlenmiştir [122]. Bizim yaptığımız çalışmada KMD verilerinin kontrol grubu ile benzer saptanması hastaların tedavi altında olmasıyla bağlantılı olabilir.

E.C.O. Naliato ve arkadaşlarının 2005 yılında 30 erkek prolaktinoma tanılı hastayla yaptığı çalışmada ortalama T skor verileri kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve %29,6'sında osteopeni %14,8'inde osteoporoz tespit edilerek en fazla etkilenen lomber bölge olarak bulunmuştur [131]. Kemik kaybı bahsedilen çalışmada hiperprolaktinemi ve hipogonadizmle bağlantılı bulunmuş ve östrojen düzeyinin kemik kaybını etkilendiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da makroprolaktinomalı hastalarda sadece lomber bölge KMD verileri düşüklük saptandı. Ancak bizim çalışmamızda KMD verileri ile östrojen ve total testosteron düzeyleri arasında bağlantı tespit edilmedi. Bu da prolaktinin hipogonadizmden bağımsız kemik metabolizması üzerine etkisiyle ilgili olabilir.

Zadrozna ve arkadaşlarının 2007 yılında 32 prolaktinoma tanılı kadın ile yaptığı çalışmada lomber vertebra BMD verileri düşük saptanmış, proksimal femur ve

önkol BMD verileri ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır [132]. Makroprolaktinomalı hastalarda lomber vertebra BMD verilerinin düşük saptandığı bizim çalışmamızla da benzer olarak; daha çok trabeküler kemiğin saptandığı lomber vertebra BMD verilerindeki düşüklük hiperprolaktineminin trabeküler kemik üzerine daha fazla etkisi olabileceği fikrini destekleyebilir.

Premenopozal kadınlarda Z skoruna göre değerlendirmenin ilk defa kullanıldığı Naliato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; dopaminerjik ajanlarla tedavi altındaki 45 premenopozal kadın çalışmaya alınarak DEXA ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiş ve lomber vertebra Z skoru kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır [133]. Bizim çalışmamızda ise Z skoru kontrol grubu ile benzer saptandı bu da daha önce yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi dopaminerjik ajanlarla tedavinin KMD üzerine olumlu etkisine bağlı olabilir.

M. Bolanowski ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı vaka-kontrol çalışmasında ise prolaktinomalı hastalarda ortalama BMD kaybı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lomber vertebrada %11, tüm vücutta %4 olarak saptanmış [134].

Kemik *turnover* markırları ve DEXA ile kemik metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanarak 2012 yılında yapılan, prolaktinoma tanılı hafif prolaktin yüksekliği devam eden 25 premenopozal kadın hastanın alındığı çalışmada L4 lomber vertebra dışında KMD verilerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır [135].

Y. Zhao ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada ise prolaktinoma tanılı hastalarda BMD ve Z skor verileri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmış ve %70'den fazla hastanın osteoporoz ya da osteopeni tanı kriterlerine ulaştığı bulunmuştur [136]. Ayrıca bahsedilen bu çalışmada hastalık süresi ile Z skorları arasında negatif korelasyon saptanmış ki bu da erken evrede tanı ve tedaviye başlamanın kemik kaybı gelişmeden durdurmak için ne kadar gerekli olduğunu gösterebilir [136].

Bu çalışmada değerlendirilen kemik metabolizması etkileyen kontrol ve prolaktinoma grubu arasında serum kalsiyum, fosfor, parathormon, 25(OH)D düzeyleri açısından fark yoktu. Ancak prolaktinomalı tanılı hastalar ve kontrol grubunun çoğunluğunda vitamin D eksikliği mevcuttu. Parathormon ve vitamin D arasında korelasyon analizinde beklenildiği üzere negatif korelasyon tespit edildi (p=0,04)(r=-0,51). Her iki grupta da vitamin D eksikliği ve buna sekonder parathormon artışı mevcuttu. Serum kalsiyum ve fosfor değerleri normal aralıkta saptandı.

Çalışmamızda bakılan kemik yapım ve yıkımını gösteren belirteçlerden c-telopeptid ve ALP düzeyi kontrol grubu ile benzer saptanırken; osteokalsin düzeyinin prolaktinomalı tanılı hastalarda istatiksel anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (p=0,03). Prolaktin düzeyi ile osteokalsin ve c-telopeptid arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Bizim çalışmamızla benzer olarak; prolaktinoma tanılı 25 premenopozal kadın hastanın alındığı çalışmada serum ALP, c-telopeptid, n-telopeptid değerleriyle kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir [135].

B. Zadrozna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum kemik alkalen fosfataz ve c-telopeptid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, serum osteokalsin değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır [132].

Sartorio ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı prospektif çalışmada serum osteokalsin düzeyleri mikroprolaktinomalı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş, 12 aylık tedavi sonrasında prolaktin seviyelerinin normalleştirilmesini takiben osteokalsin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, prolaktin düzeylerini düşürmede ve osteokalsin seviyelerini arttırmada en başarılı kabergolin tedavisi olarak saptanmıştır [137]. Bizim çalışmamızda yüksek saptanan osteokalsin düzeyi, tedavi sonrası osteokalsin düzeyinde artış saptanan bu çalışmanın da gösterdiği gibi hastaların tedavi altında olmasına bağlı olabilir.

Di Somma ve arkadaşlarının tedavi almamış hiperprolaktinemili 20 erkek hasta ile 1998 yılında düzenlediği prospektif çalışmada ilk serum osteokalsin düzeyi düşük, idrar NTX düzeyi yüksek; 18 aylık dopaminerjik ajanlarla tedavi sonrası idrar NTX düzeyinde düşme, serum osteokalsin değerinin ise normale döndüğü gözlenmiştir [122]. Ayrıca bahsedilen çalışmada prolaktin değeri ile osteokalsin arasında ters korelasyon tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda ise serum osteokalsin ve c-telopeptid düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,0001)(r=0,51). Buna göre bizim çalışmamızdaki hastalarda kemik rezorbsiyon ve formasyon sürecinin korele olarak sürdüğünü öngörebilir; KMD verilerinin kontrol grubu ile benzer saptanmasını bu durumu bağlayabiliriz. Ancak net veriler için bu konuda daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyacımız bulunmaktadır.

Colao ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada da prolaktinoma tanılı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum osteokalsin değerleri anlamlı derecede düşük, n-telopeptid düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmış ve dopaminerjik ajanlarla 12 aylık tedavi sonrası osteokalsin seviyelerinde anlamlı artış, n-telopeptid düzeyinde ise anlamlı düşüş saptanmıştır [121].

Naliato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dopaminerjik ajanlarla tedavi altındaki 45 premenopozal kadın çalışmaya alınmış, osteokalsin ve c-telopeptid değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır [133]. Bizim çalışmamızda da c-telopeptid değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Shaarawy ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmaya yeni tanı almış amenoreik hiperprolaktinemili kadınlar alınarak bakılan osteokalsin ve n-telopeptid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve 12 haftalık bromokriptin tedavisi sonrası yapılan ölçümlerde ise osteokalsin ve n-telopeptid düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir [138].

Son 30 yılda kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve klinik fraktür verilerine odaklanarak yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemili hastalarda değişik derecelerde

kemik kaybı olabileceği ve vertebral fraktür riskinin arttığı gösterilmiştir [4, 123, 139]. Vertebral kırıklar frajilite kırıklarının en yaygın tipidir. Sıklıkla asemptomatik olan ve klinik kayıtlara göre yaygın olarak tanıda atlanabilen vertebral kırıkların gerçek prevelansını değerlendirmek için popülasyon çalışmalarında radyolojik ve morfometrik yaklaşım tercih edilen yöntem olarak ortaya çıkar [140]. Omurga kırıkları hastalarda yeni kırık gelişmesini etkileyebileceği, mortalite ve morbilitede artışa neden olduğu için klinik olarak önemlidir [140].

Bu çalışmada 53 prolaktinoma tanılı hastaların %11'inde, kontrol grubunda ise %1'inde vertebral fraktür tespit edildi. Kontrol grubuna göre belirgin fark olmasına rağmen istatiksel olarak tam anlamlılığa ulaşılamadı (p=0,05). Bunun nedeni çalışmaya alınan prolaktinoma tanılı hastalarının çoğunun tedavi altında veya tedavi almış olmalarına bağlanabilir. Vertebral fraktür saptanan ve saptanmayan hastalarda hastalık süresi, yaş, femur boynu BMD, IGF-1 ve prolaktin düzeyi açısından fark yoktu. Femur boynu T skoru verileri kırık saptanan hastalarda daha düşük saptandı (p=0,04). Ancak fraktür saptanan hasta sayısı az olması istatiksel değerlendirme için çok uygun değildi.

Makroprolaktinomalı hastalarda ise vertebral fraktür oranı kontrol grubuna anlamlı fazla saptandı (p=0,01). Makroadenomu olan prolaktinomalı hastalarda hipofiz bezine kitle basısına bağlı büyüme hormonu eksikliği ve hipopituitarizm görülebilir. Bizim çalışmamızda da makroprolaktinomalı grupta sekonder hipogonadizm, sekonder hipotiroidi ve sekonder adrenal yetmezlik tanıları anlamlı olarak daha fazla tespit edildi (p=0,007, p=0,002, p=0,007). Makroprolaktinomalı hastalarda lomber vertebrada KMD verilerindeki düşüklük ve kırık oranın fazla olması bu grupta hiperprolaktinemiye bağlı görülen sekonder hipogonadizmin fazla olmasıyla ilişkili olabilir.

G. Mazziotti ve arkadaşlarının prolaktinomalı kadınlarda vertebral fraktür prevelansını belirlemek amaçlı 2011 yılında 78 prolaktinomalı kadın hastayla yaptığı kesitsel çalışmada hastaların %32,6'sında vertebral fraktür tespit edilmiş ve bizim verilerimizin aksine vertebral kırıklar; dopaminerjik ajanlarla tedaviden, hastaların

yaşından, serum prolaktin düzeylerinden, hipopituitarizmin etkilerinden ve KMD'den bağımsız olarak hastalık süresi ile anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır [123]. Vertebral kırıklar KMD ile anlamlı olarak korele saptanmasına rağmen kırık tespit edilen hastaların az bir kısmında osteoporoz gözlenmiş, kırık daha ok osteopenili grupta oluşmuştur [123].

KMD ve kırık riski arasındaki ilişki komplekstir [141]. Kırık riski kemiğin gücü ile bağlantılı olabilir. Kemiğin gücü ise kemik kalitesi ve miktarına bağlıdır. KMD yapısal ve materyal özelliklerini içeren kemik miktarını yansıtır ama kalitesini göstermez [141]. Bu bulgulardan sekonder osteoporozda kırık eşiğinin postmenopozal osteoporozdaki kırık eşiğine göre daha düşük olduğu varsayımı kabul edilebilir [142]. Ayrıca prolaktin artışı, osteoblast fonksiyonu üzerine direkt etkisi ile kemik kalitesini belirgin şekilde düşürebilir [125].

G. Mazziotti ve arkadaşlarının prolaktinoma tanılı 32 erkek hastayı alarak yaptığı kesitsel çalışmada; 12 hastada vertebral fraktür tespit edilmiş ve vertebral kırıkların hipogonadizmden bağımsız olarak hastalık süresi ve KMD verileriyle belirgin ilişkili olduğu bulunmuştur [127]. Prolaktinomalı erkek hastalarda gözlenen vertebral kırıkların yüksek prevelansı osteoporotik kırıkların hiperprolaktineminin genel bir komplikasyonu olabileceğine kanıt sağlayabilir. Ayrıca bahsedilen çalışmada vertebra kırıkları hipogonadal hastalarla sınırlı kalmamış, bizim çalışmamızda olduğu gibi normal gonadal fonksiyonu olan hastalarda da gözlenmiştir [127]. Bu durum hiperprolaktineminin seks hormonlarından bağımsız olarak kemik remodelling üzerine etkileri olabileceği hipotezi ile uyumludur [125, 126].

Çalışmaya katılan 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda hesaplanan FRAX *major osteoporotic* ve *Hip fracture* riski karşılaştırıldığında kontrol ile prolaktinomalı grup arasında fark gözlenmedi. Yapılan çalışmalara göre diğer sekonder osteoporoz nedenlerinde olduğu gibi prolaktinomalı hastalarda da daha çok lomber vertebraların etkilendiğini düşünürsek femur boynu BMD ile hesaplanan FRAX skorunun prolaktinomalı hastalarda değerlendirmesi uygun olamayabilir.

Ancak bu verileri sağlıklı yorumlamak amaçlı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dopaminerjik ajanlar prolaktinoma tedavisinde kullanın primer ilaçlardır ve dopaminerjik ajanlarla tedavi sonrası hiperprolaktinemiye bağlı kemik kaybında parsiyel düzelme olabileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir [121, 122, 143]. Tedavi alan prolaktinomalı hastalarda vertebral fraktür oranı da tedavi almamış hastalara göre daha düşük olabilir. Bizim çalışmamızda vertebra kırıkları açısından net anlamlılığa ulaşılamamasının nedeni hastaların çoğunun tedavi almasıyla bağlantılı olabilir. Ancak multipl regresyon analizinde kırık saptanan hastalarla prolaktin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Prolaktinomalı hastalarda vertebral kırık riskini gösteren, vertebral kırık açısından değerlendirme içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var.

Bizim çalışmamıza alınan 53 prolaktinoma tanılı hastanın %71'i çalışmaya alındığı sırada dopaminerjik ajanlarla tedavi altındaydı. Tedavi altındaki hastaların da %89'u kabergolin, %11'i bromokriptin ile tedavi edilmekte idi. Tedavi altında olmayan diğer %29 hasta ise çalışmaya alınmadan önce ortalama kabergolin ile 3,8±2,1 yıl, bromokriptin ile 3,2±2,6 yıl olarak tedavi almıştı. Ancak tedaviye başlandığı sırada bakılan prolaktin değerleri sadece 33 hastada 20ng/ml'nin altında saptandı. Hastaların 7 tanesinde prolaktin değeri 20-50ng/ml arasında, 7 tanesinde 50-100ng/ml, 6 tanesinde ise 100ng/ml'nin üzerinde saptandı.

Bizim çalışmamızda serum ön hipofiz hormonları düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prolaktin değeri anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek saptandı. Makroprolaktinoma ve mikroprolaktinomalı hastaların ise serum bazal prolaktin düzeyi beklenildiği gibi farklı saptanırken; son bakılan serum prolaktin düzeyi iki grup arasında benzer saptandı. Diğer ön hipofiz hormonlarından serum TSH, FSH, ACTH, IGF-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ancak serum LH düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p=0,007).

Prolaktinoma tanılı hastalarda makroadenomun pituiter beze bası etkisiyle hipopituitarizm ve büyüme hormonu eksikliği olabilir. Bizim çalışmamızda da makroprolaktinomalı hastaların serum FSH ve LH düzeyleri mikroprolaktinomalı hastalara göre anlamlı daha düşükken (p=0,02, p=0,02), IGF-1 düzeyindeki düşüklük tam anlamlılığa ulaşamadı (p=0,05).

Çalışmamızda değerlendirilen erkeklerde serum total testosteron düzeyleri, kadınlarda serum östradiol düzeyleri kontrol ve prolaktinomalı grupta benzer saptandı.

Prolaktinoma ve kontrol grubunda değerlendirilen serum HbA1c, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili düzeyinde iki grup arasında fark saptanmadı. Yetmiş beş gram glukoz ile yapılan OGTT ölçümleri prolaktinoma ile kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer saptandı. Sadece 0.dakika serum açlık glukoz düzeyi prolaktinoma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (p=0,04). HOMA-IR formülüne hesaplanan insülin rezistansı iki grup arasında benzer saptandı.

Bizim çalışmamızda hiperprolaktinemili hastalarda karotis intima media kalınlığının etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek amaçlı yapılan karotis intima-media kalınlığı ölçümünde; kontrol ve prolaktinomalı iki grup karşılaştırıldığında CIMT ölçüm verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hiperprolaktineminin endotel fonksiyonuna üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmada; hiperprolaktineminin aterosklerozun erken belirteçleri olan bozulmuş endotel fonksiyonu ve azalmış insülin sensitivitesi ile bağlantılı olduğu bulunmuş [144] ve bu değişikliklerin tedavi edilmemiş prolaktinomalı hastalarda ateroskleroz gelişmesine predispoze olabileceği saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada bromokriptin ile tedavi sonrası normalleşen prolaktin düzeyinin endotel fonksiyonu ve insülin duyarlılığında düzelme ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [144].

S.S. İnançlı ve arkadaşlarının 2013 yılında tedavi almamış 21 prolaktinomalı kadın hasta ile düzenlediği prospektif çalışmada; çalışma başlangıcında yüksek

saptanan CIMT ölçüm verilerinde 6 aylık kabergolin ile tedavi sonrası düşme gözlenmiştir [145]. Yine bahsedilen çalışma kabergolin tedavisinin, insülin duyarlılığı ve inflamatuar markırlarda düzelme ve serum prolaktin, LDL, kolesterol, VKI düzeyindeki azalmadan bağımsız olarak CIMT ölçüm verilerinde düşüşe neden olabileceğini gösterir. Kısa süreli kabergolin tedavisinin metabolik bozukluklar ve inflamatuar markırlardaki değişiklerden bağımsız olarak endotel fonksiyonunu düzeltebileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda ortalama CIMT ölçümlerinin benzer saptanması hastaların çoğunun tedavi altında olmasıyla ilişkili olabilir.

Tedavi almamış prolaktinomalı hastalarda 2014 yılında X.B Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prolaktinomalı hastalarda ortalama CIMT ölçüm verilerinin arttığı tespit edilmiş [146] ve prolaktin düzeyi ile bu verilerin pozitif korele olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda tedavi altındaki prolaktinoma hastalarında kemik dansitesinde anlamlı düşüklük saptanmadı. Bu durum göre dopaminerjik tedavi prolaktinin direkt olumsuz etkilerini ve indirekt olarak hipofiz fonksiyonlarını koruyarak kemik erimesine engel oluyor olabilir. Ancak prolaktinoma tanılı hastalar geç tanı aldıkları için hiperprolaktineminin kemik üzerine olumsuz etkileri vertebral fraktür şeklinde prezente oluyor olabilir. Bu konu ile ilgili prospektif veri analizleri yapılması daha net sonuçlar için gereklidir.

6. KAYNAKLAR

1. Casanueva, F.F., et al., *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas.* Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(2): p. 265-73.

2. Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK).* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(3): p. 377-82.

3. Greenspan, S.L., D.S. Oppenheim, and A. Klibanski, *Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism.* Ann Intern Med, 1989. **110**(7): p. 526-31.

4. Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte, *The effects of hyperprolactinemia on bone and fat.* Pituitary, 2009. **12**(2): p. 96-104.

5. Melmed, S., et al., *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 273-88.

6. Melmed, S., *Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary.* J Clin Invest, 2003. **112**(11): p. 1603-18.

7. Frantz, A.G. and D.L. Kleinberg, *Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood.* Science, 1970. **170**(3959): p. 745-7.

8. Hwang, P., H. Guyda, and H. Friesen, *A radioimmunoassay for human prolactin.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1971. **68**(8): p. 1902-6.

9. Kleinberg, D.L., G.L. Noel, and A.G. Frantz, *Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.* N Engl J Med, 1977. **296**(11): p. 589-600.

10. Rogers, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas.* Bmj, 2014. **349**: p. g5390.

11. Igreja, S., et al., *Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families.* Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. 950-60.

12. Molitch, M.E., *Prolactinoma Management*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).

13. Daly, A.F., et al., *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4769-75.

14. Gillam, M.P., et al., *Advances in the treatment of prolactinomas.* Endocr Rev, 2006. **27**(5): p. 485-534.

15. Klibanski, A., *Clinical practice. Prolactinomas.* N Engl J Med, 2010. **362**(13): p. 1219-26.

16. Schlechte, J.A., *Clinical practice. Prolactinoma.* N Engl J Med, 2003. **349**(21): p. 2035-41.

17. Bayrak, A., et al., *Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia.* Fertil Steril, 2005. **84**(1): p. 181-5.

18. Colao, A., et al., *Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia.* Eur J Endocrinol, 2003. **148**(3): p. 325-31.

19. Carter, J.N., et al., *Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men.* N Engl J Med, 1978. **299**(16): p. 847-52.

20. Segal, S., et al., *Male hyperprolactinemia:effects on fertility.* Fertil Steril, 1979. **32**(5): p. 556-61.

21. Buvat, J., et al., *Hyperprolactinemia and sexual function in men.* Horm Res, 1985. **22**(3): p. 196-203.

22. Buvat, J., *Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review.* Int J Impot Res, 2003. **15**(5): p. 373-7.

23. Vilar, L., et al., *Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients.* J Endocrinol Invest, 2008. **31**(5): p. 436-44.

24. Kearns, A.E., et al., *Risperidone-associated hyperprolactinemia.* Endocr Pract, 2000. **6**(6): p. 425-9.

25. Smith, S., et al., *The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.* J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(2): p. 109-14.

26. Barkan, A.L. and W.F. Chandler, *Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report.* Neurosurgery, 1998. **42**(4): p. 913-5; discussion 915-6.

27. Petakov, M.S., et al., *Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect.* J Endocrinol Invest, 1998. **21**(3): p. 184-8.

28. St-Jean, E., F. Blain, and R. Comtois, *High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas.* Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **44**(3): p. 305-9.

29. Hattori, N., *Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia.* J Pharmacol Sci, 2003. **92**(3): p. 171-7.

30. Glezer, A., et al., *Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 1048-55.

31. Chahal, J. and J. Schlechte, *Hyperprolactinemia.* Pituitary, 2008. **11**(2): p. 141-6.

32. Donadio, F., et al., *Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features.* Eur J Clin Invest, 2007. **37**(7): p. 552-7.

33. McCutcheon, I.E., *Pituitary adenomas: Surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology.* Curr Probl Cancer, 2013. **37**(1): p. 6-37.

34. Hou, S.H., S. Grossman, and M.E. Molitch, *Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis.* Am J Kidney Dis, 1985. **6**(4): p. 245-9.

35. Lim, V.S., S.C. Kathpalia, and L.A. Frohman, *Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal*

failure: reversal after transplantation. J Clin Endocrinol Metab, 1979. **48**(1): p. 101-7.

36. Sievertsen, G.D., et al., *Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure.* J Clin Endocrinol Metab, 1980. **50**(5): p. 846-52.

37. Molitch, M.E., *Pathologic hyperprolactinemia.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1992. **21**(4): p. 877-901.

38. Honbo, K.S., A.J. van Herle, and K.A. Kellett, *Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism.* Am J Med, 1978. **64**(5): p. 782-7.

39. Ahmed, M., et al., *Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data.* Horm Res, 1989. **32**(5-6): p. 188-92.

40. Keye, W.R., et al., *Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement.* Obstet Gynecol, 1976. **48**(6): p. 697-702.

41. Karavitaki, N., et al., *Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma.* Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(4): p. 524-9.

42. Bonert, V.S. and S. Melmed, *Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006. **2**(7): p. 408-12; quiz following 412.

43. Pollock, A. and E.H. McLaren, *Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49**(4): p. 513-6.

44. Spitzer, M., R. Sajjad, and F. Benjamin, *Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy.* Obstet Gynecol, 1998. **91**(5 Pt 1): p. 693-5.

45. Schlechte, J., et al., *The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 1989. **68**(2): p. 412-8.

46. Testa, G., et al., *Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients.* Contraception, 1998. **58**(2): p. 69-73.

47. Schultz, P.N., et al., *Quinagolide in the management of prolactinoma.* Pituitary, 2000. **3**(4): p. 239-49.

48. Berinder, K., et al., *Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up.* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(4): p. 450-5.

49. Verhelst, J., et al., *Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(7): p. 2518-22.

50. Webster, J., et al., *A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group.* N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 904-9.

51. Molitch, M.E., *Management of medically refractory prolactinoma.* J Neurooncol, 2014. **117**(3): p. 421-8.

52. Zanettini, R., et al., *Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease.* N Engl J Med, 2007. **356**(1): p. 39-46.

53. Webster, J., et al., *Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group.* Clin Endocrinol (Oxf), 1992. **37**(6): p. 534-41.

54. Kleinberg, D.L., et al., *Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone.* N Engl J Med, 1983. **309**(12): p. 704-9.

55. Di Sarno, A., et al., *The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas.* Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **53**(1): p. 53-60.

56. Dekkers, O.M., et al., *Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 43-51.

57. Colao, A., et al., *Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia.* N Engl J Med, 2003. **349**(21): p. 2023-33.

58. Klibanski, A., *Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued?* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(7): p. 2247-9.

59. Di Sarno, A., et al., *Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(11): p. 5256-61.

60. Ono, M., et al., *Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4721-7.

61. Colao, A., *Pituitary tumours: the prolactinoma.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(5): p. 575-96.

62. Losa, M., et al., *Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(7): p. 3180-6.

63. Serri, O., et al., *Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma.* N Engl J Med, 1983. **309**(5): p. 280-3.

64. Brada, M. and P. Jankowska, *Radiotherapy for pituitary adenomas.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(1): p. 263-75, xi.

65. Kaltsas, G.A., et al., *Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 3089-99.

66. Kars, M., et al., *Malignant prolactinoma: case report and review of the literature.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(4): p. 523-34.

67. Popadic, A., et al., *Malignant prolactinoma: case report and review of the literature.* Surg Neurol, 1999. **51**(1): p. 47-54; discussion 54-5.

68. McCormack, A.I., et al., *Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(2): p. 226-33.

69. Lim, S., et al., *Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma.* Lancet Oncol, 2006. **7**(6): p. 518-20.

70. T, S., *Kemik Biyolojisi*. METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI, ed. Y.D. Sözen T. 2013, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

71. Junqueria LC, C.J., ed. *Structure and Composition of Bone*. Sixth Edition. ed. Kelley RO Basic Histology. 1989. p:136-153.

72. H., Ö., *Composition, function, healing of the basic anatomic structures in the musculoskeletal system and the bone metabolism.* TOTBİD 2010. **9**(2): p. p:78-84.

73. Lorenzo JA, C.E., Raisz LG, ed. *Metabolic Bone Disease*. 12th Edition ed. Williams Textbook of Endocrinology, ed. P.K. Melmed S, Larsen PR, Kronenberg HM. 2011. p:1305-1328.

74. G, S., ed. *Biology, Physiology, and Morphology of Bone*. 9th Edition ed. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed. B.R. Firestein G, Gabriel SE, McInnes JB, O'Dell J. 2013. p:113-118.

75. H. Fatih ÇAY MD*, N.S.M., *A rewiev over bone structure and turnover* Fiziksel Tıp, 2002. **5**(3): p. p: 177-184.

76. Gorski, J.P., *Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms.* Crit Rev Oral Biol Med, 1998. **9**(2): p. 201-23.

77. Liu, F., L. Malaval, and J.E. Aubin, *The mature osteoblast phenotype is characterized by extensive plasticity.* Exp Cell Res, 1997. **232**(1): p. 97-105.

78. Bianco, P. and P. Gehron Robey, *Marrow stromal stem cells.* J Clin Invest, 2000. **105**(12): p. 1663-8.

79. Canalis, E., et al., *Signals that determine the fate of osteoblastic cells.* J Endocrinol Invest, 2005. **28**(8 Suppl): p. 3-7.

80. Aarden, E.M., E.H. Burger, and P.J. Nijweide, *Function of osteocytes in bone.* J Cell Biochem, 1994. **55**(3): p. 287-99.

81. Burger, E.H. and J. Klein-Nulend, *Mechanotransduction in bone--role of the lacuno-canalicular network.* Faseb j, 1999. **13 Suppl**: p. S101-12.

82. Han, Y., et al., *Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(47): p. 16689-94.

83. Seeman, E. and P.D. Delmas, *Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility.* N Engl J Med, 2006. **354**(21): p. 2250-61.

84. Rydziel, S., A.M. Delany, and E. Canalis, *AU-rich elements in the collagenase 3 mRNA mediate stabilization of the transcript by cortisol in osteoblasts.* J Biol Chem, 2004. **279**(7): p. 5397-404.

85. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation.* Nature, 2003. **423**(6937): p. 337-42.

86. Takayanagi, H., et al., *Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts.* Dev Cell, 2002. **3**(6): p. 889-901.

87. Ishida, N., et al., *Large scale gene expression analysis of osteoclastogenesis in vitro and elucidation of NFAT2 as a key regulator.* J Biol Chem, 2002. **277**(43): p. 41147-56.

88. Miyamoto, T., et al., *Bifurcation of osteoclasts and dendritic cells from common progenitors.* Blood, 2001. **98**(8): p. 2544-54.

89. Suda, T., et al., *Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families.* Endocr Rev, 1999. **20**(3): p. 345-57.

90. Xiong, J., et al., *Matrix-embedded cells control osteoclast formation.* Nat Med, 2011. **17**(10): p. 1235-41.

91. Emerton, K.B., et al., *Osteocyte apoptosis and control of bone resorption following ovariectomy in mice.* Bone, 2010. **46**(3): p. 577-83.

92. Arai, F., et al., *Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors.* J Exp Med, 1999. **190**(12): p. 1741-54.

93. Lacey, D.L., et al., *Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo.* Am J Pathol, 2000. **157**(2): p. 435-48.

94. Parfitt, A.M., *The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells.* J Bone Miner Res, 2001. **16**(9): p. 1583-5.

95. Martin, T., J.H. Gooi, and N.A. Sims, *Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009. **19**(1): p. 73-88.

96. Recker, R., et al., *Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients.* J Bone Miner Res, 2004. **19**(10): p. 1628-33.

97. Dempster, D.W., et al., *Anabolic actions of parathyroid hormone on bone.* Endocr Rev, 1993. **14**(6): p. 690-709.

98. Dobnig, H. and R.T. Turner, *The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats.* Endocrinology, 1997. **138**(11): p. 4607-12.

99. Manolagas, S.C., *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.* Endocr Rev, 2000. **21**(2): p. 115-37.

100. Martin-Millan, M., et al., *The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone.* Mol Endocrinol, 2010. **24**(2): p. 323-34.

101. Nakamura, T., et al., *Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts.* Cell, 2007. **130**(5): p. 811-23.

102. Bilezikian, J.P., et al., *Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency.* N Engl J Med, 1998. **339**(9): p. 599-603.

103. Gundberg, C.M., et al., *Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity.* Bone, 2002. **31**(6): p. 703-8.

104. Booth, S.L., et al., *Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 4904-9.

105. Ross, P.D., et al., *Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study.* Osteoporos Int, 2000. **11**(1): p. 76-82.

106. Chen, P., et al., *Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis.* J Bone Miner Res, 2005. **20**(6): p. 962-70.

107. Bauer, D.C., et al., *Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study.* J Bone Miner Res, 2009. **24**(12): p. 2032-8.

108. Huber, F., et al., *Markers of bone resorption--measurement in serum, plasma or urine?* Clin Lab, 2003. **49**(5-6): p. 203-7.

109. Kanis, J.A., et al., *Assessment of fracture risk.* Osteoporos Int, 2005. **16**(6): p. 581-9.

110. Wright, N.C., et al., *The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine.* J Bone Miner Res, 2014. **29**(11): p. 2520-6.

111. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Osteoporos Int, 2014. **25**(10): p. 2359-81.

112. Melton, L.J., 3rd, et al., *Perspective. How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res, 1992. **7**(9): p. 1005-10.

113. Lewiecki, E.M. and A.J. Laster, *Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4215-22.

114. Colon-Emeric, C., et al., *The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies.* Osteoporos Int, 2003. **14**(11): p. 879-83.

115. Cosman, F., et al., *Erratum to: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.* Osteoporos Int, 2015. **26**(7): p. 2045-7.

116. Williams, E.D. and T.J. Daymond, *Evaluation of calcaneus bone densitometry against hip and spine for diagnosis of osteoporosis.* Br J Radiol, 2003. **76**(902): p. 123-8.

117. Kanis, J.A., et al., *The diagnosis of osteoporosis.* J Bone Miner Res, 1994. **9**(8): p. 1137-41.

118. Schousboe, J.T., et al., *Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry.* J Clin Densitom, 2013. **16**(4): p. 455-66.

119. Schlechte, J., L. Walkner, and M. Kathol, *A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 698-703.

120. Biller, B.M., et al., *Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 692-7.

121. Colao, A., et al., *Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization.* Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(3): p. 319-27.

122. Di Somma, C., et al., *Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): p. 807-13.

123. Mazziotti, G., et al., *High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas.* Pituitary, 2011. **14**(4): p. 299-306.

124. Iacovazzo, D. and L. De Marinis, *Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros.* Endocrine, 2015. **48**(1): p. 76-8.

125. Seriwatanachai, D., N. Krishnamra, and J.P. van Leeuwen, *Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization.* J Cell Biochem, 2009. **107**(4): p. 677-85.

126. Seriwatanachai, D., et al., *Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio.* Bone, 2008. **42**(3): p. 535-46.

127. Mazziotti, G., et al., *Vertebral fractures in males with prolactinoma.* Endocrine, 2011. **39**(3): p. 288-93.

128. Genant, H.K., et al., *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique.* J Bone Miner Res, 1993. **8**(9): p. 1137-48.

129. Genant, H.K., et al., *Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* J Bone Miner Res, 1996. **11**(7): p. 984-96.

130. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011.* Cerebrovasc Dis, 2012. **34**(4): p. 290-6.

131. Naliato, E.C., et al., *Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma.* J Endocrinol Invest, 2005. **28**(1): p. 12-7.

132. Zadrozna-Sliwka, B., et al., *Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins.* Endokrynol Pol, 2007. **58**(2): p. 116-22.

133. Naliato, E.C., et al., *Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists.* Pituitary, 2008. **11**(1): p. 21-8.

134. Bolanowski, M., et al., *The influence of other than prolactin hormones on bone mineral density in women with hyperprolactinaemia of various origins.* Gynecol Endocrinol, 2010. **26**(8): p. 623-7.

135. Oztürk, G., et al., *BONE MINERAL DENSITY AND BONE TURNOVER IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH MILD HYPERPROLACTINEMIA.* Acta Endocrinologica (1841-0987), 2012. **8**(2).

136. Zhao, Y., et al., *The risk of osteopenia in premenopausal women with various sellar tumors.* Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(12): p. 945-8.

137. Sartorio, A., et al., *Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment.* J Endocrinol Invest, 1990. **13**(5): p. 419-22.

138. Shaarawy, M., et al., *Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women.* Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(4): p. 433-8.

139. Vestergaard, P., et al., *Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(2): p. 159-67.

140. Jalava, T., et al., *Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients.* J Bone Miner Res, 2003. **18**(7): p. 1254-60.

141. Cefalu, C.A., *Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction?* Curr Med Res Opin, 2004. **20**(3): p. 341-9.

142. Mazziotti, G., et al., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update.* Trends Endocrinol Metab, 2006. **17**(4): p. 144-9.

143. Schlechte, J., et al., *Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea.* J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(5): p. 1021-6.

144. Yavuz, D., et al., *Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(3): p. 187-93.

145. Inancli, S.S., et al., *Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma.* Endocrine, 2013. **44**(1): p. 193-9.

146. Jiang, X.B., et al., *Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study.* Pituitary, 2014. **17**(3): p. 232-9.