



2016, 1(2), 17-33

Prolaktinomalı Bireylerde Zayıflama Diyetlerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelere ve Antropometrik Ölçümlere Etkisi

Effect of Weight Loss Diets on Some Biochemical Parameters and Anthropometric Measurements in Prolactinomas Patients

Esen YEŞİL<sup>1\*</sup>, Gül KIZILTAN<sup>1</sup>, Mehtap AKÇIL OK<sup>1</sup>, Cüneyd ANIL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Özet**

**Amaç:** Prolaktinomalı bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkilerini belirlemek ve hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan zayıflama diyetinin, hastalığın tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek amaçlarıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma, Eylül 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni mikroprolaktinoma tanısını almış 20-64 yaş arası hafif şişman ve obez 22 kadın hasta üzerinde yürütülmüştür. Bu 22 hastanın 11'i rastgele seçilerek çalışma grubunu, geriye kalan 11'i ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunda bulunan hastalara, başlangıçtaki vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmeyi hedefleyen 3 aylık zayıflama diyeti planlanmış ve uygulanmıştır. Her iki grubun vücut analizleri, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri çalışmanın başlangıcında ve 3 ayın sonunda yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma grubundaki bireylerin BKİ ortalamaları çalışmanın başlangıcında  $31.7 \pm 5.88$  kg/m<sup>2</sup> iken, 3 ay sonra yapılan ölçümde  $28.9 \pm 5.52$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Çalışmanın sonunda kontrol grubunun BKİ ortalamaları farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda vücut yağ yüzdesi farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta da başlangıç ve son serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasındaki ilk ölçümler karşılaştırıldığında ise, istatistiksel açıdan önemli bir sonuç bulunmazken ( $p > 0.05$ ),

\*Yazışma Adresi: Esen Yeşil, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.  
E-posta adresi: esezen@baskent.edu.tr / Tel: +90312 2466666 - 1842  
Gönderim Tarihi: 02 Aralık 2016. Kabul Tarihi: 12 Aralık 2016.

üçüncü ayın sonunda serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunda, serum TSH, trigliserit ve toplam kolesterol düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Prolaktinomanın tıbbi tedavisine ek olarak uygulanan zayıflama diyetinin hiperprolaktinemiye daha kısa sürede iyileştirdiği gözlemlenmiş ve vücut ağırlığındaki azalmanın metabolik profil üzerine olumlu etkiler yarattığı belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Prolaktinoma, ağırlık kaybı, obezite

### **Abstract**

**Objective:** The aim of the present study was to determine the effect of weight loss on some biochemical parameters and anthropometric measurements in prolactinomas patients and to evaluate the effectiveness of weight loss diets on treatment of the disease besides to medical treatment.

**Material and Methods:** The study was conducted on newly diagnosed with overweight or obese 22 microprolactinomas women aged between 20-64 years old who applied at Baskent University Hospital of Endocrinology and Metabolic Diseases between 2014 September and 2015 August. Eleven of 22 patients randomly selected as study group, the remaining 11 patients constituted the control group. Weight loss diets which aims to lose at least 5% of initial body weight, have been planned and applied for 3 months. Both of groups' body analysis, anthropometric and biochemical measurements were made at the beginning of the study and end of the 3 months period.

**Results:** While the mean of BMI of individuals at the beginning of this study in study group was  $31.7\pm 5.88$   $\text{kg/m}^2$ , the measurements was found  $28.9\pm 5.52$   $\text{kg/m}^2$  after 3 months period ( $p<0.05$ ). The mean BMI of the control group showed no statistically significant differences ( $p>0.05$ ). Body fat percentage difference was statistically significant in the study group ( $p<0.05$ ). In both of groups, the difference of mean serum prolactin levels were statistically significant ( $p<0.05$ ). Compared to the baseline measurements between groups, there were no statistically significant results ( $p>0.05$ ); there was a significant difference in the mean serum prolactin levels was found between last measurements ( $p<0.05$ ). In study group there were significant decreases in mean serum TSH, total cholesterol and triglyceride levels ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We observed, in addition to medical treatment, to apply weight loss diets improves hyperprolactinemia more quickly and the reduction in body weight makes positive effects on the metabolic profiles of patients.

**Key words:** Prolactinoma, weight loss, obesity

© 2016 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriş

Prolaktinomalar genellikle somatik mutasyonların neden olduğu, adenohipofizin laktotrop hücre hattının monoklonal genişlemesi sonucunda görülen iyi huylu tümörlerdir. Prolaktinomalar hormon salgılayan hipofiz tümörlerinin en sık rastlanılanıdır. Hipofiz tümörlerinin yaklaşık yarısını oluştururlar ve genellikle 20-50 yaş arası kadınlarda görülmektedirler (Aflorei & Korbonits, 2014; Colao, 2009). Prolaktinomalar prolaktin (PRL) artışının en sık nedenidir çünkü bu tümörler prolaktin üretmektedir (Ciccarelli, 2005). Mikroadenomlar <1 cm, makroadenomlar ise  $\geq 1$  cm çapındadırlar (Iglesias & Diez 2013). Tümörün boyutu genellikle PRL düzeyi ile uyumludur (Colao, 2009)

PRL, 199 aminoasit içeren, üç tane disülfid bağı olan tek bir polipeptit zinciri yapısında bir hormondur. Bu hormon 23 kiloDalton (kDa) ağırlığındadır ve hipofiz bezinin ön lobundaki laktotrop hücrelerde sentezlenir. Bu hücreler ön hipofiz bezi hücrelerinin %20-50'sini oluşturmaktadır (Ignacak ve ark., 2012). Gebelik ve laktasyon hiperprolaktineminin fizyolojik nedenleridir. Prolaktin hormonunun metabolik etkileri; perinatal ve postnatal dönemde pankreatik hücre gelişimini sağlamak, insülin salınımını, besin alımını ve vücut ağırlığını yönetmek, prostatik hücrelerde sitrat üretimini uyarmak, üreme fonksiyonlarını azaltmak ve seksüel dürtüyü baskılamak, stres dönemlerinde glikokortikosteridlerin bağışıklık sistemi üzerine negatif etkilerini önlemektir. Ayrıca prolaktin hormonu; leptin, adiponektin, interlökin (IL) -6 gibi insülin direnci, endotel disfonksiyon, hiperinsülinemi ve metabolik sendrom için önemli adipokinlerin salınımını değiştirerek lipolizi inhibe eden adipogenezi uyarmaktadır. Hiperprolaktineminin tedavisi ile kardiyovasküler risk faktörlerinde, endotel disfonksiyonda ve insülin direncinde azalma görülmektedir (Kasper ve ark., 2009).

Hiperprolaktinomalı bireylerde vücut kompozisyonu değişmektedir. Çünkü bu bireylerde yağ kütlesi artmakta, yağsız doku kütlesi azalmaktadır (Melmed ve ark., 2011). Hiperprolaktineminin yağ dokusunun artmasına neden olan birbirinden bağımsız etkileri vardır. Beyaz adipoz dokuda lipogenezi stimüle edilmesi ve lipolizin azalması, dopaminerjik tonun azalması, adiponektin düzeylerinin düşmesi, leptin direnci ile ilgili

olan veya olmayan hipogonadizm varlığı gibi faktörlerin kombinasyonu ağırlık artışına neden olmaktadır (Pala ve ark., 2015; Tovar & Diéguez, 2014).

Bu çalışma; prolaktinomali bireylerdeki ağırlık kaybının, hastaların bazı biyokimyasal parametrelerine ve antropometrik ölçümlerine etkileri belirlemek ve hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan zayıflama diyetinin, hastalığın tedavisindeki etkinliği değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

## **2. Gereç ve Yöntem**

### ***Katılımcılar***

Bu araştırma, Eylül 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurup yeni prolaktinoma tanısını almış ve tedaviye yeni başlayan 20-64 yaş arası hafif şişman veya obez kadın hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini, dopamin agonisti tedavisi ve zayıflama diyeti alan bireyler (çalışma grubu) ile sadece dopamin agonisti tedavisi alan bireyler (kontrol grubu) oluşturmuştur. Hem çalışma grubunu hem de kontrol grubunu oluşturan bireyler, prolaktinoma hastalığına yönelik, hekimleri tarafından öngörülen tıbbi tedavilerine devam etmişlerdir. Prolaktinomali 22 hastadan zayıflama diyeti uygulamayı kabul eden 11'i rastgele seçilerek çalışma grubunu, geriye kalan 11'i ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışma için, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından KA13/321 numaralı araştırma projesi olarak 21/03/2014 tarihli 14/37 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı alınmıştır.

### ***Verilerin Toplanması ve Değerlendirmesi***

Araştırma kapsamına alınan bireylerin ilişkin bazı bilgilerin elde edilmesi için çoktan seçmeli ve açık uçlu soruların bulunduğu bir anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Anket formunda hastaların demografik özellikleri, prolaktinoma hastalığı ile ilişkili bilgiler ve genel sağlık durumları sorgulanmıştır. Bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel ve kalça çevresi ile vücut yağ, kas ve su oranları ölçülmüştür. Bireylerin vücut kompozisyonu analizi Tanita Body Composition Analyzer 418 MA ile yapılmıştır. Antropometrik ölçümler, araştırmacının kendisi tarafından yapılmıştır. Hastaların biyokimyasal bulgularından serum açlık kan glukozu, açlık kan insülini, prolaktin, TSH, T4, kortizol, HbA1c, toplam protein, serum albumin, "Aspartat Aminotransferaz" (AST), "Alanin Transaminaz" (ALT), toplam kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)-kolesterol, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)-kolesterol Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)-kolesterol ve trigliserit değerlerine bakılmıştır. Biyokimyasal testler, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

### **Zayıflama diyetleri**

Çalışma grubunda bulunan ve zayıflama diyeti uygulanan hastalara, başlangıçtaki vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmeyi hedefleyen 3 aylık zayıflama diyet planı hazırlanmış ve uygulanmıştır (Tsigos ve ark., 2008). Son 6 ay içinde metabolizmayı ya da vücut ağırlığını etkileyebilecek diyet yapanlar, egzersiz programı uygulayanlar ya da ilaç kullanmış olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonucunda elde edilen veriler, Windows ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 İstatistiksel paket programı ile değerlendirilmiştir. Nitel değişkenler, sayı (S) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS), ortanca ve en az, en çok değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise sayı ve yüzde değerler kullanılmıştır. Ölçümle belirtilmiş nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan verilerde çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki fark "Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi (iki bağımlı grup arasındaki farkın önemlilik testi)" ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ölçüm ortalamaları "Bağımsız Örneklem T-Testi" ile değerlendirilmiştir. Değişkenler normal dağılım gösterdiği için ilişki katsayıları ve istatistiksel önemlilikler Pearson testi ile hesaplanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak  $p < 0.05$  ve  $p < 0.001$  kabul edilmiştir.

### **3. Bulgular**

Araştırmaya 22 mikroprolaktinomali birey katılmıştır. Prolaktinomali bireylerin %27.4'ü 18-27 yaş aralığındadır. Bu bireylerden 28-37 ve 38-47 yaş aralıklarında 7'ser kişi (%31.8), 48-57 ve 58-65 yaş aralığında 1'er kişi bulunmaktadır. Bireylerin yaş ortalaması  $32.7 \pm 10.21$  yıl olarak saptanmıştır (Tablo1). Çalışmaya katılan prolaktinomali bireylerin hastalıkları ile ilgili komplikasyon görülme durumları sorgulanmıştır. Bu bireylerin 20'sinde (%90.9) adet düzensizliği, 11'inde (%45.5) de galaktore görülmüştür.

Tablo 1. Prolaktinomalı Bireylerin Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

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

Çalışma grubundaki bireylerin vücut ağırlıkları ortalamaları çalışmanın başlangıcında 85.5±17.34 kg iken, 3 ay sonra yapılan ölçümde 78.0±15.94 kg olarak saptanmıştır (%8.7±3.06) ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalamaları ilk ölçümde 76.4±16.22 kg iken, son ölçümde 77.0±16.03 kg olarak saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmanın başlangıcında çalışma grubunun Beden Kütle İndeksi (BKİ)

ortalaması  $31.7 \pm 5.88$  kg/m<sup>2</sup> iken, kontrol grubununki  $28.4 \pm 5.05$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır. Üç ay sonunda çalışma grubunun BKİ ortalaması  $28.9 \pm 5.52$  kg/m<sup>2</sup>'ye düşmüştür ( $p < 0.05$ ), kontrol grubunda ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır ( $28.5 \pm 5.00$  kg/m<sup>2</sup>;  $p > 0.05$ ). Gruplar arasında ilk ve son ölçümler açısından istatistiksel açıdan önemli bir sonuç saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda bel çevresi, vücut yağ ağırlığı ve yüzdesi, vücut suyu ağırlığı, ASTserum TSH, trigliserit, toplam kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinde; kontrol grubunda ise toplam kolesterol ve HDL-Kolesterol düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Çalışma grubunun serum prolaktin düzey ortalaması başlangıçta  $45.1 \pm 31.63$  ng/dL olarak saptanırken, üç ayın sonunda  $12.6 \pm 8.19$  ng/dL'ye düşmüştür. Çalışma grubundaki tüm hastalar için serum prolaktin hormon düzeylerindeki değişim Şekil 1'de verilmiştir. Kontrol grubunda ise ilk ölçüm ortalaması  $42.3 \pm 17.83$  ng/dL iken son ölçüm  $22.9 \pm 11.68$  ng/dL olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki tüm hastalar için serum prolaktin hormon düzeylerindeki değişim Şekil 2'de verilmiştir. Her iki gruptaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasındaki ilk ölçümler karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), üçüncü ayın sonunda serum prolaktin düzey ortalamaları arasındaki gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

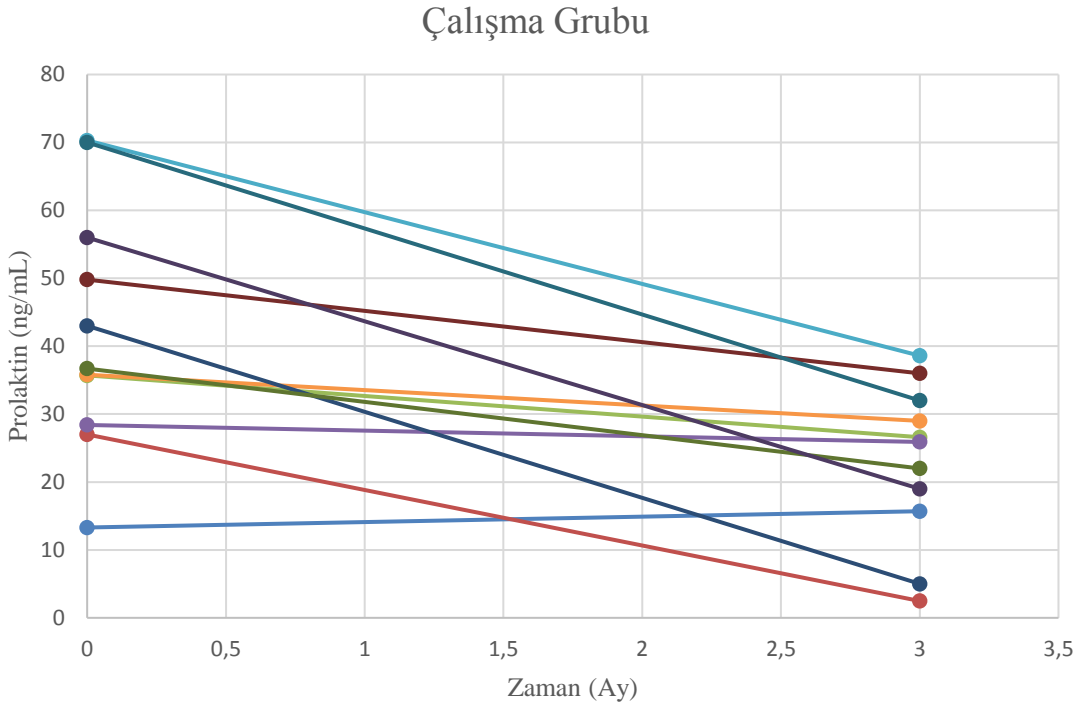
Tablo 2. Çalışma Grubu ve Kontrol Grubunun Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümlerinin Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

Antropometrik Ölçümler	Çalışma Grubu (s:11)			Kontrol Grubu (s:11)			p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p <sup>1</sup>	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p <sup>1</sup>		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$			
Vücut Ağırlığı (kg)	85.5±17.34	78.0±15.94	0.000*	76.4±16.22	77.0±16.03	0.192	0.218	0.892
BKİ ( kg/m <sup>2</sup> )	31.7±5.88	28.9±5.52	0.000*	28.4±5.05	28.5±5.00	0.334	0.180	0.856
Bel Çevresi (cm)	101.2±13.09	97.0±13.19	0.000*	93.8±13.47	94.8±12.88	0.118	0.206	0.699
Bel/ Kalça	0.8±0.10	0.8±0.08	0.635	0.8±0.05	0.8±0.08	0.314	0.304	0.915
Bel/Boy	0.6±0.07	0.5±0.07	0.068	0.5±0.12	0.5±0.07	0.399	0.705	0.928
Vücut Yağ Ağırlığı (kg)	34.5±12.72	29.6±11.27	0.000*	26.1±10.27	26.6±10.13	0.303	0.107	0.528
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	39.3±7.30	36.8±6.67	0.001*	32.7±6.49	33.7±5.71	0.346	0.057	0.259
Yağsız Doku Kütlesi Ağırlığı (kg)	49.9±9.65	48.3±6.84	0.328	50.0±7.36	50.3±6.48	0.569	0.975	0.490
Vücut Suyu Ağırlığı (kg)	38.7±5.80	36.0±4.90	0.029*	37.6±5.42	37.8±5.24	0.649	0.670	0.413
Açlık Glukozu (mg/dL)	93.0±12.50	92.1±10.93	0.676	87.0±3.00	87.0±3.56	0.921	0.144	0.168
Açlık İnsülini (IU/mL)	9.4±6.16	9.2±7.51	0.966	8.4±3.96	8.5±5.05	0.750	0.659	0.798
HbA1c (%)	5.4±0.40	5.3±0.37	0.284	5.1±0.14	5.1±0.11	0.659	0.016*	0.790
HOMA-IR	2.3±1.91	2.0±1.50	0.709	1.8±0.90	1.8±1.90	0.805	0.441	0.682
Serum Albumin (g/dL)	4.1±0.06	4.3±0.17	0.058	4.2±0.13	4.2±0.13	0.136	0.554	0.789
Toplam Protein (g/dL)	7.1±0.20	7.0±0.58	0.769	7.1±0.24	7.0±0.32	0.605	0.927	0.964
AST (U/L)	16.5±3.32	12.5±3.24	0.015*	18.8±3.51	17.7±4.36	0.528	0.135	0.005*
ALT (U/L)	14.0±5.34	13.0±3.83	0.604	18.9±11.92	17.7±8.08	0.749	0.227	0.100
Prolaktin (ng/dL)	45.1±31.63	12.6±8.19	0.006*	42.3±17.83	22.9±11.68	0.002*	0.800	0.027*
Kortizol (µg/dL)	11.4±5.03	8.3±5.34	0.098	9.2±2.51	8.6±2.67	0.527	0.209	0.869
TSH (µIU/L)	2.0±0.70	1.5±0.62	0.005*	1.6±0.51	1.4±0.49	0.563	0.149	0.718
Serbest T4 (ng/dL)	1.1±0.17	1.1±0.22	0.557	1.1±0.22	1.1±0.23	0.745	0.967	0.898
Trigliserit (mg/dL)	123.1±50.10	95.1±42.45	0.030*	117.8±34.71	115.3±35.33	0.919	0.773	0.198
Toplam Kolesterol (mg/dL)	202.4±38.52	168.5±38.81	0.004*	205.7±37.93	176.3±23.96	0.005*	0.842	0.577
LDL-kolesterol (mg/dL)	135.9±36.53	115.8±31.69	0.067	137.0±30.42	124.9±18.36	0.128	0.935	0.420
HDL-kolesterol (mg/dL)	41.9±3.41	33.7±12.85	0.086	45.0±7.18	28.0±10.69	0.002*	0.200	0.269
VLDL-kolesterol (mg/dL)	24.6±10.02	19.0±8.49	0.030*	23.5±6.94	22.4±7.06	0.919	0.773	0.198

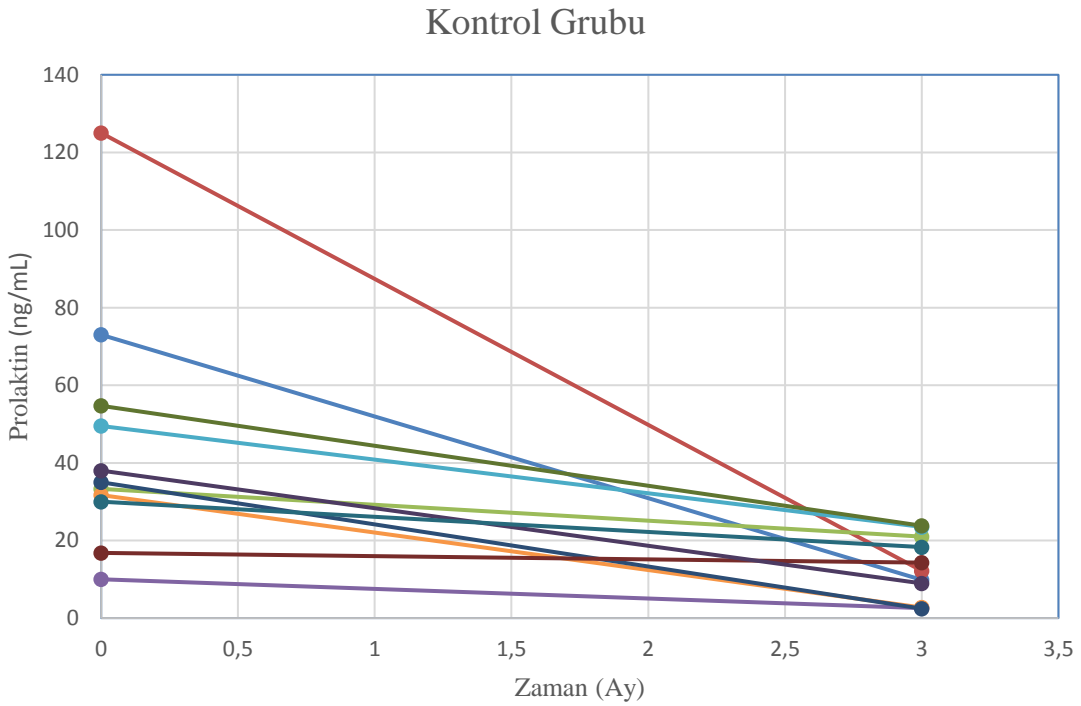
\*p&lt;0.05

p<sup>1</sup>: Grup içi ölçümler arası farkın önemlilik testip<sup>2</sup>: Gruplar arası ilk ölçüm ortalamalarının önemlilik testip<sup>3</sup>: Gruplar arası son ölçüm ortalamalarının önemlilik testi





Şekil 1. Çalışma Grubundaki Hastaların Serum Prolaktin Düzeylerindeki Değişim



Şekil 2. Kontrol Grubundaki Hastaların Serum Prolaktin Düzeylerindeki Değişim

Çalışma grubunda prolaktin hormonu ile vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ kütlesi ve yağsız doku kütlesi ile negatif yönde; bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir ( $p>0.05$ ). Aynı grupta prolaktin ile açlık kan glukozu, HDL kolesterol düzeyleri ve HbA1c değerleri arasında negatif; açlık insülini, toplam protein, serum albümin, toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, AST, ALT düzeyleri ve HOMA-IR arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ( $p>0.05$ ) (gösterilmeyen veri).

#### 4. Tartışma

Prolaktinoma, prolaktin hormonu salgılayan bir hipofiz bezi adenomudur. Salgılanan prolaktin miktarı tümörün büyüklüğü ile ilişkilidir. Hiperprolaktinemiye sadece tümör sekresyonu neden olmaz. Bunun birçok fizyolojik ve patolojik sebebi vardır. Bunlardan gebelik, laktasyon, stres, ilaç kullanımı, dopamin üretiminin bozulması başlıcalarıdır (Rabinovich ve ark., 2013). Prolaktin hormonunun fazla salınmasının vücut üzerinde çeşitli metabolik etkileri mevcuttur. İnsülin sekresyonu, adipokin salınımı, bağışıklık sistemi, besin alımı ve vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Hiperprolaktinemi; insülin direncine, hiperinsülinemiye, endotel disfonksiyona, kardiyovasküler hastalıklara ve metabolik sendroma neden olmaktadır (Bernabeu & Casanueva, 2013). Bu çalışmada da dopamin tedavisinin yanında zayıflama diyeti uygulanarak metabolik profili iyileştirme amaçlanmıştır.

Prolaktinomalar; hipofizin en sık görülen sekretuar hipofiz adenomlarıdır ve 20 ile 50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir (Uçan & Delibaşı, 2012). Çin'de yapılan bir çalışmada, 2005-2007 arasında hipofiz bezi tümörü tanısı alan bireyler saptanmış ve bunların %53.2'sinin kadın olduğu belirlenmiştir (Zhu ve ark., 2015). Bu araştırmanın örnekleminin tamamını kadınlar oluşturmuştur ve yaş ortalaması  $32.7\pm 10.21$  yıl olarak saptanmıştır.

Prolaktinomaların %90'ından fazlası mikroadenomdur (Iglesias & Diez, 2013). Bu çalışmaya katılan tüm bireyler mikroprolaktinoma tanısı almıştır. Genellikle gebelik ve laktasyon dışı süt üretimi olarak tanımlanan galaktore sıklıkla amonereye eşlik etmekte ve bu duruma genellikle hiperprolaktinemi neden olmaktadır (Huang & Molitch, 2012). Yapılan bir çalışmada, hiperprolaktinemili kadınların %15-30'unda amonere veya oligomenore görülürken yaklaşık %30'unda galaktore veya infertilite ve %75'inde hem amonere hem de galaktore görülmüştür (Ashrafuzzama & Latif, 2013). Bu çalışmada ise araştırmaya katılan bireylerin %90'ında adet düzensizliği ve %45'inde galaktore semptomları gözlenmiştir.

Hiperprolaktinoma, karbonhidrat metabolizması bozukluklarına neden olmaktadır (Yavuz ve ark., 2003). Hiperprolaktinematik durum endotel disfonksiyon ve insülin hassasiyeti ile ilişkilendirilmektedir (Rabie ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada, tıbbi tedavi alan prolaktinomalı bireylerin HOMA-IR değerleri düşerken, glukoz ve insülin düzeyleri açısından önemli bir fark bulunmamıştır (Yavuz ve ark., 2003). Bu çalışmada, zayıflama diyeti uygulayan bireylerin serum açlık glukoz ortalaması çalışmanın başlangıcında  $93.0 \pm 12.50$  mg/dL iken, üç aylık diyet tedavisi sonunda  $92.1 \pm 10.93$  mg/dL'ye düşmüştür ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunun ve kontrol grubunun serum açlık glukoz düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin ilk ve son ölçümleri arasında da istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Yapılan bir çalışmada, obez ve morbid obez hastalarda, serum prolaktin düzeylerinde önemli derecede bir artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum prolaktin düzeyleri ile özellikle  $\beta$ -hücre indeksi ve BKİ arasında önemli derecede bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Fakat HOMA-IR değerleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır (Top ve ark., 2002). Bu çalışmada da HOMA-IR değerleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında pozitif yönde ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

Tiroid hormonlarının önemli fonksiyonları metabolizmayı düzenlemek ve ısı regülasyonunu sağlamaktır. Tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler vücudun enerji dengesini etkiler (Ekici ve ark., 2006). Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinde görülen endokrin bozukluk olarak bilinen hiperprolaktinemi nedenleri arasında prolaktinomalar, ilaç kullanımı ve hipotiroidizm vardır. Prolaktin sekresyonu, prolaktin inhibitör faktör tarafından düzenlenir. Bunun yanında vazoaktif inhibitör peptid (VIP) ve tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) prolaktin salınımını arttırmaktadır. TRH ön hipofiz bezinden TSH salınımına neden olmaktadır (Goel ve ark., 2015). Bu çalışmaya katılan bireylerin 5'i hipotiroid hastasıdır ve bu hastalığın tedavisine yönelik ilaç kullanmaktadır.

Diyet uygulayan bireylerin serum TSH düzeylerinin ortalaması  $2.0 \pm 0.70$   $\mu$ U/L'den  $1.5 \pm 0.62$   $\mu$ U/L'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubundaki azalma ise istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hipotiroidizm, metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle düşük TSH düzeyleri istenen metabolik profil ile ilişkilendirilmektedir (Ruhla ve ark., 2010). Çalışma grubundaki ağırlık kaybının, metabolik bozuklukları düzelterek TSH düzeylerinde azalma sağladığı düşünülmektedir. Fakat bununla beraber çalışma örneğinde bulunan tiroid hastalarının, hastalıklarına yönelik ilaç kullanımının parametreleri etkilediği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hipotiroidli bireylerde serum TSH ve PRL düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır (Goswami ve ark., 2009; Hekimsoy ve ark., 2010). Bu araştırmada ise, çalışma grubundaki bireylerin serum prolaktin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ancak literatürün aksine istatistiksel açıdan önemsiz sonuç elde edilmiştir ( $p>0.05$ ).

Bu çalışmaya katılan bireylerin serum kan lipidleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III NCEP) önerileriyle karşılaştırılmıştır (ATP III NCEP, 2001). Serum trigliserit ve HDL-kolesterol düzeylerinin ilk ve son ölçümleri, bu önerilere göre uygun referans aralığında olduğu saptanmıştır. Her iki grubun da serum LDL-kolesterol düzeylerinin ilk ölçüm ortalamaları önerilen referans değerinin üzerinde bulunurken, üç ayın sonunda kabul edilebilir referans aralığına düştüğü saptanmıştır. Toplam kolesterol ise her iki grupta da çalışmanın başlangıcında, önerilen düzeyin üstünde bulunmuştur. Fakat son ölçüm sonuçlarına göre iki grupta da azalma gözlenmiş ve değerler normal sınırlara düşmüştür.

Yapılan kontrollü klinik bir çalışmada, obez bireylerde başlangıç ağırlıklarının %5'inin azaltılmasının bu bireylerin lipid profilini iyileştirdiği ve vücutlarındaki inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Fayh ve ark., 2013). Bu çalışmada ise, çalışma grubundaki bireylerin başlangıç ağırlıklarının ortalama  $8.7\pm 3.06$  oranında azaldığı saptanmıştır.

Zayıflama diyeti uygulayan çalışma grubundaki bireylerin serum trigliserit, toplam kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ortalaması ilk ve son ölçümler arasında azalma göstermiş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda ise serum toplam kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin iki ölçümleri arasındaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Üç ayın sonunda lipid profilindeki iyileşmenin vücut ağırlığındaki ve serum prolaktin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Obezite görülme sıklığı, hipofiz bezi hastalıklarından Cushing's sendromu ve akromegaliye ek olarak hiperprolaktinemili hastalarda da yaygınlaşmaktadır. Dopamin, enerji harcamasını arttıran ve besin alımını azaltan bir nörotransmitter maddedir ve laktotrof hücre fonksiyonu dopamin D2 reseptörlerinden (D2R) etkilenmektedir. Prolaktinoma için kullanılan dopamin agonistleri tedavisi ağırlık kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca D2R mutasyonları da obezite ile ilişkili bulunmaktadır (Schmid ve ark., 2006). Yetişkinlerdeki hiperprolaktineminin yaygın görülen bir sonucu, vücut ağırlığındaki artıştır ve bu serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlar arasına düşmesi sonucunda ağırlık kaybı gerçekleşir (Galluzzi ve ark., 2005).

Yapılan bir çalışmaya katılan bireylerin serum prolaktin düzeyleri karşılaştırıldığında, normal prolaktin düzeyine sahip bireylerin yüksek olanlara göre düşük vücut yağ kütlelerine sahip olması, yeterli D2R'nin metabolik etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda kullanılan dopamin agonisti tedavisi prolaktin hormonunu normal sınırlara çekmesinin yanında vücut yağ ağırlığını ve metabolik sendrom ve komplikasyonlarının oluşum riskini azaltmaktadır (Naliato ve ark., 2007).

Greenman ve arkadaşlarının (1998) yaptıkları çalışmada, prolaktinoma hastalarının %70'inde ağırlık kaybı ile beraber serum prolaktin düzeyleri azaldığı saptanmıştır. Ayrıca ağırlık kaybı ve serum insülin düzeylerinin normale dönmesi koşullarında, bozulmuş olan prolaktin cevabının düzeldiğini bildirilmiştir (Kopelman, 2000). Silva ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları çalışmada, altı aylık tedavi sürecinden sonra 22 prolaktinomali hasta değerlendirilmiş; serum prolaktin düzeylerinin normale döndüğü saptanırken; BKİ, bel çevresi değerleri, serum HDL-kolesterol ve serum açlık insülini düzey ortalamaları açısından önemli bir fark görülmemiştir. HOMA-IR değerleri, serum açlık glukozu, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Bu çalışmada ise literatüre benzer olarak, 3 ayın sonunda tüm bireylerin serum prolaktin düzeyinde istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlemlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 1). Her iki grupta azalma görülmesi dopamin agonisti tedavisinin serum prolaktin düzeyleri üzerindeki etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Gruplar arasında ilk ve son ölçümlerin farklarına bakıldığında, ilk ölçümler açısından gruplar benzer çıkarken, son ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu saptanmıştır. Bu fark prolaktinomali bireylerde tıbbi tedavinin yanında zayıflama diyeti uygulanmasının hafif şişman ve obez bireylerin serum prolaktin düzeyleri üzerinde olumlu bir etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Pala ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada, prolaktinomali bireylerdeki metabolik anomaliler saptanmış ve 3 ve 6 aylık tıbbi tedavi sonunda değişimler gözlenmiştir. Üç ayın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, serum prolaktin, LDL-kolesterol, trigliserit düzeyleri arasında önemli bir azalma görülürken BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı, vücut yağı, serum açlık glukozu, toplam kolesterol düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Wing ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerin vücut ağırlıklarındaki %5-10'luk kayıp glisemiyi, kan basıncını, trigliserid düzeylerini ve HDL-kolesterol düzeylerini iyileştirmiştir. Bu çalışmada da dopamin tedavisinin yanında zayıflama diyeti uygulanarak metabolik profili iyileştirme amaçlanmıştır. Çünkü dopamin agonisti tedavisinin vücut ağırlığı üzerine etkilerini görebilmek için uzun bir tedavi sürecine ihtiyaç duyulmaktadır (Doknic ve

ark., 2002; Greenman ve ark., 1998). Bu çalışmada, tüm bireyler dopamin agonisti tedavisi almaktadır. Üç aylık takip sonunda; vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi değerleri açısından sadece çalışma grubundaki ölçümler arasındaki azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Bunun yanında çalışma grubundaki bireyler, vücut yağ ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve vücut suyu ağırlığındaki azalmalar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

## 5. Sonuç

Prolaktinoma hastalığı tedavisi için alınan tıbbi tedaviye ek olarak yapılan ağırlık kaybına yönelik zayıflama diyetinin, hastalığın iyileşme sürecinde olumlu bir etkisinin olacağı düşünülmektedir. Dopamin agonisti tedavisinin metabolik profil üzerindeki etkisi zayıflama diyeti varlığında daha hızlı gerçekleşmiştir. Ağırlık kaybına bağlı olarak prolaktinomalı bireyler, ilaç tedavisi aldıkları süreyi kısaltabilecekleri gibi obeziteye bağlı birçok komplikasyonun gelişiminden de korunmuş olacaktırlar. Ayrıca tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşum riskinde azalma sağlanabilir. Bu nedenle prolaktinoma tanısı almış hafif şişman ve obez bireylere tıbbi tedaviye ek olarak ağırlık kaybına yönelik diyet tedavisi de önerilmelidir. Literatürde, prolaktinoma hastalarının beslenme durumlarını ve bu hastalarda ağırlık kaybının önemini saptamaya yönelik yapılan bilimsel araştırmalar yetersizdir. Bu konuda yapılacak çalışmaların artırılmasına ve bu konunun öneminin vurgulanmasına ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

- Aflorei, E. D., & Korbonits, M. (2014). Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*, 117(3), 379-394.
- Ashrafuzzama, S. M., & Latif, Z. A. (2013). Hyperprolactinemia. *BIRDEM Medical Journal*, 3(2), 99-105.
- ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference (<http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>), Erişim Tarihi:22.09.2015.(75)
- Bernabeu, I., & Casanueva, F. F. (2013). Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment. *Endocrine*, 44(2), 273-274.
- Ciccarelli, A., Daly, A. F., & Beckers, A. (2005). The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*, 8(1), 3-6.
- Colao, A. (2009). The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 575–596.
- Doknic, M., Pekic, S., Zarkovic, M., Medic-Stojanoska, M., Dieguez, C., Casanueva, F., & Popovic, V. (2002). Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *European journal of endocrinology*, 147(1), 77-84.
- Ekici, A., Keleş, H., Ekici, M., Kalpaklıoğlu, A. F., Bulcun, E., Karlıdağ, A., & Altınkaya, V. (2006). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgularda Tiroid Fonksiyonları. *Solunum Hastalıkları*, 17, 161-166.
- Fayh, A. P. T., Lopes, A. L., da Silva, A. M. V., Reischak-Oliveira, A., & Friedman, R. (2013). Effects of 5% weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *European journal of nutrition*, 52(5), 1443-1450.
- Galluzzi, F., Salti, R., Stagi, S., La Cauza, F., & Chiarelli, F. (2005). Reversible weight gain and prolactin levels-long-term follow-up in childhood. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 18(9), 921-924.
- Goel, P., Kahkasha, S. N., Gupta, B. K., & Goel, K. (2015). Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(1), 15-17.
- Goswami, B., Patel, S., Chatterjee, M., Koner, B. C., & Saxena, A. (2009). Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *Journal of Reproduction & Infertility*, 10(3), 207-212.

- Greenman, Y., Tordjman, K., & Stern, N. (1998). Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical endocrinology*, 48(5), 547-553.
- Hekimsoy, Z., Kafesçiler, S., Güçlü, F., & Özmen, B. (2010). The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine journal*, 57(12), 1011-1015.
- Huang, W., & Molitch, M. E. (2012). Evaluation and management of galactorrhea. *American family physician*, 85(11), 1073-1080.
- Iglesias, P., & Diez, J. J. (2013). Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM*, 106(6), 495-504.
- Ignacak, A., Kasztelnik, M., Sliwa, T., Korbut, R. A., Rajda, K., & Guzik, T. J. (2012). Prolactin—not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol*, 63(5), 435-43.
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Longo, D. L., Braunwald, E., Hauser, S. L., & Jameson, J. L. (2009). *Ön hipofiz ve hipotalamus hastalıkları*, Harrison Endokrinoloji (16. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp (s.34-35).
- Kopelman, P. G. (2000). Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders*, 24.
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., David, L., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A. & Wass, J. A. H. (2011). Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(2), 273-288.
- Naliato, E. C., Violante, A. H., Caldas, D., Loureiro, C. R., Fontes, R., Schrank, Y., ... & Colao, A. (2007). Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clinical endocrinology*, 67(6), 845-852.
- Pala, N. A., Laway, B. A., Misgar, R. A., & Dar, R. A. (2015). Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7(1), 1.
- Rabie, W. A., El-Said, N. H., Mohammed, A. F., & Sayed, S. G. (2015). Role of prolactin as a cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus patients: a case-control study in Egypt. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 35(4), 565-569.
- Rabinovich, I. H., Gómez, R. C., Mouriz, M. G., & García-Agulló, D. O. (2013). Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 60(6), 308-319.



- Ruhla, S., Weickert, M. O., Arafat, A. M., Osterhoff, M., Isken, F., Spranger, J., ... & Möhlig, M. (2010). A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clinical endocrinology*, 72(5), 696-701.
- Santos-Silva, C. M., Barbosa, F. R., Lima, G. A., Warszawski, L., Fontes, R., Domingues, R. C., & Gadelha, M. R. (2011). BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity*, 19(4), 800-805.
- Schmid, C., Goede, D. L., Hauser, R. S., & Brandle, M. (2006). Increased prevalence of high body mass index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss medical weekly*, 136(15-16), 254.
- Top, C., Cingözbay, B. Y., Keskin, Ö., Terekeci, H., Önde, M. E. (2002). Normoglisemik Obez Hastalarda Prolaktin ve İnsülin Direnci İlişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28 (3): 85- 87.
- Tovar, S., & Diéguez, C. (2014). Prolactin and energy homeostasis: pathophysiological mechanisms and therapeutic considerations. *Endocrinology*, 155(3), 659-662.
- Tsigos, C., Hainer, V., Basdevant, A., Finer, N., Fried, M., Mathus-Vliegen, E., ..... & Zahorska-Markiewicz B. (2008). Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts*, 1(2), 106-116.
- Uçan, B., & Delibaşı, T. (2012). Prolaktinoma: Epidemiyoloji, Patoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 5(2), 22-26.
- Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., ... & Look AHEAD Research Group. (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34(7), 1481-1486.
- Yavuz, D., Deyneli, O., Akpınar, I., Yıldız, E., Gozu, H., Sezgin, O., ... & Akalin, S. (2003). Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *European Journal of Endocrinology*, 149(3), 187-193.
- Zhu, X., Wang, Y., Zhao, X., Jiang, C., Zhang, Q., Jiang, W., ... & Li, Y. (2015). Incidence of pituitary apoplexy and its risk factors in Chinese people: a database study of patients with pituitary adenoma. *PloS one*, 10(9), e0139088.