



TÜRKİYE
ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA
DERNEĞİ

GEÇMİŞTEN GELECEĞE **ENDOKRİNOLOJİ**

Editörler

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU - Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Nisan 2019, ANKARA

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2019

Bu kitap, TEMD tarafından eğitim amaçlı olarak hazırlanmıştır. Yazıların içeriğinin sorumluluğu yazarlara aittir. Basılı ve dijital basın, yayın hakkı TEMD'e aittir, izinsiz çoğaltılamaz ve dağıtılamaz.

ISBN: 978-605-4011-35-3

1. Baskı: Nisan 2019



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2098
<http://www.temd.org.tr>



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay 06420, Ankara

www.bayt.com.tr

Eposta: info@bayt.com.tr

Tel. (0312) 431 3062

Baskı

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.

İvedik O.S.B Matbaacılar Sitesi 1516/1. Sk. No:27

Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 2128

Baskı Tarihi: Nisan 2019



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUŞ	xii	04 ACTH FAZLALIĞI VE ACTH SEKRETE EDEN ADENOMALAR (CUSHING HASTALIĞI)	
ÖNSÖZ	xiii	<i>Bakınız Sayfa 209, Glukokortikoid Fazlalığı (Cushing Sendromu)</i>	51
KATKIDA BULUNANLAR	xiv	05 GONADOTROPİN FAZLALIĞI VE FSH/ LH (GONADOTROPİN) SEKRETE EDEN ADENOMALAR	53
KISIM: 1		5.1. TANIMLAMA	53
ENDOKRİN SİSTEM VE HORMONLARIN FİZYOLOJİLERİ	1	5.2. EPİDEMİYOLOJİ	53
01 ENDOKRİN SİSTEM VE HORMONLARIN FİZYOLOJİLERİ	3	5.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR	53
1.1. ENDOKRİN SİSTEMİN ÖNEMLİ FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI	3	5.4. PATOFİZYOLOJİ	53
1.2. ENDOKRİN SİSTEMİN TEMEL ELEMANLARI	3	5.5. PATOLOJİ	54
1.3. HORMONLARIN HEDEF HÜCRELERE TAŞINMASI	5	5.6. KLİNİK DEĞERLENDİRME	54
1.4. HORMONLARIN ORTAMDAN TEMİZLENMELERİ	5	5.7. KLİNİK YAKLAŞIM	54
1.5. HORMONLARIN ETKİ GÜÇLERİ	5	5.8. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER VE DİNAMİK TESTLER	55
1.6. HORMONLARIN BİYOKİMYASAL YAPILARI VE SENTEZ İŞLEMLERİ	6	5.9. TANI	55
1.7. HORMONLAR VE VİTAMİNLER	14	5.10. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE İNCELEMELER	55
1.8. HORMONLAR VE ONKOGENLER	15	5.11. AYIRICI TANI	56
1.9. HORMONLARIN HÜCRELERARASI MESAJ TAŞIMA TÜRLERİ (Parakrin, Otokrin, Jukstakrin ve İntrakrin Etki)	15	5.12. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ	56
1.10. HORMONLARIN ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI	16	06 TSH FAZLALIĞI VE TSH SEKRETE EDEN ADENOMALAR	59
1.11. HORMON RESEPTÖRLERİ	16	6.1. TANIMLAMA	59
1.12. STEROİD HORMONLARIN GENOMİK OLMAYAN ETKİLERİ	25	07 HİPOFİZER İNSİDENTALOMALAR	65
KISIM: 2		7.1. TANIM	65
HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ	27	7.2. ETİYOLOJİ	65
02 AKROMEGALİ	29	7.3. EPİDEMİYOLOJİ	66
2.1. TANIM	29	7.4. İNSİDENTAL HİPOFİZER KİTLEYE YAKLAŞIM	66
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	29	7.5. HİPOFİZER İNSİDENTALOMA TAKİBİ	67
2.3. PATOGENEZ	29	7.6. HİPOFİZ İNSİDENTALOMALARINDA CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI	68
2.4. AKROMEGALİ NEDENLERİ	30	7.7. NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU	68
2.5. AKROMEGALİ KLİNİĞİ VE NEDEN OLDUĞU KOMPLİKASYONLAR	31	08 HİPOPİTÜİTARİZM	69
2.6. TANI	33	8.1. TANIMLAMA-EPİDEMİYOLOJİ	69
2.7. GÖRÜNTÜLEME	34	8.2. ETİYOLOJİ	70
2.8. TEDAVİ	34	8.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME	75
2.9. CERRAHİ TEDAVİ	34	8.4. PROGNOZ	79
2.10. MEDİKAL TEDAVİ	35	09 ARKA HİPOFİZ HASTALIKLARI	81
2.11. SOMATOSTATİN ANALOGLARI	36	9.1. DİABETES İNSİPİDUS	81
2.12. BÜYÜME HORMONU RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ	36	9.2. DİABETES İNSİPİDUS NEDENLERİ	81
2.13. DOPAMİN AGONİSTLERİ	37	9.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR	82
2.14. YENİ TEDAVİLER	37	9.4. SANTRAL DİABETES İNSİPİDUS	84
2.15. RADYOTERAPİ	37	9.5. NEFROJENİK DİABETES İNSİPİDUS	85
2.16. PROGNOZ VE TAKİP	37	9.6. PRİMER POLİDİPSİ	85
03 HİPERPROLAKTİNEMİ VE PROLAKTİNOMALAR	39	9.7. DİABETES İNSİPİDUS TANI VE AYIRICI TANISI	86
3.1. PROLAKTİN SEKRESYON VE FİZYOLOJİSİ	39	9.8. UYGUNSUZ ADH SENDROMU	89
3.2. PROLAKTİN ÖLÇÜMÜ VE HİPERPROLAKTİNEMİ	40		
3.3. PROLAKTİNOMA	41		

KISIM: 3

TİROİD

10 TİROİDİN ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE

EMBRİYOLOJİSİ

95

97

10.1. ANATOMİ

97

10.2. HİSTOLOJİ

98

10.3. EMBRİYOLOJİ

99

11 TİROİD HORMONLARI, İYOT METABOLİZMASI, TİROİD HORMON SENTEZ VE SEKRESYONU

103

11.1. TİROGLOBULİN

104

11.2. İYOT METABOLİZMASI

105

11.3. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ VE SALGISI

106

11.4. HORMON SENTEZİNDE GÖREVLİ ENZİMLER

107

11.5. TİROİD HORMON SALGISININ DÜZENLENMESİ

107

11.6. TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI VE METABOLİZMASI

110

11.7. TİROİD HORMONLARININ VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

113

12 TİROİD HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

121

12.1. TSH

122

12.2. ULTRASONOGRAFİ

131

13 TİROİD BÜYÜMELERİ (NON TOKSİK GUVATR)

135

13.1. TANIMLAMA

135

13.2. EPİDEMİYOLOJİ

135

13.3. NEDENLERİ

136

13.4. KLİNİK VE LABORATUVAR

136

13.5. KOMPLİKASYONLAR

137

13.6. TEDAVİ VE İZLEM

137

14 A) TİROİD KANSERLERİ

139

14.1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ (DTK)

139

14.2. ETİYOLOJİ

140

14.3. PATOGENEZ

140

14.4. SIKLIK, TANI VE AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

141

14.5. EVRELEME

142

14.6. CERRAHİ TEDAVİ

143

14.7. AMELİYAT SONRASI DEĞERLENDİRME

144

14.8. CERRAHİ SONRASI RİSK SINIFLAMASI

144

14.9. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

144

14.10. ERKEN DÖNEM TAKİP

146

14.11. UZUN DÖNEMDE TAKİP

150

14.12. TEKRARLAYAN VE METASTATİK HASTALIK

150

B) MEDÜLLER TİROİD KANSERİ (MTK)

154

14.13. KLASİFİKASYON VE EPİDEMİYOLOJİ

154

14.14. MOLEKÜLER BİYOLOJİ

154

14.15. PATOLOJİ VE BİYOLOJİK İŞARETLEYİCİLER

157

14.16. KLİNİK VE TANISAL İŞLEMLER

158

14.17. EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

159

14.18. TEDAVİ

160

14.19. HEREDİTER OLGULARA VEYA TAŞIYICILARA YAKLAŞIM

161

14.20. CERRAHİ SONRASI TAKİP

161

14.21. METASTATİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ TEDAVİSİ

164

14.22. SİSTEMİK TEDAVİ

164

C) ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ (ATK)

166

15 TİROTOKSİKOZLAR

169

15.1. TANIMLAMA

169

15.2. EPİDEMİYOLOJİ

169

15.4. NEDENLERİ

169

15.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME

170

15.6. GRAVES HASTALIĞI

170

15.7. TOKSİK ADENOM

174

15.8. TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR

175

15.9. GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE TİROTOKSİKOZ

176

15.10. SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ

176

15.11. TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

176

15.12. TİROİDİTLER

177

15.13. FAKTİSYÖZ TİROTOKSİKOZ

177

15.14. STRUMA OVERİ

177

15.15. AMİODARONA VE İYODA BAĞLI TİROTOKSİKOZ

177

15.16. TSH SEKRETE EDEN HİPOFİZ ADENOMLARI

177

15.17. TİROTOKSİK KRİZ

177

16 HİPOTİROİDİZM

179

16.1. HİPOTİROİDİNİN KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

187

16.2. KRONİK OTOİMMUN TİROİDİTLER

189

16.3. HASHIMOTO TİROİDİTİ

189

16.4. HASHIMOTO ENSEFALOPATİSİ

192

16.5. GERİ DÖNÜŞÜMLÜ OTOİMMUN HİPOTİROİDİZM

192

16.6. İLAÇLARA BAĞLI HİPOTORODİ

194

16.7. İNFİLTRATİF VE İNFEKSİYONA BAĞLI HİPOTİROİDİ

194

16.8. TİROİD HORMON REZİSTANS (THR) SENDROMLARI

194

17 TİROİD HORMON REZİSTANSI

197

17.1. TANIM

197

17.2. SINIFLANDIRMA

197

17.3. SIKLIK VE KALITSAL GEÇİŞ

198

17.4. ETİYOLOJİ VE KALITIM

198

17.5. PATOGENEZ

199

17.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

199

17.7. KLİNİK SEYİR

200

17.8. LABORATUVAR BULGULARI

200

17.9. AYIRICI TANI

200

17.10. TEDAVİ

201

18 AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ

205

(Bakınız Sayfa, 551 ENDOKRİN ACİLLER)

KISIM: 4

ADRENAL

19 CUSHING SENDROMU

19.1. CUSHING SENDROMUNUN NEDENLERİ	209
19.2. KLİNİK BULGULAR	210
19.3. TANI	211
19.4. CUSHING SENDROMUNDAKİ KLİNİK TABLOLAR	216
19.5. CUSHING SENDROMUNUN TEDAVİSİ	217
19.6. RADYOTERAPİ	218
19.7. CUSHING SENDROMUNUN MEDİKAL TEDAVİSİNDE İLAÇLAR	219
19.8. ADRENAL İNHİBİTÖRLERİ	219
19.9. KORTİKOTROPİN İNHİBİTÖRLERİ	219
19.10. GLUKOKORTİKOID RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ	220
19.11. ADRENAL SAPKIN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ	220
19.12. YERİNE KOYMA TEDAVİSİ	220

20 PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

20.1. TANIM	223
20.2. FİZYOPATOLOJİ	223
20.3. KLİNİK BELİRTİLER	224
20.4. TARAMA	224
20.5. TANI	224
20.6. AYIRICI TANI	226
20.7. LOKALİZASYON	227
20.8. TEDAVİ	227

21 ADRENAL İNSİDENTALOMA

21.1. TANIM	229
21.2. EPİDEMİYOLOJİ	229
21.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR	230
21.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME (ANAMNEZ, BULGU VE BELİRTİLER)	230
21.5. ADRENAL İNSİDENTALOMALARIN İŞLEVSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	230
21.6. ADRENAL İNSİDENTALOMALARIN MALİGNİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	231
21.7. TEDAVİ	232
21.8. TAKİP	233

22 PRİMER ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

22.1. TANIM-TARİHÇE	235
22.2. NEDENLERİ	236
22.3. EPİDEMİYOLOJİ	236
22.4. PATOGENEZ	236
22.5. KLİNİK	237
22.6. AKUT ADRENAL KRİZ	237
22.7. KRONİK ADRENAL YETMEZLİK	237
22.8. SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİK	238
22.9. LABORATUVAR	238
22.10. TANI TESTLERİ	238
22.11. TANI ALGORİTMİ	239
22.12. AYIRICI TANI	240
22.13. TEDAVİ	240
22.14. PROGNOZ	242

23 FEOKROMASİTOMA VE PARAGANGLİOMA

23.1. TANIM	243
23.2. PATOFİZYOLOJİ	244
23.3. KLİNİK	244
23.4. FAMILİYAL SENDROMLAR VE İLGİLİ TÜMÖRLER	246
23.5. AYIRICI TANI	247
23.6. TANI	248
23.7. TEDAVİ	251
23.8. PROGNOZ VE UZUN SÜRELİ TAKİP	253

24 ADRENAL ANDROJEN FAZLALIKLARI / KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLER

24.1. ADRENAL ANDROJEN FAZLALIKLARI/ KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLER	255
24.2. TEDAVİ	258

KISIM: 5

PARATİROİD

261

25 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

25.1. GİRİŞ	263
25.2. EPİDEMİYOLOJİ	264
25.3. NEDENLERİ VE PREDISPOZAN FAKTÖRLER	264
25.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANISI	264
25.5. TEDAVİ	266
25.6. HİPERKALSEMİNİN AKUT TEDAVİSİ	267
25.7. MEDİKAL TEDAVİ	268
25.8. PREOPERATİF LOKALİZASYON GÖRÜNTÜLEME	269
25.9. İNTRAOPERATİF LOKALİZASYON TEKNİKLERİ	269

26 HİPERKALSEMİ NEDENLERİ VE TEDAVİSİ

26.1. HİPERKALSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ	272
26.2. HİPERKALSEMİ NEDENLERİ	272
26.3. HİPERKALSEMİNİN NADİR NEDENLERİ	275
26.4. HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ	276
26.5. AKUT HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ	279

27 KALSİYUM VE PARATHORMON RESEPTÖR MUTASYONLARI

27.1. KALSİYUM-DUYARLI RESEPTÖR MUTASYONLARI	281
27.2. İNAKTİVE MUTASYONLAR	282
27.3. AKTİVE MUTASYONLAR	283
27.4. PTH RESEPTÖR MUTASYONLARI	284

28 HİPOPARATİROİDİ VE YALANCI HİPOPARATİROİDİLER

28.1. PRİMER HİPOPARATİROİDİZM	287
28.2. SIKLIK	289
28.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	289
28.4. TEDAVİ	291
28.5. TAKİP	292
28.6. PARATİROİD REZİSTANS SENDROMLARI	292
28.7. SIKLIK	293
28.8. AYIRICI TANI	293
28.9. TEDAVİ	293

29 HİPOKALSEMİ VE TEDAVİSİ	295	C) ONKOJENİK OSTEOMALASI	349
29.1. TANIMLAMA	295	31.36. ETİYOLOJİ	349
29.2. NEDENLERİ	295	31.37. ONKOJENİK OSTEOMALASİNİN FİZYOPATOLOJİSİ	349
29.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	299	31.38. KLİNİK ÖZELLİKLER	350
29.4. TEDAVİ	300	31.39. BİYOKİMYASAL BULGULAR	351
30 OSTEOPOROZ	305	31.40. RADYOLOJİK BULGULAR	351
30.1. TANIM	305	31.41. HİSTOPATOLOJİ	351
30.2. SINIFLANDIRMA	306	31.42. AYIRICI TANI	351
30.3. RİSK FAKTÖRLERİ	307	31.43. TEDAVİ	352
30.4. FİZYOPATOLOJİ	308	32 KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS)	355
30.5. KLİNİK	315	32.1. EPİDEMİYOLOJİ	355
30.6. TANI	316	32.2. ETYO-PATOGENEZ	355
30.7. TEDAVİ	321	32.3. PATOLOJİ	356
31 A) VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE OSTEOMALASI	327	32.4. SEMPTOMLAR VE BULGULAR	356
31.1. TANIM	327	32.5. KLİNİK BENZERLİĞİ OLAN HASTALIKLAR	357
31.2. TARİHÇE	327	32.6. BİYOKİMYA	357
31.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI	328	32.7. RADYOLOJİ	358
31.4. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN İNSİDENS VE PREVALANSI	329	32.8. TEDAVİ	358
31.5. ETİYOLOJİ	330	33 VİTAMİN D İNTOKSİKASYONU	361
31.6. PATOGENEZ	331	34 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI-MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUĞU	363
31.7. OSTEOMALASİDE KLİNİK BULGULAR	332	34.1. TANIM	363
31.8. PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ	333	34.2. PATOGENEZ	364
31.9. D VİTAMİNİ VE KEMİKLER	333	34.3. KLİNİK	367
31.10. D VİTAMİNİ VE KASLAR	334	34.4. TANI YÖNTEMLERİ	368
31.11. D VİTAMİNİNİN KEMİK DIŞI ETKİLERİ	334	34.5. TEDAVİ	369
31.12. D VİTAMİNİ VE KANSER	334	34.6. SONUÇ	376
31.13. D VİTAMİNİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	335	KISIM: 6	379
31.14. D VİTAMİNİ VE İMMÜNİTE	335	PUBERTE	
31.15. D VİTAMİNİ VE MULTİPL SKLEROZ	336	35 A) NORMAL PUBERTAL GELİŞİM VE PUBERTE ENDOKRİNOLOJİSİ	381
31.16. D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN SEKRESYONU VE İNSÜLİN HASSASİYETİNE ETKİLERİ	336	35.1. NORMAL PUBERTE	381
31.17. GEBELİK VE D VİTAMİNİ	337	35.2. PUBERTEDE MEYDANA GELEN HORMONAL VE FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ/ EVRELENDİRİLMESİ	384
31.18. LABORATUVAR BULGULARI	337	B) ERKEN PUBERTE VE TEDAVİSİ	387
31.19. RADYOLOJİK BULGULAR	338	35.3. TANI YAKLAŞIMI	388
31.20. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU	338	35.4. PERİFERİK ERKEN PUBERTE VE TEDAVİSİ	391
31.21. HİSTOMORFOMETRİ	338	35.5. PREMATÜR TELARŞ/PUBARŞ VE DİĞER SINIR DURUMLAR	392
31.22. AYIRICI TANI	338	36 BÜYÜME GERİLİĞİ	395
31.23. TEDAVİ	339	36.1. GİRİŞ	395
B) VİTAMİN D REZİSTANSI VE RAŞİTİZM (RİKETS)	343	36.2. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ	395
31.24. HİPOFOSFATEMİK RAŞİTİZM	343	36.3. NORMAL BÜYÜME VE BÜYÜMENİN İZLENMESİ	399
31.25. X KROMOZOMU İLE GEÇEN HİPOFOSFATEMİK RİKETS	343	36.4. NORMAL VARYANTLAR	400
31.26. SIKLIĞI	343	36.5. PATOLOJİK BOY KISALIĞI	401
31.27. PATOGENEZ	343	36.6. TANISAL DEĞERLENDİRME	404
31.28. KLİNİK BULGULAR	344	36.7. TEDAVİ	404
31.29. AYIRICI TANI	344		
31.30. LABORATUVAR	347		
31.31. RADYOLOJİ	347		
31.32. HİSTOLOJİ	347		
31.33. TEDAVİ	347		
31.34. TEDAVİ TAKİBİ	347		
31.35. KOMPLİKASYONLAR	348		

37 CİNSİYET GELİŞİMİ VE FARKLILAŞMA BOZUKLUKLARI	409	KISIM: 8	495
37.1. TANIM	409	ENDOKRİN TESTİS HASTALIKLARI	
37.2. CİNSİYETİN BELİRLENMESİ	410	44 KLİNEFELTER SENDROMU	497
37.3. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI	412	44.1. GİRİŞ	497
37.4. BAŞLICA CİNSEL FARKLILAŞMA BOZUKLUKLARI	413	44.2. PREVALANS	497
		44.3. PATOGENEZ	498
		44.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	498
		44.5. TANI	499
		44.6. TEDAVİ	500
		44.7. FERTİLİTE	500
		44.8. GENETİK DANIŞMA	500
KISIM: 7		45 NOONAN SENDROMU	503
ENDOKRİN OVER HASTALIKLARI	429	45.1. TANIM VE TANI KRİTERLERİ	503
38 AMENORE	431	45.2. EPİDEMİYOLOJİ	503
38.1. PRİMER AMENORE	431	45.3. KLİNİK BULGULAR	503
38.2. SEKONDER AMENORE	438	45.4. ETİYOLOJİ	505
39 İNFERTİLİTE	439	45.5. TANI METODLARI	505
39.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ	440	45.6. AYIRICI TANI	505
39.2. ANAMNEZ	440	45.7. TEDAVİ	505
39.3. FİZİK MUAYENE	440	45.8. PROGNOZ	506
39.4. DİAGNOSTİK TESTLER	441	46 JİNEKOMASTİ	507
39.5. TEDAVİ	446	46.1. GİRİŞ	507
40 KRONİK ANOVULASYON	461	46.2. TANI	508
40.1. TANIM-SINIFLANDIRMA	461	46.3. TEDAVİ	509
40.2. HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADAL ANOVULASYON	462	46.4. SONUÇ	511
40.3. NORMOGONADOTROPİK NORMOÖSTROJENİK ANOVULASYON	462	47 EREKTİL DİSFONKSİYON	513
40.3. HİPERGONADOTROPİK HİPOÖSTROJENİK ANOVULASYON	463	47.1. EREKTİL DİSFONKSİYON	513
41 MENOPOZ	465	47.2. ERKEK İNFERTİLİTESİ	520
41.1. GİRİŞ	465	47.3. KRİPTORŞİDİZM	525
41.2. TANIMLAMA	466	47.4. LEYDİG HÜCRE APLAZİSİ	525
41.3. TANI	467	47.5. BİLATERAL ANORŞİ (KAYBOLAN TESTİS SENDROMU)	526
41.4. SEMPTOMLAR	468	47.6. ERİŞKİN SEMİNİFER TÜBÜL YETERSİZLİĞİ	526
41.5. TEDAVİ	469	47.7. ERİŞKİN LEYDİG HÜCRE YETERSİZLİĞİ (ANDROPOZ)	527
42 HİRSUTİZM	477	47.8. MİYOTONİK DİSTROFİ	527
42.1. TANIM	477	48 TESTİKÜLER TÜMÖRLER	529
42.2. PATOGENEZ	477	48.1. TANIMLAMA	529
42.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI	478	48.2. EPİDEMİYOLOJİ (İNSİDANS, PREVALANS, GÖRÜLME YAŞI, GENETİK GEÇİŞ BİLGİLERİ)	529
42.4. TEDAVİ	481	48.3. NEDENLER VE PREDISPOZAN FAKTÖRLER	530
43 POLİKİSTİK OVER SENDROMU	485	48.4. PATOGENEZ VE MEKANİZMLAR	530
43.1. ETİYOPATOGENEZ	486	48.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME (ANAMNEZ, BULGU BELİRTİLER)	530
43.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI	487	48.6. KLİNİK BENZERLİĞİ OLAN HASTALIKLAR	530
43.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN MORBİDİTELERİ	489	48.7. KOMPLİKASYONLAR	530
43.4. TEDAVİ	489	48.8. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	531
		48.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	531
		48.10. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ	532
		48.11. PROGNOZ	534

KISIM: 9		KISIM: 13	
GEBELİK	537	OBEZİTE	585
49 GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR	539	53 OBEZİTE	587
49.1. GEBELİK VE HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI	539	53.1. OBEZİTENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	587
49.2. GEBELİK VE TİROİD BEZİ HASTALIKLARI	542	53.2. PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK	588
49.3. GEBELİK VE KEMİK-MİNERAL METABOLİZMASI HASTALIKLARI	544	53.3. OBEZİTENİN SAĞLIK SONUÇLARI VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR	592
49.4. GEBELİK VE ADRENAL HASTALIKLAR	545	53.4. OBEZİTE TEDAVİSİ	596
49.5. GEBELİK VE HİPERTANSİYON	546		
KISIM: 10		KISIM: 14	
ENDOKRİN ACİLLER	551	DİSLİPİDEMİ	611
50 ENDOKRİN ACİLLER	553	54 LİPİD BİYOKİMYASI VE METABOLİZMASI	613
50.1. HİPOFİZER APOPLEKSİ	553	54.1. LİPİD METABOLİZMASINA GENEL BAKIŞ	613
50.2. MİKSÖDEM KOMASI	554	54.2. LİPİDLERİN EMİLİMİ, ŞİLOMİKRON OLUŞUMU VE KANDAN UZAKLAŞTIRILMASI	614
50.3. TİROİD FIRTINASI	555	54.3. FOSFOLİPİDLER	615
50.4. AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ	557	54.4. KOLESTEROL	615
50.5. TİROTOKSİK PERİYODİK PARALİZİ	558	54.5. PLAZMA LİPOPROTEİNLERİ	616
50.6. HİPERKALSEMİK KRİZ	559	54.6. APOPROTEİNLER	616
50.7. AKUT ADRENAL KRİZ	560	54.7. APOLİPOPROTEİN A (APO A)	616
		54.8. TRİGLİSERİDDEN ZENGİN LİPOPROTEİNLERİN METABOLİZMASI	617
KISIM: 11		55 ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE LİPOPROTEİNLER	621
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	563	55.1. ATEROM PLAĞININ HİSTOLOJİSİ	621
51 NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	565	55.2. DİSLİPİDEMİ	621
51.1. TANIMLAMA	565	55.3. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDE DİSLİPİDEMİNİN ROLÜ	622
51.2. EPİDEMİYOLOJİ	565		
51.3. SINIFLAMA	565	56 DİSLİPİDEMİ HASTASINA YAKLAŞIM	627
51.4. KLİNİK BULGULAR	566	56.1. GİRİŞ	627
51.5. TANI	566	56.2. SEKONDER DİSLİPİDEMİ NEDENLERİ	627
51.6. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	566	56.3. SONUÇ	633
51.7. LOKALİZASYON YÖNTEMLERİ	567		
51.8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ	567	57 AİLESEL DİSLİPİDEMİLER	635
		57.1. TANIMLAMA	635
		57.2. EPİDEMİYOLOJİ	635
		57.3. AİLESEL DİSLİPİDEMİ NEDENLERİ	636
		57.4. AİLESEL DİSLİPİDEMİLERİN SINIFLAMASI VE PATOGENEZİ	636
		57.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME	637
		57.6. TİP 2B AİLESEL KOMBİNE HİPERLİPİDEMİ	638
		57.7. TANI VE AYIRICI TANI	639
		57.8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ	639
KISIM: 12		58 LDL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİNİN TEDAVİSİ	641
PARANEOPLASTİK SENDROMLAR	575	58.1. DİYET VE EGZERSİZ	641
52 PARANEOPLASTİK SENDROMLAR	577	58.2. TIBBİ TEDAVİ	642
52.1. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	578	58.3. STATİNLER	642
52.2. ENDOKRİN PARANEOPLASTİK SENDROMLAR	578	58.4. EZETİMİB	643
52.3. HİPERKALSEMİ	578	58.5. FİBRATLAR	643
52.4. EKTOPİK ACTH HORMON SALINIMI (CUSHİNG SENDROMU)	580	58.6. NİKOTİNİK ASİT (NİASİN)	643
52.5. UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SENDROMU	581	58.7. SAFRA ASİT BAĞLAYICILAR	644
52.6. EKTOPİK BÜYÜME HORMON SALINIMI	582	58.8. PCSK9 İNHİBİTÖRLERİ	644
52.7. HİPOGLİSEMİ	582		
52.8. JİNEKOMASTİ	582		

59 TRİGLİSERİD YÜKSEKLİĞİ TANI VE TEDAVİSİ	645	KISIM: 16	677
59.1. TANIMLAMA	645	ENDOKRİNOLOJİDE NÜKLEER	
59.2. PATOGENEZ	646	GÖRÜNTÜLEMELER	
59.3. FİBRATLAR	647		
59.4. PANKREATİT GELİŞEN HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGUSUNUN YÖNETİMİ	648	65 A) NÜKLEER ENDOKRİNOLOJİ	679
59.5. HİPERTRİGLİSERİDEMİ TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞTİRİLEN AJANLAR	649	65A.1. NÜKLEER-ENDOKRİNOLOJİ: TEŞHİS	679
59.6. SONUÇ	649	65A.2. TOKSİK DİFFÜZ GUATR VE VARYANTLARI	683
		65A.3. TİROTOKSİKOZİS İLE SEYREDEN DİĞER DURUMLAR	684
		65A.4. TİROİDİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI	685
60 HİPOLİDEMİLER	651	65A.5. KONJENİTAL TİROİD HASTALIKLARI	687
60.1. TANIMLAMA	651	65A.6. HİPERPARATİROİDİZM	687
60.2. EPİDEMİYOLOJİ	651	B) NÜKLEER-ENDOKRİNOLOJİ: TEDAVİ	697
60.3. LDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN ETİYOPATOGENEZİ	651	65B.1. RADYOİYOT TEDAVİSİ	697
60.4. LDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PRİMER NEDENLERİ	652	65B.2. KLİNİK UYGULAMALAR	702
60.5. LDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜNÜN SEKONDER NEDENLERİ	652		
60.6. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜ	652	KISIM: 17	
60.7. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN ETİYOPATOGENEZİ	652	ENDOKRİN HASTALIKLARIN PATOLOJİK	727
60.8. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PRİMER NEDENLERİ	653	ÖZELLİKLERİ	
60.9. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN SEKONDER NEDENLERİ	653	66 ENDOKRİN HASTALIKLARIN PATOLOJİK	729
60.10. TEDAVİ	653	ÖZELLİKLERİ	
		66.1. TİROİD BEZİ	729
		66.2. PARATİROİD BEZLERİ	737
		66.3. HİPOFİZ BEZİ	738
		66.4. ADRENAL BEZ	739
KISIM: 15		DİZİN	745
ENDOKRİNOLOJİDE RADYOLOJİK	655		
GÖRÜNTÜLEMELER			
61 HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ	657		
61.1. HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ PATOLOJİLERİ	657		
62 TİROİD BEZİNİN RADYOLOJİK İNCELEMESİ	659		
62.1. FOKAL TİROİD PATOLOJİLERİ	660		
62.2. DİFFÜZ TİROİD PATOLOJİLERİ	661		
62.3. PARATİROİD BEZLERİNİN RADYOLOJİK İNCELEMESİ	662		
63 ADRENAL BEZ RADYOLOJİSİ	667		
64 A) TESTİS: ULTRASONOGRAFİ VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	671		
B) OVER: ULTRASONOGRAFİ VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	674		

Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak en önemli amaçlarımızdan biri, eğitimde standartın sağlanmasıdır. Bu amacın gerçekleşmesi için temel kaynaklara ihtiyaç vardır. Her yıl güncellenen klavuzlarımızda, endokrin hastalıkların tedavisindeki gelişmeler/değişmeler, ülkemiz gerçeklerinin süzgecinden geçirilerek sizlere sunulmaktadır. Ancak endokrin sistemin tüm hastalıklarını, bir bütün olarak ele alan temel kitaplara da ihtiyaç vardır. Temel kitapları değerli kılan, özgün olmaları, yerel özellikleri dikkate almalarıdır. Elinizde tuttuğunuz bu kitap, söz edilen niteliklere haiz, yoğun emek ve özveri ile hazırlanmış bir eserdir. Bu eserin kıymetli editörleri Prof. Dr. Şazi İmamoğlu ve Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy başta olmak üzere, katkıda bulunan tüm yazarlarına sonsuz teşekkür ederiz.

Derneğimizin özkaynaklarınca hazırlanıp yayınlanan bu ürünü sizlere sunmaktan mutluluk duyuyoruz.

TEMED Yönetim Kurulu

Değerli Meslektaşlarım,

Endokrinoloji alanındaki bilgilerimiz endokrinoloji ve endokrinoloji dışı kliniklerin günlük aktivitelerinde çok önemli bir yer tutmaktadır.

Kitabımız ülkemizde endokrinolojik hastalıkların tedavisine katkıda bulunmak üzere endokrinoloji uzmanları, iç hastalıkları uzmanları ve konuya ilgi duyan diğer hekimlerimize faydalı olacak şekilde düzenlenmiştir.

Bilim, insanların ortak hazinesidir. Bilim insanları, bilimin gelişip ilerlemesinde çok önemli, vazgeçilmez değerlerdir. Meslek hayatımdaki deneyimlerim, bilimin ilerlemesinde, bireysel girişimin yanında, meslektaşlarımızla işbirliği yaparak bilgi, deneyim ve görüşleri paylaşmanın çok önemli katkısı olduğunu gösterdi.

Ülkemizde yabancı dillerde yazılmış çok yazarlı, birçok endokrinoloji kitabı bulunmaktadır. Bu endokrinoloji kitaplarından bir kısmı da Türkçeye çevrilmiş durumdadır. Yabancı ülkelerdeki çalışma koşulları, ekonomik koşullar hatta hasta yapısı, farklılıklar göstermektedir, bu nedenle yabancı kitaplardaki bazı bilgi ve uygulamalar ülkemizdeki imkân ve koşullar ile bire bir örtüşmemektedir. Amacımız, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğimizdeki üyelerimizi bir araya getirerek bizim ülkemize ait çok yazarlı bir endokrin kitabı oluşturmak ve bu kitabı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği çatısı altında sunmaktır. Bu yönü ile kitabımızın yazar kadrosunun hemen tamamı yakını Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğimizin üyeleri tarafından oluşmuştur. Konuların yazılmasında meslektaşlarımız bilgi ve deneyimlerini kendi ifade ve anlatımları ile sunmaları konusunda tamamen serbest bırakılmışlardır. Kitabımızda yazıları bulunan değerli meslektaşlarımız yoğun görevleri arasında özverili çalışmaları ile güncel bilgileri derleyip bilgi ve deneyimleri ile yoğurup kitabımıza aktararak kitabımızın hayat bulmasını sağlamışlardır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğimiz tarafından 2005 yılından itibaren düzenli olarak güncellenip yayımlanan endokrinoloji kılavuzları endokrinoloji alanında ülkemizde büyük bir önem taşımakta ve meslektaşlarımız tarafından günlük aktivitelerinde kolaylıkla başvuru kaynakları olarak kullanılmaktadır. Kılavuzlarımızın yanında derneğimiz adına güncel bir endokrinoloji kitabını da yazmamızın gerekli ve önemli olduğu görüşümüzü başlangıçtan itibaren destekleyen ve her basamakta yanımızda olarak kitabımızın ortaya çıkmasında büyük payı olan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Üyelerimize teşekkür ederiz.

Bilgi birikimlerini ve deneyimlerini hiçbir maddi menfaat beklemeden meslektaşlarımızın kullanımına sunulmak üzere kitabımıza yazarak bizlerle paylaşan değerli meslektaşlarımıza teşekkür ederiz.

Kitabımızın basımında bize her türlü desteği veren başta Sn. Turgay Arık olmak üzere "Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti." çalışanlarına teşekkür ederiz.

Endokrinoloji ve metabolizma bilimi ve ilişkili branşlarda uzman olan bir grubun hazırladığı bu kitabın ülkemizin önemli bir eksiğini tamamlayacağına inanıyoruz.

Kitabımızın bu ilk basımı ile ilgili görüşlerinizin daha sonraki basımlarda büyük katkı sağlayacağı düşüncesi ile kitabımızı değerli meslektaşlarımızın hizmetine sunuyoruz.

Editörler ve Yazarlar Adına

Prof. Dr. Şazi İmamoğlu

Uzm. Dr. Emre ARSLAN

Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı

Prof. Dr. Metin ARSLAN

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Profesörü

Dr. Kiper ASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Nilüfer AVCI

Medicana Bursa Tıbbi Onkoloji, Bursa

Doç. Dr. Aydoğın AYDOĞDU

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Dr. Adile Begüm BAHÇECİOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Emine KARTAL BAYKAN

Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Erzurum

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Ş. Erol BOLU

Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Soner CANDER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Burhan COŞKUN

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Mehtap ÇAKIR

Özel Kent Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Birimi, İzmir

Doç. Dr. Ayşe KARGILI ÇARLIOĞLU

Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Erzurum

Uzm. Dr. Mehmet ÇELİK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne

Doç. Dr. Özlem ÇELİK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI

Ufuk Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Özgür DEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Orhan DEMİR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Dr. İbrahim DEMİRCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Gülhan DUMAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Sivas

Prof. Dr. Tomris ERBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, Ankara

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Mehmet Ali EREN

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ş.Urfa

Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Yeşim ERTAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Uzm. Dr. Nalan YILDIRIM ERYILMAZ

310Klinik MVZ Radiologie und Nuklearmedizin am Krankenhaus Schwabach, Alanya

*Soyadına göre alfabetik dizin yapılmıştır.

Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bursa

Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bölümü, Bursa

Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nefroloji Kliniği, Bursa

Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. A. Sadi GÜNDOĞDU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Şükrü HATUN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve
Diyabet Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Cem HAYMANA

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Emekli Öğretim
Üyesi

Prof. Dr. Taylan KABALAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Züleyha KARACA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Uzm. Dr. Işıl KASAPOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Dr. Nazlı GÜLSOY KIRNAP

T.C. Sağlık Bakanlığı Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Sinem KIYICI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa

Uzm. Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ

Bursa Muradiye Devlet Hastanesi, Endokrinoloji kliniği, Bursa

Prof. Dr. Yakup KORDAN

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Seymur MEHTİYEV

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Gül YEŞİLTEPE MUTLU

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve
Diyabet Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Gaziantep

Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa, Emekli Öğretim
Üyesi

Uzm. Dr. Hande PEYNERİCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ş. Urfa

Doç. Dr. Seda SANCAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet SUAM,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Dr. Öğr. Üyesi Işıl KALAN SARI

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Antalya

Uzm. Dr. Zeynel A. SAYINER

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Prof. Dr. Alper SÖNMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Pınar ŞİŞMAN

Medicana Hastanesi, Bursa

Prof. Dr. Refik TANAKOL

İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı İstanbul

Prof. Dr. Ömer TARIM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Tzevat TEFİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Handan TOKMAK

Acıbadem Üniversitesi Maslak Hastanesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Departmanı, İstanbul

Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, Serbest Çalışan Hekim

Prof. Dr. Ercan TUNCEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Bursa

Prof. Dr. Gürkan UNCU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Oğuz Kaan ÜNAL

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. İlhan YETKİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

KISIM: 1

**ENDOKRİN SİSTEM VE HORMONLARIN
FİZYOLOJİLERİ**

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Bursa

ÖZET

Endokrin sistem; vücudumuzun en büyük mesajlaşma sistemi olup hücre ve organlar arası koordinasyon ve homeostazisi sağlamaktadır. Endokrin sistem; hormonlar ve hedef hücreler olmak üzere başlıca üç kısımdan oluşmaktadır. Endokrin bezlerde üretilip sekrete edilen hormonlar hedef hücrelerdeki reseptörlere kadar giderek etkilerini bu reseptörler aracılığı ile hedef hücreler üzerinde gösterir. Hedef hücrelerde başlıca membranlarda hücre yüzey reseptörleri ve hücre nükleuslarında nükleer reseptörler vardır. Hormonların etkiledikleri hücrelerdeki aktivasyon hücre içi enzim sistemleri ve enerji taşıyan moleküller aracılığı ile yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Endokrin sistem, Hormon, Endokrin sistem fizyolojisi, Hormonların taşınması, Hormonların temizlenmesi, Hormonların etki güçleri, Hormonların biyokimyasal yapıları, Mono amin hormonlar, tirozin, tiroid hormonları, tiroglobulin, katekolaminler, serotonin, melatonin, hidroksi triptamin, peptid hormonlar, glikoprotein hormonlar, steroid hormonlar, siklopentanofenantren, lipid, fosfolipid, adenilat siklaz, eikosanoidler, onkogenler, G protein, Parakrin, Otokrin, Jukstakrin, İntrakrin, DNA, mRNA, fosfalipaz, Diasilgliserol, Tirozin kinazlar, Tiroid reseptörleri.

Endokrinoloji, endokrin sistemin fizyolojik, fizyopatolojik, anatomo-patolojik ve klinik değişiklikleri ile bu değişikliklerin tanı ve tedavi metotlarını inceleyen bilim dalıdır¹⁻³.

Endokrin sistem, iç ve dış ortamdan gelen uyarı ve cevapları birleştirip bütünlüştürerek farklı yapıda hormon/ mesajcı üreterek hücre ve organlar arası koordinasyon ve homeostazisi sağlayan birçok endokrin bez (*gland*) ve hedef organdan oluşan bir mesajlaşma sistemidir¹⁻³.

Endokrin sistem santral ve periferik sinir sistemi ve immün sistem ile entegre olarak çalışmaktadır. Bu entegre sistem vücudumuzun en büyük mesajlaşma sistemini oluşturmaktadır¹⁻³. Endokrin sistemin varlığına ilk defa endokrinolojinin temel taşlarından birisi olan Claude Bernard yüzelli yıl kadar önce (1855) hayvanların iç ortamını düzenleyen sekresyon "*internal secretion*" terimini kullanarak dikkat çekmiştir⁴. Tıp literatüründe endokrin ve endokrinoloji terimleri ilk defa 1904 yılında Fransa Nancy Üniversitesi Tıp Fakültesinden Maurice Adolphe Limon tarafından kullanılmıştır (...*et parle en faveur de la nature endocrine des cellules interstitielles...*)⁴.

1.1. ENDOKRİN SİSTEMİN ÖNEMLİ FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI²

- Sodyum ve su dengesini düzenleyerek kan hacmini ve kan basıncını fizyolojik sınırlar içerisinde tutmak.
- Hücre membran bütünlüğü ve hücre içi sinyalizasyon için gerekli olan kalsiyum-fosfat dengesini düzenlemek ve hücreler arası fizyolojik konsantrasyonlarını devam ettirmek.
- Enerji dengesini düzenlemek ve hücrelerin metabolik taleplerini karşılayabilecek yakıtın depolanmasını, mobilizasyonunu ve ütilizasyonunu devam ettirmek.
- Stres durumunda organların hemodinamik ve kontr-regülatuar metabolik koordinasyonlarını sağlamak.
- Reprodüksiyon, gelişme, büyüme ve yaşlanmayı düzenlemek.

1.2. ENDOKRİN SİSTEMİN TEMEL ELEMANLARI

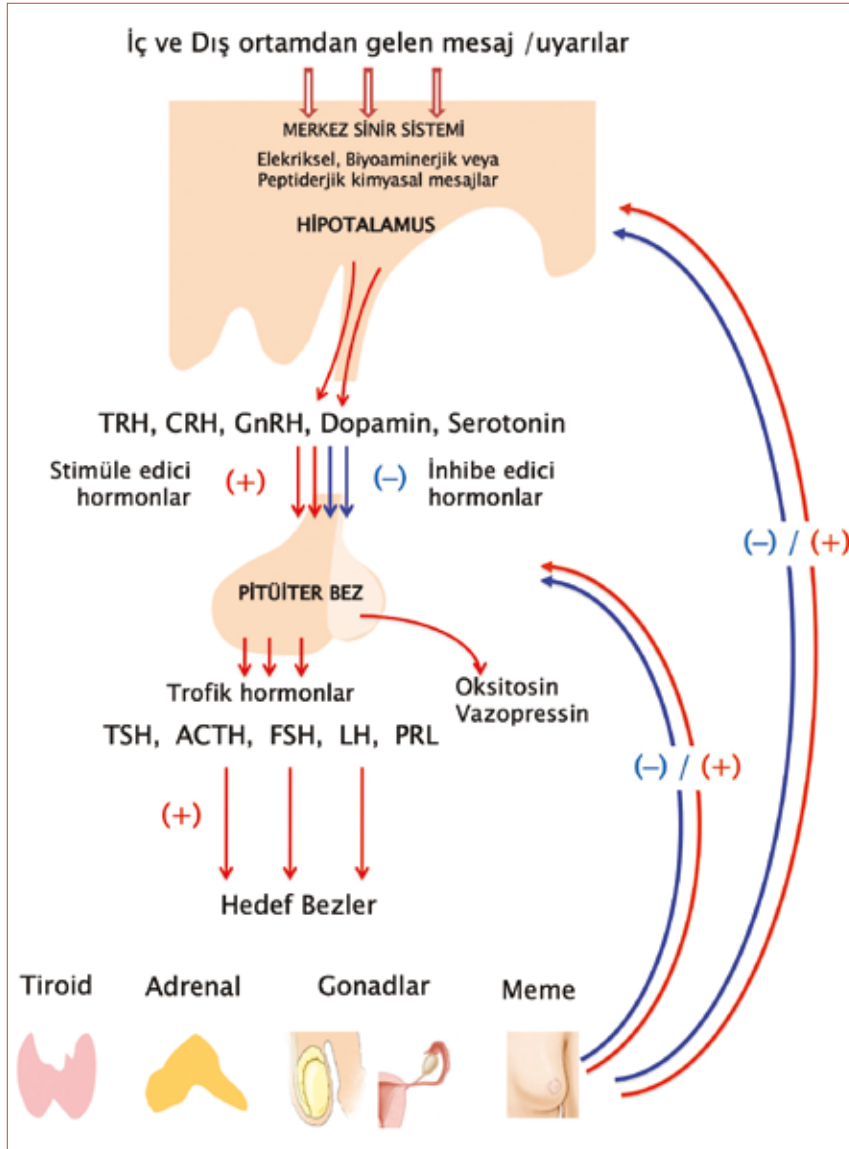
Endokrin sistemin 3 adet temel elemanı vardır.

1. Endokrin Bezler: Endokrin bezler hormonları sentezler, hedef hücre ve endokrin sistemle ilgili diğer hücrelerden geri bildirim (*feed back*) yolu ile aldıkları bilgilere göre, sentezledikleri hormonları depolar veya sekrete eder (Şekil 1.1)¹⁻³. Sekresyon kanalları olmayan hücrelerden oluşan endokrin bezler sentezledikleri hormonları hücreler arası (*ekstra cellular*) bölgelere sekrete eder ve hormonlar buradan dolaşıma geçerek hedef hücelere kadar giderler. Endokrin bezler vücutta farklı organlarda dağıntık olarak bulunur. Bu organlar arasında iletişim, hormonlar aracılığı ile sağlanır.

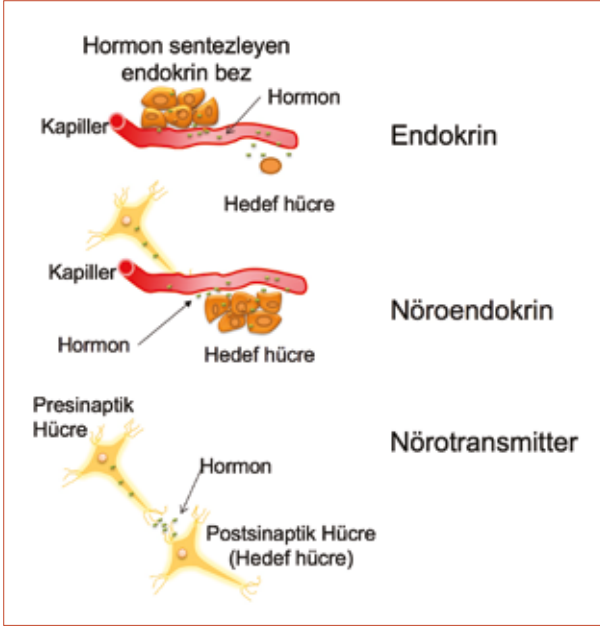
Endokrin sistem ile sinir sistemi arasında mesajlaşma yönünden yakın benzerlikler vardır⁵. Endokrin sistemde hormonlar endokrin hücrelerde sentezlenip dolaşıma sekrete edilirken sinir hücreleri arasındaki mesaj taşıyıcı moleküller (*neuro transmitter*) nöron hücrelerinde sentezlenip akson

boyunca ilerleyerek sinaptik veziküllerde depo edilmekte ve nöron hücrelerinin uyarılıp depolarize olması ile sekrete edilip postsinaptik bölgedeki nöron hücrelerinin özel reseptörlerine bağlanmaktadır (Şekil 1.2)⁵. Bazı moleküller hem hormon hem de sinir hücreleri arasında mesaj taşıyıcı olabilmektedir. Örneğin katekolaminler adrenal bezden sekrete edildiği zaman bir hormon, sinir uçlarından sekrete edildiği zaman ise sinir hücreleri arasında mesaj taşıyıcı olarak fonksiyon görmektedir⁵. Katekolaminlerin, adrenerjik, santral ve periferik sinir sistemindeki reseptörleri ve reseptör sonrası mesaj ileti yolları aynıdır⁵.

2. Hormonlar: Hormonlar bir hücre grubu ile diğer hücre grubu arasındaki biyokimyasal mesajcı moleküllerdir. Endokrin hücrelerde sentezlenen hormonlar hücreler arası bölgeye sekrete edildikten sonra kan dolaşımı ile hedef



Şekil 1.1. Endokrin bezler, hormonların sentez ve sekresyonlarının kontrolü.



Şekil 1.2. Endokrin, nöroendokrin ve nörotransmitter hormonların mesaj taşıma şekilleri.

hücelere gidip bu hücrelerdeki hormonların her biri veya birkaç tanesi için özel olan reseptör (*receptor*) denilen biyokimyasal yapılar ile iletişime geçerek hedef hücrelerde etkilerini gösterir¹⁻³. Hormonlar, farklı organlarda bulunan endokrin bezlerden sentez ve sekrete edilmektedir. Örneğin; beyinden [kortikotropin sekrete ettirici hormon (CRH), oksitosin ve anti-diüretik hormon (ADH) vb.], pankreastan (insülin, glukagon vb.), kalpten [atrial natriüretik peptit (ANP)], karaciğerden [insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) vb.]ve yağ dokusundan (Leptin vb.).

Hormon kelimesi ilk defa Bayliss ve Starling'in 1902 yılında sekretini keşfetmeleri nedeni ile 1905 yılında Ernest H. Starling tarafından "*Royal College of Physician*" toplantılarında sunulan "*Croonian lectures*" da (*these chemical messengers, however, or hormones as we may call them...*) kullanılması ile literature girmiştir. Bu makaleler o dönemde Lancet dergisinde "*The chemical correlation of the functions of the body*" ismi ile yayımlanmıştır⁶.

3. Hedef Organlar: Hedef organlar, hormonlar için çok özel reseptörleri bulunan ve bu hormonlara gerekli biyolojik cevapları verebilecek yapıda olan organlardır^{1,2,7}. Hedef organlardan bazılarında bir hormon birden fazla fonksiyonu (Örneğin: Tiroid hormonları gelişme, metabolizma ve hücreler arası homeostaziste, kortizol ve diğer glikokortikoidler büyüme, beslenme ve immün fonksiyonların düzenlenmesinde) etkileyebilirken, bazı fonksiyonlar (Örneğin: insülin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu [*growth hormon (GH)*] ve epinefrin ile kan glukoz konsantrasyonunun düzenlenmesi) birkaç hormon tarafından kontrol edilmektedir^{1-3,7}.

1.3. HORMONLARIN HEDEF HÜCRELERE TAŞINMASI

Sekrete edilerek dolaşıma geçen hormonlar ya serbest olarak veya taşıyıcı/taşıyıcı protein (*binding protein*) adı verilen taşıyıcı bir proteine bağlanarak hedef organdaki hücre reseptörlerine gider. Hormon taşıyıcı proteinden ayrılıp serbest hale geçtikten sonra hedefteki reseptöre bağlanarak biyolojik aktivitesini gösterebilir. Taşıyıcı proteinler hormon ihtiyacının değişikliğine göre düzenlemeler yaparak etkili olabilmektedir. Örneğin; gebelik döneminde kortizolü taşıyan kortizol taşıyıcı protein (*cortisol binding protein*) artarak dolaşımdaki serbest kortizol konsantrasyonunu azaltır. Azalan serbest kortizol hipotalamus yolu ile hipofizi ve adrenal korteksi uyarak kortizol sekresyonunu arttırıp fizyolojik dengeyi sağlar.

Taşıyıcı proteinlerin çoğu globulin yapısında olup karaciğerde sentezlenmektedir. Albümin ve pre-albümin yapısında olan taşıyıcı proteinlerde vardır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları taşıyıcı proteinlerin yapımlarını etkileyebilmektedir.

1.4. HORMONLARIN ORTAMDAN TEMİZLENMELERİ

Dolaşımdaki hormonlar hedef reseptöre bağlanıp işlevi bittikten sonra karaciğerde metabolik değişime uğrayarak karaciğer ve/veya böbrek tarafından vücuttan atılır. Karaciğerde hormonlar hidroksilasyon ve/veya oksidasyon ile inaktive edildikten sonra glukuronidasyon, sülfasyon ve redüksiyon gibi işlemlere tabi tutularak safra veya böbrek yolu ile vücuttan atılır. Bunların tersine D vitamini ön maddesi karaciğerde aktif hale getirilerek dolaşıma verilir. Bazı hormonlar reseptöre bağlandıktan sonra bu hücre tarafından hücre içerisine alınarak lizozomlar aracılığı ile ortamdaki temizlenmektedir^{2,3,7}.

1.5. HORMONLARIN ETKİ GÜÇLERİ

Hormonlar dolaşımda çok düşük konsantrasyonlarda bulduklarından hedefteki reseptör duyarlılıklarının çok yüksek olması gerekmektedir. Reseptörlerin duyarlılıkları reseptöre hormon bağlandıktan sonra hormon reseptör kompleksinde yer alan alt birimlerin (*sub-unite*) bağlanma ve çözülme hızları ve güçleri ile doğrudan ilişkilidir^{2,3,7}. Reseptörlerin etkili hormona olan spesifisiteleri hormona benzer biyokimyasal moleküllere karşı farklı davranıp bu molekülü ayırt etmeleri ile ilgilidir. Hormonun hedef hücreyi aktive etmesi için hücredeki ilgili reseptörlerin tamamına bağlanması gerekmez yedekte henüz bağlanmamış reseptörler kalır⁸. Örneğin; adipozitlerde insülinin etkisini gösterebilmesi için reseptörlerin sadece %3'üne bağlanmış olması yeterli olmaktadır. Endokrin hücrelerin aşırı veya yetersiz hormon sekrete etmeleri normal dışı endokrin fonksiyonlara neden olmaktadır⁸.

1.6. HORMONLARIN BİYOKİMYASAL YAPILARI VE SENTEZ İŞLEMLERİ^{2,3,7}

Endokrin hücreler tarafından sentezlenen ve çok hassas homeostatik mekanizmalar ile sekrete edilen hormonlar kimyasal yapı bakımından beş ana gruba ayrılır.

- 1. Monoamin hormonlar:** Tirozin veya triptofan aminoasidinden türetilir. Bu grupta tiroid hormonları, sürrenal medulla hormonları [katekolaminler (Norepinefrin, Epinefrin, Dopamin)] ve Melatonin hormonu vardır.
- 2. Protein/Polipeptid hormonlar:** Birden fazla aminoasidin zincir halinde dizilmesi ile sentezlenmektedir. Bu grupta antidiüretik hormon, büyüme hormonu, insülin, oksitosin, glukagon, adrenokortikotropik hormon ve paratiroid hormon bulunmaktadır.
- 3. Glikoprotein hormonlar:** Uzun polipeptid zincirine bir karbonhidrat grubu bağlanmıştır. Bu grupta luteinizan hormon (LH), follikül stimülan hormon (FSH), tiroid stimülan hormon (TSH) bulunmaktadır.
- 4. Kolesterol bazlı hormonlar:** Kolesterolden türetilen lipid yapısındaki hormonlardır. Kortizol, testosteron, östrojen, progesteron ve D vitamini bu grup içerisinde yer almaktadır.
- 5. Lipid ve fosfolipid bazlı hormonlar:** Eikosanoitler, prostaglandinler, prostasiklinler, lökotrienler ve tromboksan bu grupta yer almaktadır.

1.6.1. Monoamin Hormonlar

a. Tirozin aminoasidinden türemiş hormonlar:

Tiroid hormonları ve katekolaminler bu gruba girmektedir.

Tiroid Hormonları: Tiroid hormonlarının üretimi için gerekli olan iki elementten birisi tirozin aminoasidi diğeri iyottur.

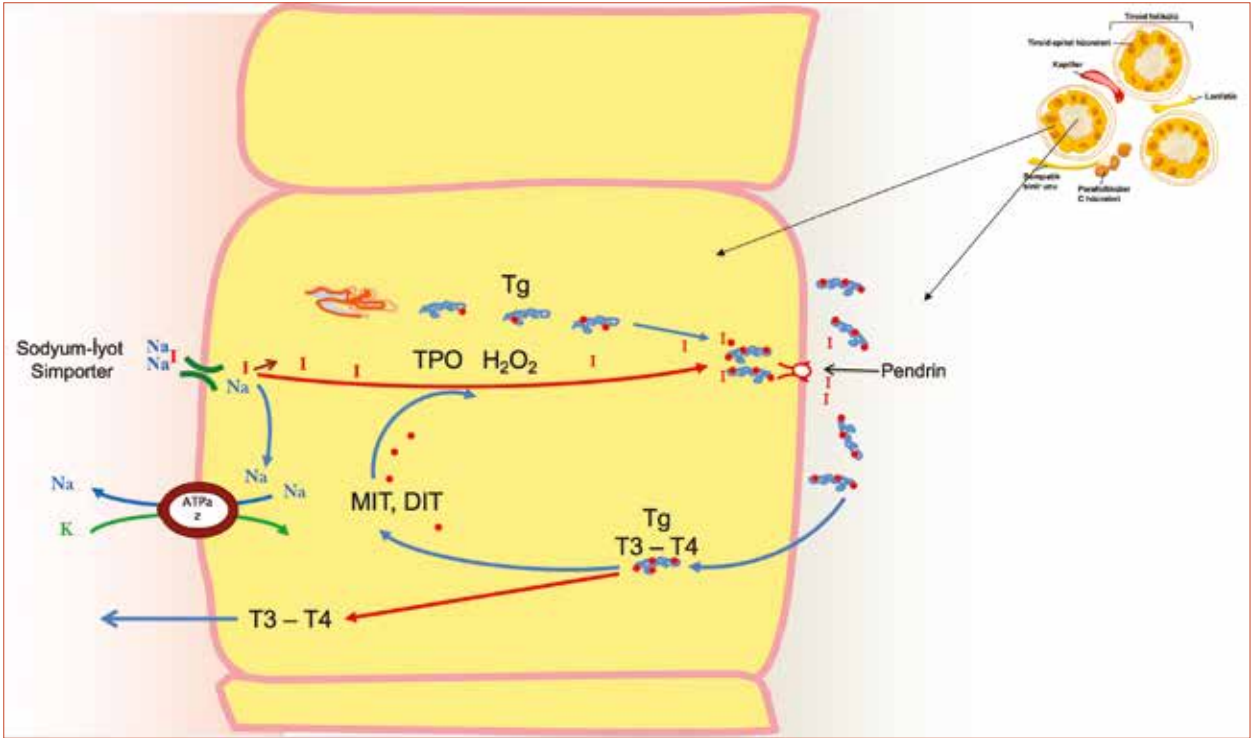
İyod: Halojenler grubunun bir üyesi olan iyod son derece reaktif olduğundan doğada her zaman diğere elementlerle bileşik yaparak iyodürler halinde bulunur. İyod bir elektronunu bileşik yaptığı elemente verdiği için hemen daima okside durumdadır. Vücuda ağız yolu ile giren okside iyod, midede indirgenerek doğada diğere elementlerle bileşik teşkil ederken kaybettiği elektronunu yeniden kazanır. Daha sonra mide ve ince barsaklardan hızla ve tümüyle emilerek kan dolaşımı yolu ile dokuların ekstrasellüler kompartmanlarına gelir⁹. Tiroid, tükürük bezi, meme ve mide mukozası hücreleri gibi iyod tutabilen hücreler iyodu ekstrasellüler kompartmandan aktif transport (*uptake*) ile içlerine alır. Aktif transport için gerekli olan enerji adenosin trifosfat (ATP)'tan sağlanmaktadır. Tiroid hücrelerinin içindeki iyod konsantrasyonu kan plazma konsantrasyonunun 300 katına kadar çıkabilmektedir¹⁰. İyodun hücre içine alınmasında hücre membranında bulunan sodyum-iyod simportör [*sodium-iodide symporter*"]

(*NIS* veya *SLC5A*)] ismi verilen iyod taşıyıcı proteinler önemli rol oynamaktadır¹¹. Tiroid hücre membranının bazal kısmı ekstrasellüler kompartman, apikal kısmı ise tiroid follikül lumeni ile temastadır. Tiroid hücre membranının bazolateral bölümlerinde bol miktarda yerleşmiş olan sodyum iyod simportörler sodyumla birlikte iyodu da aktif olarak hücre içine alır. Hücre içine giren sodyum daha sonra "sodyum potasyum pompası" ile enerji kullanılarak tekrar hücre dışına çıkarılır, karşılığında potasyum hücre içerisine alınır. Ekstra sellüler kompartmana geçen sodyum tekrar iyodla birlikte sodyum iyod simportörler aracılığı ile hücre içerisine girer ve bu işlem böyle tekrarlanarak devam eder¹¹. Hücre içine alınan iyod süratle hücrenin apikal bölgesine doğru ilerletilerek tiroit peroksidaz enzimleri aracılığı ile okside olup tiroglobülindeki tirozin amino asidlerine bağlanarak organikleşir (*organification*). Tirozin aminoasidine bağlanamamış olan iyod ise apikal membrana doğru hareketine devam eder ve her an hücrenin apikal membranından hücre dışına çıkarak follikül boşluğuna geçme eğilimi gösterir¹². Apikal membranda bu görev pendrin [(*chloride iodide transporter protein*)] ismi verilen taşıyıcı bir membran proteini tarafından gerçekleştirilir^{12,13}. Tiroid hücresinde hormon sentezi baştan sona tiroid peroksidaz enzimlerinin kontrolü altındadır (Şekil 1.3)¹³.

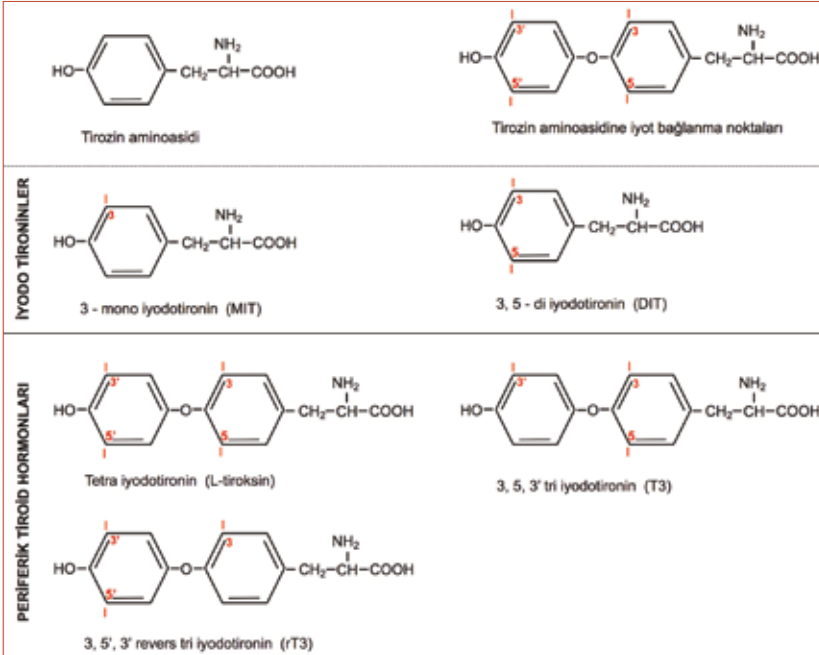
Tirozin aminoasidi: Biyokimyasal yapısında amin grubu yanında benzen halkası da taşıyan tirozin aminoasidi, özellikle karaciğerde, fenilalanin hidroksilaz enziminin katalitik etkisiyle fenil halkasına hidroksil grubu eklenerek sentezlenir¹³. Tiroid hormonlarının ön maddesi olan mono-iyodotirozin [*monoiodothyrosine (MIT), (T1)*] ve di-iyodotirozin [*diiodothyrosine (DIT), (T2)*], tirozin aminoasidine iyod bağlanması ile sentezlenmektedir. Sentezlenen MIT ve DIT aktivitesi olmayan hormonlar olarak kabul edilir ve iyodo tirozinler olarak isimlendirilir. MIT ve DIT hormonları tiroit bezinin periferide aktif olan triiyodotironin [(*3,5,3'-L-triiodothyronin (T3)*)] ve tetraiyodotironin [(*L-thyroxine (T4)*)] hormonlarının ön (*precursor*) maddeleridir (Şekil 1.4). Tiroid bezinden periferik dolaşıma sekrete edilen T3 ve T4, iki tirozin aminoasidinin benzen halkalarının oksijen köprüleriyle birbirine bağlanmış şekli olup üç veya dört iyod içerirler ve tiroid hücreleri tarafından tiroglobulin molekülü içerisinde sentezlenirler.^{9,10}

Tiroglobulin: Tiroglobulin fragmanları, granüler endoplazmik retikulumun ribozomlarında sentezlenip küçük veziküller içerisinde Golgi cisimciğine taşınarak burada karbonhidratlarla birbirine bağlanır. Tiroglobuline iyod bağlanması tam bu veziküllerin parçalanıp tiroglobulinin parçalanmış ve vezikülden çıkıp serbest hale geçtiği dönemde olmaktadır^{2,14}.

Tiroid hormon sentezinin diğere basamakları tiroglobulin molekülü üzerinde devam ederek gerçekleşir. Tiroglobulinin katlanıp bükülebilir özelliğe sahip olması tiroglobulin molekülünün içerisinde bulunan DIT ve MIT'lerin karşı karşıya gelecek tiroid peroksidaz ve birleştirici (*coupling*) enzimler



Şekil 1.3. Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyon basamakları.



Şekil 1.4. Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı.

aracılığı ile birleştirilerek aktif tiroid hormonlarının (T4 ve T3) sentezlenmesine olanak sağlar. DIT'lerin bir bölümü alıcı (*acceptor*), geriye kalan DIT'ler ve MIT'lerin tamamı vericidir (*donör*). Bir verici DIT, bir alıcı DIT ile birleşerek T4, bir alıcı DIT bir MIT ile birleşerek T3 sentezlenir. Tiroid hücrelerinde T4 hormonu deiyodinaz enzimleri ile bir iyodunu kaybetmesi veya başka yollar ile de T3 sentezlenebilmektedir¹⁴.

Tiroglobulin içerisinde tiroid hormonlarının sentezi kısmen apikal membran civarında ve daha büyük boyutta ise folikül lümeninde ve kolloid içinde devam eder. Tiroglobulin taşıyan veziküller tiroid epitel hücresinin apikal membranına doğru hareket eder. Vezikül membranı hücre membranı ile birlikte parçalanarak tiroglobulin tiroid hücresinden tiroid folikülüne geçer.

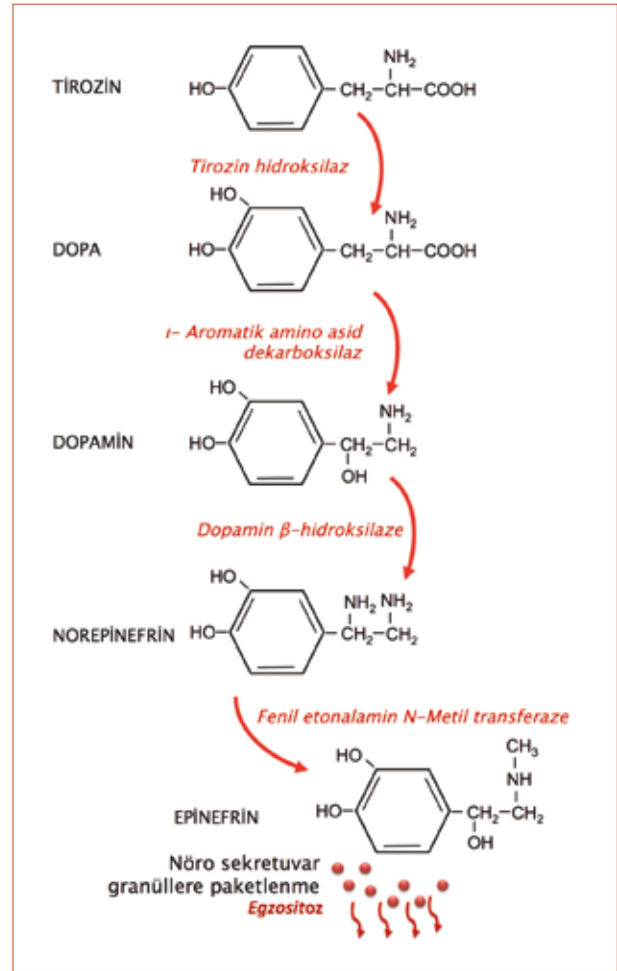
Sekresyon gerektiği zaman hücrenin apikal yüzünde tiroglobulinin kolloid damlacıkları ile birlikte fagosite edilmesi ile olmaktadır. Hücre içerisine giren tiroglobulin hidrolitik enzimler tarafından parçalanır, T4 ve T3 serbestleşerek hücrenin bazo-lateral membranından kapillerlere ve lenfatik damar terminallerine geçer. Tiroid hücresinin dışına çıkmayıp hücre içerisinde kalan MIT ve DIT, iyodo tirozin halojenaz enzimi tarafından deiyodinize edilerek tekrar tiroglobulinin içerisine girer¹²⁻¹⁴.

Tiroid hormonlarının etkin sentezi için tiroid stimulan hormon (TSH) un tiroid hücresindeki TSH reseptörü ile etkileşime girerek tiroid hücresinde hormon sentezinde rolü olan enzim ve faktörleri uyarması gerekmektedir. Etkin hormon sentezi için TSH uyarısı ile birlikte hücre içerisinde bulunan NkX2-1 (Ttf-1), Pax8, Foxe1 (Ttf-2) ve Foxe2 (HNF-3) gibi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenen bir takım özel proteinlere gerek vardır^{3,14}.

Katekolaminler (*chatecholamine*):

Tirozin aminoasidinden türetilen, hem endokrin hem de sinir sisteminde mesaj taşıyıcı fonksiyonu olan üç hormon vardır: norepinefrin [noradrenalin (metil grubu olmayan epinefrin/adrenalin)], epinefrin (adrenalin) ve dopamin. Norepinefrin ve dopamin endokrin sisteme ait bir hormon olmasının yanı sıra sinir sisteminde de mesaj taşıyıcı bir hormondur^{15,16}. Norepinefrin ve epinefrin hormonlarının kimyasal yapısında benzer halkasında iki hidroksil grubu yer aldığı için bu hormonlar katekolaminler olarak da isimlendirilir^{15,16}.

Norepinefrin ve dopamin adrenal medulla, kromaffin dokular, beyin ve sempatik sinirlerin uçlarında sentezlenmektedir. Norepinefrin'in aşırı sempatik aktiviteye gerek duyulan dokularda da (örneğin; kalp) sentezlendiği gösterilmiştir. Epinefrin ise sadece adrenal medullada ve periton arkası dokularda yerleşmiş olan paragangliyonlardaki kromaffin hücrelerde sentezlenmektedir^{1,2,7}. Periferik dolaşımda bulunan tirozin aminoasidi sempatik sinir sistemi, kromaffin hücreler ve beyin hücreleri tarafından aktif transport mekanizması ile hücre içerisine alınır. Mitokondrilerde biyokimyasal bir aracı madde (*co-factor*) ile mitokondrinin içerisinden tirozin hidroksilaz enzimi tarafından dihidroksi fenilalanine [*di-hidroxy phenyl alanin (DOPA)*] sentezlenir. Nonspesifik bir enzim olan ve sitoplazmada serbest formda bulunan dekarboksilaz enzimi DOPA'yı dopamine döndürür. Dopamin de kromaffin hücre granüllerinin içerisinden beta oksidaz enzimi ile kendiliğinden oksitlenerek norepinefrine döner. Adrenal bezin medulla hücrelerinden sekrete edilerek hücre dışına çıkan norepinefrinin büyük kısmı tekrar hücre sitoplazmasına geri döner ve kortizol tarafından regüle edilen fenil-etanolamin-N-metil transferaz enziminin katalize etmesi ile kimyasal yapısında bulunan nitrojen atomu S-adenosilmethionin'den bir metil grubu alarak metillenip epinefrin olur ve veziküllerin içerisinden epinefrin olarak depolanır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Katekolaminlerin sentez ve sekresyon basamakları.

Tirozin hidroksilaz ve muhtemelen dopamin-beta-hidroksilaz enzimleri katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı (*rate limiting*) enzim olarak rol oynamaktadırlar².

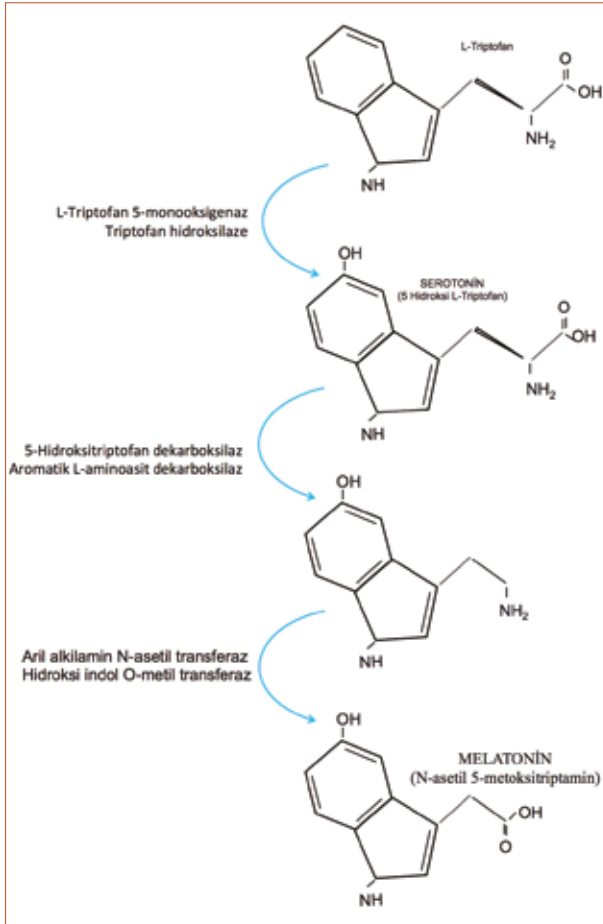
Bilateral adrenalectomi sonrası ve adrenal bezde norepinefrin sentezinin azaldığı durumlarda norepinefrin düzeyleri değişmeden kalırken sempatektomiden sonra norepinefrin düzeyleri düşmektedir. Epinefrin düzeyleri ise total adrenalectomiden sonra düşmekte ancak bir yıl kadar sonra tekrar normal düzeye dönebilmektedir. Bu durum muhtemelen inaktif kromaffin hücrelerin bu süre içerisinde tekrar aktive olması ile olmaktadır. Bu bulgular norepinefrinin hem adrenal medulla, hem de sempatik sinir sisteminde sentezlendiğini, epinefrinin ise adrenal medulla ve paragangliyonlarda sentezlendiğini düşündürmektedir¹⁵⁻¹⁷.

Hipotalamusun yan eminenslerindeki sinir hücrelerinde sentezlenerek sekrete edilen dopamin hipofizden prolaktin sekresyonunu baskılamaktadır^{1,2}.

b. Triptofan'dan türetilenler:

Triptofan, serotonin ve melatonin hormonlarının sentezinde ön maddedir. Bu grubun içerisinde 5-hidroksi triptamin ve 5-hidroksi indolo asetik asit hormonları da yer almaktadır (Şekil 1.6).

Serotonin/5-hidroksi triptamin (5-HTP): Serotonin, monoamin yapısında nöronlar arasında mesajlaşmayı sağlayan bir hormondur. Serotonin, gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücreleri, miyenterik plexus, mast hücreleri, trombositler, az miktarda beyin, omurilik, epifiz ve retina olmak üzere nöroektodermel kaynaklı hücrelerde sentez edilir. Triptofan aminoasitinden sentezlenir. Triptofan hidroksilaz enziminin katalize ettiği reaksiyon sonucu 5 hidroksi triptofan ve ardından aromatik aminoasit dekarboksilaz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda 5-HTP yani serotonin sentez edilmiş olur. Merkez sinir sisteminde serotonin düzeyi arttıkça vazokonstriksiyon, serotonin düzeyi düştükçe vazodilatasyon olur. Serotonin hormonu besinlerde bulunmaz ve başka herhangi bir kaynaktan alınmaz, sadece vücutta üretilebilir. Çinko, magnezyum, omega 3 yağ asidi içeren besinlerin vücutta serotonin üretimine yardımcı oldukları bilinmektedir^{2,3,7}.



Şekil 1.6. Triptofandan türetilmiş hormonların sentez basamakları.

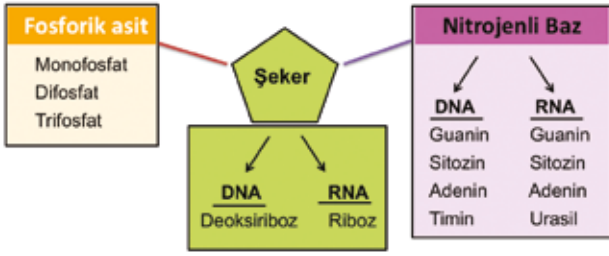
Melatonin: Melatonin sentezinin primer bölgeleri pineal bez ve retinadır. Pineal bez hücrelerinin ve retinal fotoreseptör hücrelerinin serotoninini melatonine dönüştürmek için kullandıkları biyosentez yolları benzerdir¹⁸. Melatonin, pineal bezde, 5-HTP'den üretilerek, kan dolaşımına ve serebrospinal sıvıya sekrete edilir^{2,3,7}. Pineal bezde melatonin üretimi, dolaşımdaki melatonin düzeylerine de yansıyan bir sirkadyen (günlük) ritm gösterir. Melatonin ritmi hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda [*supra chiasmatic nucleus* (SCN)] bulunan bir sirkadyen biyolojik saat tarafından düzenlenir. SCN, günlük aydınlık/karanlık siklusuna göre 24 saatlik bir periyoda ayarlanmıştır. Bu senkronizasyon, ışık sinyalinin retinal yollarla SCN'ye iletilmesi ile olur. SCN'de bulunan saat, multisinaptik nöronal yollarla sirkadyen sinyalleri pineal beze gönderir ve ritmik melatonin üretimini yönetir^{2,18}. Bu iletişimde gözün retinası üzerine gelen ışığın şiddetinin adrenerjik sinir sistemi içerisinde indirekt bir yol ile pineal beze ulaştığı düşünülmektedir¹⁸.

Plazmadan pineal bez aktif mekanizmalarla geçen triptofan, serotonin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz tarafından 5-HTP'ne çevrilir^{2,18}. 5-HTP'de dekarboksilasyon ile serotonine dönüştürülür. Serotonin daha sonra iki enzim () katalizörlüğü ile melatonin (N-asetil 5-metoksitriptamin)'e dönüştürülür^{1,2,18}.

Melatonin üretiminin gece artışı için gerekli olan primer stimulus pineal bezde gelen adrenerjik sempatik uyarılardan sağlanır¹⁸. Karanlığın başlamasıyla hücre gövdeleri superior servikal gangliyonlarda bulunan sempatik nöronlardan NE salgılanır^{2,18}. Salgılanan NE pineal bez hücrelerinin membranlarında bulunan postsinaptik a1 ve b1 reseptörleri ile etkileşir^{19,20}. Pineal bez hücrelerindeki b1 reseptörlerine NE etkisi ile hücre içi cAMP üretimi uyarılır. Bu da melatonin sentezini regüle eden N-asetiltransferaz aktivitesini artırır. Nokturnal melatonin artışının %85'inden β-adrenerjik reseptör stimülasyonu sorumlu görünmektedir²⁰.

1.6.2. Protein/Polipeptid Yapısındaki Hormonlar

Protein yapısındaki hormonların sentezi hormonu sentezleyen hücrenin çekirdeğindeki genlerin kontrolü altında olup, hücre sitoplazmasında bulunan organel ve enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Hücre çekirdeğindeki genlerin, hücre sitoplazmasında protein/polipeptid yapısındaki hormonların sentezini kontrol etmesi, sitoplazma ile genler arasındaki bir haberleşme sistemi ile olmaktadır. Bu haberleşme, mesajcı ribonükleik asit [*mesenger ribonucleic acid* (mRNA)] tarafından sağlanmaktadır. mRNA'nın sentezi deoksiribonükleik asit [*deoxyribonucleic acid* (DNA)] tarafından kontrol edilip düzenlenmektedir^{2,3,7}.



Şekil 1.7. Nükleotidin şematik görünümü.

DNA, hücre çekirdeğinde bulunan ve hücrenin çeşitli fonksiyonlarını sürekli düzenleyen, çift sarmal şeklinde, helezonik görünümde, çok uzun moleküler yapıya sahip bir protein zinciridir. DNA çift sarmalının mRNA molekülünün ve diğer proteinlerin sentezlenmesi için gerekli olan şifreyi içeren kısımları gen olarak adlandırılır. Genler, protein sentezi için gereken aminoasit diziliminin şablonunu içeren kodonlardan oluşmaktadır. Her bir kodon üç nükleotidden meydana gelmektedir. Nükleotidler DNA'nın birinci basamak elemanları olup bir molekül fosforik asit, bir molekül deoksiriboz ve bir molekül nitrojenli bazın birleşmesi ile oluşurlar (Şekil 1.7). Nitrojenli bazlar ikisi pürin (adenin ve guanin) diğer ikisi pirimidin (timin ve sitozin) olmak üzere dört adet olup bunlardan herhangi birinin fosforik asit ve bir molekül deoksiriboz ile birleşmesi söz konusudur. Dört farklı bazın ayrı ayrı birleşimi ile dört farklı nükleotid (deoksi adenilik asit, deoksi timidilik asit, deoksi guanilik asit ve deoksi sitidilik asit) meydana gelir ve bunlar basit sembollerle ifade edilirler; sırası ile PDA, PDT, PDG ve PDC^{2,3,7}.

Fosforik asit ve deoksiriboz DNA çift sarmalındaki iki zincirin iskeletini, pürin ve pirimidin bazları da iki zincir arasında yer alarak iki zincirin birbirine bağlanmasını gerçekleştirir^{2,3}.

DNA çift sarmalında fosforik asit ve deoksiriboz molekülleri birbirini izler ve bir zincirdeki pürin bazının karşısına diğer zincirde pirimidin bazı gelir ve bunlar arasındaki hidrojen bağları iki zincirin birbirine gevşek olarak bağlı kalmasını ve gereğinde kolayca açılabilmesini temin eder. Bazların karşılıklı sıralanışı adenin'e karşı timin, guanin'e karşı sitozin şeklinde olmaktadır (Şekil 1.8).

mRNA'yı oluşturan yapı elemanları iki farklılığın dışında DNA'nın aynıdır. Bu farklılıklardan birincisi mRNA'nın yapısında bir karbohidrat olan deoksiriboz yerine başka karbohidrat riboz ve ikinci olarak da bir pirimidin olan timin'in yerine başka pirimidin urasilin geçmesidir. mRNA'nın yapısında da DNA'da olduğu gibi bir molekül fosforik asit, bir molekül riboz ve dört temel bazdan (adenin, guanin, sitidin ve urasil) birisi ile birleşerek nükleotid ismi verilen ve mRNA'nın en küçük birimini olan oluşturur. DNA'da olduğu gibi mRNA'da da dört tip nitrojenli baz ve dört tip nükleotid vardır. Bunlar daima birbirleri ile özgül bileşikler oluşturacak şekilde bağlanır^{2,3,7}. DNA'daki kodonlar mRNA'daki üçlü yapıların (kodonların) oluşmasında rol oynar. mRNA'da glutamik asit (CCG), prolin (UCU) ve serin (GAA) aminoasitleri olmak üzere üç farklı kodon bulunmaktadır. mRNA'daki kodonlar, hücre sitoplazmasına geçtikten sonra sentezlenecek proteinlerdeki amino asitlerin dizilişlerini düzenleyip kontrol eder.

mRNA sentezi için DNA zincirinde ilgili genin hemen önündeki nükleotid dizisine başlatıcı (*promoter*) adı verilir. mRNA polimeraz enzimi bu başlatıcı nükleotid dizisini tanıyarak ona bağlanır ve mRNA sentezi için ilk adım atılmış olur. mRNA polimeraz başlatıcı nükleotide bağlandıktan sonra DNA sarmalının yaklaşık iki dönüşlük zincirini gevşeterek düzleştirir ve iki zincirin bu bölgesini birbirinden ayırır. DNA çift sarmalı birbirinden ayrılınca her bir zincirde birbiri ile eşleşen pürin ve pirimidin bazları açıkta kalır. Açıkta kalan bazlar genetik şifreyi oluşturur ve mRNA zincirindeki aminoasitlerin dizilimi bu şifreye göre düzenlenir. mRNA polimeraz DNA zinciri boyunca hareket ederek işlevine devam eder. Bu arada DNA zincirindeki bazlar ile nükleus plazmasında bulunan ve sentezlenecek olan mRNA nükleotidlerinin bazları arasında hidrojen bağları oluşur. mRNA polimeraz enzimi, bu mRNA nükleotidlerinin her birinde bulunan üç fosfat kökünden ikisinin fosfat bağını açar. Açılan fosfat bağlarından serbestleşen enerji ile sentezlenmesi devam etmekte olan mRNA zincirinin en son sentezlenmiş ucunda yer alan riboz aminoasidi ile yeni eklenecek olan nükleotidin fosfatı arasında iki atomun aynı elektronu kullanarak birbirine bağlanması ile kovalan (*covalent*) bağ oluşturur. RNA polimeraz enzimi bu aktivitesi ile sentezlenmekte olan mRNA zincirine yeni nükleotidler



Şekil 1.8. DNA çift sarmalının şematik görünümü.

ekleyerek DNA zinciri boyunca hareketine devam eder. RNA polimeraz enzimi DNA'daki ilgili genin sonuna geldiğinde zinciri sonlandıran dizi adı verilen yeni bir amino asit dizisi ile karşılaşır. Bu dizi sentezlenmekte olan mRNA zinciri ile DNA zinciri arasındaki hidrojen bağlarının koparak mRNA zincirinin DNA zincirinden ayrılmasına ve böylece mRNA sentezinin tamamlanmasına neden olur.

DNA molekülünde bulunan gendeki aminoasit dizisi bilgisinin mRNA molekülüne aktarılması transkripsiyon (*transcription*) işlemi olarak adlandırılır.

Böylece DNA zincirinde bulunan şifre mRNA molekülüne tamamlayıcı (*complementary*) olarak aktarılmış olur.

DNA'nın iki zinciri arasında tekrar bağlar oluşturup kendi zincirini düzenlemesi konusunda yüksek derecede yatkınlığı vardır. RNA polimeraz enzimi daha sonra başka RNA zincirlerinin sentezlenmesinde tekrar tekrar rol alabilir.

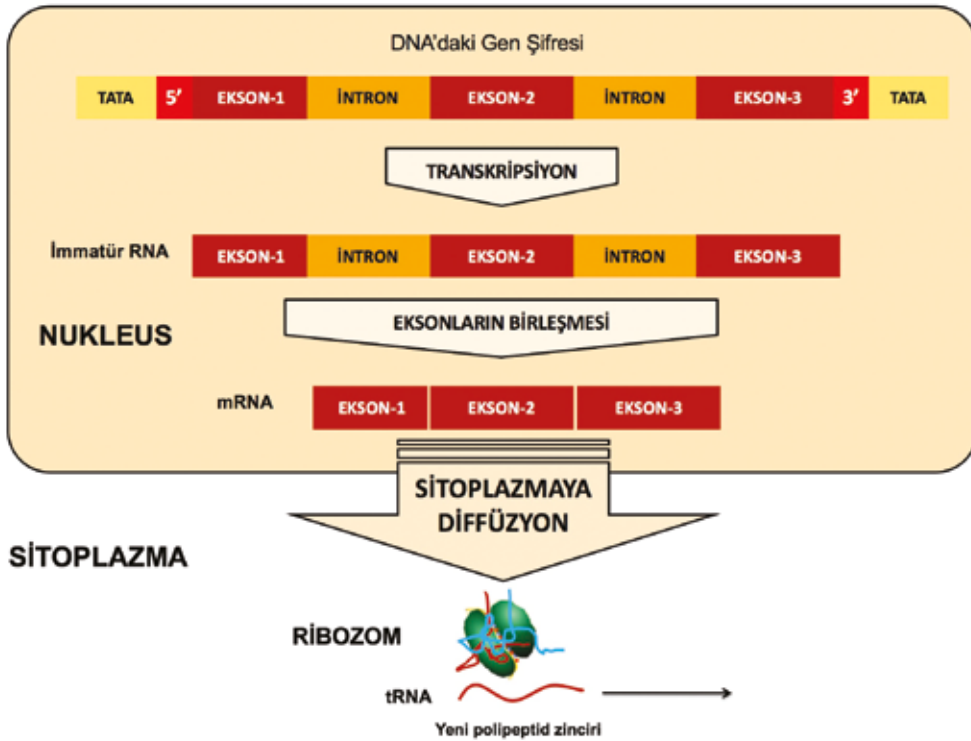
mRNA zinciri DNA'dan ayrılıp serbestleşerek yeni sentezlenmiş mRNA molekülü olarak nükleus plazmasına ve daha sonra nükleusun kapsülündeki porlardan diffüzyonla hücre sitoplazmasına geçer. mRNA'nın daha sonra modifikasyon geçirmesi gerekmektedir. Molekülündeki intron (*intron*) olarak isimlendirilen ara parçalar molekülden koparılır ve sadece ekson (*exon*) denilen, protein sentezinde aktif rol oynayan parçalar birbiri ile birleştirilir ve mRNA'nın

sonlanım uçlarından 5'ucuna 7-metil guanozin, 3'ucuna da poly-A kuyruğu eklenir (Şekil 1.9).

mRNA aminoasitlerden oluşan tek sıralı bir zincir şeklindedir ve bu sinyal zinciri kısaltma proteini ismi verilen bir proteinle birleşir. Kaba (*rough*) endoplazmik retikulum (RER) bu kısaltma proteinini tanıyarak içerisine alır ve işlem burada devam ederek olgun mRNA ve daha sonra dönüştürücü RNA [*translation RNA (tRNA)*] oluşur.

Olgun mRNA protein yapısındaki hormonların yapımında yer alan aminoasitlerin dizilmesi için gerekli olan şifreyi taşıyan bir şablon (*template*) olarak fonksiyon görür. RER'in membranından içeriye giren bu aminoasit zinciri sinyalleşme ile pre-prohormon sentezini devam ettirirken büyümekte olan protein yapısındaki bu molekül hızla parçalanır, açılır ve pro-hormon kısmı membran bağlantılı RER içerisine bırakılır. RER içerisinden ayrılan kısım Golgi cisimciğinin içine gelir ve peptidazlar ile parçalanıp orijinal hormon molekülü dışında kalan bir veya daha fazla parça (*fragman*) ayrıştırılır ve orijinal hormon sentezlenir. Hormon sekresyonunda kullanılan sekreter granüller Golgi cisimciğinin içerisinde formlanır, hormonlar ve onların beraberindeki fragmanlar sekresyon için bu granüllerin içerisinde depolanır ve genellikle aktif hormonla birlikte sekreter granüller içerisinde sekrete edilir^{2,3,7}.

Protein ve peptid hormonların çoğu farklı genler tarafından kopyalanıp uyarlanırken, glikoprotein yapısındaki TSH,



Şekil 1.9. Polipeptid hormonların DNA tarafından şifrelenerek sentez edilme basamakları.

FSH ve LH gibi hormonların α ve β alt birim (*sub unite*)'leri tek bir gen tarafından kopyalanıp uyarlanmaktadır. Bazı genler birden fazla prohormon ve hormonu bir tek genden türetebilir [örneğin, kalsitonin ve kalsitonin bağımlı (*related*) peptid] ^(1-3,7).

1.6.3. Glikoprotein Hormonlar

Uzun polipeptid zincirine bir karbonhidrat grubu bağlanmıştır. Bu grupta luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH) bulunmaktadır. Bu gruptaki hormonlar daha önce gördüğümüz protein ve polipeptid yapısındaki hormonlar gibi sentez edilir. Protein ve peptid hormonların çoğu farklı genler tarafından kopyalanıp uyarlanırken, glikoprotein yapısındaki TSH, FSH ve LH gibi hormonların α ve β alt birimleri tek bir gen tarafından kopyalanıp uyarlanmaktadır. Bazı genler birden fazla prohormon ve hormonu bir tek genden türetebilir [örneğin, kalsitonin ve kalsitonin bağımlı (*related*) peptid] ^(1-3,7).

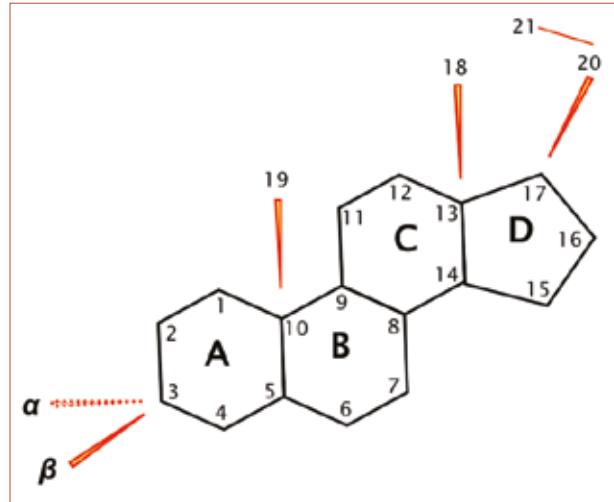
1.6.4. Kolesterol Bazlı Hormonlar

Adrenal ve gonadal steroidlerin tamamı, plasental hormonlar, D vitamini, safra tuzları ve kardiyak glikozidler kolesterolden türemiş olup aynı kimyasal temel halkaya sahiptir. Bu temel halka tam olarak hidrojenize olmuş siklopentanofenantren halkası olup kısaca steran halkası olarak isimlendirilir. Steran halkası üç heksagonal, bir pentagonal halkanın birleşimi olup heksagonal halkalar sıra ile A, B, C ve pentagonal halka D olarak isimlendirilir²¹ (Şekil 1.10). Temel halka ve yapı aynı olmasına rağmen yan zincirler ve uzaysal yerleşim özellikleri nedeni ile bu hormonlar farklı etki ve özelliklere sahiptir.

Steroid hormonlar mezoderm kaynaklı hücrelerde kolesterole karbon atomları ve C halkasının 18, 19 kısmına metil grupları, 20 ve 21 kısmına da yan zincirler eklenerek sentezlenir^{21,22}. Bu hormonların her birinin sentez ve sekresyonları bir veya birkaç polipeptid hormon tarafından regüle edilir. Yapısal ve fonksiyonel olarak dört ayrı grup steroid hormon vardır. Androjenler (C19), östrojenler (C18), progesterinler (C21), ve kortikosteroidler (C21)^{21,22}.

Androjen hormonlar 19 karbonlu olup androstan'dan, östrojen hormonlar 18 karbonlu, olup estran'dan türetilmektedir. Adrenal korteks (kortikosteroidler) ve korpus luteum hormonları (progesterinler) pregnandan türetilmiş, 21 karbon atomlu olup, etil yan zincirleri ve iki metil grupları vardır^{21,22}. Gonad, plasenta hormonları ve D vitamini, steroid yapıdaki C halkasının 17 nolu kısmına bir yan zincir, 10 ve 13 nolu kısmına metil grupları eklenerek sentezlenmektedir^{21,22}.

Steroid hormonlar, adrenal korteks ve gonadlarda pregnanolon ve 17 alfa hidroksi pregnanolon yolu ile asetil koenzim A veya kolesterolden sentez edilirler. Bu hormonların



Şekil 1.10. Steran (siklopentanofenantren) halkası.

sentezi için gerekli olan kolesterol, bu hormonları sentezleyen hücrelerin membranlarının yüzeyinde bulunan düşük dansiteli lipoprotein [*low density lipoprotein (LDL)*] için özel olan reseptörler ile iletişime geçer ve reseptörün aracılık ettiği endositoz ile hücre içerisine alınır. Hücre içerisine giren LDL taşıyan veziküller lizozomlar tarafından parçalanır ve hidroliz ile serbest kolesterol açığa çıkar. Periferik dolaşımda LDL bulunmayan a-beta-lipoproteinemili hastalarda steroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda bulunması tek kolesterol kaynağının LDL olmadığını, kolesterolün hormon sentezleyen hücreler tarafından asetil CoA'dan da üretilebildiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda adrenal korteks hücrelerinin yüksek dansiteli lipoprotein [*high density lipoprotein (HDL)*] reseptörüne (*SR-B1*) sahip olduğu ve bu yolla hücre içerisine alınan HDL'nin kolesterolünü hormon sentezinde kullanabildiklerini düşündüren bulgular vardır. Adrenal korteks dolaşımdan aldığı mevalonik asid ve sekualen ara maddelerinden de kolesterolü sentezleyebilmektedir. Kolesterol esterleri adrenal kortekste bol miktarda depolanabilmekte ve üretim için gereğinde kullanılmaktadır²².

Steroid hormon sentezi kolesterolün mitokondride pregnenolon'a çevrilmesiyle başlar. Hormonal olarak inert bir molekül olan pregnenolondan steroid hormon sentezlenebilmesi için gerekli enzimler o dokuda bulunmalıdır. Hormon sentezinde doku özgüllüğünü belirleyen, sentez enzimlerinin o dokuda olup olmadığıdır. Burada rol alan üç ayrı enzim vardır ve bunlara topluca kolesterol yan zincirini açan enzimler [*cholesterol side chain cleavage enzymes (P450 scc)*] denir. Bu işlem ayrıca mitokondriyal bir enzim olan P450'ye de gereksinim duyar. Bu enzim bütün steroid üreten hücrelerde bulunurken, karaciğer ve yağ dokusu gibi steroidleri modifiye eden dokularda bulunmaz²². Hücre içerisine girdikten sonra serbest hale gelen kolesterol mitokondride dış membrandan iç membrana alınarak sitokrom P450 scc enzimi ile

pregnenolon'a döndürülür. Bu işlem için 30-kd'luk bir proteine [*steroidogenic acute regulatory protein (StAR)*] gerek duyulmaktadır. StAR proteini, hücre reseptörüne bağlanan ACTH tarafından stimüle edilen hücre içi siklik adenosin mono fosfat [*cyclic adenosine monophosphate (cAMP)*] tarafından uyarılmaktadır. Periferik benzodiazepin benzeri reseptör (*benzodiazepine-like receptor*) gibi diğer taşıyıcılar da bu aktivitede rol oynamaktadırlar^{21,22}. P450 scc ve CYP11B enzimleri mitokondride yerleşmiştir ve adrenodoksin (*adrenodoxin/adrenodoxin reductase*) ile oksidaz (*oxidase/oxidase steroids*) enzimleri arasında elektron taşıyıcı sisteme gerek duyarlar^{3,22}. 17- α hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik retikulum da yerleşmişlerdir ve aktiviteleri için P450 oksidoredüktaz [*P450 oxidoreductase (P450-OR)*] enzimi tarafından NADPH'dan elektron transferi gerekir³.

Pregnenolon sitoplazmadaki 3-beta hidroksi dehidrogenaz'ın $\beta 2$ izoenzimi tarafından progesterona döndürülür. Bu işlem 3-hidroksi grubunda dehidrogenasyon ve C halkasının 5 nolu kısmındaki ikili bağda izomerizasyon ile olmaktadır^{3,21}. Biyosentezdeki basamaklardan bazıları endokrin sisteme ait olmayan dokuların hücrelerinde ve plasentada da gerçekleştirilmektedir. Örneğin progesteronun 21-hidroksilasyonu böbreklerde, androjenlerin aromatize edilerek östrojene dönüştürülmesi yağ dokusu tarafından gerçekleştirilebilmektedir²¹.

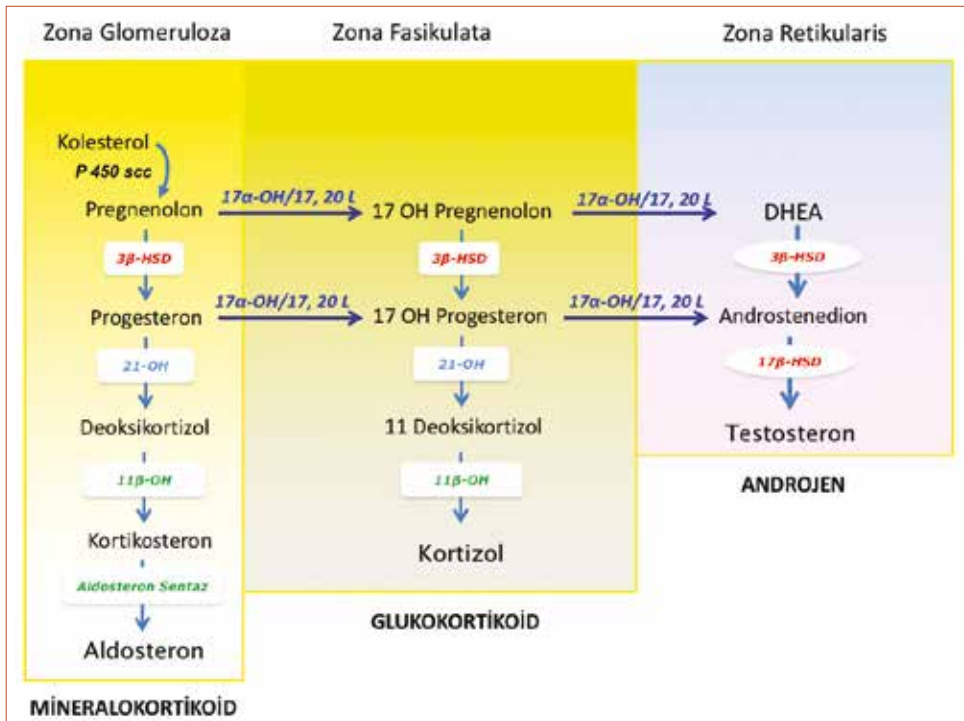
İnsan adrenal korteksi fonksiyonel olarak 3 zona ayrılmıştır. Aldosteron en dış kısımdaki zona glomerulozada, kortizol ve androjenler ise daha iç kısımda yer alan zona fassikulata

(*fasciculata*) ve zona retikularis (*reticularis*)'te sentezlenir. Kortizolün daha fazlası zona fassikulatada ve daha azı da zona retikulariste sentezlenir. Sadece zona glomerulozada bulunan mitokondrial sitokrom P-450_{CMO} (*corticosteron methyl oxidase*) kortikosteronu 18-hidroksikortikosteron ve aldosterona döndürür. Daha iç zonda bulunan sitokrom P-450-17 α -hidroksilaz/liyaz (P-450_{17- α}) ise pregnenolon ve progesteronu 17 α -hidroksilasyona uğratar ve ilaveten 17 α -hidroksi C-21-steroidleri de ayırır^{3,22}. Diğer steroidogenik enzimler adrenal korteksin her üç zonunda da bulunur. Bu enzimlerden kolesterol yan zincir ayrıştırıcı enzim (P-450_{scc}) ve 11 beta hidroksilaz (P-450_{11 β}) deoksi kortikosteron asetat (DOC)'un 18 hidroksi DOC'a döndürülmesinde, mikrozomal 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz/izomeraz ve 21 hidroksilaz (sitokrom P-450₂₁) pregnenolonun progesterona döndürülmesinde rol oynar^{3,22}.

Zona fassikulatadan sekrete edilen 17 hidroksi pregnenolon ve 17 hidroksi progesteron androjen biyosentezinde temel ara ürünlerdir. Kolesterolün C19 stereoide doğrudan dönüştüğü gösterilememiştir. Eğer östrojenler adrenal kortekste de üretiliyorsa androstenedion ve testosteron ve onların 19 hidroksi türevleri muhtemelen over ve plasentada aracı rol oynamaktadırlar (Şekil 1.11)^{3,22}.

1.6.5. Lipid ve Fosfolipid Bazlı Hormonlar

Lipid ve fosfolipidlerden sentezlenen eikosanoid (*eicosanoid*)'ler, prostaglandin, prostasiklin (*prostacyclin*), tromboksan (*tromboxan*) ve lökotrien (*leucotrien*)'ler bu



Şekil 1.11. Steroid hormonların sürrenal bezde sentez basamakları.

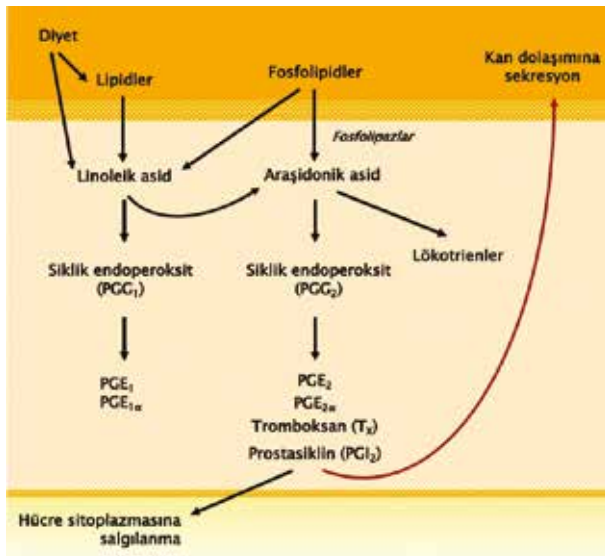
gruba girmektedir. Sentezlenen eikosanoitlerin genellikle az bir miktarı depo edilip diğer kısmı sekrete edilir. Bu gruptaki hormonlar 18, 20 veya 22 karbonlu doymamış yağ asitlerinden türetilir. İnsanlardaki araşidonik asit (*cis*-5, 8, 11, 14-*eicosatetraenoic asit*) eikosanoitlerin ön maddesidir. Sitozol araşidonik asidi sitolün dışından alabildiği gibi kendi içerisinde de sentezleyebilmektedir. Araşidonik asit sitozolde dokulara göre değişiklikler gösteren çeşitli enzimler tarafından farklı eikosanoitlere çevrilir. Örneğin; damar endotelinde olan hücreler prostaglandin E₂ ve I₂ (PGE₂ ve PGI₂) sentezlerken, trombositler ve bazı diğer hücreler tromboksan A₂ (TXA₂) ve 12-hidroksieikozatetraenoik asit (12-HETE) sentezler.

Çeşitli dokularda araşidonik asit metabolizması için üç ana yol vardır.

1. Siklooksijenaz yolu: Prostaglandinler ve tromboksanlar sentezlenir.
2. Lipooksijenaz yolu: Lökotrienler, HETE'ler ve lipoksinler sentezlenir.
3. Sitokrom P450 yolu: Epoksitler, HETE'ler ve diHETE'ler sentezlenir (Şekil 1.12)^{2,3,7}.

Eikosanoitler en güçlü hücresel işlev düzenleyicilerdendir ve vücutta hemen hemen her hücrede üretilir. Dolaşıma geçen eikosanoitler etkilerini hormonlara benzer şekilde hücre membranında ve/veya hücre nükleusunda bulunan reseptörler aracılığı ile gösterir. Eikosanoitlerin yapımı genellikle çeşitli hormonlar tarafından uyarılmaktadır ve hormon etkisinde bir mediyatör olarak görev aldıkları kabul edilmektedir.

Eikosanoitler, özellikle enfeksiyon veya herhangi bir nedenle oluşan doku hasarından sonra oluşan yangı (inflamasyon)'a yanıt olmak üzere vücutta birçok olaya katılır. Yangı yanıtı,



Şekil 1.12. Fosfolipid bazlı hormonların sentezleri.

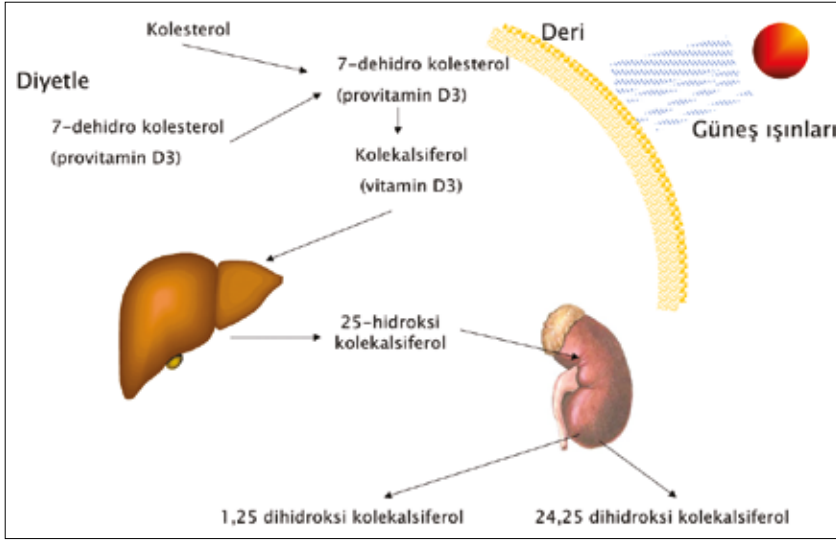
istilacı organizmayı tahrip etmek veya hasarı onarmak için vücutun gösterdiği çabaların tümüdür. Bu yanıt, kan pıhtısı oluşturmak yoluyla kanamanın kontrolünü de kapsar. Yangı yanıtı ağrı, şişlik, kızarıklık ve ateş gibi belirtiler oluşturabilir. Alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren bireylerde yangı yanıtı abartılı veya uygunsuz bir şekilde açığa çıkabilir. Eikosanoitler yangı yanıtına katılmanın yanı sıra ayrıca düz kas kasılmasını (özellikle barsak ve uterusu) da düzenler. Böbrekte su ve sodyum atılmasını artırır ve kan basıncının düzenlenmesine katılır. Sıklıkla düzenleyiciler olarak işlev görürler; bir olayı bazı eikosanoitler uyarırken aynı olayı diğerleri baskılayabilir. Örneğin, bazıları kan damarlarını daraltırken diğerleri genişletir. Bronş daralması ve bronş genişlemesinin düzenlenmesine de katılır.

Ayrıca enzimatik olmayan, serbest radikaller tarafından katalizlenen reaksiyonlar ile izoprostanlar sentezlenir. Bunun yanında beyin dokusunda araşidonik asit etanolaminle birleşerek anandamid oluşturabilir. Anandamid sinir sisteminde etkili olan kannabinoid reseptörlerinin hücre içi ligantlarından olan endokannabinoidlerdendir. *Anandamid nöronlarda fosfatidiletanolaminden sentezlenir.* Sentez için bir fosfolipit olan fosfatidil etanolamindeki araşidonik asit etanolaminin serbest amino grubuna aktarılır. Daha sonra değişikliğe uğramış etanolamin özel bir fosfolipaz D tarafından koparılır. Anandamid kopan parça olarak sentezlenmiş olur.

Eikosanoitler sentezlendikten sonra çok kısa sürede yıkıldıklarından vücutun başka bir bölgesine taşınmazlar, etkilerini parakrin veya otokrin olarak gösterir. Parakrin etkilerine örnek, dolaşımdaki trombositlerden sekrete edilen TXA₂'nin yaptığı damar düz kas hücrelerinin kasılması (damar daralması). Otokrin etkilerine bir örnek ise, TXA₂'nin trombosit kümelenmesini hızlandırmasıdır. Yarı ömürleri birkaç dakika veya daha azdır. Bu yüzden, bunlar hızla aktivitelerini kaybedip vücuttan atılır. Eikosanoitler vücuttaki hemen hemen her dokunun hücresel işlevlerini etkiler. Bazı organ veya sistemler diğerlerinden daha fazla etkilenebilir.

1.7. HORMONLAR VE VİTAMİNLER

Vitaminler besinlerle aldığımız biyokimyasallar olup bazı enzimlerin aktif hale gelmelerinde rol alan kofaktörler ve/veya düzenleyici fonksiyonları olan maddelerdir. İnsan vücutu da vitamin olarak tanımlanabilecek ve hormona benzer etkiler gösteren moleküller üretebilmektedir. Örneğin, D vitamini, yeterli güneş ışığı alan bireylerde gereği kadar sentezlenebilmektedir. D vitamini ve retinoidler (*retinoic acid*, *9-cis-retinoic acid* ve *diğerleri*), nükleer reseptörler aracılığı ile hormonlara benzer mekanizma ile etkilerini göstermektedir^{2,3,7}.



Şekil1.13. D Vitamininin sentezi.

D vitamini:

D vitamini gerçekte vitamin değil bir hormondur. Ciltte ultra viyole ışığın etkisi ile sentezlenerek kan dolaşımına geçer (*release*). D vitaminin aktif formu 1,25-hidroksi kolekalsiferol [(1,25-OHCC)] kalsitriol/vitamin-D₃ olarak isimlendirilir. Kolekalsiferol ciltte kolesterol ve 7-dehidroksi kolesterolden sentezlenir ve iki hidroksilasyon basamağın- dan sonra aktif hale gelir. Bu basamaklardan 25-hidroksilasyon karaciğerde, 1-hidroksilasyon böbrekte olmaktadır. 25-hidroksi kolekalsiferolün böbrekte olan 1- α hidroksilasyonu, paratiroid hormon, düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyi tarafından uyarılırken, serum kalsiyum ve fosforunun yükselmesi ile baskılanır. Baskılanma olduğu zaman böbrekteki 24 hidroksilaze enzimi devreye girer ve D vitaminin inaktif formu olan 24, 25 dihidroksi kolekalsiferol sentezlenir. İhtiyaca göre 1,25 veya 24,25 hidroksikolekalsiferol üretilir (Şekil 1.13)^{2,3,7}.

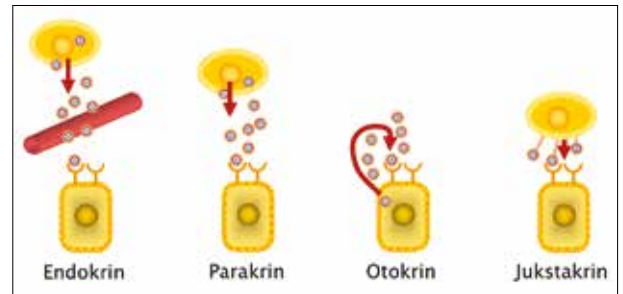
1.8. HORMONLAR VE ONKOGENLER

Onkogenler, hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde etkili olan normal genlerin değişmiş şekli olup kontrolünü kaybetmiş protein kodlayan genlerdir. Proto-onkogen ise mutasyonlar veya artmış gen ekspresyonu nedeniyle onkogene dönüşebilen, normal genlerdir. Hücrelerin klonal olarak çoğalması, farklılaşması, bağımsız fakat koordineli fonksiyonlara sahip olması, organizmanın bir bölümünden farklı bir bölüme taşınması, hasarlanma sonrası onarım olması veya olmaması için gerekli bilgilerin tümü genetik dağarcıkta bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda kontrol altında gerçekleşen bu işlemler onkogenlerin devreye girmesi ile bozulmuştur. Bu hücreler normal hücrelerde bulunmayan aşırı büyüme hızı, lokal invazyon, diferansiyasyon, anaplazi ve metastaz gibi bir takım farklı özellikler gösteren hücreler haline gelir. Genomun çeşitli bölgelerinde oluşan hasarların

birikimi ile bozulan kromozom yapısı yeni şekli ile düzenlenir. Hasarlı DNA'nın kopyalanması devam eder ve hasarlı genlerin ürünleri hücresel metabolizmayı değiştirir ve sonuçta hücre değişime uğrayarak tümör/kanser hücresine dönüşür. Onkogenler dominant karakterde hareket etme eğilimindedir. Bu nedenle, anne ve babadan gelen allellerden sadece bir tanesinde dahi mutasyon oluşması hücrenin aşırı çoğalması ve buna bağlı olarak kanser gelişmesi için yeterlidir. Bazı durumlarda, onkogenler genler gibi hormonları, hormon reseptörlerini veya dolaşımdaki faktörleri şifreleyebilmektedir^{2,3,7}.

1.9. HORMONLARIN HÜCRELERARASI MESAJ TAŞIMA TÜRLERİ (Parakrin, Otokrin, Jukstakrin ve İntrakrin Etki)^{1-3,7}

Hormonlar sentez edildikleri hücrelere komşu olan hücrelerde etki gösterdikleri zaman, bu etki parakrin (*paracrine*) etki olarak isimlendirilir, anjiyotensin II'nin böbrekteki etkisi buna örnek olarak gösterilebilir. Peptid yapıdaki hormonların sentezlendiği hücre membranına bağlı kalması ve bu sırada komşu hücrede bulunan reseptörlerle etkileşime girmesine jukstakrin (*juxtacrine*) etki ismi verilmektedir. Hormon sekrete edildikten sonra dönüp sekrete edildiği hücreyi etkiliyorsa bu etki otokrin (*otocrine*) etki olarak



Şekil 1.14. Hormonların hücreler arası mesaj taşıma şekilleri.

isimlendirilir. Hormon sekrete edilmeden sentezlendiği hücre içerisinde etki gösterirse, bu etki intrakrin (*intracrine*) etki olarak isimlendirilir. (örneğin; pankreas B ve D hücrelerinde sentezlenen insülin ve somatostatin, kendi sekresyonlarını etkilemektedir)^{2,3} (Şekil 1.14).

Sinir sistemi ile endokrin sistem arasında rol alan nöro-hormonlar sinir hücrelerinden sekrete edildikten sonra sinapslar ve/veya kan dolaşımı ile mesajlarını hedef hücrelere ulaştırır. Bu etkileşme türüne de nöro-hormonal etki ismi verilir^{1-3,7}.

1.10. HORMONLARIN ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Hormonlar etkilerini, hedef hücrelerde bulunan reseptör adı verilen araçlarla gösterir. Hedef hücrelerdeki reseptörlerle iletişime geçen hormonlar getirdikleri mesajları reseptörler aracılığı ile hücredeki ilgili biyokimyasal molekül ve organellere aktarır. Her bir hormon için özel olan bu reseptörler hedef hücrelerin hücre yüzeyi, sitoplazması veya nükleusu gibi değişik yerlerinde bulunmakta ve hormonlar tarafından getirilen mesajlar hücre içi sistemlere bu reseptörler aracılığı ile iletilmektedir^{1-3,7}. Hormonların dolaşan kandaki konsantrasyonlarının oldukça düşük olmasına ve hedef hücrelerin yüzeyindeki reseptör sayılarının da oldukça az olmasına rağmen reseptörlerde bu hormonlara karşı çok yüksek bir duyarlılık bulunduğu için hormonların kan konsantrasyonlarındaki çok küçük değişiklikler hedef hücre fonksiyonlarında önemli düzeyde etkilenme gösterebilmektedir. Bu reseptörlerle hormonlar arasında hormonal özgüllük, doku özgüllüğü ve bağlanma konusunda yüksek duyarlılık (*afinite*) gibi önemli özellikler vardır².

1.11. HORMON RESEPTÖRLERİ

Hücre yüzeyindeki reseptörler hormonlardan aldıkları mesajları farklı şekil ve mekanizmalarla hücre içerisine iletmektedir.

A- Hücre Yüzey Reseptörleri:

- 1- İyon kanal bağlantılı reseptörler
- 2- G protein bağlantılı reseptörler
 - Hücre zarını 7 defa geçen reseptörler
 - Hücre zarını 1 defa geçen reseptörler
 - Hücre içi enzim aktiviteli reseptörler
 - Enzim ile birleşik reseptörler

B- Nükleer Reseptörler:

- 1- Tip 1 reseptörler (Steroid reseptör ailesi)
- 2- Tip 2 reseptörler (Tiroid reseptör ailesi)

A. Hücre Yüzey Reseptörleri

1. İyon kanal bağlantılı reseptörler

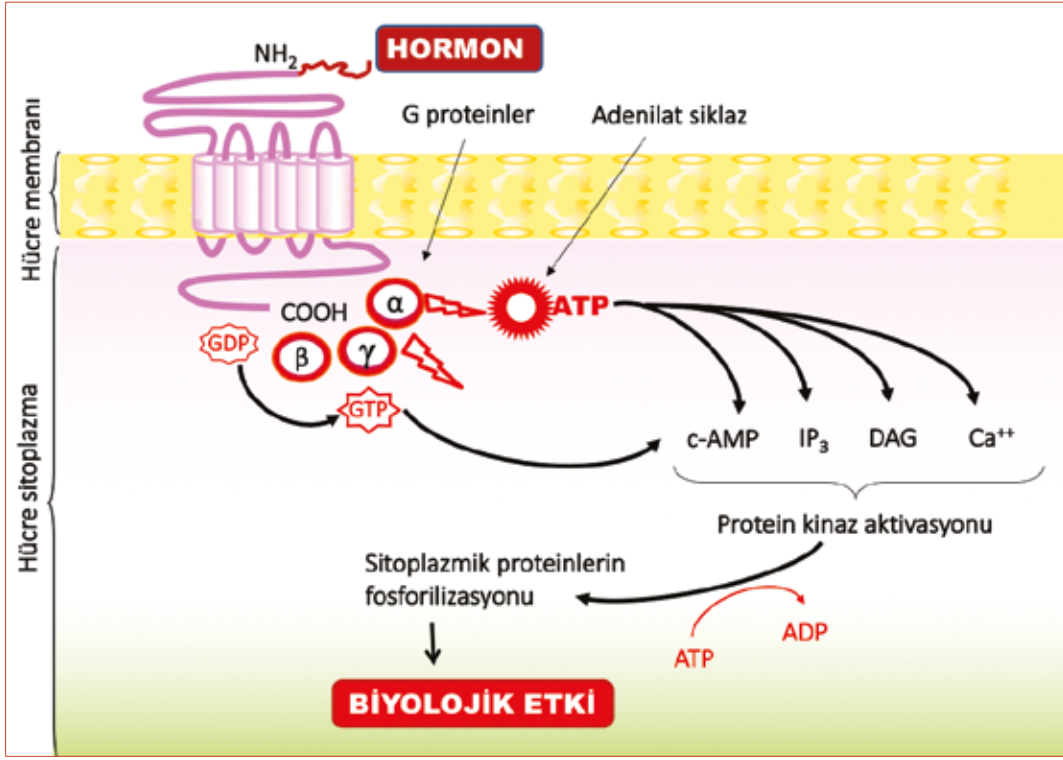
İyon kanal bağlantılı (*Ligand gated ion channels*) reseptörler hücre yüzey reseptörleri arasında en basit mesaj iletişimi sağlayan reseptörlerdir. Hormonun reseptöre bağlanması ile sinyal üretimi bir tek protein veya protein kompleksi tarafından sağlanmaktadır. Bu reseptörler hücre yüzeyinde ligand bağlanan bölge ve membranı geçen bölge olmak üzere iki kısımdan ibarettir. Yüzeydeki bölgeye hormon bağlanması ile uyumlu olarak membranda bir delik (*pore*) açılır ve iyonlar plazma membranından geçerek hücre içerisine girer^{2,3}. Bu reseptörler bazı nöronlarda ve nöro-musküler post sinaptik membranlarda bulunmaktadır. Presinaptik terminale bir sinir iletişi gelince membranda depolarizasyon ile bir kanal açılır ve kalsiyum iyonu hücre içerisine girerek sitozolik kalsiyum artışı ve asetil kolin sekresyonu olur^{2,23}. Nöromusküler plağa nörojenik uyarı gelince kas hücre membranında depolarizasyon, permeabilite artışı hücre içerisine katyon girişi ve kontraksiyon meydana gelir.

Bu grupta yer alan asetil kolin reseptörleri; 5 hidroksi triptamin tip 3 (5 HT3R), glisin, inhibitör GABA tip A gibi farklı peptitlerden meydana gelmektedir^{3,23}. Asetil kolin reseptörleri aktive olduklarında Sodyum iyonunu hücre içerisine alırken potasyum iyonunun hücre dışına çıkmasını stimüle eder.

Bu reseptörler genellikle nörotransmitter reseptör olarak fonksiyon görür ve mikrosaniye gibi çok kısa sürede işlev yapar. Bu reseptörler hipotalamus ile hipofiz arasındaki portal sisteme hormon sekrete etmede rol oynar. Serotoninin pitüiter bezde laktotrop hormon sekresyonunda 5HT3R işlev görmektedir. Glisin ve inhibitör GABA tip A reseptörleri de pitüiter bezde bulunmakla birlikte fonksiyonel etkinlikleri tam olarak bilinmemektedir^{3,23}.

2. G protein bağlantılı reseptörler [*G protein coupled receptors (GPRs)*]

1. Hücre membranını 7 defa geçen reseptörler: Bu reseptörler hücre membranını yedi defa geçmekte ve hormonların getirdikleri mesajları hücre içerisindeki ilgili yerlere G proteinler olarak isimlendirilen bir grup protein aracılığı ile iletmektedir. Bu reseptörlere bu nedenle G protein bağlantılı reseptörler ismi verilmektedir^{3,24,25}.
2. Hücre membranını bir defa geçen yüzey reseptörleri: bunların iki türü vardır;
 - a. Hücre içi kısmı tirozin kinaz aktivitesine sahip olan reseptörler.
 - b. Hücre içi kısmında doğrudan tirozin kinaz aktivitesi bulunmayıp benzer aktiviteye sahip mesaj iletilici moleküller ile etkilerini gösteren reseptörler.
3. Reseptörün hücre içi kısmındaki karboksil ucuna aynı elektronu paylaşan atomların oluşturduğu kimyasal bir bağ [kovalent bağ (*covalent bond*)] ile bağlı olan guanilil siklazın aktivasyonu ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezi ile etkilerini gösteren reseptörler.



Şekil 1.15. G protein bağlantılı reseptörler.

1. Hücre membranını 7 defa geçen reseptörler

Hücre yüzey reseptörlerinin büyük bir grubunun moleküler yapısı hücre membranını yedi defa geçen kompleks bir polipeptid zinciri şeklindedir. Reseptörün hücre dışı bölgesi amino (*N terminal*), hücre içindeki sitoplazmik bölgesi karboksil (*C terminal*) uçludur (Şekil 1.15). Bu reseptörlerde membranı yedi defa geçme bilgisi oldukça iyi korunmuş olup reseptörlerin hücre dışında ve hücre içinde üçer tane hidrofilik halkası vardır. Reseptörlerin hücre dışındaki amino uçlarına hormon bağlanması ile hücre içindeki kısımlarında ve karboksil uçlarında reseptöre bağlanan hormon aktivitesine uygun biyokimyasal değişiklikler olur ve reseptörün hücre içi kısmının çevresinde bulunan G proteinler ile iletişime geçilir²⁴⁻²⁶.

Bu tür reseptöre bağlanarak etki gösteren hormonlar basit moleküler yapıya sahip tirozin, adrenalin gibi olanlardan büyük moleküler yapıya sahip glikoprotein ve hatta çok büyük moleküler yapıya sahip TSH reseptör antibadi (*antibody*) (TSHrA)'lere kadar değişim gösterir. Bu reseptör ailesi TRH, GnRH, glikoprotein hormonlar (TSH, LH, FSH ve hCG) ve glukagon reseptörlerini de içine alır²⁴⁻²⁶.

Bu reseptörlerin bir grubu Epinefrin, GnRH gibi hormonların bağlandığı, hücre dışı kısmı kısa olan diğer grubu ise TSH, LH ve PTH gibi hormonların bağlandığı, hücre dışı kısmı daha uzun olan reseptörlerdir.

G protein bağlantılı reseptörlerin hücre membranı içerisinde ilerleyen kısımlarındaki moleküler yapılar merkezi bir boşluk etrafında silindirik bir yapı oluşturacak şekilde birbirleri ile temas ve iletişim halinde yerleşmiştir. Bu reseptörlerin membran içerisinde ilerleyen kısımlarındaki moleküler dizilimler birbirine göre değişik yerleşimlerinden kaynaklanan en az iki farklı yapıda bulunur. Bu yerleşimlerden biri hormonun reseptörü etkilemediği aktif olmayan durum, diğeri ise reseptörün hormon tarafından etkilendiği aktif durumdur. Bütün G protein bağlantılı reseptörler hormonun bağlanıp reseptörü aktive etmesi ile bu iki farklı durumu geçirir²⁵. Bütün G protein bağlantılı reseptörlerde hormonal uyarı ile reseptörün membran içi ve sitoplazmik kısmında moleküler düzeyde bir veya birden fazla G proteinin aktivitesini artırıcı geçici yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Katekolaminler gibi bazı küçük moleküllü hormonlar reseptörün membran içerisindeki boşluğuna kadar girerek reseptörü aktif hale getirmektedir^{24,25}.

Hormonların reseptöre bağlanması ile başlayan mesajlaşma membranda bir iyon kanalını aktif hale getirir veya membranla iletişim halinde olan guanine nükleotid değişim faktörleri (*guanine nucleotide exchange factors*) gibi bir takım enzimleri uyararak veya inhibe ederek hücre içerisinde ikinci mesajıcılar (*second messengers*) ismi verilen proteinlerin [örneğin: siklik adenosin 5' mono fosfat (cAMP), inositol 1,4,5, trifosfat (IP) ve diasil gliserol [*di-acil glycerol* (DAG)] hızla artmasına neden olur. Hedef hücredeki kompleks ve

amplifiye edilmiş aktiviteler ikinci mesajcı ismi verilen bu proteinler aracılığı ile oluşturulmaktadır^{2,26}. İkinci mesajcılar serin ve treonin gibi protein kinazları veya fosfatazları aktive ederek mesajı daha ileri basamaklara taşır. Aktive olan bu protein kinazlar genellikle üç tür etkiden bir veya birkaçını gösterebilir^{2,27,28}:

1. Spesifik sitozolik enzim aktivitelerini değiştirebilir,
2. Nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir,
3. Transkripsiyonu regüle eden protein kinazların serin ve treonin artıklarını fosforilize eden mesajlaşmayı başlatabilir.

Bu işlemlere hücre içi kinazlar, kalsiyum iyonları ve pH değişimleri aracılık eder.

Hücre yüzey reseptörlerinin moleküler yapıları içerisinde hormonların başlattığı mesajlaşmayı ileri basamaklara taşıyan moleküllerin yanında mesajlaşmayı sınırlayan veya sonlandırabilen beta durdurucular (*beta arrestinler*) olarak isimlendirilen birtakım proteinler vardır²⁹⁻³². Beta durdurucular G proteinlere bağlı mesajlaşmadan farklı bir mesajlaşma yolağı kullanarak ikinci habercileri ve yolakları etkileyerek hormonların G protein kinazlarla başlattığı mesajlaşmayı durdurur. Burada reseptörün sitoplazmik bölgesini aktive eden bir kinaz olan G protein bağımlı reseptör kinaz [*G protein coupled receptor kinaz (GRK)*] önemli rol oynar²⁶. Hormonun reseptöre bağlanması G proteinleri fosforilize edip aktifleştirirken aynı zamanda G protein bağımlı reseptör kinazı da fosforilize eder. Fosforilize olarak aktif hale gelen G protein bağımlı reseptör kinaz, beta durdurucu protein ailesinin üyelerinden birisi ile birleşmek için yüksek bir eğilim kazanır. Bu birleşme gerçekleştiği zaman reseptörün G protein ile bağlantısı kesilerek hücre içerisindeki mesaj taşıyıcı ve çoğaltıcı moleküller ile yapılmakta olan mesajlaşma engellenir ve reseptör fosforilize olmadan önceki inaktif durumuna geri döner. Devamlı hormonal uyarıya maruz kalan reseptörlerde aşırı uyarıya karşı bir önlem olarak lizozomlar aracılığı ile reseptör sayısında azalma meydana gelir²⁹⁻³².

G Proteinler: G protein bağımlı hücre yüzey reseptörleri ile etkili olan hormonlar reseptöre bağlanınca reseptör hemen G protein ismi verilen bir başka membran komponentini aktive etmekte ve reseptöre bağlanan hormonun mesajı ayrı bir katalitik alt birim olarak davranan bu G proteinlere aktarılmaktadır. G proteinler bazı katalitik alt birimler ve membran içerisindeki kalsiyum ve potasyum kanallarının aktivasyon veya inhibisyonunda ve ilgili kritik enzimlerin aktivasyonunun düzenlenmesinde etkiyi aktarıcı ve çevirici (*transducer*) olarak rol almaktadır. G proteinlerin aktifleşmesi hücre içi enzim aktivitesi ve proteinlerin kopyalanması gibi fonksiyonları olan ikinci mesajcıların üretilmesini başlatır ve reseptör uyarısına uygun olarak cAMP, IP₃ ve DAG ve kalsiyum iyonları gibi hücre içi mesajcılar G proteinler aracılığı ile üretilerek aktifleştirilir^{2,3,28}.

G proteinler genellikle adenilat siklaz ve/veya fosfolipaz-C olup en az beş alt birime sahiptir. İstirahat döneminde G proteinlerin α -alt birimleri bir nükleotid difosfata bağlı durumdadır ve bu genellikle guanozin difosfattır. Hormon reseptöre bağlanınca G proteinin α -alt biriminin nükleotid di-fosfata bağlanmış olan tarafı serbestleşerek guanozin trifosfat meydana gelir ve uyumluluk durumu değişir. Bu çözülme sonucu aktifleşmiş olan G proteinin α ve γ alt birimleri reseptörden ayrılır ve hormonun getirdiği mesajla ilgili fonksiyonları başlatır. G proteininin α -alt biriminin adenilat siklaza bağlanması adenilat siklazı aktive eder ve birçok cAMP molekülü üretilir³³. Normal koşullarda α -alt birimi guanozin trifosfataz (GTPaz) aktivitesi gösterme özelliğine de sahip olduğu için guanozin trifosfatı guanozin difosfata hidrolize ederek reseptörden başlayan aktiviteyi bu mekanizma ile geriye döndürmektedir. Bu durum G proteininin alt biriminin katalitik alt birimden ayrılmasına ve G proteinin hetero-trimeri olan α , β ve γ alt birimlerin tekrar guanozin difosfat ile bağlı olacak bir yapı oluşturmasına olanak vererek istirahat dönemini yeniden başlatır. Böylece istirahat durumundaki G protein kompleksi yeni bir hormon mesajı için hazır duruma geçer³³.

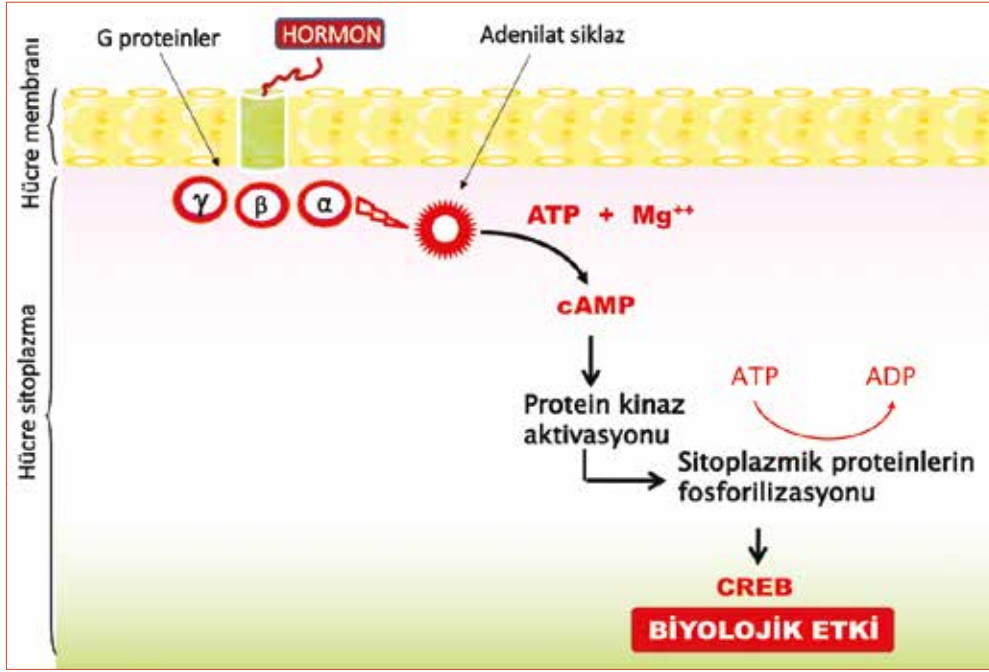
İkinci Mesajcıların Katalitik alt birimleri

Hormonların G proteinler aracılığı ile hedef hücre içindeki mesajlaşmasına adenilat siklaz (*adenylate cyclase*) ve fosfolipaz olmak üzere iki farklı tip enzim aracılık etmektedir^{2,3,7}.

a. Adenilat Siklaz

G proteinler tarafından aktive olan adenilat siklaz enzimi ATP'nin siklik adenozin mono fosfat oluşumunu tetikleyip hücre içi cAMP konsantrasyonunda birkaç kat artışı saniyeler içerisinde oluşturarak geçici bir cAMP yükselişine neden olur³³. Bu reaksiyonda rol alan ATP magnezyum ile kompleks (Mg-ATP) halinde olduğu için bu işlem magnezyum gerektirir. Amerikalı biyolog Earl W. Sutherland Jr. (1915–1974), cAMP'nin hücre içerisinde bir mesaj ileti yolağını başlatıcı kapasiteye sahip olduğunu ve bazı hormonlar için ikinci mesajcı olduğunu göstererek 1971 yılında Nobel ödülü almıştır (Şekil 1.16)³³.

Hormonun reseptöre bağlanması ile oluşan hormonal mesajın ilerideki basamaklara taşınmasında ikinci mesajcı olarak rol oynayan cAMP bu olayı protein kinaz-A [*protein kinase-A (PK-A)*] ve benzeri protein kinazları aktive ederek yapar. Adenil siklazın G proteinler tarafından aktive edilmesi ile serbestleşen cAMP inaktif durumda olan protein kinaz-A'nın baskılayıcı alt birimine bağlanarak bu birimin bağılı olduğu molekülden kopmasına ve protein kinaz-A'nın katalitik alt biriminin serbestleşerek aktifleşmesine neden olur. Aktifleşen protein kinaz-A hücre içi birçok enzim ve maddenin aktifleşmesinde rol oynar. Bu işlemde cAMP, cAMP cevap element bağlayıcı proteini [*cAMP response element binding protein (CREB)*]'ni fosforilize ederek



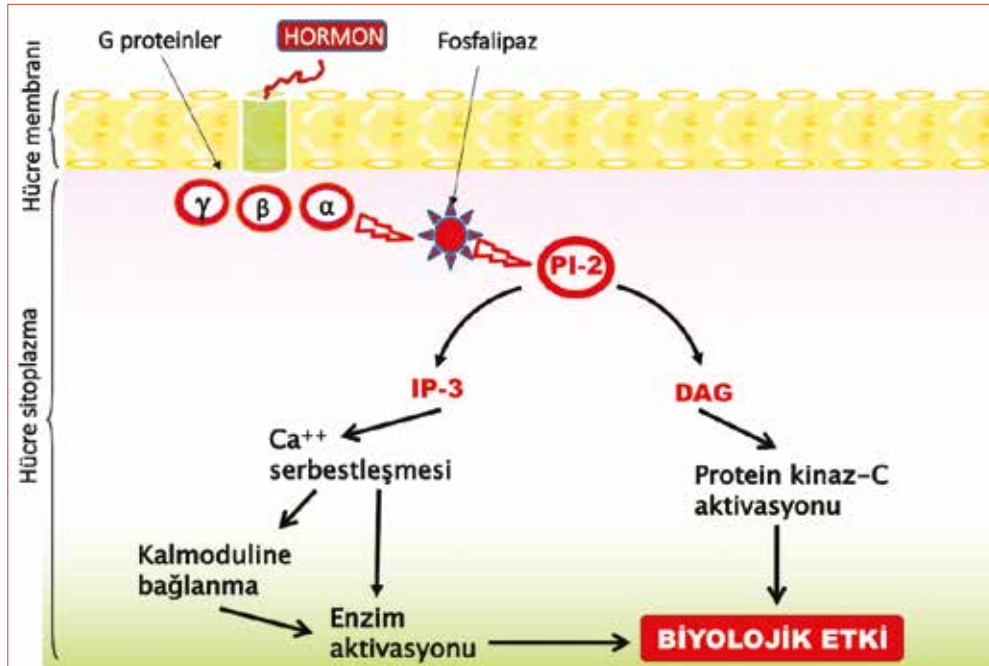
Şekil 1.16. G proteinler tarafından aktive edilen adenilat siklaz sistemi.

aktifleştirmekte ve daha sonra CREB, DNA'daki genin tanıtıcı (*promoter*) bölgesine bağlanmaktadır. cAMP bazı hücrelerde değişik protein kinazları aktive ederek protein kinaz-A aracılığı ile birçok nükleer transkripsiyon faktörünün fosforilize edilmesine ve spesifik gen transkripsiyonuna aracılık etmektedir. Bu transkripsiyon modülasyonu sonrası ilgili mRNA ve protein üretimi olmaktadır. Hormonun reseptörden ayrılması ile hormonun mesajı sona erer ve takiben ortamda artmış olan cAMP'lar fosfodiesteraz

enzimleri tarafından parçalanır ve protein kinaz A'nın katalitik regüle edici alt birimlerine tekrar bağlanır^{2,7,33}. Adrenalin, glukagon, TSH ve PTH hormonları etkilerini adenilat siklaz aracılığı ile gösterir.

b. Fosfalipazlar:

Fosfalipaz C-β (PLC-β): Anjiyotensin II, alfa adrenerjik agonistler, endotelin ve vazopressin gibi bir grup hormon



Şekil 1.17. G proteinler tarafından aktive edilen fosfalipaz-C sistemi.

adenilat siklazdan farklı bir G protein yolağında yer alan fosfalipaz C-β enzimi aracılığı ile etkisini göstermektedir (Şekil 1.17). Hormonun reseptöre bağlanması ile reseptörle bağlantılı olan guanin nukleotid regüle edici kompleks [*guanine nucleotide regulatory complex (Gq)*] isimli enzim aktive olur. Bu enzim aktive olunca fosfalipaz-C'nin reaksiyonu katalize etmesi ile plazma membranındaki fosfo inozitol 4,5 bifosfat (IP2) bölünerek ikinci mesajcı olarak rol oynayan IP3 ve DAG açığa çıkar. Açığa çıkan IP3 sitozölün içerisine girip endoplazmik retikulumdaki özel bir reseptör ile etkileşime geçerek buradan kalsiyumu mobilize eder. Uyarılmamış hücrelerin sitoplazmalarındaki kalsiyum konsantrasyonu hücre uyarıldığı zaman 10 katına kadar yükselir. Sitoplazmada kalsiyum artışı kalsiyum tarafından aktive edilen kalsiyum-ATPaz [*calcium activated adenosine triphosphatase*] aracılığı ile protein kinazları aktive ederek kontraktıl aktiviteyi ve sekresyonu artırır. Kalsiyum iyonları aynı zamanda bir başka enzim olan sitozolik guanilat siklazı (*cytosolic guanylate cyclase*)'ı da aktive ederek, siklik guanozin monofosfat (cGMP) formasyonunu katalize eder^{2,3,7}.

Hücre içi kalsiyum konsantrasyon değişikliklerinin bazı etkileri kalmodülin (*calmodülin*) aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu proteinin dört adet kalsiyum bağlayıcı bölgesi vardır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu bazal düzeylerde olduğu zaman kalmodülin'e iki kalsiyum bağlanırken hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artınca bağlanma anlamlı derecede artar. Kalsiyum kalmodüline bağlanınca kalmodülin bağımlı protein kinaz (*calmodülin dependent protein kinase*), adenilat siklaz, siklik nukleotid fosfo diesteraz (*cyclic nucleotide phospho-diesterase*) ve kalsiyum-ATPaz enzimleri ile interaksiyona girerek gerekli metabolik değişikliklerde rol alır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu azalınca kalmodülin bu enzimlerden ayrılır ve etkisi bazal düzeylere geri döner. IP3 tarafından hücre içi kalsiyum kaynaklarının tüketilmesi hücrelerde kalsiyumu düzenleyen birkaç pompa sisteminden birisi olan ve 1,3,4,5 tetra inositol fosfat [*1,3,4,5, tetra inositol phosphate (IP4)*] üretimi yolu ile hücre içi kalsiyum artışını sağlayan bir mesajlaşma mekanizmasını devreye sokarak plazma membranı üzerinden hücre içine kalsiyum girişine yol açar^{2,7}.

Fosfolipaz D: Fosfalipaz D, kolin ve fosfatidik asid üretmek amacı ile substrat olarak fosfatidik kolini kullanır. Üretilen fosfatidik asit daha sonraki DAG üretimi için bir ön maddedir^{2,7}.

Fosfolipaz-A2: Her biri bir sinyalleşme molekülü olan prostaglandinlerin, lökotrienlerin, endoperoksitlerin ve trombaksanların bir ön maddesi olan arakidonik asitlerin serbestleşmesini tetikler^{2,7}.

Fosfo inozitol: Epidermal büyüme faktörleri (*epidermal growth factors*) fosfo inozitol aracılığı ile hücre içi DAG ve kalsiyum artışına yol açan cevabı oluşturur ve bu yolla protein kinaz-C yi aktive eder. Aktive olan protein kinaz-C'de hücre içi ilgili proteinleri fosforilize eder ve sodyum/

potasyum değiştirici sistemi (*exchanger*) uyararak hücre içi hidrojen iyon konsantrasyonunu düşürerek hücre içi pH'yı yükseltir. Hücre içi pH ve iyon konsantrasyonlarındaki çok küçük değişiklikler hücredeki metabolik reaksiyonları ve enzimleri büyük oranda etkiler. Kalsiyum iyonları bu yolla da fosfolipaz-A2 gibi bazı enzimleri ve hücre içerisindeki bir dizi protein kinaz sistemini etkilemektedir. Fosfolipaz-A2 nin kalsiyum iyonları tarafından aktive olması fosfolipidlerden araşidonatları serbestleştirerek potent doku aktivatörleri olarak bilinen ve genel ad olarak aykosanoidler denilen maddeleri üretir^{2,3,7}.

Hücre içi kalsiyum konsantrasyon değişiklikleri kas kontraksiyonu ve egzokrin glandların egzozitözünde da önemli rol oynamaktadır^{2,3,7}.

Diasil gliserol (DAG): DAG, hücre içerisinde kalsiyum bağımlı bir enzim olan protein kinaz-C'nin aktivitesini arttırarak bir protein kinaz aktivatörü olarak rol oynamaktadır. Fosfolipaz enzimi aracılığı ile serbestleşen inozitol trifosfat sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu arttırırken DAG, protein kinaz-C enziminin kalsiyuma olan duyarlılığını arttırır ve bu şekilde protein kinaz-C'nin aktivitesi dramatik şekilde artar. Protein kinaz-C aynı hücrede α, β, ve γ gibi değişik izoenzim formlarında bulunur. Bunların bazıları kalsiyum bağımlıdır. Kalsiyum bağımlı formlar inozitol trifosfat etkisi ile fosfolipaz C-β kaynaklı mesaj yollarının birlikte çalışacak şekilde aktive edilmesinde rol oynamaktadır. Fosfolipaz C-β aktivasyonunda ayrıca fosfatidilkolin seçici fosfolipaz C-β [*phosphatidyl cholin selective phospholipase-Cβ (PLCβ)*] tarafından fosfatidil kolin'in metabolize edilmesi ile fosfokolin [*phosphocholine (PC)*] ve DAG üretilir. Bu yolak protein kinaz-C'nin bir hormonal uyarıya maruz kalması ile uzun süreli aktivasyonlara neden olabilmektedir^{2,3,7}.

Tirozin Kinazlar: Plazma membranının sitoplazmik tarafında rol alan tirozin kinazlar bazı hücre yüzey reseptörleri ile iletişim kurarak seçilmiş proteinlerin tirozin rezidüleri üzerindeki fenolik grupları ve hidroksile fosfat terminallerini ATP'den transfer ederek ADP oluşturur. Tirozin kinazlar reseptör bağımlı ve reseptör bağımsız olmak üzere başlıca iki gruba ayrılabilir. Reseptör bağımlı kinazlar da, membranı bir defa geçen reseptörlerin hücre yüzeyindeki kısmına hormon bağlandığında trans membran proteinler tarafından hücre içerisinde tirozin kinaz aktivitesi başlatılır. Bu insülin ve epidermal büyüme faktörleri [*Epidermal Growth Factors (EGF)*] reseptörleri için tipiktir. Reseptör bağımlı olmayan tirozin kinazlar çoğunlukla sitoplazmik proteinlerdir ve aktivasyonları protein-protein etkileşimi ile olmaktadır³⁴⁻³⁶.

Sitokinler: Sitokin ismi eski Yunanca'dan gelmektedir (*cytos: hücre, kinein: hareket etme*). Sitokinler vücudun gelişmesi, fertilizasyon, laktasyon, hematopoez ve immünite gibi biyolojik olaylarda önemli rol oynayan protein yapısında moleküllerdir. Sitokinler kendilerine özgü enzimatik aktiviteye sahip olmadıklarından sitoplazmik ikiyezlü tirozin kinaz (*Janus thyrosine kinase*) ismi verilen bir tirozin

kinaza bağlanarak onunla birlikte bulunur. İkiyüzlü tirozin kinazlar bir yüzleri ile bağlı buldukları sitokinlerden gelen mesajları alıp diğer yüzleri ile sinyal çevirici ve kopyalamayı harekete geçirici [signal transduction and transcription (STAT)] transkripsiyon faktörlerini etkileyerek diğer sinyal yollarındaki proteinlerle etkileşime girer³⁷. Sitokinler sekrete edilerek hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücreler arası mesajlaşmada da rol oynamaktadır. Reseptörün mesaj aktarıcı alt birimleri tarafından alınan mesaj fosforilasyon ile bir seri protein-protein etkileşimi, DNA bağımlı gen ekspresyon ve modülasyonları ile hedef hücrelerde sitoplazmik proteinlerin düzenlenmesinde etkili olmaktadır. Sitokinler GH ve Leptin hormonlarının aktivitelerinde de aracılık ederler ve TNF-İ gibi sinyal moleküllerini bağlayan büyük protein ailesinin bir bölümünü oluşturmaktadır^{1,2,7}.

Serin kinazlar: Serin kinazlar membran bağımlı tirozin kinazları kullanarak hücre yüzeyine gelen mesajı trans membran mesaj sistemi ile hücre içerisine taşır. Reseptör bağımlı tirozin kinazlar gibi hücre yüzeyine bağlanan mesajcı molekül ile doğrudan protein kinazları aktive ederler ve bu sistem janus tirozin kinaz ile sinyal aktarıcı ve aktive edici transkripsiyon, STAT yolağını kullanarak hücre içi mesajlaşmayı devam ettirir^{2,37}.

2. Hücre membranını bir defa geçen reseptörler

Hücre membranını bir defa geçen reseptörler hücre yüzey reseptör grupları arasında sıklık bakımından ikinci sıradadır (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Hücre membranını 1 defa geçen reseptörler.

a. Hücre içi kısmı tirozin kinaz aktivitesine sahip olan reseptörler: İnsülin, IGF ve büyüme faktörleri [fibroblast büyüme faktörleri [fibroblast growth factors (FGF)], trombosit kaynaklı büyüme faktörleri [platelet derived

growth factors (PDGF)], ve EGF bu tür hücre yüzey reseptörlerini kullanmaktadır^{2,7}.

Hormonun hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanması ile fosfor grupları reseptöre aktarılır, reseptörde bulunan tirozin artıkları fosforillenir ve reseptör aktive olarak mesajlaşma başlar. Bu aktivasyon ve mesajlaşma reseptördeki moleküller üzerinde belli noktalarda bulunan tirozin artıklarını fosforilize ederken reseptör dışında olan ve biyokimyasal yapısı uygun olan molekülleri de fosforilize eder. Fosforilize olan reseptör kısımları ve reseptör dışı moleküller birbirinden bağımsız olarak mesajlaşma özelliği kazanır. Fosfolipaz-C, fosfoinozitol-3 kinaz ve guanozin trifosfatase aktive edici protein [GTPaz activating protein (GAP)], büyüme faktörü bağımlı protein 2 [growth factor binding protein 2 (GRB2)] ve Src (non receptor pp60Src) gibi çeşitli mesaj taşıyıcı proteinlerle iletişime geçilerek mesaj yolaktaki ileri basamaklara taşınır^{38,39}. Src, hücre yüzey reseptörüne bağlı olmayan tirozin kinazlarla mesajlaşmada ve hücre içi birçok biyolojik sistemde yer alan bir protein grubudur. Src molekülünde 418 ve 529 olmak üzere iki kritik tirozin fosforilasyon bölgesi vardır. Tirozin 418 katalitik etki alanında bulunur ve otofosforilasyon ile tam fosforilize olduğunda katalitik aktivite kazanır. Tirozin 529, Src'nin karboksil ucu ile Src ailesinden Src homoloji alanı-2 [src homology domain-2 (SH2)] molekülleri ile arasında yer alır ve molekül içi etkileşimi düzenler. SH2 moleküllerinin 100 amino asit uzunluğunda olup insanlarda 115 farklı proteinin yapısında yer aldıkları gösterilmiştir³⁸⁻⁴⁰. Bu parçacıklar hücre içi ve hücreler arası mesajlaşmada hayati role sahiptir³⁸⁻⁴⁰. Bu parçacıkların moleküler yapıları 2 alfa helixonu (α -helix) ve 7 beta iplikçisi (β -strand) içermektedir. SH2 parçacıkları fosforilize olmuş tirozin artıklarına karşı çok yüksek bir duyarlılığa sahip olup fosforilize olmuş tirozin kinaz artıkları ile ve diğer uygun proteinler arasında mesaj taşıyıcı rol oynar. Bir proteinin içerisindeki tirozin artıklarının fosforilize olması proteinler arasında tirozin kinaz aktivitelerinin ve dolayısı ile mesajların taşınmasını sağlar³⁸⁻⁴⁰. Her bir SH2 alanı, reseptör moleküllerindeki fosfotirozin kalıntılarını çevreleyen aminoasitlere duyarlılık gösterir³⁸⁻⁴⁰. Dolayısı ile mesajlaşma ile başlayan etkinin çeşitliliği fosforilize olan tirozin kalıntılarının etrafında bulunan ve mesajlaşma için uygun özelliklere sahip aksesuar proteinler tarafından belirlenmektedir³⁸⁻⁴⁰.

İnsülinin hedef hücre yüzeyindeki reseptörü 2 alfa ve 2 beta zinciri olan tetramer yapıda bir glikoprotein kompleksidir. İnsülin hücre membranının dış tarafında yerleşmiş olan alfa zincirine bağlanır. Beta zinciri, hücre membranını geçecek uzunlukta bir yapıya sahip olup membranın sitoplazmik tarafına kadar uzanır⁴⁴. Reseptörün hücre içerisine mesaj taşıyan tirozin kinaz aktivitesi beta zincirinde bulunur⁴¹⁻⁴⁴. İnsülin hormonu reseptöre bağlanarak insülin reseptör proteinlerinin [insülin reseptör substrate proteins (IRS)] tirozin artıklarını fosforilize eden protein kinazı aktive eder ve bunlar da yolaktaki ileri basamaklarda bulunan mesajlaşma proteinlerini aktive ederler⁴⁴. Bunlar arasında

nükleer transkripsiyona giden yolağı aktive eden nükleer faktör k β [*nuclear factor k β (NF-k β)*] da vardır. İnsülin uyarısı bir diğer yolda bulunan mitojenik aktivitesi olan protein kinaz [*Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular signal-Regulated Kinase (MAPK/ERK)*] ve diğer yoldaki PI3 kinaz ile protein kinaz Akt sistemi gibi ikincil mesajlaşma yollarını tetikler. MAPK/ERK yolağı bir çok sinyal taşıyıcı protein ve enzimleri içeren oldukça kompleks bir yolak olup hücre yüzey reseptörlerinden gelen mesajları hücre içi büyüme faktörlerine aktararak hücre bölünmelerini aktive eder. Fosforilize olan MAPK nükleusa geçip ilgili transkripsiyon faktörlerini etkileyerek DNA üzerindeki ilgili genleri uyarır ve böylece hücrede proliferasyon ve farklılaşma meydana gelir⁴⁵. SH2 grubu içeren proteinler insülin reseptörüne bağlanarak reseptörün aktivasyonunu inhibe eder⁴⁵.

3. Hücre içi kısmında doğrudan tirozin kinaz aktivitesi bulunmayıp benzer aktiviteye sahip mesaj iletili moleküller ile etkilerini gösteren reseptörler:

GH, PRL, Eritropoietin, sitokinler ve GF'lerin reseptörlerinde doğrudan tirozin kinaz aktivitesi yoktur, fakat tirozin kinaz aktivitesi olan bir proteinle bağlantılıdır. Hormon hedef hücrenin yüzey reseptörüne bağlanınca hücrenin iç tarafında membrana bağlı yeni bir tirozin kinaz (*membran binding tyrosine kinase*) oluşur ve bu tirozin kinaz yeni bir üye olarak mesajlaşma yolağında yer alır. Bu tirozin kinaz [*Janus Associated Kinase 2 (JAK-2)*] olarak isimlendirilen tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir^{46,47}. JAK-2'ler reseptör bağımlı olmayan hücre içi tirozin kinaz ailesi olup JAK-STAT yolağı ile sitokin aracılı mesaj aktarımında rol alırlar⁴⁸. JAK-2 ilk önceleri "*Just Another Kinase*" olarak isimlendirilmiş ancak daha sonra ismi evlerin kapılarını beklediğine inanılan ikiyüzlü Roma tanrısının adı olan "*Janus (Janus)*"a izafeten [*Janus Associated Kinase-2 (JAK-2)*] olarak değiştirilmiştir^{1,5}. JAK-2'ler transfer edebilecekleri birbirine özdeş iki fosfat bölgesine sahiptir. Bunlardan bir tanesi kinaz aktivitesi sunarken diğeri kinaz aktivitesini negatif yönde etkileyip baskılar. JAK-2 proteinleri oto-fosforilizasyon ile hücre içi mesajlaşmayı ileri basamaklara taşımak için bir taraftan kendi üzerinde gerekli değişiklikleri yaparken diğer taraftan sinyal çevirici ve kopyalamayı başlatan daha ileri fosforilizasyon ve transkripsiyon faktörleri olan STAT'ları aktive eder⁴⁶⁻⁴⁸. Aktive olan STAT'lar reseptörlerden çözülerek ayrılırlar ve hücre nükleusuna göç ederek hücre nükleusunda bunlar için özel olan genlerin transkripsiyonunu regüle eder^{1,48}. Prolaktin, GH, koloni stimüle edici faktörler ve sitokinler JAK/STAT sinyal yolağını kullananlara örnek teşkil eder⁴⁶⁻⁴⁸.

Growth Hormon; GH hormon, GH reseptörünün her iki zincirine bağlanarak getirdiği mesajın aktarımı için indüklemeli reseptör dimerizasyonu yaparak JAK-2 proteini ile interaksiyona girer⁴⁷. Tirozin artıklarının fosforilizasyonu reseptör üzerinde belli noktalarda fosforilize olan reseptör bölgeleri birbirinden bağımsız farklı proteinlerle mesajlaşma

özellığı kazanarak farklı mekanizma ve yollarda aktivasyon gösterir⁴⁷.

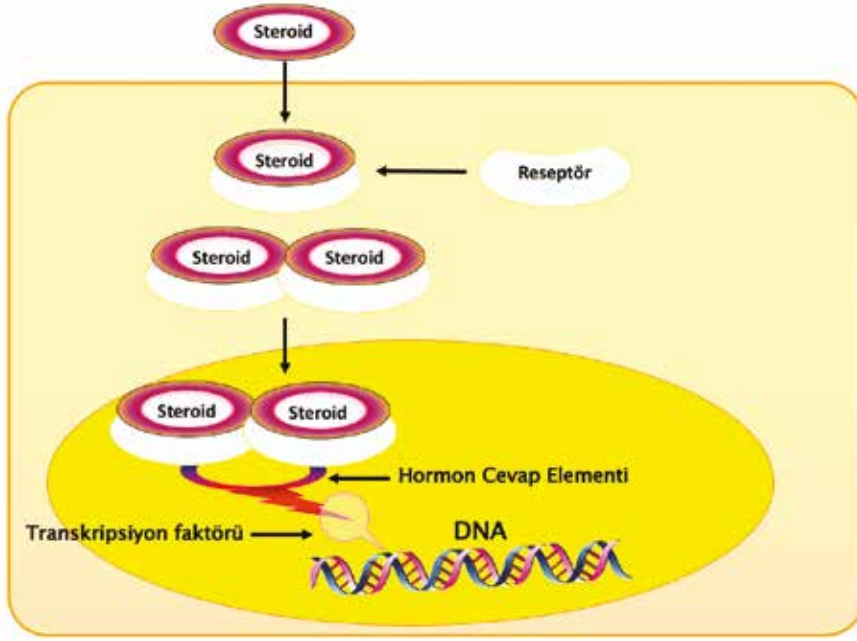
Growth hormonun mesajı diğer taraftan aksesuar bir protein olan [*Son of sevenless (Sos)*] tarafından da aktarılır⁴⁹. Bu proteinlerin aktivasyonu monomerik G proteini olarak isimlendirilen sinyal iletim ve değişim yönlendiricisi olan Ras'ı aktive eder^{48,49}. Bu yolla aktive olan Ras daha ileri basamaktaki Raf'ı fosforilize ederek MEK (*MAPK kinaz*) yolağı (*MEK pathway*) aktive olur⁴⁹. Sos proteinleri hücre içi mesajlaşmada GTPaz'ların Ras alt birimleri üzerinde etkili olan nükleotid guanin değişim faktörlerini (*guanine nucleotide exchange factors*) kodlayan genleri tanımlar^{48,49}. Ras-GTPaz'lar GTP'ı GDP ve fosfata hidrolize edecek enzimatik aktiviteye sahiptir. Ras-GTPaz'lar GDP'a bağlı oldukları zaman inaktif, GTP'a bağlı oldukları zaman aktif durumdadırlar^{48,49}. Ras-GTPaz'lar mesajları ileri taşıyıcı efektör proteinlere aktaran c-Raf protein kinaz'ları aktive ederek anahtar rol oynarlar ve onların membranda yerleştirilmelerini etkiler^{7,49}. Sos ve diğer nükleotid guanin değişim faktörleri Ras-GTPaz'lara bağlanıp onları bağlı oldukları nükleotidlerden serbestleşmeye zorlayarak mesaj iletiminde önemli rol oynar. Ras-GTPaz'lar Sos'tan ayrılıp serbest hale geçince hızla sitozoldeki yeni bir nükleer guanin değişim faktörüne bağlanır. GTP sitozolda GDP'den 10 kat daha fazla bulunduğu için bu genellikle Ras aktivasyonu ile sonuçlanır^{49,50}.

Protein ve peptid hormonlar tarafından aktive edilen kinazlar için hedef transkripsiyon faktörleri c-jun ve c-fos'tur. Bu hedef transkripsiyon faktörleri DNA'da genetik transkripsiyonu başlatan nükleer cAMP cevap elementi bağlayıcı proteinlerdir [*cAMP response element binding protein (CREB-P)*]²⁸.

Bunlar, MAP-kinaz yolağının hedefinde olan serum cevap faktörü (*serum response factor*) ve protein kinaz-A tarafından fosforilize edilen, başlatıcı ve devam ettirici-RNA polimeraz (*promoter-RNA polymerase*) enzimleri tarafından tanınır ⁽²⁸⁾.

B. Nükleer Reseptörler

Lipofilik özellikte olan Steroid yapısındaki hormonlar ve tiroid hormonları hedef hücre membranlarından kolaylıkla geçerek hücre içine girebilmektedir Şekil 1.19. Bu hormonların etkilediği reseptörlerin bazıları sitoplazmada bulunmalarına karşın bazıları doğrudan nükleusta bulunmaktadır^{3,51}. Bu tür reseptörlerin tamamı mesajlarını transkripsiyon faktörleri aracılığı ile nükleer kromatin üzerinde gerçekleştirdikleri için nükleer reseptörler olarak isimlendirilir^{3,51}. Nükleer reseptörler aracılığı ile etkili olan hormonların hedef hücreler üzerindeki etkileri peptid ve protein yapısındaki hormonlara göre daha geniş bir spektruma sahiptir ve hormon uyarısı ile hedef hücrenin biyolojik cevabı arasındaki zaman da 30-60 dakika gibi oldukça uzundur^{2,7}.



Şekil 1.19. Lipofilik hormonların (steroid ve tiroid) hücre içi reseptörleri.

Bu reseptörler tek bir polipeptid zinciri şeklindedir ve fonksiyonel olarak 6 farklı kısımları vardır. Reseptörün amino terminali ile başlayan bölgesi A/B olarak isimlendirilir ve bu kısmın uzunluğu ve amino asit dizilişi reseptörü etkileyen hormonlara göre farklılıklar göstermektedir⁵¹. Reseptörlerin amino terminal kısımlarındaki bu farklılıklar, reseptörlerin transkripsiyon düzenleme mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmektedir. Bazı reseptörlerde, bu kısımda bulunan ve AF-1 olarak isimlendirilen bölge transaktivasyon faaliyetlerinde önemli rol oynayarak kendine özgü gen transkripsiyonunu etkilemektedir^{2,7,51}. AF-2 olarak adlandırılan bölge ise transkripsiyon faaliyetinde rol almakta ve ayrıca hormon bağımlı transaktivasyon fonksiyonuna katkıda bulunmaktadır^{2,7,51}. Reseptörün C olarak isimlendirilen bölgesi DNA ile bağlantı kuran kısmı [DNA binding domain (DBD)] olup bu kısım hem steroid, hem de tiroid hormonlara ait olan reseptörlerde amino asit dizilişi yönünden oldukça benzerdir ve çok az farklılık gösterir. Reseptörlerin C bölgelerinde merkezlerinde çinko elementi yer alan ve parmak (*finger*) olarak isimlendirilen iki çıkıntı bölgesi vardır. Her bir parmakta dört tane de sistin aminoasit artığı bulunmaktadır. Bu iki parmak DNA molekülündeki uygun girintilere kolayca girip yerleşebilecek özelliktedir^{2,7,52}. Bu parmaklardan birincisi tanıma parmağı olup, DNA'nın ana girintisine yerleşirken ikinci parmak DNA'nın fosfat omurgası ile özel bağlar oluşturup mesajı DNA'ya taşıyan kısımdır. Birinci ve ikinci parmakların arasında DNA ile özel bağ ve iletişim kuran bir sarmal (*recognition helix*) bölge yer almaktadır. Bu reseptörlerin DNA'ya bağlanan kısımları DNA ile hormon cevap elementi (*hormon response element*) aracılığı ile bağlantı kurmaktadır^{2,7,52}. Aynı aileden olan reseptörlerin hepsi DNA'ya bağlanmak için aynı hormon cevap elementine yüksek duyarlılık ile

bağlanır. Hormondaki mesajın spesifikliği; hormon cevap elementinin yakınında bulunan bir başka DNA-proteini tarafından veya hormon cevap elementinin dışında kalan DNA dizisi tarafından, belirleniyor olmalıdır^{2,7}.

Reseptörün D olarak isimlendirilen bölgesi moleküldeki dayanak/menteşe (*hinge*) kısmını oluştururken E kısmı reseptöre bağlanmış olan mesaj molekülünü DNA'ya sunar. Reseptörün F bölgesi karboksil ucu olup değişken bir yapıya sahiptir. Bu son kısım aynı zamanda ısı şok proteinleri [*heat shock proteins (hsp)*]'nin bağlandığı ve elektron kaybı olmadan atomların birleştiği dimerizasyon kısmıdır. Isı şok proteinleri hormonların reseptörlere bağlı olmadığı durumlarda reseptörlerin nükleusa gitmelerini önlerler^{2,7}.

Reseptörlerin E ve F kısımları hormonların bağlanması, hetero ve homo dimerizasyon, hormon bağımlı transaktivasyon, nükleer translokasyon, ısı şok proteinlerinin bağlanması gibi çeşitli fonksiyon ve aktivasyonlarda rol almaktadır^{2,7}. İlginç bir şekilde, bazı durumlarda, başka moleküllerin de steroid reseptörleri aktive edebildiği gösterilmiştir. Örneğin: Dopamin, muhtemelen bir fosforilasyon olayı sonucunda, progesteron reseptörünü aktive ederek progesteron reseptör bağımlı transkripsiyon faaliyetlerini arttırmakta bu da reseptörün progesteron ile birleştiği durumdakine benzer bir yapısal değişikliğe yol açmaktadır^{7,51}.

Bazı steroid reseptörleri, özellikle glukokortikoid ve östrojenlerin, hedef hücre transkripsiyonlarının stabil hale getirilmesinde bağımsız etkilere sahiptir^{3,50}. Ancak bu noktada, hormon reseptörünün bu süreç içerisindeki rolü ve transkript stabilizasyonunun, transkripsiyon faaliyetlerinin artması ile doğrudan bir ilişkisi olup olmadığı belirsizdir⁷.

Nükleer reseptörlerin sınıflandırılmaları:

Nükleer reseptörler, yapısal ve işlevsel özelliklerine göre iki ana alt gruba ayrılır.

1. Tip 1 reseptörler (Steroid reseptör ailesi)

Bu reseptörler hormonlar tarafından etkilenmedikleri dönemde aynı veya benzer yapıdaki diğer alt birimlerle zayıf bağlar aracılığı ısı şok proteinleri (HSP90, HSP70 ve HSP56) ile bağlanmış durumdadır. Hormon reseptöre bağlanınca ısı şok proteinleri reseptörden ayrılarak reseptörün moleküler yapısı içinde pasif durumda bulunan ve hormon reseptör kompleksinin nükleusa doğru hareket ettirecek mesajı aktif hale geçirir. Hormon reseptör kompleksi eşdeğer bir reseptör ile birleşerek nükleusta bulunan hormon cevap elementine bağlanmak üzere nükleusa doğru hareket eder. Östrojen, reseptörleri biraz farklı olarak hormon bağlandıktan sonra da ısı şok proteinlerinden ayrılmaz ve hormonu sitoplazma ile nükleus arasında ısı şok proteinleri ile birlikte taşır^{7,51}. Steroid reseptör ailesinde glukokortikoid reseptörlerle mineralokortikoid reseptörlerin hormon bağlayıcı kısımları %57 aynıdır ve her iki hormon da bu reseptörlere farklı duyarlılıkta bağlanabilme özelliklerine sahiptirler^{7,51}. Bu iki hormonun reseptörlerinin DNA bağlayıcı kısımları %94 aynıdır ve her iki reseptör aynı genlerde transkripsiyonu aktive etmektedir^{3,7}. Progesteron reseptörünün hormon bağlayıcı kısmı glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerle %55, DNA bağlayıcı kısmı ile %90 aynı olup bu reseptörler bir biri ile benzerdir^(3,7). Glukokortikoid reseptörler kendileri için özel olan hormon cevap elementine dimer olarak bağlanır ve bu bağlanma şekli ile Jun ve Fos gibi diğer nükleer transkripsiyon faktörleri ile de iletişime geçer^{7,51}.

2. Tip 2 reseptörler (Tiroid reseptör ailesi):

Glukokortikoid reseptörlerinin tek bir gen tarafından kodlanmasına karşılık tiroid hormon reseptörleri 17. kromozom üzerinde bulunan α ve 7. kromozom üzerinde bulunan β geni olmak üzere iki gen tarafından kodlanmaktadır.

Bu genlerin de 1 ve 2 olmak üzere iki alt grubu vardır^(7,53). Farklı genlerin kodladığı tiroid hormon reseptörlerinin A/B kısımlarındaki aminoasit sayıları farklı olup α -1'in 40, β -1'in 90 ve β -2'nin 147 aminoasittir². α -1 reseptör geni iskelet kası, kahverengi yağ dokusu ve merkezi sinir sisteminde, β -1 reseptör geni ise karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin tiroid hormonunun vücut gelişimi ve vücut ısısı üzerine olan etkilerinin hedef hücrelere iletilmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir. β -2 reseptör geni sadece pitüiter bezde bulunur ve bu genin tiroid reseptör üretimi T3 tarafından baskılanır ve bu etki pitüiter bez ile tiroid bezi arasındaki hormon sekresyon aksının düzenlenmesinde etkin role sahiptir⁵³. Dokuların çoğunda ve merkez sinir sistemi hücrelerinde α -2 reseptör geni tarafından üretilen tiroid

reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin karboksil uçlarında hormon bağlayıcı kısımlar bulunmadığından, bunlar T3 hormonunu bağlayamaz ancak diğer T3 reseptörlerinin DNA'ya bağlanmasını önler. Bu işlem T3 hormonunun gerekmediği durumlarda, hedef hücre α -2 reseptör geni ile daha çok tiroid reseptörü üreterek bunu bir nevi homeostaz mekanizması olarak kullanmaktadır⁵³.

Tiroid hormon reseptörü beraberindeki hormon bağlayıcı proteinler aracılığı ile DNA'ya bağlanınca nükleer protein üretimini artırır. Tiroid hormon reseptörü T3 olmaksızın hormon cevap elementine bağlı durumda bulunur ve bu durum tiroid hormon reseptörünün yapacağı gen üretimini baskılar⁵³.

Bazı T3 reseptör geninin ürünlerine, örneğin T3'ün α -1 reseptör genine, embriyonik yaşamın ilk haftalarında, embriyoda henüz tiroid hormonu sentez edip, sekresyona başlamadan önceki dönemde, rastlanmıştır. Bu reseptörlerin erken embriyonik dönemde, başka faktörlere bağlanıp, onların genlerinin etkinliklerini değiştirmelerine aracılık etmekte veya anneden plasenta aracılığı ile eser miktarda da olsa, geçen tiroksinin etkisini göstermesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid hormon reseptörünün DNA bağlayıcı proteini ile retinoik asit reseptörünün %64 aynı olması bu reseptörlerin retinoik asidin embriyodaki etkisini antagonize etmekte ve belki de embriyoyu aşırı retinoik asidin ve diğer bazı faktörlerin zararlı etkilerinden korumakta rolü olabileceği de söz konusu edilmektedir^{2,54}. T3 hormonu etkinlik gösterdiği hedef hücrelerde kendi reseptör sayısını ve reseptör üretimi için gerekli olan mRNA'sını regüle eder ve düzenler. Sıçan çalışmalarında T3 hormonunun hipofizde tiroid hormonlarının β -1 reseptörlerine ait mRNA konsantrasyonunu arttırdığı ancak, β -2 reseptörlerine ait mRNA konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. T3 hormonu, hipofiz, kalp ve böbreklerde T3 hormonunun α -1 ve α -2 reseptörlerine ait mRNA konsantrasyonunda azalma yapmaktadır. Hipofizin tirotrop ve somatotrop hücrelerinde, T3 hormonunun β -2 reseptörlerinin mRNA'sı, diğer hücrelere oranla daha yoğundur. Bu durum bu hücrelerin T3 hormonunun etkisine daha duyarlı olduğunu göstermektedir². Hipotiroidi durumlarında aynı hücrelerdeki T3 hormonunun β -2 reseptör sayısında artma olur. Bu T3 hormonunun negatif geri besleme ile hipofiz üzerinde yaptığı etkiyi yansıtmakta olup T3 hormonunun etkisine duyarlı olan hücrelerin, periferik dolaşımında miktarı azalan tiroid hormonundan mümkün olduğu kadar en üst düzeyde yararlanmaya çalıştığını göstermektedir. İnsanlarda, kronik hastalıkların seyri sırasında, serum T3 konsantrasyonunun azaldığı ancak, T3 reseptör mRNA'sının arttığı saptanmıştır. Dolaşımında konsantrasyonu azalan T3 hormonunun etkinliğini arttırmak için hücreler daha çok T3 reseptörü şifrelemektedir. Bu durum homeostatik mekanizmanın bir parçasıdır².

Vitamin-D reseptörünün DNA bağlayıcı kısmı tiroid hormon reseptörü ile %49 aynıdır. Osteokalsin geni üzerinde yapılan çalışmalarda vitamin-D ile östrojen ve tiroid hormon

reseptörlerinin hormon cevap elementlerinin benzer olduğu görülmüştür. Vitamin-D reseptörünün hormon cevap elementi ile gen sunumu üzerine olan arttırıcı etkisi Jun ve Fos tarafından baskılanmaktadır.

Retinoik asit reseptör ailesinde de tiroid reseptör ailesinde olduğu gibi heterojenlik bulunmaktadır. Hem RXR, hem de RAR'ın üç adet izoformu vardır. Bu reseptörlerin morfogenezde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir, ama her bir izoformun bireysel işlevi ancak kısmen anlaşılabilmiştir^{3,54}.

1.12. STEROİD HORMONLARIN GENOMİK OLMAYAN ETKİLERİ

Steroid hormonların biyolojik etkilerinin birçoğu doğrudan genomik aktiviteler ile yürütülmesine rağmen, bazı faaliyetleri bu şekilde açıklanamamaktadır. Bazı faaliyetlerinde transkripsiyon düzenleme mekanizmaları ile uyumayan bir takım örnekler bulunmaktadır^{1,2,7}. Steroid hormonların etkisi ile ACTH sekresyonunun hızlı baskılanması, oosit matürasyonunun yavaşlaması, progesteron tarafından sinir hücrelerinin stimüle edilmesi, östrojen tarafından endotelial nitrik oksit sentaz enziminin uyarılması, tip II deiodinazın baskılanması, mitokondriyal oksijen tüketiminin tiroid hormonu tarafından uyarılması, kalsiyum kanal fonksiyonunun I, 25-dihidroksi D vitamini tarafından düzenlenmesi steroid hormonların genomik aktiviteleri ile açıklanamamaktadır^(3,55). Yakın zamandaki çalışmalar, hedef hücrelerin plazma membranında östrojen hormonunun etkilediği reseptörlerin varlığını ortaya koymuştur.

Steroid hormonların genomik olmayan etkilerinde rol oynayan mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen; steroid ve tiroid hormon faaliyetlerine aracılık etmelerindeki önemleri, bazı durumlarda klasik anlamdaki genomik faaliyetleri kadar önemli olabilir bu konuda yapılacak yeni çalışmalar bize önemli bilgiler sunacaktır⁵⁵.

KAYNAKLAR

1. Brook C, Marshall N, The Endocrine System. In: Essential Endocrinology, 3th ed. Brook C, Marshall N. (editors). Black Well Science, 1996.
2. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al, Principles of Endocrinology. In: Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 3–12, 2008.
3. Jameson JL, DeGroot LJ, Endocrinology: Impact on Science and Medicine, In: DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 3–14, 2006.
4. Medvei VC, The History of Clinical Endocrinology 1st ed 1993,
5. Bennett MR. The concept of transmitter receptors:100 years on. Neuropharmacology 2000;39(4):523–546.
6. Henderson J. Ernest Starling and "Hormones": an historical commentary. J Endocrinol 2005;184(1):5–10.
7. Webb P, Baxter JD, Introduction to Endocrinology In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology: Gardner DG, Shoback D, 8th. Ed 2–33, 2007.
8. Kono T, Barham FW. The relationship between the insulin-binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin. Studies with intact and trypsin-treated fat cells. J Biol Chem 1971;246(20):6210–6216.

9. Dunn JT, Dunn AD, Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid 2001;11:407–414.
10. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC, Thyroid iodine transport. Thyroid 2000;10:321–330.
11. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al, Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 2000;80:1083–1105.
12. Lacroix L, Pourcher T, Magnon C, et al, Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1423–1428.
13. Taurog A, Dorris ML, Doerge DR, Mechanism of simultaneous iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase. Arch Biochem Biophys 1996;330:24–32.
14. Rousset B, Selmi S, Bornet H, et al, Thyroid hormone residues are released from thyroglobulin with only limited alteration of the thyroglobulin structure. J Biol Chem, 264:12620–12626 1989.
15. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS, Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 2004;56:331–349.
16. Flatmark T, Almas B, Ziegler MG, Catecholamine metabolism: an update on key biosynthetic enzymes and vesicular monoamine transporters. Ann N Y Acad Sci 2002;971:69–75.
17. William F, Young Jr, Endocrine hypertension. In: Kronenberg HM, Melmed S, et al ed. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:505.
18. Wiechmann AF. Melatonin: Parallels in pineal gland and retina. Exp Eye Res 1986;42:507–527.
19. Deguchi T, Axelrod J. Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase activity in the pineal gland by the b-adrenergic receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:2547–2552.
20. Klein DC, Sugden D, Weller JL. Postsynaptic a-adrenergic receptors potentiate the b-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:599–608.
21. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev 1988;9:295–318.
22. Schulster D, Burstein S, and Cooke BA, Molecular Endocrinology of the Steroid Hormones. John Wiley & Sons, London 1976.
23. Stojilkovic SS, Tabak J, Bertram R. Ion channels and signaling in the pituitary gland. Endocr Rev 2013;31(6):845–915.
24. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2013;53:531–556.
25. Maeso JG, Sealfon SC, Hormon Signaling via G protein-Coupled Receptors, In: DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, 177–204.
26. Gilman A. G, G Proteins: Transducers of Receptor-Generated Signals". Annual Review of Biochemistry 56:615–649, 1987.
27. Hamm HE, The many faces of G protein signaling. J Biol Chem 273:669–672, 1998.
28. Gilman AG. G proteins and regulation of adenyl cyclase. Biosci Rep 1995;15(2):65–97.
29. Kang DS, Tian X, Benovic JL. Role of β -arrestins and arrestin domain-containing proteins in G protein-coupled receptor trafficking. Role of β -arrestins and arrestin domain-containing proteins in G protein-coupled receptor trafficking. Curr Opin Cell Biol 2014;27:63–71.
30. DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Beta-arrestins and cell signaling. Annu Rev Physiol 2007;69:483–510.
31. Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, et al. Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. Science 1999;283(5402):655–661.
32. Laporte SA, Oakley RH, Holt JA, et al, The interaction of β -arrestin with the AP-2 adaptor is required for the clustering of β 2-adrenergic receptor into clathrin-coated pits. J. Biol. Chem 275(30), 23120–6, 2000.
33. Habener JF, Leech CA. Endocrinology: The Cyclic AMP Second Messenger Signaling Pathway, In: DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, 205–224.
34. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2010;141(7):1177–1184.
35. Ullrich A, Schlessinger J, Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell, 61:202–203 1990.
36. Hubbard SR, Mohammadi M, Schlessinger J, Autoregulatory mechanisms in protein-tyrosine kinases. J Biol Chem; 273:11987–11990 1998.

37. Erpel T, Courtneidge S. Src family protein tyrosine kinases and cellular signal transduction pathways. *Current Opinion in Cell Biology* 1995;7:176–182.
38. Roskoski Jr. R. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation. *BBRC* 2004;324:1155–1164.
39. Russell RB, Breed J, Barton GJ, Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains. *FEBS Lett* 1992;304(1):15–20.
40. Liu F, Roth RA. Grb-IR. a SH2-domain-containing protein that binds to the insulin receptor and inhibits its function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(22):10287–10291.
41. Jacobs S, Cuatrecasas P. Insulin receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983;23:461–479.
42. Hedo JA, Kahn CR, Hayashi M, et al. Biosynthesis and glycosylation of the insulin receptor. Evidence for a single polypeptide precursor of the two major subunits. *J Biol Chem* 1983;258(16):10020–10026.
43. Boni SM, Rubin JB, Pilch PF, Structural requirements for the transmembrane activation of the insulin receptor kinase. *J Biol Chem*; 261:15281–15287 1986.
44. De Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays* 2004;26(12):1351–1362.
45. Murakami MS, Rosen OM. The role of insulin receptor autophosphorylation in signal transduction. *J Biol Chem* 1991;266(33):22653–22660.
46. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, et al. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J* 2014;462(1):1–13.
47. Waters MJ, Brooks AJ. JAK2 activation by growth hormone and other cytokines. *Biochem J* 2015;466(1):1–11.
48. Herrington J, Smit LS, Schwartz J, Carter-Su C. The role of STAT proteins in growth hormone signaling. *Oncogene* 2000;19(21):2585–2597.
49. Nimmual A, Sagi BD, The two hats of SOS. *Sci. STKE* (145):36, 2002.
50. Sondermann H, Soisson SM, Boykevich S, Yang SS, Bar-Sagi D, Kuriyan J. Structural analysis of autoinhibition in the Ras activator Son of sevenless. *Cell* 2004;119(3):393–405.
51. Tuffin LJ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptors and their mechanisms of action, In: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, 2311–2318.
52. Beato, M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335–344 1989.
53. Chin WW. Molecular mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 4:389–393, 1994.
54. Hollenberg AN, Jameson JL: Mechanisms of thyroid hormone action, In: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, 1873–1898.
55. Rosenthal, N.: *Molecular Medicine: Regulation of Gene Expression*. NEJM., 331:931, 1994.

KISIM: 2

HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ

Hipotalamus ve hipofiz ile ilişkili radyolojik görüntülemeler için
(*Bakınız sayfa 657*), nükleer görüntülemeler için (*Bakınız sayfa 677*)
ve patolojik değerlendirmeler için (*Bakınız sayfa 729*)

Prof. Dr. A. Sadi GÜNDOĞDU¹, Doç. Dr. Özlem ÇELİK²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Akromegalide genellikle büyüme hormonu salgılayan bir hipofiz adenomuna bağlı olarak büyüme hormonu (BH) aşırı sekresyonu vardır. Artmış büyüme hormonu ve insüline benzer büyüme faktör-1 (IGF-1) düzeyleri orantısız iskelet, doku ve organ büyümesine neden olmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler, serebrovasküler, respiratuar hastalıklara ve malignitelere bağlı artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Trans-sfenoidal yolla cerrahi, somatostatin analogları, büyüme hormonu reseptör antagonistleri ile medikal tedavi, radyoterapi tedavi seçenekleridir.

Akhtar kelimeler: Akromegali, büyüme hormonu, IGF-1, mortalite, hipofiz adenom, kardiyomiyopati, uyku-apne, malignite, artropati, hipofiz cerrahisi, oktreotid, lanreotid, pegvisomant, radyoterapi.

2.1. TANIM

Akromegali, büyüme hormonu (BH) ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in hipersekresyonu nedeniyle uyumsuz oranlarda abartılı somatik büyümeye neden olan bir hastalıktır. İlk 1886 yılında Pierre Marie akromegali hastalığını tanımlamıştır. Hastalığın hipofizer bir adenoma bağlı olduğu daha sonra öğrenilmiştir. Hastaların %95'den fazlasında BH salgılayan hipofizer bir adenom vardır. Büyüme hormonu salgılayan adenomlar prolaktinomalardan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir¹. Nadiren primer lokalizasyonu hipofiz dışında olan para-neoplastik hastalıklar da akromegaliye neden olur. Etiyolojiye bakılmaksızın yüksek BH ve IGF-1 düzeyleri ile akromegali ve gigantizmin klasik klinik semptom ve bulguları oluşmaktadır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Daha önceki dataya göre akromegali prevalansının 40–70 olgu/milyon oranında olduğu hesaplanmaktaydı². Lavrentaki A ve ark.'nın, 12 tane epidemiyoloji çalışmasının değerlendirildiği makaleye göre, akromegali prevalansının 2,8–13,7 olgu/100,000 insan, yıllık insidansın ise 0,2–1,1 olgu/100,000 insan olduğu bildirildi³. Her iki cinste eşit oranda görülmektedir. En sık 5. dekatta tanı aldığı ve tanı gecikmesinin ortalama 4,5–5 yıl olduğu gösterilmiştir³.

2.3. PATOGENEZ

Somatotropların gelişimi ve proliferasyonu çoğunlukla "Prophet of Pit-1" (PROP1) adı verilen gen ile belirlenmektedir⁴. Bu Pit-1 transcription factor lineage (POU1F1) hücrelerinin embriyolojik gelişimini kontrol eder. Pit-1'in hücre nükleusu içerisinde "BH promotör" a bağlanması, somatotropların gelişimine ve proliferasyonuna, BH transkripsiyonuna öncülük eder. Böylece 191 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipted olan büyüme hormonu, asıl olarak gece ve özellikle yavaş dalga uyku döneminde uyarılar halinde salgılanır. Büyüme hormonu sekresyonu ve sentezi "Growth hormone releasing hormone" (GHRH) tarafından uyarılmaktadır. Adenohipofize ulaşan GHRH, cAMP aracılığıyla Pit-1 ile beraber "cAMP-response element-binding protein"(CREB)'in proteinkinaz A ile fosforilasyonu ve BH geni üzerindeki CRE'ye bağlanmasını artırır. Böylece BH geninin nükleozomdan ayrılması ve aktivasyonu sağlanmış olur. Pit-1 ayrıca GHRH reseptör geninin transkripsiyonunu da uyarır ve somatotrop hücrelerde GHRH reseptör sayısı artar⁴. Büyüme hormonu yapımını düzenleyen ikinci hormon somatostatindir. Tip 2 ve tip 5 somatostatin reseptörlerine bağlanarak adenilsiklaz aktivitesini baskılar, hücre içi cAMP ve kalsiyum miktarları azalır, protein tirozin fosfataz aktivitesini artırır. Somatostatin-reseptör kompleksi hücre zarında hiperpolarizasyona neden olarak BH yapımını baskılar⁵.

Gastrointestinal sistemde üretilen ghrelin BH düzenleyen diğer bir hormondur. Çalışmalar ghrelinin hipotalamik mekanizmalar ile GHRH gibi davrandığını göstermektedir⁴.

Büyüme hormonu etkisinin mediyatörleri olan IGF-1 ve IGF-2 hipofiz dışı dokularda yapılır ve hipotalamusta GHRH saliverilmesini azaltır, somatostatin yapım ve saliverilmesini arttırır. Somatomedinler (IGF-1, IGF-2) BH tarafından IGF genlerinin uyarılması sonucu asıl olarak karaciğerde yapılır. Primer olarak karaciğerde sentezlenen IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP1–6) bağlanarak taşınırlar bu nedenle yarı ömürleri daha uzundur, IGF düzeyleri daha dengelidir⁶. Somatomedinler IGF-1 reseptörü üzerinden etki ederek büyüme ve gelişmeyi kontrol etmelerinin yanı sıra mitojenik sinyalleri de uyarırlar.

2.4. AKROMEGALİ NEDENLERİ

Akromegali hastalarının çoğunda BH hipersekresyonu somatotrop hücre tümörlerinden kaynaklanmaktadır¹. Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomlarının %80–85'i makroadenomlar, %15–20'sini mikroadenomlar oluşturur. Bu adenomların yaklaşık %40'ında GNAS1 (gsp onkojen) somatik mutasyonu saptanmaktadır⁴. Bu mutasyon ile BH salgılayan hücrelerden cAMP yolu ile aşırı BH sekresyonu oluşur. Ayrıca hipofizde kromozom 11, 13, 9'da heterozigosite kaybı (özellikle invaziv makroadenomlarda) ve aktive edici gen (PTTG, pituitary tumor transforming gen) de rol oynar. PTTG geni (bir securin homolog) fonksiyonel pituitier adenomlarda fazlaca eksprese olmaktadır, bu anöploidide öncülük eder, ekspresyonunun derecesi tümörün büyüklüğü ve invazivliği ile koreledir^{1,4}. Histopatolojik olarak asidofil adenomlar, yoğun granüllü BH adenomları, seyrek granüllü BH adenomları, somatomatotropik adenomlar ve plurihormonal adenomlardan oluşmaktadır. Hızlı büyüyen seyrek granüllü adenomlar genç hastalarda, yavaş büyüyen

yoğun granüllü adenomlar genelde 50 yaş üzeri hastalarda görülmektedir³. Büyüme hormonu salgılayan adenomların yaklaşık %25 kadarı BH ile prolaktin (PRL) de salgılar (somatomatotropik adenomlar). Mikst tek sellüler veya multisellüler plurihormonal immunreaktivite genellikle patoloğlar tarafından rapor edilir (özellikle glikoprotein hormonların alfa subünitleri, nadiren tirotropin veya kortikotropin gibi) Plurihormonal hipersekresyon klinik olarak nadirdir. Prolaktin ve IGF-1 düzeyleri yüksek olan ancak sessiz somatotrop adenomlar tanımlanmıştır.

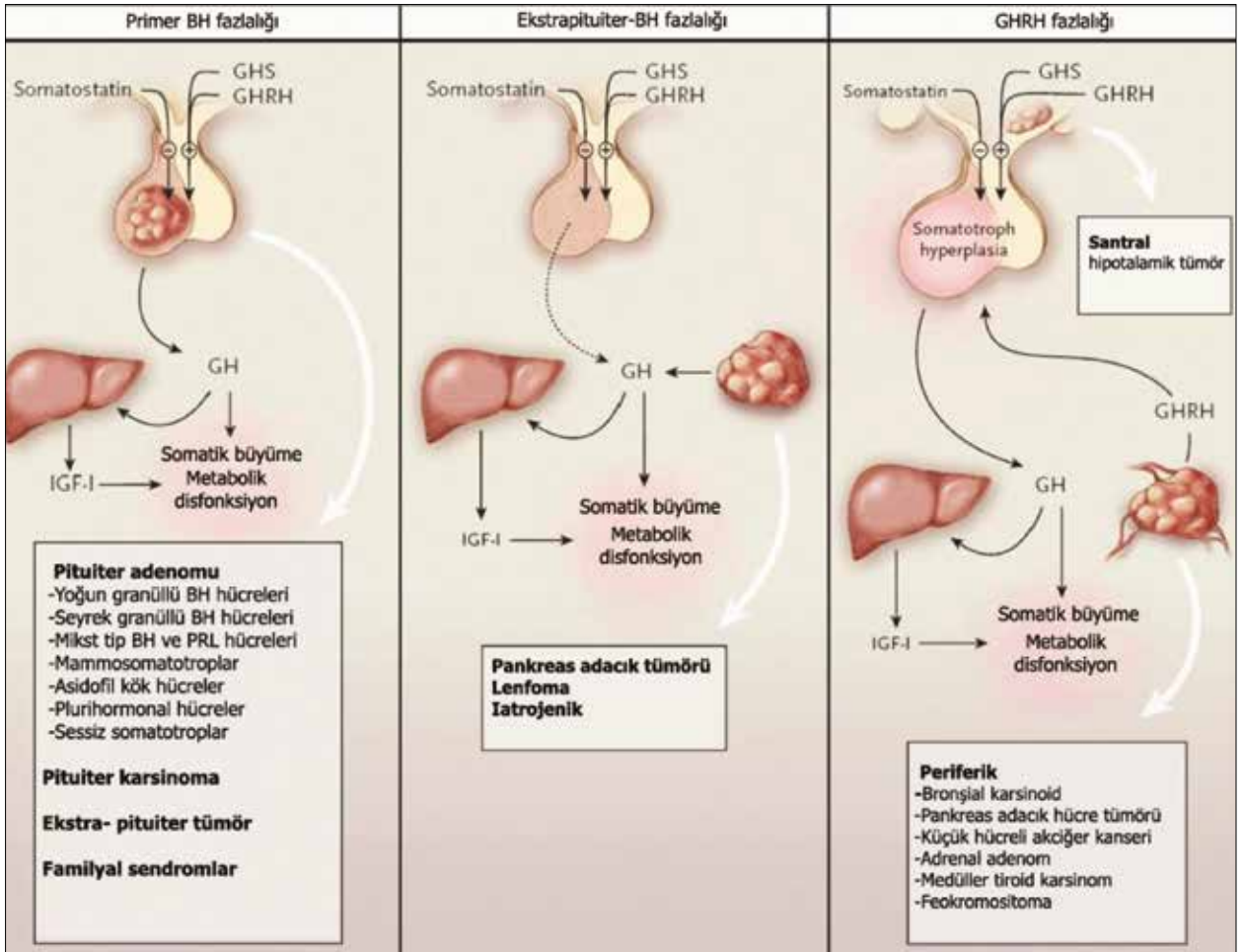
Olguların çoğunda adenomlar benigndir. Hipofiz karsinomları (20 den az olgu) ve ektojik BH sekresyonuna bağlı akromegali olguları çok nadirdir^{1,3}. Gangliositoma, hamartoma, glioma gibi tümörlerden ektojik hipotalamik GHRH hipersekresyonuna bağlı akromegali görülebilir⁷. Pankreatik ve bronşial karsinoid tümörlerden periferik GHRH hipersekresyonu daha sık olarak ektojik akromegaliye neden olur⁸. Tanı plazma GHRH ölçümü, GHRH-sekrete eden endokrin tümörlerin identifikasyonu ile mümkündür. Ektojik pituitier adenomlardan (sfenoid sinus, petrosal temporal kemik, nazofarinks) veya pankreas adacık tümörü, lenfoma gibi periferik tümörlerden BH salgılanması da akromegaliye neden olabilir⁹.

Akromegali MEN-1 (MENIN tümör süpresör gende inaktivasyon nedeniyle pituitier, paratiroid, pankreas tümörleri), McCune-Albright sendromu (G_s alfa mutasyon nedeniyle poliostatik fibröz displazi, kutanöz pigmentasyon, pituitary hipersekresyon) ve Carney kompleksi (PRKAR1A gen mutasyonu nedeniyle pigmentasyon, mukokutanöz miksomatozis, kardiyak miksom, tiroid ve meme lezyonları, BH sekrete eden hipofiz adenomları) gibi genetik sendromlar ile birlikte görülmektedir^{1,9}.

İzole familyal akromegali kromozom 11q13'de heterozigosite kaybı ile tanımlanmıştır. Son zamanlarda familyal pituitier adenom predispozisyonu olan bireylerde "aryl-hidrokarbon

Tablo 2.1. Akromegali klinik özellikleri

<ul style="list-style-type: none">• Lokal Tümör Etkisi:<ul style="list-style-type: none">- görme alanı defektleri- kranial sinir tutulumu- baş ağrısı• Somatik etkiler<ul style="list-style-type: none">- akrall büyüme, yumuşak dokuda, el ve ayaklarda büyüme• İskelet sistemi<ul style="list-style-type: none">- jigantizm- prognatizm, çene maloklüzyonu- artalji, artrit, akroparestezi- proksimal myopati• Deri ve Gastrointestinal sistem<ul style="list-style-type: none">- hiperhidroz- yağlanma- deride kalınlaşma- kolon polipleri	<ul style="list-style-type: none">• Solunum sistemi<ul style="list-style-type: none">- uyku-apne- narkolepsi• Endokrin ve metabolik bozukluklar<ul style="list-style-type: none">- menstrüel anormallikler- galaktore- libido azalması, impotans, SHBG de azalma- MEN-1 (hiperparatiroidi, pankreas adacık tm)- glukoz met. bozuklukları (İnsülin direnci, BGT,DM)- hipertrigliseridemi- hiperkalsiüri, 25OHD3 vit artışı- renin düşüklüğü, aldosteron artışı- Tiroksin binding globülin düşüklüğü- guatr• Kardiyovasküler sistem<ul style="list-style-type: none">- sol vent. hipertrofisi- asimetrik septal hipertrofi- kardiyomiyopati, hipertansiyon,- kalp yetersizliği
--	---



Şekil 2.1. Akromegali nedenleri (Melmed S, Acromegaly. N Engl J Med 355: 2558-73, 2006 den uyarlanmıştır)

reseptör-etkileşen protein gen" de düşük penetrans germline mutasyonlar bulunmuştur, daha agresif seyredir^{1,9-11}. Akromegali nedenleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir³.

2.5. AKROMEGALİ KLİNİĞİ VE NEDEN OLDUĞU KOMPLİKASYONLAR

Puberta öncesi epifizlerin kapanmasından önce ortaya çıkan BH fazlalığı gigantizme neden olur. Akromegali tanısı genellikle 40 yaşlarından sonra konulmaktadır. Ancak semptomların başlaması 5-10 yıl öncesine kadar uzanmaktadır². Akromegalide adenomun boyutu, invazyon derecesi, hastalığın süresi, BH ve IGF-1 düzeyleri klinik tabloyu etkiler. Akromegali klinik özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Adenomun oluşturduğu lokal baskı semptomları baş ağrısına, optik kiazma baskısı olursa görme alanında daralmaya (bitemporal hemianopsi) ve kranial sinirlerde paraliziyeye neden olabilir^{1,2}. Özellikle makroadenomların oluşturduğu lokal baskı, diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalmaya (hipopituitarizm) yol açabilir. Hipogonadizm hastaların yaklaşık yarısında görülür, birlikte salgılanan PRL ve lokal baskı etkisine bağlı gonodotropin yetersizliğine bağlıdır¹².



Şekil 2.2. Akromegali tanılı kadın hasta.

Hastalığın ilk belirtileri eklem ağrıları, hiperhidrozis, ellerde uyuşma ağrı (karpal tünel sendromu) gibi non-spesifik olarak algılanan belirtiler olduğundan genellikle akromegali tanısı gecikmektedir. Hastalığın adını tanımlayan el ve ayaklarda büyümeyle birlikte yumuşak doku proliferasyonu ve yüzde kabalaşma daha sonra belirgin hale gelmektedir (Şekil 2.2). Hastaların %98-100'ünde bulunan görünümdeki bu değişiklikler nedeniyle doktora

başvuran hasta oranı sadece %13'dür¹³. Tanı anında hastaların hemen hemen hepsinde akrall büyüme ve yumuşak doku değişiklikleri mevcuttur. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Kalvaryumda kalınlaşma, frontal sinusun büyümesi, supraorbital bölgenin belirginleşmesine neden olur. Burun ve dudaklar büyür. Mandibulada aşağı ve öne doğru büyümeye yani prognatizme, maksillada büyüme çene malokluzyonuna, dişlerin arasının açılmasına, seyrekleşmesine neden olur. Yumuşak doku büyümesi klasik akromegali yüzünün oluşmasına katkıda bulunur. Ayakkabı ve yüzük numarasının büyümesi tanıda önemli göstergelerdir.

Artralji ve myalji hastaların %70'inde meydana gelmektedir. Kıkırdak ve periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma sonucu hastaların yaklaşık %70'inde büyük eklemlerde artropati görülür³. Eklemlerde şişme, ağrı, eklem aralığının daralmasına bağlı olarak hareket kısıtlılığı görülür. Aksiyel tutulum hastaların %60'ında görülür, disk aralığında genişleme, vertebralarda büyüme ve osteofitlerin oluşmasıyla seyredir. Aktif akromegali hastalarının %21'inde kifoskolyoz, %37'sinde servikal ve lumbal düzleşme, %20'sinde diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi meydana gelmektedir^{13,14}. Sırtta ağrı yakınması sıktır, daha çok lumbal bölgededir. Lumbalji genelde mekanik tiptedir fakat %16 olguda inflamatuvar özellik gösterir. Sinir basıları görülebilir, nadiren bilateral intermittant klodikasyon görülür, bu durumda lumbal spinal stenoz düşünülmelidir.

Semptomatik karpal tünel sendromu sıktır. Sinir ileti çalışmalarında akromegalik hastaların büyük çoğunluğunda subklinik sinir ileti anormallikleri saptanmıştır. Karpal tünel sendromunun mekanizmasında konnektif doku artışı, sinoviyal hipertrofi, Schwann hücre demyelinizasyonu ile birlikte karpal tünelin içinde ekstrasellüler sıvı artışına bağlı olarak ekstresek bası ve median sinirde ödem yer almaktadır. Median sinirdeki ödem GH ve IGF-1 düştüğü zaman gerilemektedir, ancak bazen devam edebilmektedir. Ulnar sinir nöropatisi de sıktır, akromegali tedavisiyle hormonal kontrol sağlandığında iyileşmektedir¹⁵.

Özellikle yüzde, elde, ayaklarda görülen deride kalınlaşma glikozaminoglikanların birikimine ve kollajen üretiminin artmasına bağlıdır. Yağ ve ter bezlerinde hipertrofi ve fazla sekresyonu sonucu deride yağlanma ve aşırı terleme görülür⁹. Deri ve mukozalarda kalınlaşma ve kolon polipleri sıklıkla oluşmaktadır. Olguların üçte birinde Raynaud's hastalığı görülebilmektedir.

Akromegalik hastaların %33-46'sinde hipertansiyon meydana gelmektedir^{16,17}. Hastalığın süresi, BH düzeyi ve yaş, hipertansiyon prevalansını arttırmaktadır. Böbrekteki distal tubulden sodyum re-absorpsiyon artışına bağlı olarak plazma volumünün normale göre %10-40 oranında artışı hipertansiyon nedenlerinden biridir^{9,17}. Endotel disfonksiyonu, atriyal natriüretik peptid (ANP) azalması, insülin rezistansı, diyabet ve akromegalik hastalarda sık görülen uyku-apne sendromu hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer

nedenlerdir¹⁸. Renin angiotensin aldosteron ve sempatik sistemin hipertansiyona etkisi gösterilememiştir.

Akromegalide görülen en sık kardiyovasküler komplikasyon biventriküler kardiyak hipertrofidir. Kardiyak hipertrofi hipertansiyondan bağımsız BH'nun myokard üzerine etkisini yansıtabilecek şekilde genç akromegalik hastaların %20'sinde bulunurken hastalık süresi uzadıkça %90'lara kadar çıkmaktadır⁷. Bununla birlikte hipertansiyon ve glukoz metabolizması bozukluğu kardiyak hipertrofiyi ağırlaştırmaktadır. Ekokardiyografi ve izotop çalışmaları diyastolik fonksiyon bozukluğu (sağ ve sol ventrikül doluş bozukluğu) ve anormal relaksasyon (ventrikül duvarında ödematöz infiltrasyon, belki fibrozisin katkısıyla) göstermektedir. Ekokardiyografide esas olarak myokard hipertrofisi (interventriküler septum, sol ventriküler arka duvar) gözlenmektedir, sol ventrikül ölçümleri normaldir (konsantrik hipertrofi). Kardiyak hipertrofi başlangıçta sistolik volüm artışıyla ilişkilidir, bunu diyastolik disfonksiyon ve efor sırasında sistolik fonksiyonda yetersizlik izler. Tedavi edilmeyen hastalığın son dönemlerinde dilate kardiyomiyopatinin bulguları olan istirahatte sistolik disfonksiyon ve kalp yetersizliği görülür. Akromegali hastalarında muhtemelen fibrotik değişikliklere bağlı olarak kalp kapak hastalıklarının prevalansı artmış olarak bulunmaktadır^{7,17}. Hastalığın erken dönemlerinde bile aritmi ve elektriksel ileti bozukluğu hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır. Aritmilerin çoğu subklinik, akromegali başarılı bir şekilde tedavi edilse de devam etmektedir. Özellikle maksimal egzersiz sırasında ekotopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi ve dal blokları görülmektedir. Akromegalide koroner arter hastalığı prevalansına ait belli bir fikir birliği yoktur (farklı serilerde %3-37). Bununla birlikte myokardial iskemi için lipoprotein-a, trigliserid, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör, doku plazminojen aktivatör gibi çeşitli risk faktörlerindeki olumsuz etkilenmelerin de katkısı olmaktadır¹². Akromegalide mortaliteyi arttıran en önemli neden kardiyovasküler olaylar olduğundan tanı anında ekokardiyografi ile kardiyak morfoloji ve fonksiyonlara bakılmalıdır. Yirmidört saatlik holter elektrokardiyogram ile aritmiler dışlanmalı, angina varsa egzersiz elektrokardiyogram ve ileri tetkikler yapılmalıdır.

Akromegalik hastaların %25'inde ölüm nedeni solunum yolu hastalıklarıdır¹⁸. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarının en tipik tablosu uyku-apne olup son 15 yılda akromegali klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Uyku apne sendromu akromegalik hastaların %20-80'ini etkilemektedir ve en sık obstrüktif tip uyku apne görülmektedir, aktif akromegaliklerde prevalansı %69 saptanmıştır¹⁷⁻¹⁹. Uyku apne sendromunun iskemik kalp hastalığı, aritmiler, arteryal hipertansiyon, serebrovasküler olaylara predispozisyon yarattığı bilinmektedir^{18,19}. Yüz kemiklerinde deformite, mukozalarda, farenks ve larenks kıkırdaklarında hipertrofi ve ödem, makroglossi, tiroid ve submandibular bezlerde büyüme, akciğerlerde büyüme

ve volüm artışı akromegalide görülen solunum sistemi değişikliklerindedir^{19,20}. Guatr ve obezite gibi eşlik eden hastalıkların da rolü vardır²⁰. Van Haute ve ark.'nın, akromegali tanısı olan 24 hastada yaptığı çalışmada %87,5 oranında uyku-apne saptamış, bunların da %95,3'ünde obstrüktif tip uyku-apne sendromu olduğunu göstermişlerdir¹⁹.

Büyüme hormonunun indüklediği insülin rezistansına bağlı bozulmuş glukoz toleransı akromegalik hastaların %16–46'sında, farklı yayınlarda aşikar diyabetin olguların %19–56'sında bulunduğu gösterilmiştir^{12,16}. Akromegalide visseral ve subkutan yağ kitlesinde azalma, insülin direnci artışına katkıda bulunan intermusküler yağ kitlesinde artış ve kas kitlesinde artış olmaktadır²⁰. BH'na bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak hipertrigliseridemi sık görülmektedir. Lipoprotein-a düzeylerindeki artış BH düzeyi ile korelasyon gösterir, insülin rezistansı ile birlikte küçük yoğunlukta LDL artış gözlenir¹².

Akromegalide kanser görülme sıklığında artış halen tartışmalıdır. Aslında BH ve IGF-1'in kanserle ilişkisi pek çok çalışmada ortaya konulmuştur^{21,22}. IGF-1, kanser gelişimi ve karakteristiği üzerinde anahtar rolü oynamaktadır. IGF-1'in hemen her türlü hücre tipi üzerinde; hücre proliferasyonu ve apoptozis, anjiyogenezis, metastaz ve son zamanlarda kemoterapötik ajanlara rezistans gelişimi gibi güçlü proliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁶. Bu etkiyi baskın olarak mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz üzerinden gerçekleştirir. Tüm bu etkiler oluşurken bozulmuş stimülasyon, malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir¹. IGF'lerin mitojenik etkileri IGF-1 reseptörü yoluyla olmaktadır. IGF-1 reseptörünün sentezi BH, steroidler, östrojen, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteizan hormon (LH), tiroid hormonları, büyüme faktörleri tarafından uyarılır^{1,6}. Wilms tümör-1, p53, BRCA-1 gibi birçok tümör supresörü tarafından inhibe edilir ve yüksek IGF-1 seviyeleri ile negatif geri etkileşimi vardır. IGF-1'in %90'ı IGFBP-3'e bağlanır. IGFBP-3, IGF-1'i bağlayarak hedef hücreler üzerinde inhibitör etki yapar. IGFBP-3 apoptozisi arttırarak kanser riskini azaltır. Yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin veya IGF-1/IGFBP-3 oranının yükselmesinin kolon, meme, prostat gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir^{4,18}. IGFBP-3 aktivasyonunun insan kanser modellerinde tümör gelişimini durdurduğu ifade edilmiştir. IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör supresör geni aracılığı ile kontrol edildiği ileri sürülmektedir. p53; hücre siklusunun durdurulması ve apoptoziste önemlidir. p53 etkisi ile IGFBP-3'ün indüklenmesi, IGF-1'in mitojenik etkisinin inhibisyonuna yol açmaktadır²².

Akromegalik hastalarda kolonda BH ve IGF-1 hipersekresyonu mevcuttur ve epitelyal proliferasyon artmıştır. Akromegalik hastalardaki artmış olan kolorektal kanser ve polip riski dolaşımdaki yüksek BH ve IGF-1'in kolonik epitelyal hücrelere olan proliferatif aktivasyonuna bağlanmıştır^{23,24}. Artan protein ekspresyonu hücre proliferasyonuna ve sonuç olarak azalan apoptozise yol açmaktadır. Kolon

kanser hücresinin hem insülin hem de IGF-1 reseptörlerine sahip olduğu bilinmektedir. İnsülin ve IGF-1 aynı zamanda ras protein aktivasyonu sonucu gelişen gen ekspresyonu, mitojenite regülasyonunda ve sinyal iletiminde rol oynarlar. Protein ras aktivitesini arttıran ras mutasyonlarının kolonik kanserlerin yaklaşık yarısında bulunduğu bilinmektedir^{24,25}. Kolorektal kanserli hastalarda kanser gelişimi IGF-1'in normal değerlerinin üst sınırı ile yakından ilişkilidir. BH ve IGF-1 invivo ortamda c-myc onkogeninin transkripsiyonunu stimüle ederek kolorektal kanserin erken döneminde önemli rol oynar. Kolorektal kanserin diğer önemli bir nedeni yüksek serum deoksikolik asittir (DCA) ve kontrol grubuna göre akromegalik hastalarda 3 kat fazladır²⁵. Bu akromegalik olmayan diğer kolorektal kanserli hastalar için de geçerlidir. Akromegalik kolorektal kanserli hastalarda, akromegali olup kolorektal kanseri olmayan hastalara göre daha yüksek serum DCA düzeyleri muhtemelen uzamış kolon transit geçiş zamanı, primer kolik asiti hidroliz ve dekonjuge eden artmış intraluminal bakteriyal aktiviteye bağlıdır.

Büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerinin meme kanseri gelişiminde önemli bir yeri olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanında klinik endokrin etkileri ve IGF-1'in otokrin ve parakrin etkileri de tanımlanmıştır. IGF-1'in meme epitel hücreleri üzerine proliferatif ve yaşamsal etkisi vardır. Bunun yanında memede de onkogen olarak tanımlanan c-myc gibi onkogenler üzerine de regülatuar etkisi vardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda meme kanserli hastalarda serum GH veya IGF-1 düzeylerinin kontrol grupları ile karşılaştırıldığında belirgin bir oranda arttığı gösterilmiştir²⁶. Ancak akromegalik hastalarda meme kanseri artışı açıkça gösterilememiştir¹⁶.

Tiroid bezi adenom ve karsinomlarında normal tiroid dokusuna nazaran IGF-1 ve IGF-1 reseptör sentezinde artış saptanmıştır. Multisentrik çalışmalarda akromegalik hastalarda nodüler ve multinodüler guatr görülme sıklığı %54, diffüz guatr %18–20, tiroid kanserinin %1,2–7,2 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir¹⁶. Gaspari ve ark. 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 258 hasta tiroid US ile değerlendirmiş ve %1,2 oranında tiroid kanseri tespit edilmiştir²⁷. Tita ve ark. 2005 yılında 58 hasta ile yaptıkları çalışmada tiroid kanseri sıklığını %5,6 olarak bildirmişlerdir²⁸. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinden 105 akromegalik hastanın %4,7 'sinde tiroid kanseri saptanmıştır²⁹.

Akromegaliklerde benign prostat hipertrofinde sık rastlanırsa da prostat kanseri sıklığında artış halen tartışmalıdır¹⁶.

2.6. TANI

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda konulmalıdır. Şubat 1999 da İtalya, Cortina'da yapılan konsensus sonucu random BH <0,4 µg/L olması ve yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 düzeyi

akromegali hastalığını ekarte ettirir³⁰. İki kriter arasında diskordans durumunda 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır, akromegali tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. İki saat içerisinde en düşük serum BH düzeyi <1 µg/L olması akromegali tanısını dışlamaktadır. Endocrine Society güncel klavuzuna göre akromegalik hastalarda OGTT sırasında en düşük BH düzeyi >1 µg/L, yaş ve cinsiyete göre artmış IGF-1 düzeyi tespit edilmektedir¹⁶. Ancak puberte, gebelik, östrojen kullanımı, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anoreksia nervosa ve diabetes mellitusta OGTT sırasında yetersiz BH supresyonu görülebilir. Sirkadian ritm, beslenme, insülin, tiroksin, steroid düzeyleri, kronik hastalıklar IGF-1 konsantrasyonunu etkilemektedir. Serum IGFBP-3 düzeyleri akromegalik hastalarında yüksek bulunur fakat tanıda değeri yoktur. Ektopik akromegali tanısı için GHRH ölçülmesi gerekebilir. Diğer stimülasyon testleri (TRH, GHRH, GnRH) nadiren kullanılır, OGTT'e üstünlüğü yoktur.

2.7. GÖRÜNTÜLEME

Akromegali hastalarının çoğunda hipofiz glandında adenom mevcuttur. Tümörün büyüklüğü ve yayılımı MRI ile gösterilmelidir. Gadolinium ile koronal ve sagittal 2 mmlik kesitler şeklinde MRI optimal görüntü sağlar. Suprasellar alana ve/veya kavernoöz sinuslara yayılım, optik kiazmaya bası değerlendirilir. Makroadenomlarda okülomotor sinirin fonksiyonu ve görme alanı defektlerini incelemek için nörooftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır¹⁶.

2.8. TEDAVİ

Akromegali hastasında tedavi hedefleri^{16,30,31}:

- OGTT sırasında BH <1 µg/L, yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 düzeyinin sağlanması,
- Baş ağrısı, optik sinir basısı gibi adenomun kitle etkisinin kaldırılması,
- Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu diğer hipofiz hormon yetersizliklerinin ortadan kaldırılması,
- Hipertansiyon, kardiyomiyopati, diyabet, uyku apne ve artritis ile birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması,
- Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi,
- Normal yaşam süresine ulaşılmasıdır.

Akromegali tedavi tipleri ve sonuçları Tablo 2.2'de gösterilmiştir³.

2.9. CERRAHİ TEDAVİ

Akromegalik hastaların çoğunda cerrahi tedavi ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Özellikle görme alanı bası semptomları olan hastalarda acil cerrahi düşünülebilir. BH sekrete eden adenomun başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasından 1 saat sonrası BH değerleri normale dönmeye başlar. Transsfenoidal (TS) mikrocerrahi ile adenomektomi en sık tercih edilen

Tablo 2.2. Akromegali tedavi sonuçları (Melmed S, Acromegaly. N Engl J Med 355: 2558-73, 2006 dan alınmıştır).

	CERRAHİ	RT	SA	BH-RA	DA
Tedavi tipi ve dozu	TS rezeksiyon	Konvansiyonel veya radio-cerrahi	Octreotide (50-400 µg/8 sa) Octeroid LAR (10-40 mg,im/ 4hafta) Lanreotide gel (60-120 mg/ 4 hafta)	Pegvisomant (10-40 mg sc/gün)	Cabergolin (1-4 mg) (oral/hafta)
Biyokimyasal kontrol BH< 2.5 µg/L IGF-1 normalleşmesi	Makroadenom <%50 Mikroadenom >%80 Makroadenom <%50 Mikroadenom >%80	%35 yaklaşık 10 yıl içinde < %30	Yaklaşık %70 Yaklaşık %70	BH düzeyi artar > %90	< %15 < %15
Cevabın başlaması	Hızlı	Yavaş (yıllar)	Hızlı	Hızlı	Yavaş (haftalar)
Hasta uyumu	Karar verdiğinde onay	İyi	Devamlı olmalı	Devamlı olmalı	İyi
Tümör kütlesi	Rezeksiyon/ debulked	Ablasyon	Büyüme durur/ küçülebilir (Yaklaşık %50)	Bilinmiyor	Değişmez
Dezavantajları Hipopituitarizm Diğer	Yaklaşık %10 Tümör devamı- rekürrensi %6 DI %3, lokal komp.%5	> %50 Lokal sinir hasar Sekonder beyin tm Görme ve MSS hast CVH %2	Yok Kolelityazis %20 Bulantı, ishal	Fazla tedavide düşük IGF-1 KCFT boz.	Yok Bulantı %30 Sinüzit Kalp-kapak has

yöntemdir. Bilgisayarlı navigasyon, endoskopi, intraoperatif MRI gibi yeni cerrahi ekipmanlar cerrahin deneyimi ve isteği doğrultusunda kullanılabilir. Ancak bu teknikler ile deneyim tüm dünyada kısıtlıdır. Daha önceden 100 hipofiz cerrahisi yapmış olmak, yılda 50'den fazla hipofiz cerrahisi yapıyor olmak, endokrinolog, nöropatolog ve radyasyon onkologundan oluşan bir ekiple çalışıyor olmak deneyimli hipofiz cerrahini tanımlamaktadır³². Deneyimli beyin cerrahları tarafından yapıldığında, iyi sınırlanmış mikroadenomlarda, bazal BH değeri 40 µg/L'den düşükse biyokimyasal kür şansı yüksektir. Genel olarak mikroadenomların yaklaşık %80'i, makroadenomların %50'sinde cerrahi sonrası IGF-1 düzeyi normale inmektedir. Hastalığın 5 yıllık rekürrens oranları %2-8 gibidir¹⁷. Fahlbusch R ve ark.'nın yaptığı çalışmada tek merkezde 19 yıl boyunca izlenen 506 akromegalik hastanın geriye dönük değerlendirmesinde, TS cerrahi kür oranları (bazal BH <2,5 µg/L, OGTT sonrası BH <1 µg/L, normal IGF-1) mikroadenomlar için %75, makroadenomlar için %50 olarak bildirilmiştir³³. Remisyon oranları intrasellar makroadenomlar için %74, görme alanı normal/suprasellar makroadenomlar için %45, görme alanı bozuk olanlarda %33, parasellar-sfenoidal ekspansiyon gösteren makroadenomlar için %42, dev adenomlar için %1 olarak sıralanmıştır³³. Operasyon sonrası kür değerlendirilmesi ameliyat sonrası 3. ayda yapılmalıdır. Çünkü serum IGF-1 düzeyleri 3. ayda dengelenmektedir, hatta daha da uzayabilmektedir. Tedavi sonrası akromegalik hastaların %15'inde IGF-1 yüksek, OGTT'de BH <1 µg/L iken, %15'inde IGF-1 normal ancak OGTT sonrası supresyon görülmez. Bu iki durum da biyokimyasal kür olarak kabul edilemez ve medikal tedavi başlanmalıdır. Akromegalik hastalar cerrahi girişimin hemen sonrasında arka hipofiz hastalıkları ve hipotalamik-hipofiz-adrenal aks açısından değerlendirilmelidir. Tiroid ve gonad aksları post-operatif 4-12. haftalarda yapılabilir.

Cerrahi sonrası mortalite nadir, yan etkiler genellikle geçicidir. Kalıcı diabetes insipidis, serebrospinal sıvı kaçağı, hemoraji, menejit, transient okulomotor palsi, görmenin bozulması, karotis arter hasarı, epistaksis %5-10 kadar görülmektedir¹⁶. Bunların sıklığı tümörün büyüklüğü, invaziv olma özelliği, cerrahin deneyimi ile orantılıdır.

2.10. MEDİKAL TEDAVİ

Anestezi için yüksek risk taşıyan ve cerrahi sonrası biyokimyasal kür sağlanmayan hastalara medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedaviyle anestezi ve cerrahi riski azalan hastalar operasyon için uygun hale geldiğinde cerrahi uygulanabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda cerrahi öncesi somatostatin analoglarının (SA) kullanılmasının cerrahi sonuç ve post-operatif komplikasyonlar üzerine etkileri incelenmiştir. Bazı otörler pre-operatif SA'larının BH ve IGF-1 normalizasyonunu iyileştirdiğini ve hastanede kalış süresini kısalttığını göstermiştir³⁴. Fakat yararının olmadığını gösteren çalışmalarda yayımlanmıştır³⁵. Bu nedenle cerrahi öncesi SA kullanmak kontrendike değil, ancak bu konuda yeterli kanaate varmak için çalışmalara gereksinim vardır. Sadece ciddi faringeal kalınlığı olan, uyku apne veya yüksek out-put'lu kalp yetersizliği olan hastalarda cerrahi riski azaltmak için operasyon öncesi SA tedavisinin kullanımı önerilmektedir¹⁶. Günümüzde yapılan çalışmalarda özellikle cerrahi kür şansının düşük, ko-morbiditenin fazla olduğu hasta grubunda da primer medikal tedavinin uygulanabileceğini göstermektedir. Günümüzde akromegali medikal tedavisinde dopamin agonistleri (DA), SA ve BH reseptör antagonistleri (BHRA) kullanılmaktadır. Mart 2013'de Akromegali Konsensus Grubu tarafından önerilen medikal tedavi konsensusu Şekil 2.3'te gösterilmiştir³⁶.



Şekil 2.3. Akromegali medikal tedavisi (Nat Rev Endocrinol. 10(4):243-8, 2014 den uyarlanmıştır)

2.11. SOMATOSTATİN ANALOGLARI

Biyolojik olarak aktif, 24 ve 28 aminoasitten oluşan endojen iki somatostatin izoformu vardır. Nöroendokrin dokularda eksprese edilir ve beyin, hipofiz, pankreas ve barsakta etkilidir. Somatostatin 5 spesifik reseptörle (SSTR₁-SSTR₅) ilişkilidir. Büyüme hormonu sekrete eden adenomlar heterojen SSTR ekspresyonu (SSTR₂,SSTR₅>SSTR₁>SSTR₃) gösterirken, hipofiz tümörlerinde SSTR₄ saptanamamıştır. Özellikle SSTR₂ ve daha az SSTR₅BH, TSH, ACTH sekresyonunu belirler^{31,37}.

Oktreotid: SSTR₂ ve SSTR₅ lere bağlanan oktreotid BH sekresyonunu doğal somatostatine göre 45 kat daha fazla oranda inhibe eder. Oktreotid LAR 20 mg olarak başlanmalı, klinik ve biyokimyasal değerlere göre 40–60 mg'a kadar arttırılabilir. Hipogonadizmi olan hastaların üçte ikisinde ögonadizm sağlanır. Oktreotid tedavisiyle akromegalik hastaların %80'inde baş ağrısı, periferik yumuşak doku şişliği, uyku-apne, parestezi gibi semptomlar azalmaktadır. Bunun yanı sıra oktreotid tedavisiyle kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlığında ve egzersiz kapasitesinde artış gösterilmiştir. Oktreotid LAR ile ilgili yan etkiler oldukça çok sayıda yayında dokümente edilmiştir.

En sık yan etkiler geçici karın ağrıları, gaz, şişkinlik, bulantı, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal yakınmalardır. Kolelityazis, mikrolityazis, çamur, hastaların %25'inde görülür genellikle asemptomatiktir¹⁶. Subkutan oktreotid asetat ile %25 hastada asemptomatik bradikardi, %10'unda ileti anormallikleri saptanmıştır³¹. Oktreotid kullanımıyla pankreas insülin sekrete eden beta hücrelerde SSTR₂ ve SSTR₅ aktivasyonuna bağlı olarak insülin sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak glukoz metabolizmasında anormallikler tanımlanmıştır. Somatostatin sitokrom P450 enzim aksiyonunu azaltır, bu nedenle CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir³¹.

Lanreotid: Aynı şekilde SSTR₂ ve SSTR₅ lere bağlanan lanreotid (BIM-23014) 7–14 günde bir IM enjeksiyon şeklinde yapılır. Yavaş salınımlı lanreotid depot 60–90–120 mg kullanıma hazır şırınga halinde 28 günde bir derin SC uygulama ile kullanılmaktadır. Oktreotidle başa baş çalışmalarında birbirine üstünlükleri gösterilememiştir.

Yeni hasta ve operasyon sonrası hastalarda, SA ile tedavide IGF1 normalizasyonu yaklaşık %17–35 civarındadır^{16,38}. SA ile tedavi hastaların %59'unda tümör volümünü %50'den fazla azaltır. SA ile tedaviye cevabın belirleyicileri; doku SSTR₂ ekspresyonu, tümör çapının küçük olması, bazal GH ve IGF1 düzeylerinin düşük olması, patolojide yoğun granüllü olması, MR'da T2 görüntülemeye hipointens olması olarak sıralanabilir¹⁶.

Pasireotid: Günümüzde yapılan çalışmalarda oktreotide dirençli olgularda BH değerlerini etkili bir şekilde azalttığı

gösterilmiştir⁷. Oktreotidle karşılaştırıldığında SSTR₅ afinite üstünlüğü vardır. Faz 3 çalışmasında hastaların %35'inde IGF1 normalizasyonu sağlamıştır³⁸.

Hem dopamin D2 reseptörlerini hem de somatostatin reseptörlerini aktive eden şimerik moleküllerin BH ve PRL salgısını birlikte inhibe ettiği yeni klinik çalışmalarda yer almaktadır⁴.

2.12. BÜYÜME HORMONU RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Pegvisomant (Somovort, Pfizer) 199 aminoasitli, BH-binding-site 1 de 8 aminoasit substitüsyonu, Gly120Arg dönüşmüş rekombinant BH antagonistidir. Böylece BH reseptörüne afinitesi artarak ve fonksiyonel BH-reseptör sinyalizasyonunu engelleyerek IGF-1 sentezini azaltmaktadır. BH sekresyonunu engellemediği için tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde BH düzeyleri kullanılmamalıdır. Bu nedenle klinik ve serum IGF-1 değeri yol gösterici olacaktır. Pegvisomant somatostatin analoglarına intoleransı veya rezistansı olan akromegali hastalarında kullanılmalıdır. Klinik çalışmalarda 10–40 mg günlük SC enjeksiyon şeklinde kullanılan pegvisomantın hastaların %90–95'inde IGF-1 değerlerini azalttığı gösterilmiştir. Tümör büyüme oranı %3–5 oranındadır^{16,39}. Pegvisomant kullanılan 304 akromegalik hastanın 3 yıllık takip edildiği bir çalışmada tümör volümünde artış dokuz hastada gözlenmiştir³⁹. Bunun SA kesilmesine bağlı tümörün rebound ekspansiyonuna ve/veya tümörün agresif büyüme özelliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle pegvisomant ile SA birlikte kullanılması önerilmektedir. Tümör büyümesi olabileceği için her 6 ayda bir tümör boyutunun takibi için hipofiz MRI çekilmelidir. Eğer değişiklik yoksa yıllık takip yapılmalıdır⁴⁰.

Hastaların yaklaşık %25'inde geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmektedir¹⁶. Bu yan etki genellikle ilaç dozu değiştirilmeden takip edilebilir, diyabetiklerde daha sıktır. Pegvisomantla kolestatik ve hepatosellüler olmak üzere iki tip hepatotoksite gelişmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri ilk 6 ay boyunca her ay, daha sonra 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Pegvisomantla doza bağlı yumuşak doku şişliğinde, terlemede ve halsizlik yakınmalarında azalma gözlenmiştir. İnsülin sensitivitesini ve glukoz toleransını iyileştirdiği saptanmıştır. 18 ay boyunca pegvisomantla tedavi edilen 17 akromegalik hastada sol ventrikül duvar kalınlığında azalma, sistolik ve diastolik fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir⁴⁰. Lipohipertrofi ve lipoatrofi gibi enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar (%11), baş ağrısı (%26), flu-like sendrom (%21) gibi yan etkiler görülebilmektedir. Çalışmalar pegvisomant tedavisinin SA ile birlikte veya tek başına kullanılabileceği gibi günlük enjeksiyon yerine haftada bir veya iki kez kullanımında etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir^{16,41}.

2.13. DOPAMİN AGONİSTLERİ

Kabergolin oral tedaviyi tercih eden hastalarda, cerrahi sonrası prolaktin ve hafif-orta derecede BH, IGF-1 salgılayan tümörlerin tedavisinde, maksimal dozda SA ile tedavi edilen ancak parsiyel cevap alınan hastalarda kullanılmaktadır. Akromegalik hastaların yaklaşık %30'unda kabergolin BH düzeyleri 2 µg/L'nin altına inmiş, IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır⁴². Bir meta-analizde kabergolin tedavisi ile hastaların yaklaşık %30'unda biyokimyasal kontrolün sağlandığı gösterilmiştir⁴³. Gastrointestinal huzursuzluk, bulantı, kusma, baş ağrısı, nasal konjesyon yan etkileridir. Yüksek doz ve uzun süreli kabergolin kullanan Parkinson hastalarında kalp kapak hastalıkları geliştiği görülmüştür. Pituitier tümörlerde konvansiyonel dozlarda kullanılan kabergolinle ciddi kalp kapak sorunlarına rastlanmazken yüksek doz ve uzun süreli tedavilerde EKO ile takibi yapılmalıdır.

Kombinasyon Tedavileri: SA ile yeterli yanıt alınmayan hastalarda pegvisomant ve kabergolin tedavilerinin eklenmesi önerilmektedir¹⁶.

2.14. YENİ TEDAVİLER⁴⁴

Octreolin: Günümüzde yeni oktreotid formülasyonları geliştirilmektedir. Octreolin pre-klinik çalışmalarda im. enjeksiyon tedavi ile karşılaştırıldığında benzer etki gösterdiği ve doza-bağımlı emilimi gösterilmiştir. Octreolin Faz 3 çalışmasında, akromegalik hastalarda iyi biyokimyasal kontrol sağladığı görüldü. 2016 Nisanda FDA istediği klinik çalışma MPOWERED devam etmektedir.

Somatoprim: Yeni siklik heptapeptid somatostatin reseptör multiligand olup SSTR 2 ve 5'e ek olarak SSTR4 e afinitesi bulunmaktadır. Tedavisiz akromegalik hastalarda Faz 2 çalışmalarında somatoprimumun tolerabilite, farmakodinamik, farmokinetik profili gösterilmiştir.

Yeni Hedef Tedaviler: BH reseptör ekspresyonunu bloke eden Antisense ilaçlar (ATL1103) ve GHRH reseptörünü hedefleyen botulin neurotoksin gibi ilaçların çalışmaları devam etmektedir.

2.15. RADYOTERAPİ

Radyoterapi (RT) bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Cerrahi sonrası rezidüe adenomu olan veya rekürrens gelişen hastalarda, medikal tedaviye intolerans veya rezistans gelişen hastalarda radyoterapi düşünülmelidir. Tümör ekspansiyon riski yüksek pegvisomant kullanan hastalarda (diğer medikal tedavilere dirençli) kullanılabilir. Konvansiyonel RT akromegalik hastaların %60'unda BH

düzyelerini düşürmektedir, IGF-1'i normale getirmektedir¹⁶. Ancak etkisinin tam olarak görülmesi 10–15 yıla kadar uzayabilmektedir. Stereotaktik Radyoterapi (Gamma knife, proton beam ve LINAC gibi yöntemler) ile daha yüksek dozda radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilmektedir. Cerrahi sonrası gamma knife RT uygulanan akromegalik hastalarda 5 yıllık remisyon oranları %29–60 olarak bildirilmiştir³¹. Endocrine Society güncel klavuzunda etkinlik benzer olsa da, remisyona ulaşma zamanı, tedavi süresi kısalığı nedeniyle stereotaktik radyoterapi önerilmektedir¹⁶.

Yaklaşık tedaviden 5–10 yıl sonra konvansiyonel RT alan hastaların %50'sinde, gamma knife RT alan hastaların %30'unda hipopitüitarizm gelişmektedir. Bu nedenle hastalar yaşam boyu takip edilmelidir. Özellikle konvansiyonel RT sonrasında nadir olarak görme kaybı, sekonder malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. RT tedavisinin özellikle gençlerde nörokognitif defekt üzerine uzun dönem etkileri (>30 yıl) bilinmemektedir.

2.16. PROGNOZ VE TAKİP

Tüm akromegalik hastalar random BH, OGTT sırasında BH supresyonu (<1 µg/L), yaş ve cinsine göre eşleştirilmiş IGF-1 değerleriyle izlenmelidir. (Pegvisomant kullanan hastalarda sadece IGF-1). Cerrahiden sonra kür değerlendirmesi 3–6 ayda bir yapılmalıdır. IGF-1 ve OGTT de BH supresyonu random BH'na tercih edilir. Ancak SA kullanan akromegaliklerin monitarizasyonunda OGTT yardımcı olmaz³¹. Büyüme hormonu için sınır değerler her merkezin kullandığı kitlere göre belirlenmelidir. Geriye dönük çalışmalar RIA yöntemiyle ölçülen random BH <2,5 µg/L olmasının normal hayat beklentisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipofiz MRI kontrolü cerrahiden 3–4 ay sonra, daha sonra medikal tedavi alanlarda altı ayda bir yapılmalıdır. Hastalık kür olarak değerlendirilmişse sık MRI kontrolüne gerek yoktur. Pegvisomant alanlarda ise önce altı ayda bir daha sonraları yılda bir MRI kontrolü yapılmalıdır. MR da kullanılan bir kontrast olan Gadoliniumun yapabileceği nefrojenik sistemik fibrozise dikkat edilmeli, böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir³¹. Hipofiz hormonları cerrahiden üç ay sonra ve klinik şüpheyeye göre aralıklı olarak değerlendirilmelidir.

Akromegalik sıklıkla yavaş progresyon gösteren tedavi edilmediği takdirde sakat bırakan, mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran bir hastalıktır. Mortalitenin özellikle kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak 2–3 kat arttığı bilinmektedir³. Akromegalik hastalarda tedavi ile BH ve IGF-1'in biyokimyasal kontrolü sonucu mortalite oranları gene popülasyona benzer değerlere düşmektedir. Akromegalide mortalite ve kanser insidansını araştırmak için Orme ve ark. tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada İngiltere'de 1362 hasta 19,3 hasta yılı izlenmiş ve yapılan çok merkezli geriye

dönük kohort çalışmasında yaşam süresi beklenenin altında olup ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar olarak bulunmuştur. Akromegali ile mortalite arasındaki ilişki BH seviyelerine bağlanmıştır. Tedavi sonrası BH seviyeleri 2,5 ng/ml altında olan hastaların tüm mortalite oranı genel popülasyonla benzer bulunmuş, BH seviyesinin tedaviye rağmen yüksek olması ise tüm malign hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kolon kanserine bağlı mortalite ve total mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. BH hipersekresyonunun var olan kanseri ve özellikle de kolon kanserini ilerlettiği bildirilmiştir⁴⁵. Bu nedenle akromegali tanısı ilk konulduğunda EKO yapılmalıdır. Uyku-apne yönünden sorgulanmalı, polisomnografi ile incelenerek tedavisi düzenlenmelidir. Hipertansiyon ve diyabeti saptanan akromegalik hastalar kan basıncı, glukoz, lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedavileri kullanılmalıdır.

Özellikle kolon malignitesi ve polipler açısından kolonoskopi yapılmalı, polip varsa ve aktif hastalık devam ediyorsa 5 yılda bir, polip saptanmamış, IGF-1 düzeyi normal olanlarda 10 yılda bir tekrarlanmalıdır. Son zamanlarda tiroid kanseri sıklığının akromegaliklerde artmış olduğunu gösteren araştırmalar yayımlanmaktadır. Bu nedenle akromegalik hastalarda tiroid USG, gereken nodüllere iğne-aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır¹⁶.

KAYNAKLAR

- Melmed S, Kleinberg D, Anterior Pituitary, Acromegaly. Williams Textbook of Endocrinology 11th edition (Eds: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS). Philadelphia, Saunders, 2008;230-243.
- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB, Hypothalamus and Pituitary Gland. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 8 th edition (Eds: Gardner DG, Shoback D). USA, McGraw Hill Companies, 2007;157-170.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, et al, Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary, 20(1):4-9, 2017.
- Balkancı D, Pehlivanoglu B, Hipotalamus-Hipofiz aksının Fiziolojisi. Hipofiz Adenomları 1. baskı (Eds: Ziyal İB, Erbaş T). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008;22-138.
- Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG, Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? Growth Hormon & IGF Research 10:297-305, 2000.
- Ben-Shlomo A, Melmed S, Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 37(1):101-122, 2008.
- Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ et al, Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. J Clin Invest 70(5):965-977, 1982.
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al, Acromegaly. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23:555-574, 2009.
- Tiryakioglu O, Caneroglu NU, Yilmaz E, et al, Familial acromegaly: a familial report and review of the literature. Endocr Res 30(2):239-245, 2004.
- Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al, Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science 312:1228-1230, 2006.
- Scacchi M, Cavagnini F, Acromegaly. Pituitary 9:297-303, 2006.
- Nabarro JD, Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf)26(4):481-512, 1987.
- Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al, Acromegalic axial arthropathy: a clinical case- control study. J Clin Endocrinol Metab 89(2):598-603, 2004.
- Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of the median nerve in acromegaly. Annals of Internal Medicine 133:197-201, 2000.
- Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. European Journal of Endocrinology 159:369-373, 2008.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al, Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 99:3933-3951, 2014.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al, Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. Endocrine Reviews 25:102-150, 2004.
- Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, et al, Prevalence and pathogenesis of sleep apnea in acromegaly. Pituitary, 4:259-262, 2001.
- Van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, et al, Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. Journal of Endocrinology 158:459-465, 2008.
- Katznelson L, Alterations in body composition in acromegaly. Pituitary 12:136-142, 2009.
- Renahan AG, Acromegaly, growth hormone and cancer risk. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 22(4):639-657, 2008.
- Butt AJ, Firth SM, King MA, et al, Insulin-like growth factor-binding protein-modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. J Biol Chem 275:39174-39181, 2000.
- Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, et al, Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. Cancer Res 56:523-526, 1996.
- Bos JL, The ras gene family and human carcinogenesis. Mutat Res 195:255-271, 1988.
- Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, et al, Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf), 47:17-22, 1997.
- Laban C, Bustin SA, Jenkins PJ, The GH-IGF-I axis and breast cancer. Trends Endocrinol Metab 14:28-34, 2003.
- Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology, Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. J Endocrinol Invest 25:240-245, 2002.
- Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al, High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. Clin Endocrinol 63:161-167, 2005.
- Güllü BE, Celik O, Gazioglu P, et al, Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. Pituitary 13:242-48, 2010.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva F, et al, Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab 85:526-529, 2000.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al, Guidelines for acromegaly management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, 2009.
- Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, et al, Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. Clin Endocrinol (Oxf)68:136-142, 2008.
- Fahlbush R, Keller B, Ganslandt O et al, Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol 153(2):239-248, 2005.
- Colao A, Ferone D, Cappabianca P et al., Presurgical of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 82:3308-3314, 1997.
- Losa M, Mortini P, Urbaz L, et al, Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. J Neurosurg 104:899-906, 2006.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al; Acromegaly Consensus Group. Nat Rev Endocrinol 10(4):243-8, 2014.
- Ben-Shlomo A, Melmed S, Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Molecular and Cellular Endocrinology 286:192-198, 2008.
- Howlett TA, Willis D, Walker G, et al, Control of growth hormone, and IGF1 in patients with acromegaly in the UK. responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonist. Clin Endocr (Oxf)79:689-99, 2013.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P et al, Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head to head superiority study. J Clin Metab Endocr 99:791-99, 2014.
- Jimenez C, Burman P, Abs R et al, Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. Eur J of Endocrinol 159:517-523, 2008.
- Hodish I, Barkan A, Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. Nat Clin Pract Endocrinol and Metab 4(6):324-332, 2008.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P et al, Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 82(2):518-523, 1997.
- Sandret L, Maison P, Chanson P, Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 96:1327-35, 2011.
- Maffezzoni F, Frara S, Doga M, et al, New medical therapies of acromegaly. Growth Horm IGF Res. 30-31:58-63, 2016.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al, Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab 83:2730-2734, 1998.

Doç. Dr. Sinem KIYICI¹, Prof. Dr. Ercan TUNCEL²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Emekli Öğretim Üyesi**ÖZET**

Hiperprolaktinemi günlük endokrin pratiğinde sık rastlanılan patolojilerden birisidir. Hiperprolaktinemi süt üretimini uyarmakta ve pulsatil GnRH salınımı bozarak FSH, LH sekresyonunu inhibe edip, gonadal steroidogenezi bozmaktadır. Bunun sonucu olarak da her iki cinsten hipogonadizm belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle galaktore, oligoamenore ve amenore ile başvuran tüm kadınlar ile hipogonadizm bulguları, impotans veya infertilite ile başvuran tüm erkek hastalarda prolaktin ölçümü yapılmalıdır. Hiperprolaktinemiye yol açan birçok fizyolojik, farmakolojik ve patolojik faktör olduğundan hiperprolaktinemi tanısı bir kez doğrulandıktan sonra hastalar etiyolojik faktörler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Diğer nedenler dışlandığında uzun süreli hiperprolaktineminin en sık nedeni prolaktinomadır. Hipofizer adenomların %40'ını prolaktinomalar oluşturmaktadır. Prolaktinoma tedavisindeki ana hedefler prolaktin hipersekresyonunun kontrol altına alınarak gonadal ve seksüel fonksiyonların düzeltilmesi ile birlikte tümör boyutlarının azaltılmasıdır. Prolaktinoma tedavisindeki seçenekler: izlem, medikal tedavi, cerrahi ve radyoterapi olarak özetlenebilir. Günümüzde mikroprolaktinomalı ve bası bulguları olmayan makroprolaktinomalı tüm hastalarda ilk basamak tedavi olarak medikal tedavi önerilmektedir. Prolaktinomaların medikal tedavisinde dopamin reseptör agonistleri kullanılmaktadır. Diğer dopamin reseptör agonistlerine göre kabergolinin hasta tolerabilitesi, prolaktin sekresyonunun düşürülmesi, gonad fonksiyonlarının düzeltilmesi ve tümör çapının azaltılması açısından daha efektif olduğu gösterilmiştir. Gebelikte ise kabergolin kullanımı açısından bromokriptin kadar çok deneyim olmaması nedeniyle ilk basamakta bromokriptin kullanımı önerilmektedir. Cerrahi tedavi ise ancak medikal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda endike kabul edilmektedir. Radyoterapi, yan etkilerinin fazla olması ve etkinliğinin uzun vadede ortaya çıkması nedeni ile özel durumlar dışında ancak medikal ve cerrahi tedavi sonrası önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Prolaktin, hiperprolaktinemi, prolaktinoma, galaktore, oligoamenore, hipogonadizm, infertilite, dopamin reseptör agonistleri, bromokriptin, kabergolin

3.1. PROLAKTİN SEKRESYON VE FİZYOLOJİSİ

Prolaktin hipofizin laktotrof hücrelerinden salgılanan polipeptid yapısında bir hormon olup, prolaktini kodlayan genler 6. kromozom üzerinde yerleşmiştir. Prolaktinin hipofiz dışında merkezi sinir sistemi, plasenta, meme dokusu ve immün hücrelerce de üretilebildiği gösterilmiştir. Prolaktin reseptörleri yaygın olarak meme dokusu ve uterusu bulunurken bunların dışında hipofiz, kalp, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sisteminde de bulunduğu gösterilmiştir¹. Prolaktin salınımı pulsatil olarak gerçekleşmekte olup, bunun yanı sıra sirkadiyen bir fluktuasyon da gösterdiği ve özellikle

non-REM uyku sırasında prolaktin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Dolaşımdaki yarı ömrü 25–50 dakikadır^{2,3}.

Prolaktinin sekresyonunun kontrolü oldukça karmaşık olup pek çok nörotransmitter, nörohormon, nöropeptid, metabolik substrat ve sistemik hormonal sinyaller bu düzenlemede yer almaktadır. Endokrin mekanizmaların yanı sıra komşu hücreler ve laktotrof hücrelerin kendileri de parakrin ve otokrin mekanizmalar aracılığıyla prolaktin sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar.

Laktotroflar spontan olarak yüksek sekretuar kapasiteye sahip hücrelerdir. Bu nedenle pitüiter laktotrof hücrelerden prolaktin sekresyonu predominant olarak hipotalamusun

inhibitör tonik kontrolü altındadır. Hipotalamustan salgılanan ve tubuloindubiler sistem ile pitüiter beze ulaşan dopamin, bilinen en önemli prolaktin inhibe edici faktördür. İn vitro çalışmalar laktotrof membranların yüksek affiniteli D₂ reseptörleri içerdiğini göstermektedir. Tubuloindubular kesiyeye neden olan durumlarda görülen hiperprolaktinemi, prolaktin sekresyonunun düzenlenmesinde ana rolün dopamin ve tubuloindubular sistem olduğunun önemli kanıtlarındandır. Prolaktin sekresyonu dopaminin yanı sıra asetilkolin, glukokortikoidler, somatostatin ve γ -aminobütirik asit (GABA) tarafından da inhibe edilmektedir. Prolaktinin kendi sekresyonu üzerine de negatif feed back etkisi bulunmakta olup, prolaktin artışı hipotalamik dopamin sentezini uyararak prolaktin sekresyonunu azaltmaktadır.

Östrojen, serotonin, norepinefrin, endojen opiyadlar ve galanin ise tubuloindubular dopaminergic sistemi inhibe ederek prolaktin sekresyonunu arttırmaktadır. Tirotropin-releasing hormon (TRH), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve oksitosin, prolaktin sekresyon artışına neden olduğu bilinen hipotalamik nörohormonlardır. Hipoglisemi ve arjininin de prolaktin sekresyonu üzerine uyarıcı etkisi bulunmaktadır^{1,3}.

Prolaktinin ana görevi meme dokusu gelişimi ve büyümesi, süt sentezi ve sekresyonu dahil olmak üzere laktasyonun sağlanmasıdır. Laktasyonun yanı sıra korpus luteumun idamesi gibi reproduktif sistem üzerine de önemli etkilerinin bulunduğu hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Ek olarak son yıllarda yapılmış çalışmalarda anjiyogenez, immün sistem ve osmotik balans gibi homeostatisde yer alan süreçlerde de rolünün olduğu gösterilmiştir¹.

3.2. PROLAKTİN ÖLÇÜMÜ VE HİPERPROLAKTİNEMİ

Pek çok laboratuvarında serum prolaktin düzeyi için normal referans aralıkları 5–20 ng/ml (μ g/L) olup erkeklerde 20 ng/ml, kadınlarda 25 ng/ml'nin üstü patolojik olarak kabul edilmektedir^{4,5}. Genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olup postmenapozal dönemdeki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere benzer prolaktin düzeyleri saptanmaktadır. Prolaktin ölçümünde L-dopa, TRH gibi dinamik testler önerilmemekte olup tanı için tek bir kan örneği yeterli kabul edilmektedir. Günün herhangi bir saatinde prolaktin ölçümü için kan alınabilir. Ancak klinik uyumsuzluk ve şüphe varlığında kan alınması sırasında oluşan stres etkisinin ve pulsatil prolaktin salınımının bertaraf edilmesi açısından damar yolu açılarak 15–20 dakika aralıklarla 2–3 kez kan örneği alınması önerilmektedir⁴.

Yakın zamana dek prolaktin ölçümü radyoimmünassay yöntemi ile yapılmakta iken günümüzde "immunoradiometric" veya "chemiluminescent" assay yöntemleri daha hızlı ve güvenilir olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Prolaktin ölçümlerinde hataya neden olabilecek iki önemli durum; makroprolaktinemi ve kanca ("hook") etkisidir. Dolaşımdaki

prolaktinin %85'i monomerik prolaktindir. Bunun yanı sıra prolaktin moleküllerinin kovalan bağlı dimer (big prolaktin) ve polimer (big-big prolaktin) formları da bulunur. Ölçülen prolaktinin çoğunluğunun bu büyük moleküller tarafından oluşturulduğu durum makroprolaktinemi olarak adlandırılmaktadır. Prolaktine karşı oluşmuş antikorların varlığı da makroprolaktinemi ile ilişkili olabilir. Büyük prolaktin formları genellikle düşük biyoaktiviteye sahip olup makroprolaktinemili hastaların büyük kısmı asemptomatiktir. Bu nedenle asemptomatik hastalarda makroprolaktinemiden şüphelenilmeli ve ölçümü yapılmalıdır. Pek çok ticari assay makroprolaktini ölçmez. Serumda makroprolaktinemi varlığı polietilen glikol presipitasyon yöntemiyle gösterilebilir. Jel filtrasyon kromatografi tekniği de makroprolaktinemi tanısı için kullanılabilir ancak günlük pratik kullanım için uygun değildir⁶. Kanca etkisi özellikle çok yüksek prolaktin düzeyleri bulunduğu gözlenmekte olup, "immunoradiometric" veya "chemiluminescent" kitlerde kullanılan yakalayıcı ve sinyal antikorların yüksek prolaktin düzeyleri tarafından doyurularak bu iki proteinin sandviç oluşturmasının önlenmesi sonucu görülmektedir^{3,6}. Bu durumda ölçülen prolaktin düzeyi normalde varolandan daha düşük olarak saptanmaktadır. Kanca etkisinin ekarte edilmesi ve gerçek prolaktin düzeylerinin belirlenmesi açısından örnekler 1/100 oranında dilüe edildikten sonra ölçümlerin tekrarlanması önerilmektedir.

Prolaktin yüksekliğine neden olan pek çok fizyolojik, farmakolojik ve patolojik neden bulunmaktadır. Hiperprolaktinemisinin nedenleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

3.2.1. Hiperprolaktinemisinin Fizyolojik Nedenleri

Gebelik, laktasyon, meme başının uyarılması ve stres hiperprolaktinemiye yol açan belli başlı fizyolojik nedenleri oluşturmaktadır. Egzersiz ve uyku da prolaktin düzeylerinde bir miktar artışa neden olabilir. Gebelik süresince serum prolaktin düzeyleri artış göstermekte olup doğuma yakın 3. trimesterde normalin 10 katına kadar çıkabilir. Gebelik boyunca prolaktin düzeyinde görülen artıştan yüksek östrojen düzeyleri sorumlu tutulmaktadır. Gebeliğin sonlanmasını takiben emzirmeyen annelerde 6. hafta civarında östrojen düzeylerinin normale dönmesi ile birlikte prolaktin düzeyleri de normale dönmektedir. Emziren annelerde ise prolaktin düzeyi düşmeyle birlikte emzirme devam ettiği sürece genellikle normalden daha yüksek saptanır. Meme başının uyarılması da nörol yolla prolaktin artışını uyarmaktadır. Kadınlarda daha fazla olmak üzere fizyolojik ve psikolojik gerilimler de prolaktin düzeylerinde artışa yol açsa da nadiren 40 ng/ml'yi geçer³.

3.2.2. Hiperprolaktinemisinin Farmakolojik Nedenleri

Prolaktinsekresyonu dopamin tarafından inhibe edildiğinden dopamin antagonisti ilaçlar hiperprolaktinemiye neden

Tablo 3.1. Hiperprolaktinemi nedenleri

Gebelik
Laktasyon
Stres
Nörojenik (Göğüs duvarı lezyonları, spinal kord lezyonları, meme ucu stimülasyonu)
Kronik renal yetmezlik
Hipotiroidi
Siroz
Polikistik over sendromu
İlaçlar
<ul style="list-style-type: none">• Nöroleptikler (fenotiyazinler, butirofenonlar, atipik antipsikotikler)• Antidepresanlar (Trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, serotonin geri alım inhibitörleri)• Antihipertansifler (verapamil, metildopa, reserpine)• Gastrointestinal ilaçlar (metoklopramid, domperidon, H2 blokörleri)• Östrojen• Kokain, Opiyatlar• Ağır metaller, Bitkisel ilaçlar
Hipotalamik hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Tümörler (kanyofarinjiyoma, menenjiyoma, 3. ventrikül tümörleri, disgerminom, kistler, glioma, hamartom metastazlar)• İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, histiyositoz, eozinofilik granülom)• Kraniyal ışınlama• Vasküler anormallikler• Genetik sendromlar (MEN, Carney kompleksi, McCune Albright sendromu)
Hipofizer hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Fonksiyone ve non-fonksiyone adenomlar• Boş sella sendromu• Primer tümörler ve metastazlar (menenjiyoma, germinom, lenfoma)• İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, dev hücreli granülom)

olmaktadır. Bu grup ilaçlar arasında antipsikotikler (fenotiyazinler, butirifenonlar ve atipik antipsikotikler), antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, serotonin geri alım inhibitörleri), opiatlar, kokain, gastrointestinal ilaçlar (metoklopramid, domperidon ve ranitidin) ve antihipertansifler (verapamil, metildopa, reserpine) sayılabilir. Gebelikte olduğu gibi östrojenler de prolaktin düzeylerini yükseltebilmektedir. Ancak tipik oral kontraseptifler içinde bulunan düşük doz etinil östrodiolün (35 µg) ve postmenopozal dönemdeki östrojen replasmanının hiperprolaktinemiye yol açmadığı düşünülmektedir. Yine bazı ağır metaller ve bitkisel ilaçlar prolaktin düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle hiperprolaktinemi saptanan her hastada ilaç kullanım öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. İlaçlara bağlı hiperprolaktinemi olan hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da kadın hastalarda galaktore ve amenore, erkek hastalarda ise azalmış libido ve erektil disfonksiyon sık görülmektedir. İlaçlara bağlı oluşan hiperprolaktinemilerde prolaktin düzeyleri sıklıkla 25–100 ng/ml arasındadır^{5,7}. Ancak fenotiyazinler, risperidon ve metoklopramid 200 ng/ml'yi aşan prolaktin düzeylerine yol açabilir. İlaça bağlı hiperprolaktinemi düşünüldüğünde dikkatli bir anamnez alınarak ilaç başlangıcı ile hiperprolaktinemi saptanması arasında bir koincidans olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmektedir. İlaç kullanımına bağlı hiperprolaktinemiden

şüpheleniliyorsa mümkünse ilaç en az 3–4 gün süreyle kesilmeli ya da hiperprolaktinemiye yol açmayan bir başka ilaç ile değiştirilmelidir. Ancak eğer ilacın kesilmesi mümkün değilse intrasellar bir kitlenin ekartasyonu açısından manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır. İlaça bağlı asemptomatik hiperprolaktinemi olan hastaların tedavisi önerilmemektedir. Semptomatik hastalarda ise dopamin agonisti kullanımı ilacın etkinliğinde azalmaya yol açacağından mümkünse ilacın benzer etkili başka bir ajanla değiştirilmesi daha uygundur. İlaç değiştirilemiyor ise hipogonadizm ve azalmış kemik kütlesi varlığında kadın hastaların östrojen, erkek hastaların testosteron replasmanı ile tedavi edilmesi önerilmektedir^{4,5}.

3.2.3. Hiperprolaktineminin Patolojik Nedenleri

Bazı sistemik hastalıklar da hiperprolaktinemiye neden olabilir. Primer hipotiroidizm hiperprolaktinemiye yol açabilen patolojilerdendir. Primer hipotiroidide gözlenen TRH artışı hipofizdeki laktotrof ve tirotrif hücrelerde hiperplaziye neden olarak hipofiz bezinde büyümeye de yol açabilir. Hipofiz bezinde gözlenen bu büyüme MR görüntüleme yapıldığında yanlışlıkla prolaktin salgılayan tümör olarak değerlendirilebilir⁸. Ağır karaciğer hastalığı, renal yetmezlik ve polikistik over sendromu da hiperprolaktinemiye yol açabilir⁵. Hipofizin prolaktin salgılayan adenomları prolaktinomlar, büyüme hormonu ve prolaktini birlikte salgılayan hipofizer adenomlar, hipofiz sapı basısına yol açan hipotalamik-hipofizer lezyonlar, boş sella (empty sella) ve nadir görülen bir hipofizer kitle nedeni olan hipofizer lenfoma da hiperprolaktinemiye yol açabilir. Sarkoidoz ve histiyositoz gibi diğer nadir hipotalamik lezyonların da hiperprolaktinemiye neden olabildiği bilinmektedir^{5,9,10}. Tüm araştırmalara rağmen hiperprolaktinemi nedeni ortaya çıkarılamadığı durumlarda idiyopatik hiperprolaktinemiden söz edilmektedir. Bu hastaların bir kısmında görüntülenemeyen mikroadenomların olduğu düşünülmekte olup yine de pek çok hastanın uzun dönem takiplerinde prolaktin düzeylerinin stabil kaldığı gözlenmiştir^{11,12}.

3.3. PROLAKTİNOMA

Diğer nedenler dışlandığında uzun süreli hiperprolaktineminin en sık nedeni prolaktinomadır. Prolaktin salgılayan hipofiz adenomları sıklıkla hipofizin lateral kanadında yerleşen laktotrof hücrelerden köken alırlar. Ancak zamanla sella tursikayı tamamen doldurarak hipofizin anterior ve posterior loblarına bası yapabilirler. Rutin histolojik incelemelerde kromofobik ya da hafif eozinofilik olarak izlenebilen prolaktinomalar her iki cinsiyette de infertilite, gonadal ve seksüel disfonksiyona yol açmaktadır¹³.

3.3.1. Epidemiyoloji

Prolaktinoma en sık görülen hipofizer tümör olup hipofizer adenomların %40'ını prolaktinomalar oluşturmaktadır. Yetişkin popülasyondaki prevalansı milyonda 100 olarak bildirilmekte olup, görülme sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Prolaktinomalar 20–50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu yaş sınırları arasındaki kadın:erkek oranı 10/1 olarak bildirilmektedir. Yaşamın 5. dekadından sonra kadın:erkek oranı eşitlenmekte olup pediatrik/adelosan dönemde nadir olarak saptanmaktadır. Pediatrik/adelosan dönemde intrakraniyal tümörlerin %2'sini hipofizer kitleler oluşturmakta iken pitüiter tümörler içinde prolaktinomaların oranı %40 olarak bildirilmektedir¹³. Klasik olarak prolaktinomalar adenom boyutu <1 cm ise mikroprolaktinoma, >1 cm ise makroprolaktinoma olarak adlandırılmaktadır⁴. Mikroprolaktinomalar makroprolaktinomalara göre daha fazla görülmekte ise de, erkek hastalarda daha sıklıkla makroprolaktinoma saptanmaktadır. Cinsiyetler arasındaki bu farkın kadın hastalarda amenore ve galaktore gibi prolaktin fazlalığına bağlı endokrin sonuçların daha erken dönemde fark edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Prolaktinoma erkeklerde libido azalması ve impotansa yol açabilmekte, sıklıkla bası semptomları oluşturduğunda tanı almaktadır¹⁴.

Genetik olarak prolaktinomalar MEN-1'in bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir ve sporadik olgulara göre tedaviyle prolaktin düzeylerinin normalizasyon olasılığı daha düşüktür. MEN-1 de prolaktinoma saptanma oranı %20 olup, bunların %84'ünün makroadenom olduğu bildirilmektedir. Otozomal dominant geçişli bir sendrom olan Carney kompleksinde de %75 oranında asemptomatik hiperprolaktinemi gözlenmektedir. Bunun yanı sıra MEN-1 ve Carney kompleksi dışı familial prolaktinomalar da bildirilmiştir^{15,16}.

3.3.2. Klinik Özellikler

Hiperprolaktinemi meme glandında süt üretimini uyarmakta ve pulsatil GnRH salınımını bozup FSH, LH sekresyonunu inhibe ederek, gonadal steroidogenezi bozmaktadır. Bunun sonucu olarak da her iki cinste primer veya sekonder hipogonadizm belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Prolaktinomalı premenapozal kadın hastalar genel olarak klasik galaktore-oligoamenore veya amenore yakınmalarıyla doktora başvurumaktadırlar. Prolaktinomalı erkek hastalarda ise değişen oranlarda libido kaybı, impotans, infertilite, kas atrofisi, vücut kıllarında azalma ve jinekomasti görülebilmekteyken doktora başvuru ve tanı alma sürecinde bası belirti ve bulguları ön planda yer almaktadır⁴. Galaktore erkeklerde nadir saptanan bir bulgu olup, bunun erkeklerde meme dokusunun öncesinde östrojen ve progesterona maruz kalmaması olduğu düşünülmektedir. Erektile disfonksiyonu olan hastaların %16'sında, oligospermisi olan hastaların ise %11'inde etiopatolojik faktörün hiperprolaktinemi olduğu saptanmıştır. Her iki cinste de hiperprolaktinemisinin

derecesi ile semptomların ağırlığı arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir³. Postmenapozal dönemdeki kadınlar da erkek hastalara benzer şekilde daha çok tümöre bağlı bası belirtileri nedeni ile doktora başvurumaktadırlar. Başağrısı, bitemporal hemianopsi ve santral skotom gibi nörolojik belirti ve bulgular makroprolaktinomalarda sık görülmektedir. Çift görme ve kafa çifti sinirlerinin paralizisi gibi atipik klinik semptomlar ise daha çok malign ve agresif tümörlerin seyri sırasında gözlenmektedir^{3,4}.

Prolaktinomalarda gözlenebilen ve tedavi kararlarını etkileyen bir diğer önemli durum ise osteopeni ve osteoporozdur. Prolaktinomalı hastalarda kemik turn-over belirteçlerindeki artışa tüm bölgelerde saptanan kemik mineral yoğunluğundaki azalma eşlik etmektedir. Kortikal kemiğe kıyasla trabeküler kemik bölgelerinin daha çok tutulduğu gözlenmiştir¹⁷.

Prolaktinomalı hastalarda görülebilen bir başka klinik belirti ise insülin direncidir. Prolaktinin glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan pek çok anahtar enzim üzerinde etkisi olduğu gösterilmiş olup, obez kadınlarda bromokriptin tedavisinin metabolik sendrom komponentleri üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir¹⁸.

3.3.3. Klinik Değerlendirme, Tanı ve Ayırıcı Tanı

Galaktore, oligoamenore ve amenore ile başvuran tüm kadınlar ile hipogonadizm bulguları, impotans veya infertilite ile başvuran tüm erkek hastalarda prolaktin ölçümü yapılmalıdır⁴. Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda tedavi kararı verilmeden önce etiyojik nedenler dikkatlice gözden geçirilmeli ve prolaktin ölçümünden kaynaklanacak hatalar bertaraf edilmelidir.

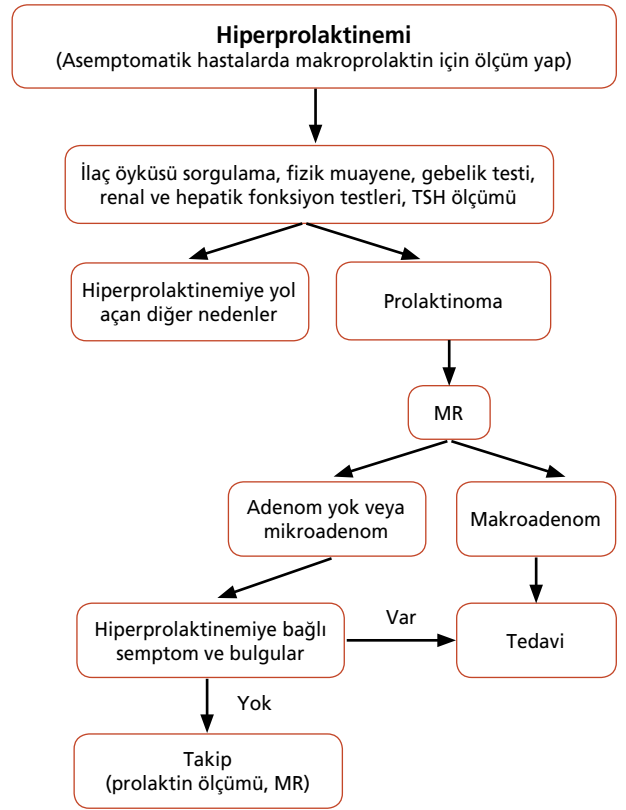
Son kılavuzlarda hiperprolaktinemi tanısı için günün herhangi bir saatinde kan örneği alınmasının yeterli olduğu belirtilmekle birlikte uyku, ağır egzersiz, yoğun duygusal veya fiziksel stres, meme stimülasyonu ve yüksek protein içerikli diyetin serum prolaktin düzeylerinde hafif bir artışa neden olabileceği bilinmektedir^{4,5}. Bu nedenle 21–40 ng/ml arasındaki hafif prolaktin artışlarında ileri araştırmaya gidilmeden önce örnek alınmasının tekrarlanması düşünülebilir. Kan alınması sırasında oluşan stres etkisinin bertaraf edilmesi açısından damar yolu açılarak 15–20 dakika aralıklarla 2–3 kez kan örneği alınması önerilmektedir⁴. Uyku ve besin alınması prolaktin düzeylerini etkileyebileceğinden uyku ve beslenmeden en az 1 saat sonra kan örneği alınması düşünülebilir. Hiperprolaktinemi tanısı için uyarı testleri önerilmez. Semptomu bulunmayan hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Makroprolaktinemi prolaktine karşı oluşmuş Ig G türü antikörlerle da ilişkili olabilir. İdiopatik hiperprolaktinemili hastaların %16'sında, ilaç bağımlı hiperprolaktinemilerin %4,8'inde, prolaktinomaların %2,7'sinde prolaktin otoantikörleri bulunduğu tespit edilmiştir. Prolaktine karşı oluşmuş antikor varlığı da yanlış

pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durumların gerçek hiperprolaktinemiden ayrımı yapılmalıdır¹⁹⁻²¹.

Prolaktin düzeyi ayırıcı tanıda yarar sağlamakla birlikte kesin tanı koydurmaz. Serum prolaktin düzeyleri 20–100 ng/ml arasında ise altta yatan etiyolojik neden hem prolaktin salgılayan mikroadenomlar hem de hiperprolaktinemi yapan diğer nedenler olabilir. İlaçlara bağlı oluşan hiperprolaktinemide nadiren 150 ng/ml'yi aşan serum prolaktin düzeyleri görülür^{4,7}. Ancak fenotiyazinler, risperidon ve metoklopramid gibi bazı ilaçlar 200 ng/ml'yi aşan prolaktin düzeylerine yol açabilir⁵. Prolaktinomalarda diskordans gösteren olgular bulunmakla birlikte sıklıkla adenom boyutu ile prolaktin düzeyi paralellik gösterir⁴. Mikroadenomlarda prolaktin düzeyi sıklıkla 150 ng/ml üzerinde iken makroadenomlarda ise sıklıkla prolaktin düzeyleri 250 ng/ml'yi aşmaktadır. Makroadenoma eşlik eden 20–200 ng/ml arasındaki serum prolaktin düzeyleri varlığında kanca etkisinin ekarte edilmesi açısından örneklerin sulandırılarak ölçümlerin tekrarlanması gerçek prolaktin düzeylerinin belirlenmesi için önemlidir. Kanca etkisi özellikle 5000 ng/ml'i aşan yüksek prolaktin düzeyleri bulunduğu gözlenmektedir^{3,6}. Büyük non-fonksiyone pitüiter tümörler, kraniyofarenjiyoma veya hipotalamusun granülatöz infiltrasyonları da stalk kompresyonu veya dopaminerjik nöronların harabiyetine bağlı olarak hiperprolaktinemiye neden olabilir. Pitüiter non-fonksiyone makroadenomların nadiren 94 ng/ml'yi aşan prolaktin yüksekliğine neden olduğu gösterilmiştir^{5,22}.

Prolaktin yüksekliği saptanan hastalar değerlendirilirken hiperprolaktinemi doğrulandıktan sonra yüksek prolaktin düzeylerine yol açabilecek nedenler açısından hastanın özgeçmişini sorgulanmalı, kadın hastalar gebelik açısından değerlendirilmeli ve ilaç kullanımı araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra baş ağrısı, görme problemleri gibi kompresyon belirtileri ile hipotiroidi, renal ve karaciğer yetmezliğine yol açabilecek hastalıklar açısından hasta sorgulanmalıdır. Fizik muayenede görme alanı değerlendirilmeli, hastada göğüs duvarı hasarı, hipotiroidi ve hipogonadizm bulguları araştırılmalıdır^{3,13}.

Hastanın ayrıntılı özgeçmişinin alınması ve fizik muayenesini takiben hipotiroidizm, hepatik ve renal yetmezlik açısından laboratuvar değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hiperprolaktinemisi olan tüm premenapozal kadınlara gebelik testi yapılması tavsiye edilmektedir¹³. Prolaktin düzeyi yüksek bulunan hastalarda hiperprolaktinemiye yol açan hipofiz dışı nedenlerin dışlanmasını takiben hipotalamohipofizer bölgenin radyolojik görüntülenmesine geçilmelidir. Sella bölgesinin görüntülenmesinde gadolinyumlu MR altın standart iken kontrendikasyon bulunması durumunda küçük adenomları görüntüleme daha az efektif olan bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Görüntülemenin normal olması bir mikroadenom varlığını tamamen dışlamaz. Bunun yanı sıra normal popülasyonun %10'unda hormon sekresyonu yapmayan mikroadenomlar görülebildiği unutulmamalıdır²³. Görüntüleme mikroadenom ya da makroadenom



Şekil 3.1. Prolaktinomali hastalarda tanı ve takip algoritması.

saptanması hipofizer bir kitlenin varlığını doğrulasa da bu her zaman prolaktinoma olmayabilir. Hipofiz sapında bası yapan herhangi bir kitle hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Bu nedenle karar verilemeyen durumlarda tedaviden tanıya gitmek amacıyla hastaya dopamin reseptör agonisti tedavisi başlanabilir. Prolaktin düzeylerinde normalleşme ile birlikte tümör boyutlarında küçülme elde edilmesi prolaktinomayı düşündürmektedir. Prolaktin düzeyleri normalleşmesine rağmen tümör boyutlarında küçülme olmaması prolaktinoma dışında bir adenomu, hem prolaktin düzeylerinde normalleşme olmaması hem de tümör boyutlarında küçülme elde edilememesi ise tedaviye dirençli bir prolaktinomayı düşündürmektedir⁴. Akromegalili hastaların %40'ında ve Cushing hastalığında hipofizer adenomun eş zamanlı prolaktin sekresyonu yapabildiği bilinmektedir. Eğer sellar bölgede bir lezyon saptanırsa diğer hipofiz hormonlarının hipersekresyonu ya da bası etkisine ikincil oluşabilecek hipofizer hormon eksiklikleri açısından hastalar değerlendirilmelidir⁴. Hiperprolaktinemiye yol açabilecek etiyolojik bir neden ya da hipotalamohipofizer bölgede herhangi bir lezyon bulunamaz ise bu durum idiyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılmaktadır³. Günümüzde idiyopatik hiperprolaktinemi ile patolojik hiperprolaktinemi ayırt etmeye yarayacak herhangi bir uyarıcı ya da baskılayıcı test bulunmamaktadır¹². Hiperprolaktinemili hastalarda kullanılabilecek tanı ve takip algoritması Şekil 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Prolaktinomalarda tedavi endikasyonları (Kaynak 14'den uyarlanmıştır.)

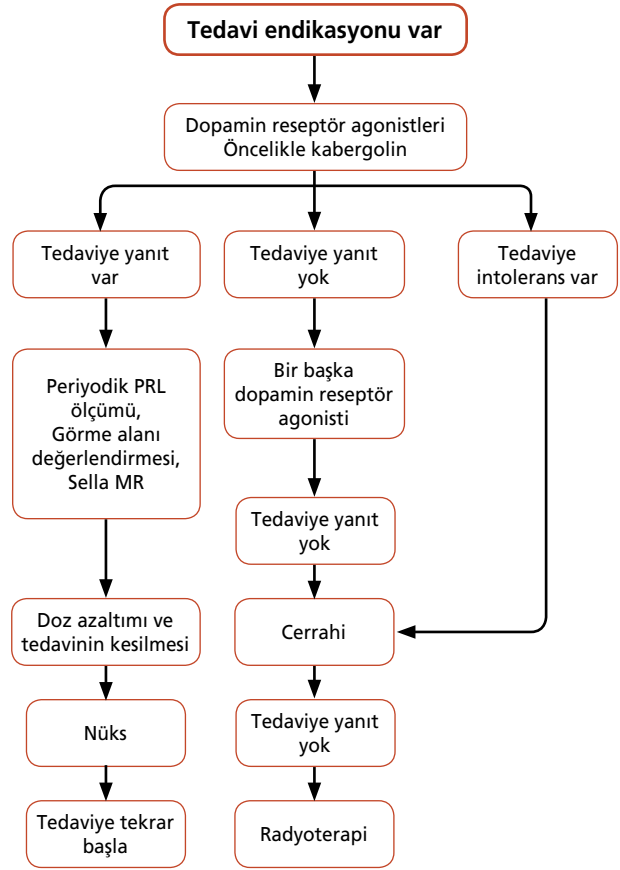
Kitle basısına bağlı oluşan etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Hipopituitarizm• Optik kiazma basısına bağlı görme defektlerinin bulunması• Kranial sinir defektlerinin bulunması• Şiddetli baş ağrısı• Rinore
Hiperprolaktinemiye bağlı oluşan etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Hipogonadizm• Menstrüel siklusun bozulması (amenore, oligoamenore)• Erektile disfonksiyon ve impotans• İnfertilite• Osteoporoz ve osteopeni
Rölatif endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Hirsutizm• Galaktore

3.3.4. Tedavi

Prolaktinoma tedavisindeki ana hedefler prolaktin hipersekresyonunun kontrol altına alınarak gonadal ve seksüel fonksiyonların düzeltilmesi ile birlikte tümör boyutlarının azaltılmasıdır^{3,5,13,24}. Prolaktinomalı hastalarda tedavi endikasyonları Tablo 3.2'de özetlenmiştir. Makroadenomu olan tüm hastaların tedavi edilmesi önerilmekte iken mikroprolaktinomalı hastalarda tedavi endikasyonları görme defekti gibi nörolojik problemlerin bulunması, infertilite, rahatsız edici galaktore, uzun süreli hipogonadizm, puberte gelişiminde anormallik ve şiddetlenmiş kemik kaybı olarak belirlenmiştir. Düzenli siklusları olup tolere edilebilir düzeyde galaktore olan premenapozal kadınların ve postmenapozal dönemde olup tolere edilebilir düzeyde galaktore olan mikroprolaktinomalı ya da idiyopatik hiperprolaktinemili kadınların tedavisiz izleme alınması uygun bulunmaktadır. Çocuk sahibi olmak isteyen premenapozal kadınların düzenli siklusları olsa bile tedavi edilmesi önerilmektedir^{4,5,13,24}. Uzun süreli takiplerde ilaçsız izleme alınan mikroprolaktinomaların %90'nının çapının değişmediği gözlenmiştir¹¹. Tümör boyutlarındaki büyümeye hemen hemen daima prolaktin düzeylerindeki artış eşlik etmekle birlikte, tümör büyümesine prolaktin artışının eşlik etmediği istisnai olgular da vardır. Bu nedenle bu hastaların periyodik takiplerinde prolaktin ölçümlerinin yeterli bulup, prolaktin düzeylerinde artış olduğunda MR görüntüleme yapılmasını önerenler olduğu gibi belli bir süre periyodik MR görüntüleme ile izlemine önerenler de bulunmaktadır^{4,24}. Günümüzde prolaktinoma tedavisindeki seçenekler: izlem, dopamin reseptör agonistleri ile medikal tedavi, cerrahi ve radyoterapi olarak özetlenebilir. Prolaktinomalarda tedavi algoritması Şekil 3.2'de özetlenmiştir.

3.3.5. Medikal Tedavi

Mikroprolaktinomalı ve bası bulguları olmayan makroprolaktinomalı tüm hastalarda ilk basamak tedavi olarak medikal tedavi önerilmektedir^{3,4,13,24}.



Şekil 3.2. Prolaktinomalarda tedavi algoritması.

Prolaktinomaların medikal tedavisinde dopamin reseptör agonistleri kullanılmakta olup en sık kullanılanlar bromokriptin ve kabergolindir. Daha nadir olarak ergot derivativesi olan pergolid ve ergot derivativesi olmayan kinagolid prolaktinoma tedavisinde kullanılmaktadır¹³. Prolaktin sekresyonunun kontrolü ve tümör küçültücü etkiler açısından daha efektif olduğundan ilk tercih olarak kabergolin önerilmektedir⁵.

Beş tip dopamin reseptörü bulunmakta olup (D₁₋₅), laktotrof ve tümör hücrelerinde prolaktin sekresyonunun inhibisyonundan asıl olarak D₂ reseptörleri sorumludur. Dopamin agonistleri hücre içi sekretuar prolaktin granüllerinin sayısını, çapını ve salınımını azaltmaktadır. Kronik dopamin agonisti tedavisinin tümör üzerine sitosidal etkisinin de bulunduğu gösterilmiştir²⁵.

3.3.6. Bromokriptin

Bromokriptin dopamin reseptör agonistlerinin kullanıma giren ilk üyesi olup 30 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır. Bromokriptin D₂ reseptörüne agonistik, D₁ reseptörüne antagonistik etki göstermektedir. Terapötik

doz aralığı 2,5–15 mg/gün olup ortalama kullanım dozu 7,5 mg/gün'dür. Ancak prolaktin sekresyonunun kontrolü için dirençli olgularda dozun 20–30 mg/gün'e kadar çıkılması gerekebilmektedir. Kısa yarı ömrü olması nedeni ile günlük total doz 2 veya 3'e bölünmüş olarak verilir²⁴.

Bromokriptin tedavisi ile mikroprolaktinomali hastaların %80–90'ında prolaktin düzeylerinin normale döndüğü, gonad fonksiyonlarında düzelme sağlandığı ve tümör boyutlarında küçülmeye neden olduğu gösterilmiş, makroprolaktinomali hastalarda ise bu oranın %70 olduğu bildirilmiştir¹³. Hastaların büyük bir kısmında ilacın başlanmasını takiben günler içinde baş ağrısında azalma ve görme alanında iyileşme gözlenmektedir. Prolaktin düzeylerinde düşme ile birlikte, henüz prolaktin düzeyleri normale inmeden, gonadal ve seksüel fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilmiştir²⁴. Bromokriptin tedavisinin ayrıca kemik mineral dansitesinde de iyileşme sağladığı belirtilmektedir²⁶. Yüzde 10–12 kadar hastanın yan etkiler nedeniyle bromokriptin tedavisini tolere edemediği gösterilmiştir. Bromokriptin kullanımı ile en sık yan etki %20–30 oranında görülebilen bulantı, kusma gibi gastrointestinal belirtilerdir. Yüzde 10 kadar hastada konstipasyon gelişebilir. Postüral hipotansiyon %25 hastada görülebilirken, baş dönmesi ve nadiren senkoba neden olabilir. Dozun düşük başlanarak kademeli olarak artırılması ve ilk dozun yatmadan önce az miktarda gıda ile birlikte verilmesi yan etki görülme sıklığını azaltmaktadır^{24,27}. En sık görülen nörolojik yan etkiler ise baş ağrısı ve uyuşukluktur. Yüksek dozlarda kullanıldığında anksiyete, depresyon, konfüzyon, hiperaktivite, insomnia, diskinezi, işitsel hallüsinasyonlar ve paronoyaya yol açabilir. Psikoz bulgularını şiddetlendirebileceğinden antipsikotiklere bağlı oluşan hiperprolaktinemiye dikkatli kullanılması önerilmektedir^{4,24,28}. Parkinson hastalığı nedeni ile yüksek doz bromokriptin tedavisi alanlarda reversibl plevra-pulmoner değişiklikler ve retperitoneal fibrozis bildirilmiş olmasına rağmen bu etkisinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir^{29,30}. Prolaktinoma için kullanılan dozlarda böyle bir etkisi olduğu gösterilememiştir³¹.

3.3.7. Kabergolin

Kabergolin selektif D₂ reseptör agonisti olup bromokriptine kıyasla daha uzun yarı ömrü vardır. Ortalama başlangıç dozu makroprolaktinomalar için 1 mg/hafta, mikroprolaktinomalar ve idiyopatik hiperprolaktinemi için 0,5 mg/hafta'dır. Kabergolin haftada 1 gün ya da toplam doz bölünerek haftada iki gün olarak verilebilir. Haftada bir ya da iki kez kullanılabilmesi hastaların tedaviye uyumunu da arttırmaktadır. Prolaktin düzeyleri normal sınırlara indirilene dek doz ayda bir artırılarak toplamda 3,5 mg/haftaya kadar çıkılabilir. Bunun üzerindeki dozların yararı gösterilememiştir^{3,13,24}. Medikal dirençli az sayıda olguda 11 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılmaktadır⁵.

Kabergolin tedavisinin mikroprolaktinomali hastaların ortalama %95'inde makroprolaktinomali hastaların ise %80'inde prolaktin düzeylerini normale döndürdüğü, gonad fonksiyonlarında düzelme sağladığı ve tümör boyutlarında küçülmeye neden olduğu gösterilmiştir¹³. Büyük karşılaştırmalı çalışmalarda kabergolinin bromokriptine göre hasta tolerabilitesi, prolaktin sekresyonunun düşürülmesi, gonad fonksiyonlarının düzeltilmesi ve tümör çapının azaltılması açısından daha efektif olduğu gösterilmiştir^{32,33}. Ek olarak daha önce bromokriptin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda da kabergolin tedavisi efektif bulunmuştur. Colao ve ark.'nın³⁴ çalışmasında kabergolin tedavisiyle hiç ilaç kullanmamış hastaların %87'sinde, daha önce diğer dopamin agonistleri ile tedavi edilmiş hastaların ise %60'ında tümör boyutlarında azalma olduğu gösterilmiştir.

Kabergolin tedavisi bromokriptine göre daha pahalı olmasına rağmen gastrointestinal yan etkileri ve postüral hipotansiyon daha az görülmektedir. Bugün için kabergolinin prolaktinomaların uzun dönem tedavisindeki en etkin ve en az yan etki profiline sahip ajan olduğu düşünülmektedir. Yan etki ve intolerans nedeniyle kabergolin tedavisinin kesildiği hasta oranı ortalama %3 olarak bildirilmektedir. Kabergolin aynı zamanda bir serotonin reseptör (5-hidroksitriptamin 2B) agonisti olup, valvuler fibroblast proliferasyonunu uyarmak yoluyla özellikle pulmoner ve triküspid kapaklarda valvulopatiye yol açabileceği düşünülmektedir. Günlük 4 mg gibi yüksek doz kabergolin tedavisi almakta olan Parkinson hastalarında valvuler yetmezlik bildirilmiş olup prolaktinoma tedavisi için kullanılan dozlarda valvulopatiye yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Kabergolinin kalp kapak hastalığına yol açabileceğine dair şüpheler bulunmakla birlikte bu etkisi randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanamamıştır^{13,24}. Yine de standart dışı yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda bu açıdan dikkatli olunması önerilmektedir⁵.

3.3.8. Diğer Dopamin Agonistleri

Kinagolid, ergo derivativesi olmayan, D₂ reseptörlerine spesifik, günde tek doz kullanılan bir dopamin agonisti olup ülkemizde bulunmamaktadır. Prolaktin düzeylerinin düşürülmesi ve tümör boyutlarının azaltılması açısından kabergoline benzer düzeyde bir etkinliği olduğu düşünülmektedir. Ancak ilacın kesilmesinden sonraki nüks oranları açısından kabergoline göre daha az deneyim vardır¹³. Pergolid bromokriptin kadar etkin bulunmasına rağmen kalp kapak hastalığına yol açması nedeni ile prolaktinoma tedavisinde artık kullanılmamaktadır³⁵.

Pek çok prolaktinomali hastada dopamin reseptör agonistleri ile medikal tedaviye iyi yanıt alınmaktadır. Ancak dopamin agonistleriyle komplet remisyona sağlanan hastalar olduğu kadar ilaca karşı total direnci olan hastalar da bulunmaktadır. Dopamin reseptör agonistlerine direnci tanımlama açısından

da literatürde bir uzlaşma bulunmamaktadır. Çalışmalarda prolaktin düzeylerinin normal sınırlara çekilememesi, prolaktin düzeyinin başlangıç düzeyinin %50 altına çekilememesi, tümör boyutlarında küçülme elde edilememesi gibi farklı direnç tanımlamaları kullanılmaktadır²⁴. Genellikle prolaktin düzeylerindeki düşmeye tümör boyutlarında küçülme eşlik etmesine rağmen bazı olgularda ilacın prolaktin düşürücü etkileriyle tümör boyutu üzerine olan etkileri konkordans göstermemektedir. Bu nedenle tedaviye direnç belirlenirken her iki durumun da göz önüne alınması önerilmektedir. "Endocrine Society"nin son kılavuzunda medikal tedaviye direnç maksimum tolere edilebilen dopamin agonist kullanımına rağmen prolaktin düzeylerinin normal aralığına indirilememesi ve başlangıç tümör kitlesinde %50'den fazla azalma elde edilememesi olarak tanımlanmıştır⁵. Prolaktin düzeyi normal sınırlar altına indirilemeyen hasta oranı bromokriptin alanlarda %25 ve kabergolin alanlarda ise %10-15 olarak bulunmuştur. Tümör boyutları ölçüt olarak alındığında ise medikal tedaviye direnç oranı bromokriptin alanlar için %33 ve kabergolin içinse %10-15 olarak bildirilmektedir³⁶. Dopamin agonist rezistansının mekanizması tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda rezistant prolaktinomalarda ekspresse edilen D2 reseptör sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda dopamin reseptör mutasyonu gösterilememiş olup, dopaminin reseptöre bağlanması normal bulunmuştur. D2 reseptör izoformları değişken olup, dopamin sinyalinin reseptör sonrası iletimindeki moleküler değişikliklerin dopamin rezistansında rol oynayabileceği düşünülmektedir⁵. Medikal tedaviye direnç saptandığı durumlarda bir başka dopamin reseptör agonistine geçilmesi ve kademeli olarak dozun tolere edilebilen en yüksek doza çıkılması önerilmektedir⁴. Buna rağmen başarı elde edilemediğinde cerrahi, radyoterapi ve deneysel tedaviler gündeme gelmektedir. Fertilite isteniyorsa klomifen, gonadotropinler ve GnRH kullanılabilir. Mikroadenomu bulunan ve fertilite istemeyenlerde östrojenler kullanılabilir. Pek çok hastada tümörde büyüme olmadığı sürece tümör boyutunda küçülme olmasa da dopamin agonisti tedavisine devam edilebilir. Medikal ve diğer ablatif tedavilere dirençli invaziv ve agresif tümörlerde temozolamid tedavisi yararlı olabilir³⁶.

3.3.9. Medikal Tedavi ile Takip ve Prognoz

Prolaktinomali hastalarda medikal tedaviye ne kadar süre devam edileceği, kontrollerin ne sıklıkla yapılacağı ve tedavinin ne zaman kesileceği de önemli noktalardır. Mikroprolaktinomali hastalarda primer tedavi hedefi gonadal fonksiyoların ve fertilitenin sağlanmasıdır⁵. Mikroprolaktinomali hastaların %90-95'inde tümör çapında değişme gözlenmez¹¹. Bu nedenle mikroprolaktinomali hastalarda tümör boyutlarında küçülme sağlanması öncelikli hedeflerden değildir. Buna rağmen mikroprolaktinomali pek çok hastada medikal tedavi ile tümör boyutlarında küçülme sağlandığı hatta tümörün tamamen yok olduğu da izlenmektedir^{13,24}. Prolaktinomali hastalarda tedavi başladıktan prolaktin düzeyleri normal

sınırlara indirilene kadar tedavinin 1. ayından başlayarak periyodik prolaktin ölçümü ve doz titrasyonu yapılması önerilmektedir. Mikroprolaktinomali hastalarda tedavinin 1. yılında MR kontrolü önerilmekte olup, tedavi altında prolaktin düzeylerinde artış olması durumunda hipofiz MR'ının tekrarlanması önerilmektedir. Mikroprolaktinomali hastalarda pek görülmemekle birlikte tedavi öncesi görme alan defekti mevcut ise hastaların görme alanı muayenesi ve MR takibinin daha sık aralıklarla yapılması gerekmektedir^{4,5}.

Makroprolaktinomali hastalarda medikal tedavi ile 1-2 hafta içinde tümör boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Tümör boyutundaki küçülmenin tamamlanması aylar ya da yıllar sürebilir. Makroprolaktinomali hastalarda tedavi başladıktan 2-3 ay ve takiben 1 yıl sonra MR görüntüleme yapılması önerilmektedir. Dopaminerjik ajan kullanırken prolaktin düzeylerinde artış olur veya galaktore, baş ağrısı ve görme alan defekti gibi yeni semptomlar gelişirse MR görüntüleme tekrarı önerilmektedir. Dopamin reseptör agonistleri kullanımı ile görme alanlı defektinde de düzelleme olduğu gösterilmiş olup, günümüzde tek başına görme alanı defekti bulunması cerrahi endikasyon olarak kabul edilmemektedir. Ancak görme alanı defekti bulunan makroprolaktinomali hastaların daha yakın takibi önerilmektedir^{4,5,13}. Medikal tedaviyle prolaktin düzeylerinin normal referans aralıklarının altına indirilmesinin tümör boyutlarında daha anlamlı düşüşe yol açtığı saptanmıştır. Prolaktin değerleri normal referans aralıkları arasında tutulan hastalarda fertilite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Tedaviye başlanılmasından sonra prolaktin düzeyi normal referans aralıklarına indirilinceye dek dozun kademeli olarak artırılması ve prolaktin normalizasyonu sağlandıktan sonra tedaviye en az iki yıl devam edilmesi önerilmektedir. Medikal tedavi iki yılını doldurmuşsa ve MR görüntülemeye tümör kaybolduysa ilaç dozu kademeli olarak azaltılıp kesilebilir. Mikroprolaktinomali kadınlarda menopoza sonrasında gonadotropin fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle tedavinin kesilmesi düşünülebilir⁵.

Bromokriptin tedavisinin kesilmesi sonrası nüks oranları %66-80 gibi yüksek oranlarda bildirilmekteyken buna rağmen tümör boyutlarındaki artış %10'larda kalmaktadır^{37,38}. Bazı erken dönem çalışmalarda kabergolin tedavisinin kesilmesini takiben bromokriptine benzer yüksek nüks oranları bildirilmiş olmasına rağmen Colao ve ark.'nın çalışmasında 5 yıllık takipte mikroprolaktinomalar ve makroprolaktinomalar için nüks oranları sırasıyla %32,6 ve %43,3 olarak saptanmıştır³⁹. İlaç kesilmesini takiben rekkürens riski toplamda %26-69 olarak bildirilmektedir. Nüks riski başlangıçtaki tümör boyutu ve prolaktin yüksekliğinin derecesi ile ilişkili bulunmuştur⁵. Kontrol sella MR görüntülemeye tümörü tamamen kaybolan prolaktinomali hastalarda nüks oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır²⁴.

Hastalık rekürrensi en fazla ilaç kesilmesini takip eden bir yıl içinde gözlenmektedir. Bu nedenle dopamin agonistinin

kesilmesini takiben ilk yıl üç ayda bir, takiben yıllık prolaktin ölçümü önerilmektedir. Prolaktin düzeyleri normal referans aralığının üzerine çıktığında yeniden MR görüntüleme yapılmalıdır⁵.

3.3.10. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi 1980'lerin ortasına dek prolaktinomaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktayken bromokriptin tedavisinin prolaktin düzeylerini efektif olarak kontrol etmesinin yanı sıra tümör boyutlarında da küçülmeye neden olduğunun gösterilmesini takiben cerrahi endikasyonlar değişmiştir. Günümüzde prolaktinomalar için kabul edilen cerrahi endikasyonları:

- 1) Ani görme kaybı, bilinç değişikliği, vasküler kollaps ve ciddi baş ağrısının eşlik ettiği hipofizer apopleksi
- 2) Yüksek doz dopamin reseptör agonisti kullanımına rağmen hiperprolaktineminin kontrol edilememesi ya da prolaktin düzeyleri normal sınırlara indirilmesine rağmen tümör boyutlarında artışın devam etmesi
- 3) Prolaktinomalı gebelerde dopamin reseptör agonisti kullanımına rağmen nörolojik defisit ve görme kaybına yol açan tümör büyümesidir.

Genellikle dopamin reseptör agonisti kullanımına cevap vermediğinden dolayı nörolojik semptomlara yol açan kistik prolaktinomalarda da cerrahi gerekebilir. Bu olguların bir kısmında dopamin reseptör agonisti tedavisine yanıt alınabileceğinden cerrahi tedavi kararı vermeden önce medikal tedavinin denenmesi önerilmektedir. Hastanın dopamin reseptör agonistlerine karşı intoleransının olması ve hastanın uzun süreli medikal tedavi yerine cerrahi tedaviyi istemesi de diğer cerrahi endikasyonlar olarak kabul edilebilir^{3,4,5,13,24}.

Transsfenoidal yaklaşım mikroprolaktinomalar ve pek çok makroprolaktinoma için tercih edilen cerrahi yöntemdir. Suprasellar, parasellar büyüme gösteren veya frontal ve temporal lob invazyonu olan büyük tümörlerde kraniyotomi gerekebilmektedir⁴⁰. Son yıllarda hipofiz tümörlerinin cerrahisinde endoskopik yöntemler de kullanılmaktadır. Endonasal endoskopik mikrocerrahinin en büyük avantajlarından birisi panoramik görüş alanı sağlamasıdır. Bunun yanı sıra submukozal transseptal disseksiyon yapılmaması nedeni ile nazoseptal perforasyonun olmaması, nazal tampon ihtiyacının ortadan kalkmasına bağlı olarak hasta konforunun artması, operasyon ve hastanede kalış süresinin azaltılması, yöntemin diğer önemli avantajlarıdır⁴¹.

Cerrahi başarıda cerrahi tecrübenin, tümör boyutunun ve serum prolaktin düzeyinin önemli faktörler olduğu düşünülmektedir. Özellikle prolaktin düzeyi 200 ng/ml'den düşük olanlarda tümörün mikroadenom ya da makroadenom olmasından bağımsız olarak kür şansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir^{42,43}. Değişen serilerde

farklı oranlar bildirilmekteyse de Gillam ve ark.'nın²⁴ 50 yayımlanmış serinin analizini yaptıkları derlemelerinde mikroprolaktinomalar için cerrahi kür oranı ortalama %74,7, makroadenomalar içinse %33,9 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada cerrahi sonrası nüks oranları mikroprolaktinomalar ve makroprolaktinomalar için sırasıyla %18,2 ve %22,8 olarak verilmektedir. Dev prolaktinoması ve kavernöz sinus infiltrasyonu olanlarda cerrahi kür şansı düşük olup, bu tip olgularda tümör boyutlarının küçültülmesi daha sonra uygulanacak medikal tedaviye yanıt oranlarını iyileştirmektedir. Başarısız cerrahi ya da radyoterapi sonrası ikinci operasyon için başarı oranı ise %50'nin altındadır⁴⁴.

Mikroprolaktinomalarda transsfenoidal cerrahiye bağlı komplikasyonlar nadir olup mortalite oranı %0,6, görme kaybı, stroke, menenjit, abse, okulomotor sinir felci gibi komplikasyonların toplam oranı ise %3,4 olarak bildirilmektedir. Aynı oranlar makroprolaktinomalar için sırasıyla %0,9 ve %6,5 olarak bildirilmektedir^{45,46}. Geçici diabetes insipidus gerek mikro gerek makroprolaktinomalar için oldukça sık olup kalıcı diabetes insipidus oranı %1 olarak bildirilmektedir⁴⁶. Hipopituitarizm özellikle makroprolaktinoması olan hastalarda sık görülen bir bulgu olup operasyon sonrası hipofizer fonksiyonlarda kötüleşme veya iyileşme gözlenebilmektedir⁴⁷. Beklenildiği gibi transsfenoidal cerrahiye göre kraniyotomi sonrası komplikasyon oranları daha yüksektir²⁴.

3.3.11. Radyoterapi

Radyoterapi (RT) dopamin reseptör agonistlerine dirençli olup, cerrahi ile sonuç alınamayan, büyümeye devam eden tümörlerde ve/veya malign prolaktinomalarda endike olarak kabul edilmektedir^{4,5}. Günümüzde fraksiyone konvansiyonel RT dışında fraksiyone stereotaktik konformal RT (SCRT) ile gamma-knife (GK) ve linear akselator (LINAC) gibi yüksek tek doz RT uygulamaları da prolaktinoma tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanılacak RT tekniği belirlenirken hasta özellikleri dikkate alınmalıdır. Yüksek tek doz tedaviler hücre ölümü üzerine daha etkin olmalarına rağmen, fraksiyone RT'e göre normal dokulara daha toksiktir. Yöntem ilk uygulanmaya başladığında optik sinire yakın büyük tümörlü hastalarda, kullanılan dozla korele olarak, optik nöropati görülme sıklığı yüksek bulunmuştur⁴⁸⁻⁵⁰. Bu nedenle optik kiazmaya 5 mm'den yakın olan, suprasellar büyüme gösteren ve 3 cm'den büyük tümörü olup yüksek doz RT gerektiren hastalar için yüksek tek doz tedaviler uygun değildir. Ancak kavernöz sinus içinde yer alan kraniyal sinirler RT'e dirençli olmaları nedeniyle kavernöz sinus infiltrasyonu yüksek tek doz tedaviler için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir²⁴.

Cerrahi ya da medikal tedavi sonrası ya da tek başına konvansiyonel RT ile kür oranı %34 olarak bildirilmekte olup RT'nin etkinliğinin ortaya çıkması zaman almaktadır⁵¹. Konvansiyonel RT sonrası uzun dönemde görülen en sık ve ciddi komplikasyon 10-20 yıl içinde %50 oranında gözlenen

hipopituitarizmdir⁵². Optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, inme riskinde artış ve sekonder beyin tümörü gelişimi RT sonrası dönemde görülebilen daha nadir komplikasyonlardır²⁴. Yüksek tek doz RT alan hastalarda ise 2–8 yıl içinde dopamin agonisti kullanımına gerek kalmayan komplet endokrin kontrol oranı %11–80 oranında değişmekte olup, ortalama %20–30'dur. Komplet endokrin kontrol sağlanamayan pek çok hastada ise prolaktin seviyesinde düşme olduğu gözlenmiştir. Kullanılan farklı remisyon tanımlamaları nedeniyle gerçek kür oranlarını belirlemek zor olup, hafif prolaktin yükseklikleri rezidü tümör olmaksızın stalk yaralanmasına da bağlı olabilmektedir. Tümör boyutunun kontrolü %100'e yakın olmakla birlikte, tümör küçülmesi sadece %20–50 hastada gözlenmektedir⁵³. Stereotaktik yüksek tek doz RT ile de %28–42 gibi değişen oranlarda hipopituitarizm bildirilmektedir. Tekniğin ilerlemesi ve doz optimizasyonunu takiben günümüzde optik sinir hasarı %1 civarına inmiş olup, diğer kraniyal sinir hasarları ise nadir görülmektedir^{53,54}.

3.3.12. Malign Prolaktinomalarda Tedavi

Malign prolaktinomalar merkezi sinir sistemi dışı metastaz yapmış tümörler olarak tanımlanmakta olup nadir olarak görülmektedirler. Başlangıçta malign prolaktinomaları invaziv makroprolaktinomalarından ayırmak güçtür. Histolojik olarak karsinom ve adenom arasında ayırım yapılabilmesi mümkün değildir. Ayırıcı tanıda histolojik inceleme çok yardımcı olmamaktadır. Kullanılabilecek güvenilir patolojik bir belirteç bulunmamaktadır. Genellikle prolaktinomaların malign olduğu uzak metastaz yaptıktan sonra anlaşılmaktadır. Malign prolaktinomalar tipik olarak cerrahi ve RT'den yıllar sonra gelişen metastazlar ile tanı almaktadır. Uzak metastaz saptandıktan sonra çoğunlukla hızlı ve fatal seyretmektedirler⁵⁵. Literatürde tanımlanmış çok fazla olgu bulunmamaktadır. Tedavide dopamin agonistlerinden çok cerrahi ve RT önerilmektedir⁴. Değişik kemoterapötik ajanlar denenmişse de temozolomide dışında kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir^{5,24,56}.

3.3.13. Gebelik ve Prolaktinoma

Gebelik sırasında artan östrojen düzeyleri tümör boyutlarında artışa neden olabileceğinden prolaktinomalı hastaların gebelik boyunca yakın takibi gerekmektedir⁵. Bu dönemde fizyolojik olarak da prolaktin düzeylerinde artış gözlenebileceğinden prolaktin ölçümleri tümör büyümesi açısından yol gösterici olmamaktadır⁵⁷. Bu nedenle hastaların gebelik süresince tümör büyümesi açısından anlamlı olabilecek baş ağrısı ve görme defektleri gibi semptomlar açısından klinik olarak yakın takibi önerilmektedir⁵. Gebelik sırasında tümör boyutlarına artış mikroprolaktinomalı ve makroprolaktinomalı hastalar için sırasıyla %2,6 ve %31 olarak bildirilmektedir⁵⁸. Bu nedenle özellikle makroprolaktinomalı hastalarda medikal tedavi sonrası prolaktin düzeyleri normal sınırlara indirilip, tümör boyutlarında küçülme elde edilene kadar gebeliğin önlenmesi için mekanik kontrasepsiyon

uygulanmalıdır⁷. Gebelik isteği ve makroprolaktinoması olup dopamin agonist tedavisi ile tümör küçülmesi sağlanamayan veya kabergolin ve bromokriptin tedavisini tolere edemeyen hastalar cerrahinin potansiyel yarar ve zararları açısından bilgilendirilmelidir⁵. Dopamin reseptör agonistlerinin plental bariyeri geçebildiği bilinmektedir. Bugüne kadar elde edilen deneyimler bromokriptin tedavisinin düşük ve konjenital malformasyon görülme sıklığında artışa yol açmadığı yönündedir^{58,59}. Gebelikte kabergolin kullanımı açısından bromokriptin kadar çok deneyim olmamasına rağmen, veriler kabergolin tedavisinin de gebelikte güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir^{60,61}. Kinogolid ile ilgili deneyimler sınırlı olması nedeniyle gebelikte kullanımı önerilmemektedir⁶². Buna rağmen mümkünse gebelikte organogenezin tamamlandığı ilk 12 hafta dopamin agonisti kullanımından kaçınılmalıdır^{3,4,24}. Mikroprolaktinomalı hastalarda tümör büyüme riski düşük olduğundan¹¹ gebelik saptandığında dopamin agonistleri güvenle kesilerek hasta tümör boyutlarında artış düşündürecek semptomlar açısından yakın takibe alınabilir. Makroprolaktinomalı hastalarda ise hastanın klinik durumuna bağlı olarak dopamin reseptör agonisti kesilebilir veya gebelik süresince devam edilebilir. Dopamin reseptör agonisti tedavisi altında iken gebe kalan, öncesinde cerrahi ve radyoterapi almamış makroadenomalı hastalarda özellikle tümör invaziv ve/veya optik kiazmaya yakın yerleşimli ise medikal tedavinin kesilmemesi uygun olabilir⁵. Gebelik sırasında bası bulguları ortaya çıkarsa gadolinyumsuz MR görüntüleme yapılmalı, tümör boyutlarında artış saptanırsa vakit kaybetmeksizin dopamin reseptör agonisti başlanmalıdır. İlk basamak tedavide bromokriptin önerilmekte olup, hasta tolere edemezse kabergolin tedavisine geçilebilir⁵. Dopamin reseptör agonisti kullanımına yanıt alınmaz ve görme kaybı gibi ciddi nörolojik defisit gelişirse transsfenoidal cerrahi düşünülebilir^{3,4,5,13,24}.

KAYNAKLAR

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al, PRL structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523–631, 2000.
2. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, et al, Human prolactin:24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205–7, 1972.
3. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A, Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:67–99, 2008.
4. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*65:265–73, 2006.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):273–88, 2011.
6. Barkan AL, Chandler WF, Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum PRL. the pitfall of the "high-dose hook effect": a case report. *Neurosurgery* 42:913–5, 1998.
7. Molitch ME, Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 80:1050–7, 2005.
8. Grubb MR, Chakeres D, Malarkey WB, Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am J Med* 83(4):765–9, 1987.
9. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al, Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5471–7, 2005.
10. Giustina A, Gola M, Doga M, et al, Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4567–75, 2001.

11. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al, The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 68:412–8, 1989.
12. Sluijmer AV, Lappohn RE, Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 58:72–7, 1992.
13. Colao A, Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:575–96, 2009.
14. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al, Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 148:325–331, 2003.
15. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al, Pituitary disease in MEN type 1(MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:457–65, 2002.
16. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA, Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4041–6, 2001.
17. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, et al, Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1021–6, 1987.
18. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, et al, Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:1038–43, 2006.
19. Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, et al, Technology insight: measuring PRL in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:279–89, 2007.
20. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ, The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3927–32, 2005.
21. Quinn AM, Rubinas TC, Garbincius CJ, et al, Determination of ultrafilterable PRL: elimination of macroprolactin interference with a monomeric PRL-selective sample pretreatment. *Arch Pathol Lab Med* 130:1807–12, 2006.
22. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, 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)*65(4):524–9, 2006.
23. Naidich MJ, Russell EJ, Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:45–79, 1999.
24. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al, Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27:485–534, 2006.
25. Gen M, Uozumi T, Ohta M, et al, Necrotic changes in prolactinoma after long term administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 59:463–70, 1984.
26. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al, Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 83:807–13, 1998.
27. Kissner DG, Jarrett JC, Side effects of bromocriptine. *N Engl J Med* 302:749–50, 1980.
28. Pearson KC, Mental disorders from low-dose bromocriptine. *N Engl J Med* 305:173, 1981.
29. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al, Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39–46, 2007.
30. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al, Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29–38, 2007.
31. Webster J, A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14:228–38, 1996.
32. Verhelst J, Abs R, Maiter, D, et al, Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:2518–2522, 1999.
33. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al, A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. *New England Journal of Medicine* 331, 904–909, 1994.
34. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al, Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2247–2252, 2000.
35. Lamberts SW, Quik RF, A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 72:635–41, 1991.
36. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol* 117(3):421–8, 2014.
37. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, et al, Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3578–82, 2002.
38. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al, Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*63:26–31, 2005.
39. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al, Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349:2023–33, 2003.
40. Jane JAB, Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 14:264–270, 2004.
41. Jho HD, Alfieri A, Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: various surgical techniques and recommended steps for procedural transition. *Br J Neurosurg* 14:432–440, 2000.
42. Charpentier G, de Plunkett T, Jedynak P, et al, Surgical treatment of prolactinomas. Short- and long-term results, prognostic factors. *Horm Res* 22:222–7, 1985.
43. Fahlsusch R, Buchfelder M, Present status of neurosurgery in the treatment of prolactinomas. *Neurosurg Rev* 8:195–205, 1985.
44. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, et al, Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1711–1719, 1996.
45. Barker 2nd FG, Klibanski A, Swearingen B, Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4709–4719, 2003.
46. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA, Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 18:507–512, 2004.
47. Nelson Jr AT, Tucker Jr HS, Becker DP, Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 61:577–580, 1984.
48. Rocher FP, Sentenac I, Berger C, et al, Stereotactic radiosurgery: the Lyon experience. *Acta Neurochir Suppl* 63:109–114, 1995.
49. Leber KA, Bergloff J, Pendl G, Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 88:43–50, 1998.
50. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al, Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:215–221, 1993.
51. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, et al, Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinoma: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*34:399–406, 1991.
52. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al, Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 81:457–462, 1986.
53. Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N, Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int* 3(Suppl 2):79–89, 2012.
54. Sheehan JP, Niranjana A, Sheehan JM, et al, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 102:678–691, 2005.
55. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, et al, Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3089–3099, 2005.
56. Lim S, Shahinian H, Maya MM, et al, Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 7:518–520, 2006.
57. Ferriani RA, Silva-de-Sa MF, de-Lima-Filho EC, A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estril during normal pregnancy. *Braz J Med Biol Res* 19:183–188, 1986.
58. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35(1):99–116, 2006.
59. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al, Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 22:239–246, 1985.
60. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, et al, Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 10:333–7, 1996.
61. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al, Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 16:791–3, 2002.
62. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, et al, Prolactinoma resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 135:413–20, 1996.

**ACTH FAZLALIĞI VE ACTH SEKRETE EDEN ADENOMALAR
(CUSHING HASTALIĞI) *Bakınız sayfa 209 Glukokortikoid fazlalığı (Cushing Sendromu)*****Prof. Dr. Tomris ERBAŞ***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, Ankara***ÖZET**

Harvey Cushing, ilk defa 1922 yılında hipofiz bezinde küçük bazofil adenomaların neden olduğu bir klinik tablo tanımlamıştır. Bu tanımlamadan yıllar sonra bu adenomaların hiperfonksiyone oldukları ve ACTH sekresyonu yaptıkları gösterilerek bu klinik tablonun ACTH sekresyon fazlalığı sonucu olduğu bildirilmiş ve Cushing Hastalığı ismi verilmiştir. ACTH sekresyonu yapan adenomların çoğu mikroadenom olup çoğunun çapı 5 mm'nin altındadır. Bu tümörler nadiren invazyon gösterebilmekte ve çok nadiren malign olabilmektedirler. Cushing Hastalığı pitüiter bezin primer hastalığı olup diğer endokrinolojik bozuklukların ACTH'nın fazla sekresyonuna bağlı olarak sekonder geliştikleri kabul edilmektedir. Cushing hastalığı aşırı ACTH uyarısı sonucu adrenal bezlerde kortizol ve androjen hormonların aşırı sekresyonu sonucu oluşan klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Cushing Hastalığı, ACTH, kortizol

CUSHING HASTALIĞI

Cushing Hastalığı ve Cushing sendromu ile ilgili detaylı bilgi için Cushing sendromu bölümünde sayfa 209'a bakınız.

GONADOTROPİN FAZLALIĞI VE FSH/ LH (GONADOTROPİN) SEKRETE EDEN ADENOMALAR

Doç. Dr. Oğuz Kaan ÜNAL¹, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Emekli Öğretim Üyesi

ÖZET

Gonadotropin salgılayan adenomlar, hipofiz adenomlarının en sık rastlanılan tipi olmasına rağmen klinikleri oldukça silitir. Bu yüzden erken dönemde tanınmaları oldukça zor olmakta ve buna bağlı olarak da tanındıklarında oldukça büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Temel tedavi seçenekleri cerrahi olmakla beraber, cerrahi kür sağlanamayan hastalarda radyoterapi önemli bir tedavi alternatifidir.

Anahtar kelimeler: non-fonksiyone, hipofiz, makroadenom, intakt FSH, intakt LH, FSH-β, LH-, α-subünit, bazal, TRH stimülasyonu.

5.1. TANIMLAMA

Gonadotropin salgılayan adenomlar (GnSA), gonadotrop hücrelerden köken alırlar. Gonadotropin fazlalığı ile birlikte seyreden hipofiz adenomları ilk kez 1970'li yıllarda rapor edilmiş, daha sonraki yıllarda ise subünitlerin salgılandığı adenomlar bildirilmeye başlanmıştır. Geçen süre ile birlikte ne intakt hormon, ne de subünit salgılamayan, klinik olarak non-fonksiyone olan adenomların önemli bir kısmının da aslında gonadotrop hücre kökenli olduğu anlaşılmıştır¹.

5.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tahmin edilen prevalansları 22/100,000 kişidir. Muhtemelen bu rakam gerçek prevalansın daha altındadır çünkü klinik olarak sessiz olan bu adenomların bir kısmı ömür boyu tanısız kalmaktadır. En sık 50 yaş erkeklerde görülürler. Aynı yaş grubu kadınlarda görülme sıklıkları daha azdır. Bu durum menapozal olan ve gonadotropin yüksekliğinin zaten beklendiği bu popülasyonda tanınmalarının daha zor olmaları ilgili olabilir. Makroadenomların %40–50'sini, non-fonksiyone adenomların ise neredeyse %80'ini oluşturur².

5.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Diğer hipofizer adenomlarda olduğu gibi, GnSA'larda da temel patogenetik mekanizma somatik mutasyon sonucu tek bir progenitor hücrenin tekrar tekrar bölünerek gerçek tümöral hücre toplulukları oluşturmasıdır³. Yani temelde bir monoklonalite mevcuttur. Fakat bu mutasyonlara neyin neden olduğu ya da hangi mutasyonların buna neden olduğu halen bilinmemektedir.

5.4. PATOFİZYOLOJİ

GnSA'larda farklı sekreter özellikler mevcuttur. Bunlardan birincisi, diğer makroadenomlara kıyasla sekresyon kapasitesinin düşük olmasıdır. Örneğin, yaklaşık 2 cm çapındaki bir prolaktinoma, prolaktin serum düzeylerini 100–1000 kat arttırabilirken, GnSA'larda bu artış 10 katı pek geçmez¹. İkincisi, adenomatöz hücrelerden salgılanan intakt FSH/LH ve subünit oranları, her biri için farklılık gösterir. Sekresyon paterninin benzerlik göstermemesi, tümör davranışının ve klinik tablonun önceden kestirilememesine yol açar. Bu durum in vivo, in vitro, bazal ve stimüle edilmiş hormon ve subünitler olmak üzere her şart altında geçerlidir.

TRH stimülasyonuna intakt gonadotropin ve/veya subünitlerinin salgısında artış şeklinde yanıt verir. En sık artış LH-β subünitinde olur⁴. Normal insanların TRH stimülasyonuna aynı şekilde yanıt vermediği bilindiğinden, bu artmış yanıtın adenomatöz hücreler sorumludur. GnSA'lı hastaların GnRH stimülasyonuna yanıtları değişkendir⁵.

5.5. PATOLOJİ

Geniş bir GnSA serisinde, adenom boyutlarının tanı anında ortalama olarak 2,5±0,7 cm olduğu tespit edilmiştir⁶. Karsinomları oldukça seyrek ve uzak metastazlar, özellikle de intrakraniyal metastazlar ile tanınırlar⁷. Işık ya da elektron mikroskopisinde, diğer hücre kaynaklı adenomlardan kesin ayrımlarının yapılması mümkün değildir. Işık mikroskopisinde normal hipofiz dokusundan farklı bir hücre dizilimi ve yapısı gösterirler⁸. Bir adenom içindeki hücre büyüklükleri birbirine çok benzemekle birlikte, adenomlar arasında önemli farklılıklar olabilir. Genel olarak GnSA'ların boyanma paternleri diğer hipofizer adenomlara göre zayıftır.

5.6. KLİNİK DEĞERLENDİRME

GnSA tanısı konması, iki açıdan klinik öneme sahiptir. Bunlardan birincisi GnSA'ların her şeyden önce hipofizer lezyonlar olmasıdır. Hipofizer bir lezyonda büyüklüğün önemi olmaksızın transsfenoidal girişim planlanabilirken (infradural olduğu için), parasellar bir lezyonda transkranial girişim daha uygundur (supradural yayılım olabilir). İkinci olarak, eğer cerrahi öncesi FSH benzeri bir tümör belirteci varsa bu hem tümör davranışını belirlemede, hem de tedaviye cevabı izlemekte yararlı olacaktır. Çünkü, FSH düzeylerindeki azalma ile kitle boyutlarındaki küçülmenin korele olduğu bilinmektedir⁹.

Diğer klinik olarak non-fonksiyone adenomlarda olduğu gibi maalesef GnSA'larda ancak büyük boyutlara ulaşmış nörolojik bulgu verdiklerinde klinik olarak tanınabilmektedirler. Tümörün parasellar ekstansiyonu sonucu oluşan optik kiazmaya bası ve görme kaybı, hastaları doktora başvurmalarında en sık nedeni oluşturmaktadır ve hastaların yaklaşık %60'ında tespit edilmektedir. Görme kaybı çok yavaş geliştiğinden dolayı hastalar bunu aylarca, hatta yıllarca fark etmeyebilirler. En sık görme bozukluğu görme alanında, tipik olarak ta temporal bölgelerde kayıptır. İkinci en sık bulgu baş ağrısıdır ve hastaların %30–40'ında bulunmaktadır. Sellar ekspansiyona bağlı olduğu düşünülen baş ağrısının belirgin bir karakteristiği olmamakla birlikte genellikle diffüz karakterdedir. Diğer nörolojik bulgular sırasıyla diplopi (okülomotor sinir basısı), rinore ve pitüiter apopleksidir. Pitüiter apopleksi seyrek ama önemli ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Basitçe makroadenom içine ani bir kanama olarak tanımlanabilir. Ani ve şiddetli bir baş

ağrısına görme kaybı eklenmiştir. Spontan olabileceği gibi gebelik, cerrahi ve anti-koagülan kullanımı sırasında ve daha seyrek olarak TRH ve GnRH stimülasyon testleri sırasında oluşabildiği bildirilmiştir. Herhangi bir nedenle olan kafa travması sonucu görüntülenen kraniyumda insidental olarak kitlenin tespiti de diğer bir prezentasyon şeklidir².

Hormon hipersekresyonuna bağlı klinik sendromlar çok daha seyrek olarak görülmektedir. Bu sendromlar içinde en sık olanı ovarian hiperstimülasyon sendromudur. Bu sendromdaki temel patofizyolojik mekanizma sürekli ve yüksek miktarlarda salgılanan FSH hormonudur¹⁰. Premenapozal kadınlarda oligo-amenore ile kendini belli eder. Yapılan pelvik ultrasonografide overlerde büyük kistler ve endometrial kalınlaşma tespit edilir. Serum östrojen düzeyleri oldukça yüksektir (500–2000 pg/ml). Nadir olarak prepubertal çağıdaki erkek çocuklarında puberte prekoks ile karşımıza çıkabilmektedir¹¹.

Hasta nörolojik bulgu ile veya insidental olarak presente olduğunda bile eğer dikkatli sorgulanacak olursa hipopitüitarizm bulguları olduğu fark edilebilir. Hormon eksikliğine bağlı semptomlar genellikle nonspesifiktir (yorgunluk, güçsüzlük, letarji vb.) ve genellikle klinik olarak başvuru gerekçesi oluşturmaz. İlginç olarak en sık karşılaşılan klinik hormon eksikliği LH ve bununla ilişkili olarak düşük total testosteron, libido azlığı ve erektil disfonksiyondur. Biyokimyasal olarak en sık eksiklik ise büyüme hormon eksikliğidir.

5.7. KLİNİK YAKLAŞIM

Eğer bir hasta sellar kitleye ait klinik semptom ve bulgularla başvurmuşsa ya da farklı bir nedenle çekilen MRI görüntüleme kitle tespit edilmişse;

- Öncelikle ayrıntılı hikâye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Bu aşamada sellar kitleye ait baş semptomlarına (görme bozuklukları, nörolojik semptomlar ve hipopitüitarizm) odaklanılmalıdır.
- Eğer öncesinde yapılmadıysa sellar kitle şüphesinin MRI görüntüleme ile doğrulanması gerekmektedir.
- Görme alanı ve görme keskinliği değerlendirilmelidir.
- Diğer hipofiz adenomlarına ait hormon hipersekresyonu açısından (PRL, GH, ACTH) biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır.
- Artmış gonadotropin ve subunit sekresyonu açısından değerlendirilmelidir.
- Ayrıca bası ilişkili olarak hipopitüitarizm açısından değerlendirilmelidir.

The Endocrine Society >1 cm boyutlu hipofiz insidentalomalarında MRI, görme alanı ve hormon hiper/hiposekresyonu açısından biyokimyasal değerlendirme önermektedir.

Tablo 5.1. Gonadotropinomaların Tanısında Hormonal Kriterler (aşağıdakilerden biri ya da kombinasyon halinde)*

	Erkek	Kadın
Supranormal bazal serum konsantrasyonları	FSH** Alfa, LH-Beta, ya da FSH-Beta subunit LH ve testosteron	FSH (fakat LH değil) İntakt FSH ve LH'ya oranla herhangi bir subunit
TRH'ya supranormal cevap	FSH LH LH-Beta (en sık)	FSH LH LH-Beta (en sık)

FSH:Folikül stimulan hormon, LH:Luteinizan hormon, TRH:Tirotropin salgılatıcı hormon

*Hastanın sellar kitlesi olduğu varsayılmıştır

**Hastanın primer hipogonadizmi olmadığı varsayılmıştır

5.8. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER VE DİNAMİK TESTLER

GnSA'lar non-fonksiyone ve diğer hormon hipersekresyonu yapan adenomlardan ayırt edilmelidir. Bunun için daha önce belirtildiği gibi bazal ya da uyarılmış hormon profiline bakılması gerekebilir.

Hipofizer makroadenomu olan bir erkek hastada, intakt gonadotropin ya da subünitlerinin, bazal ya da TRH stimülasyonu ile artmış olarak gösterilmesi tanı için oldukça önemli bir kanıttır (LH, FSH ve alfa subunit). Post-menapozal yaşta kadınlar da tanı daha zor konabilir. FSH çok fazla artmışken LH'nın aynı oranda artmamış olması, intakt FSH ve LH normal sınırlarda iken subünitlerinin artması gibi durumlarda şüphelenilmelidir⁴. Bu grup için en sık tanı şekli TRH'ya LH-β subunit artışı olmasıdır. Premenapozal kadınlarda ise tanı daha çok over hiperstimülasyonu veya TRH stimülasyonuna artmış yanıtla konmaktadır.

Primer hipogonadizmle GnSA'ları birbirinden ayırmak bazen zor olabilir çünkü her ikisinde de intakt gonadotropinler ve subünitleri yüksek, gonadal steroidler azalmış olabilir. Bunun yanında, uzun süreli primer hipogonadizmde, sellada genişleme görülebilir¹². Bu durumda, tanı anında selladaki genişleme genellikle GnSA'lardaki kadar fazla değildir. Primer hipogonadizmde LH'ta FSH kadar artmıştır. Bunun dışında, ne intakt hormonlar, ne de subünitler TRH'ya yanıt vermez.

İntakt gonadotropin ve/veya subünitlerini salgılayan pitüiter adenomlar genellikle başka hormon sekrete etmezler. Seyrek olarak birlikte TSH ve PRL salgılayabilirler.

Diğer hormon hipersekresyonları açısından PRL, IGF-1 ve 24 saatlik idrarda kortizol bakılması önemlidir.

Özellikle >1 cm adenomu olanlarda hipopitüitarizm açısından da değerlendirme önemlidir. Bunun için sabah 08:00 bazal kortizol düzeyi (klinik gereklilik durumunda kısa synacthen stimülasyonu), serbest T4, erkeklerde total testeosteron ve amenoreesi olan kadınlarda östradiol bakılmalıdır.

5.9. TANI

Kesin tanı cerrahi materyalin patolojik olarak incelenmesi sonucu konulur. İmmünohistokimyasal olarak FSH-beta, LH-beta ya da alfa-subunit ile boyanır. Bunun dışında ameliyat öncesi aşağıdaki bulgular varlığında da yüksek doğrulukta tanı öngörülebilir;

- PRL seviyesinin <100 ng/ml olması
- Akromegaliye ait semptom ve bulguların olmaması ve IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre normal aralıkta olması
- Cushing hastalığına ait semptom ve bulguların olmaması ve 24 saatlik idrarda normal kortizol seviyesi olması
- Erkeklerde artmış FSH ve alfa-subunit düzeyi ve/veya TRH'ya artmış FSH yanıtı (seyrek olarak artmış LH ve testosteron)
- Premenapozal kadınlarda düzensiz menstrasyon, artmış FSH ve östradiol, düşük LH, ultrasonda masif polikistik over görüntülemesi
- Postmenapozal kadınlarda artmış FSH ve/veya alfa-subunit ve azalmış LH seviyesi

5.10. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE İNCELEMELER

Eğer sellar kitle doğrulandıysa kitlenin optik kiazma ve kavernoöz sinus ile ilişkisi değerlendirilmelidir. MRI ile görüntüleme, görme kaybı ve diğer nörolojik belirtilerin ortaya çıkıp tanı konmasından çok daha hassas bir şekilde kitle tespiti yapabilmektedir. Fakat adenomatöz dokunun non-adenomatöz dokudan ayrımı çok net olmadığından, sellar ve parasellar kitle ayrımı bazen mümkün olmayabilir. Maalesef bu gibi hallerde kitlenin selladan kaynaklandığını gösteren patognomonik bir özellik yoktur².

5.11. AYIRICI TANI

Sellada yer eden büyük kitlelerin en önemli nedeni hipofiz adenomları olmasına rağmen bu durumun başka nedenleri de mevcuttur;

- Kraniofarenjioma;
- Meningioma;
- Rathke kleft kisti;
- Hipofizit;
- Malign tümör;

Bu nedenlerin hepsi benzer şekilde nörolojik semptomlara yol açabilir. Bu şekildeki büyük sellar kitlelerin ayırıcı tanısı ve değerlendirilmesinde MR görüntü özelliklerinden ve hormon hipersekresyon tespitinden yararlanılabilir.

Makroprolaktinoma

Büyük sellar bir kitleye <100 ng/dl prolaktin seviyesi eşlik etmekteyse bunun prolaktinoma olma ihtimali oldukça düşüktür. Bu yüksekliğin nedeni, büyük sellar kitlenin hipofiz sapına bası yapması ve dopaminin prolaktin üzerindeki tonik inhibisyonunu engellemesidir.

Primer Hipogonadizm

Uzun süreli primer hipogonadizm hipofizde gonadotrop hücrelerde hipertrofiye ve dolayısı ile sellar genişlemeye neden olmaktadır. Buna gonadotrop hormonların yüksekliği de eşlik ettiğinden GnSA ile benzerlik gösterir. Primer hipogonadizmi GnSA'dan ayıran en temel özellikler;

- Pitüiter genişleme daha azdır,
- Hem LH, hem FSH yüksekliği mevcuttur,
- Ne intakt gonadotropinler, ne de subunitleri TRH'ya yanıt vermez.
- Polikistik over sendromu (PKOS);

PKOS'lu hastalarda USG ile multiple folliküller gözlenir. Fakat bu folliküller, GnSA'ya bağlı hiperstimülasyondan farklı olarak küçük ve periferik yerleşimlidir. Bunun dışında, PKOS'lu hastalarda FSH normal veya düşük olduğu halde GnSA'da genel olarak yüksek seviyelerde olması beklenir. Son olarak östradiol seviyesinin >500 pg/ml olması da GnSA'yı ciddi şekilde telkin eder.

5.12. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ

5.12.1. Cerrahi

Amaç tümör boyutunu küçültmek ve yine en kısa sürede görmeyi düzeltmektir. Bunun için en uygun tedavi

yaklaşımı cerrahidir. Temel yaklaşım şekli hipofizer kitlenin büyüklüğüne bakılmaksızın transsfenoidal yoldur. Tedavi etkinliği ve komplikasyon cerrahin deneyimi ile ilgilidir. Cerrahi sonrası vizüel düzelme, tümör boyutundaki küçülme ve hormon hipersekresyonundaki düşüş ile koreledir¹³. Vizüel düzelmedeki başarı oranı diğer makroadenomlardakine benzer şekilde %70–80 civarında olmaktadır⁹.

5.12.2. Radyoterapi

Hipofiz adenomları genel olarak radyoterapiye (RT) duyarlıdır. Eğer cerrahi sonrası büyük miktarda rezidü doku kaldıysa ve yeniden büyümeyi engellemek istiyorsak uygulanabilir. Ayrıca tümör nörolojik bulgu oluşturmayacak kadar küçükse primer tedavi olarak da kullanılabilir. Makroadenomu olan hastalarda cerrahi sonrası konvansiyonel RT uygulanmış ve tümörün yeniden büyümesi engellenmiştir¹⁴.

5.12.3. Farmakolojik Tedavi

Cerrahinin kür oranının düşük olması, RT'nin uzun dönemde hipopitüitarizm gibi komplikasyonlarının fazla olması gibi nedenlerle medikal tedavi gereksinimi mevcuttur. Fakat GnSA'larda tutarlı bir şekilde ve kalıcı olarak tümör boyutunu küçülterek nörolojik bulguları düzelteren ve hormon hipersekresyonunu normale çeviren bir medikal tedavi bulunmamaktadır. Kabergolin, somatostatin analogları ve GnRH analogları denenmiş olan tedavi şekilleridir¹⁵⁻¹⁷. Bunun yanı sıra, diğer pitüiter adenomlarda olduğu gibi GnSA'larda da PPR-γ reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiş olduğundan, uzun vadede glitazonlar alternatif tedavi seçeneği olarak denenebilir¹⁸.

5.12.4. Prognoz

Rezidü kitlenin değerlendirilmesi post-op ilk 24 saatte veya 3. ayda MRI ile yapılmalıdır. Hormonal değerlendirme ise yaklaşık 4–6 hafta sonra yapılabilir. Burada ameliyat öncesi dönemde yüksek olan hormonun ölçülmesi gerekir.

RT sonrası hormonal değerlendirme hem tedavi öncesi yüksek olan intakt gonadotropin ve subunitleri, hem de non-adenomatöz hipofiz hücrelerinin fonksiyonlarını içerir. Hormon profili, RT sonrasında 6. ve 12. ayda, daha sonrasında da yıllık olarak takip edilir. MRI ile görüntüleme RT sonrası 1. yılda yapılır ve eğer kitle de küçülme varsa yıllık olarak devam edilir.

KAYNAKLAR

1. Snyder PJ, Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev* 6:552-63, 1985.
2. Beck-Peccoz P, Persani L, TSH-Producing Adenomas. *Endocrinology*. Fifth edition. (Eds. DeGroot LJ, Jameson LJ.) Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005;465.
3. Alexander JM, Biller BMK, Bikkal H, Clinically non-functioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 86:336-340, 1990.
4. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, et al, Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 324:589-94, 1991.
5. Snyder PJ, Bigdeli H, Gardner DF, et al, Gonadal function in fifty men with untreated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 48:309, 1979.
6. Young WF Jr, Scheithauer BW, Kovacs KT, et al, Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 71:649-56, 1996.
7. McCutcheon IE, Pieper DR, Fuller GN, et al, Pituitary carcinoma containing gonadotropins: treatment by radical excision and cytotoxic chemotherapy: case report. *Neurosurgery* 46:1233-9, 2000.
8. Horvath E, Kovacs K, Gonadotroph adenomas of the human pituitary sex-related fine-structural dichotomy. *Am J Pathol* 117:429-440, 1984.
9. Harris RI, Schatz NJ, Gennarelli T, et al, Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: correlation of reduction of adenoma size with reduction of hormonal hypersecretion after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1288-93, 1983.
10. Murata Y, Ando H, Nagasaka T, Successful pregnancy after bromocriptine therapy in an anovulatory woman complicated with ovarian hyperstimulation caused by follicle-stimulating hormone-producing plurihormonal pituitary microadenom. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1988-1993, 2003.
11. Ambrosi B, Bassetti M, Ferrario R, et al, Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH- and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:569-76, 1990.
12. Samaan NA, Stephans AV, Danziger J, et al, Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes. *Arc Intern Med* 139:198-201, 1979.
13. Trautmann JC, Laws ER Jr., Visual status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clinic, 1971-1982. *Am J Ophthalmol* 96:200-8, 1983.
14. Gittoes NJL, Bates AS, Tse W, Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 48:331-337, 1998.
15. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, et al, Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary* 4:173-178, 2001.
16. Warnet A, Harris AG, Renard E, et al, A prospective multicenter trial of octreotide in 24 patients with visual defects caused by nonfunctioning and gonadotropin-secreting pituitary adenomas. French Multicenter Octreotide Study Group. *Neurosurgery* 41:786-95, 1997.
17. Roman SH, Goldstein M, Kourides IA, et al, The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist [D-Trp6-Pro9-NEt]LHRH increased rather than lowered LH and alpha-subunit levels in a patient with an LH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*, 58:313-9, 1984.
18. Heaney AP, Fernando M, Melmed S, PPAR-gamma receptor ligands: Novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 111:1381-1388, 2003.

Doç. Dr. Oğuz Kaan ÜNAL¹, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU²¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Emekli Öğretim Üyesi**ÖZET**

Tanısal testlerin daha hassas hale gelmiş olması ve hastalıkla ilgili farkındalığın artması nedeni ile TSH sekrete eden hipofiz adenomları daha erken tanınabilir hale gelmiştir. Daha erken tanınabilme, tümörün boyutlarının daha küçükken tedavi edilebilmesine, dolayısı ile de hastalığın prognozunun iyileşmesine neden olmaktadır. Özellikle oftalmopatisi olmayan, diffüz ve simetrik guatrlı hastalarda, bazal TSH ölçümü yapılması primer hipertiroidizmle ayırıcı tanı için temeldir. Primer hipertiroidizmle ayırıcı tanısının yapılması, tanı gecikmesi ve tiroid ablasyonu gibi tümörün prognozunu etkileyen iki önemli faktörün oluşumunu engelleyeceğinden çok önemlidir. Tedavide ilk seçenek cerrahidir. Küçük tümörlerde kür, büyük tümörlerde debulking ile semptom iyileşmesi sağlar. Somatostatin analogları, medikal tedavide hormon supresyonunu başarılı şekilde sağlayabilmelerinden dolayı radyoterapiye ciddi bir alternatif oluşturmaktadır. Anti-tiroid ilaçlar, uzun süreli kullanımda prognozu kötüleştirebileceklerinden cerrahiye hazırlık dışında kesinlikle uzun süreli medikal tedaviler olarak düşünülmemelidir.

Anahtar kelimeler: Hipofiz, adenom, TSH, α -subünit, hipertiroidizm, guatr, tiroid ablasyonu, somatostatin analogları

6.1. TANIMLAMA

TSH sekrete eden hipofiz adenomu (TSHoma) varlığında, primer hipertiroidide görülenin aksine, yüksek sT4 ve sT3 değerlerine baskılı olmayan TSH düzeyleri eşlik eder. Uygunsuz TSH sekresyonu olan bu durumu en doğru tanımlayan terim "santral hipertiroidizm"dir¹.

6.1.1. Epidemiyoloji

Fonksiyone hipofiz adenomları içinde en nadir olanı TSHoma'lardır; tüm hipofiz tümörlerinin %0,5–1'ini oluşturur². Genel popülasyondaki prevalansı 1–2 olgu/milyon'dur. Hastaların önemli bir kısmı 3. ve 6. dekat arasında tanı alırlar. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Bildirilen cerrahi raporlarda 1989–1991 yılları arasında TSHoma olgularının sayısı <%1'den %2,8'e yükselerek neredeyse üç kat artış göstermiştir³. Daha önceleri, tiroid hormonları yüksek iken TSH düzeyleri yanlış olarak baskılı değerlendirilirken, daha hassas ölçüm metotları ile bakılan TSH düzeylerinin gerçekte baskılı olmadığı görüldükçe

TSHoma tanısından şüphelenilebilmektedir. Hekimlerin bu hastalıkla ilgili farkındalıklarının artmış olması da sayıdaki artışta önemli bir paya sahiptir.

6.1.2. Patogenez ve Patogenetik Mekanizmalar

Uzun süreli hipotiroidilerde pitüiter hiperplaziye bağlı olarak psödotümör olması ve bunun L-T4 ile geri dönmesi iyi bilinen bir durumdur. Fakat bu hastaların bir kısmında gerçek adenom oluşması klinik açıdan önemli olabilir. Öte yandan, bilinen diğer bir gerçek ise TSHoma'ların önemli bir çoğunluğunda hipertiroidik status bulunduğuudur. Bu durumu destekler şekilde, pitüiter tiroid hormonu direnci olan kişilerde, TSH hipersekresyonu ile adenom oluşumu arasında ilişki tespit edilememiştir. Artmış TRH hipersekresyonunun hipofizer hücre hiperplazisindeki ve adenom oluşumundaki rolü iyi bilinmemektedir. Dopamin agonistleri ve tiroid hormonlarına defektif TSH süpresif yanıtı, patogenezde rol oynuyor olabilir. Fakat bunlardan farklı olarak, TSHoma'lar somatostatin analoglarına TSH

ve α -subünitte baskılanma şeklinde yanıt verebilir. Yine TSHoma'ların bir kısmında yapılan çalışmalar, monoklonal orijinli olduklarını göstermiştir. Fakat bunlarda onkogen aktivasyonu ve tümör süpresör gen inaktivasyonu gösterilememiştir. Benzer şekilde, pitüiter spesifik transkripsiyonel faktör 1 (Pit-1)'in tümör patogenezi ya da davranışı ile ilişkisi gösterilememiştir⁴.

Neredeyse tamamına yakını benign karakterdedir. Multipl metastazlar ile karsinoma dönüşüm yalnızca bir olguda görülmüştür⁵. Morfolojik ve histopatolojik incelemeler birçoğunun makroadenom olduğunu göstermiştir (%87). Yoğun bir fibröz içeriğe ve yüksek bir invazivlik potansiyeline sahiptirler⁶. Bunun yanı sıra, öncesinde cerrahi ya da radyoaktif iyot ile tiroidin ablasyona uğratılmış olması, tümör boyutunun artmasına neden olurken, invazivliğine de olumsuz etkide bulunur⁷. Olguların 2/3'ünde suprasellar ekstansiyon ya da sfenoid sinus invazyonu görülmektedir. Son dönemlerde mikroadenomlar giderek artan sıklıkta kaydedilmektedir ve tüm TSHoma'ların %13'ünü oluşturmaktadır. Diğer hormon sekrete eden adenomların aksine tümör boyutu ile TSH sekresyonu arasında korelasyon yoktur. Işık mikroskopisinde, genel olarak kromofob özellik gösterir ve yapısal olarak monomorfik bir görüntü sergilerler⁸. Anormal mitoz ve morfolojik özellik gösteren hücreler yanlışlıkla malign transformasyon olarak değerlendirilse de TSHoma'lar için net bir malignite kriteri yoktur.

6.1.3. Klinik Değerlendirme

TSHoma'larda klinik özelliklere hipertiroidizm ve kitlenin baskı etkisine bağlı oluşan nörolojik bulgular hakimdir. Guatr ve tirotoksikoz en sık klinik semptomlardır. Hastaların önemli bir kısmında uzun süreli tiroid disfonksiyon öyküsü vardır. Hastalar sıklıkla yanlış olarak Graves hastalığı tanısı alırlar. Bunların 1/3'ü cerrahi ve radyoaktif iyotla tiroid ablasyonuna uğramıştır. Olguların 1/4'ünde kardiyak yetmezlik, atriyal fibrilasyon ve tirotoksik periyodik paralizi ile seyreden şiddetli tirotoksikoz tablosu mevcuttur⁹. Hasta daha önce parsiyel tiroidektomiye gitmişse bile guatr varlığı (%93) neredeyse kuraldır. Tümör invazyonuna bağlı olarak egzoftalmus olabilir.

Aslında tümörün suprasellar uzanımlı olmaya eğilimi ve invaziv karakteri nedeni ile nörolojik bulgular, hipertiroidizmden çok daha ön plandadır ve hastaların önemli bir kısmı bu nedenden dolayı yardım ararlar. Hastaların 2/3'ünde görme alanı defekti vardır. Bundan başka, kısmi hipofizer yetmezlik hastaların önemli bir kısmında gözlenirken, hipogonadizm 1/3'ünde oluşur⁶.

6.1.4. Klinik Benzerliği Olan Hastalıklar

Klasik olarak TSHoma'lar tiroid hormon rezistansı ile birlikte "Uygunuz TSH Salınım Sendromları" sınıfında değerlendirilmektedir. Bundan başka, uzun süreli primer hipotiroidiye bağlı olarak kronik TSH hipersekresyonu sonucu hipofizer hiperplazi, hatta bazen gerçek adenom oluşması iyi bilinen bir durumdur. Geri bildirim (feed-back) tümörleri olarak adlandırılan bu durumlar, L-tiroksin (L-T4) kullanımı sonrası genellikle geri dönüşlüdür¹.

6.1.5. Sık Beraber Olabilen Hastalıklar

Önemli bir kısmı (%72'si) sadece TSH sekrete eder ve buna genellikle α -subünit hipersekresyonu eşlik eder. Yaklaşık 1/4'ü mikst adenom şeklindedir. En fazla büyüme hormonu pozitifliği ve/veya hipersekresyonu ile birliktelik gösterir (%16). Bunu prolaktin (%10,4) ve gonadotropin pozitiflikleri ve/veya hipersekresyonları izler. Şu ana kadar ACTH ile birliktelik gösterilmemiştir (Tablo 6.1).

6.1.6. Ayırıcı Tanı ve Tanı Kriterleri

Hipertiroidik bir hastada baskılanmamış TSH varlığı primer hipertiroidiyi dışlamak için yeterlidir. Hipotiroidi nedeni ile L-T4 replasmanı alan bir hastada tedavi uyumsuzluğu en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Tiroid ile ilgili ablatif tedavi almış ve yüksek doz L-T4 ile tedavi ediliyor olmasına rağmen TSH seviyeleri yüksek kalan hastalarda da TSHoma olabileceği akla gelmelidir.

Eğer hastada uygunuz TSH sekresyonu olabileceği düşünülmüşse akla ilk gelmesi gereken laboratuvar hatası olmalıdır. Çünkü laboratuvar hataları, TSHoma

Tablo 6.1. TSH sekrete eden adenomların (TSHoma) dağılımı

	Sayı	Total yüzde (%)
Total TSHoma	442	-
Saf TSHoma	310	70.1
Total mikst TSHoma	132	29.9
TSH+GH sekrete eden adenom	79	17.9
TSH+PRL sekrete eden adenom	45	10.2
TSH+FSH/LH sekrete eden adenom	8	1.8

ve tiroid hormon rezistansı gibi durumlarından daha sık görülmektedir. Bunun yanı sıra, ailesel ve kullanılan ilaçlarla ilişkili olarak (örn östrojen içerikli oral kontraseptifler) transtretin, albümin ve tiroksin-bağlayıcı proteinlerde değişimler olabilir. Bu değişimlerle ilişkili olarak total T4 düzeylerindeki artışlara TSH eşlik etmeyeceğinden TSHoma'lar ile karışabilir. Bu tür durumların ekartasyonu için hastaların anamnezleri dikkatli alınmalı ve serbest fraksiyonlarda ölçüme dahil edilmelidir.

Eğer sonuçlar benzer gelirse bir sonraki basamakta analiz hatalarını dışlamak gerekir. TSH ölçümlerini en fazla etkileyen faktörler fare gamma globulinine karşı heterofilik antikorlar ve anti-TSH antikorlarıdır¹⁰. Çift yönlü immünoassay yöntemleri ile bu karışıklıklardan korunulabilir¹¹.

Son olarak, TSH sekresyonunda uygunsuzluk doğrulanacak olursa tiroid hormon rezistansı ile ayırım yapmak gerekir. Ayırıcı tanı özellikle tiroid hormonlarına hipofizer düzeyde direnç olduğunda gereklidir. Çünkü bu durumda belirgin hipertiroidi semptomları vardır. TSHoma'lara çoğu zaman nörolojik bulgular eşlik edebileceğinden tanı kolayca konabilir. Yine de hipofizde lezyon tespit edilememesi ya da insidental adenom varlığı tanıda karışıklığa yol açabilir.

TSHoma ve tiroid hormon rezistansı olguları arasında yaş, cins, daha önceki tiroid ablasyon öyküsü ve serbest tiroid hormon konsantrasyonları açısından fark yoktur. Bununla birlikte, TSH'nın saptanabilir olduğu ve serbest tiroid hormonlarının yüksek olduğu bir olgu, olasılığı daha yüksek olduğundan öncelikli olarak tiroid hormon rezistansı lehine yorumlanmalıdır¹². TSHoma'larda tiroid hormon rezistanslarının aksine hiç ailesel olgu bildirilmemiştir. α glikoprotein subünit (α -GSU) hipersekresyonu, α -GSU/TSH oranının yüksekliği, TRH ile TSH stimülasyonu olmaması ya da T3 ile TSH'nın baskılanmaması TSHoma lehinedir. TSHomalı kişilerdeki SHBG düzeyleri klasik olarak hipertiroidik kişilerin aralıklarında bulunurken (eş zamanlı büyüme hormonu hipersekresyonu hariç), tiroid hormon rezistansı olanlarda östrojen kullanımı ya da uzun süreli hipogonadizm varlığı dışında normal kişilerdeki gibidir¹³. Ayırıcı tanıda diğer önemli bir parametre, TSHoma'lı olgularda yüksek, tiroid hormon rezistansı olgularında ise normal bulunan kemik döngüsü belirteçleridir¹⁴. Özellikle tiroidektomi geçirmiş olguların tanısı çok zor olabilir ve tek tanı aracı β 1 gen mutasyonları olabilir (Tablo 6.2)¹⁵.

6.1.7. Biyokimyasal İncelemeler

Tipik olarak yüksek tiroid hormon seviyelerine yeterince baskılanmamış TSH düzeyleri eşlik eder. TSH ve serbest tiroid hormonları çok farklı düzeylerde olabilir. Daha önce tiroid ablasyonu yapılmış hastalarda TSH değerleri daha yüksek, serbest tiroid hormonları hipertiroidik sınırlarda olmakla beraber daha düşük seviyelerdedir. Total T4 seviyelerinde ise düşüş çok hafiftir.

Tablo 6.2. TSHoma ve tiroid hormon direnci (THR) ayırıcı tanısı

Parametre	TSHoma	THR	p
Kadın/Erkek oranı	1.3	1.4	NS
Aile öyküsü	%0	%82	<0.0001
TSH (mU/L)	3±0.4	2.3±0.3	NS
sT4 (pmol/L)	38.8±3.9	29.9±2.3	NS
sT3 (pmol/L)	14.0±1.2	11.3±0.8	NS
Lezyon (CT/MRG)	%99	%23	<0.0001
TR β mutasyonu	%0	%84	<0.0001
Yüksek α -GSU	%69	%3	<0.0001
Yüksek α -GSU molar oranı	%81	%2	<0.0001
Yüksek SHBG ve/ve ICTP	%90	%8	<0.0001
TRH'ya körelmiş TSH yanıtı	%87	%2	<0.0001
¹ T3 süpresyonuna baskılı TSH yanıtı	%0	%95	<0.0001
² Uzun etkili SSA'ları ile T4/T3 normalizasyonu/düşüşü	%92	%0	<0.0001

¹Wermer testi (80-100 mcg T3, 8-10 gün); TSH baskılanma yanıtı kalitatif olarak verilmiştir (kantitatif yanıt bazal ve TRH ile uyarılmış TSH da tam baskılanma olarak kabul edilir. Bu tür yanıt hiç kaydedilmemiştir)

²SSA ile 2-3 enjeksiyon sonrasında yanıt değerlendirilir (Octreotide LAR 20-30 mg ayda bir veya Lanreotide Autogel 120 mg 6-8 haftada bir)

TSHoma'larda tiroid glandının hiperstimülasyonu TSH bağımlıdır. Buna rağmen TSH ile serbest tiroid hormonları arasında korelasyon bulunmamaktadır. Bu durum daha öncesinde tiroid ablasyonu yapılmamış hastalarda da aynı şekilde geçerliliğini korumaktadır. Bu durumun, sekrete edilen TSH molekülünün biyolojik aktivitesindeki varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir¹⁶. α subünit, hem β subünit, hem de TSH ile kıyaslandığında daha fazla sekrete edilmektedir ve molar oranı 1'den büyüktür.

6.1.8. Dinamik Testler

TSHoma'ların tanısında bazı supresyon ve stimülasyon testleri geliştirilmiştir. Her ne kadar tanı için kesin belirlenebilir sınır değerler mevcut değilse de testlerin kombine olarak kullanımı hassasiyeti arttırmaktadır. TSHomalı hastalarda TRH stimülasyon testine TSH yanıtı %83 oranında görülür. Benzer şekilde birçok TSHoma sülpirid ve domperidon gibi dopamin agonistlerine TSH artışı şeklinde yanıt vermez¹⁷. Hem bazal, hem de TRH ile stimüle edilmiş TSH düzeyleri, suprese edilememektedir (Werner testi; 80-100 μ g/gün levotironin, 8-10 gün). Eğer hasta daha önce tiroid ablasyonuna uğramışsa bu testin hassasiyeti artmaktadır. Bununla birlikte, bu test yaşlı ve koroner arter hastalığı olanlarda kontrendikedir. Dopamin (1-4 μ g/kg/dk iv) ya da bromokriptin gibi dopamin agonistleri (2,5 mg/gün oral) genellikle TSH sekresyonunu inhibe etmekte yetersiz kalır (Tablo 6.2).

6.1.9. Görüntüleme ve Lokalizasyon Çalışmaları

Hastalarda genellikle hipofiz görüntülemesinde dinamik MRI tercih edilmektedir. Fakat genellikle TSHoma'lar makroadenom olduklarından bilgisayarlı tomografi ve düz grafilerde alternatif görüntülemeler olarak sayılabilir. Tek foton emisyon tomografilerinde (PET) oktreotid ve D2-reseptör varlıkları gösterilebilir ve bu da kronik medikal tedavilere hassasiyeti gösteren önemli bir parametredir¹⁸.

- Hipofizer cerrahi ve radyoterapi

TSHoma'larda temel amaç adenomun çıkarılması ve ötiroidinin sağlanmasıdır. Dolayısıyla ilk seçenek tedavi cerrahidir. TSHoma'ların cerrahi yaklaşımı özellikle zor olabilir çünkü tümör, fibroze yatkınlık, invazivlik, optik kiazma ve kavernoöz sinüslara yüksek oranda infiltre olmak gibi olumsuz karakteristik özelliklere sahiptir. Cerrahi öncesi ötiroidiyi sağlayabilmek için antitiroid tedavi veya somatostatin analogları verilebilir. Eğer cerrahi kontrendike ise radyoterapi (RT) sonrası medikal tedavi denenebilir. Totalde hastaların 2/3'ünde cerrahi ± RT ile tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Geri kalanlarda ise tümörün büyüklüğü ve invazivliği nedeni ile çıkarılması mümkün olmamaktadır¹.

- Medikal tedavi

TSHoma'ların medikal tedavisi dendiğinde anti-tiroid ilaçlar bu gruba sokulamaz. Çünkü bu tedavi ile tümör büyümesi hızlanabilir ve invazivliği artabilir. Dolayısıyla, sadece cerrahi hazırlık aşamasında kullanılabilir. Yine bu amaçla β-blokerler semptomların giderilmesinde yararlı olabilir. Steroidlerin ve dopamin agonistlerinin kısmi etkileri olsa da, bunlar uzun süreli kullanım için uygun değildir ya da zamanla etkileri kaybolabilmektedir¹⁹. Son dönemlerde TSHoma'ların medikal tedavileri somatostatin analogları olan oktreotid ve lanreotid temelli olmaya başlamıştır²⁰.

Oktreotid kullanılan olguların neredeyse tümünde TSH ve α subünitlerde düşüş sağlanır. Aynı zamanda hastaların yarısında tümör boyutlarında küçülme, %75'inde ise görme kaybında iyileşme sağlanır. Somatostatin analogları uzun dönemde cerrahi ve RT'ye alternatif bir tedavi olarak görülmektedir.

6.1.10. Prognoz

α-GSU yüksekliği ve diğer hormonların hipersekresyonu olumsuz prognostik faktörlerdir. Öte yandan, α-GSU'da hızlı ve kendiliğinden bir düşüşün de tümördeki kötü diferansiyasyonla ve invazivlikle ilişkisi olduğu bilinmektedir⁵.

TSHoma'larda, hastaların kür kabul edilebilmesi için tek başına yeterli bir kriter yoktur. TSH'nin normale dönmesi yeterli bir kriter gibi görünmemektedir çünkü görüntülenebilen kitlesi olanlarda bile normalizasyon sağlanabilmektedir. MR görüntülemeye kitle görülmemesi de yeterli bir kriter değildir. Çünkü bu hastalarında, özellikle de dinamik testlere anormal yanıt alınmışsa, nüks olabileceği gözlenmiştir.

Ameliyat öncesi dönemde hipertiroidik olan olguların, cerrahiden bir hafta sonra TSH değerlerinin ölçülemeyecek düzeylerde olması kür olarak kabul edilebilir²¹. Benzer şekilde, α subünit ve α subünit/TSH molar oranının düşmesi de iyi bir indeks kabul edilebilir, fakat bu iki parametrede hastaların önemli bir kısmında normal sınırlarda saptanır. Bu açıdan en hassas test, kontrendike olmadığı sürece T3 supresyon testidir. Ötiroidinin sağlanıp sağlanmadığına bakılmaksızın bazal ya da TRH ile stimüle edilmiş TSH değerlerinin suprese olduğu gösterilen olgular gerçek kür olmuş olgulardır (Tablo 6.3)⁴.

Tablo 6.3. Tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan kriterler

Kriter	Yorum
• Hipertiroidi bulgularının remisyonu (biyokimyasal ve klinik)	• Klinik iyileşme geçici olabilir • Prediktif değeri yok
• Nörolojik bulguların remisyonu (radyolojik görüntüleme, görme alanı, baş ağrısı)	• Geçici yanıt olabilir • Zayıf prediktivite
• Serbest tiroid hormonlarının normalizasyonu	• Biyokimyasal yanıt geçici olabilir • Zayıf prediktivite
• TSH değerinin normalizasyonu	• Normal TSH'sı olan hastaya uygulanamaz • Zayıf prediktivite
• Cerrahiden 1 hafta sonra baskılı TSH	• Cerrahiden 10 gün önce tedavileri kesilmiş hipertiroidik hastaya uygulanabilir • İyi prognoz göstergesi
• α-GSU değerinin ve α-GSU/TSH molar oranının normalizasyonu	• Cerrahi öncesi normal değerleri olan hastalara uygulanamaz • Hassasiyeti yok
• Pozitif T3 supresyonu ve TRH'ya yanıtız TSH değeri (ya da santral hipotiroidizm)	• Optimal sensitivite/spesifite ve prediktivite • Test yaşlı ve kardiyak hastalığı olanlarda kontrendike

En azından cerrahinin ilk bir yılında, başarılı cerrahi geçmiş ve kür olduğu kabul edilen olguların nüks oranları sık görünmemektedir. Ameliyat sonrası dönemde, tiroid fonksiyon testlerinin ilk yıl içinde iki veya üç kez, daha sonraki dönemlerde ise yıllık olarak bakılması yeterlidir. Hipofizer görüntülemenin iki veya üç yılda bir yapılması yeterli olmasına rağmen eğer tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanırsa hemen yapılması gereklidir. Makroadenomu olduğu bilinen hastaların ise yakın görme alanı muayenesi ile takip edilmesi gereklidir¹. Ayrıca bu hastalarda cerrahi sonrası başta ACTH olmak üzere diğer hipofiz hormonları, özellikle de RT almışsa periyodik olarak takip edilmelidir. Cerrahi sonrası sık karşılaşılan diğer bir durum ise kür sağlanmış hastalarda haftalarca devam edebilen TSH düşüklüğüdür. TSH'nın normale dönmesi için gereken süre değişkendir ve hatta bazen kalıcı bile olabilir ve ömür boyu L-T4 tedavisi gerektirebilir.

KAYNAKLAR

1. Beck-Peccoz P, Persani L, TSH-Producing Adenomas. Endocrinology. Fifth edition. (Eds. DeGroot LJ, Jameson LJ.) Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005;475.
2. Socin HV, Chanson P, Delemer B, et al, The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. Eur J Endocrinol 148:433–42, 2003.
3. Mindermann T, Wilson CB, Thyrotropin-producing pituitary adenomas. J Neurosurg 79:521–7, 1993.
4. Greenman Y, Melmed S, Thyrotropin-secreting Pituitary Tumors. The Pituitary. Second edition. (Eds. Melmed S.) Los Angeles, California, Blackwell Publishing 2002:561–3.
5. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al, Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 76:529–33, 1993.
6. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, et al, Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. Ann Intern Med 111:827–35, 1989.
7. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al, Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23:597–606, 2009.
8. Ozawa Y, Kameya T, Kasuga A, et al, A functional thyrotropin- and growth hormone-secreting pituitary adenoma with a ultrastructurally monomorphic feature: a case study. Endocr J 45:211–9, 1998.
9. Yamamoto M, Sakurada O, Yoshinaga K, Case of Thyrotropin (TSH)-Secreting Tumor Complicated by Periodic Paralysis. Jpn J Med 29:399–404, 1990.
10. Zweig MH, Csako G, Spero M, Escape from blockade of interfering heterophile antibodies in a two-site immunoradiometric assay for thyrotropin. Clin Chem 34:2589–9, 1988.
11. Beck-Peccoz P, Romelli PB, Cattaneo MG, et al, Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine-binding autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab 58:736–9, 1984.
12. McDermott MT, Ridgway EC, Thyroid hormone resistance syndromes. Am J Med 94:424–32, 1993.
13. Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al, Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. J Clin Endocrinol Metab 71:19–25, 1990.
14. Persani L, Preziati D, Matthews CH, et al, Serum levels of carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) in the differential diagnosis of the syndromes of inappropriate secretion of TSH. Clin Endocrinol (Oxf)47:207–14, 1997.
15. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, et al, A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. Thyroid 11:281–91, 2001.
16. Horimoto M, Nishikawa M, Ishihara T, et al, Bioactivity of thyrotropin (TSH) in patients with central hypothyroidism: comparison between in vivo 3, 5, 3'-triiodothyronine response to TSH and in vitro bioactivity of TSH. J Clin Endocrinol Metab 80:1124–8, 1995.
17. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Amr S, et al, Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and alpha-subunit: evidence for secretion of TSH with increased bioactivity. J Clin Endocrinol Metab 62:704–11, 1986.
18. Verhoeff NP, Bemelman FJ, Wiersinga WM, et al, Imaging of dopamine D2 and somatostatin receptors in vivo using single-photon emission tomography in a patient with a TSH/PRL-producing pituitary macroadenoma. Eur J Nucl Med 20:555–61, 1993.
19. Zuniga S, Mendoza V, Espinoza IF, Zarate A, Mason M, Mercado MA, Plurihormonal TSH-Secreting Pituitary Microadenoma: Report of a Case with an Atypical Clinical Presentation and Transient Response to Bromocriptine Therapy. Endocr Pathol 8:81–86, 1997.
20. Caron P, Arlot S, Bauters C, et al, Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 86:2849–53, 2001.
21. Losa M, Giovanelli M, Persani L, et al, Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 81:3084–90, 1996.

Dr. İbrahim DEMİRCİ¹, Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Ufuk Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tıbbi görüntüleme tekniklerinin gelişimi ve olanakların artmasıyla, giderek daha sık bir şekilde tespit edilmeye başlanan rastlantısal hipofizer lezyonlara, hipofizer insidentalomalar adı verilir. Hipofizer insidentalomalar içinde en sık görülen hipofiz adenomlarıdır. Hipofizer insidentalomalar; bir veya birkaç hormonu üretip salgılayabilir, hormon salgılamaksızın yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre bası belirtilerine neden olabilir ya da tamamen asemptomatik seyir gösterebilir. Görülme sıklığı, sağlıklı kişilerde yaklaşık olarak %10 oranındadır. İnsidentalomaların değerlendirilmelerinde ve izlemlerinde fikir birliği bulunmamaktadır. Aşırı hormon salgılama, hipopituitarizm ve bası semptomları yapıp yapmadığına göre operasyon önerilir ya da manyetik rezonans inceleme ile takip edilir.

Anahtar kelimeler: Hipofiz, insidentaloma, adenoma, mikro-adenom, makro-adenom, MR inceleme, prolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı

7.1. TANIM

Hipofizle ilişkili semptomları değerlendirmek amacıyla değil de, daha çok baş ağrısı, baş-boyun bölgesindeki nörolojik yakınmalar veya kafa travmaları nedeni ile çekilen görüntülemeler esnasında saptanan hipofizer kitlelere *hipofizer insidentaloma* denilmektedir¹. Son yıllarda görüntüleme tekniklerine ulaşılabilirliğin kolaylaşması ve görüntüleme cihaz çözünürlüklerinin artması ile birlikte insidentaloma insidansı daha da artmıştır. Tanı ve izlemler sırasında endokrinolojik veya nörolojik, morbidite ve mortalitelere yol açabilmeleri nedeni ile hipofizer insidentalomaların uygun biçimde değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Hipofiz adenomları, çoğunlukla benign epitelyal monoklonal neoplazmlardır. Biyolojik davranışları oldukça geniştir ve sık görülür. Hormonal aktivite yönünden %75'ini sekreter adenomlar, %25'ini nonfonksiyone adenomlar oluşturur.

Adenomların 10 mm'den küçük olanlarına *mikro-adenom*, 10 mm ve daha büyük çapta olanlarına ise *makro-adenom* denilmektedir. Mikro-adenomlar, genellikle aşırı hormon

sekrete ederlerken, bası semptomuna (baş ağrısı, körlük vb.) neden olmazlar ve tedavileri genellikle başarılıdır. Makro-adenomlarda ise bası semptomları (baş ağrısı, hipopituitarizm, görme alanı defektleri, rinore) daha sık görülür. Makro-adenomlar zaman içinde büyümeye daha fazla eğilimlidir, tedavileri ise sıklıkla daha zordur.

7.2. ETİYOLOJİ

İnsidentalomalar nadiren cerrahi olarak tedavi edildikleri için çoğu insidental kitlenin gerçek patolojik tanısı maalesef bilinmemektedir. Sellar kitle nedeni ile transsfenoidal cerrahi uygulanmış bir grup hastada (n=1120), %91 hipofiz adenomu, %9 non-pitüiter kitle saptanmıştır². Bu hastalar arasından adenom saptanan olguların immünohistokimyasal analizlerinde ise %50'si non-fonksiyone (boyanma negatif), %20'si plurihormonal, ve %15'i growth hormon pozitif boyanmıştır. Bir çalışmada 1000 randomize otopsi örneğinin 61'inde insidental sellar kitle saptandığı, bunların 37'sinin Rathke yarık kisti, 18'inin hipofiz insidentaloması, ikisinin hiperplazi, ikisinin hipofiz enfarktüsü ve ikisinin de hipofizer hemorajije ait olduğu raporlanmıştır³. İnsidental saptanan

kistik lezyonların büyük çoğunluğunu Rathke kistleri ve kraneofarengeomlar oluşturmakta iken kistik olmayan insidental kitlelerin büyük çoğunluğunu ise hipofizer adenomlar oluşturmaktadır.

7.3. EPİDEMİYOLOJİ

Yetişkinlerde yapılan görüntüleme çalışmalarında, hipofizer hastalık dışı nedenlerle yapılan görüntülemelerde saptanan insidental hipofiz kitlelerinin sıklığı bilgisayarlı tomografi (BT)'de %4–20 arasında⁴⁻⁶, manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde ise %10–38 arasında saptanmıştır⁷⁻⁸. Hipofiz adenomlarının görülme sıklığı yaklaşık %10 olup neredeyse tamamı mikro-adenomdur (<10 mm). Kadınlar ile erkeklerde ve yetişkin yaş grupları arasında görülme sıklığı benzerdir. Pediatrik yaş grubunda insidentaloma sıklığı için ise elimizde veri bulunmamaktadır.

7.4. İNSİDENTAL HİPOFİZER KİTLEYE YAKLAŞIM

Herhangi bir nedenle hipofizer insidental kitle saptanan her olgunun öncelikle ayrıntılı öyküsü alınmalı, hipopituitarizm ve hormon aşırı sekresyon sendromları da düşünülerek fizik muayeneleri yapılmalıdır. Hipofizer insidentalomalı her hastaya, semptomu olsun olmasın hormon hipersekresyonu ve hipopituitarizm açısından laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Ayrıca, görüntülemelerde optik sinire veya kiazmaya komşu kitle varlığında değerlendirmeye mutlaka görme alanı muayenesi de eklenmelidir. Hipofizer insidentaloma tanısı BT ile saptanmış olan hastalarda lezyonun özelliklerini ve yaygınlığını daha iyi değerlendirme imkânı sunan hipofiz MR'si de çekilmelidir. MR öncesinde kontrast nefropati riski açısından renal fonksiyonlar mutlaka değerlendirilmelidir.

Hipersekresyon açısından yapılacak laboratuvar taramalarında serum prolaktin, IGF-1, FSH, LH, TSH ve 24 saatlik idrar kortizol seviyeleri değerlendirilerek olası hiperfonksiyone adenomun tipi saptanmaya çalışılmalıdır. İnsidental saptanan kitlelerde en sık görülen adenom prolaktinomadır. 200 ng/mL ve üzerindeki serum prolaktin konsantrasyonları sıklıkla laktotrop adenom varlığında gözlenirken 20–200 ng/mL arası değerler laktotrop adenom veya herhangi bir kitleye bağlı gözlenebilir. Oral dopamin agonistleri ile prolaktinomaların tıbbi tedavisi mümkündür. Bu nedenle insidental hipofiz adenomlarında hiperprolaktinemi taraması mutlaka önerilmektedir. Özellikle büyük makro-insidentaloması olan hastalarda hook etkiden kaçınmak için prolaktin seviyeleri dilüsyon ile çalışılmalıdır. Prolaktinoma olgularında dopamin agonisti ile bir süre takip sonrası kitle boyutlarında küçülme gözlenir. Bu küçülmenin gözlenmemesi, hafif veya orta dereceli prolaktin yüksekliğinin nedeni olarak prolaktinoma dışında

bir kitlenin sap basısına yol açmış olabileceğini gösterilebilir. Böylece hiperprolaktinemi saptanan hastalar bir süre dopamin agonistleri ile takip edilerek hiperprolaktinemi etiyojisi hakkında yorum yapılabilir.

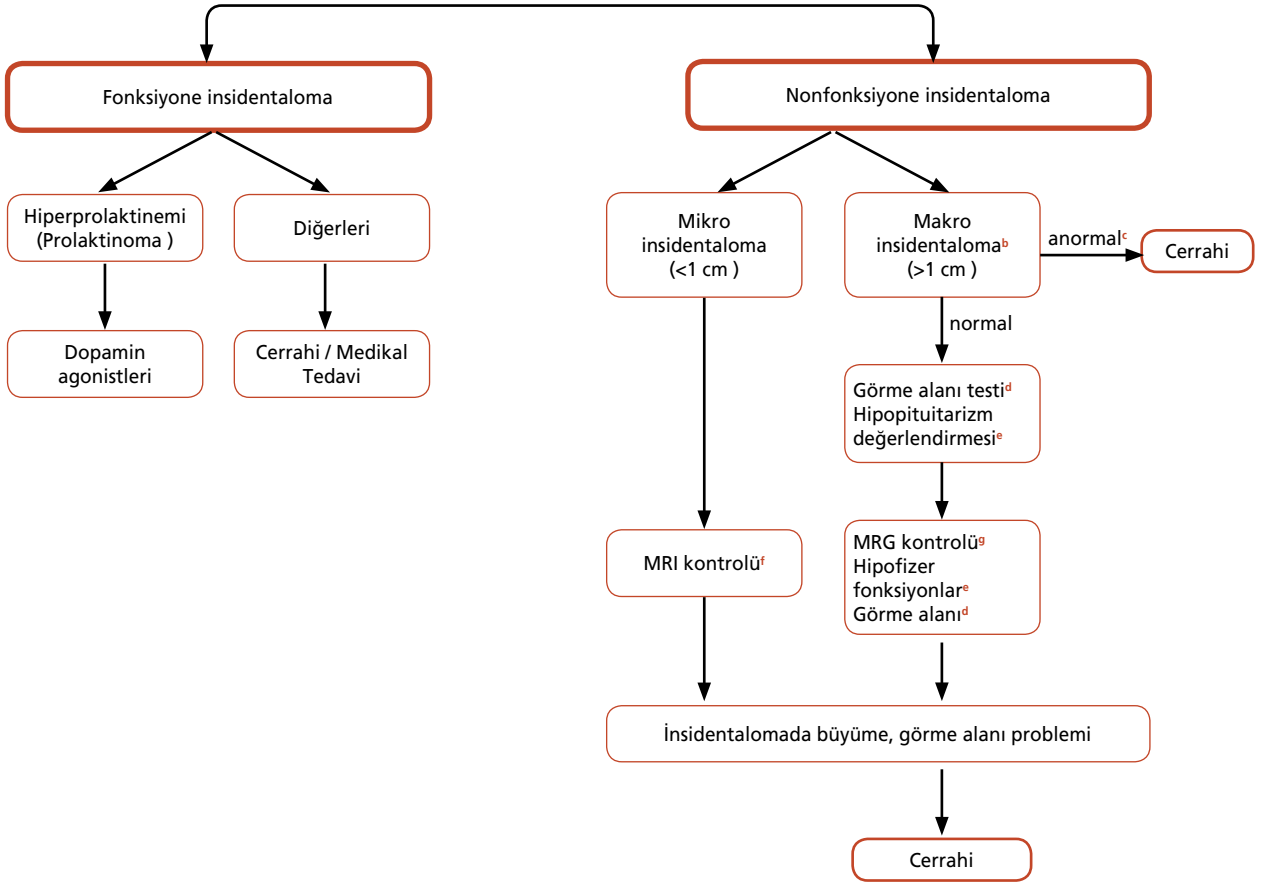
Büyüme hormonu (BH) sekrete eden tümörlerde ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Bu olgularda cerrahi ile tam kür elde edilebilmesi mümkündür. Sessiz somatotrop adenom görüme ihtimali düşük bile olsa, insidental hipofiz kitlesi saptanan hastalarda BH taraması önerilmektedir. Taramada insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) düzeyleri ölçülmeli ve yüksek saptanması durumunda dinamik testler (örn; oral glukoz yükleme testine BH yanıtı) ile BH yüksekliği araştırılmalıdır. BH salgılayan bir tümörün asemptomatik dönemde erkenden tanınmasıyla uzun dönem morbidite riski azalır ve cerrahi başarı olasılığı artar. Klinik şüphe varsa, olası bir kortikotrop tümöre yönelik glukokortikoid fazlalığı da taranmalıdır. Glukokortikoid fazlalığı olan hipofizer insidentaloma olguları tıpkı Cushing hastalarında olduğu gibi diyabet, hipertansiyon, obezite ve osteoporoz açısından risk altındadırlar⁹. Yirmi dört saatlik idrar kortizol miktarı yüksek olan bir hastada, plazma ACTH yüksekliği saptanması insidental kitlenin bir kortikotrop adenom olduğunu gösterebilir. Kendisinde veya aile hikâyesinde multipl endokrin neoplazi olasılığı düşündüren olgularda ek tarama testleri ve takip programı uygulanmalıdır.

Semptomatik olmasalar bile tüm hipofizer insidentaloma olgularında hipopituitarizm taraması yapılmalıdır. Kitle boyutu arttıkça hipopituitarizm görülme oranı artar. Bu nedenle özellikle makro-insidentalomalılar ile büyük çaplı (6–9 mm) mikro-insidentalomalılarda hipopituitarizm taraması yapılmalıdır. Küçük çaplı mikro-insidentalomalı olgulardaysa hipopituitarizm taraması gereksizdir^{2,10,11}. Mikro- ve makro-insidentalomalıları değerlendiren çalışmalarda hipopituitarizm sıklığı %8–40 oranında bildirilmiştir. Hiperprolaktineminin eşlik etmediği Hipopituitarizm olgularının yaklaşık %30'da gonadotropin düşüklüğü^{2,10,12}, %18'inde ACTH/kortizol aksında bozukluk^{12,13}, %28'inde tiroid aksında bozulma^{12,13} ve %8 kadarında BH aksında problem saptanmıştır². Hastaların hipopituitarizm açısından yapılacak ilk değerlendirmesinde çeşitli yaklaşımlar kullanılabilir. İlk değerlendirmede serbest T4, sabah kortizolü ve testosteron ölçümünden oluşan minimal bir yaklaşım ile yetinmek mümkündür. Bazı klinisyenler ise ilk değerlendirmede bu testlerin yanı sıra TSH, LH, FSH ve IGF-1 ölçümlerini de yaparlar. Klinik belirti ve bulgulara göre ve laboratuvarın olanaklarına göre uygun yaklaşıma karar verilmelidir.

Optik sinire veya optik kiazmaya komşu insidental kitle saptanan hastalarda görme ile ilgili bir yakınma olmasa bile görme alanı değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır (Algoritma 7.1).

Hipofizer insidentalomalara Yaklaşım ve Tedavi

Hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi^a



Algoritma 1. Hipofizer insidentalomalara yaklaşım algoritması. ^aTüm hastalar için temel değerlendirmede hiperfonksiyon ve hipopituitarizm açısından belirti ve bulgulara yönelik hikaye ve fizik muayene ile, hipersekresyon açısından laboratuvar tetkikleri ile yapılmalıdır. ^bbüyük mikroinsidentalomalar da bu grup içine dahil edilebilir. ^cCerrahi öneriler arasında görme alanı defektleri, görme problemleri ile tümör bası bulguları da dahildir, bunlar harici başka durumlar için de cerrahi önerilmektedir. ^dGörme alanı değerlendirmesi, ilk muayenede veya takiplerde kitlenin optik sinir veya kıasmaya bası yaptığı veya bitişik olduğu durumlarda önerilir. ^eHipopituitarizm açısından değerlendirme ilk tanı anında ve takiplerde önerilmektedir. Bu öneri özellikle makroinsidentalomalar ve büyük mikrolezyonlar için daha güçlüdür. ^fLezyon boyutunda değişiklik yok ise MRI 1.yılda, takip eden 3 yıl için yıllık olarak ve sonrasında daha uzun aralıklarla tekrarlanmalıdır. ^gMRI 6.ayda, takip eden 3 yıl için yıllık olarak ve eğer lezyon boyutunda değişiklik yok ise sonrasında daha uzun aralıklarla tekrarlanmalıdır. (Pamela U. Freda et al. "Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" J Clin Endocrinol Metab, April 2011, 96(4):894-904'den alınmıştır)

7.5. HİPOFİZER İNSİDENTALOMA TAKİBİ

Cerrahi tedavi uygulanmayan insidental kitle olguları aşağıdaki öneriler doğrultusunda takip edilebilir:

- Makro-insidentalomalarda tanıdan sonra 6. ayda, mikro-insidentalomalarda ise tanı sonrası 1. yılda ilk hipofiz MRI kontrolü önerilir. Kontrol MR'de boyut değişikliği saptanmadığı durumda, makro-insidentalomalarda üç yıl süreyle yılda bir takip yapılmalı, mikroinsidentalomalarda ise 1-2 yılda bir hipofiz MR kontrolü önerilmelidir. Takiplerde büyüme saptanmadıysa ileride kontrol aralıkları uzatılabilir.

- Takiplerde optik sinire veya kıasmaya doğru büyüyen veya bası yapan hipofiz insidentalomalarında görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır. Kitleli optik kıasmaya yakın olmayan ve yeni bir şikâyeti bulunmayan hastalarda düzenli MR takipleri yapıldığı sürece görme alanı değerlendirmesi yapılmasına gerek yoktur.
- Takipte kitle boyutunda büyüme olması nadiren hipopituitarizme yol açar. Buna rağmen, hipofizer makro-insidentaloması olan hastalara tanı sonrası 6. ayda ve sonrasında yılda bir hipopituitarizm açısından laboratuvar değerlendirme önerilmesi uygun olur. Hipofizer mikro-insidentalomalı hastalarda ise klinik tabloda, hikâyede veya MR takiplerinde kitle boyutunda değişiklik olmadığı sürece hipopituitarizm açısından tetkik önerilmez.

- Hipofizer insidentaloma ile ilişkili belirti veya bulguları olan hastalar ile MR takiplerinde kitle boyutunda artış gözlenen olgular daha kısa aralıklarla kontrol edilmelidir.

7.6. HİPOFİZ İNSİDENTALOMALARINDA CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır:

- Lezyona bağlı görme alanında bozukluk saptanması;
- Kitle basısına bağlı oftalmopleji veya nörolojik defisit gibi diğer görme problemleri gelişmesi;
- MR'de optik sinir veya kiazmaya bası yapan veya bitişik lezyon saptanması;
- Görme bozukluğunun eşlik ettiği hipofizer apopleksi olguları;
- Prolaktinoma harici diğer aşırı hormon sekresyonu yapan tümörlerin varlığı.

Ayrıca, takiplerde hipofiz boyutlarında klinik olarak anlamlı boyut artışı saptananlarda, endokrinolojik fonksiyonlarda kayıp gözlenenlerde, optik kiazmaya yakın lezyonu olup hamilelik düşünen bayanlarda ve kontrol altına alınamayan baş ağrısı yakınması olanlarda da cerrahi tedavi önerilmektedir.

7.7. NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU

Hipopituitarizm ve bası semptomları yoksa cerrahi girişim önerilmemektedir. Özellikle genç hastalarda, optik kiazmaya bası yapan solid kitle varsa cerrahi müdahale yapılmalıdır. İnvaze adenomlara transsfenoidal yöntemle hipofiz cerrahisi önerilir. Diğer hastalar ilk iki yıl içinde altı ay veya bir yıllık aralıklarla, daha sonra ise daha az sıklıkta MR ile takip edilmelidir. Bulgularda değişiklik olmadığı takdirde cerrahi müdahale düşünülmemelidir. Ancak, makro-adenomlu olan ve izlenen hastalar apopleksi yönünden uyarılmalıdır. Yapılan çalışmalar ışığında mikro-adenomlarda büyüme olasılığının düşük, makro-adenomlarda ise daha yüksek oranda olduğu vurgulanabilir.

Nonfonksiyone hipofiz makro-adenomlarında tekrar büyümeyi belirleyen faktörler kavernoöz sinus infiltrasyonu, yetersiz hipofiz operasyonu ve genç yaş olarak sayılabilir. Bu tür nüks eden ya da yetersiz rezeksiyon yapılmış, cerrahi tedavi seçeneği olmayan olgulara ve diğer tedavilerle kontrol edilemeyen adenomlara, bir tedavi seçeneği olarak radyoterapi düşünülebilir. Ancak, radyoterapinin katkıları yanında komplikasyonları da mevcuttur. Radyoterapinin olası komplikasyonları olarak hipopituitarizm, sekonder beyin tümörleri, radyasyona bağlı ensefalomalazi ve serebrovasküler olaylar sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048.
2. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. Clinical Endocrinology. 1999;51(1):109-113. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00748.x.
3. Teramoto A, Hiraoka K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology. 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885.
4. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, Hoover ED, Skarzynski J. CT of the normal pituitary gland. Neuroradiology. 1986;28(2):161-165. doi:10.1007/BF00327890.
5. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape, and appearance of the normal female pituitary gland. American Journal of Roentgenology. 1984;143(2):377-381. doi:10.2214/ajr.143.2.377.
6. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. Radiology. 1982;144(1):109-113. doi:10.1148/radiology.144.1.7089241.
7. Hall WA. Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Normal Human Volunteers: Occult Adenomas in the General Population. Ann Intern Med. 1994;120(10):817-820. doi:10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
8. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(4):675-679.
9. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. Eur J Endocrinol. 2006;154(5):753-758. doi:10.1530/eje.1.02107.
10. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol. 2003;149(2):123-127.
11. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. Archives of Internal Medicine. 1995;155(2):181-183. doi:10.1001/archinte.1995.00430020067008.
12. Day PF, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective Multicentric Study of Pituitary Incidentalomas. Pituitary. 2005;7(3):145-148. doi:10.1007/s11102-005-1757-1.
13. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The "Incidentaloma" of the Pituitary Gland: Is Neurosurgery Required? JAMA. 1990;263(20):2772-2776. doi:10.1001/jama.1990.03440200076026.

Doç. Dr. Soner CANDER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Ön hipofiz hormonlarının bir veya daha fazlasında sentez veya salgılamada eksiklik ortaya çıkması hipopituitarizm olarak adlandırılmaktadır. Erişkin yaş grubunda hastalığın prevalansı her 100.000 kişide 46 olgu, insidansı ise yılda 100.000 kişide 4 olgu civarındadır. Olguların yaklaşık yarısında çoklu hormon yetmezliği mevcuttur ve normal bireylerle kıyaslandığında hipopituitarizimli olgularda mortalite hızı 1,2–2,2 kat artmaktadır. Sellar ve parasellar tümörler ve bunların tedavileri hipopituitarizme en sık neden olan durumlardır. Ancak hipotalamohipofizer aksın tutulumuna veya etkilenmesine neden olan birçok durum hipopituitarizm tablosu oluşturabilir. Klinik bulgular hastalığın ortaya çıkış süresine, etkilenen hormon sayısı ve çeşidine ve yetmezliğin şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. En sık etkilenen hücreler büyüme hormonu (BH) ve gonadotropin salgılayan hücrelerdir, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hücreler daha şiddetli yetmezliklerde etkilenmektedir. Tanı için klinik bulgularla beraber bazal hormon düzeyleri ilk değerlendirmede yer almakta ancak BH ve ACTH eksikliği tanıları için dinamik testler gerekebilmektedir. Eksik olan hormonların yerine konması başlıca tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Gerek tedavi etkinliği ve yan etkilerin değerlendirilmesi, gerekse de bazı durumlarda hormon yetmezliklerinde eklenme veya düzelme olabileceğinden uzun süreli takip ve zaman zaman yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Hipopituitarizm artmış mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Hipopituitarizm, hipofiz, hipotalamus, büyüme hormonu (BH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipogonadizm, BH eksikliği.

8.1. TANIMLAMA-EPİDEMİYOLOJİ

Hipotalamus veya hipofiz bezinden kaynaklanan genetik veya edinsel nedenlere bağlı olarak ön hipofiz hormonlarının bir veya daha fazlasında sentez veya salgılamada eksiklik ortaya çıkması hipopituitarizm olarak adlandırılmaktadır. Tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm tablosunu oluşturmakta ancak klinik pratikte arka hipofiz hormonlarında eksiklik olmamasına rağmen büyüme hormonu (BH), gonadotropinler (folikül stimulan hormon; FSH, luteinizan hormon; LH), kortikotropin (ACTH), tirotropin (TSH) eksikliğinin birlikte görüldüğü klinik durumu tanımlamaktadır.

Erişkin yaş grubunda hastalığın prevalansı her 100000 kişide 46 olgu, insidansı ise yılda 100000 kişide 4 olgu civarındadır, olguların yarısında çoklu hormon yetmezliği mevcuttur ve mortalite hızı 1,2 ile 2,2 kat arasında artmaktadır¹.

Hipopituitarizm genetik olarak bazı transkripsiyon faktörlerine ait gen defektlerine bağlı olarak hormon sentezindeki yetersizlikten kaynaklanabileceği gibi, dokuya bası, invazyon veya destrüksiyon nedeniyle sentez ve salgılamadaki yetersizlikten de kaynaklanabilir. Ayrıca eksiklik hipofiz bezinden kaynaklanan nedenlere bağlı olabileceği gibi hipotalamusa ait patolojiler veya stalk basısı nedeniyle hipotalamik düzenleyici hormonlardaki değişikliklerden de kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle etiyolojik nedenler hipofize bağlı ve hipotalamik edinsel nedenler ve genetik nedenler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 8.1 ve 8.2).

Sellar ve parasellar tümörler ve bunların tedavileri (cerrahi veya RT) hipopituitarizmin en sık nedenidir². Yapılan geriye dönük bir çalışmada hipopituitarizm tanısı konmuş hastaların sellar manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile %91’inde anormal bulgu saptandığı ve en sık lezyonun %86 ile hipofiz adenomu ve %8 diğer sellar tümörler

Tablo 8.1. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri

Neoplastik	Hipofiz adenomları Parasellar kitle Rathke kisti Dermoid kist Meningioma Germinoma Ependimoma Glioma Kraniofaringioma Hipotalamik hamartoma, gangliositoma Pitüiter metastazlar Hematolojik maligniteler
Travmatik	Hipofiz adenomları nedeniyle cerrahi rezeksiyon Kafa travmaları (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları) Radyoterapiye bağlı hasar Subaraknoid kanama, inme
Vasküler	Gebelikle ilişkili (Sheehan sendromu) Anevrizma Apopleksi Diyabet Hipotansiyon Arteritis Orak hücre hastalığı
İnfiltratif	Primer hipofizit Lenfositik Granülomatöz Ksantomatoz Sekonder hipofizit Sarkoidoz Histiositoz X İnfeksiyonlar Wegener granülomatozu Takayasu hastalığı Hemokromatoz
Fonksiyonel	Akut kritik hastalıklar (sepsis, kafa travması akut faz) Nütrisyonel (kalori kısıtlaması, malnütrisyon)
İlaçlar	Anabolik steroidler Glukokortikoid fazlalığı GnRH agonistleri Estrojen Dopamin Somatostatin analogları
Enfeksiyon	Tüberküloz Bakteriyel menenjit/ensefalit Viral menenjit/ensefalit Pnömösis karini Fungal (histoplazmozis, aspergilosis) Parazitler (toksoplazmozis)
İdiyopatik	İdiyopatik, ailevi formlar

olduğu belirtilmiştir. Sellar görüntülemesi normal bulunan hastalarda hipopituitarizm nedenleri ise hemokromatoz, nörosarkoidoz, beyin travması, subaraknoid kanama, menenjit, inme olarak göze çarpmaktadır³. Türkiye'den yapılan ve uluslararası kaynaklarda refere edilen 773 hastayı içeren çok merkezli çalışmada ise hipofiz ve diğer sellar bölge tümörleri hipopituitarizmin %50 nedeni olarak gösterilmiştir (Tablo 8.3)⁴.

Tablo 8.2. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

Genetik sendromlar	KAL mutasyonu (FSH, LH) Prader-Willi sendromu (FSH, LH) Lawrence-Moon-Biedl sendromu (FSH, LH)
Reseptör anomalileri	GHRH reseptörü (GH) CRH reseptörü (ACTH) GnRH reseptörü (FSH, LH) Leptin ve leptin reseptör defekti (LH, FSH)
Yapısal	Pitüiteraplazi Pitüiterhipoplazi SSS kitleleri, ensefalosel Ortahat defektleri Ektopik arka hipofiz Septooptik displazi
Transkripsiyon faktör defektleri	Prop1 (GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH PRL) Pit-1 (POU1F1) (GH, TSH) HESX1 (GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH) LH3 (GH, PRL, TSH, LH, FSH) DAX1 (Adrenal, LH, FSH)
Hormon gen mutasyonları	GH-1 (GH) Biyolojik inaktif GH (GH) FSHβ (FSH) LHβ (LH) POMC (ACTH) TSHβ (TSH)
Spesifik sendromlar	<i>HESX1</i> Septo-optik displazi <i>LHX3</i> GH, TSH, LH, FSH, prolaktin yetmezliği ve boyunda kısıtlı rotasyon <i>LHX4</i> GH, TSH, ACTH eksiklikleri ve serebellar anomaliler <i>SOX3</i> Hipopituitarizm ve mental retardasyon <i>GLI2</i> Holoprosensefali ve multiple orta hat defektleri <i>SOX2</i> Anoftalmi, hipopituitarizm, özofoageal atrezi <i>GLI3</i> Pallister-Hall sendromu <i>PITX2</i> Rieger sendromu

8.2. ETİYOLOJİ

8.2.1. Hipofiz Lezyonları ve Hipofiz Dışı Yer Kaplayan Lezyonlar

Adenomlar, kistler, metastazlar ve diğer yer kaplayan hipofiz lezyonları geçici veya kalıcı olarak hipopituitarizme neden olabilir. Hipofiz adenomları, hipopituitarizmin en önemli nedenidir. Tüm intrakranyal tümörler içinde %10 ile en sık görülen tümörlerdir. Tümör çapına göre mikro-adenomlar (<1 cm) ve makro-adenomlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (bakınız hipofiz adenomları). Hipofiz mikro-adenomlarına daha sık rastlanmakta (Ortalama %1,5, otopsi serilerinde ise %27 ye varan oranlarda) ancak bunlar çoğunlukla hipopituitarizme yol açmadığından benign seyretmektedir. Makro-adenomlara ise daha az rastlanmakta ve etkilenen hastaların %30'unda bir veya daha fazla hormonla ilişkili hipopituitarizme neden olmaktadır. Yakın zamanda yapılan geriye dönük bir çalışmada non-fonksiyone hipofiz adenomlarında en az bir hormonal eksiklik görülme oranı

Tablo 8.3. 773 hastayı içeren ulusal verilerde hipopituitarizm etiyojisi⁴

Tümör dışı nedenler	
<input type="checkbox"/>	Sheehan sendromu: 107 (%13,8) a
<input type="checkbox"/>	İdiyopatik: 82 (%10,6)
<input type="checkbox"/>	İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm: 60 (%7,8)
<input type="checkbox"/>	Boş sella: 50 (%6,5)
<input type="checkbox"/>	Konjenital: 35 (%4,5)
<input type="checkbox"/>	Kafa travması: 17 (%2,2)
<input type="checkbox"/>	Lenfositik hipofizit: 12 (%1,6)
<input type="checkbox"/>	Apopleksi: 7 (%0,9)
<input type="checkbox"/>	Subaraknoid kanama: 2 (%0,3)
<input type="checkbox"/>	Aspergilloma: 2 (%0,3)
<input type="checkbox"/>	Histiyositoz: 2 (%0,3)
<input type="checkbox"/>	Menenjit: 1 (%0,1)
<input type="checkbox"/>	Psödötümör serebri: 1 (%0,1)
<input type="checkbox"/>	Abse: 1 (%0,1)
<input type="checkbox"/>	Hemokromatoz: 1 (%0,1)
Hipofiz tümörleri	
<input type="checkbox"/>	Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu: 162 (%20,9)
<input type="checkbox"/>	Laktotrof: 86 (%11,1)
<input type="checkbox"/>	Somatotrof: 69 (%8,9)
<input type="checkbox"/>	Kortikotrof: 12 (%1,6)
<input type="checkbox"/>	Gonadotrop: 6 (%0,8)
<input type="checkbox"/>	Tirotrof: 2 (%0,3)
Ekstra-hipofiz tümörleri	
<input type="checkbox"/>	Kraniyofarenjiom: 40 (%5,2)
<input type="checkbox"/>	Menenjiyom: 8 (%1)
<input type="checkbox"/>	Glioma: 3 (%0,4)
<input type="checkbox"/>	Tanımsız: 2 (%0,3)
<input type="checkbox"/>	Astrositom: 1 (%0,1)
<input type="checkbox"/>	Germ hücreli tümör: 1 (%0,1)
<input type="checkbox"/>	Clivus tümörü: 1 (%0,1)

%50 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada etkilenen hormonlar sırası ile %26 hastada TSH, %20 erkek hastada ve %16 kadın hastada gonadotropin, %13 hastada ACTH eksikliğine ait oranlar belirtilmiştir⁶.

Hipofizde yer kaplayan lezyonlar, hormon sekrete eden hücrelere doğrudan bası veya hipofiz içi basıncı artırarak bu hücrelerin hormon sekresyon fonksiyonunda azalmaya veya hipofiz sapı içindeki portal damarlara bası ile düzenleyici hormon düzeylerinde değişiklik yaparak hipopituitarizme neden olabilir. Cerrahi olarak adenomun çıkartılması sonucunda bazı hastalarda ise hipopituitarizmde düzelmeye görülebilir.

Kraniyofarenjioma hipofiz dışında görülen lezyonlar içinde en sık olanıdır ve çocukluk çağında daha fazla görülür. Bası bulguları ile beraber hipopituitarizme neden olabilir ve ADH eksikliği de sık görülür. Meningioma, kordoma, optik glioma, epidermoid ve dermoid tümörler de bası etkileri ile hipotalamohipofizer fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.

8.2.2. Hipofiz Cerrahisi

Hipofiz cerrahisinde amaç hipofiz fonksiyonlarını korumak veya geri kazanmaya yönelik olarak sağlam hipofiz dokusuna

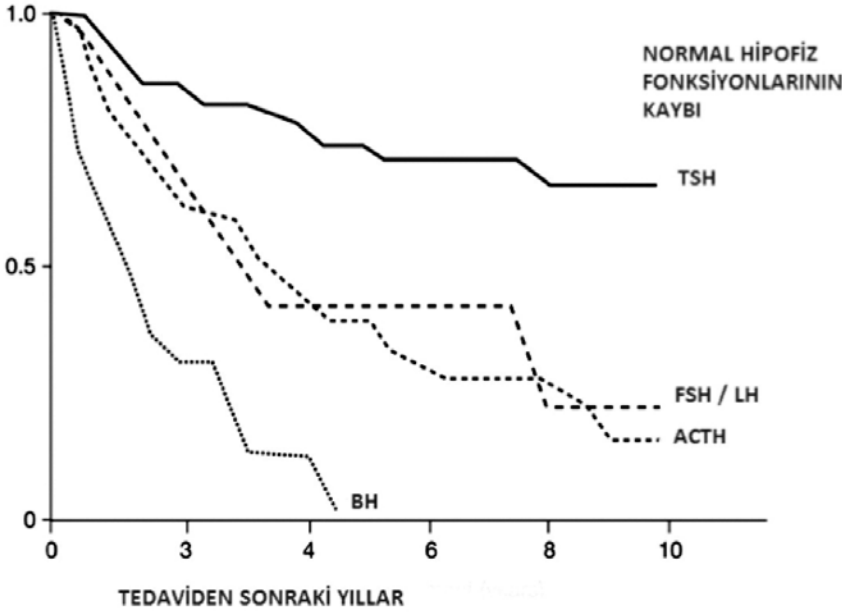
zarar vermeden selektif adenomektomidir. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Tümör çapı, tümör tipi (non-fonksiyone adenomlar), hastanın yaşı, cerrahın tecrübesi ve operasyon ile ilgili faktörler postop hipopituitarizm gelişimini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda insidans %2 ile %22 arasında değişmektedir^{6,7}.

8.2.3. Radyasyon

Hipotalomus-hipofiz aksının (HHA) radyasyona maruz kalarak hasarlanması sonucunda bir veya daha çok hipofiz hormon yetmezliği oluşabilmektedir. Hipofiz adenomlarında eksternal radyasyon rezidü tümörü küçültmek için uygulanmakta ve sağlam hipofiz dokusu da hasara uğramaktadır. HHA tümörleri (hipofiz adenomu, kraniyofarenjioma...) ve diğer intrakraniyal tümörler, baş boyun kanserleri, çocuklarda akut lenfoblastik lösemide uygulanan profilaktik radyasyon uygulaması ve vücudun diğer bölgelerindeki tümörler nedeniyle uygulanan tüm vücut radyasyonu uygulamaları sonucunda HHA, radyasyondan etkilenebilir.

Hipofizdeki hücre tiplerinin radyasyon etkisine duyarlılığı farklılık göstermektedir. BH salgılayan hücreler en duyarlı hücreler olup 30 Gy den düşük tedavi dozları BH eksikliği oluşması için yeterlidir. Doz arttıkça BH eksikliğin görülme sıklığı da %50'den %100'e kadar artmaktadır. Kompansatuvar mekanizmalarla endojen olarak BH salgılanmasındaki artış HHA'nın parsiyel hasarına bağlı eksikliğin karşılanmasını sağlayabilmekte ve bu hastalarda spontan BH salınımı normalen insülin hipoglisemi testine yanıt subnormal olabilmektedir. Bu nedenle radyasyon sonrasında BH eksikliğini araştırmak için, insülin hipoglisemi testinin değeri sınırlıdır ancak çocuklarda ve pubertede normalde olması gereken uyarılmış BH sekresyonunun radyasyon hasarı sonucunda azalması nedeniyle insülin hipoglisemi testinde alınan subnormal sonuçlar BH eksikliğini göstermede yeterli kabul edilmektedir. TSH ve ACTH eksikliği 50 Gy üzerindeki dozlarda uzun süreli takipte %3-6 oranında görülmekte, gonadotropin eksikliğine bağlı anormallikler ise doza bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir. Gonadotropin eksikliği sıklığı uzun süreli takipte düşük radyasyon dozuna (<30 Gy) rağmen artmaktadır. Hiperprolaktinemi hipotalamik hasara bağlı olarak dopamin sekresyonunun azalması sonucunda görülebilmekte ancak çoğunlukla subklinik seyretmektedir. Gonadotropin, TSH ve ACTH eksikliğinin sıklığı yoğun tedavi verilen nazofarenks kanserinde ve 30-50 Gy arası dozlamaya yapılan hipofiz tümörlerinde 10 yıl takip sonrasında %30-60'a yükselmektedir^{8,9}.

Sterotaktik radyoterapideki hipopituitarizm sıklığının konvansiyonel radyoterapiden farklı olduğu gösterilememiştir¹⁰. Radyoterapiye bağlı gelişen hipopituitarizm irreversibl olup progresif seyretmektedir. Bu nedenle periyodik takip ve testlerin tekrarlanması önerilmektedir (Şekil 8.1).



Şekil 8.1. RT sonrasında normal olan hipotalamohipofizer aks fonksiyonlarının kaybı⁸.

8.2.4. İnfiltratif Hastalıklar

Hemokromatoz hastalarında hipofiz hücrelerinde demir depolanması sonucunda hormon yetmezliği oluşabilmektedir. Gonadotropinler, bu hastalarda en sık etkilenen hormonlar olup diğer hormon yetmezlikleri daha az sıklıkta oluşmaktadır. Flebotomi ve şelasyon tedavileri sonucunda demir birikiminin geriye döndürülmesi ile hormonal fonksiyonlarda düzelme görülebilmektedir³.

8.2.5. Sarkoidoz ve Histiositoz

Hipopituitarizme neden olan diğer infiltratif hastalıklar olup bunlarda sıklıkla hipotalamus etkilendiğinden diyabet insipid tabloya eşlik etmektedir.

8.2.6. Lenfositik Hipofizit

Lenfositik hipofizit farklı hormon yetmezliği tablolarına yol açan ve hipofiz bezinin otoimmün inflamasyonu ile karakterize nöroendokrin bir hastalıktır. Çoğunlukla kadınlarda ve özellikle doğum sonrası erken dönemde görülür. Minimal bir sekelle iyileşebileceği gibi ilerleyen fibrozis ile kalıcı hipopituitarizme neden olabilir. Hipofizin etkilenen bölümüne göre üç farklı klinik tablo görülebilir. Lenfositik adenohipofizit kortikotrop hücrelerin erken tutulumu ile karakterizedir ve ilk bulgu izole ACTH eksikliği olabilir. Diğer ön hipofiz hormonları da zamanla etkilenebilir ancak arka hipofiz tutulumu nadirdir. Lenfositik infundibulonörohipofizit ise akut başlangıçlı diyabet insipid ile karakterize olup ek olarak bası bulguları ile kendini gösterir. Lenfositik infundibulopanhypofizitte ise bası etkileri, diyabet insipid ve hipopituitarizmin birliktedir.

Bası bulguları ile beraber ancak kitle ile orantısız olarak veya klasik olmayan paternde hipopituitarizm görülen hastalarda lenfositik hipofizit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Diğer otoimmün hastalıklar %25–50 oranında eşlik edebilir ve saptanmaları tanıyı destekler. Hipofiz otoantikorları da %70'e kadar saptanabilir ancak kesin tanı biyopsi ile konulabilir¹¹. Uygun yaklaşım tartışmalı bir konudur. Steroid tedavisinin yararı net olarak gösterilememiştir. Cerrahi tedavi bası etkileri için gerekebilir ve genellikle parsiyel rezeksiyon tercih edilir. Uygun hormon replasman tedavisi ve hormon yetmezliklerinin seyri değişebileceği için uzun süreli takip gerekir.

8.2.7. Sheehan Sendromu

İlk olarak HL Sheehan tarafından 1937 yılında tanımlanan sendrom doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanama ve şok tablosu nedeniyle oluşan hipofiz nekrozuna bağlı olarak gelişen hipopituitarizmi tarif etmektedir. Sıklığı obstetrik bakımdaki iyileşmeler sonucunda azalmış olmakla birlikte özellikle gelişmemiş ülkelerde etiyolojideki yerini korumakta ayrıca son zamanlarda yayımlanan raporlarda Batı toplumunda da sıklığının artış gösterdiği belirtilmektedir.

Hastalığın kesin patogenezi ve doğal seyri tam olarak belirli değildir ve birçok hasta başlangıçtaki hafif seyir nedeniyle uzun süre tanı ve tedavisisz kalabilir. Gençlerde daha çok görülen sendromun en sık ve tipik klinik prezantasyonu doğum sonrası laktasyonda ve normal menstrasyon düzenine dönmedeki yetersizliktir. Daha az sayıda hastada başlangıç şiddetli hipopituitarizm bulguları ile olabilir

Tablo 8.4. Sheehan sendromu ve lenfositik hipofizit in ayırıcı tanısı^{11,12}

	Sheehan Sendromu	Lenfositik Hipofizit
Hikâye ve klinik özellikler	Doğumda kanama hikâyesi Laktasyonun başlamaması Doğum sonrasında normal menstrasyon düzeninin oluşmaması	Doğum sonrasında sık İlk bulgu izole ACTH eksikliği olabilir Adenom olmadan bası bulguları oluşabilir
Normal hipofiz fonksiyonlarına dönüş	Olabilir	Olabilir
Cinsiyet	Kadın	Sıklıkla kadın
Hiperprolaktinemi	Yok	Var
Görüntüleme	Empty Sella/Normal	Hipofiz bezinde büyüme Stalkta kalınlaşma Nadiren empty sella (geç dönem)
Otoimmünite (Hipofiz antikorları)	Kontrol grubuna göre yüksek	%70
Diğer Otoimmün hastalıklar	Yok	%25–50
Diyabet insipid	Çok nadir	Nadir

ve nadiren koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. Parsiyel veya panhipopituitarizme neden olabilen sendromda ilk olarak BH eksikliği ortaya çıkar. Görüntüleme tetkiklerinde "empty sella" görünümüne sıkça rastlanır. Hipofiz otoantikorları hastalığa eşlik edebilir¹².

Patofizyolojide birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Gebelikte hipofiz bezinde %30–100 oranında büyüme görülür. Laktotrop hücrelerin sayısındaki artma gebelik boyunca devam eder ve artan hipofiz boyutu superior hipofiz arterinde basıya neden olarak bezde hafif iskemik bir durum oluşmasına neden olur. Doğum sonrası yoğun kanama sonrası oluşan hipotansiyon küçük arterlerde vazospazm yaparak iskemiye arttırıp hipofiz nekrozuna neden olabilir. Otoimmünitenin patogenezi rolü olduğu düşünülmüştür. Sheehan sendromu olan hastalarda kontrol gruplarına göre hipofiz otoantikor pozitifliği daha yüksek sıklıktadır. Ancak, sendroma diğer otoimmün hastalıklar eşlik etmemektedir. Otoimmünitenin geç dönemde hipopituitarizmle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, gebelik öncesinde hipofiz bezi boyutu küçük olanlarda Sheehan sendromunun daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Sellar fossanın küçük olmasının gebelikte bez boyutunun artması nedeniyle basıya bağlı olarak iskemiye kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, Sheehan sendromlu hastaların birçoğunda böyle bir durum mevcut değildir. Bir diğer durum da dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosudur ve bu hastalarda doğum sırasında kanama olmaksızın hipofiz nekrozu ve hipopituitarizm görülebilmektedir.

Ayırıcı tanıda erken dönemde doğum sonrasında da görülebilen adenomda kanamadan kaynaklanan pituitier apopleksi önemli yer tutmaktadır. Her iki tabloda da erken dönemde hipofiz bezinde büyüme ve şiddetli hipopituitarizm bulguları görülebilir. Dekompresyon cerrahisi adenoma bağlı apoplekside hayat kurtarıcı olabilirken, Sheehan

sendromunda kontrendikedir. Lenfositik hipofizit uzun dönemde Sheehan sendromu ile birçok benzerlikler gösterir. Sheehan sendromu tipik hikâyesi ve çoğunlukla empty sella görüntüsü olması ile lenfositik hipofizitten ayrılabilir (Tablo 8.4). Primer empty sellada ise Sheehan sendromundan farklı olarak klinik hipopituitarizm sık değildir ve pituitier fossanın geniş olduğu saptanır.

8.2.8. Pituitier Apopleksi

Pituitier apopleksi, hipofiz bezinde iskemi veya nekroz sonucu ani gelişen hipofiz bezi büyümesine bağlı kompresyonun oluşturduğu nadir bir klinik tablo olup sıklıkla hipofiz adenomları ile ilişkilidir. Sıklıkla 50–60 yaş aralığında görülür, erkekler ve non-fonksiyone adenomu olanlarda daha sık oluşur¹³. Gebelik, hiperplaziye bağlı oluşan rölaf iskemik durum nedeniyle predispozan bir faktör olarak rol oynayabilir, diğer predispozan faktörler arasında kanama diyatezi, antikoagülan tedaviler, büyük tümörler sayılabilir. Prolaktinomalarda da medikal tedavi ile hızlı küçülme sırasında rastlanabilen bir durum olarak göze çarpmaktadır¹⁴. En dramatik klinik görünüm, ani başlayan şiddetli baş ağrısı ile beraber okülomotor sinirler üzerine bası sonucunda oluşan çift görme ve şiddetli hipopituitarizm bulguları şeklindedir. Hipofize ait tüm hormonlarda eksiklik ortaya çıkar ancak en ciddi sonuçlara yol açan durum hızlı gelişen ACTH yetmezliği sonucunda kortizol eksikliğine bağlı olarak hipotansiyon (akut adrenal kriz) tablosudur. Hemoraji MR ile görüntülenebilir. Cerrahi dekompresyon ile çift görme ve hipopituitarizm düzelebilir. Diğer tedavi yaklaşımları yüksek doz steroid tedavisi ve prolaktin salgılayan adenomlara bağlı apoplekside dopamin agonistleridir¹³.

8.2.9. Empty Sella

Sella turcica'da genişleme ve subaraknoid aralığın serebro spinal sıvı ile beraber sella turcica'ya uzanması empty sella olarak adlandırılır. Primer olan tipinde diafragma sellada defekt vardır ve beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının da etkisi ile sella turcica genişler. Yaygın bir durumdur ve otopsi serilerinde insidansı %5–25 arasında değişir. Ciddi klinik belirti ve hipopituitarizm sık görülmez. Baş ağrısından yakınma sıklıkla mevcuttur, ancak bunun hastalıkla ilişkisi muhtemelen rastlantısalıdır. Rinore ve görme anormallikleri nadir görülür. Sekonder empty sella hipofiz adenomlarında cerrahi tedavi, radyoterapi veya adenom içine kanama ve infarkt sonrasında görülebilir. Bu durumda hipopituitarizm hipofiz adenomu ve bunun tedavisine bağlı olarak gelişir. Sheehan sendromu ve konjenital olarak hipofiz bezinin gelişim defektlerine bağlı olarak küçük olması sonucunda da sekonder empty sella görülebilir³.

8.2.10. Travmatik Beyin Yaralanması (TBY)

TBY gelişmiş ülkelerde ölüm ve fonksiyonel yetersizliğe yol açan nedenler arasında ilk sıradadır. Yaralanmanın neden olduğu lokal veya diffüz hasar sonucunda nörolojik ve psikiyatrik bulguların yanında birçok diğer sistemlere ait yetersizlikler de görülebilir. Kafa tabanında kırıklarla seyreden şiddetli travmalarda hipotalamik hormonal yetersizliğe bağlı olarak hipopituitarizm görülmesi bilinen bir konudur. Ancak, son yıllarda kırıklı sonuçlanmayan travmalardan sonra da hipopituitarizm oluşabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. TBY, tek bir olay değil daha çok yaşam boyu sonuçları olan bir süreçtir. Risk, 15–25 yaş arası erkek ve >75 yaş gruplarında artmaktadır. Araç nedeniyle, şiddete bağlı ve spor yaralanmaları en sık görülen şekilleridir. Şiddetli travmalarda ve travma sonrasında erken dönemde diyabet insipid tablosu oluşan hastalarda hipopituitarizm riski diğer travmalara göre daha yüksektir¹⁵.

8.2.11. Subaraknoid Kanama (SAK)

SAK prevalansı 100.000 hasta yılında altı olup 40–60 yaş arası grupta sık görülmektedir. Willis arterleri ile hipofiz bezi ve hipotalamus arasında yakın anatomik ilişki mevcut olup SAK geçiren ve yaşayan hastalarda nörolojik sekel kalmamasına rağmen tedavi edilmemiş hipopituitarizmde görülen bulgu ve sonuçlara benzer klinik tablo devam etmekte ve benzer şekilde artmış kardiyovasküler mortalite gözlenmektedir. Yakın zamana kadar SAK, hipopituitarizmin nadir nedenleri arasında kabul edilirken yapılan son çalışmalarda bu hastalarda parsiyel hipopituitarizm sıklığının %37,5–55 arasında olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda hormon replasman tedavisinin prognozu nasıl etkilediği konusu ise henüz açıklığa kavuşmamıştır¹⁶.

8.2.12. Enfeksiyon

Tüberküloz menenjit sık görülmemekle birlikte hipotalamik disfonksiyona neden olabilir. Hipofiz tutulumu da nadir görülen ve hipopituitarizme neden olan bir tablodur ve anti-tüberküloz tedaviye yanıt vermesi nedeniyle etiolojide unutulmamalıdır. Santral sinir sisteminin spesifik ve nonspesifik diğer enfeksiyonlarında da parsiyel hipopituitarizm görülebileceği (özellikle izole ACTH eksikliği) bildirilmiştir¹⁷.

Genetik nedenler

Hipofiz hormonlarının bir veya daha fazlasında doğumdan itibaren eksiklik olması uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak son zamanlarda bunun nedeninin hipofiz gelişimi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bazı transkripsiyon faktörlerine ait genlerdeki mutasyonlara bağlı olduğu anlaşılmıştır. HEX1, LHX3 ve LHX4 erken dönemde (hipofiz organogenezi ve hipofiz hücrelerinin farklılaşması) önemli rol oynar. Prop 1, somatotrop, laktotrop, tirotrop ve gonadotrop hücrelerin prekürsörlerinin farklılaşmasında gerekli bir faktördür. Pit 1 (İnsanlarda POU1F1), Prop 1'den hemen sonra etki gösterir ve somatotrop, laktotrop ve daha az oranda tirotrop hücrelerin farklılaşmasında rol oynar. TPIT ise spesifik olarak kortikotrop hücrelerin farklılaşmasında gereklidir.

HEX1, LHX3 ve LHX4 mutasyonlarında erken dönem faktörleri olmaları nedeniyle kombine hormon yetmezlikleri görülür. LHX3 mutasyonlarında ayrıca nörolojik anomalilerde oluşur. PROP 1 gen mutasyonları ailesel ve sporadik konjenital hipopituitarizmde en sık saptanan mutasyonlardır. TPIT mutasyonları, izole ACTH eksikliğine neden olarak erken tanı sağlanamadığında neonatal kayıpla sonuçlanmaktadır¹⁸. Diğer genetik nedenler Tablo 8.2'de özetlenmiştir.

Ektopik nörohipofiz (ENH), MR'de saptanan ve doğum sonrasında hipopituitarizme neden olan bir anomalidir. Stalk agenezisi veya ön hipofiz bezinin normalden küçük olması ENH'ye eşlik edebilir. Septooptik displazi ile beraber görülebilir. Klinik tablo, izole BH eksikliğinden kombine hormon yetmezliğine kadar değişebilir. HEX1, LHX4 gen mutasyonları ve SOX3 genindeki anormallikler ENH'ye neden olabilir ancak ENH'si olan hastaların çoğunda identifiye edilebilen genetik anormallik saptanmaz. Bu nedenle hastalığın patogenezi doğum öncesi gelişimi etkileyen bazı faktörler rol oynayabilir. Ayrıca doğum travması, zor doğum ve makat doğumlarının da ENH ve hipopituitarizm oluşumunda rol oynadığı bildirilmiştir¹⁹.

8.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hipopituitarizmde klinik bulgular çoğunlukla hedef organların primer yetmezliklerinde görülen bulgularla, bazı ayırıcı noktalar hariç olmak üzere, benzerlik gösterir.

Tablo 8.5. Hipopituitarizmde klinik bulgular ^{23,25}

ACTH eksikliği	Akut	Yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma, dolaşım yetmezliği, hipotansiyon, şok. Hiperpigmentasyon ve hiperkalemi dışında Addison hastalığı bulguları
	Kronik	Yorgunluk, solgunluk, iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, kas ağrısı, hipoglisemi
Gonodotropin eksikliği	Çocuklar	Puberte gecikmesi
	Erkekler	İnfertilite, iktidarsızlık, düşük libido, kas kütlesi ve gücünde azalma, azalmış kemik kütlesi, testislerde hipotrofi, ciltte kırışıklıklar ve saçlarda incelleme, anemi.
	Kadınlar	Amenore, oligomenore, infertilite, libido kaybı, dysparoni, meme atrofisi, osteoporoz, ciltte kırışıklıklar ve saçlarda incelleme.
TSH eksikliği	Çocuklar	Büyüme geriliği
	Erişkinler	Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, kuru cilt, reflekslerde yavaşlama
BH eksikliği	Çocuklar	Gelişme geriliği, boy kısalığı, yağ dokusunda artış.
	Erişkinler	Egzersiz kapasitesinde azalma, vücut kompozisyonunda bozulma, santral obezite, yağsız vücut kitlesinde azalma, kardiyovasküler risk artışı, osteoporoz, yaşam kalitesinde azalma.
Prolaktin eksikliği		Laktasyonda yetersizlik
ADH eksikliği		Poliüri, polidipsi

Hipofiz ve sellar kitlelere bağlı hipopituitarizm olgularında ek olarak lokal bası ile ilişkili olarak baş ağrısı ve görme kaybı görülebilir. Klinik özellikler hipofiz hasarı veya hormon yetmezliğinin oluşma hızı, etkilenen hücre tipi ve sayısı, destrüksiyonun şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 8.5). Ayrıca hipofiz adenomlarında hormon hipersekresyonu da klinik tabloyu komplike hale getirebilir.

Konjenital formlarda hastalığın erken başlaması ve gonadal yetmezlikle hipotiroidinin etkilerine bağlı olarak büyüme gelişme geriliği ön plandadır. Ayrıca, ADH eksikliklerine bağlı değişiklikler de daha sık görülür. Kalıtsal hastalıklara bağlı hipopituitarizm hastalarında fenotipik bulgular daha sık ve şiddetlidir.

Prolaktin eksikliği çoğunlukla nadirdir ve tespit edildiği zaman komplet eksikliğin göstergesi olabilmektedir. Tek bulgusu ise doğum sonrasında laktasyonda yetersizlik olup, bu nedenle Sheehan sendromunun tipik klinik özelliklerinden sorumludur²⁰.

Akut gelişen yetersizlikte (pituitær apopleksi) akut bulgulara (özellikle kortizol eksikliği) yol açarken radyasyon hasarında olduğu gibi yavaş gelişen hasarda bulgular yıllar içinde ortaya çıkar. Kortikotrop hücreler hasara en dirençli hücreler olup çoğunlukla en son etkilenen hücrelerdir. Etkilenme sırası çoğunlukla BH → FSH → LH → TSH → ACTH şeklindedir. Ancak izole eksikliklerin (izole ACTH eksikliği...) de görülebileceği unutulmamalıdır. ADH eksikliğine bağlı su metabolizması değişiklikleri ise daha çok hipotalamus veya stalk etkileyen hastalıklarda ve pituitær hastalıklarda cerrahi sonrasında görülür^{13,20,21}.

8.3.1. ACTH Eksikliği (Sekonder Adrenal Yetmezlik)

Parsiyel eksikliğinde bulgular fiziksel stres ile ortaya çıkarken tam eksikliğinde bazal durumda da kortizol eksikliğine bağlı klinik değişiklikler görülebilir. En şiddetli formunda (adrenal yetmezlik krizi) kortizol eksikliği, vasküler kollaps nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir. ACTH eksikliği hipopituitarizm içinde yaşamı en çok tehdit eden eksiktir. Diğer hipopituitarizm nedenlerine ek olarak steroid replasmanı veya tedavisinin ani kesilmesi sonrasında fonksiyonel ACTH eksikliği görülebilmektedir. Bu eksikliğin oluşabilmesi için hastanın 2-3 hafta kadar eksojen steroid alması yeterlidir.

Kronik veya daha hafif ACTH eksikliği bulguları primer adrenal yetmezlik bulguları ile benzerlik gösterir ancak çoğunlukla daha hafif şiddette seyredir. Yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı, libido azalması, postüral hipotansiyon ve taşikardi sık görülen bulgulardır. Anemi, eozinofili ve hiponatremi görülebilir. ACTH eksikliğinde görülen hiponatremi ADH'ye duyarlılıktaki değişikliklere bağlıdır ve primer adrenal yetmezlikte olduğu gibi (mineralokortikoid eksikliği sekonder adrenal yetmezliğin ögesi değildir) hiperpotasemi ve volüm azalması ile beraber değildir. Primer adrenal yetmezlikten ayıran bir özelliği de ACTH hipersekresyonunun yol açtığı hiperpigmentasyonun görülmemesi ve aksine ciltte solukluk gözlenmesidir.

Hipoglisemi, çocukluk çağına veya şiddetli yetmezlikte görülebilir. Kortizol eksikliğine bağlı olarak insülin duyarlılığındaki artışa ve karaciğerdeki glikojen deposunun azalmasına bağlıdır.

8.3.2. BH Eksikliği

BH eksikliğinin derecesi oldukça değişkendir. Hafif eksiklikten şiddetli yetmezliğe kadar farklı derecelerde klinik bulgulara yol açabilir. Çocuklarda en önemli bulgu boy kısalığıdır. Ancak erişkinlerde olduğu gibi, cilt altı yağ dokusunda artışa neden olabilir. Geniş alın ve yüz orta kesiminde çöküklük sonucunda immatür yüz görünümü ortaya çıkar. BH'nin endokondral büyümeye etkisindeki yetersizliğe bağlı olarak kafa tabanı, oksipit ve sfenoid kemiklerdeki gelişim eksikliğinin sonucu olarak oluşur. Diş gelişiminde gecikme ve puberte gecikmesi de erişkin öncesi BH eksikliğinin özellikleri arasında yer alır. Birlikte gonadotropin eksikliğinin mevcut olma durumu büyüme gelişme değişikliklerini etkiler. Gonadotropin eksikliği, büyüme plaklarının geç kapanmasına yol açarak bu hastaların tedavi sürelerinin uzamasına olanak sağlar.

Erişkinlerde hafif BH eksikliği belirgin bulgu vermezken şiddetli yetmezlik durumu ise azalmış yaşam kalitesi, vücut kompozisyonunda değişim, kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma ve kırık riskinde iki kat artış, lipid profilinde değişiklikler, endotelial bütünlükte bozulma, kardiyak fonksiyonlar ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, BH tedavisinin bu değişikliklerden sadece yağ dokusu ve kas kitlesi üzerine olumlu etkileri iyi dökümanite edilmiştir. BMD üzerine olumlu etkisi ise daha çok erkeklerde görülmektedir²².

LH, FSH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm; sekonder hipogonadizm) Hipopituitarizm hastalarında gonadotropin eksikliği farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Hipofizdeki LH, FSH sekresyonunun azalması, hipotalamustan salgılanan GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) sekresyonunun azalması ve hiperprolaktineminin GnRH pulsatil salınım özelliğini bozması nedeniyle hipogonadizm ortaya çıkabilir. Ayrıca aşırı kilo kaybı ve egzersiz gibi bazı fonksiyonel durumlarda GnRH pulsatil salınımının bozulmasına ve hipogonadizm bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir. Bulgular puberte öncesi ve sonrasına göre değişir.

Puberte öncesi kızlarda primer amenore ve meme gelişimini olmaması en önemli bulgudur. Puberte sonrasında over hipofonksiyonu sonucunda ovulasyonun gerçekleşmemesine bağlı olarak infertilite ve östradiol eksikliğine bağlı olarak sekonder amenore/oligomenore, vaginal kuruluk ve atrofi, yorgunluk ve sıcak basmaları görülür. İlerleyen yıllarda meme dokusunda azalma, yüzde kırışıklıklar, kemik mineral dansitesinde (*bone mineral density*: BMD) azalma eklenir. BMD'deki düşmenin serum androjen seviyesi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır ancak bunun klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir²³.

Erkeklerde puberte öncesinde küçük penis ve testisler, enüroid yapıdan (kulaç boyu vücut boyundan en az 5 cm fazla) sorumlu olup, puberte sonrasında testiküler hipofonksiyona bağlı olarak infertilite, libido azalması,

impotans, azospermi, enerji azalması ve genel iyilik halinin kötüleşmesi klinik bulguları oluşturur. İlerleyen yıllarda yüz ve vücut kıllarında azalma, kas kitlesi ve BMD'de azalma, deride inceleme ve yüzde ince kırışıklıklar (hipogonadizm yüzü) klinik tabloya eklenir.

Parsiyel LH eksikliğinde (fertil önik) dolaşımdaki testesteron düşük olup jinekomasti görülür ancak testis volümleri normaldir ve olasılıkla intratestiküler testesteron düzeyinin yeterli olmasına bağlı olarak bu hastalarda fertilitate mümkün olabilir.

8.3.3. TSH Eksikliği (Sekonder Hipotiroidi)

Bir çok olguda geç dönemde ortaya çıkar. Klinik bulgular primer hipotiroidi ile benzer olup rezidüel TSH sekresyonuna bağlı olarak daha hafiftir. Klinik bulguların şiddeti tiroksin seviyesi ile ilişkilidir. Parsiyel veya hafif düzeyde eksiklikte, ACTH eksikliğinde olduğu gibi klinik tablo silik olabilir veya hiç bulgu olmayabilir. Yorgunluk, iştahsızlık, kabızlık, cilt kuruluğu, soğuk intoleransı çoğunlukla beklenen bulgulardır.

8.3.4. Tanı

Hipopituitarizmde klinik tablo çoğunlukla yavaş gelişim gösterir; başlangıçta klinik bulgular sılıktır ve hasta tarafından fark edilmeyebilir. Artan mortalite ile ilişkili olması nedeniyle tedaviye erken başlanması önemlidir. Bu nedenle parasellar lezyon saptanan veya etiyolojiden sorumlu olan diğer hastalıklara ait tıbbi hikâye veya klinik bulguları ve tanısı olan hastalarda hipofiz fonksiyonlarına yönelik tarama testlerinin yapılması gereklidir.

Hipopituitarizmi olduğu düşünülen hastalarda endokrinolojik değerlendirme bazal hormon düzeyleri ile beraber, gerekli olduğunda uyarı testlerini içerir. Bazal olarak istenmesi gereken hormonal tetkikler TSH, serbest T4, ACTH, kortizol, GH, IGF1, FSH, LH, estradiol (kadınlar), total testosteron (erkekler) ve prolaktin olarak sayılabilir. Bazal hormon düzeylerinin hedef organ hormonları ile birlikte ölçülmesi primer/sekonder yetmezlik ayırıcı tanısı için gereklidir. Ayrıca hipofiz kitleleri biyolojik olarak inaktif olan hormonların salınımını artırması nedeniyle yetmezlik olduğu halde hipofiz hormon düzeyleri normal seviyede olabilir. Kan örnekleri, diüurnal ritme bağlı olarak kortizolün en yüksek seviyede olduğu sabah erken saatlerde alınmalıdır. Dinamik testler bazal değerlerin tanısız olmadığı durumlarda ve parsiyel eksikliklerde endikedir (Tablo 8.6)^{24,25}.

Görüntüleme yöntemlerine biyokimyasal olarak hipopituitarizm tanısı sağlandığında veya görme alanı defekti saptandığında başvurulur. MR görüntüleme, yüksek rezolüsyon sağlayarak 3 mm'ye kadar küçük lezyonları tespit edebilmesi nedeniyle, bilgisayarlı tomografiye tercih edilen yöntemdir.

Tablo 8.6. Hipopituitarizm tanısında kullanılan dinamik testler⁵

	Metod	Örnekleme	Yan etkiler, kontrendikasyon	Değerlendirme
Kısa ACTH testi 250/1 mcg (cosyntropin testi)	250 mcg cosyntropin (1–24 sentetik ACTH) IM Günün herhangi bir saatinde uygulanabilir ve açlık gerekmez.	0, 30 ve 60. dak	Nadiren alerjik reaksiyon	Normal yanıt: 30–60 dak. örneklerinde kort >18–20 mcg/dl
İnsülin hipoglisemi testi	Gece yarısından sonra aç kalan hastaya sabah izotonik infüzyonu ile beraber semptomatik hipoglisemi oluşturmaya yetecek dozda IV insülin uygulanır. Normal bireylerde 0,1–0,15 U/kg, obezlerde 0,2–0,3 U/kg, hipopit şüphesi olanlarda 0,05 U/kg	Glukoz için 15 dak.'da bir Hipoglisemi sonrasında kort. ve BH için 0, 30, 45, 60, 75 ve 90. dakikalarda	Hipoglisemiye bağlı nörolojik semptomlar olursa IV glukoz infüzyonu uygulanmalı, bunun dışında test oral karbonhidrat alımı ile sonlandırılır. Yaşlı hastalarda, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olanlarda ve epileptik nöbet hikâyesi olanlarda kontrendike.	Kortizol için en az 18–20 mcg/dL BH için en az 6 ng/mL eşik değerler olarak kabul edilir.
Metirapon testi	Metirapon saat 23–24 'te hafif atıştırma ile beraber 30 mg/kg dozda oral olarak alınır.	Ertesi sabah saat 08,00 de 11-deoksikortizol ve kortizol için kan örneği alınır.	Gastrointestinal yan etkiler oluşur. Adrenal yetmezlik görülebilir, primer adrenal yetmezlik şüphesi olanlarda yapılmamalı	Normal yanıt; 11 DOC >7 mcg/dl ve kort. <7 mcg/dl olması;
GHRH-Arginin testi	Gece 24'ten sonra aç olan hastaya sabah önce 1 dakika içinde 1 mcg/kg IV GHRH ve sonra 30 dak. boyunca 0,5 g/kg (maks. 30 g) arginin hidroklorid verilir.	0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda BH için kan alınır.	Hafif şiddette yüzde kızarma, bulantı, kusma olabilir. Şiddetli karaciğer hastalığı veya böbrek hastalığı olanlar ve asidozda kontrendike.	Normal yanıt BH en az 6 ng/mL olması (en iyi yanıt 10–15 ng/mL olması).
TRH testi	Açlık gerekli değil. 500 mcg protirelin IV olarak 15–30 dak.'da verilir. Hasta yatar pozisyonda olmalıdır.	0, 30 ve 60. dakikalarda PRL ve TSH için kan alınır.	Ciddi yan etki yok. İnfüzyon sırasında işeme isteği hissi, bulantı, flaşing, ağızda metalik tad oluşabilir.	Normal TSH yanıtı 40 yaş üstü erkeklerde >2 mU/L, diğerlerinde >6 mU/L.
GnRH testi	Açlık gerekli değil. 100 mcg GnRH IV olarak 15 dakikada verilir.	LH ve FSH için 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda kan alınır.	Yan etki nadir, kontrendikasyon yok	Yanıt yaş ve cinsiyete göre değişir. LH için 1,3–2,6 mcg/L artış yeterli. FSH yanıtı daha düşük ve yavaş, normal insanlarda da yanıt oluşmayabilir.
Klomifen testi	Kadınlar için 100 mg/gün 5 gün oral (menstruasyonun 5. gününden itibaren), Erkekler için 100 mg/gün 7–10 gün oral	Klomifen öncesinde ve kullanıldıktan sonra LH ve FSH için kan alınır.	Kadınlarda ovulasyon stimüle edilebilir.	Kadınlarda LH ve FSH 5. gün normal değerlerin üstüne çıkar, Erkeklerde LH 1 hafta sonra 2 katının üstüne çıkar.

Tanı sonrasında önemli bir konu da tekrar değerlendirme gereksinimidir. Çocukluk çağında BH eksikliği nedeniyle tedavi gören ve erişkin döneme geçen hastaların, radyasyon uygulaması sonrasında 10 yıla kadar yıllık periyodlarla ve hipofizer veya parasellar hastalığı bilinen veya replasman tedavisi alan ancak klinik şüphe bulunan hastaların tekrar değerlendirilmesi gereklidir²².

BH salınımı pulsatil özellik gösterir ve gün boyu birçok kez düşük seviyelere düşebilir. Bu nedenle tek bazal BH

düzeyinin yetmezlik tanısında yararı sınırlıdır. IGF 1 ise gün boyu stabil seyretmekle beraber beslenme durumu, karaciğer fonksiyonları ve yaş gibi bazı faktörlerden etkilenmektedir. IGF 1 düzeyinin normal olması BH eksikliğini olmadığını kesin olarak gösteremeyebilir. Ancak, çocukluk çağında yapısal nedene bağlı BH eksikliği olan ve yeniden değerlendirilen hastalarda ve erişkin yaşta ek olarak üç hormon yetmezliği bulunan hastalarda IGF 1'in yaş ve cinsiyete göre normal değerinden düşük olması, stimülasyon testi ihtiyacını ortadan kaldırır. Altmış yaş üstü

hastalar ve izole veya parsiyel eksikliği olan hastalarda tanısal değeri oldukça düşüktür. Böylece BH eksikliğinin değerlendirilmesinde dinamik testler sıkça kullanılır.

İnsülin tolerans testi (ITT) altın standart test olarak kabul edilmektedir. Deneyimli merkezlerde uygulandığında morbidite oranı düşüktür, adrenal aks değerlendirmesi ile birlikte yapılır. Eşik değer olarak 5,1 mcg/L kullanıldığında özgüllük %92, duyarlılık %96 olarak tespit edilmiştir. Ölçüm yöntemleri ve tanısal değerinde değişiklik yapmak amacıyla 3 mcg/L eşik değeri de kullanılmaktadır. Ancak iskemik kalp hastalığı olanlar ve epileptik nöbet hikâyesi olanlarda kontrendikedir. İleri yaş rölatif kontrendikasyon oluşturur. Uygulanmadığı durumlarda diğer stimülasyon testlerine başvurulur^{22,25}.

GHRH-Arginin testi, ITT uygulanamayan hastalarda tercih edilecek testlerin başında gelir. Eşik değer olarak 4,1 mcg/L kullanıldığında özgüllük %91, duyarlılık %95 olarak tespit edilmiştir. Hipoglisemiye bağlı istenmeyen etkilerin görülmemesi ITT'ye iyi bir alternatif olmasını sağlamaktadır. Ancak GHRH kullanılması nedeniyle hipotalamik nedenlere bağlı yetmezliklerde (radyasyon gibi) yanlış negatif sonuç vermektedir. Bu hastalarda 1,4 mcg/L eşik değeri kullanarak yalnız arginin stimülasyonu yapmak tercih edilebilir. Diğer provokatif testler (Glukagon, L-DOPA, klonidin. .) önceki bahsedilen testlere göre daha düşük tanısal değerlere sahip olup tercih edilmemektedirler. Obezite BH salınımını suprese ederek tüm provokatif testlerde tanısal değeri düşürmektedir²².

Normal insanlarda en yüksek plazma kortizol düzeylerine sabah 06–08 saatlerinde ulaşılır. Fiziksel ve emosyonel stres ile beraber plazma seviyesi artar. Sabah 06–08 saatleri arasında alınan örnekte serum kortizol düzeyinin 3 mcg/dL ve altında olması hipokortizolemiyi kuvvetle düşündürürken 18 mcg/dL üzerinde olması da hipokortizolemi olmadığını göstermede oldukça yeterlidir^{26,27}. Klinik bulgular da uyumlu ise bu değerler alındığında provokatif test ihtiyacı yoktur. ACTH ölçümü pituitar hastalığı olmayanlarda primer/sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısını sağlamada oldukça yararlıdır. Primer hastalıkta yüksek düzeylerde iken sekonder yetmezlikte düşük veya normal bulunur.

3–18 mcg/dL arasındaki değerlerin görülmesi dinamik testlerle değerlendirilmeyi gerektirir. Ancak, akut sürrenal yetmezlik bulguları olan hastalarda serum örneği alındıktan sonra sonucunu beklemeden tedaviye başlanmalı ve dinamik test gerekliliğinin değerlendirilmesi de daha ileri bir zamana bırakılmalıdır. ITT, adrenal aksın değerlendirilmesinde de altın standart test olarak kabul edilmektedir. Kan şekeri 2,2 mmol/L altına düştüğünde nöroglükopeni oluşur ve ACTH ve kortizol ile beraber BH salgılanması artar. kortizol yanıtının 18 mcg/dL'nin üzerinde olması, ACTH rezervinin yeterli olduğunu gösterir^{26,27}. Testin en önemli avantajı cerrahi strese kortizol yanıtı ile rölatif korelasyon göstermesidir.

Kısa synacten (cosyntropin) testi ITT'nin kontrendike olduğu hastalarda kullanılabilir. Genelde, 250 mcg IM uygulama sonrası 30 ve 60. dakikalar maksimum yanıt için yeterlidir. Yanıtlar 20 mcg/dl'nin üstünde ise hastada komplet veya uzamış hipokortizolizm olmadığını gösterir, ancak erken dönem yetmezlik veya parsiyel eksikliği göstermede testin sensitivitesi düşüktür. Glukagon stimülasyonu kullanılabilecek diğer bir dinamik testtir; ancak %20'ye yakın yanlış pozitif sonuç olasılığı bulunmaktadır. CRH uyarı testi ve metirapon testleri de gerek sonuçlarla ilgili yetersizlikler ve gerekse preparat bulunmasındaki zorluklar nedeniyle daha az kullanılan testler olarak göze çarpmaktadır²⁵⁻²⁷.

ACTH ve BH eksikliği ile karşılaştırıldığında gonadotropinlerin eksikliği daha kolay değerlendirilir. Premenapozal kadınlarda amenore/oligomenore ile beraber östradiol düzeyinin düşük ve FSH düzeyinin normal veya düşük olması tanı için yeterlidir. Benzer şekilde, erkeklerde testosteron seviyelerinde düşüklükle beraber LH düzeyinin normal veya düşük olması sekonder hipogonadizm tanısını koydurur. Daha karmaşık olan durum, erkeklerde izole LH eksikliğinin konstitüsyonel puberte gecikmesinden ayrılmasıdır. On dört yaşında puberte belirtilerinin oluşmaması, puberte gecikmesi olarak değerlendirilir ve %90 olasılıkla neden konstitüsyonel gecikmedir²⁷. Testosteron tedavisi başlanan hastada testis volümlerinde artış görülmesi konstitüsyonel gecikme olduğunu gösterir.

Serum T4 seviyeleri düşükken TSH düzeyinin normal veya düşük olması sekonder hipotiroidi tanısı için yeterlidir. TRH eksikliğinde TSH salınımı ile beraber molekül yapısında ve biyoaktivitesinde de değişiklik görülebilir ve bu nedenle TSH düzeyi üst sınırdan veya hafif yüksek olabilir. TRH stimülasyon testi uygulandığında TRH eksikliğinde uzamış yanıt (normalde 20. dakikada yanıt alınırken 60. dakikaya uzar) saptanabilir, ancak belirli bir eşik değeri yoktur ve ayırıcı tanının yapılması tedavi şeklini değiştirmemektedir^{25,27}. Hipopituitarizm tanısında kullanılan dinamik testler Tablo 8.6'da özetlenmiştir.

8.3.5. Tedavi

Hipopituitarizmde tedavi eksik olan hedef organ hormonlarının replase edilmesi ile sağlanır. Böylece ACTH, TSH, FSH, LH eksikliklerinde; steroid, tiroksin, erkeklerde testosteron ve kadınlarda östrojen içeren preparatlar kullanılır. Hormon replasman tedavisi için kullanılabilecek dozlar Tablo 8.7'de verilmiştir. BH eksikliğinin erişkin yaşta tedavisi tartışmalı bir konudur. Erişkinlerde BH eksikliğinin vücut kompozisyonu, lipid profili, kemik yoğunluğu, glukoz metabolizması, kardiyovasküler risk faktörleri ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Ancak, BH replasman tedavisinin bu faktörleri düzeltmedeki başarısı tam olarak kanıtlanmamış olup, maliyeti yüksek olan bu tedavinin sadece şiddetli yetmezlik bulguları olan hastalarda uygulanması önerilmektedir²³.

Tablo 8.7. Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi²²

Hormon Eksikliği	Replasman	Doz
BH	BH	0,27–0,7 mg s. c.
ACTH	Hidrokortison	10 mg sabah, 5 mg öğle, 5 mg akşam
	Prednison	5 mg sabah (gerekirse 2,5 mg akşam)
TSH	L-Tiroksin	75–150 mcg/gün
Gonadotropinler Kadın	Konjüge estrogen	0,625–1,25 mg/gün oral
	Estradiol valerate	1–2 mg/gün oral
	Transdermal estradiol	25–100 mcg/24 saat
Gonadotropinler Erkek	Testosteron	250 mcg İM 2–3 haftada bir
	Transdermal jel	50 mg/gün
Prolaktin	-	-

Unutulmaması gereken bir nokta, multipl hormon yetmezliği olan olgularda tedaviye öncelikle steroid replasmanı ile başlanması gerektiğidir. Steroid tedavisinde önce başlanacak olan tiroksin replasmanı adrenal yetmezliği şiddetlendirebilir. BH tedavisi uygulandığında da, 11 betahidroksidehidrogenaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak, kortizol sentezi azalarak adrenal yetmezlik belirgin hale gelebilir. BH ayrıca, serbest tiroksin seviyelerini düşürerek tiroksin replasmanında doz ayarlamasını gerektirebilir.

Steroid replasmanında amaç hastayı uzun süreli steroid yan etkilerinden korumak üzere (osteoporoz, glukoz intoleransı, kardiyovasküler morbidite gibi) yetmezliğe sokmadan düşük dozlarla tedaviyi sağlamaktır. Ancak, bu hastalarda fiziksel strese yanıtın da olmadığı unutulmamalı ve enfeksiyon, cerrahi girişim öncesi gibi durumlarda doz artırılması için hasta uyarılmalıdır. Tedavi hedefi için kortizol değerleri kullanılan ilaçların ölçümü etkilemesi ve negatif *feedback* ile supresyona neden olmasından dolayı kullanılamaz. Bu tedavide doz ayarının hastanın klinik ve diğer laboratuvar bulgularına (elektrolitler, hemoglobin, eozinofil sayısı gibi) göre yapılması gerekir. Tiroksin replasmanı kolay ve güvenlidir; takibinde serbest T4 düzeyleri yeterli olup, amaç ST4 seviyesini normal sınırlarda tutmaktan ibarettir. Premenopozal kadınlarda östrojen replasmanı, eksikliğine bağlı şikâyetlerin ortadan kaldırılması ve osteoporoz ile erken kardiyovasküler morbiditeden korumak amacıyla uygulanmalıdır. Oral östrojen preparatları yeterlidir, ancak konjüge preparatlar ve transdermal formüller de kullanılabilir. Testosteron tedavisi erkeklerde mutlaka yapılmalıdır. Çünkü testosteron eksikliği; anemi, koagülasyon bozukluğu, kas atrofisi, osteoporoz, seksüel disfonksiyon, duyu durum ve

entellektüel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır²⁸. Testosteron için belirli bir hedef düzey yoktur ve klinik duruma göre karar verilmelidir. Tedavi boyunca PSA da takip edilmelidir. Fertilite sağlanması gerekiyorsa spermatogenez başlatmak veya arttırmak amacıyla, *human chorionic gonadotropin* (hCG) ve *human menopausal gonadotropin* (hMG) kullanılabilir. Hipotalamik eksiklik olan hastalarda *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) kullanılabilir. Her iki durumda gebelik oluşana dek 7–10 ay süresince tedavinin devamı gerklidir. Bazen süre 48 aya kadar uzayabilir²⁸.

8.4. PROGNOZ

Hipopitüitarizmde prognozu belirleyen en önemli faktörler; artmış mortalite (daha düşük yaşam beklentisi) ve artmış kardiyovasküler olaylardır. Yapılan çalışmalarda tüm nedenlere bağlı ölümler ve kardiyovasküler olaylar açısından kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalarda hipopitüitarizm hastalarında 1,5–2,5 kat artış olduğu gözlenmektedir^{24,25,28}. Etiyolojik tanı (kraniyofarenjiyoma), cinsiyet (kadınlarda daha yüksek) ve RT uygulanması prognozu kötü etkilemektedir. BH eksikliğinin mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı ileri sürülmektedir, ancak bu konuda görüş birliği henüz yoktur. Önceki hormonal bozukluk (akromegali ve Cushing hastaları), altta yatan hastalığın tedavi başarısı (cerrahi, ilaç veya RT) prognozu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerdir^{23,24}. Son olarak özellikle multipl hormon yetmezliklerinde replasman tedavisinde fizyolojik hedefin sağlanamaması veya inkomplet tedavi de mortaliteyi etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al, Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*55(6):735–40, 2001.
2. Bates, AS, Van't Hoff, W, Jones, PJ, et al, The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1169, 1996.
3. Wilson V, Mallipedhi A, Stephens JW, et al, The causes of hypopituitarism in the absence of abnormal pituitary imaging. *QJM. An International Journal of Medicine*, 107(1):21–4, 2013.
4. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapcı N, et al, Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine* 47(1):198–205, 2014.
5. Aron DC, Findling JW, Tyrrell B, Hypothalamus and pituitary gland. *Basic and Clinical Endocrinology*. Eighth Edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;134–140.
6. Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, et al, Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis. *J Neurosurg*, 124(3):589–95, 2016.
7. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo, et al, Pituitary hormonal loss ve recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*, 63(4):709–718, 2008.
8. Ken HD, Stephen MS, Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*, 12:40–50, 2009.
9. Alberto F, Michael B, Lina Z, et al, Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer*, 16:733–772, 2009.
10. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg*, 102(4):678–91, 2005.
11. Rivera JA, Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary*, 9:35–45, 2006.
12. Keleştimur F, Sheehan's syndrome. *Pituitary*, 6:181–188, 2003.
13. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, et al, Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol*, 172(5): R179–90, 2015.
14. Carija R, Vucina D, Frequency of pituitary tumor apoplexy during treatment of prolactinomas with dopamine agonists: a systematic review. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 11(8):1012–4, 2012.
15. Masel BE, Traumatic brain injury induced hypopituitarism: the need and hope of rehabilitation. *Pituitary*, 8:263–266, 2005.
16. Andermahr IK, Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary*, 8:219–225, 2005.
17. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S et al, Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol*, 158:3–9, 2008.
18. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H et al, Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clinical Endocrinology*, 71:376–382, 2009.
19. Murray PG, Hague G, Fafoula O et al, Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clinical Endocrinology*, 69:597–602, 2008.
20. Mukherjee A, Murray RD, Columb B, et al, Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59:743, 2003.
21. Ascoli P, Cavagnini F, Hypopituitarism. *Pituitary*, 9:335–342, 2006.
22. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al, Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6):1587–609, 2011.
23. Toogood AA, Stewart PM, Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37:235–261, 2008.
24. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al, Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101:3888, 2016.
25. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz hastalıkları, tanı, tedavi ve izlem klavuzu 73–89, 2017.
26. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, et al, A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82(1):45–52, 2015.
27. van Aken MO, Lamberts SWJ, Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary*, 8:183–191, 2005.
28. Auernhammer JC, Vlotides G, Anterior pituitary hormone replacement therapy –a clinical review. *Pituitary*, 10:1–15, 2007.

Doç. Dr. Özlem ÇELİK¹, Prof. Dr. Pinar KADIOĞLU²

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Su metabolizması bozuklukları hiperosmolar ve hipoosmolar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Plazma osmolalitesinin ana belirleyicisi sodyum olduğundan bu hastalıklar sırasıyla hipernatremi ve hiponatremi ile karakterizedir. Hiperosmolar hastalıklar içinde en klasik tabloyu diabetes insipidus (DI), hipoosmolar hastalıklar için uygunsuz ADH sendromu oluşturmaktadır. İntrasellar ve suprasellar lezyonlar aşırı su kaybı ile DI'ya neden olurken özellikle cerrahi sonrası hem DI tablosu hem de uygunsuz ADH sendromu görülebilmektedir. Sıvı ve su alımındaki büyük değişikliklere rağmen plazma osmolalitesi 282–298 mOsm/kg arasında tutulmaktadır. Bu durumun sağlanması için; vücudun normal osmoreseptör fonksiyonlarına, fonksiyonel arginin vazopressin (AVP) ve taşıyıcı nörofiz oluşturabilen supraoptik ve paraventriküler nükleuslar adı verilen magnosellüler nöronlarına, böbreklerde AVP reseptörlerinin bulunmasına, intakt ve fonksiyonel aquaporin yapabilen tubulus fonksiyonlarına ve böbreklerde medullar ozmolalitenin yeterli şekilde sürdürülebilmesi gibi faktörler gerekmektedir. Bu aşamaların herhangi birinde bozulma AVP metabolizmasını bozarak DI neden olmaktadır. Buna karşın uygunsuz ADH sendromunda osmotik veya nonosmotik stimuluslar ile düzenlenemeyen ADH sekresyonunun yetersiz baskılanması ile buna uygun olmayan sıvı retansiyonu ve idrar konsantrasyonu sonucu gelişen övolemik hiponatremi görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Arka hipofiz, arginin vazopressin, diabetes insipidus, desmopressin, hiperosmolalite, hipoosmolalite, hipernatremi, hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu, maligniteler, V2 reseptör antagonistleri

9.1. DİABETES İNSİPIDUS

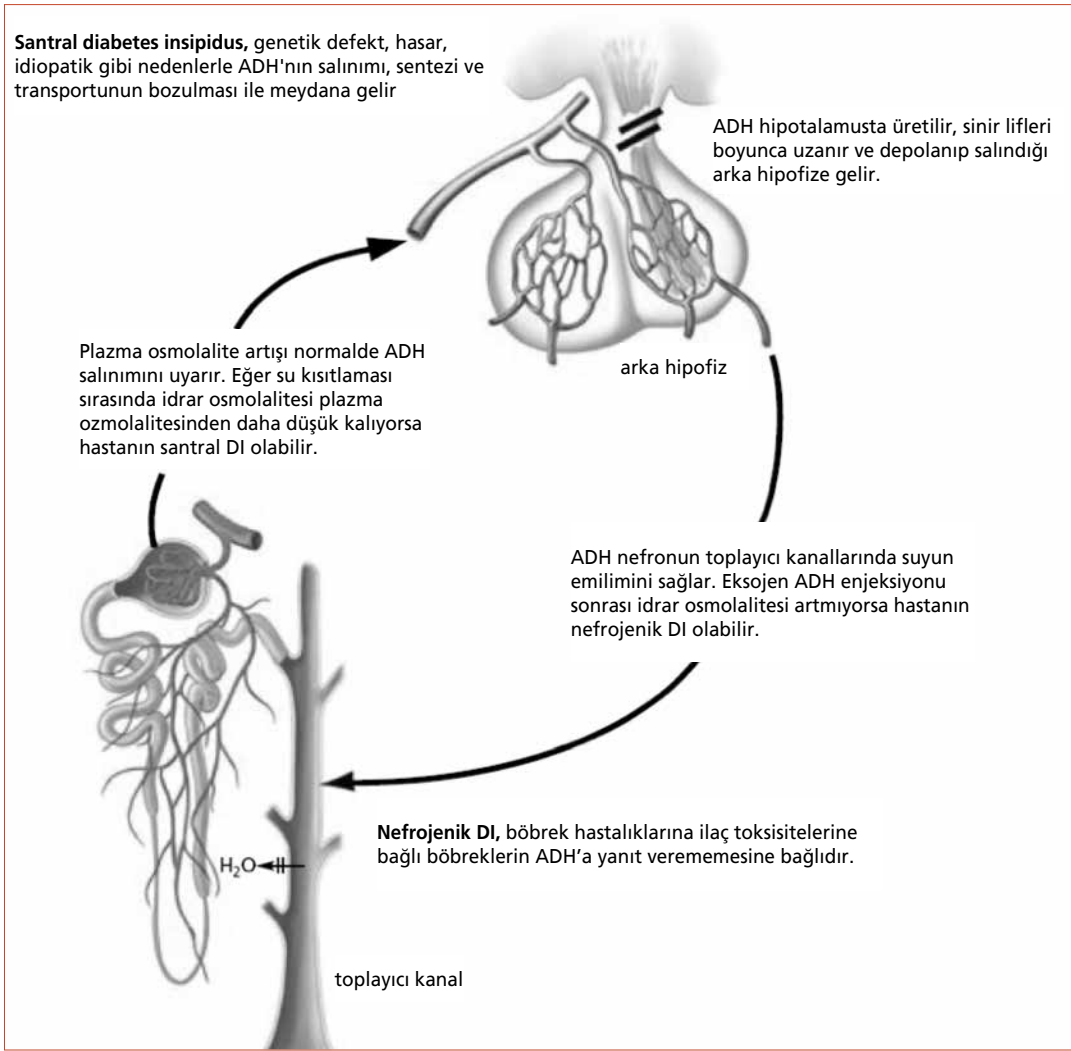
9.1.1. Tanım

Diabetes insipidus (DI) dilue ve fazla miktarda idrar atılımını ifade etmektedir. Farklı yayınlarda poliüri için 2,5–3 ml/kg/saat, erişkinde 2 lt/m²/24 saat veya 40–50 ml/kg/24 saat gibi tanımlamalar bulunmakla birlikte, 24 saatte 3 litreden fazla idrar volümü poliüri olarak tanımlanmaktadır¹⁻³. İdrar osmolalitesi genellikle 300 mOsm/kg'dan düşük, idrar dansitesi 1010'dan düşüktür. Klinikte poliüriye susama hissi, fazla sıvı alımı, noktüri ve enürezis eşlik eder. Hastanın şuuru yerinde olduğu, susamanın bozulmamış ve yeterli sıvı alımı olduğu takdirde sodyum düzeyleri normaldir ve su dengesi sürdürülebilir.

9.2. DİABETES İNSİPIDUS NEDENLERİ

Diabetes insipidus nedenleri dört grupta incelenmektedir⁴.

- 1) Santral DI: Fonksiyonel arjinin vazopressin (AVP) üretimi yoktur (komplet santral DI) veya yetersizdir (parsiyel santral DI).
- 2) Nefrojenik DI: Dolaşımda yeterli AVP bulunmasına rağmen böbrekte AVP'ye yanıt yoktur.
- 3) Primer polidipsi: Fazla miktarda sıvı alımına bağlı olarak AVP sekresyonu fizyolojik olarak baskılanmıştır.
- 4) Gebelik DI: AVP metabolizmasının artışına bağlıdır. İki tipi vardır. Birincisinde hastanın parsiyel hipotalamik DI veya hafif nefrojenik DI gibi AVP fonksiyonlarını kısıtlayan durumu vardır. Preparatum idrarı konsantr etme yeteneği varken gebelikte AVP'nin metabolizması arttığından DI belirgin hale gelebilir. İkincisinde normal gebelikten beklenen sistin amino peptidaz düzeyleri ile DI indüklenmektedir. Hipofiz ve böbrek fonksiyonları normaldir. Bu durum preeklampsi, yağlı karaciğer, koagülopatiler ile ilişkilidir. Gebelik bitince DI sonlanmakta, diğer gebeliklerde genellikle tekrar etmemektedir⁴.



Şekil 9.1. Diabetes insipidus tipleri ve patogenezi. (Makaryus AN, McFarlane SI, *Diabetes insipidus : Diagnosis and treatment of a complex disease. Clev Clin J of Med* 73 (1): 65-71,2006 dan alınmıştır).

9.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

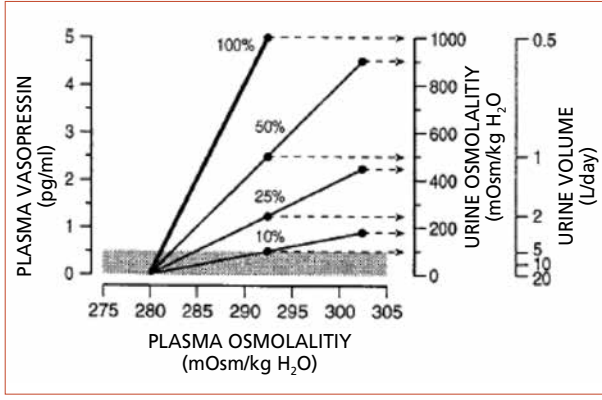
Sıvı alımındaki büyük değişikliklere rağmen plazma osmolalitesi normal şartlar altında 282–298 mOsm/kg arasında tutulmaktadır. Bu durumun sağlanması için;

1. Vücudun normal osmoreseptör fonksiyonlarına,
2. Fonksiyonel AVP ve taşıyıcı nörofizin oluşturabilen supraoptik ve paraventricüler nükleuslarına,
3. Böbreklerde AVP reseptörlerinin bulunması, intakt ve fonksiyonel aquaporin yapabilen tubulus fonksiyonlarına ve böbreklerde medullar osmolalitenin yeterli şekilde sürdürülebilmesine gereksinim vardır (Şekil 9.1)^{5,6}.

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamusun paraventricüler ve supraoptik nükleuslarında sentezlenir. Vazopressin veya ADH ve oksitosin ayrı gangliyon hücrelerinden yapılır ve nörohipofizde depolanır. Supraoptik nükleus daha basit

bir yapıya sahiptir, nöronların %80–90'ı AVP salgılar. Paraventricüler nükleusun yapısı daha kompleks olup insanda CRH, TRH, somatostatin ve opioidleri sentezleyen beş subnükleus ve parvosellüler bölüme sahiptir. Diğer polipeptidlere benzer şekilde prekürsör proteinler endoplazmik retikulumu geçerek sekretuar granüller şeklinde paketlenir. Nörosekretuar granüller aksonlar boyunca ilerler ve sap aracılığı ile arka hipofize gelerek burada depolanmaktadır. Transport sırasında peptidazlar prohormonu; aktif hormon olan AVP, taşıyıcı protein nörofizin ve C-terminal glikopeptide ayırmaktadır⁶.

Plazma osmolalitesi AVP sekresyonunu düzenleyen en önemli belirleyicidir. Plazma osmolalitesindeki %1'lik bir değişiklik magnosellüler hücrelerce algılanarak supraoptik ve paraventricüler nükleuslara iletilmektedir. Bu nükleusların aksonları arka hipofizde sonlanmakta böylece dolaşıma AVP salınmaktadır. Osmoreseptörler anterior



Şekil 9.2. Plazma AVP düzeyi ile idrar osmolalitesi ve plazma osmolalitesi arasındaki ilişki (Verbalis JG, *Diabetes insipidus. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 4: 177-185,2003 den alınmıştır).

hipotalamusta lokalize olup plazma osmolalitesindeki en küçük değişikliklere hassastır. Her 1 mOsm/kg H₂O plazma osmolalitesinde ki artış, böbrekteki konsantrasyon cevabına uygun olarak plazma AVP düzeyini 0,4 pg/ml'den 0,8 pg/ml'ye çıkarır¹. Plazma osmolalitesi AVP sekresyonu için osmotik eşik değer olan 282–285 mOsm/kg H₂O'ya ulaştığında, AVP düzeyi ile plazma osmolalitesi arasında lineer artan bir ilişki gözlenmektedir^{1,7}. Osmolalitenin idamesinden spontan sıvı alımı ve AVP salınımı sorumludur (Şekil 9.2).

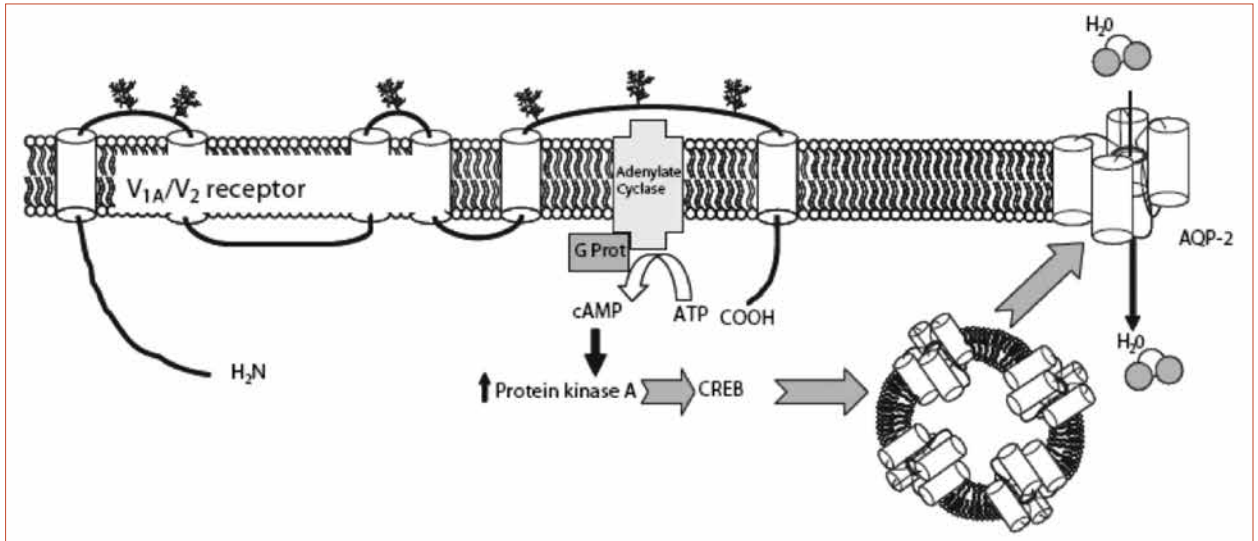
Sistemik vasküler rezistansta azalma, kanama, 3. boşluğa sıvı birikimi gibi kan hacmini ve arteriyel basıncı azaltan durumlar da AVP salınımına neden olur. Yüksek basınç reseptörleri aortik ark ve karotid sinuslarda, düşük basınç reseptörleri atria ve pulmoner venöz sistemde yer almaktadır. Bu reseptörler sayesinde volum/basınç durumu,

vagus ve glossofaringeal sinirlerin afferent dallarıyla hipotalamusun magnosellüler nöronlarına iletilmektedir⁵. Bu sistem osmoreseptör sisteminden daha az duyarlıdır, aktive hale gelmesi için %5–10 kadar intratorasik kan volümünde azalma olmalıdır. Baroreseptör ve osmoreseptör sistemleri birbirinden kısmen de olsa bağlantılı çalışır. Arteriyel dolulmada azalma AVP sekresyonu için osmotik eşik düşürmekte, bunun tersine sol atrial basınçta ki artış ise AVP sekresyonu için osmotik eşik arttırmaktadır^{5,6}.

AVP sekresyonunu etkileyen pek çok non-osmotik stimulus Tablo 9.1'de gösterilmiştir⁵. Bulantı-kusma, ağrı, bazı ilaçlar AVP sekresyonunu stimüle ederken, nitrik oksit, atrial natriüretik peptid ve opioidler AVP sekresyonunu inhibe etmektedir¹.

Tablo 9.1. Argininin Vasopressin (AVP) sekresyonunu etkileyen ilaçlar ve durumlar

AVP sekresyonunu artıran durumlar	
<ul style="list-style-type: none"> Asetilkolin Angiotensin II Barbitürat Beta adrenerjik agonistler Karbamazepin Klofibrat Klozapin Siklofosfamid Ectasy 	<ul style="list-style-type: none"> Metaklopramid Morfin ve diğer narkotikler Nikotin Oksitosin Fenotiyazin Prostaglandin E2 SSRI Trisiklik ajanlar Vinkristin
AVP sekresyonunu azaltan durumlar	
<ul style="list-style-type: none"> Alkol ANP Alfa adrenerjik agonistler Fenitoin 	



Şekil 9.3. Vasopressinin V2 reseptörüne bağlanması cAMP artışına ve ardından proteinkinaz A aktivasyonuna neden olur bu da aquaporin-2 fosforilasyonuna ve apikal plazma membranına translokasyonu olur. Böylece CREB fosforilasyonu ile aquaporin-2 gen transkripsiyonu gerçekleşir. Son etki aquaporin-2 kanallarından suyun geçişine izin verir (Rai A, Whaley-Connel A, McFarlane S, Sowers JR, Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressin receptor antagonism. *Am J Nephrol* 26: 579-589, 2006 dan alınmıştır).

Kusma eşlik etmese bile bulantı AVP düzeyini bazala göre 100–1000 kat arttırmaktadır. Kusma sırasında görülen yüzde solukluk ve vazokonstriksiyondan AVP artışı sorumludur⁵.

Arginin vazopressin V₂ reseptörleri aracılığıyla böbreklerde toplayıcı tubuluslara etki ederek su dengesini sağlanmaktadır. Toplayıcı kanallarda su ve üre geçirgenliğini arttırarak idrarın konsantr olmasına neden olur. V₂ reseptörlerin aktivasyonu sonucu siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumu ve protein kinaz A aktivasyonu gerçekleşir⁸. Vazopressin bu etkisini aquaporin-2 denilen hücre içi moleküllerin ekspresyonunu indükleyerek yapmaktadır. Aquaporin-2 su toplayıcı kanalların apikal membranının içerisine girer ve toplayıcı kanallarda suya karşı permeabilitesini artırır^{1,8}. Suyun reabsorpsiyonu sonlanınca bazolateral membranında ki aquaporin-3 ve -4 aracılığı ile su çıkar ve aquaporin-2 endositozla apikal membrandan uzaklaşır (Şekil 9.3). Suyun absorpsiyonu veya anti-diürezisi böbreğin iç medullasında ki interstisyel hiperosmolaliteye bağlıdır.

9.4. SANTRAL DİABETES İNSİPIDUS

9.4.1. Tanım

AVP sentezi, salınımı ve transportunu etkileyen durumlar santral DI'ya neden olmaktadır. Sentez veya salınımının hiç olmaması tam DI'ya, yeterli miktarda olmaması kısmi DI'ya yol açmaktadır⁵.

9.4.2. İnsidans

Santral DI prevalansı 1/25.000'dir⁹. Hipofiz cerrahisine giden hastaların yaklaşık %30'unda geçici santral DI ameliyat sonrası komplikasyon olarak gelişmektedir. Operasyon sonrası kalıcı DI ise %0,5–15 arasında bildirilmektedir¹. Bunun dışında olguların yaklaşık %20–30'unda neden belirlenememektedir⁹. Ancak, bu olguların çoğunda otoimmün hastalıkların bulunduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda kalıcı DI gelişmesi için supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda magnosellüler AVP nöronlarının %85–90'ından daha fazlasında dejenerasyon olması gerekmektedir.

9.4.3. Klinik

Her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Tüm yaş gruplarında görülse de 10–20'li yaşlarda hastalık daha sık başlamaktadır³. Kliniğinde hastada tüm gün boyunca poliüri ve polidipsi vardır. Günlük idrar miktarı 3–4 litreden 20 litreye kadar çıkmaktadır. Soğuk içeceklere düşkünlük görülebilmektedir. Susama mekanizması sağlam olan durumlarda sıvı alımı yeterli olursa serum osmolalitesi ve elektrolitleri normal sınırlarda bulunmaktadır⁵.

9.4.4 Nedenleri

Familiyal Hipotalamik DI

Familiyal hipotalamik DI susama, poliüri ve polidipsinin görüldüğü klasik DI ile karakterizedir. Ancak genetik defekti taşıyan infantlarda asemptomatik olabilir. Hipotalamik DI geç ortaya çıkışı sella MR bulgularıyla da desteklenmiştir. Erken dönemde sella MR bulgularında AVP'nin depolandığını gösteren nörohipofiz parlaklığının hastalığın geç dönemlerinde kaybolduğunun gözlenmesi bunun kanıtıdır¹⁰. Yayımlanmış çoğu olguda prekürsör gende, nörofizinde, sinyal peptidlerinde otozomal dominant (OD) ekspresyon olduğu gösterilmiştir⁶. Otopsi çalışmalarında nöronal hücre ölümü doğrulanmıştır. Familiyal hipotalamik DI nedenlerinden biri olan Wolfram sendromu (DIDMOAD) DI'nın otozomal dominant formu ile birlikte, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile karakterizedir⁶.

Solid Tümörler ve Hematolojik Maligniteler

En sık DI yapan tümör kraniofarinjomadır¹¹. Suprasellar germinoma, pinealoma da ise DI'da puberta prekoks eşlik etmektedir. Başta meme ve akciğer kanserleri olmak üzere hipotalama-hipofizer alana metastaz yapan sistemik maligniteler de DI'ya neden olabilmektedir⁴. Hipofizin primer tümörleri, ayrıca lenfoma ve lösemi hipotalamusa infiltrasyon yaparak nadiren DI ile seyretmektedir⁶.

Travma/Cerrahi

Travma veya cerrahi sonrası ortaya çıkan DI tabloları geçici, kalıcı veya trifazik olarak tanımlanmıştır¹. Geçici DI daima cerrahinin 24–48. saatlerinde başlar ve genellikle birkaç gün içinde sonlanır. Geçici ve trifazik patern gösteren DI'nın ilk fazında magnosellüler hücreler ile arka hipofizdeki terminal nöronlar arasındaki bağlantının kesilmesi veya vasküler bozulma nedeniyle aksonal şok sonucu AVP üreten nöronlarda geçici disfonksiyon görülmektedir. Geçici DI genellikle vasopressinerjik nöronların fonksiyonlarını tekrar kazanması sonucu çözülebilmektedir. Daha az olarak sap kesisinin düzeyine, zarar gören magnosellüler nöronların sayısı ile ilgili olarak AVP depoları tükenmekte ve yeni AVP yapımı olmamaktadır, böylece DI kalıcı olarak seyretmektedir. Yirmidört hastayı içeren bir seride diyafragma sella düzeyinden daha düşük seviyedeki sap kesilerinde %62 oranında kalıcı DI gelişirken yüksek seviyedeki kesilerde %80–100 oranında kalıcı DI geliştiği gösterilmiştir^{1,12}. Trifazik paternin ilk fazında görülen DI genellikle 5–7 günde sonlanmaktadır. Bunu anti-diüretik faz (uygunsuz ADH fazı) izlenmektedir. Uygunsuz ADH fazının nedeni dejenere olan arka hipofizden veya aksonları hasar görmüş kalan magnosellüler nöronlardan kontrolsüz salınan AVP'dir. Bu fazda AVP düzeyinin artışıyla idrar miktarı hemen azalır, konsantr olur. Bu durumda fazla su alımının devam etmesi hiponatremi ve hipoosmolalite ile sonuçlanmaktadır. İkinci fazın sonlanması oldukça

değişken olup 2–14 gün sürebilmektedir⁷. Üçüncü fazda dejenerer arka hipofizden salınan AVP depoları tükenir ve kalıcı DI gelişebilir. Ancak, akson terminallerinde kalan vazopressin üreten nöronlar hipertrofiye uğrar veya akson dalları yeni bağlantılar oluşturmaya DI bir yıl içinde kaybolabilmektedir⁴.

Granümatöz Hastalıklar

Langerhans hücreli histiositozis, yaygın organ tutulumu ile seyreden Letterer Siwe Sendromu, Hand Schüller Christian Hastalığı ve benign eozinofilik granülomun genel tanımıdır⁴. Merkezi sinir sistemi tutulumunun bir parçası olarak DI görülmektedir. Sarkoidoz, tüberküloz, histioplazmositoz, Wegener granümatozis gibi diğer granümatöz hastalıklarda da DI klinik tabloya eşlik edebilir⁵.

Otoimmün Hastalıklar

Son yayınlarda "lenfositik infindibulo-nörohipofizit", "lenfositik hipofizit" veya "nekrotizan infindibulohipofizit" terimleri otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olarak hipofiz sapının kalınlaşması, histolojik olarak da lenfosit, plazma hücresi infiltrasyonu, fibrozis ve nekrozun görüldüğü durumlar için kullanılmaktadır². Yapılan bir çalışmada idiyopatik DI olgularının %37'sinde vazopressin üreten hücelere karşı oluşan antikörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu antikörler semptomatik sekonder DI hastalarının %8'inde, Langerhans hücre histiositozise sekonder gelişen DI hastalarının ise %54'ünde saptanmaktadır¹³. Anti-hipotalamus antikörlerin idiyopatik DI olgularının üçte birinde gösterilmesi, bu antikörlerin dolaşımdan zamanla yok olmasına veya antikör oluşumuna gerek olmadan T hücreleri tarafından hipotalamik hücrelerin zarar gördüğü şeklinde açıklanabilmektedir^{2,13}.

9.5. NEFROJENİK DİABETES İNSİPIDUS

Nefrojenik DI, ADH etkilerine renal duyarsızlık sonucu ortaya çıkan hipotonik, poliüri durumudur. Eğer eksiklik parsiyel değilse, eksojen ADH idrar volümünü azaltmaz, idrar osmolalitesini arttıramaz.

9.5.1. Konjenital Nefrojenik DI

Etiyolojiye bakılmaksızın ailevi nefrojenik DI tipleri hayatın ilk haftalarında kusma, konstipasyon, ateş, poliüri, dehidratasyon ile tanınmaktadır. Hastalarda düşük idrar osmolalitesi, hipernatremi, yüksek AVP düzeyi bulunmaktadır. İki tipi vardır.

1) Familial X'e bağlı resessif geçen V2 reseptörlerinde mutasyon sonucu gelişen DI tipidir⁴. Konjenital olguların %90'ında görülür. Ailevi olan bu nefrojenik DI tablosu santral DI'un aksine süt çocukluğu dönemi gibi erken

yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kadın taşıyıcılarda aşikar klinik görülmez, noktüri, polidipsi, idrarı konsantre etme yeteneğinde azalma gibi hafif su metabolizma bozuklukları gözlenmektedir. Tip 1 formunda reseptörün hücre membranına ulaşması normaldir, ancak hormon bağlanması ve sinyal iletiminde bozukluk vardır. Tip 2 formu daha sık görülür, endoplasmik retikulumda reseptör transportu defektiftir. Klinik serilerde %10 kadar olguda *de novo* mutasyonlar saptanmıştır⁶.

2) Aquaporin-2 geninde mutasyon görülen ikinci formu ise otozomal dominant veya resessif geçişlidir.

9.5.2. Edinsel Nefrojenik DI

Konsantre idrar yapma yeteneği böbrek yapısı ve henle kulpunun normal olmasına, sodyum transportunun normal işlemesine, fonksiyonel yapıda aquaporinlerin olmasına ve vasküler yapıların intakt olmasına bağlıdır. Bu mekanizmaların herhangi bir nedenden dolayı bozulması DI ile sonuçlanmaktadır⁴. En sık lityum ve demeklosikline bağlı DI görülebilmektedir. Diğer DI nedenleri aşağıdaki gibidir⁵.

- 1) İlaçlar: Lityum, demeklosiklin, metoksifluran, cisplatin, amfoterisin B, gentamisin, loop diüretikleri
- 2) Renal hastalıklar: Polikistik böbrek hastalığı gibi yapısal nedenler, pyelonefritler, renal transplantasyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik renal medüller hastalıklar
- 3) Elektrolit bozuklukları: Hipokalemi, hiperkalsemi - hiperkalsiüri
- 4) Benign prostat hipertrofisi veya nörojen mesaneyeye bağlı görülebilen bilateral ureter obstrüksiyonu
- 5) Vasküler: Orak hücreli anemi
- 6) İnfiltratif: Amiloidoz
- 7) Düşük proteinli diyet

9.6. PRİMER POLİDİPSİ

Primer polidipsi; fazla miktarda sıvı alımı neticesinde plazma osmolalitesinin azalması sonucu AVP sekresyonunun fizyolojik olarak baskılanması ile idrar miktarının artması ve dilue olması olarak özetlenebilir⁵. Böbrekler günde yaklaşık 18 litre kadar idrar ekskresyonu yapabilmektedir.

Dipsojenik DI: ADH salınımına osmotik eşik normaldir, susama hissine karşı osmotik eşik ADH salınımı için gerekli eşikten daha düşüktür¹⁴.

Psikojenik DI: Psikolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlarda davranışsal bozukluk sonucu sürekli su içme durumu sonucu gelişmektedir. Polidipsi altta yatan psikolojik durumlardan kaynaklanan kognitif disfonksiyona bağlıdır. Dipsojenik DI'ların aksine bu hastalarda susama eşığı değişmemiştir¹⁴.

Tablo 9.2. Poliürik sendromlar

Su alım ve atımının primer hastalıkları
1) Aşırı sıvı alımı
a) Psikojenik polidipsi
b) Hipotalamik hastalıklar: histiositosis X, sarkoidoz, travma
c) İlaça bağlı polidipsi (Tioridazin, Klorpramazin, Antikolinergik ilaçlar)
2) Filtre edilen sıvının yetersiz geri emilimi
a) Vasopressin eksikliği
Santral diyabetes insipidus
AVP salgısının ilaca bağlı inhibisyonu
- Narkotik antagonistler
b) AVP'ye renal tubuler cevapsızlık
Nefrojenik diyabetes insipidus (Konjenital ve ailesel)
Nefrojenik diyabetes insipidus (edinsel)
1) Çeşitli kronik renal hastalıklar, obstruktif üropati sonrası, tek taraflı renal arter stenozu, renal transplantasyon sonrası, akut tubuler nekroz sonrası
2) Potasyum eksikliği (primer aldosteronizm dahil)
3) Kronik hiperkalsemi (Hiperparatiroidi dahil)
4) İlaça bağlı: lithium, metoksifluoran, demoklosiklin
5) Çeşitli sistemik hastalıklar: multiple myelom, amiloidoz, orak hücreli anemi, Sjögren sendromu

Osmotik diürez
1) Glukoz: diabetes mellitus
2) Tuzlar, özellikle sodyum klorid
a) Mannitol ve çeşitli diüretikler
3) Çeşitli kronik renal hastalıklar, özellikle kronik pyelonefrit

Primer polidipsi normal bir insanda parenteral sıvı verildiğinde de indüklenebilmektedir. Sıvı alımının kısıtlanmasıyla günler haftalar içinde düzelmeye görülür¹⁵. Sıvı kısıtlamasında başarılı olunamayan bazı olgularda propranololün renin-angiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etme özelliği nedeniyle başarıyla kullanılmıştır¹⁶.

9.7. DİABETES İNSİPIDUS TANI VE AYIRICI TANISI

DI ayırıcı tanısında poliüri nedenleri düşünülmelidir (Tablo 9.2). Poliürinin değerlendirilmesi için 24 saatlik idrar miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca poliürinin glukoz gibi osmotik ajanlara bağlı olup olmadığı idrar dansitesi ile araştırılmalıdır. İdrar dansitesinin yüksek oluşturma osmotik diüzezi düşündürür. Osmotik diürez dışlandıktan sonra primer polidipsi ile filtre edilen sıvının yetersiz emilimine neden olan diğer durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak, bu hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak her zaman kolay olmaz ve kesin tanı için dehidratasyon testlerine ve AVP uygulanmasına ihtiyaç vardır. Sağlıklı kişilerin susuz bırakılması dehidratasyona, maksimum AVP salgılanmasına ve maksimum idrar konsantrasyonunun oluşmasına neden olur. Ekzojen AVP verilmesi ile zaten maksimum konsantrasyon olan idrarda belirgin değişiklik olmayacaktır (%10'dan az).

Susuzluk Testi

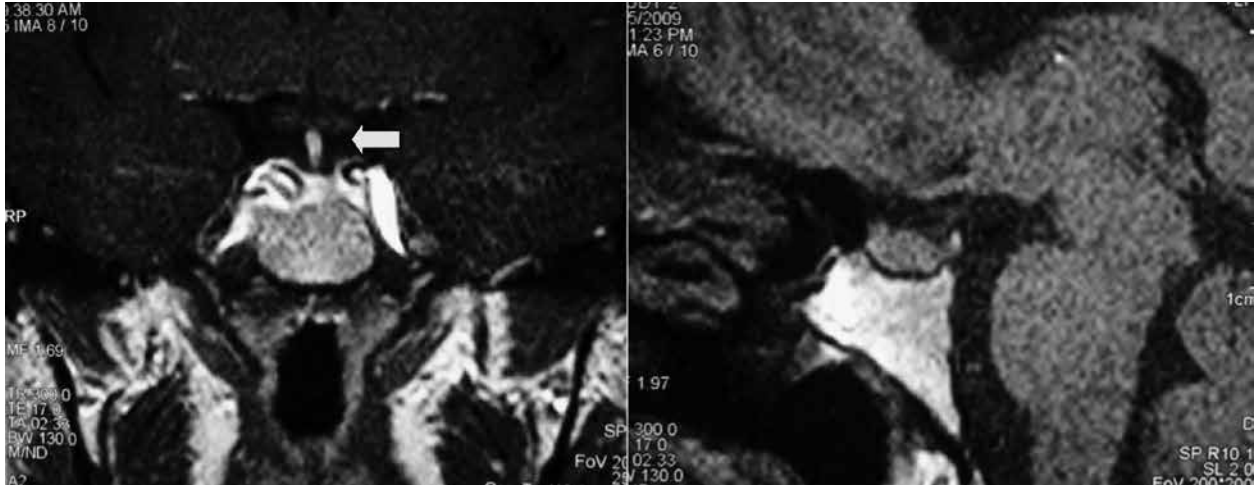
Vasopressin sekresyonu ve etkisini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Kafein, alkol, sigara 24 saat öncesinden bırakılmalıdır. Hasta yakından takip edilmelidir. Hastanın hem serum hem de idrar osmolalitesi artmıyorsa, hasta vücut ağırlığındaki artış idrar volümünden az ise hastanın su içtiği düşünülür. İdrar volümü >10 lt/gün'den fazla olanlarda teste sabah erken saatte başlanmalı, yakın gözlem altında sürdürülmelidir⁷. Poliürisi az olanlarda gece 22,00–24,00 civarında başlanmalıdır⁵. Test sırasında dehidratasyon oluşturmak için tüm sıvılar kesilmelidir, böylece plazma osmolalitesi 295–300 mOsm/kgH₂O üzerine çıkarılmalıdır⁹. Testin başında hasta tartılır, plazma osmolalitesi ve serum sodyumuna bakılır. Hasta her idrara çıktığında idrar miktarı, idrar dansitesi-osmolalitesi ölçülür ve hasta tartılır. Birbirini izleyen üç idrar örneğindeki osmolalite arasındaki fark 30 mOsm/kg H₂O'dan daha az olduğunda, serum sodyumu 145 mEq/L üzerinde olması veya %3–5 kilo kaybı olduğunda tekrar plazma osmolalitesi, serum sodyumuna bakılır¹⁴. Ayrıca, plazma AVP için kan alınabilir. Bu sırada idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden daha yüksek saptanırsa (genelde >700 mOsm/kgH₂O) primer polidipsi tanısı konarak test sonlandırılır. Değilse hastaya 1–2 µg desmopressin (DDAVP) subkutan (sc) uygulanarak 30, 60, 120. dakikalarda idrar osmolalitesi ölçülmelidir (Şekil 9.3). ADH yanıtını değerlendirmek için en yüksek değer kabul edilir. DDAVP enjeksiyonu sonrası nefrojenik DI'da idrar osmolalitesinde hafif artışlar gözükse de santral DI hastalarında idrar osmolalitesinde %50'den fazla artış saptanır. Parsiyel DI hastalarında bazen idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinin üzerine çıkmaktadır. Ancak santral DI'da ADH düzeyi o plazma osmolalitesi için beklenenden daha düşük, parsiyel nefrojenik DI'da ADH düzeyi ile plazma osmolalitesi uyumludur. Plazma ADH düzeyi direkt ölçülebileceği gibi formülle de hesaplanabilmektedir (ADH: 0,38 X (plazma osmolalitesi-280) ng/dl)⁵.

Hipertonik Tuzlu Su İnfüzyonu

Primer polidipsiyi parsiyel DI'dan ayırmakta kullanılan bir testtir. Ancak volüm artışı nedeniyle konjestif kalp yetersizliği gibi hastalıklarda risklidir. %3 NaCl 0,1 ml/kg dozu 1–2 saatte infüzyonunu takiben plazma osmolalitesi 295 mOsm/kg'dan, serum sodyumu 145 mEq/l'den yüksek olduğu zaman plazma ADH düzeyi bakılır. Nefrojenik DI ve primer polidipside ADH salınım yanıtı normaldir, santral DI hastalarında ise ADH sekresyonu ya artmaz ya da normalin altında artış gösterir⁵.

DDAVP Tedavi Denemesi

Parsiyel nefrojenik DI, parsiyel santral DI ayırmak için 2–3 gün DDAVP (10–25 µg intranasal veya 1–2 µg sc) verilir. Santral DI hastalarında iyileşme gözlenirken nefrojenik DI hastalarında değişiklik olmaz⁵.



Şekil 9.4. Lenfositik hipofizitli bir vakanın hipofiz sapında kalınlaşma ve arka hipofiz parlaklığının kaybı.

Tablo 9.3. İnfundibular sap kalınlaşması ile ilişkili hastalıklar

- Germinoma
- Kraniofaringeoma
- Metastazlar (meme ve akciğer kanserleri)
- Tüberküloz
- Lenfositik infundibulohipofizit
- Granülatöz hastalıklar
 - Langerhans hücreli histiyositozis
 - Sarkoidoz
 - Wegener Granulomatozis
 - Non-Langerhans hücreli histiyositozis (örn: Erdheim-Chester hastalığı)

Arka-Hipofizin Görüntülenmesi

Gadolinium ile çekilen manyetik rezonans (MR) inceleme, hipotalamo-hipofizer bölgenin değerlendirilmesinde en iyi görüntüleme yöntemidir. Vazopressin üreten nöronların %90'dan fazlasında destrüksiyon görülen durumlarda veya diyafragma sellanın her iki yanında nörohipofizyal traktın olduğu yere lokalize olan tümörlerde DI sık görülmektedir⁴. Sella içi küçük tümörlerin DI yapmadığı bilinmektedir. Hipotalamo-hipofizer bölgenin MR görüntülerinde infundibular sapın kalın görülmesi ve nörohipofiz parlak spotun kaybolması granülatöz hastalıklar, lenfositik infundibulohipofizit gibi hastalıklar başta olmak üzere ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır (Şekil 9.4). İnfundibular sapın kalınlaşması ile ilişkili hastalıklar Tablo 9.3'de gösterilmiştir. Arka hipofizde nörosekretuar granüller içinde depolanan hormonlara bağlı olarak T1 ağırlıklı MR incelemelerde sellada parlak spot görülmektedir (Şekil 9.5). Bu parlak spot normal bireylerin yaklaşık %80'inde bulunmaktadır, DI hastalarının çoğunda kaybolmaktadır. Ancak bazı DI olgularında parlak spot halen izlenmektedir. Oksitosin depolarının devam ettiği durumlarda ve familial hipotalamik DI olgularının erken dönemlerinde parlak spot görüntünün devam ettiği görülmektedir.



Şekil 9.5. Normal hipofiz görüntülenmesi.

9.7.1. Tedavi

DI tedavisindeki temel amaç, su eksikliği varsa düzeltilmesi, hastanın normal hayatını idame edebilmesine izin veren poliüri düzeyini ve susamayı azaltmaktır. Susama mekanizması sağlam olan çoğu hastada sıvı alımı yeterli olduğundan serum sodyum ve osmolalitesi normal düzeylerde. Susama bozulmuş, yeterince sıvı alamayan bilinç kaybı olan hastalarda ve çocuklarda dehidratasyon ve hipernatremi görülmektedir. Bu hastalarda progresif hiperosmolalite hayatı tehdit eder. Su eksikliği aşağıdaki formülle hesaplanarak yerine koyulmalıdır¹.

Su eksikliği: $0,6 \times \text{hasta vücut ağırlığı} \times (1-140/[\text{Na}^+])$

0,6: Total vücut suyu vücut ağırlığının yaklaşık %60 kadardır.

Vücut ağırlığı: kg

[Na⁺]: serum sodyum konsantrasyonu mEq/L.

Formül ile hesaplanan sıvı kaybına ek olarak devam eden sıvı kaybı olduğundan serum ve idrar elektrolit takibi de yapılmalıdır. Sıvı oral sıvı alımı şeklinde veya intravenöz %5 dekstroz solüsyonları olarak verilebilir. Poliüri nedeniyle fazla miktarda hipotonik sıvı replasmanı gerekeceğinden vakit kaybetmeden anti-diüretik ilaçlar (AVP ve analogları) başlanmalıdır⁷.

Ciddi hipernatremi ve hipernatremik ensefalopati ile gelen hastada hipernatreminin agresif bir tedaviyle hızlı düzeltilmesi serebral ödem ve nörolojik bulguların kötüleşmesine neden olabilir. Cerrahi ve travma sonrası gelişen hipernatremiler hızlı düzeltilmeli ancak hipernatreminin süresi bilinmiyorsa 0,5 mEq/L/saat hızında düşürülmelidir¹⁴.

ADH Agonistleri

L-arjinin vazopressin (pitressin): İnsanda doğal oluşan ADH formudur. Genellikle sc enjeksiyon şeklinde uygulanır, etkisi enjeksiyondan 1–2 saat sonra başlar. Etki süresi 4–8 saat arası değişmektedir¹⁵. Pressör etkileri nedeniyle intravenöz uygulamadan kaçınılmalıdır.

Desmopressin, DDAVP [1-(3-Merkaptopropiyonik Asit) 8-D-Arginin Vazopressin]

Desmopressin sentetik analogdur. Birinci pozisyonundaki aminin kaldırılması yarı ömrü uzatırken, 8. pozisyona L-arginin yerine D-arjinin eklenmesi pressör aktivitenin azaltılmasına neden olur⁴. Bu nedenle, koroner ve hipertansif kalp hastalıklarında güvenle kullanılabilir. Ayrıca desmopressin vazopressinaz tarafından degradasyona kısmi rezistans gösterdiğinden avantajlıdır. Bu özelliği nedeniyle gebelerde tercih edilmektedir. V2 reseptörleri için yüksek selektif bir ajan meydana gelir. Anti-diürez için L-arjinin vazopressinden 2000 kat daha spesifiktir^{1,15}. Yan etkisi az, genellikle doz ilişkilidir. Nadiren baş ağrısı, bulantı, nazal konjesyon, abdominal kramp görülebilmektedir. Desmopressin intranasal, oral ve parenteral olarak kullanılmaktadır.

Intranasal uygulama ile ilacın etki başlangıcı hızlı, etki süresi kişiden kişiye değişmekle birlikte 6–24 saattir.

Nazal sprey: 0,1 mg/ml dozunda formu olan ilacın her bir spreyi sabit miktarda 0,1 ml (10µg) desmopressin içermektedir⁵. Noktüri nedeniyle ilacı gece yatarken vermek gerekirse günde 2–3 doza bölerek doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Kronik rinit, mukozal skar varlığında diğer preparatlar tercih edilebilir⁵.

Rhinal Tüp: 0,1 mg/ml konsantrasyonda multi-doz flakonlar şeklindedir. Burun içine uygulanan kateter vasıtasıyla 5–20 µg dozunda uygulanır⁵.

Parenteral kullanım: İntranasal uygulamaya göre 5–20 kat daha potenttir^{1,15}, 4 µg/ml solüsyon şeklindedir, genellikle

1–2 µg (0,25–0,50 ml) sc, intramusküler, intravenöz olarak, günde iki kez uygulanır.

Oral kullanım: 0,1 mg, 0,2 mg tabletler şeklinde formları vardır. 30–60 dakikada etkisi başlar. Oral formun diğerlerinden farkı buzdolabında saklanma gereksiniminin olmamasıdır. Nazal spreylere göre 20 kat daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur, çünkü oral verilen desmopressinin %99'u gastrointestinal peptidazlar tarafından yıkılmaktadır^{1,5}. Gece yatmadan önce 0,1 mg tb şeklinde tedaviye başlanır, genellikle günde 2–3 kez verilmesi yeterlidir, bazı olgularda total doz 1,2 mg'a kadar arttırılabilir. Oral tabletler maksimum emilim için mutlaka aç alınmalıdır.

Türkiye'de kullanılan desmopressin preparatları aşağıda gösterilmiştir.

Desmopressin nasal sprey: Desmovital burun spreyi 0,1 mg/ml (Erkim)

Minirin intranasal solüsyon 0,1 mg/ml (Ferring)

Desmopressin tablet: Minirin tablet 0,1–0,2 mg (Ferring)

Minirin-Melt oral liyofilizat tablet 60–120 mcg (Ferring)

Desmopressin ampul: Minirin ampul 4 mcg/ml (Ferring)

Diğer Tedavi Ajanları

Klorpropamid (Diabinese): Oral anti-diyabetik ilaç nörohipofizde rezidü ADH sekresyon kapasitesi olan hastalarda solute-serbest su klirensini azaltır⁶. Anti-diüretik etkisi dolaşımdaki düşük ADH konsantrasyonunun böbrekte toplayıcı kanalların epiteline sensitivitesini arttırmakla olmaktadır. Böylece AVP aktivitesi ve muhtemelen sekresyonu artmaktadır. Poliüriyi %25–75 oranında azaltmaktadır. Genellikle 100–500 mg/gün olarak kullanılır, maksimal anti-diüretik etkisi dört gün sonra görülür⁶.

Karbamazepin (Tegretol): Anti-konvülzan olarak kullanılan ilaç ADH sekresyonunun osmo-regulatuvar sisteminin sensitivitesini azaltır ve hormonun hidro-osmotik etkisine toplayıcı kanalların sensitivitesini artırır. Böylece ADH salınımına neden olur, parsiyel santral DI hastalarında 200–600 mg/gün olarak kullanılmaktadır³.

Klofibrat: Parsiyel santral DI hastalarında rezidüe ADH üretimini stimüle eder. Altı saate bir 500 mg kullanılır, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmez³.

Tiyazid diüretikler: Hafif volüm konsantrasyonu yaparak ve glomerüler filtrasyonu azaltarak proksimal tubuldan su ve tuz reabsorpsiyonunu arttırmaktadır. Bu ajanlar daha çok nefrojenik DI tedavisinde, asemptomatik parsiyel DI hastalarında kullanılmaktadır^{3,6}. Düşük tuzlu diyetle birlikte 50–100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır.

Indometazin: Nefrojenik DI hastalarında kullanılan ilaç, böbrekte medüller prostaglandin E sentezini azaltır ve AVP'in V2 reseptörüne bağlanmasına sekonder olarak cAMP oluşumunu arttırmaktadır⁵.

Hipotalamo-Hipofizer Cerrahi veya Travma Sonrası Görülen DI Tedavisi

Cerrahi sonrası gelişen DI tedavisi her hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Hastalar poliüri veya hipoosmolalite, aldığı sıvı miktarı ve çıkardığı idrar miktarı ile takip edilmelidir. Susama isteği sorulmalı, eğer DI tanısı konmuşsa anti-diüretik tedavisi başlanmalıdır. Cerrahi sonrası DI için desmopressin 1–2 µg subkutan, intramusküler yapılabilir. Parenteral kullanımın tercih edilme nedeni emilim probleminin olmaması yanında pressör etkisinin olmaması ve diğerleriyle aynı etki süresine sahip olmasıdır. Sık aralıklarla idrar dansitesi, osmolalitesi, idrar miktarı, serum [Na+] ölçülmelidir. Sıvı retansiyonu ve hiponatremiyi engellemek için bir daha ki desmopressin dozu poliüri tekrarlayınca, ancak hiperosmolalite gelişmeden verilmelidir. Genelde >200–250 ml/sa idrar volümü, <200 mOsm/kg H₂O idrar osmolalitesi veya <1005 idrar dansitesi tekrar desmopressin tedavisi gerektirmektedir^{1,15}. DI başladığında sıvı replasmanı yapılması önemlidir. Hasta uyanık ve susama mekanizması intakt ise susama isteğine göre oral su replasmanı yapılmalıdır. Plasma osmolalitesi %2–3 artarsa susama tetiklenir ve hiperosmolaliteden korunulur. Eğer bilinç durumu kötüyse, intravenöz sıvı replasmanı açık hesaplanarak yerine konulmalıdır. Endojen AVP sekresyonunun olması, trifazik cevabın 2. fazına geçilmesi, poliürinin devam etmemesi gibi durumlarda desmopressin kesilmelidir. İkinci faz bitimi aralıklı kontrollerle saptanır tekrar DI gelişirse kronik tedavi planlanır.

9.8. UYGUNSUZ ADH SENDROMU

9.8.1. Tanım

Uygunsuз ADH sendromu (ADHS) hiponatreminin en sık nedenlerindedir. Osmotik veya nonosmotik stimuluslar ile düzenlenemeyen ADH sekresyonunun yetersiz baskılanması ile buna uygun olmayan sıvı retansiyonu ve idrar konsantrasyonu sonucu övolemik hiponatremi gelişmesidir⁵. Hiponatremi, hastanede yatan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hafif hiponatremi (serum [Na+] <135 mmol/L) bu hastaların %15–22'sinde, orta dereceli hiponatremi (serum [Na+] <130 mmol/L) %1–7'sinde görülmektedir¹⁷. Hiponatremi hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortalite artışıyla birlikte, çünkü altta yatan hastalığın şiddetini göstermektedir.

Serum osmolalitesi psödohiponatremiyi dışlamak için direkt olarak ölçülebilmektedir. Ekstrasellüler sıvı da serum [Na+], glukoz, kan üre azotu (BUN) osmolaliteye majör katkıda

bulduğundan serum osmolalitesi aşağıdaki formülle de hesaplanmaktadır ve ölçülen osmolalite ile iyi korelasyon göstermektedir¹⁴.

Plazma osmolalite (mOsm/kg H₂O): 2 x serum [Na+] + glukoz/18 + BUN/2,8

Serum [Na+] eğer flame fotometri ile ölçülüyorsa yüksek plazma lipid ve proteinlerinden etkilenmektedir. Burada ölçülen serum [Na+] değeri düşük ancak direkt ölçümlerde normale buna psödohiponatremi denir. Hiperglisemide de psödohiponatremi görülebileceğinden, normal düzeylerin üzerinde her 100 mg/dl serum glukoz konsantrasyonu için 1,6–2,4 mEq/L [Na+] eklenerek gerçek osmolalite hesaplanmalıdır¹⁷.

9.8.2. Uygunsuз ADHS Nedenleri

Pek çok durum uygunsuз ADHS'ye neden olsa da, tümörler, nörolojik hastalıklar, akciğer hastalıkları, ilaçlar olmak üzere dört ana grupta incelenmektedir. Uygunsuз ADHS'ye neden olan faktörler ayrıntılı olarak Tablo 9.4'te gösterilmiştir.

Tümörler uygunsuз ADHS'nin en sık nedenleridir⁶. İlk olarak 1957 yılında uygunsuз ADHS akciğerin bronkojenik karsinomu ile ilişkili olarak yayımlanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların %11'i, yaygın hastalığı olanların %33'ünde hiponatremi görülmektedir⁶. Uygunsuз ADHS tanısı alan hastaya önce toraks bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR çekilmeli gerekirse bronkoskopik ve sitolojik inceleme yapılmalıdır. Baş ve boyun kanserleri de uygunsuз ADHS'nin sık nedenlerindedir ve bu tümörlerin bazılarının AVP sekresyonu yaptığı açık olarak gösterilmiştir. Berghmans ve ark.'nın büyük bir onkoloji hastanesinde yaptığı bir

Tablo 9.4. Uygunsuз ADH sendromunun nedenleri

- **Tümörler**
 - Akciğer (bronkojenik karsinom, mezotelyoma, timoma)
 - Akciğer dışı (duodenal karsinom, pankreas karsinom, üretral/prostat karsinom nazofarinks karsinom, lösemi)
- **Santral sinir sistemi hastalıkları**
 - Kitle etkisi (tümör, apse, subdural hematoma)
 - İnflamatuvar hastalıklar (ensefalit, menenjit, sistemik lupus eritematozis, akut intermitant porfiri, multipl skleroz)
 - Dejeneratif demiyelinezan hastalıklar (Guillain Barre sendromu, spinal kord lezyonları)
 - Diğer (subaraknoid kanama, kafa travması, akut psikoz, deliryum, TS adenektomi, hidrosefali)
- **İlaçlar**
 - AVP salınımını artırırlar (nikotin, fenotiyazin, trisiklik)
 - Direk renal etki veya, AVP nin etkisinin artması (dAVP, oksitosin, PG sentez inhibitörleri)
 - Mikst (ACE-I, karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, siklofosamid, ecstasy, omeprazol, SSRI, vinkristin)
- **Akciğer hastalıkları**
 - Enfeksiyonlar (tüberküloz, pnömoni, aspergilloz, ampiyem)
 - Mekanik ventilatör
- **Diğer** (AIDS, maraton gibi uzamış ağır egzersiz, senil atrofi, idiopatik)

çalışmada, tüm malignitelere hiponatremi insidansı %3,7, bunların yaklaşık üçte birinin uygunsuz ADHS'ye bağlı olduğu yayımlanmıştır¹⁸.

Santral sinir sistemi hastalıklarının çoğu uygunsuz ADHS ile ilişkilidir. Magosellüler vazopressin nöronlar osmoreseptif hücrelerden eksitator *input* alır fakat aynı zamanda beyin sapındaki kardiyovasküler ve emetik sistemler ile ilişkilidir. Tüm bu ilişkiler tam anlaşılmamıştır, bunların çoğu inhibitör olduğu kadar eksitator komponentlere de sahiptir. Bu nedenle, pek çok SSS hastalığının potansiyel vazopressin hipersekresyonuna neden olabileceği bilinmektedir.

İlaçlar uygunsuz ADHS'nin sık nedenlerindedir. Tablo 9.4'te uygunsuz ADHS'ye en sık neden olan ilaçlar gösterilmiştir, ancak her geçen gün yenisi eklenmektedir. Farmakolojik ajanlar vazopressin sekrete edebilir, böbrekteki V2 reseptörlerini aktive edebilir veya vazopressinin antidiüretik etkisini arttırabilir. Tüm bu ilaçların etki mekanizması anlaşılammıştır, ancak çoğunda tüm bu mekanizmalar birlikte görülmektedir. En ilginç olan ve klinik olarak önemli olan ilaçlar, serotonin geri alım inhibitör (SSRI) grubudur. Sıçan çalışmalarında, SSRI grubu ilaçların AVP sekresyonu yaptığı gösterilmiş, ancak insan çalışmalarında gösterilememiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, SSRI sonrası hiponatremi görülme sıklığı %22–28 kadar yüksek bulunmuştur¹⁹. Fatal hiponatremi, özellikle genç kadınlarda "ectasy" kullanımına bağlı görülmektedir. Ectasy, direkt nörohipofizden AVP sekresyonu yapmaktadır⁶.

pnömoni, tüberküloz, pnömotoraks, astım, ilerlemiş kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi akciğer hastalıkları, uygunsuz ADHS ile ilişkilidir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hipoksinin, insan çalışmalarında ise daha çok hiperkarbinin anormal su retansiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör olmayan akciğer hastalıklarında uygunsuz ADHS, ciddi solunum yetersizliği ve yaygın radyolojik infiltrasyonları olan hastalarda görülmektedir. Mekanik ventilasyon da uygunsuz ADHS'ye neden olmaktadır⁶. Bunun venöz dönüşün azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

AIDS gibi immüsupressif hastalıklarda çocuk ve erişkinlerde %30–38 oranında hiponatremi geliştiği gösterilmiştir²⁰. Geriatrik hasta grubunda rastlanan ve herhangi bir nedeni bulunmayan uygunsuz ADHS'de, normal yaşlanmanın bir parçası olarak vazopressin sekresyonunda anormallik olduğu düşünülmektedir²¹. Bu hasta grubunda hikâye, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinde altta yatan hastalığı düşündüren bir bulgu yoksa, ileri araştırma yapılmaması ön görülmektedir.

9.8.3. Patogenez ve Patogenetik Mekanizmalar

Düşük serum osmolalitesine rağmen ADH veya ADH benzeri maddenin devamlı salınımına bağlı gelişir. Artan ADH düzeyi

nedeniyle intrasellüler (ISS) ve ekstrasellüler (ESS) alanda volüm ekspansiyonu başlar. ESS volümü normale çekmek için natriürezis başlar. Natriürezisin mekanizmasında, glomerüler filtrasyon artışı, basınç natriürezisi, atriyel-natriüretik peptid (ANP) ve beyin-natriüretik peptid (BNP) gibi faktörlerin artışı rol oynamaktadır⁴. Bu total vücut sodyumunu biraz düşürür ancak hiponatreminin derecesi artar. Sonraki aşamada intrasellüler alandaki potasyum, glutamin, glutamat, myoinositol, aspartat gibi organik asitlerin transportu sağlanmaya çalışılır. ISS ve ESS alanlar arasındaki osmotik gradient sağlanmaya çalışılırken, sodyum, potasyum ve osmolit kaybı olur. Osmoregülatuar susamanın sıvı alımını durdurmada yeterince etkisi olmadığından uygunsuz ADHS'li hastalar sıvı almaya devam ederler. Volüm ekspansiyonuna eğilim nedeniyle bundan sonraki aşamada yüksek düzeydeki ADH'ye renal yanıt azalır ve daha fazla su atılımı meydana gelir. Fazla ADH, toplayıcı kanallarda bir taraftan aquaporinlerin sayı ve yoğunluğunu arttırırken, fazla suyun retansiyonu ile bir süre sonra aquaporinlerin yapımında azalma olur⁴.

9.8.4. Klinik

Semptomlar hiponatreminin gelişme hızına ve derecesine bağlıdır. Ciddi hiponatremide beyin ödemi görülür, özellikle çocuk ve genç kadınlar beyin sapı herniyasyonu riski altındadır. Serum [Na+] <125 mmol/L olduğunda semptomlar başlar. Letarji, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, karın ağrısı gibi semptomlar görülür. Serum [Na+] <110 mmol/L olduğunda konfüzyon, reflekslerin azalması, ekstansör plantar cevap, nöbet, koma ve ölüm görülmektedir²².

9.8.5. Uygunsuz ADHS Tanısı

Barrett ve Schwartz ilk olarak 1967 yılında uygunsuz ADHS'nin bugün hala geçerli olan kriterlerini yayımladı^{17,23}.

Tanı Kriterleri

- Klinik övolemik hasta (ödem veya volüm kaybına bağlı semptomların olmaması),
- Hipotonik hiponatremi (efektif osmolalite <275 mOsm/kg H₂O),
- Plazma osmolalitesine uygun olmayan yüksek idrar osmolalitesi (>100 mOsm/kg H₂O),
- İdrar [Na+] >40 mmol/L (normal tuz ve su alımı ile),
- Normal tiroid ve kortizol fonksiyonları
- Diüretik kullanımının olmamasıdır.

Destekleyici Özellikler

- Plasma ürik asit <4 mg/dl,
- BUN <10 mg/dl,
- Fraksiyonel sodyum ekskresyonu >%1, fraksiyonel üre ekskresyonu >%55,

Tablo 9.5. Hiponatremi ayırıcı tanısı

E-ksrasellüler sıvı	İdrar [Na+]	Tanı
Düşük (dehidratasyon bulguları)	<20 mEq/L >25 mEq/L	Total vücut [Na+] azalmış, normal renal cevap (kanama, GIS kaybı) Renal [Na+] kaybı (böbrek hast, diüretikler, serebral tuz kaybı, addison hast)
Normal veya artmış (ödem olabilir)	<20 mEq/L >40 mEq/L	Hiperaldosteronizm (KKY, asit) Uyumsuz ADH sendromu

Robinson AG, Posterior Pituitary. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eighth edition. (Eds: Gardner DG, Shoback D). USA, McGraw Hill Companies, 2007; 157-170.den alınmıştır.

- %0,9 izotonik infüzyonu ile serum sodyumunun düzeltilememesi,
- Sıvı kısıtlaması ile serum sodyumunun düzelmesi,
- Su yüklemesi testine anormal cevap (4 saatin üzerinde, 20 ml/kg-vücut ağırlığı/saat suyun %80'inden azının ekskresyonu veya 100 mOsm/kg H₂O altında yetersiz idrar dilüsyonu)
- Klinik övolem ve hipotonisitenin bulunmasına rağmen yüksek plazma AVP düzeyleridir.

9.8.6. Ayırıcı Tanı

Hiponatremi ayırıcı tanısı, özellikle kullandığı ilaçları da içeren dikkatli bir anamnez alımı ile başlar. ESS volümünü değerlendirmek için nörolojik değerlendirme yapılmalı; ardından serum elektrolitleri, glukoz, BUN ile plazma osmolalitesi hesaplanmalı ve idrar elektrolitleri, osmolalitesi ölçülmelidir. Hipoosmolar-hiponatremiye neden olan durumlar Tablo 9.5'te gösterilmiştir⁴. Uyumsuz ADHS hipotiroidi, adrenal yetersizlik, karaciğer, böbrek ve kalp hastalığı bulunmayan övolemik bir hastada hipoosmolar hiponatremi bulunması durumudur. Ancak, hipervolemik hastayı tanımak kolay olsa da, övolem ve hipovolemiyi ayırmak her zaman kolay olmaz. Klinik olarak saptanabilen hipovolemide idrar [Na+] azalmışsa kanama, kusma, ishal gibi gastrointestinal kayıp söz konusudur. İdrar [Na+] >25 mmol/L olduğunda renal hastalıklar, diüretikler (özellikle tiazid grubu), Addison hastalığı ve serebral tuz kaybı gibi nedenler düşünülmelidir¹⁴. Serebral tuz kaybı intrakraniyal hastalıklar sırasında renal sodyum kaybı nedeniyle hiponatremi ve ESS volümünde azalma olarak tanımlanmaktadır¹. Hangi serebral hastalıklar ve nöroşirurjik girişimlerden sonra serebral tuz kaybı geliştiği ve bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlk teoride, böbreğe giden nöral uyarılarda bozulma sonucu proksimal nefronda sodyum absorpsiyonu azalır. Böylece distal nefrona daha fazla miktarda sodyum ulaşır ve sodyumun ekskresyonu artar. Efektif arteryal kan volümünün azalması baroreseptörleri aktive ederek AVP salgılamasına neden olur¹. İkinci teori de ANP ve BNP gibi natriüretiklerin salgılamasına bağlı natriürezin artışı söz konusudur¹. Klinik pratikte uyumsuz ADHS ile serebral tuz kaybını ayırmak zordur (Tablo 9.6). Plazma, idrar osmolalite ve idrar [Na+] değerleri benzer olabilir. İkisinin ayrımında ESS volümü yol

Tablo 9.6. Uyumsuz ADH sendromu ile serebral tuz kaybı ayırıcı tanısı

Semptom	Serebral tuz kaybı	Uyumsuz ADH sendromu
ESS volüm	Azalmış	Normal/artmış
Plazma albumin/ protein kons.	Artmış	Normal
Dehidratasyon bulguları	Var	Yok
Vücut ağırlığı	Azalmış	Normal/artmış
Santral venöz basınç	Azalmış	Artmış/normal
Hematokrit	Artmış	Azalmış/normal
Osmolalite	Artmış/normal	Azalmış
BUN/ kreatinin	Artmış	Normal
Serum potasyum	Artmış/normal	Azalmış/normal
Plazma ürik asit	Normal	Azalmış

(Loh JA, Verbalis JG, Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin N Am 37: 213-234,2008. dan alınmıştır).

göstericidir. Uyumsuz ADHS'de ESS volümü normal veya artmış, serebral tuz kaybında azalmıştır.

Klinik olarak saptanan hipervolemik durumlarda tüm vücut sodyumu artmış, hipoosmolalite rölatif olarak intravasküler volümün ve/veya basıncın azaldığını, artmış AVP düzeyine bağlı sıvı retansiyonunu göstermektedir. Böyle hastalarda sekonder hiperaldosteronizme bağlı olarak idrar [Na+] azalmıştır. Hiponatremi, genellikle ileri derece kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom gelişmedikçe olmaz bu nedenle tanısı daha kolaydır^{14,19}.

9.8.7. Tedavi

Hiponatreminin tedavisi hiponatreminin süresine, derecesine, semptomların süresi ve ciddiyetine göre yapılmalıdır. Uyumsuz ADHS'nin tedavisi metabolik değişikliğe yol açan patolojinin mümkünse düzeltilmesi ve hiponatreminin tedavisinden ibarettir.

Akut Semptomatik Hiponatremi Tedavisi

Kırk sekiz saat içinde gelişmiş semptomatik hiponatremiler hızlı düzeltilmelidir. Aksi takdirde serebral ödeme yol açabilir. Çocuklar, tiyazid diüretiklere yeni başlanan yaşlı kadınlar, hipoksemik hastalar, primer polidipsili psikiyatri hastaları yüksek risklidir. Serum [Na⁺] hedefi 125 mmol/L olacak şekilde 1–2 mmol/L/saat hızında hipertonik solüsyonlarla (%3 NaCl gibi) tedaviye başlanılmalıdır. İlk 48 saatte toplam düzeltme miktarı 25 mmol/L'nin üzerine çıkılmamalıdır¹⁴. Bazı yayınlarda daha konservatif olarak, 0,5 mmol//saat'i aşmayacak şekilde sodyum replasmanı yapılması ve toplam düzeltme miktarının günlük 12 mmol/L, 48 saatte 18 mmol/L'yi geçmemesi önerilmektedir^{4,14}. Ayrıca, tedaviye furosemid gibi bir loop diüretisinin eklenmesi serbest su ekskresyonunu arttıracığından, hiponatreminin düzeltilmesi hızlandırılabilir. Hastanın semptomları düzeldiğinde, genellikle 120–125 mmol/L gibi güvenli serum [Na⁺] değerine ulaşıldığında veya günlük toplam 20 mmol/L düzeltme yapıldığında, tedavi sonlandırılmalıdır^{14,19}. Serum [Na⁺] düzeyi dört saatlik aralarla yakından takip edilmelidir. Bu sırada uygunsuz ADHS için sıvı kısıtlamasına başlanmalıdır.

Kronik Hiponatremi Tedavisi

Kırk sekiz saatten daha uzun süren hiponatremiler, kronik hiponatremi olarak adlandırılır ve genellikle asemptomatiktir. Bazı yayınlarda agresif tedavi yapılmadığında riskin arttığı bildirilmişse de, genel kanı hiponatreminin hızlı düzeltilmesinin morbiditeyi ve mortaliteyi arttırdığı yönündedir. Kronik hiponatremide günde >12 mmol/L serum [Na⁺] düzeltilmesinin serebral demiyelinizasyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Santral pontin ve ekstrapontin myelinosis, genellikle hızlı sodyum düzeltilmesinden 48 saat kadar sonra letarji ve afektif değişiklikler ile başlar. Bilinç bozukluğu, konvülsiyon, spastik quadriparezi ve psödobulbar palsi ile sonuçlanmaktadır^{6,14}. Çoğu nörolojik komplikasyon kalıcıdır. Hiponatremi düzeltildikten 3–4 hafta sonra beyin MR'sinde demiyelinize lezyonlar görülebilir. Bu nedenle, kronik hiponatremide veya hiponatreminin süresi bilinmiyorsa serum [Na⁺] düzeyinin, 0,5–1 mmol/L/saat hızında izotonik infüzyonu ile güvenli düzeye çıkılması önerilmektedir. İlk 24 saatte 8 mmol/L, 48 saatte 18 mmol/L toplam düzeltme yapılması ve serum [Na⁺] düzeyinin yakından takibi önerilmektedir^{14,17}. Bu hastaların nörolojik sekel riski düşük olduğundan, sıvı kısıtlaması tedavinin temelini teşkil eder. Plazma ve idrar elektrolitlerini dikkate alarak 800–1000 ml/gün sıvı kısıtlaması yapılır⁶. Bunun dezavantajı hasta uyumudur.

Bunun yanı sıra, nefrojenik DI'ya neden olan demeklosiklin 600–1200 mg dozlarında idrar osmolalitesini azaltarak, serum [Na⁺] düzeyini arttırarak etkilidir¹⁴. Ancak, nefrotoksisite, fotosensitiviteye neden olur. Osmotik diürezisi arttırmak maksadıyla 30–60 gr/gün üre tedavisi etkilidir, ancak gastrointestinal yan etkileri nedeniyle

tolerabilitesi kötüdür¹⁷. Yan etkileri nedeniyle lityum tedavisi (900–1200 mg/gün) artık önerilmemektedir.

V2 Reseptör Antagonistleri

Uygunsuz ADHS'de en spesifik tedavi yöntemi, böbrekteki V2 reseptörlerini bloke etmektir. Uygunsuz ADHS'de umut verici olan yeni grup ilaçlardan ilki Conivaptan (Vaprisol, Astellas Pharma, 20–40 mg i.v.) övolemik hiponatremi için 2005 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından intravenöz tedavi şeklinde onay almıştır. Daha sonra 2007'de hipervolemik hipernatremi için yine intravenöz tedavi şeklinde FDA onayını almıştır¹⁷. Çift kör randomize çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, dört günde 6 mmol/L serum [Na⁺] artışı sağlanmıştır²⁴. Non-selektif vazopressin antagonisti olduğundan, V1 reseptörlerini bloke ederek vazodilatasyona bağlı hipotansiyon yapabileceği düşünülmüş, ancak çalışmalarda bu yan etkisi yayımlanmamıştır. 2009 yılında FDA onayı alan Tolvaptan (Otsuka, 15–30 mg tb) V2 reseptörü için spesifik oral vazopressin antagonistidir¹⁷. Randomize, kontrollü çalışmalarda Tolvaptan tedavisiyle 24 saat sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 mmol/L serum [Na⁺] artışı olduğu gösterilmiştir²⁵. Lixivaptan (Cardiokine) ve Satavaptan (Sanofi-Aventis) halen klinik çalışmaları devam eden oral vazopressin antagonistleridir¹⁷.

KAYNAKLAR

1. Loh JA, Verbalis JG, Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37:213–234, 2008.
2. Maghnie M, Diabetes insipidus. *Horm Res* 59(suppl 1):42–54, 2003.
3. Makaryus AN, McFarlane SI, Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Clev Clin J of Med* 73(1):65–71, 2006.
4. Robinson AG, Posterior Pituitary. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Eighth edition. (Eds: Gardner DG, Shoback D). USA, McGraw Hill Companies, 2007;157–170.
5. Manrique C, Lastra G, Whaley-Connel A, Sowers JR, Clinical disorders of vasopressin. *Manuel Endocrinology and Metabolism*. Fourth edition. (Ed: Lavin N). Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009;60–75.
6. Robinson AG, Verbalis JG, Posterior Pituitary. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition. (Eds: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008;263–295.
7. Verbalis JG, Diabetes insipidus. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 4:177–185, 2003.
8. Rai A, Whaley-Connel A, McFarlane S, Sowers JR, Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressin receptor antagonism. *Am J Nephrol* 26:579–589, 2006.
9. Adler SM, Verbalis JG, Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:873–894, 2006.
10. Ozata M, Tayfun C, Kurtaran K et al, Magnetic resonance imaging of posterior pituitary for evaluation of the neurohypophyseal diabetes insipidus. *Eur Radiol* 7(7):1098–1102, 1997.
11. Karavitaki N, Brufani C, Warner J, Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with longterm follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(4):397–409, 2005.
12. Sharkey PC, Perry JH, Ehni G, Diabetes insipidus following section of the hypophyseal stalk. *J Neurosurg* 18:445–460, 1961.
13. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A et al, Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 343:998–1007, 2000.
14. Verbalis JG, Disorders of body water homeostasis. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 17(4):471–503, 2003.
15. Verbalis J, Management of disorders of water metabolism in patients with pituitary tumors. *Pituitary* 5:119–132, 2002.

16. Kishi Y, Kurosawa H, Endo S, Is propranolol effective in primary polydipsia? *Int J Psychiatry Med* 28(3):315–25, 1998.
17. Ellison DH, Berl T, The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064–2072, 2007.
18. Berghmans T, Paesmans M, Body J, A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology, and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 8(3):192–197, 2000.
19. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ, Hyponatremia. *Clin Endocrinol* 52:667–678, 2000.
20. Tang W, Kaptein E, Feinstein E et al., Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex. *Am J Med* 94(2):169–174, 1993.
21. Miller M, Hecker M, Friedlander D et al., Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc* 44(4):404–408, 1996.
22. Decaux G, Musch W, Clinical evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1175–1184, 2008.
23. Baylis PH, The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 35:1495–1499, 2003.
24. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al., Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2145–2152, 2006.
25. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al., Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2–receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355:2099–112, 2006.

KISIM: 3

TIROID

Prof. Dr. Yeşim ERTAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Tiroid bezi, iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan dar bir istmustan oluşan kelebek şeklinde endokrin bezdir. Bazı kişilerde istmustan yukarıya doğru uzanan, tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Boynun ön kısmında lokalize olan tiroid bezi kan damarlarından oldukça zengindir. Histolojik olarak tiroid parankiminde follikül yapıları bir araya gelerek lobülleri oluşturur. Lümenlerinde tiroglobulinden oluşan kolloid içeren follikül yapıları, tiroisitlerle döşelidir. Tiroid parankiminde, özellikle lateral lobların üst ve orta 2/3'ünde kalsitonin salgılayan az sayıda C hücreleri bulunur. Tiroid bezinin hastalıkları ve anomalilerinin iyi anlaşılmasında, bezin normal yapısının, embriyolojisinin ve fonksiyonunun bilinmesi önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tiroid, anatomi, embriyoloji, follikül epitel hücresi

10.1. ANATOMİ

Tiroid bezi, boynun ön bölümünde, larinksin alt ve trakeanın üst bölümünde, sternohyoid ve sternotiroid kasların arkasında, beşinci servikal ve birinci torakal vertebra seviyesinde bulunan, kırmızımsı kahverengi renkte, yumuşak-hafif sert kıvamda endokrin bir organdır. Normal erişkinde tiroid bezinin ağırlığı 10–30 gram arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha ağır olduğu belirtilen tiroid bezinin ağırlığı, menstrüasyon ve gebelikte fizyolojik olarak artar.

Her bir lobun boyutu yaklaşık 45 x 18 x 15 (uzunluk x genişlik x derinlik) mm'dir. Tiroid bezi, birbirine istmusla bağlanan sağ ve sol lobdan oluşmaktadır. Popülasyonun yaklaşık yarısında istmusun üst kısmında izlenen, tiroglossal duktus kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Embriyolojik, anatomik ve histolojik olarak tiroid dokusunun kendine özel gerçek bir fibröz kapsülünün olmadığı belirtilmektedir¹. Tiroidin dış yüzeyini derin servikal fasyanın bir uzantısı olan inkomplet özellikte bir fibroadipoz bağ dokusu sarar. Bu bağ dokusu tiroid psödokapsülü olarak bilinmektedir. Ayrıca istmus ile lateral lobların birleşim alanında Soemmering kası olarak bilinen 'musculus levator glandulae'nin kas lifleri parenkim

içine ve psödokapsüle uzanım gösterir. Bu anatomik özelliğin bilinmesi istmus lokalizasyonlu tiroid kansinomlarında tiroid dışı yayılımın değerlendirilmesinde önemlidir.

Zengin bir kapiller ağa sahip olan tiroid bezinin kanlanması başlıca inferior ve superior tiroid arterleri tarafından sağlanmaktadır²⁻⁴. Inferior tiroid arter, subklavian arterden köken alan trunkus tiroservikalisin dalı iken, superior tiroid arter, karotis eksternal arterin dalıdır. Superior tiroid arter, tiroid bezinin üst ve ön bölümlerini, inferior tiroid arter ise bezin arka ve alt bölümlerini kanlandırır. Popülasyonun yaklaşık %10'unda, bezin ön bölümlerini ve istmusu kanlandıran, brakiosefalik arterden dallanan tiroid ima arter bulunmaktadır. Tiroid bezi sümrenal bezden sonra en çok kanlanan organımız olup, dakikada yaklaşık 4–6 ml/gr kanlanır.

Tiroid bezinin venöz drenajı, venöz ağ oluşturan superior, orta ve inferior tiroid venleriyle sağlanır. Superior ve mediyal tiroid venleri tiroid kapsülündeki venöz pleksus ile internal juguler vene, inferior tiroid veni ise brakiosefalik vene dökülür⁵. Tiroid bezinin lenfatik damarları sırasıyla subkapsüler kanallar, tiroid kapsülünde bulunan toplayıcı

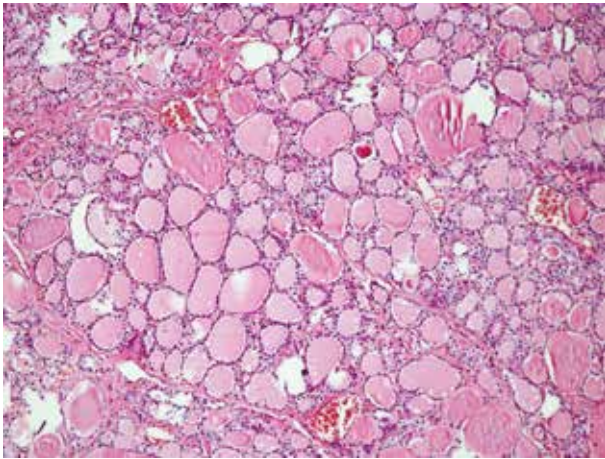
kanallar ve prelarineal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal gibi bölgesel lenf nodlarına boşalır.

Tiroid bezinin innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Parasempatik lifler nervus vagustan, sempatik lifler ise sempatik trunkusun superior, orta ve inferior gangliyonundan dallanır. Ancak hormon sekreyonu hipofizin kontrolü altındadır.

10.2. HİSTOLOJİ

Histolojik olarak tiroid bezi ince fibröz septumlarla ayrılmış ortalama çapı 200 µm olan follikül yapılarından oluşur. Folliküllerin boyutları bezin fonksiyonel durumu ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. Sıklıkla oval yuvarlak şekilde olan folliküllerde elongasyon hiperplastik veya neoplastik durumlarda görülür. Her bir follikül yapısı bazal membranla çevrilidir. Follikül yapıları tiroid bezinin fonksiyonel birimleridir. Bez içinde yaklaşık 20–40 follikül bir araya gelerek lobülleri oluşturur (Şekil 10.1). Alçak küboidal hücrelerle döşeli follikül yapılarının lümeninde, içinde tiroid hormonlarının depolandığı kolloid denilen glikoprotein kompleksi bulunur⁶. Bu glikoprotein kompleksi histokimyasal olarak periodik asit-Schiff ve immunhistokimyasal olarak da tiroglobulin ile pozitif reaksiyon verir.

Kolloid, aktif salgı yapan tiroid bezinde soluk eozinofilik iken, aktif olmayan durumda ise koyu eozinofilik özelliktedir. Bazı folliküllerde kolloid tiroglobulin molekülünün asidik gruplarının miktarındaki artış nedeniyle bazofilik görünür. Folliküllerde epitel hücreleri ile kolloid arasında küçük vakuollerin varlığı aktivitenin bir göstergesidir (Şekil 10.2). Kolloid içinde görülebilen boşluklarda bazen kalsiyum okzalat kristalleri bulunabilir. Bir otopsi serisinde bu kristallerin görülme oranı %85 olarak belirtilmektedir (7).

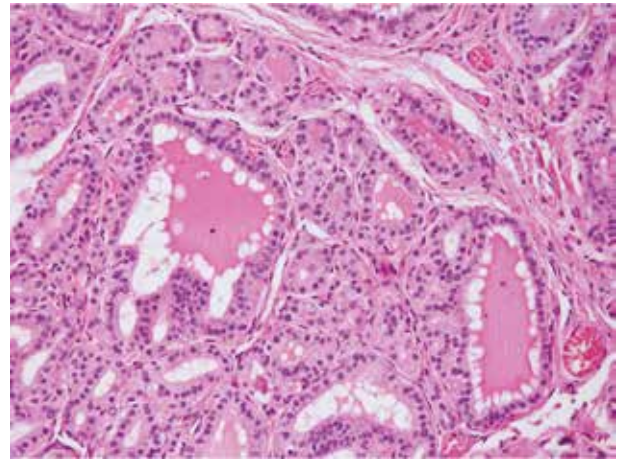


Şekil 10.1. Tiroid parankiminde folliküllerin bir araya gelip oluşturduğu lobül yapıları (Hemotoksilen-eozinx10).

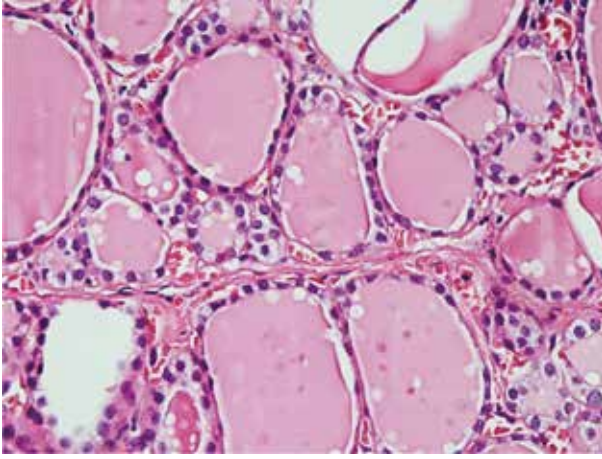
Aktif salgı yapan tiroid bezlerinde folliküller küçük, kolloid miktarı az ve döşeyici epitel hücreleri yüksek kolumnar özelliktedir. Bu hücreler tiroglobulin içeren kolloidi rezorbe eder ve aktif hormonları kan damarlarına salgırlar. Tiroid bezi aktif değilse folliküller kolloid fazlalığı nedeniyle genişler ve hücreler yassı görünüm kazanır⁴.

Tiroid bezinde kökenleri farklı olan iki hücre popülasyonu bulunur. Faringeal tabanın endoderminden köken alan, tiroid hormonlarını üreten tiroisit olarak da bilinen follikül epitel hücreleri birinci hücre grubunu oluşturur (Şekil 10.3). Follikül epitel hücreleri sıklıkla küboidal morfolojide olup, bu hücrelerin en önemli fonksiyonu kolloid üretmektir. Bu hücreler fonksiyon durumlarına göre yassı veya yüksek kolumnar morfolojide olabilirler. Aynı bez içinde bu farklı morfolojideki hücre grupları ile döşeli follikül yapıları bir arada bulunabilmektedir. Follikül epitel hücreleri immunhistokimyasal incelemede tiroglobulin, TTF-1 ve PAX8 ile pozitif reaksiyon verirler (Şekil 10.4).

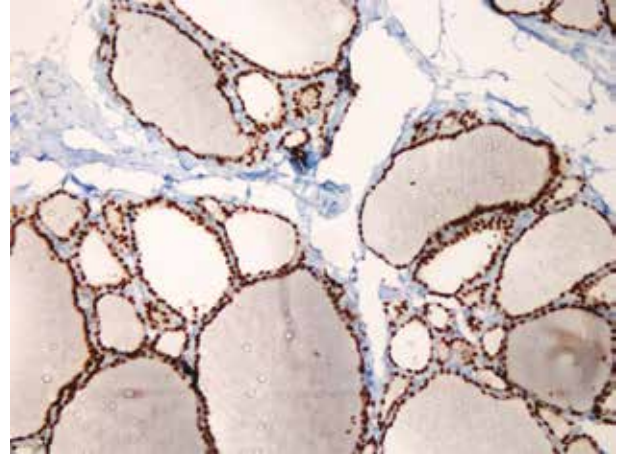
İkinci hücre grubu da dördüncü faringeal keseden oluşan ultimobrankial cisimler içindeki kalsitonin üreten parafolliküler C hücreleridir. C hücreleri genellikle lateral lobların orta ve üst üçte ikilik bölümlere sınırlıdır. Erişkinlerde bir küçük büyütme alanında 10'dan fazla C hücresi pek izlenmez ancak infant ve yaşlılarda sayıca yüksek oranda bulunur². Bir büyük büyütme alanında 50'den fazla C hücre varlığı C hücre hiperplazisi lehine değerlendirilir (Şekil 10.5). C hücrelerinin hemotoksilen-eozin boyalı preparatlarda tanınması çok kolay olmamasına karşın immunhistokimyasal olarak kalsitonin, kromogranin ve sinaptofizin ile bu hücreler rahatlıkla dikkat çeker (Şekil 10.6). C hücrelerinde TTF1 de pozitif reaksiyon verdiği için bu immun belirleyici follikül epitel hücresi ve C hücresi ayrımında yardımcı olamamaktadır.



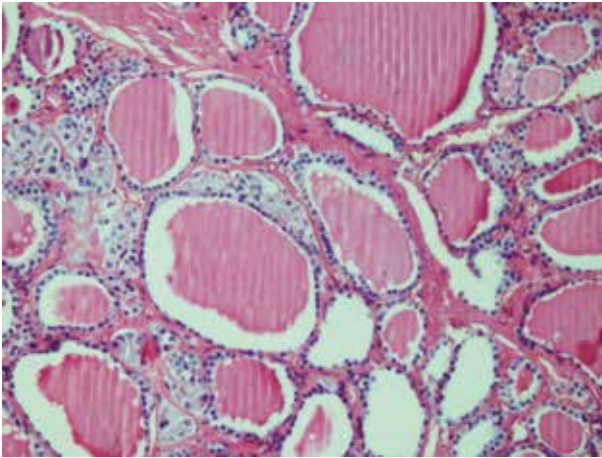
Şekil 10.2. Follikül lümenlerinde izlenen kolloidde vakuoller (Hemotoksilen-eozinx20).



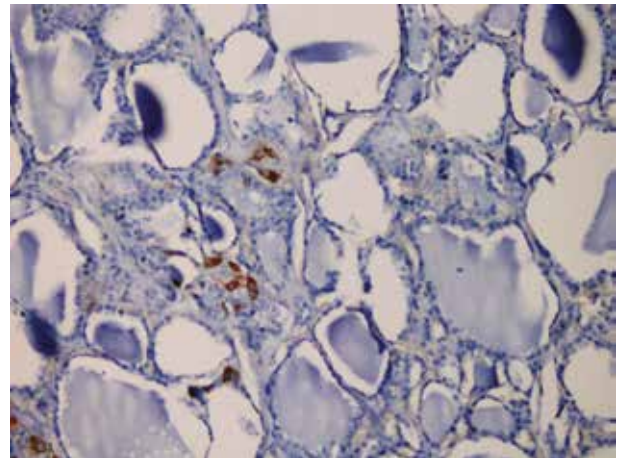
Şekil 10.3. Kuboidal morfolojide follikül epitel hücreleri (Hemotoksilen-eozinx40).



Şekil 10.4. Follikül epitel hücrelerinde immunhistokimyasal olarak nükleer TTF1 pozitifliği.



Şekil 10.5. Follikül çevresinde ve interfolliküler alanlarda geniş soluk stoplazmalı C hücre kümeleri (Hemotoksilen-eozinx20).



Şekil 10.6. C hücrelerinde stoplazmik immunhistokimyasal olarak kalsitonin pozitifliği.

10.3. EMBRİYOLOJİ

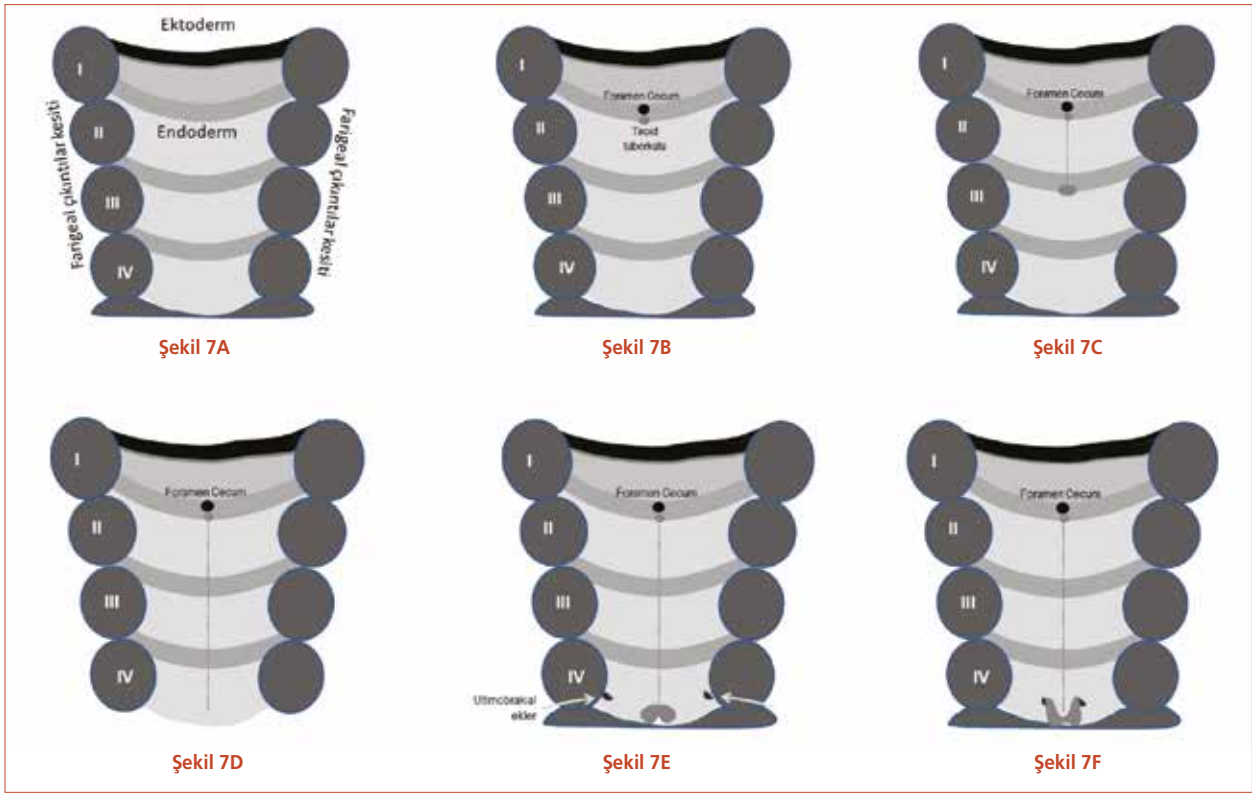
Tiroid organogenezi için ön barsak endoderm hücrelerinden gelişen tiroid prekürsör hücrelerinin özelleşmesi gereklidir. Embriyolojik gelişim sırasında endodermde birinci faringeal kıvrımın ventralinde ve orta bölümündeki hücreler tiroid kök hücresi olarak diferansiye olmaya başlarlar. Yaklaşık 20. günde bu hücrelerin çoğalmasıyla bir tomurcuk oluşur (Şekil 10.7). 24–28. günlerde bu tomurcuk farinksin üst kısmından aşağıya doğru ampul şeklinde uzar. Aşağıya doğru inerken sap kısmı incilir ve burası tiroglossal duktusu oluşturur.

Tiroid bezi gestasyonun ikinci veya üçüncü haftalarında iki lateral ve bir de median taslak olmak üzere üç yapıdan gelişir. Medyan taslak, kaudal olarak büyüyen medyan duktus benzeri invaginasyondan oluşan foraman çekumdaki primitif farinksin tabanından gelişir (Şekil 10.7). Tiroglossal duktus olarak bilinen bu oluşum tabanında tiroid bezi içerir ve tiroid bezi aşağıya doğru göç ederek yedinci hafta

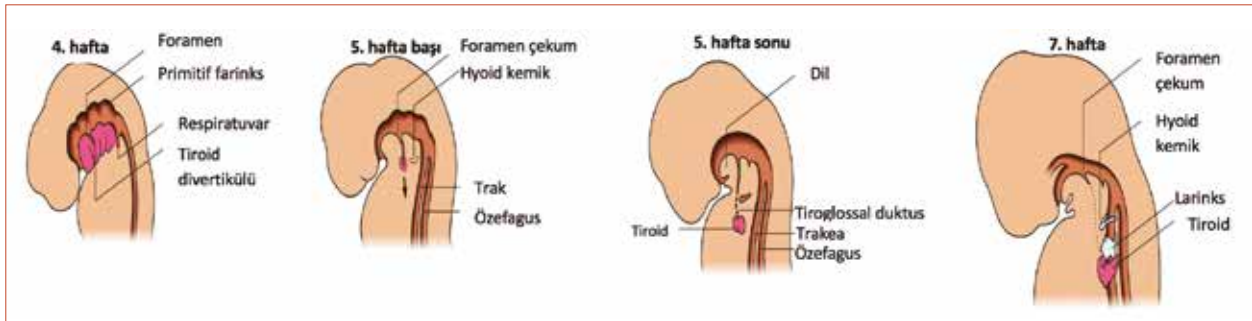
sonunda ön boyundaki normal yerini alır (Şekil 10.8). Median ve lateral taslakların füzyonu tiroid bezinin üst lateral kısmında meydana gelir²⁻⁴.

Tiroidin histolojik diferansiyasyonu prekolloid, kolloid ve follikül dönemi olmak üzere üç evreye ayrılır. Onuncu haftadan önce izlenen prekolloid evrede tiroisitler birbirinden ayrıdır ve sitoplazmalarında çok az miktarda kolloid bulunur. Onuncu ve on birinci haftalar arasında tiroisitler birbirine yaklaşır ve kolloid içerikleri artar. On birinci haftadan sonra izlenen folliküler evrede lümenlerinde kolloid bulunan tiroid follikül yapıları meydana gelir.

10–11. haftalarda tiroid hormon sentezi başlasa da miktarı azdır. Tiroidden aktif hormon salgısı 20–24. haftalardan sonra hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesiyle TRH ve TSH salgısının etkinleşmesiyle başlar. Embriyolojik olarak tiroid bezinin gelişim kusurları disgenetik guatrılar, sublingual tiroid veya hemiajenezi gibi çeşitli anomalilere yol açar⁶.



Şekil 10.7A-F. Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta epitel kalınlaşması şeklinde ortaya çıkar ve bu yapı gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Kaudal olarak aşağıya doğru inerken istmusla birbirine bağlanan iki lob şeklini de alır. Ultimobranial yapıların bez içine girmesi C hücrelerinin gelişmesini sağlar.



Şekil 10.8. Tiroid bezinin 4. haftada başlayıp 7. haftaya kadar devam eden embriyolojik gelişimi (pathologyoutlines.com/topic/thyroidembryology.)

Deneysel çalışmalarda tiroid bezinin gelişimi, fare modellerinde çeşitli transkripsiyon faktörleri ile açıklanmaktadır^{7,8}. Tiroid taslağı primitif farinks tabanındaki endoderm tabakasının tiroid yönünde özelleşmesi ile oluşur. Bu özelleşmeyi başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak tiroid prekürsör hücrelerinin, gelişim ve fonksiyonel diferansiyasyonda TITF-1/NKX2,1 (TTF1), PAX8, FOXE-1 (TTF2) ve Hhex gibi transkripsiyon faktörlerini eksprese ettikleri belirtilmektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinin erken organogenezde önemli olduğu vurgulanmaktadır. TITF-1 ve PAX8 tiroid prekürsör

hücrelerinin sağkalımı için önemliyken, FOXE1 de bu hücrelerin migrasyonu sağlar. Diferansiyasyonu baskılayıcı role sahip olan Hhex ise aynı zamanda tiroid taslağında TITF-1, PAX8 ve FOXE1 gen ekspresyonunu da sağlamaktadır. Tiroid gelişiminde, tanımlanan bu transkripsiyon faktörleri yanı sıra çevre mezenkimden salgılanan epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi faktörler de önemlidir. Tiroid prekürsör hücrelerinin proliferasyonu tiroid kesesini şekillendirmektedir. Endodermi döşeyen bu hücrelerin migrasyonu, zamanla regrese olacak tiroglossal duktus oluşumuna neden olur. Tiroid taslağı trakea

önündeki normal lokalizasyonuna ulaşmak için aşağı doğru göç eder ve iki lobu oluşunca ultimobrankial cisimcik ile birleşir.

Ultimobrankial cisimcik iki farklı hücreden oluşmaktadır. Hücrelerin çoğunluğunu TTF1 pozitif hücreler ve daha azını da p63 pozitif hücreler oluşturmaktadır⁷. İnsan tiroid bezinde izlenebilen solid hücre adalarının ultimobrankial cisimcik kalıntısı olduğuna inanılmaktadır.

Median taslağın migrasyon anormalliği nedeniyle sıklıkla orta hatta ektopik tiroid dokusu izlenir. Ektopik tiroid dokusu özellikle tiroglossal duktusun, servikal bölgede foramen çekumdan alt servikal bölgeye doğru olağan iniş yolunda saptanır⁹. Bu yol boyunca da en sık dil kökü, hyoid kemik ve çevresinde görülür. Ektopik tiroid dokusu, tiroglossal duktus kist duvarında da sık olarak saptanır. Ektopik tiroid bezleri, tiroid hormon salgısı bakımından yetersiz olmakla birlikte median taslağın migrasyon anormalliği sonucunda oluşması nedeniyle C hücreleri içermezler. Median taslağın migrasyonunun aşırı olması ise mediastende özellikle preaortik bölge, perikardiyal boşluk ve kalp çevresinde ektopik tiroid dokusu oluşumuna neden olur^{10,11}. Ektopi yanı sıra tiroid hipoplazisi ve agenezisi gibi tiroid disgenezisi durumlarından TSHR, PAX8, NKX2-1 ve FOXE1 gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır¹².

Kaynaklar

1. Mete O, Rotstein L, Asa SL, Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol* 17:386–91, 2010.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9. edition (Eds. Rosai and Ackerman) Elsevier Inc 2004;515.
3. Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 4. Edition. (Eds. Mills SE) Lipincott Williams & Wilkins 2004;557.
4. Burkitt HG, Young B, Heath JW, Wheater's Functional Histology, 3rd ed. (Eds. Barbara Young, John W. Heath), Churchill Livingstone 1993;309.
5. Imada M, Kurosumi M, Fujita H, Three-dimensional imaging of blood vessels in thyroids from normal and levothyroxine sodium-treated rats. *Arch Histol Jpn* 49:359–67, 1986.
6. Kabalak T, Tiroid anatomisi ve embriyolojisi, Tiroid el kitabı 1. basım (Eds. Kabalak T) Türkiye, Güven Bilimsel, 2009;1–12.
7. Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S, Thyroid stem cells and cancer. *Thyroid* 19:1303–15, 2009.
8. Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al, The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 113:1093–104, 1991.
9. Ellis PD, van Nostrand AW, The applied anatomy of thyroglossal tract remnants. *Laryngoscope* 87:765–70, 1977.
10. deSouza FM, Smith PE, Retrosternal goiter. *J Otolaryngol* 12:393–96, 1983.
11. Kantelip B, Lussion JR, De Riberolles C, et al, Intracardiac ectopic thyroid. *Hum Pathol* 17:1293–6, 1986.
12. Szinnai G. Genetics of normal and abnormal thyroid development in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28:133–50, 2014.

TİROİD HORMONLARI, İYOT METABOLİZMASI, TİROİD HORMON SENTEZ VE SEKRESYONU

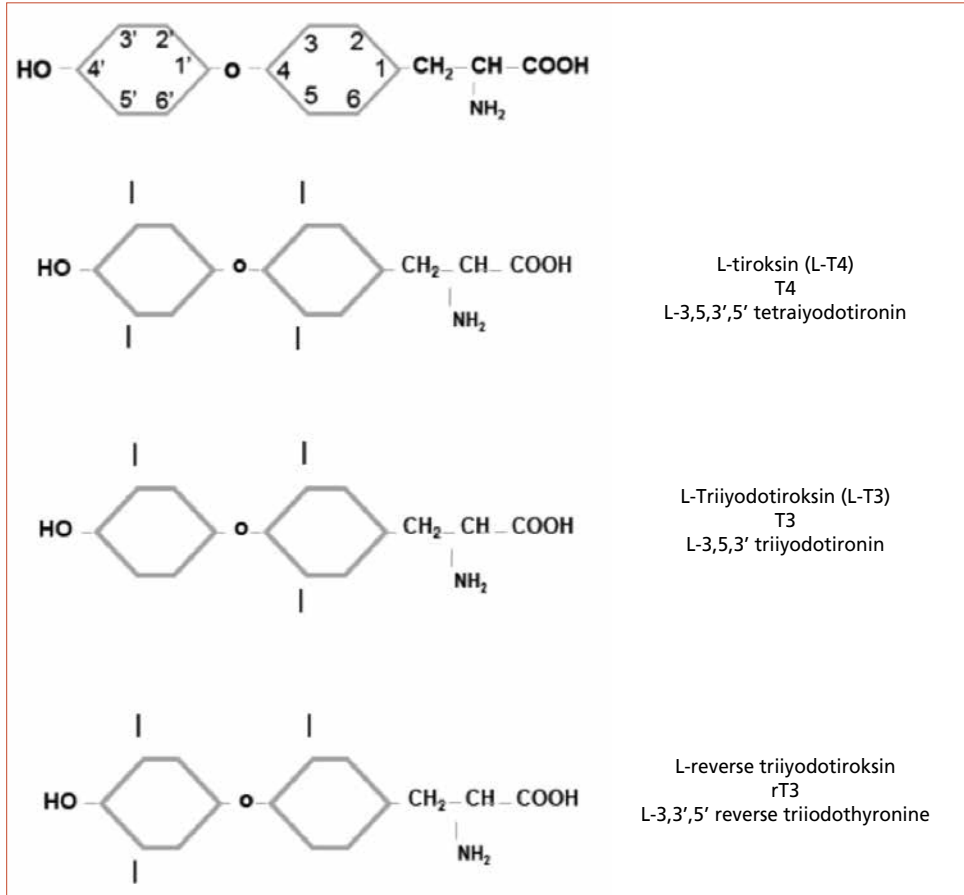
Uzm. Dr. Ilgın Yıldırım ŞİMŞİR¹, Prof. Dr. Taylan KABALAK²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

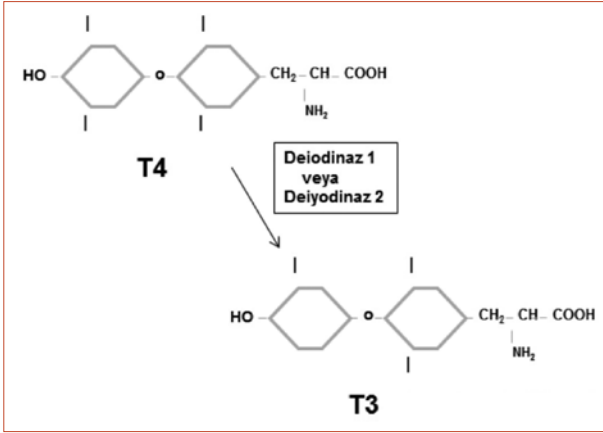
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Tiroid bezi anatomi-histoloji bölümünde değinildiği gibi foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin çevresi tek sıra epitelle döşenmiştir (tirosit). Folikül lümeni, tiroglobulinden (Tg) zengin oldukça visköz bir sıvı olan kolloid ile doludur. Folikül, tiroid hormon sentezinden sorumlu birimdir. Çünkü hormonlar; folikül lümeninde, kolloidin folikül epiteline komşu bölümünde sentez edilir. Sentez edilen hormonlar kolloide birlikte folikül merkezine doğru itilerek depo edilir. En yeni sentez edilen hormonlar daha periferde yer alırken kolloid merkezine yaklaştıkça daha eski sentez edilmiş hormonlar yer alır.

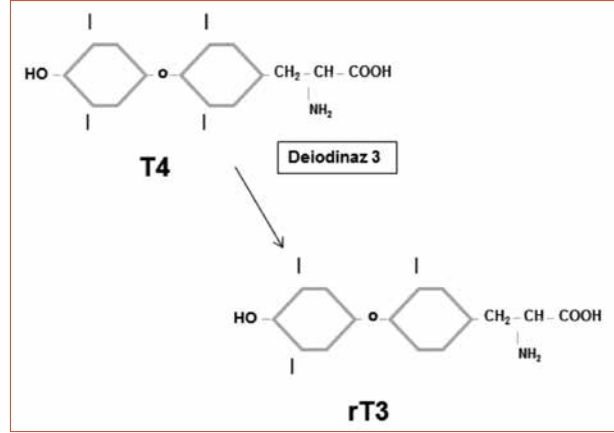
Tiroid bezi tarafından salgılanan tiroid hormonları tetraiyodotironin (L-T4, L-Tiroksin) ve triiyodotironin (L-T3)'dir. Her iki hormon da iyot içeren aminoasitlerdir. L-T4 sadece tiroid glandında sentez edilirken L-T3 hem tiroid bezinde sentez edilir hem de çevre dokularda oluşabilmektedir. L-T3, L-T4'ün bir iyodunu kaybetmesi ile oluşmaktadır. Hücre düzeyinde tiroid hormon etkisinde L-T3 ağırlıklıdır. Tiroid hormonları folikülde, kolloide bulunan tiroglobulinin yapısındaki tirozinin iyotlanması oluşmaktadır (Şekil 11.1)¹.



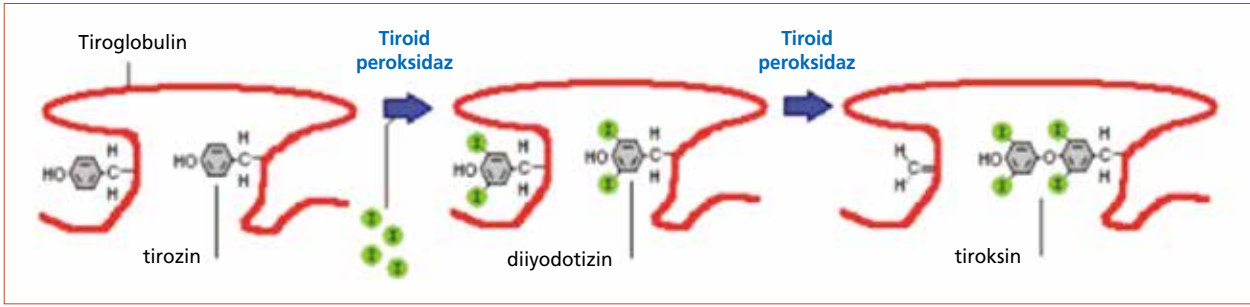
Şekil 11.1. T4, T3, rT3.



Şekil 11.2. 5' monodeiyodinazlar (deiyodinaz 1 veya deiyodinaz 2) ile tiroid bezinde veya perifer dokularda T4'ten T3 oluşumu.



Şekil 11.3. 5 monodeiyodinaz (deiyodinaz 3) ile dokularda T4'ten rT3 oluşumu.



Şekil 11.4. Tiroglobulin üzerinde tiroid hormon sentezi.

Tiroksinin etkin olan şekli L-T4'tür. Bunun asimetric karbon atomlu tipleri, D-izomerleridir. D-tiroksinin tiroid hormon etkisi yok denecek kadar düşüktür. L-T3 ve L-T4'ün moleküler yapıları ve iyot içerikleri Şekil 11.1'de görülmektedir¹.

Tiroid bezi salgısında %80 L-T4, %20 L-T3 bulunur. Ancak bu oran sabit değildir. Nitekim TSH veya TSH benzeri uyarıcı antikor etkisiyle oluşan tiroid salgısında L-T3 oranı artmaktadır. Vücutta L-T4 genelde hormon deposu gibi davranır. Perifer hücrelerde hücre membranı altında lokalize olan L-T4 gerektiğinde L-T3'e dönüşerek tiroid hormon etkisini oluşturur. Bu dönüşümde hücrelerde bulunan Tip I ve II deiyodinazlar (D1, D2) işlevseldir. Hücrelerde bulunan bir diğer deiyodinaz, tip 3 (D3) deiyodinaz, ise T4'ün etkisiz form olan rT3'e (reverse T3) dönüşmesini sağlar. Bu, organizmanın herhangi bir dokuda tiroid hormon etkisini azaltmak ve dengelemek, diğer bir yaklaşımla enerji kullanımını dengelemek için başvurduğu pratik bir yoldur (Şekil 11.2 ve 3). Karaciğer, böbrekler ve tiroid bezinde tip 1 deiyodinaz; beyin, hipofiz ve deride tip 2 deiyodinaz baskındır. Tiroid bezinden günde yaklaşık 80 µg T4, 4 µg T3, 2 µg rT3 salgılanır¹⁻³.

11.1. TİROGLOBULİN

Tiroglobulin, tiroid hormonlarının sentezi onun üzerinde gerçekleştiği için önemlidir ve tiroide özgün bir proteindir. Glikoprotein yapıdaki tiroglobulin 5496 aminoasitten oluşur. Molekül ağırlığı 650 KDa'dır. Genelde iki molekülü kombinasyon, yani homodimer şeklinde bulunur. Daha az olarak da tek, yani monomer, daha nadiren de tetramer olarak bulunabilir. Ağırlığının %10'u karbonhidrattır. Tiroid hormon sentezinde önemli olan 123 tirozin aminoasidi içerir, ancak bunların sadece 4-8 tanesi hormon sentezine katılır. Tiroglobulin; tiroid hücrelerinde sentezlenir, kolloid içine salgılanır. Tiroid hormonları, kolloide bulunan tiroglobuline bağlı olarak sentezlenir ve depolanır (Şekil 11.4).

Hormon salgılanacağı zaman endositozla tiroid hormonları içeren bir miktar kolloid hücreye alınıp bir vakuol oluşur, peptid bağları hidrolize edilir, tiroid hormonları serbest hale gelir. Bu arada vakuol tiroid hücresinin (tiroitin) apikal ucundan bazal ucuna doğru göç etmektedir. Bazal uca eriştiğinde burada hormonlar serbestlenerek kana verilir. Tiroid hormonlarının sentez ve salgısında tiroid hücrelerinin dört temel işlevi vardır: 1) iyodu kandan alır ve kolloide aktarır, 2) tiroglobulin sentezleyip kolloide salgılar, 3) tiroglobulin yapısında tiroid hormonlarının sentezi için gereken enzim ve ortamı oluşturur, 4) tiroglobulinden tiroid hormonlarını ayırır ve hormonları kana salgılar¹⁻³.

Tiroglobulin sentezi 8. kromozomun uzun kolu tarafından kontrol edilir. Sentezini tiroid stimulan hormon (TSH) arttırıcı etki gösterir ancak TSH olmadığı durumlarda da sentezlenebilir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (*insülin like growth factor-1*, IGF-1) tiroglobulin sentezini arttırır. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF)-1, TTF-2 ve eşleştirilmiş kutu geni 8 (Paired box gene 8, Pax-8) sentezde bulunmaları gerekli olan transkripsiyon faktörleridir. Kolloid içinde hiperkonsantrasyonu hem kendisinin hem sentezinde görevli transkripsiyon faktörlerinin (TTF-1, TTF-2 ve Pax-8) yapımını inhibe eder. Böylece bir geri bildirim (*negatif feedback*) oluşur. Fakat bu geri bildirim sonucunda sadece tiroglobulin yapımı azalmaz aynı zamanda NIS (Na/I simporter), TPO (tiroid peroksidaz) ve TSH reseptörünün yapımı da baskılanır.

Tiroglobulin çok büyük bir molekül olduğundan molekülün bazı kısımları başka organ proteinlerine benzerlik göstermektedir⁴. Örneğin tiroglobulinin bazı bölümleri göz kası ve bazı fibroblastların proteinlerine veya bu proteinlerin bazı bölümlerine benzemektedir. Böylece tiroglobulinin bu bölgelerine karşı oluşan antikörlerin, tiroid hastalıklarında görülen oftalmopatinin ve dermopatinin fizyopatolojisinden sorumlu olduğu ön görülmektedir. Ayrıca tiroglobulinin asetil kolinesterazla ortak motifler içermesi, tiroidin otoimmün hastalıkları ile Myasthenia Gravis'in birlikte sık görülmesinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir.

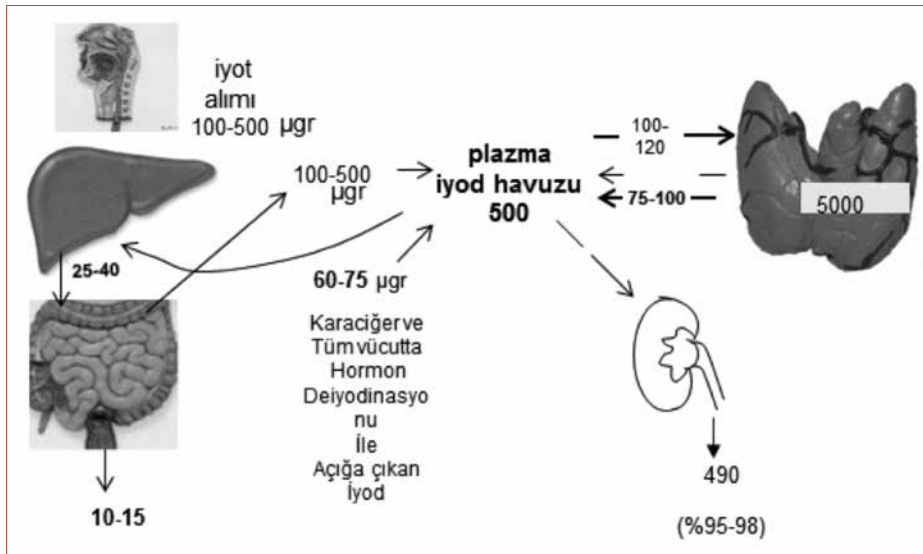
İyodinyasyon ve hormon sentezinde tüm tirozinler aynı derecede öneme sahip değildir. Amino terminal ucundaki 5, 1291, 2554, 2568, 2747 no.'lu tirozinler iyodinyasyon ve hormon sentezinde öncelikli olan tirozinlerdir⁵.

11.2. İYOT METABOLİZMASI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen günlük iyot gereksinimi yaşamın ilk yılında 50 µg, 1-7 yaş arasında 90

µg, 7-12 yaş arasında 120 µg, 12 yaş sonrasında 150 µg (100-200 µg) ve gebelerde ise 200-300 µg'dır. Bunlar normal tiroid işlevlerini sürdürmek için gereken en az miktarlardır. Ülkemizde iyot yetersizliğine bağlı hastalıkların önlenmesi amacıyla 1994 yılında tuzların iyotlanması programı başlatılmıştır. Tebliğe göre sofrata tuzlarında 50-70 mg/kg potasyum iyodür ya da 25-40 mg/kg potasyum iyodad bulunması zorunluluğu getirilmiştir. Tüm dünyada halkı iyot kullanımı konusunda bilgilendirmek ve farkındalık oluşturmak amacıyla 21 Ekim günü "Küresel İyot Eksikliği Günü" olarak kutlanmaktadır.

Vücudumuzdaki iyot dönüşümü Şekil 11.5'te özetlenmiştir. Kandaki iyodürü alan başlıca organlar, iyodu hormon yapımında kullanan tiroid bezi ile idrar yolu ile vücuttan atan böbreklerdir. Çok daha az olarak meme, tükürük bezleri, korioid pleksus gibi bazı dokular da iyot tutabilmektedir. Tiroid hormonlarının normal hızda sentez ve salgılaması için tiroid bezine günde 100-120 µg iyot girmekte ve bezden hormonun yapısında 80-100 µg ve hücreler arasına sızma yoluyla da 20-40 µg kaybedilmektedir. Salgılanan tiroid hormonlarının karaciğer ve diğer dokularda metabolize edilmesi ile 60 µg iyot kana geri dönerken 10-15 µg (<5%) ise feçesle atılmaktadır. Böylece interstisyel sıvıya giren toplam iyot 600 (500+60+40) µg/gün olur. Bunun %20'si tiroid bezine girerken %80'i idrarla atılır. Feçesle atılmasının nedeni bazı tiroid hormon türevlerinin safrayla ekskresyonundan dolayıdır. Alınan iyodun ekskresyonu ağırlıklı olarak idrarla olmaktadır, iyodun %95'i idrarla atılmaktadır. Bu bağlamda idrarda ölçülen iyot miktarı büyük bir doğrulukla alınan iyodun bir göstergesi olarak kabul edilir^{1,2}. İyot eksikliği üriner iyot atılımı ile tanımlanır. Spot idrar iyot düzeyi hafif iyot eksikliğinde 50-99 mcg/l; orta derecede iyot eksikliğinde 20-49 mcg/l ve şiddetli iyot yetersizliğinde <20 mcg/l'dir.



Şekil 11.5. İyot dağılım ve dinamiği.

Tiroid fizyolojisinde iyodun yeri çok özgündür. Hormon sentezi için bir miktar iyot gerekliken bu miktarın altındaki ve üstündeki değerler hormon sentezinde anormalliklere yol açar. İyot yetersizliği hormon yapımında azalmayla birlikte guatra neden olabilir. Yüksek dozlarda iyot alındığında ise iyodun bağlanmasında ve hormon sentezinde hafif ve geçici bir inhibisyon oluşur. Bu inhibisyon Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir¹⁻³.

11.3. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ VE SALGISI

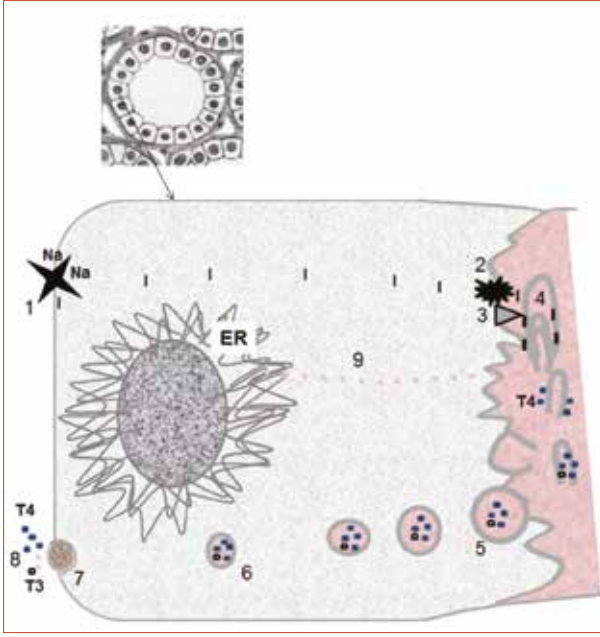
Ağız yoluyla alınan iyodun %90'ını aşan kısmı mide ve barsağın üst bölümlerinden süratle emilir. Kana, buradan da ekstrasellüler sıvıya yayılır. Tiroid ve iyot tutabilen diğer bazı dokular (tükürük bezleri, mide mukozası, plasenta, gözün siliyer cismi, koroid pleksus ve meme bezleri) iyodu ekstrasellüler kompartmandan alır. Tiroid hücreleri, ekstrasellüler sıvıdan iyodu Na⁺/I⁻simporter'lar (NIS) aracılığı ile Na⁺ bağımlı aktif transport mekanizmasıyla hücre içine taşır. NIS'ler I⁻'a özgün değildir, yoğun olarak bulduklarında benzer anyonları da taşıyabilir. Seçicilik ClO₄⁻>TcO₄⁻>SCN⁻>I⁻>NO₃⁻>Br⁻sırası şeklindedir⁶⁻⁹.

NIS'ler iyodun tiroid hücresi içinde konsantrasyonunu plazmaya göre 30–50 kat arttırır. Tiroid hücrelerinde bulunan Na⁺-K⁺ pompası ile hücre içinden 3Na⁺, hücre dışından 2K⁺ ile ATP kullanılarak değiştirilir. Böylece hücre içi, 3Na⁺ kaybederken yerine 2K⁺ almış ve sonuçta bir molekül pozitif yüklü iyon kaybetmiş olur. Böylece tiroid hücreleri içinde Na⁺ konsantrasyonu düşer. Bu konsantrasyon farklılığından yararlanarak NIS'ler aracılığıyla Na⁺ ile birlikte iyot da hücre içine alınmış olur (dolaylı aktif transport). Na⁺-K⁺ pompasının çalışması ile tiroid hücrelerinde -50 mV'luk bir membran potansiyeli oluşmaktadır. İyodür, hücre bazalinden hücre içine bu elektriksel farklanmaya karşı taşınırken hücreye girdikten sonra da bu negatif elektriksel özelliğiyle hücreyi kat ederek kolloide geçer. Apikal membrandan kolloide geçişte ağırlıklı olarak Cl⁻/I⁻transport proteini olan pendrin fonksiyonudur, ancak daha az oranda bazı diğer transport proteinleri de bu geçişte rol oynar. Pendrin proteini mutasyonlu olup iş göremediği zaman sensorimotor sağırlıkla birlikte hipotiroidi (Pendred Sendromu) ortaya çıkar^{1,2,10,11}.

Kolloide erişen iyodun tiroglobulin yapısındaki iyoda bağlanabilmesi için elektriksel şarjını kaybetmesi gerekir, bu bağlamda iyodür süratle iyoda okside olur ve saniyeler içinde tiroglobuline tutunmuş tirozin moleküllerinin 3 konumundaki karbon atomlarına bağlanır ve monoiyodotironin (MIT) oluşur. İyodürün oksidasyonu ve bağlanmasından sorumlu olan enzim, elektronları hidrojen peroksit (H₂O₂) aracılığıyla kabul eden tiroid peroksitazdır. MIT daha sonra 5 konumuna da bir iyot bağlayarak diiyodotirozine (DIT) dönüşür. MIT ve DIT iyodotirozinler olup hormon etkileri yoktur, hormonun

sadece prekürsörleridir. Bunların kombinasyonuyla tiroid hormonları oluşur. Bu işlev temelde tiroid peroksitaz olan eşleme (coupling) enzimleriyle gerçekleşir. MIT ve DIT'lerin bir bölümü tiroglobulinde bağlı olduğu alanından ayrılabilme özelliğine sahiptir. Bunlara verici yani donör denir. Bağlanacak MIT ve DIT'lerin bir kısmı ise tiroglobulinden ayrılmazlar bunlara da alıcı ya da akseptörler denir. Tiroglobulinin katlanma özelliği ile donör ve akseptörler karşılıklı gelir. Ortamda bulunan eşleme enzimleri aracılığı ile bir araya gelerek tiroid hormonlarını oluşturur. İki DIT bir araya gelerek tetrayodotironin (T₄, tiroksin) oluşturur. Ağırlık bu yoldadır, yani T₄ oluşmasındadır. Buna karşın bir MIT ve bir DIT birleşirse ise triiyodotironin (T₃) oluşur, tiroidde T₃ oluşması daha az ağırlıklı olan yoldur. Diğer yol, T₃'ün tiroidde bir diğer oluşma şekli de T₄'ün, deiyodinaz ile (D₂) bir iyodunu kaybetmesiyle gerçekleşir, daha ağırlıklı olan yol budur. Bu yol özellikle Graves ve toksik adenomda ağırlık kazanabilir. İyodun alımından tiroid hormonunun sentezine kadar giden tüm yol TSH'nin uyarıcı etkisindedir. TSH olmadığında sentez yok denecek kadar azalır¹⁻³. Tiroid hormonlarının sentez ve salgısındaki tüm bu olaylar Şekil 11.6'da basitleştirilerek özetlenmiştir.

Hormonun kana salgılanması TSH etkisindedir. TSH'nin üç temel etkisi vardır: tiroid hormonunun 1-salgısını uyarmak, 2-sentezini uyarmak ve 3-uzun süreli (aylar-yıllar) yüksek seviyelerde TSH uyarılması ile de bezde hiperplazi oluşturmaktır. TSH'nin tiroid bezindeki ilk etkisi hücrelerin apikal yüzünde foliküler lümeneye doğru psödopatik çıkıntılar oluşmasını uyarmasıdır. Psödopatik çıkıntılar kısaç gibi kapanarak lümeden bir miktar kolloidi koparırlar ve bunu hücre içine alarak vakuol oluştururlar (endositoz). Apikal yüzeydeki bu kolloid endositozunun bu bölgede yer alan **megalin**'in işlevi olduğu düşünülmektedir. Megalin, LDL-reseptör familyasından olup bir çok epiteliyal hücrede endositozda görev yapmaktadır. Megalinin tiroid bezindeki sentezi TSH tarafından uyarılmaktadır¹². Vakuoller apikal taraftan bazolateral tarafa doğru göç ederken lizozomlarla birleşir. İyotlu kalıtlarla tiroglobulin arasındaki peptid bağları lizozomlardaki **endopeptidaz**'larla (katepsin D, B, L, H) yıkılır. Vakuol içinde T₄, T₃, DIT ve MIT serbest kalır. İyotlanmış iyodotirozinler (MIT, DIT) mikrozomal **iyodotirozin deiyodinaz** ile deiyodinize edilir. MIT ve DIT'ten bu enzimle ayrılan iyot hormon sentezinde tekrar kullanılabilir. İyot yetersiz bölgelerde bu yolakla oluşan iyodun tekrar kullanılma oranı yükselmektedir. İyodotirozin deiyodinaz enzimi iyotlu tirozinleri yani T₄ ve T₃'ü etkilemez, sentez edilen hormonlar etkilenmez. Bu şekilde vakuolde T₃, T₄, çok daha az oranda da MIT ve DIT kalır. Vakuolün hücre membranının bazolateral bölümü ile birleşmesiyle interstisyel sıvıya, oradanda kana geçer. Bu arada küçük miktarda kolloid, MIT ve DIT de kana geçebilir. Vakuolde parçalanan tiroglobulinden açığa çıkan aminoasitler yeniden globulin sentezinde kullanılır. Doğuştan iyodotirozin deiyodinaz eksikliği olan hastalarda MIT ve DIT büyük oranda kana geçerek idrarla atılır ve bu yolla iyot eksikliği olur^{1,2,7,13-15}.



Şekil 11.6.

1. NIS sodyum-iyot simporter. İki Na⁺ karşılık bir adet I⁻ hücre içine alınır.
2. Pendrin anyon transport protein. Apikal membranda iyodu sitoplazmadan kolloid içine aktarır.
3. Oksidatif kombinasyon; tiroid peroksidaz ve H₂O₂ kombinasyonu.
4. Tiroglobulin. İyot oksidatif etkiyle iyonize formdan non-iyonize forma geçtiğinde tiroglobulinin yapısında bulunan tirozine bağlanır. Tiroid hormon sentezi başlar.
5. Fagozitozla lümen içinde tiroid hormonları olan kolloid fagosite edilir ve bir vakuol içine alınır.
6. Vakuol içinde lizozimal enzimlerle hormonlar Tg'den koparılır. Bu arada Tg de parçalanır. Vakuol gittikçe küçülür. Ancak içindeki tiroid hormonları rölatif olarak artarlar.
7. Vakuol hücrenin bazal membranı ile birleşerek
8. İçeriğindeki tiroid hormonlarını ve minimal miktardaki Tg'yi interstisyuma boşaltır.
9. ER'de sentez edilen tiroglobulin folikül lümenine geçer.

11.4. HORMON SENTEZİNDE GÖREVLİ ENZİMLER

11.4.1. Tiroid Peroksidaz (TPO)

Tiroid peroksidaz 103 kDa ağırlığında, 933 aminoasit içeren, çoğunlukla apikal membranda ve mikrozomlarda bulunan bir glukohemoproteindir. Amino terminali lümen doğru bir uzantı yapar ve bu uzantı enzimatik aktivitede önemlidir. Karboksil terminali ise hücre içinde yer alır. Sentez TSH tarafından uyarılır. Diğer peroksidazlar gibi üç değerli bir demir (Fe⁺³) içeren hem grubu vardır. Sahip olduğu hem grubu kan proteinlerinden farklıdır¹⁵. TPO'nun üç tipi belirlenmiştir. TPO-1 tam enzimatik aktiviteye sahip olan ve ağırlıklı olan formdur. TPO-2 ise daha küçük bir moleküldür ve enzimatik aktivitesi de düşüktür. TPO-3 ile ilgili bilgiler ise henüz yetersiz düzeydedir^{1,7,15}.

11.4.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit oksidan bir maddedir. Bir başka oksidan olan TPO ile birlikte iyot molekülünün organikasyonunda birbirlerinin etkisini potansiyalize ederek görev yaparlar (Şekil 11.6). Oluşumunda TSH etkendir. TSH reseptör Gq yolağı etkendir. Bu yolla bağlantılı IP3 (inozitoltrifosfat) oluşumu ve bunun hücre içi kalsiyumu arttırışı ile H₂O₂ oluşumu potansiyalize edilmektedir. cAMP yolağı bu işlevde etkin değildir. Yüksek iyot konsantrasyonu ve tiroglobulinin iyotla aşırı saturasyonunun H₂O₂ oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum Wolff-Chaikoff etkisinin açıklanmasındaki fizyopatolojik hipotezlerden birisidir. Buna karşın düşük iyot konsantrasyonunun da

H₂O₂ oluşumunu uyardığı gösterilmiştir. Bu durumun farklı bir açıklaması da tiroglobulinin iyotla saturasyon oranı ile H₂O₂ sentezi arasında negatif feedback ilişkisinin varlığıdır. Oluşumunda iki yol düşünülmektedir. Her iki yol da nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) üzerinden ve kalsiyum varlığında gerçekleşir. Birinci yolda süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile iki su molekülüne bir molekül oksijen bağlanarak iki adet H₂O₂ oluşur. İkinci yola ise flavoproteinlerin oksijeni suya yapıştırmasıyla gerçekleştirilir^{1,2}.

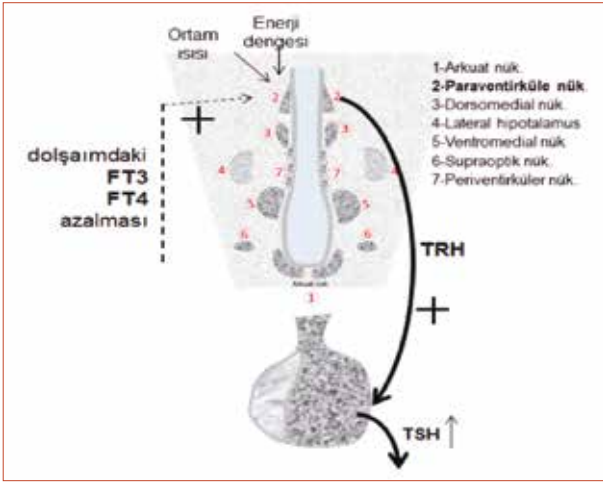
11.5. TİROİD HORMON SALGISININ DÜZENLENMESİ

Tiroid bezinin işlevleri temel olarak TSH'nin (tirotropin) kontrolü altındadır. Kanda TSH arttığında tiroid hormon salgısı artar, azaldığında ise azalır. TSH hipofiz ön lobda TSH hücreleri tarafından sentez edilir ve salgılanır. TSH sentez ve salgısı ise iki önemli etkenle kontrol edilir:

- 1- TRH. Hipotalamusta arkuat nükleusda bulunan TRH hücrelerinden salgılanan TRH, TSH salgısını uyarmaktadır (Şekil 11.7 ve 8).
- 2- Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyleri TSH salgısını etkiler (Şekil 11.9).

Kanda T3 ve T4 azalması iki yolla TSH salgısını uyarmaktadır:

- i) Doğrudan TSH salgısının uyarılması.
- ii) Dolaylı yolda T3 ve T4 azalması hipotalamusta TRH'nin salgı ve sentezini uyarır; bu da dolaylı olarak TSH salgısını uyarır. Buna karşın dolaşımdaki serbest T3-T4 artması ise negatif feedback bağlamında TSH salgısını azaltmaktadır.



Şekil 11.7. TRH salgısı, ön hipofizden TSH salgısını uyarmaktadır. Dolaşımda ft3 ve ft4 azalması TRH salgısını uyararak dolaylı olarak TSH salgısını da uyarmaktadır.

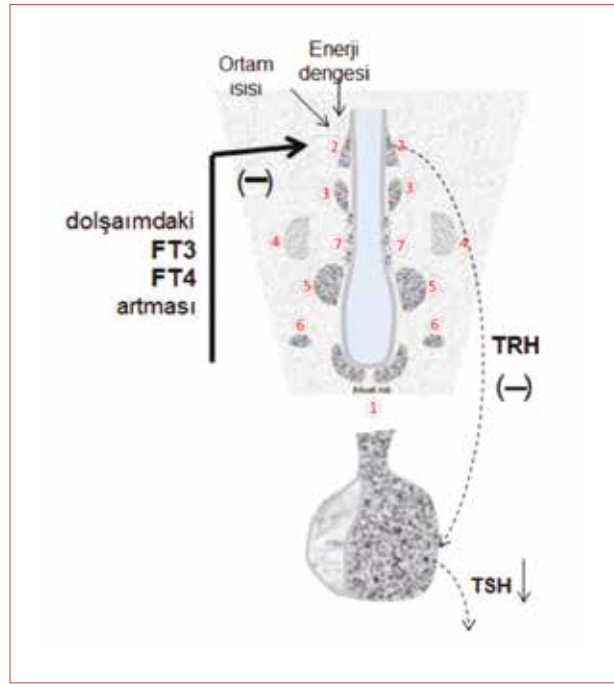
Burada da iki yolak bulunmaktadır.

- i) Hipofiz TSH hücreleri sitoplazmalarında bulunan 5'D2, T4'ü T3'e çevirir; sitoplazmada artan T3 ise TSH transkripsiyonu üzerinde negatif etkilidir yani hem TSH transkripsiyonunu yani sentezini ve hem de salgısını azaltır (negatif feedback).
- ii) Dolaylı yol. Dolaşımda T3 ve T4 artması hipotalamus paraventriküler nükleusta TRH hücrelerinde D2'yi aktive eder, hücrede daha fazla T3 oluşur. Bu da hem TRH sentezini ve hem de salgısını baskılayacaktır.

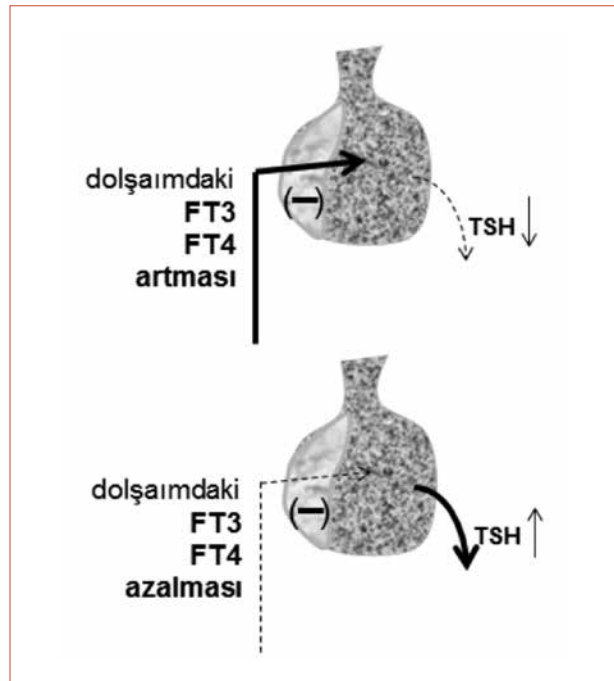
Salgısı azalan TRH sonrası TSH salgısı da dolaylı olarak azalacaktır. Serotonin dopamin gibi hipotalamik ağırlıklı aminler de TRH yoluyla TSH salgısı üzerinde etkili olur. Hipotalamus, tiroid hormon etkinliğinde çevreye bağlı değişkenlikte önemli ve temel merkezdir. Örneğin salgı soğukla artmakta sıcakla azalmaktadır. Özet olarak kanda T3 ve T4 azaldığında, TRH ve TSH salgı ve sentezi uyarılır; tersi olarak kanda T3 ve T4 arttığında ise TRH ve TSH salgısı azalır yani baskılanır. Bununla beraber TRH bağlamında negatif feedback ilişkisi bazı özel durumlarda değişebilir. Bunun en tipik örneği soğuk etkisi ile TRH, TSH, ft4 artmasıdır. Buna benzer bir durum yenidoğan bebeklerde ilk günlerde görülür. Yenidoğan bebeklerde ft4 ve ft3 arttığı halde TRH ve TSH baskılanmaz^{1,2,16}.

11.5.1. TSH'nin Kimyası ve Metabolizması

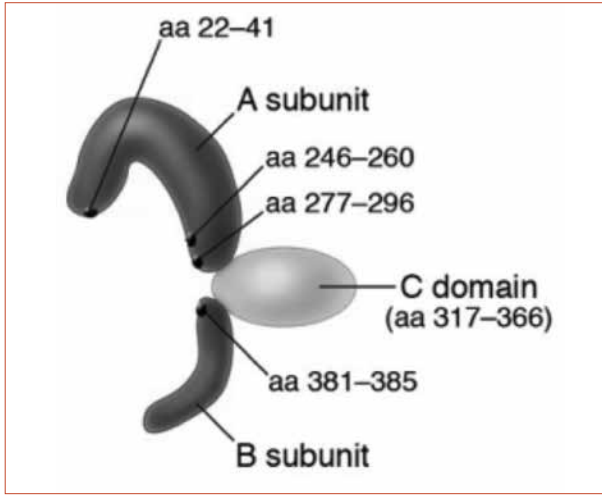
İnsan TSH'si 211 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir ve hegzozlar, hegzaminler ve sialik asit içerir. α ve β olmak üzere iki alt üniteden yapılmıştır. α alt ünitesi 6. kromozomda, β alt ünitesi ise 1. kromozomda kodlanır. α ve β alt üniteleri nonkovalant bağlarla bağlanmıştır. TSH'nin α alt ünitesi; LH, FSH ve hCG'nin α alt üniteleri ile benzerdir. TSH'nin işlevsel



Şekil 11.8. TRH salgısı azaldığında, ön hipofizden TSH salgısı da buna bağlı olarak azalacaktır. Dolaşımda ft3 ve ft4 artması TRH salgısını baskılayarak dolaylı olarak TSH salgısını da azaltacaktır.



Şekil 11.9. Ön hipofizden TSH salgısı doğrudan kandaki ft3 ve ft4 düzeyiyle negatif feedback ilişkisindedir (TRH'den bağımsız). Kanda ft3 ve ft4 arttığında TSH salgısı baskılanacak, azaldığında ise TSH salgısı uyarılacaktır.



Şekil 11.10. TSH-R ilk sentez edilen bölümler.

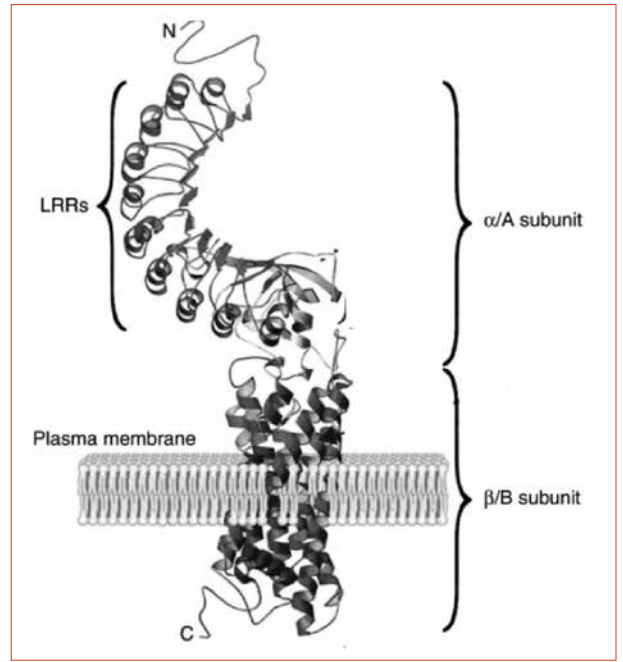
özgünlüğünü β alt ünitesi sağlar. TSH'nın yapısı türden türe değişiklik göstermesine rağmen diğer memeli türlerinin TSH'ları insanda da biyolojik olarak etkindir².

TSH'nın biyolojik yarı ömrü yaklaşık 60 dakikadır. TSH daha çok böbreklerde, az olarak da karaciğerde parçalanır. Salgı pulsatildir aynı zamanda diurnal olarak da değişim gösterir. Diurnal ritimle ilişkin olarak akşam saat 9'da artmaya başlar, gece 12'de en yüksek değerine ulaşır ve gün boyu düşük değerlerde kalır. Normal salgı hızı 110 $\mu\text{g/gün'dür}$ ^{1,7}. hCG ile TSH'nın α alt üniteleri benzer olduğundan hCG kanda büyük miktarlarda bulunduğu tiroiddeki TSH reseptörleri uyarılabilir. Bu durum plasental kökenli benign ya da malign tümörü olan hastaların bazılarında ve gebelerde orta şiddette hipertiroidiye neden olabilir; molhidatiform ve koriyokarsinomlarda görülebilen hipertiroidi bunun klinik örnekleridir¹⁻³.

11.5.2. TSH'nın Tiroid Üzerindeki Etkileri

TSH tiroid üzerindeki etkisini tiroisit membranında bulunan **TSH reseptörüne** bağlanarak gerçekleştirir. Hipofizektomi yapıldığında tiroid bezi fonksiyonu azalır ve bez atrofiye gider. Bu olgularda TSH tedavisi yapılırsa tiroid işlevi yeniden uyarılır, ancak bu yöntem tedavi amacıyla günümüzde kullanılmamaktadır. TSH enjeksiyonundan birkaç dakika sonra tiroid hücrelerine iyodür bağlanması (iyot uptake), iyodotrozin ve T3-T4 sentezi, tiroglobulinin kolloide salgısı ve kollodin endositozu artar. İyot tutulması birkaç saatliğine artar ve beze giden kan akımında artış saptanır. TSH verilmesine devam edilirse tiroid bezinde hipertrofi yapar ve bezin ağırlığında artışa neden olur. Uzun süreli TSH uyarımı olduğunda tiroid bezi saptanabilir şekilde büyür (guatr).

Tiroid hücre membranında TSH reseptörüne ek olarak IGF-1, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve diğer büyüme



Şekil 11.11. TSH-R: ekstrasellüler bölüm; transmembranöz bölüm; intrasellüler loop.

faktörlerine ait reseptörler de bulunur. IGF-1 ve EGF büyümeyi arttırmasına karşın interferon-g ve tümör nekrozis faktör (TNF) büyümeyi inhibe eder^{1,2}.

11.5.3. TSH Reseptörü (TSH-R)

TSH reseptörleri, tiroid hücresinin bazolateral tarafına yerleşmiş membran reseptörleridir. TSH-R, G protein etkileşimli membran reseptör ailesinden olup ekstrasellüler bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik bölüm olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. 744 aminoasitlik dizinin amino terminali ekstrasellüler alanda, karboksiterminali ise intrasellüler alanda yer alır. TSH-R endoplazmik retikulumda sentez edildikten sonra disülfid bağlarıyla bağlanarak A-subunit, B-subunit ve C bölgesi olmak üzere üç parça haline getirilir (Şekil 11.10). A-subunit ekstrasellüler bölümün büyük kısmını, B-subunit serpentin bölgesi ve sitoplazmik bölümü (G protein etkileşim bölgelerini) oluşturur. Bunların dışında kalan bölümler ise C bölgesini oluşturur (Şekil 11.10 ve 11)¹⁷⁻¹⁹.

Ekstrasellüler bölümdeki TSH bağlama bölgelerinin şeklinin korunmasını sistein bağları sağlamaktadır. Sisteinler reseptörün amino terminal ucundaki 20 aminoasitlik bölüm ile membrana en yakın olan bölümlerde yer alırlar ve aralarında oluşan bağlar ile reseptörün şeklini oluşturur. Reseptörün amino ucundaki 58-277 aminoasitleri arasında lösinden zengin motifler bulunur. Bu motifler birbirine benzer dokuz grup (beta-sheet) oluşturur. Diğer glukoprotein hormon reseptörlerine benzerlik gösteren bu tabakalar birbirine bağlanarak reseptörün

bu bölümüne bir at nalı şeklini verir. Bu yapılar nedeniyle diğer glikoprotein hormon reseptörlerine %30–40 benzerlik gösterdiğinden diğer glikoprotein yapıdaki hormonların da reseptöre bağlanma oranı yüksektir. Reseptörün ekstrasellüler bölümünde altı glikozilasyon noktası vardır. Fakat bu noktaların TSH bağlamada kritik rol oynamadığı gösterilmiştir. Ekstrasellüler bölümde TSH'yi bağlamada önemli olan kritik nokta ve bölümler vardır. N terminal ucuna yakın epitoplara karşı oluşan antikörler ağırlıklı olarak stimülasyon; membrana yakın epitoplara karşı oluşan antikörlere çoğunlukla blokan etki göstermektedir^{1,18–22}.

Transmembran bölüm, membranı yedi kez kesen yedi segmentten oluşmaktadır. Bu yedi segment üç intrasellüler, üç ekstrasellüler ilmkle birbirine bağlanır. Bu bölümün tümüne serpentin bölgesi adı verilir. Serpentin bölümü LH, FSH ve hCG ile %70'e varan büyük benzerlikler gösterir^{17,18}.

TSH reseptörlerine tiroid dışında pek çok dokuda (lenfomonositer hücreler, fibroblastlar, yağ dokusu, kemik hücrelerinde ve kahverengi yağ dokusu) rastlanmıştır. Ancak bu dokularda TSH reseptör varlığıyla ilgili yeni bilgilere konu dışında kaldığı için burada değinilmemiştir¹.

11.5.4. Hormon Salgısının Kontrolü

Tiroid hormonlarının salgısının hipotalamo-hipofizer kontrolü Şekil 11.7, 8 ve 9'da özetlenmiştir. Tiroid hormonlarının TSH salgısı üzerindeki negatif geri bildirim etkisi kısmi olarak hipotalamik seviyede ortaya çıkmasına rağmen daha büyük oranda hipofiz üzerindeki etkilerine bağlıdır. Çünkü T3 ve T4, TRH'nin TSH salgısını arttırıcı etkisini hipofizer düzeyde bloke etmektedir. T3 ve T4 infüzyonu TSH'nin dolaşımdaki miktarını bir saat içinde ölçülebilecek seviyede azaltır. Deney hayvanlarında, hipofizer TSH içeriğinde başlangıçta bir artış, daha sonra bir azalma görülür.

Günden güne değişen tiroid hormonunun salgısı, TRH ve TSH üzerinden ortaya çıkan negatif geri bildirimlerle düzenlenmektedir. Soğukla tiroid hormon salgısının artması sıcakla azalması gibi düzenlemeler ise daha çok TRH üzerinden ayarlanmaktadır. Soğukta tiroid hormon seviyelerindeki artış çocuklarda ve deney hayvanlarında belirgin olmasına rağmen erişkinde ihmal edilebilecek düzeylerde azdır. Yetişkinde tiroid hormon salgısındaki artışa bağlı ısı üretimindeki artış (tiroid hormonu termogenezisi) soğuğa karşı yanıtta çok az rol oynar; ancak kahverengi yağ dokusunda soğukla uyarılmış termogenezisin olabilmesi için kanda yeterli T4 bulunması gerekmektedir. Diğer bir deyişle erişkinde soğukla uyarılmış termogenezde, tiroid hormon salgısında anlık salgı artışına gerek kalmaksızın kandaki T4 deposundan bu gereksinim karşılanır^{1–3}.

Stresin TRH salgısı üzerinde inhibitör etkisi vardır. Dopamin ve somatostatin de hipofizer seviyede TSH salgısını inhibe

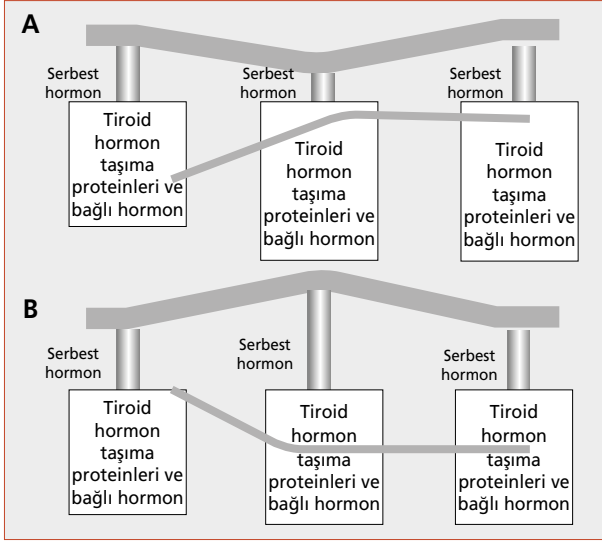
eder. Bunların TSH salgısının fizyolojik düzenlenmesindeki rolleri henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca glukokortikoidler de TSH salgısını inhibe ederler¹.

Tiroidektomili bireylerde normal hücresel işlevi sağlayabilecek tiroid hormonu tedavi dozu bazal metabolik hızı, enerji metabolizmasını normale getirmek için gereken miktar olması yanısıra TSH düzeyini de normale döndüren miktar olmalıdır. Diğer bir deyişle hipotalamo-hipofizer sistemin normal olduğu durumlarda serbest T4 ve serbest T3 seviyelerinin normal düzeye gelmesi yeterli değildir, TSH de normal düzeyde olmalıdır. TSH ölçüm sisteminin duyarlılığı sayesinde serbest tiroid hormonları ve TSH seviyeleri arasındaki zıt korelasyon kolayca gösterilebilmekte ve bu korelasyon ve TSH ölçümü tiroid işlevinin en iyi test edildiği yöntem olarak kabul edilmektedir. Tiroidektomili hastalara replasman tedavisi yapılırken TSH seviyelerini normale döndürecek miktarda T4 verilir. Bu doz yetişkinde ağızdan verildiğinde ortalama 112 µg'dır. Verilen hormonun %80'i sindirim sisteminden emilir. Uygulanan doz normal kişinin kanında saptanan serbest T4 seviyelerinden biraz daha yüksek bir T4 seviyesi sağlarken normal serbest T3 seviyesinin elde edilmesine yol açar^{1,2}.

11.6. TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI VE METABOLİZMASI

Tiroid hormonlarının çoğu bağlı taşınır, ancak küçük bir bölümü serbest halde taşınabilir. Bağlı kısmın çoğu proteinlere, çok az bir miktarı da lipoproteinlere bağlı olarak taşınır. Dolaşımdaki T4'ün temel kaynağı sadece tiroid bezi iken T3 vücut hücrelerinden de kana geçebilir. Özellikle karaciğer ve diğer vücut hücrelerinde T4'ün 5'deiyodinaz enzimi ile bir iyodunu kaybetmesiyle de oluşur ve oluşan T3'ün bir kısmı hücre çekirdeğine geçip etkilerini oluştururken bir kısmı da hücre membranından kana geçer ve kan T3 havuzuna katılır^{1,2}.

Kandaki total T4 45–115 ng/ml, total T3 0,8–2 ng/ml'dir. Kandaki T4'ün yaklaşık %0,01–0,03'ü serbest T4 (free T4), serum düzeyi 0,7–1,8 ng/dl'dir. Kandaki T3'ün ise %0,1–0,3'ü serbest T3 (free T3), serum düzeyi 1,5–4,5 pg/ml'dir. Bu alt-üst değerler ölçüm yöntemine göre ufak farklar gösterebilmektedir. Kandaki ft3/ft4 oranı yaklaşık 1/4–1/4,5 civarındadır. Fakat ft4 ve ft3 düzeylerindeki ölçüm yöntemine bağlı değişimler oranın değişmesine neden olur. ft3'ün azalması ft4'ün artması oranı azaltırken, tersi durumlarda oran artar. Toksik adenomlarda, Graves hastalarında tiroid bezinden T4'e oranla daha fazla T3 salgılandığından dolayı oran artar. Hafif hipotiroidilerde karaciğerde oluşan T3 artacağı için yine oranı yükseltir. Akut hastalık, aşırı açlık gibi akut stres durumlarında T3 sentezi baskılanacağından (Low T3 sendromu) oran düşecektir. Diğer yandan T4 veya tetrak gibi T4 benzeri moleküllerin tiroidden aşırı salgısı ile de oran azalacaktır. Örneğin Hashitoksikoziste (Hashimoto hastalığında görülebilen



Şekil 11.12. Serbest-bağlı hormon oranlarının değişimi.

tirotoksikoz) tiroid bezinden dolaşıma T4 ve benzeri maddelerin kontrolsüz geçişi serbest T4'ün kanda artışına ve oranın uzun süre düşük kalmasına neden olur^{1,2}.

Plazmada taşınan serbest fraksiyon başlıca iki nedenle önemlidir: 1) dokulara verilebilen hormon bu serbest bölümden sağlanır. 2) hormon salgısının düzenlenmesinde, hipotalamo-hipofizer seviyede feedback kontrolde serbest tiroid hormonları temel rol oynar. Hipotalamohipofizer sistem, serbest fraksiyondaki değişikliklere göre hormon salgısını düzenler.

Serbest ve bağli hormon oranı da önem taşır ve bu oran bir (k) sabitesi ile ifade edilir. Fizyolojik koşullarda (k) gerçek bir sabitedir fakat patolojik koşullarda önemli dalgalanmalar gösterebilir. Taşıyıcı protein düzeylerindeki değişimler bu oranı 2-4 hafta gibi bir süre için değiştirir. Örneğin kortizol kullanımı kanda tiroid hormon taşıyıcı protein düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Tiroid bezi aynı miktarda salgıya devam ettiği için kanda serbest hormon miktarı artar. Ancak serbest hormon miktarı artınca bu durum hipotalamohipofizer sistem tarafından algılanır, negatif geri bildirim güçlenir ve hormon salgısı azaltılır. Böylece 2-4 haftalık bir süre içinde serbest ve bağli hormon oranları normale döner. Östrojen kullanımında ve gebelikte artan östrojenlerle de tiroid hormonlarını bağlayan proteinler artar, serbest hormon düzeyleri azalır. Sonuçta bu negatif geri bildirimini azaltarak hormon yapımında gerekli düzeyde bir artış ile oran normale döndürülür (Şekil 11.12)⁷⁻⁹.

Kandaki tiroid hormonlarını taşıyıcı proteinler; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümindir. Tiroid hormonlarının çok küçük bir bölümü de lipoproteinlerle taşınır. Lipoproteinlerle taşımada en önemli olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'dir, düşük moleküler ağırlıklı lipoproteinlerle taşıma çok küçük oranda gerçekleşmektedir (Tablo 11.1).

Tiroid hormonlarının en büyük bölümünü bağlayan protein TBG'dir. Oysa albümin ve TTR kanda daha fazla bulunur fakat TBG'nin hormon bağlama affinitesi diğerlerine oranla çok daha fazladır. Buna karşın bağlanan proteinlerin serbestlenmesi de daha zordur. T4'ün albüminden ayrılması

Tablo 11.1. Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin karşılaştırması

	Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)	Transtiretin (TTR)	Albumin
Moleküler ağırlık (kDa)	54,000	54,000 (4 subunit)	66,000
Yapısı	Glukoprotein	Peptid tetramer	Tek peptid
Plazma konsantrasyonu µmol/l mg/dl	0.27 1.5	4.6 25	640 4200
Plazma yarılanma süresi (gün)	5	2	15
Ka (bağlanma)			
T4	1x10 ¹⁰	7x10 ⁷	7x10 ⁵
T3	5x10 ⁵	1.4x10 ⁷	1x10 ⁵
T4/T3 bağlanma katsayısı	20	5	7
Dağılım volümü (L)	7	5.7	7.8
Turnover hızı (% gün)	13	59	5
İyodotironinlere dağılımı (%)			
T4	68	11	20
T3	80	9	11
Hormonun ayrılma süresi (sn)			
T4	20-40	8	<2
T3	5-10	<2	<1

2 sn'nin altında, TTR'den 8 sn, TBG'den ise 20–40 sn'dir. T3'ün ayrılma süreleri ise albüminden 1 sn'den az, TTR'den 2 sn'den az ve TBG'den 5–10 sn'dir. TBG tiroid hormonlarının kandaki bir deposu gibi görev yapar. TTR temelde sadece T4 taşıyıcı gibidir; çok az T3 içerir, bu bağlamda TBG'den farklıdır. Beyin tiroid hormonu olarak daha çok T4'ü kullanılır. Kandan aldığı T4'ü kendi içinde T3'e çevirerek kullanır. Bu nedenle de beyine hormon taşınmasında TTR daha önemlidir. TBG kan beyin bariyerini aşamaz. Koroid pleksus hücreleri TTR sentezlediğinden beyin omurilik sıvısında TTR olur ve tiroid hormonlarını taşır. Fetusa hormon taşınmasında ise TBG daha önemli rol oynar. Organogenez döneminde hormon geçişi oldukça önemlidir. Plasentada bol miktarda T4 serbest hale geçirilir. Fetüse yetecek kadar 5' deiyodinaz 2 (D2) ile T3 oluşturulur ve bu fetusa geçer, buna karşın plasentada T4'ün çok büyük bir bölümü 5-deiyodinaz (D3) ile rT3'e çevrilerek etkisiz hale getirilir. Bu nedenle gebelikte tiroid hormon üretimi %30–50 oranında artmaktadır^{7,23–27}.

TBG'deki değişiklikler genellikle kan tiroid hormon düzeylerini etkilemektedir. TBG arttığında plazma T4 ve T3 orantılı olarak artmakta, TBG azaldığında ise aynı oranda azalmaktadır. Ancak düzenlemeler sayesinde serbest hormon miktarları değişmemektedir. Bu nedenle serbest hormon miktarlarının belirlenmesi tiroid fonksiyonu açısından çok daha anlamlı olmaktadır. Diğer yandan T4'ün TBG'ye oranı (T4-indeksi) TBG'nin T4 doygunluğunun göstergesidir ve tiroid fonksiyonunu gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Albümin ve TTR'deki değişimler ise bu bağlamda çok önemli görülmemektedir¹.

Bazı ilaçlar TBG'ye tiroid hormonlarının bağlanmasında ve ayrılmasında etkin olabilir. TBG'de T4'le yer değiştirerek serum serbest T4 düzeyini arttıran ilaçlar ve artış oranları Tablo 11.2'te gösterilmiştir. Bazı operasyon ve enfeksiyonlardan sonrada plazma serin proteazların aktive olmasıyla TBG'den hormonun ayrılması artabilir. Ayrıca serbest hormon seviyelerindeki azalmalar da ayrılmayı artırır^{7,23,25,27}.

11.6.1. Hormonların Hücreye Geçişi, Hücre İçinde Depolanması ve Çekirdeğe Geçişi

Tiroid hormonları lipofilik özellikleriyle membrandan basitçe diffüze olabilir. Bu, hücreye pasif geçiş yoludur. Ancak bazı çalışmalarda taşıyıcı proteinlerle de T3 ve T4'ün hücreye geçebildiği gösterilmiş fakat bu taşıyıcı proteinlerin ayrıntıları henüz yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Kabaca bunlar üç grupta toplanabilir: 1-Organik anyon taşıyıcıları; 2-aminoasit taşıyıcıları ve 3-monokarboksilat taşıyıcılar (MCT)'dir. Organik anyon taşıyıcıları iki alt gruptur; NTCP (Na-taurocholate co-transporting polypeptide) ve OAT1 (Na-independent organic anion transporting polypeptide). Aminoasit transporterleri (AT) ise L-tipi (LAT) ve T-tipi (TAT) olabilir. Trasporterler içinde en çok araştırılan, bir membran

Tablo 11.2. TBG'de T4 ile yer değiştirerek serum ft4 düzeyini arttıran ilaçlar ve artış düzeyleri

İlaç	ft4 artış düzeyi (%)
Salisilatlar	62-100
Furosemid	5-30
Fenklofenak	90
Mefanamik asid	31
Flufenamik asid	10
Diklofenak	7
Diflunisal	37
Fenitoin	45
Karbamazepin	30

transporteri olan, MCT8'dir. Molekülün büyük bölümü TAT benzerliği gösterir^{7,25,28}. Yine ayrıntılar çok iyi bilinmemekle beraber hücre içinde de taşıyıcı proteinlerin görev aldığı düşünülmektedir²⁵.

Hücre içine alınan tiroid hormonlarından T3, taşıyıcı proteinlerle çekirdeğe taşınır. T4, dönüşüme uğramadan sitoplazmada submembranöz alanda depolanır veya deiyodinazlarla T3'e dönüştürülür. Oluşan T3'ün bir bölümü hücrede kullanılır, bir bölümü ise hücre dışına çıkar ve kan T3 havuzuna dahil olur. Geri kalanı da daha fazla metabolize edilerek farklı inaktif metabolitlere dönüştürülür. Çekirdeğe etkin temel hormon T3 olduğundan T4 bir prohormon ve depo şekli olarak kullanılır. Tiroid hormon gereksinimi arttığında deiyodinazlarla T4'ün bir iyodu ayrılarak T3'e dönüştürülür^{1–3}.

11.6.2. Deiyodinazlar

Deiyodinazlar hücrede submembranöz bölümde yer alır. Fonksiyonel açıdan farklı üç tipi vardır; D1, D2 ve D3. Bu üç tip deiyodinazın aktivite hızları, güçleri, T4 üzerindeki etkileri ve doku dağılımları birbirinden farklıdır (Tablo 11.3). D1 ve D2, 5'deiyodinazdır yani T4'ten T3 oluşturur, D3 ise 5 deiyodinazdır yani rT3 oluşturur (Şekil 11.13)²⁹. Vücudun ihtiyacına göre farklı deiyodinazlar aktive edilerek hormon seviyeleri ayarlanır³⁰.

D1, kapasitesi yüksek hızlı yavaş bir enzimdir. T3 yanı sıra rT3 oluşumunda aracılık edebilir. D2 ise çok hızlı ama kapasitesi sınırlı bir enzimdir. Acil T3 hormonunu yükseltmek için kullanılır. Bir diğer etkisi de rT3'ü T2 ye çevirmesidir. Böylece kanda T3 miktarını arttırırken rT3 miktarını da azaltır. Normal tiroide D1'e oranla az olmasına rağmen Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda önemli oranda artar. Ubiquitin ile bağlandığında metabolizması hızlanır yani yarılanma ömrü kısalmır^{1,7,31,32}. D3 ise T4'ten rT3 oluşumuna aracılık eder. rT3'ün yarı

Tablo 11.3. Deiyodinazların özellikleri (DeGroot'tan değiştirilerek alınmıştır.)

	Tip I deiyodinaz	Tip II deiyodinaz	Tip III deiyodinaz
Etki yeri	5' veya 5	5'	5
Tercih sırası	rT3>T3>T4	T4>rT3	T3>T4
Km	rT3: 0.06 mol/L T3: 0.3 mol/L T4(5'): 2.3 mol/L	T4(5'): 1 mmol/L	T3(5): 6 nmol/L T4(5): 37 nmol/L
Selenosistein	+	+	+
Kromozom	1	14	14
Molekül ağırlığı	55/27-29	200/29-30	32
Lokalizasyon	karaciğer, böbrek, tiroid, hipofiz	beyin, hipofiz, kahverengi yağ dokusu, kalp, tiroid, (?), iskelet kası	plasenta, beyin, deri, fetüs, uterus
İnhibisyon yapan ilaçlar			
PTU	++++	+	+/-
İopanoik asid	+++	++++	+++
Aurotioglukoz	+++	++	++
Hipertiroidi durumunda aktivitesi	Karaciğerde ↓	Tiroide ↑ Diğer dokularda ↓	Tüm dokular ↑
Hipotiroidi durumunda aktivitesi	Karaciğerde ↓ Tiroide é	Tüm dokular ↑	Tüm dokular é

ömrü kısa olduğundan bu yol sürekli olarak T4 tüketimine yol açar. Diğer yandan da T3'ten T2 oluşumuna neden olduğundan kan T3 oranlarını düşüren bir etkiye sahiptir. Organ hasarlarında ve plasentada aktivitesi artarak fetusu ve hasarlı organı T3'ün aşırı aktivitesinden koruyucu bir rol üstlenir^{32,33}. Tiroid hormonlarının metabolize olma yolu sadece deiyodinasyon değildir. Metabolizmalarının %80'i deiyodinasyon ile gerçekleşmekle birlikte glukuronidasyon, sülfasyon, dekarboksilasyon ve deaminyasyonla da metabolize olur. Metabolitler idrarla atılır¹.

11.6.3. Tiroid Hormonlarını Etki Süreleri

İnsanda büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra 2–3 güne kadar metabolik hızda hiç bir değişiklik gözlenmez. Bu durum tiroksin aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent dönem varlığını gösterir. Aktivite bir kez başladıktan sonra Şekil 11.17'de gösterildiği gibi etki giderek artar ve 10–12 günde en yüksek değere ulaşır. Bundan sonra yaklaşık 15 günlük bir yarı ömürle giderek azalır. Etki 6 haftadan iki aya kadar devam eder. T3'ün etkileri tiroksinden yaklaşık dört kat hızlı oluşur, latent dönem 6–12 saat kadardır. En yüksek hücresel aktiviteye 2–3 gün içinde ulaşılır^{1,2}.

Bu hormonların etkilerinin uzun süreli olması ve ortaya çıkışında bir latent dönem bulunmasının nedeni bunların proteinlere bağlanması sonrada yavaş yavaş serbestlenmesi olabilir. Ayrıca bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma şeklide latent dönemin oluşmasının ve etkilerin uzun sürmesinin diğer bir nedenidir³.

11.7. TİROİD HORMONLARININ VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Tiroid hormonları vücutta yaygın etkileri olan hormonlardır. Bu yaygın etkilerin pek çoğu hormonun kalorijenik etkilerine sekonder olarak ortaya çıkar. Tiroid hormonları büyümeyi ve gelişmeyi etkiler, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar, barsaklardan karbonhidrat emilimi artırır. Ayrıca eritrositlerde 2,3-difosfoglisarat miktarını arttırarak oksijenin hemoglobinden daha kolay ayrılmasına neden olur.

11.7.1. Etki Mekanizması ve Tiroid Hormon Reseptörleri (THR)

Tiroid hormonu etkilerinin çoğunu hücre çekirdeğindeki reseptörlerine bağlanarak oluşturmaktadır. Ancak çekirdek aracılığıyla olmayan, mitokondriyumda ve hatta sitoplazmada doğrudan önemli etkileri de bulunmaktadır. Ancak en kapsamlı etki şüphesiz çekirdekte bazı transkripsiyonları etkilemek suretiyle olmaktadır. Çekirdekte T3'ün bağlanacağı reseptör, çinko çekirdekli parmaksı ayaklarla DNA'ya bağlanmıştır. DNA'ya bağlı durumda bulunan bu reseptöre T3 bağlandığında, bazı alanların transkripsiyonunu başlatırken başlamış olan transkripsiyonları da hızlandırılabilir. Daha az oranda bazı transkripsiyonları da azaltılabilir. T3 reseptöre yüksek affinite ile bağlanırken T4'ün de daha nadir ve düşük affinite ile reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. T3'ün reseptöre affinitesi T4'ten 10–15 kat fazladır. Farklı dokularda

T3'ün reseptör bağlama oranları da değişkendir. Bu oran beyinde %75 iken karaciğerde ve böbrekte %50, diğer bazı dokularda ise daha azdır^{1,2}.

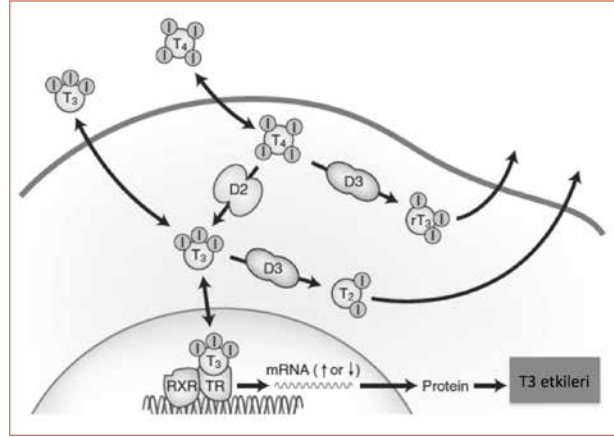
Tiroid hormonlarının hücre çekirdeği dışında da bazı işlevleri olduğuna değinmiştik (nongenomik etkiler). Bu etkiler hücre membranı, sitoplazma ve mitokondride odaklanmaktadır. T4'ün daha az olarak da T3'ün G proteinle ilişkili diğer bazı membran reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca tiroid hormonlarının STAT (Signal transducers and activators of transcription) yollarıyla ilişkili olduğu son yıllarda gösterilmeye başlamıştır. Örneğin tiroid hormonlarının STAT5 yolağını inhibe ettiği Nakajima H ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir³⁴.

Membranda ve sitoplazmada T3 bağlayan bazı proteinler gösterilmiştir ve bunların bazı etkilere aracılık eden reseptörler olabileceği düşünülmektedir. Çekirdek dışındaki etkilerin en başında mitokondrial etkiler gelir. Adenin nükleotid translokaz bir T3 bağlayıcı proteindir. TR α , benzeri bir reseptör mitokondride gösterilmiştir. Bu reseptörün mitokondriyal DNA ekspresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca T2'nin de mitokondride enerji harcamasının düzenlenmesinde önemli bir etken olduğu gösterilmiştir^{33,35-37}.

THR'leri çekirdek reseptörleri grubunda yer alan, tiroid-retinoik asit-reseptörü alt grubundadır. Yüksek affiniteli reseptörlerdir, ancak dokuda fazla sayıda bulunmaz. En fazla beyin ve hipofiz, ikinci sırada karaciğer, böbrek ve kahverengi yağ dokusunda bulunur. Tiroid hormon etkisinin en az olduğu iki organ olan dalak ve testiste ise reseptör sayısı çok düşüktür. Reseptörlerin T3 saturasyon oranları da farklıdır ve reseptör yoğunluğuna paralel olarak değişir¹.

THR'leri endoplazmik retikulumda sentez edildikten sonra süratle çekirdeğe giderek DNA'ya bağlanır. Etkilerini DNA'ya bağlı durumdayken T3 bağlayarak oluşturur. T3 reseptörüne bağlandıktan sonra genellikle süratle etkilerini oluşturur, ancak gecikmiş etkiler de oluşabilir. Süratli etki doğrudan bir proteinin transkripsiyonunu başlatmakla oluşurken gecikmiş etkide ise önce bir aracı proteinin transkripsiyonu uyarmak, sonra da bu protein aracılığıyla etki söz konusudur. Bu aracı protein de başka bir proteinin transkripsiyonunu başlatır veya başlamış olan bir transkripsiyonu hızlandırır. Dolayısıyla bu gecikmiş etki ortaya çıkar. Tiroid hormon etkisinde ağırlıklı etki bir protein sentezini veya etkisini arttırmak (pozitif etki) yönünde olmakla birlikte daha az olarak da sentezi veya etkiyi azaltmak (negatif etki) şeklinde de olabilir^{7,35-37}.

THR'lerinin küçük farklılıklar gösteren alt tipleri bulunmaktadır. Şimdiye kadar insanda tanımlanmış THR alt tipleri şunlardır; TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2. Ayrıca farelerde TR β 3 de tanımlanmıştır. TR α 1, TR β 1, TR β 2 reseptör alt üniteleri tiroid hormon etkilerinin oluşmasını sağlarken TR α 2 ise negatif etkilidir, T3 bağlamaz. DNA'ya bağlanmada



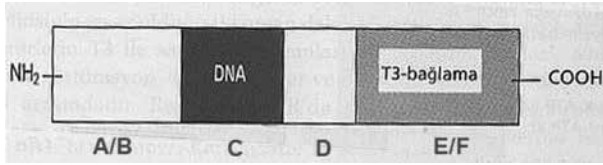
Şekil 11.13. Deiyodinazlar³⁰.

daha düşük affinitelidir. Organizmanın tiroid etkisini azaltmak istendiğinde bu reseptörün sentezini arttırmak suretiyle bunu sağladığı düşünülmektedir. THR alt tiplerinin organlardaki dağılımı Tablo 11.4'te özetlenmiştir⁷.

TR α 'ların sentezi 17. kromozom, TR β 'ların sentezi ise 12. kromozom tarafından kontrol edilmektedir. Reseptör proteinler amino ucundan karboksil ucuna doğru A/B, C, D ve E/F olmak üzere dört bölüm içerir. A/B bölümü transaktivasyon bölgesidir, bir takım transkripsiyon proteinlerini bağlayabilmektedir. C bölgesi DNA'ya bağlanma bölgesidir. D bölgesi dimerizasyonda önemli olan menteşe bölgesidir. E/F bölgesi ise tiroid hormonlarını bağlayan bölgedir. Bu bölümler Şekil 11.12'de gösterilmiştir. Ancak bu bölgeye ko-aktivatör ya da ko-repressor moleküller de bağlanabilir. THR ve tiroid-retinoik asit grubu reseptörler arasında oldukça fazla benzerlikler bulunur (Şekil 11.13). Benzerliğin en belirgin oluşu kısımlar C ve E/F bölgeleridir. Bu bölgede THR'leri arasında belirgin fark THR α 2'dir; bu fark T3 bağlanmasını engellemektedir^{1,30}.

Tiroid hormon reseptörleri genellikle 12 helezonal silindirden oluşur. 12. silindir oldukça fonksiyoneldir, T3 bağlandıktan sonra konum değiştirerek adeta T3'ün ayrılmasını engeller (Şekil 11.14). C bölgesinde iki adet çinko atomu bulunur. Her bir çinko atomunda dört adet sistein bağlanma bölgesi vardır. Böylece sekiz sistein iki çinko atomuna bağlanmış olur. Sisteinlerin arasında kalan aminoasit dizileri birer loop oluştururlar. Her bir çinko atomunda bu looplardan biri daha uzundur ve parmaklı çıkıntı oluşturur. Reseptörler DNA'ya bu parmaklı çıkıntılarla tutunur¹.

Herhangi bir proteinin sentezinde tiroid hormonu etkili ise o proteine ait DNA'nın promotor bölgesinde TRE (Thyroid Response Element) bölgesi bulunur. Her TRE'ye iki adet reseptör bağlanabilmektedir (dimerizasyon). TRE'ye aynı cins iki adet reseptör bağlanırsa bu homodimerizasyon, ayrı cins reseptör bağlanırsa heterodimerizasyondur. Tiroid hormon reseptörleri genellikle cis-retinoik asit reseptörü

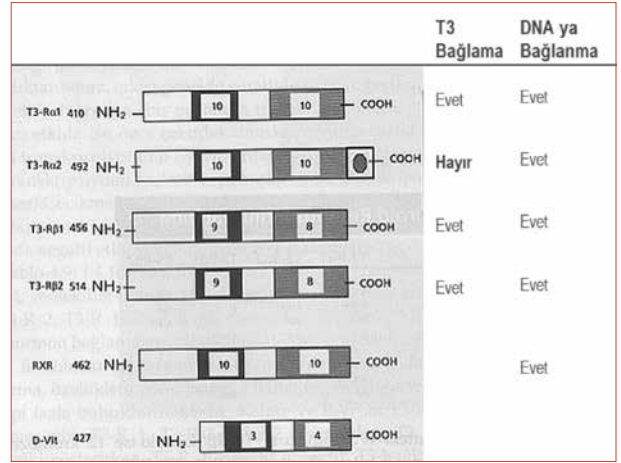


Şekil 11.14. THR bölümleri. A/B: Transaktivasyon bölgesi. C: DNA'ya bağlanma bölgesi. D: Mentеше bölümü. E/F: T3 bağlama bölümü.

(RXR) ile heterodimerizasyon yapar. Bu bağlamda RXR önemli bir moleküldür. Retinoik asit genel bir çok çekirdek reseptöründe heterodimerizasyon eşidir. Reseptörler TRE'nin üzerine çinko çekirdekli ayaklarla oturur. Dimerizasyonda menteşe bölgeleri (D) ve DNA bağlanma bölgeleri (E/F) ile birbirlerine temas eder. Etkinin oluşabilmesi için her iki reseptöre de ligandinin bağlanmış olması gerekmektedir^{1,30}.

Transkripsiyon sürecinde ko-aktivatör ve ko-represörlerin de devrede olabildikleri bilinmektedir. Transkripsiyonlarda ko-aktivatörler transkripsiyonu aktive edici ve süratlendirici, ko-represörler ise baskılayıcı rol oynamaktadır. Ko-aktivatörler, TR'nün ligand bağlama bölgesinde bulunan 3, 5, 6 ve 12. helezoni silindirlere bağlanarak aktivasyonu artırır. Ko-aktivatörleri SRC'ler (steroid receptor co-activator) ve DRIP/TRAP'lar (vitamin D receptor interacting protein/thyroid receptor associated protein) olarak iki grupta toplamak mümkündür (Şekil 11.15). TRE'ye oturmuş ancak hormon bağlanmamış olan reseptörler represör etki göstermektedir. Bu durum hipotiroidlerdeki hormon etkisinin baskılanmasını çok iyi açıklamaktadır. Hipotiroidlerde reseptör çok, hormon az olduğundan pek çok reseptöre hormon bağlanamaz bu nedenle reseptörler boş kalır ve etkileri baskılanır. Bu durumun organizmanın genel davranışı bağlamında bir paradoks gibi görünmektedir^{1,30}.

N-CoR ve SMRT, tiroid hormon reseptörlerine bağlanabilen repressörlerdir. Başlamış olan transkripsiyonu yavaşlatır.



Şekil 11.15. THRa2 (T3-Ra2)'nin E/F bölümündeki ek, T3'ün bağlanmasını engellemektedir.

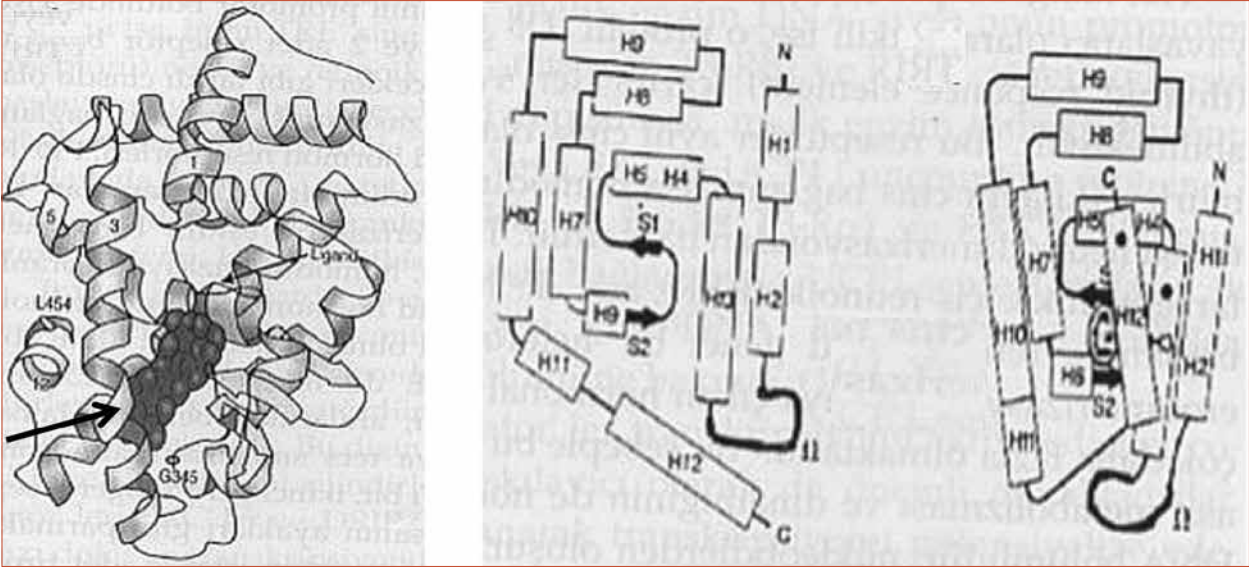
SiN3 ve HDAC'lar (histon deasetilaz) da N-CoR bağlanarak represyonu güçlendirirler (Şekil 11.16)³⁷.

11.7.2. Kalorijenik Etkiler

Bilindiği gibi metabolizma artışının en belirgin ölçütlerinden biri dokuların oksijen kullanımındaki artıştır. T3 ve T4, bir çok dokuda oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Buna karşın T4, TSH salgısını inhibe ettiğinden ön hipofizin oksijen kullanımını azaltmaktadır. Tiroidektomili sıçanlara T3 ve T4 verildiğinde objektif anlamda dokuların oksijen kullanımında ciddi artışlar olur. Bu artış T3'ün daha küçük dozlarıyla elde edilirken benzer yanıtları elde etmek için daha yüksek dozlarda T4 kullanılması gerekir. İnsanda da büyük miktarlarda hormon salgılandığında ya da dışarıdan verildiğinde bazal metabolizma hızı normalin %60–100'ü arasında artabilir. Bu durumda vücuttaki besinlerin enerji için kullanımı da artar.

Tablo 11.4. THR'lerinin dokularda dağılımı

	TRα1	TRα2	TRβ1	TRβ2
Beyin	+++	+++		++
Hipotalamus	+++	+++	+	++
Hipofiz	++	++		+++
Kalp	++	++	++	
Kahverengi yağ dokusu	++	++	+	++
Karaciğer	+	+	++	
Böbrek	++	++	++	
Testis	+/-	+	+/-	



Şekil 11.16. İlk resim: Tiroid hormon reseptörü (THR). 12 adet silindirik helezonal yapılanma. Tiroid hormon bağlantısı okla işaretli. İkinci resim: Soldakinde T3 bağlanmamış, sağdakinde ise T3 bağlanmış ve helezon-12 (H12) dönerek T3'ün çıkış yolunu kapatmış.

Tiroid hormonlarının kalorijenik etkilerinin bir bölümü mobilize ettikleri yağ asitlerinin metabolizmasına bağlıdır. Ağırlık ise tiroid hormon etisiyle işlevi artan membrandaki Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin artışına bağlıdır. Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin artışı hücre membranlarından Na⁺ ve K⁺ iyonlarının taşınmasına neden olur. Bu olay sırasında ATP kullanılır ve tüketilen ATP'nin yerine konması sırasında ısı oluşumuna neden olur. ATP oluşumunda tiroid hormonlar birincil derecede ağırlıktadır. Ayrıca tiroid hormonları ile birçok hücre Na⁺'a karşı geçirgen hale gelir, bu da Na⁺-K⁺ pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunun ve enerji kullanımının daha da artmasına neden olur. Tiroid hormonları ayrıca hücrelerde bulunan mitokondri sayısında ve aktivitesinde de artışa neden olurlar³⁸. Deney hayvanlarına dışarıdan tiroid hormonları verildiğinde hücrelerde bulunan mitokondrilerin sayısı ve büyüklüklerinde artış gösterilmiştir. Metabolizma hızı ile mitokondriyal yüzey arasında paralel bir artış gözlenmiştir. Mitokondri sayısındaki artış metabolizmadaki hızlanmanın nedenlerinden biri olabileceği gibi metabolik hız artışının bir sonucu da olabilir³⁹.

Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır, çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Fakat bu etkiler her zaman aşikar olmaz. Çünkü tiroid hormonları iştahı da artırır ve bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri fizyolojik koşullarda genelde karşılar¹⁻³.

11.7.3. Kalorijenezin Sekonder Etkileri

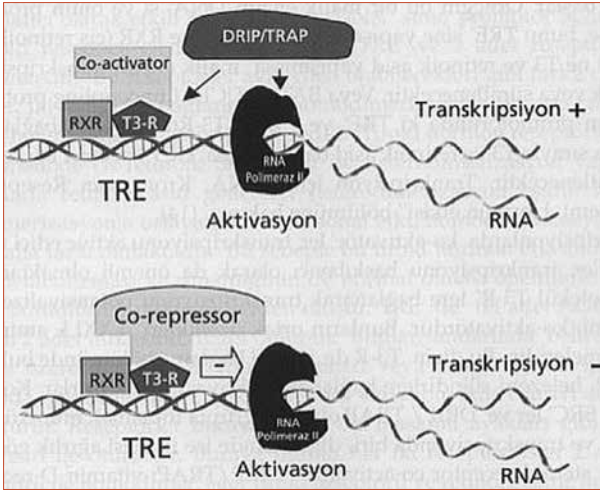
Erişkinde T3 ve T4 tarafından metabolik hız arttırıldığında azot atılımı artar. Eğer yiyecek alımı arttırılmazsa endojen

protein ve yağ depoları katabolize edilir ve kilo kaybı olur. Hipotiroidli çocuklarda küçük dozlarda tiroid hormonları, büyümeyi uyararak pozitif azot dengesine yol açar, fakat büyük dozlarda verildiğinde erişkinde görülen katabolik yanıt oluşur. Protein katabolizması sırasında K⁺ açığa çıkar, idrarla atılır ve idrarda heksosamin ve ürik asit atılımında da artış olur. Metabolik hız artınca tüm vitaminlere olan ihtiyaç artar, vitamin eksikliklerinin belirtileri ortaya çıkabilir^{2,3}.

Tiroid hormonları karotenin, A vitaminine dönüşümünde gereklidir. Bu nedenle hipotiroidide kanda karoten birikir (karotenemi). Karotenemi olunca deri sarıya boyanır bu durum sarılıktan, skleraların sarıya boyanmaması ile ayırt edilir. Deri normalde kondridin sülfat, hyalürinik asit ve polisakkaritlerle kombine çeşitli proteinleri içerir. Hipotiroidide bu kompleks proteinler deride birikir ve beraberinde suyu da tutarak karakteristik deri şişliklerine (miksödem) neden olur. Tiroid hormonları verildiğinde proteinler metabolize edilir ve diürez miksödem temizlenene kadar devam eder^{1-3,40}.

11,7,4, Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Tiroid hormonları barsaklardan karbonhidrat emilimini hızlandırır ve bu etki olasılıkla kalorijenik etkiden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden hipertiroidi olgularında, bol karbonhidratlı bir öğünden sonra kan şekeri seviyeleri hızlı ve çok artar. Bazen böbrek eşiğinin aşılıp idrarla atıldığı da görülebilir. Fakat kan şekeri düzeyi kısa sürede normale döner. Bu nedenle glukoz tolerans eğrisi diyabetten kolayca ayırdedilebilir.



Şekil 11.17. Ko-aktivatör ve ko-repressörler.

Tiroid hormonları metabolik hızı arttırmaları nedeniyle karbonhidrat metabolizmasını hemen her yönüyle uyarır. Bunlar, glukozun hücreler tarafından tutulmasında, glikolizde ve glukoneogenezde artış hatta insülin salımında artıştır. Tüm bu etkileri nedeniyle hipertiroidi olgularında klinik diyabet ağırlaşır ya da pankreas yedeği az olan kişilerde diyabet ortaya çıkar^{1-3,40}.

11.7.5. Yağ Metabolizmasına Etkileri

Yağ metabolizması tiroid hormonlarının etkisiyle hemen her yönüyle artar. Lipitlerin hızla yağ dokusundan mobilize edilmesi vücuttaki yağ depolarının azalmasına yol açar. Bu durum plazma serbest yağ asidi düzeyini artırır ve hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır.

Tiroid hormonlarının artışı serbest yağ asitlerini arttırmasına rağmen kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını azaltır. Tiroid salgısının azalması kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerin plazma düzeylerinin büyük oranda artmasına ve çoğu zaman karaciğerde yağ depolanmasına yol açar (hepatolipozis). Uzun süreli hipotiroidizm genellikle ileri derecede aterosklerozla birlikte. Tiroid hormonları dolaşımdaki kolesterol miktarını düşürür. Tiroid hormonları verildiğinde metabolik hız artmadan önce plazma kolesterol seviyeleri düşer. Bu durum kolesterol düşüşünün oksijen tüketimindeki artışa bağlı olmadığını göstermektedir. Plazma kolesterol miktarındaki azalma düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin oluşumunun artışına bağlanmaktadır. Tiroid hormonları karaciğer hücrelerinde LDL reseptörlerinin oluşumunu arttırır. Sonuçta karaciğer hücreleri kandan daha fazla LDL tutar ve bunların içeriğindeki kolesterolü safraya salgılayarak feçeşle atılmalarını sağlar. Tiroid hormonları feçeşle kolesterol atılımını arttırdığından, kan kolesterolünde düşmeye neden olurlar¹⁻³.

11.7.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Büyük dozlarda tiroid hormonları vücut ısısında hafifçe yükselmeye yol açacak kadar ısı üretiminde artışa neden olur, bu durum ısı kayıp mekanizmalarını aktive eder. Derideki vazodilatasyon nedeniyle periferel direnç azalır, kan volümünü arttırmak üzere renal Na⁺ ve su emilimi artar. Dokulardaki metabolizmanın artışı oksijenin normalden hızlı kullanılmasına ve dokulardan metabolik son ürünlerin normalden daha fazla miktarda serbestlenmesine yol açar. Bu etkiler de çoğu dokuda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Kan akımındaki artışın sonucu olarak da kalp debisi artar. Aşırı tiroid hormonu varlığında bazen kalp debisi normalin %60 fazlasına, hatta daha üzerine çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise kalp debisi normalin %50'sine kadar düşer. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Bu durum tiroid hormonları ve katekolaminlerin kalp üzerindeki direkt etkilerine ilişkindir.

Miyositlerde T4'ün T3 oluşmaz, fakat dolaşımdaki T3 miyositlere girer, miyosit çekirdeğinde T3-reseptörüne bağlanarak etkilerini oluşturur. Bu etkilerin bazıları; a-miyozin ağır zincir, sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz, β-adrenerjik reseptör, G protein, Na-K ATPaz, ve özellikle K⁺ kanal genlerinin aktivitesinde artma şeklindedir. İnhibe ettiği genler ise β-miyozin ağır zincir, fosfolamban, adenil siklaz-II, T3-reseptörleri ve Na⁺-Ca⁺⁺ değiştiricisidir. Bu değişikliklerin net etkisi ise kalp hızında artma ve kasılma gücünde artıştır.

Kalp, iki miyozin ağır zinciri (MHC) izoformu içerir. Miyozin molekölü iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur. β-MHC içeren miyozin, α-MHC içerenenden daha az ATPaz aktivitesine sahiptir. α-MHC atriumda çok bulunur ve tiroid hormon verilmesiyle seviyeleri artar. Bu artış kalbin kasılma hızını artırır. Zıt olarak, hipotiroidizmde α-MHC geni deprese olur ve onun yerine β-MHC geni artar^{2,41}.

Tiroid hormonu verildikten sonra ortalama arteriyel basınç genellikle değişmez. Bununla birlikte hipertiroidizmde doku kan akımının artması nedeniyle sistolik basınç 10-15 mmHg kadar artar ve genel vazodilatasyon nedeniyle de diyastolik basınç bir miktar düşer; bunların sonucunda nabız basıncı yükselir^{1-3,40}.

11.7.8. Solunum Sisteme Etkileri

Metabolizma hızının artması, oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunum derinliğini ve hızını arttıran bütün mekanizmaları uyarır. Solunumun hem hızı hem de derinliği artar¹⁻³.

11.7.9. Sindirim Sisteme Etkileri

İştahı, dolayısıyla besin alımını artırır. Tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak

kanalının hareketlerini artırır. Barsaklardan karbonhidrat emilimini artırır. Hipertiroidizmde sıklıkla ishal gözlenirken hipotiroidi kabızlığa yol açabilir¹⁻³.

11.7.10. Sinir Sistemine Etkileri

Serebral kan akımı, beyin glukoz ve oksijen kullanımı, tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikten etkilenmez. Buna rağmen hipotiroidide mental işlevlerde yavaşlama ve beyin omurilik sıvısında protein seviyelerinde yükselme gözlenir. Tiroid hormon tedavisi bu değişiklikleri geriye döndürür. Hormonun büyük dozları; mental işlevlerde hızlanma, sinirlilik ve huzursuzluğa neden olur. Bu nedenle hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, aşırı endişe, paranoya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilir⁴⁰.

T3 beyin hücrelerinde bulunur. Astrositler T4'ü T3'e çevirirler, beyin hücrelerinde T3 kaynağı budur. Buna karşın dolaşımdaki T3'ün beyin hücrelerindeki etkisi yok denecek kadar azdır.

Tiroid hormonları beyin gelişiminde kayda değer etkilere sahiptir. Tiroid hormonlarından en fazla etkilenen bölge serebral korteks ve bazal gangliyonlardır, daha sonra ise kochlea gelir. Bu nedenle gelişim döneminde tiroid hormon eksikliği; zeka geriliği, motor rijidite ve sağır-dilsizliğe yol açar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda serebellumun gelişiminde de önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir^{41,42}.

Tiroid hormonları refleksler üzerinde de etkiler oluşturur. Gerilme reflekslerinin reaksiyon zamanları hipertiroidide kısılırken hipotiroidide uzar.

Tiroid hormonları sinapslarda uyarıcı etkiler yapar bu etkiler nedeniyle hipertiroidili kişiler uyumakta güçlük çeker. Diğer yandan da kas ve sinir sisteminin aşırı uyarılması nedeniyle de aşırı yorgunluk hisseder. Hipotiroidide ise aşırı derecede uyku basması hissi (somnolans) ve günde 12-14 saate kadar uyku ihtiyacı olduğu görülebilir^{1-3,40,43,44}.

11.7.11. Tiroid Hormonlarının Katekolaminlerle İlişkileri

Tiroid hormonlarının etkileri, katekolaminler özellikle adrenalin ve noradrenalin ile çok sıkı ilişkilidir. Adrenalin metabolik hızı artırır, sinir sistemini uyarır, kalbin kasılma gücünü ve frekansını artırır, fakat bu etkiler tiroid hormonlarından çok daha kısa sürelidir. Noradrenalin de benzer etkilere sahiptir. Sıçanda katekolamin toksisitesi T4 verilmesi ile kayda değer bir biçimde artırılır. Hipertiroidide kan katekolamin seviyeleri normal olmasına rağmen tiroid hormonlarının neden olduğu kardiyovasküler etkiler; titreme, terleme sempatektomi ile ya ortadan kaldırılabılır ya da azaltılabilir. β -adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesiyle de benzer etkiler azaltılabilir. Bu nedenle tirotoksikoz ve tiroid

fırtınası tedavisinde β -blokerlerden yararlanılır. β -blokerler; tiroid dışı dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü zayıf olarak inhibe ederler, bu nedenle plazma T3 düzeylerinde hafif bir azalmaya neden olur. Bu durum tiroid hormonlarının diğer etkilerinde de hafif bir azalmaya neden olur^{1-3,40}.

11.7.12. İskelet Kaslarına Etkileri

Tiroid hormonlarının hafif artışı genellikle kasların cevabını güçlendirir. Fakat hormon seviyeleri çok yükseldiğinde kaslarda zayıflama ortaya çıkar. Bu zayıflama, protein katabolizmasındaki artış ve MHC gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır. Hipertiroidi hastaların çoğunda kas zayıflığı (tirotoksik miyopati) ortaya çıkar, hipertiroidi şiddetli ve uzun olursa miyopati de şiddetli olabilir. Miyopati ile MHC gen değişikliklerinin etkileşimi oldukça karmaşıktır ve tam olarak açıklanamamıştır. Hipotiroidizmde de kas zayıflığı, kramplar ve sertlik görülmektedir^{1-3,40,41}.

11.7.13. Büyümeye Etkileri

Tiroid hormonları normal büyüme için gereklidir. Hipotiroid çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar, epifizlerin kapanması gecikir. Tiroid hormonlarının yokluğunda büyüme hormonu salgısı da azalır. Tiroid hormonları büyüme hormonunun dokulardaki etkisini de artırır. Hipertiroidili çocuklarda büyüme hızlanır, fakat epifizler erken kapandığı için boy beklendiği kadar uzmayabilir.

Büyüme ve gelişme söz konusu olduğunda, tiroid hormonlarının beyin gelişimi için olmazsa olmaz olduğu da mutlak anımsanmalıdır. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliğinde nöron sayısı önemli derecede azalır. Beyin gelişimine olan etkilerinden sinir sistemine etkiler bölümünde söz edilmiştir^{1-3,43,44}.

11.7.14. Diğer Endokrin Bezlere Etkileri

Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını arttırmaktadır. Ancak aynı zamanda dokuların hormon gereksinimini de artırır¹⁻³.

11.7.15. Tiroid Hormonlarının Cinsel İşlevlere Etkileri

Normal cinsel işlev için tiroid salgısının yaklaşık olarak normal düzeyde olması gerekir. Erkeklerde tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır. Diğer taraftan hormonun çok fazlalığı da iktidarsızlığa yol açar.

Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye neden olur. Ancak bazı kadınlarda tiroid

yetmezliğinin adet düzensizliğine hatta amenoreye de yol açması şaşırtıcıdır. Tiroid hormonlarının eksikliği kadınlarda da libido kaybına, fazlalağı da libido artmasına yol açabilir.

Tiroid hormonlarının gonadlara etkisi, gonadlar üzerindeki metabolik etkiler ve ön hipofiz hormonların salgılanmasındaki değişiklikler sonucu oluşmaktadır^{1-3,45}.

KAYNAKLAR

1. Kabalak T, Tiroid hormonu, iyot metabolizması, hormon sentezi, salgısı ve salgı kontrolü. Tiroid El Kitabı 1. Basım. (Eds. Kabalak T). İzmir/Türkiye, Güven Bilimsel, 2009;25-41.
2. Ganong's Review of Medical Physiology. The Thyroid Gland, 23rd Edition. (Eds. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL). USA, McGraw-Hill Companies, 2010;301-314.
3. Guyton AC, Hall JE, Thyroid metabolic hormones. Text book of Medical Physiology 11th Edition. (Eds. Hall JE). Elsevier Saunders, 2008;931-943.
4. Arvan P, Di Jesso B, Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2005;77-94.
5. Moya CM, Varela V, Rivolta CM, et al, Identification and characterization of a novel large insertion/deletion polymorphism of 1464 base pair in the human thyroglobulin gene. Thyroid 13(4):319-323, 2003.
6. Dunn JT, Semigran MJ, Delange F, The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. Thyroid 8(1):101-106, 1998.
7. Wiersinga WM. Functional anatomy, physiology and pathophysiology. Endocrinology and Metabolism. First edition. (Eds. Pinchera A). USA, Barnes & Noble, 2001;139.
8. Wolff J, A miss for NIS? Thyroid 12(4):295-297, 2002.
9. Xu J, Kogai T, Brent GA, Hershman JM, A GC box in the human sodium iodide symporter gene promoter is essential for full activity. Thyroid 2002 Feb; 12(2):107-14.
10. Dohán O, Carrasco N, Advances in Na(+)/I(-)symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Mol Cell Endocrinol 31;213(1):59-70, 2003.
11. Yoshida A, Taniguchi S, Hisatome I, et al, Pendrin is an iodide-specific apical porter responsible for iodide efflux from thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab 87(7):3356-3361, 2002.
12. Marinò M, Pinchera A, McCluskey RT, et al, Megalin in thyroid physiology and pathology. Thyroid; 11(1):47-56, 2001.
13. Kopp P, Thyroid hormone synthesis. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2005;52-76.
14. Carrasco N, Thyroid iodine transport. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. Eds. Braverman LE, Utiger RD 2005;37-52.
15. Taurog AM, Hormone synthesis: Thyroid iodine metabolism. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2000;61-64.
16. Özgen AG, Çapoğlu İ, Ünüvar N, et al, TSH Diurnal rhythm in two cities (Izmir and Erzurum) which have different temperatures. Joint meeting with the European Federation of Endocrine Societies 23rd Congress of Endocrinology and Metabolic Diseases of Turkey, 7-9 September 2000, Ankara, Turkey.
17. Paschke R, Van Sande J, Parma J, et al, The TSH receptor and thyroid diseases. Baillieres Clin Endocrinol Metab 10(1):9-27, 1996.
18. Rapoport B, The Thyrotrophine receptor. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2000;141-145.
19. Latrofa F, Chazenbalk GD, McLachlan SM, et al, Evidence that the thyrotropin receptor protease is membrane-associated and is not within lipid rafts. Thyroid 14(10);801-805, 2004.
20. Tanaka K, Chazenbalk GD, Rapoport B, et al, Reassessment of the location of the thyrotropin receptor 50 amino acid "insertion" provides evidence in favor of a second downstream cleavage site. Thyroid 11(2):111-114, 2001.
21. Schwarz-Lauer L, Chazenbalk GD, McLachlan SM, et al, Evidence for a simplified view of autoantibody interactions with the thyrotropin receptor. Thyroid 12(2):115-120, 2002.
22. Núñez Miguel R, Sanders J, Jeffreys J, et al, Analysis of the thyrotropin receptor-thyrotropin interaction by comparative modeling. Thyroid 14(12):991-1011, 2004.
23. Lim CF, Curtis AJ, Barlow JW, et al, Interactions between oleic acid and drug competitors influence specific binding of thyroxine in serum. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 73(5):1106-1110, 1991.
24. Stockigt J, Drug competition for thyroid hormone binding sites. Thyroid Research. (Eds. Gordon A, Gross J, Henneman G) 1991;39.
25. Stockigt J, Thyroid hormone bindings and variants of transport proteins. Endocrinology 5th Edition. (Eds. De Groot LJ, Jameson JL). Saunders, 2006;2215.
26. Hay ID, Klee GG, Thyroid dysfunction. Review. Endocrinol Metab Clin North Am 17(3):473-509, 1988.
27. Benvenga S, Peripheral hormone metabolism. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2005;97-109.
28. Capelo LP, Beber EH, Fonseca TL, et al, The Monocarboxylate transporter 8 and L-type amino acid transporters 1 and 2 are expressed in mouse skeletons and in osteoblastic MC3T3-E1 cells. Thyroid 19(2):171-180, 2009.
29. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR, Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. Williams Textbook of Endocrinology, 12th edition. (Eds. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM) 2011;327-361.
30. Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ, Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol 155(5):655-662, 2006.
31. Leonardo JL, Koehle J, Intracellular pathways of iodotyronin metabolism. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th edition. (Eds. Braverman LE). Utiger RD 2000;73-82.
32. Bianco AC, Larsen PR, Intracellular pathways of iodotyronin metabolism Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. (Eds. Braverman LE, Utiger RD) 2005;109-134.
33. Germain DL. Thyroid hormone metabolism. Endocrinology 5th Edition (Eds. DeGroot L, Jameson JL). Saunders, 2006;1861.
34. Nakajima H, Brindle PK, Handa M, et al, Functional interaction of STAT5 and nuclear receptor co-repressor SMRT. implications in negative regulation of STAT5-dependent transcription. EMBO J 3;20(23):6836-6844, 2001.
35. Motomura K, Brent GA, Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 27(1):1-23, 1998.
36. Utiger RD, Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. N Engl J Med 7;344(23):1784-1785, 2001.
37. Hollanberg AN, Jameson JL, Mechanism of thyroid hormone action. Endocrinology 5. Edition. (Eds. DeGroot L, Jameson JL). Saunders, 2006;1873.
38. Kvetny J, Bomholt T, Pedersen P, et al, Thyroid hormone effect on human mitochondria measured by flow cytometry. Scand J Clin Lab Invest 69(7):772-776, 2009.
39. Harper ME, Seifert EL, Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. Thyroid 18(2):145-156, 2008.
40. Brent GA, Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 12;358(24):2594-2605, 2008.
41. Edwards JG, Cardiac MHC gene expression: more complexity and a step forward. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294(1): H14-5, 2008.
42. Anderson GW, Thyroid hormone and cerebellar development. Cerebellum 7(1):60-74, 2008.
43. Glaser B, Pendred syndrome. Pediatr Endocrinol Rev 1 Suppl 2:199-204, 2003.
44. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE, Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 18(2):225-248, 2004.
45. Veronelli A, Mauri C, Zecchini B, et al, Sexual dysfunction is frequent in premenopausal women with diabetes, obesity, and hypothyroidism, and correlates with markers of increased cardiovascular risk. A preliminary report. J Sex Med 6(6):1561-1568, 2009.

12

TİROİD HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

Uzm. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Prof. Dr. Taylan KABALAK²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

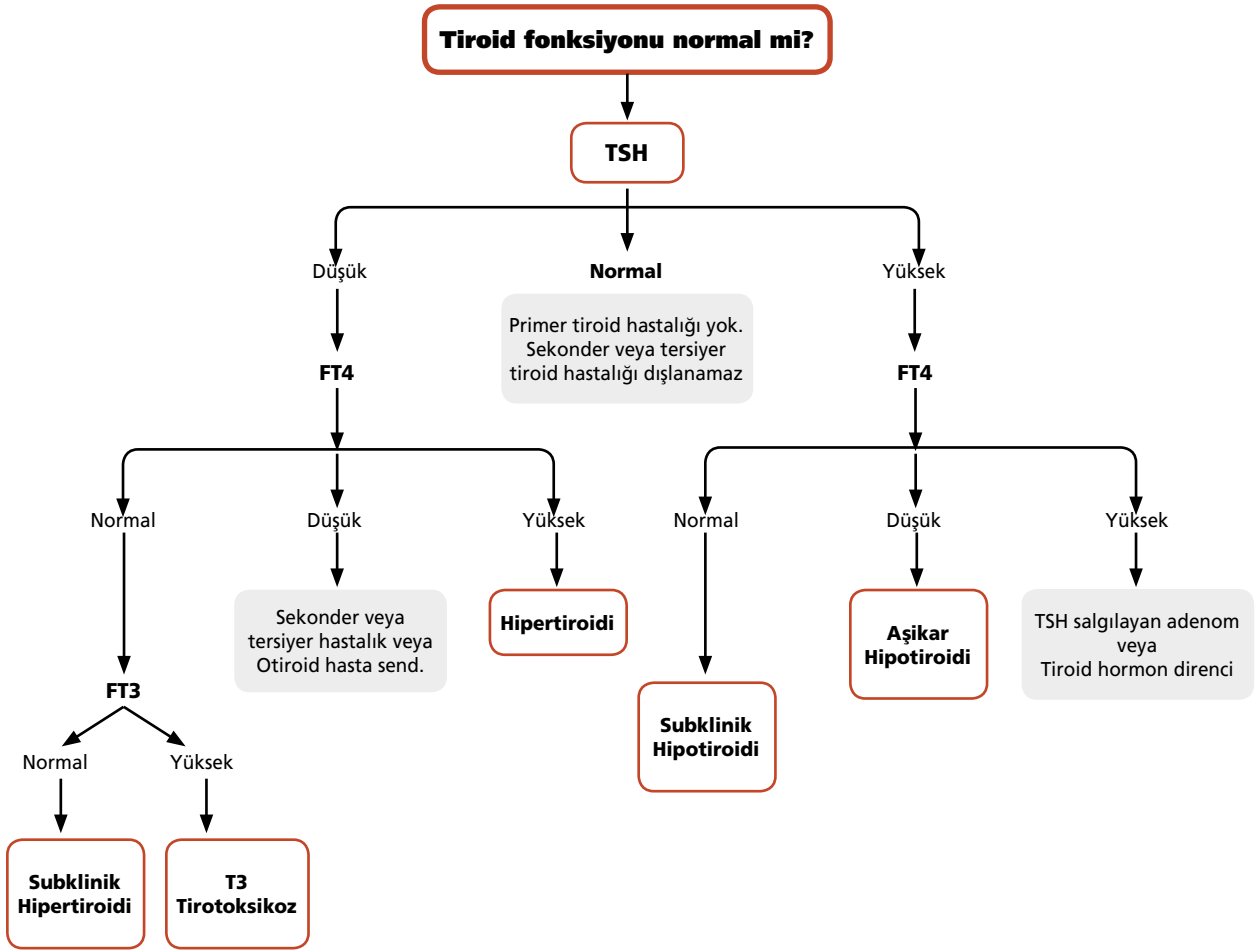
Tiroid hastalıklarında; klinik ön tanının desteklenmesi için laboratuvar yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu durumda laboratuvar sonuçlarının klinik beklentiyle uyumsuzluk göstermesi önemli bir noktadır. Laboratuvarın, klinik ön tanıyla örtüşmediği durumlar tanıyı kuvvetle doğrulayacaktır. Bunun aksine; örtüşmemesi halinde ise doğal olarak klinik ön tanı hatalı olabilir ya da laboratuvar sonuçlarında hata olabilir. Bu olasılıklara ek olarak; hastada ilave başka faktörler de laboratuvar sonuçlarını saptırabilir. İyi bir klinik muayenenin önemi burada ortaya çıkmaktadır. Laboratuvar sonuçlarını saptıran ilave faktörler ise, endojen veya ekzojen olabilir. Hastanın diğer hastalıkları veya kullandığı bazı ilaçlar endojen nedenlere örnek olarak verilebilir ve bu durum laboratuvar değerlerinde yalancı ve yanıltıcı sapmalara neden olabilir. Plazma tiroid hormon değerleri multifaktoriyel etki altındadır. Bu etkilerden yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, tiroid dışı hastalıklar ilk planda akla gelenlerdir. Bu etkenler tiroid hormonlarının salgısını, kanda taşınmalarını, proteine bağlanma ve ayrılma oranlarını, son noktada etkinliklerini ve de parçalanma süratlerini değiştirebilmektedir. Bu bağlamda anamnez ve fizik muayenede bu etkenler göz önüne alınmalı, kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle laboratuvar sonuçları ile klinik arasında bir uyumsuzluk ortaya çıkmışsa veya laboratuvar değerlerinde kendi aralarında açıklamakta güçlük çekebileceğimiz bir diskordans varsa bu ilave etkenler daha da önem kazanacaktır^{1,2}.

Hormon ölçümlerinde immünoassay yöntemleri kullanılmaktadır. İmmünoassay yöntemleri çeşitli antikor kullanımını esas alan yöntemlerdir. Hasta kanında olası bazı antikorların interferansı laboratuvar sonuçlarını etkileyen faktörlerdendir. Örneğin hasta kanında ölçülen hormona özgün otoantikor varsa o hormonu olduğundan daha yüksek veya düşük ölçülebilecektir. Diğer bir antikor interferansı ise hasta kanında hayvan proteinlerine özgün antikorlar olan heterofil antikor olasılığıdır. İmmünoassay yöntemlerde ayırıcı olarak keçi, tavşan, fare gibi hayvanlarda oluşturulmuş antikorlar kullanılmaktadır. Hasta kanında bunlara benzer

heterofil antikor varlığı doğal olarak ölçüm sonuçlarını saptıracaktır. Tüm bu ve benzer nadir durumlarda birkaç farklı özellikteki kitle ölçüm yapan laboratuvarlara hasta serumunu göndererek ölçüm yaptırmak pratik bir çözümdür.

Laboratuvar tetkik istemleri yapılırken doğal olarak klinik beklenti esas alınır. Örneğin klinik olarak hipertiroidi düşünülmüşse tiroid sintigrafi istemi söz konusu olacaktır. Buna karşın nodüler bir guatrda ultrasonografi (US) ön plana çıkacaktır. Araştırma sonuçlarına dayanan öncelikli ve ağırlıklı laboratuvar istek basamaklarını sistematik olarak ortaya koymak için algoritmalar geliştirilmiştir. Klinik olarak ön görülen tiroid hastalığı tanısına ulaşabilmek için laboratuvar olarak; gereksiz tetkiklerden kaçınarak, en gerekli olan tetkikleri gereken sırada istemek ideal olanıdır. Örneğin; klinik olarak primer hipotiroidi düşünüyorsak ilk basamak olarak tiroid stimulan hormon (TSH –*thyroid stimulating hormone*) istemi; TSH yüksekse serbest tiroksin (sT4) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) istemi, bahsedilen algoritmalarındaki basamakları oluşturmaktadır.

Klinisyenler algoritmalar dahilinde hareket etmelidir (Şekil 12.1). Ancak her zaman için tüm bu algoritmalar çerçevesinde kalmak mümkün olmayabilir. Bazı hastalarda klinisyen bu algoritmalar dışına çıkabilir. Örneğin klasik hipertiroidi klinik şikayetleri ve bulguları ile gelen bir hastada ilk basamak TSH istemi, baskılı TSH değeri görülürse; serbest triiodotironin (sT3)+sT4 istemi yerine ilk muayenede sT3, sT4, TSH istenildiğinde klinisyenin bu istemini haklı çıkaracak nedenler olabilir. Bunların algoritma çerçevesinde basamaklandırılarak istenilmesi, günümüzdeki yoğun poliklinik koşullarında hasta için zaman kaybı ve eziyet, poliklinik yükünde gereksiz artma, çalışan sağlık görevlisi için de iş gücü kaybı olacaktır. Ancak, tirotoksikoz olduğuna emin olunmayan, klinik ön tanının belirsiz olduğu durumlarda ise sadece TSH başlangıçlı algoritma yeterli olacaktır.



Şekil 12.1. TSH başlangıçlı tiroid laboratuvar algoritmi. (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, 2017 tiroid kılavuzundan alınmıştır)

12.1 TSH

TSH salgısı, kanda tiroid hormonlarının özellikle de serbest formlarının miktarıyla yakından ilgilidir. Tiroid hormonları azaldığında TSH salgısı artar, arttığında ise azalır. Bu açıdan TSH ölçümü kandaki tiroid hormon serbest değerlerini gösteren önemli bir parametredir. Farklı bir bakış açısıyla TSH ölçümü ve değerlendirmesinin aşağıdaki önemli yararları bulunmaktadır:

- 1- Hipofiz-tiroid aksının değerlendirilmesi (*negatif feedback* etki);
- 2- Hafif derecede tiroid fonksiyon yetersizliğinde, TSH salgısı logaritmik düzeyde artma gösterir. Bu bağlamda tiroid hormon yetmezliğinin en erken belirticidir.
- 3- Üçüncü jenerasyon veya daha üst jenerasyon ölçüm kitleri kullanılmak koşuluyla tiroid fonksiyon fazlalığının da en erken belirticidir.

Hipofizden TSH salgısı, hipotalamustan salgılanan TRH'nin (*thyroid releasing hormone*) salgı uyarıcı etkisi ve kandaki tiroid hormon düzeyinin baskılayıcı etkisine bağlıdır. Kanda tiroid hormonları artmışsa TSH salgısı azalacak yani

baskılanacak, azalmışsa artacaktır (*negatif feedback*). Kanda tiroid hormonlarındaki küçük değişimler, TSH salgısında neredeyse geometrik anlamda büyük artış ve azalış meydana getirmektedir. Bu bağlamda TSH düzeyi kandaki tiroid hormon düzeyini gösteren çok hassas bir göstergedir ve yine bu açıdan tiroid fonksiyon değerlendirme algoritmasında ilk basamak istemdir. TSH salgısı artması, bazı özel durumlar dışında, hipofiz-TSH hücrelerine giren tiroid hormonu yetersizliği anlamındadır (primer hipotiroidi). Bu aynı zamanda tüm vücut hücrelerine de giren tiroid hormonu yetersizliği anlamındadır. Çoğu kez bu yaklaşım doğrudur. Ancak bazı özel durumlarda yanılı olabilir. Hipofiz TSH hücreleri ile diğer vücut hücrelerinin tiroid hormonuna duyarlılığı her zaman paralel olmayabilir. Bu durumlara örnek; tiroid hormon reseptör rezistansı, deiyodinaz farkı, yaşlılık ve bazı merkezi ilaç etkileridir. Bu gibi durumlarda kanda T3 ve T4 düzeyi ile TSH düzeyi arasında uyumsuzluk görülebilir ("*uyumsuz TSH salgısı*"). İleri yaşlılık ve merkezi etkili bazı ilaçlar bu uyumsuzluğun en sık nedenidir. Bu bağlamda TSH sonucu yorumlanırken, hastanın kullanmakta olduğu ilaçları sorgulanmalıdır (Tablo 1 ve 2)²⁻⁶.

Tablo 12.1. Farklı klinik tablolarda tiroid fonksiyon testleri.

Hastalık	T3	T4	TSH
Subklinik primer hipotiroidi	N	N	Y
Klinik primer hipotiroidi	N,D,hY	D	YY
Santral hipotiroidi	N, D, hY	D	D, N, hY
Subklinik tirotoksikoz	N	N	D
Klinik tirotoksikoz	Y	Y	D
Uyumsuz TSH	Y	Y	N,Y

N: Normal, D: Düşük, Y: Yüksek, hY: Hafif yüksek

TSH'nin referans normal değerleri 0,2–4,5 mU/L (veya $\mu\text{U/ml}$)'dir. Ölçüm kitlerinde küçük farklarla referans sınırlarında küçük değişimler olabilmektedir. Referans aralığı olarak 0,2–4,5 $\mu\text{U/ml}$ değerleri temel olarak geniş bir kesittir. Bu sınırları hasta bazında *daima normal gibi* algılamak hatalı olabilmektedir. Günümüzde 2,5–4,5 $\mu\text{U/ml}$ arası, *üst normal değerler*, geçiş alanı olarak yorumlanmaktadır. Nitekim 2,5–5 $\mu\text{U/ml}$ arasında TSH değeri olan kişilerde uzun vadede hafif tiroid yetersizliğinde görülebilen bazı olumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir (metabolik sendrom gibi). Yüksek-normal olarak kabul edilen TSH düzeyi 2,5–5 $\mu\text{U/ml}$ olan grup, 0,4–2,5 $\mu\text{U/ml}$ arası olan grupla karşılaştırıldığında ilk grupta tiroid otoantikör yüksekliği daha sıktır. Yaşa bağlı olarak da normal olarak kabul edilen sınırlar farklı olabilmektedir. Bebeklik ve küçük çocukluk yaşlarında 4,5 $\mu\text{U/ml}$ 'den daha yüksek TSH değerler normal kabul edilebilmektedir. İleri yaşlılıkta da (80 yaş üstü gibi) daha yüksek TSH değerleri normal kabul edilebilmektedir. Nitekim bazı ölçüm kitlerinde TSH referans değerleri yaşla ilişkin olarak da verilebilmektedir⁶⁻⁸.

TSH alt sınır referans değerleri için de farklı ölçüm kitlerinde 0,2; 0,3; 0,4 $\mu\text{U/ml}$ gibi farklı değerler verilebilmektedir. Temelde 0,2–0,4 $\mu\text{U/ml}$ arasını da, "*alt sınır hudut alan*" olarak kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır.

Primer tiroid hormon yetersizliğinin en hassas göstergesi TSH düzeyidir. En hafif primer hipotiroidi de bile TSH abartılı (logaritmik) bir artma göstermektedir³. Yetersizlik arttıkça plazma TSH düzeyi de süratle artacaktır. Ancak hipotiroidiler ağırlaştıkça yükselme eğri trendi basıklaşmaktadır. Bu basıklaşma iki nedenden kaynaklanmaktadır: 1-Hipofiz TSH salgısı üst limite yaklaşmıştır. 2-Daha ağırlıklı neden ise, serum TSH düzeyi ölçüm kitinin ölçebildiği üst seviyeye yaklaşmıştır. Bu üst ölçüm seviyesi ölçüm-kit farkıyla 60–100 $\mu\text{U/ml}$ düzeyidir. Bu seviye üstündeki değer için, genelde çok gerekmeseyse de, daha doğru bilinmek istenilirse dilüsyon yöntemi ile ölçüm yapılmalıdır. Dilüsyon için sıfır standardı veya TSH baskılama tedavisindeki kişilerin serumlarından oluşan serum havuzu kullanılabilir. Hipotiroidide yükselmiş TSH düzeyi, levo-tiroksin (L-T4) ile yerine koyma tedavisi yapıldığında yavaş yavaş düşmeye başlar. Düşme yavaş olacağından; ilaç etkisi en erken 3 hafta, daha da güvenli

Tablo 12.2. Serum TSH düzeyini etkileyen nedenler.

Serum TSH düzeyini azaltan	Serum TSH düzeyini veya TRH'ye yanıtını artıran
Tirotoksikozlar TRAb'ler L-T3 L-T4	Primer hipotiroidiler <i>Antitiroid ilaçlar</i> <i>Tiroidektomi</i> <i>Radyoiod tedavisi</i>
Tiroid hormon analogları (tetrac, Triac)	İyod eksikliği
İyodidler	Lityum
Lityum	Amiodaron
Amiodaron	DOPA reseptör blokerleri
Glukokortikoid	L-DOPA inhibitörleri
Octreotid	Clomifen
Dopamin, Dopaminerjik ajanlar	Spiroolacton
Bromoergocrypine	Amfetamin
Pyridoxine	İyotlu kontrast maddeler
Noradrenerjik blokerleri (Phentolamine)	
Serotonin antagonistleri	
Asetilsalisilik asit	

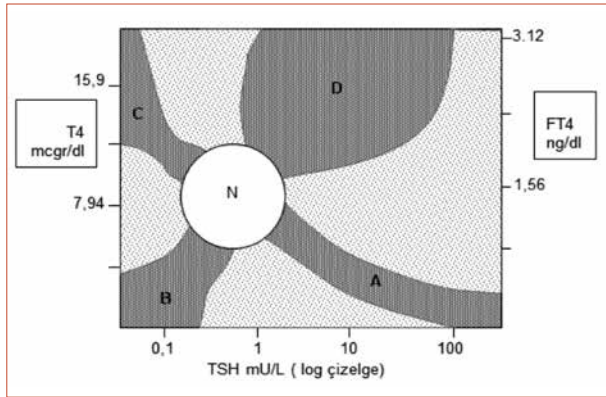
olarak 4–6 hafta sonra yapılan TSH ölçümüyle araştırılmalıdır. Tedaviye L-triiodotironin (L-T3) ilave edilmişse düşme, doza bağlı olarak, 1 hafta gibi daha kısa süreye inecektir³.

Tirotoksikozlarda TSH baskılanacaktır. Bunun anlamı, TSH'nin alt normal referans değerinin altına inmesidir. Bu, tirotoksikoz tanısında önemli bir veridir. Tirotoksikoz şiddetini belirlemede ise, kitin yeterince duyarlı olması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan üçüncü jenerasyon veya üstü TSH ölçüm kitleri, alt referans sınırı altındaki değerleri 1/1000 duyarlılığında ölçülebilmektedir; diğer deyişle bunlarda 0,002 gibi TSH düzeyleri ölçülebilmektedir. Bu nedenle tirotoksikozlar şiddetlerine göre 1/10 ile 1/1000 spektrumu içine yayılırlar. Ancak TSH'nin duyarlı olması nedeniyle hafif tirotoksikozda bile TSH süratle baskılanacaktır. Bu bağlamda tanı aracı olarak yararlıdır. Buna karşın orta ağırlıkta hipertiroidilerde bile duyarlılığı nedeniyle TSH 1/1000 düzeylerine baskılanacaktır, örneğin orta ağırlıkta bir hipertiroidide de TSH: 0,002 mU/L, ağır bir hipertiroidide de 0,002 mU/L olabilecektir. Bu nedenle özellikle hafif-orta ağırlıktaki hipertiroidi şiddeti ayırımında yararlı olmasına karşın, orta-ağır şiddetli hipertiroidilerin derecelenmesinde TSH ölçümünün tek başına yeterli

olmayacağını, T4 veya sT4'ün bu düzeydeki hipertiroidilerin şiddet değerlendirmesinde daha yararlı olacağını hatırlatmak gerekmektedir.

Üçüncü jenerasyon veya üstü kitlerin yüksek duyarlılığı, özellikle TSH baskılama tedavisinde önemli ve son derece yararlı olmaktadır. TSH baskılama tedavisi, differansiye tiroid kanser tedavisinde ve iyot açlığı bölgelerinde bazı diffüz ve nodüler guatrın tedavisinde kullanılmaktadır. Baskılamada hedef alınan TSH düzeyi hastanın özelliğine ve hastada olası komorbid diğer hastalıklara göre değişmektedir. TSH baskılama tedavisini olgunun durumuna göre ılımlı baskılı veya daha baskılı olarak uygulamaktayız. Bu da TSH ölçümü ile yapılmaktadır. TSH baskılama, tiroid kanser tedavisinde (yüksek risk) TSH $\leq 0,1 \mu\text{U/ml}$ olarak, diffüz veya nodüler guatrdaki TSH: $0,2-0,4 \mu\text{U/ml}$ hedef alınarak yapılmaktadır^{4,5}.

Uyumsuz TSH salgı durumlarında TSH yüksek (veya normal, yani baskılanmamış), sT4 ve sT3 yüksektir. Nadir görülen durumlardır. Hipofizden TSH salgılayan adenomlarından (TSHoma) kaynaklanan TSH yüksekliğine bağlı nadir bir hipertiroidi tipidir⁵. Tiroid hormon cevapsızlık sendromlarında da benzer durum görülebilir. Nadir olarak tiroiditlerin kliniğinde de, özellikle De Quervain hastalığında, gerçek tiroid hormon azalmasına karşın, tiroid hormon prekürsörleri o denli yüksek olur ki, bunlar T3 ve T4 düzeyini yükseltirler (yalancı yükseklik), ancak TSH normal olabilir hatta ılımlı düzeyde yükselebilir; bununla beraber bu tablo günlerle ifade edilen kısa ve geçici bir süreçtir (Şekil 12.2).

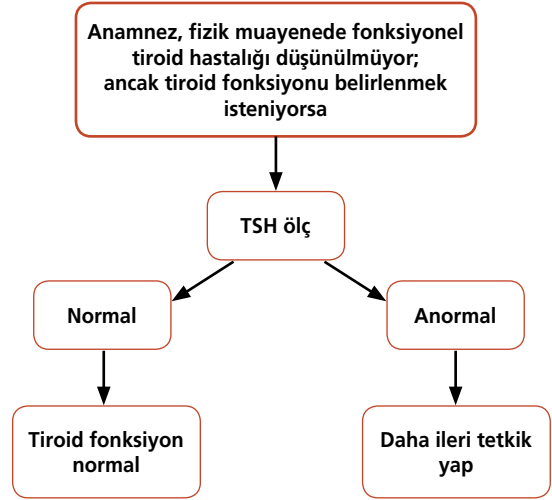


Şekil 12.2. Farklı klinik durumlarda tiroid fonksiyon testleri.
A: Primer hipotiroidi, B: Santal hipotiroidi, C: Graves veya toksik adenom veya toksik multinodüler guatr, D: TSHoma veya tiroid hormon rezistansı.

Günümüzde TSH'nin tiroid kliniğinde ilk basamak olarak yeri neresidir sorusuna cevaplar şu şekildedir:

1- Anamnez ve fizik muayene ile klinik düzeyde bir tiroid hastalığı düşünmüyor ancak tiroid fonksiyonunu bilmek istiyorsak **TSH ilk basamak** testidir (Şekil 12.3).

2- Anamnez ve fizik muayene ile klinik düzeyde bir tiroid hastalığı ön tanısı koymuşsak, **TSH**, diğer gerekli tiroid ilişkin laboratuvar tetkikleri yanı sıra, yine **ilk basamak** testidir.



Şekil 12.3. Anamnez, fizik muayenede fonksiyonel tiroid hastalığı düşündürmeyen, ancak tiroid fonksiyonu belirlenmek istenen bireylerde izlenecek yol.

12.1.1. Total T3

Kandaki T3'ün yaklaşık 1/5'i tiroid sentezi kökenli, geri kalan büyük bölümü ise perifer dokularda T4'ten deiyodinazlarla T3'e dönüşüm sonucudur. Dokularda oluşan T3'ün gereken kısmı o doku tarafından kullanılır, kalanı genel dolaşıma geçer. Normalde tiroid salgısında T3 oranı %20 kadardır. Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrlarda tiroid salgısında T3 salgı oranı hipertiroidinin şiddetine göre artmaktadır. Bu gibi durumlarda kandaki tiroid kökenli T3'ün, perifer kaynaklı olana oranı da artmaktadır. Buna karşın bazı akut ve/veya şiddetli hastalıklarda deiyodinaz-1 (D1) aktivitesinin baskılanması sonucu periferden kana geçen T3 azalmakta, **düşük T3 sendromu** dediğimiz tablo ortaya çıkabilmektedir.

Kanda T3'ün normal üst sınırı aşması hipertiroidiyi anımsatır; ancak klinik ve diğer tiroid hormon parametreleri de bunu destekliyse bu yaklaşım doğrudur. Graves hastalığında, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr gibi hipertiroidilerde kanda T4'e oranla, T3 daha erken ve daha fazla yükselecektir; nitekim T3 (ng/dl)/T4 (µg/dl) oranı 20'nin üzerine çıkmaktadır. Buna karşın hücre yıkımına bağlı tiroid hastalıklarında görülen hafif derecedeki T3 ve T4 artmalarında serum T3'teki artma T4'teki artmadan daha azdır; nitekim T3 (ng/dl)/T4 (µg/dl) oranı 20'nin altında kalmaktadır. Diğer taraftan T3'ün yükseldiği, buna karşın T4'ün normal sınırlarda kaldığı tirotoksikozlar da bulunmaktadır ki bunlar **T3-tirotoksikoz** olarak isimlendirilirler. T3 tirotoksikoz diyebilmek için TSH'nin de tirotoksik düzeye baskılanmış olması koşuldur.

Tablo 12.3. Serum T-T4 düzeyini ya da ölçümünü etkileyen nedenler.

Tirotoksikozlar	Primer hipotiroidiler
L-T4 tedavisi	Antitiroid ilaçlar
Gebelik	Glukokortikoidler
Doğum kontrol ilaçları	Androjenler
Östrojenler	IL-6
Klofibrat	Siroz
Fenfenazin	Böbrek yetmezliği (nefrotik sendrom)
Eroin	Terminal dönemdeki ağır hastalıklar
Hepatit	İyod eksikliği
Hepatoma	Lityum
İyodidler	Amiodaron
Lityum	
Amiodaron	

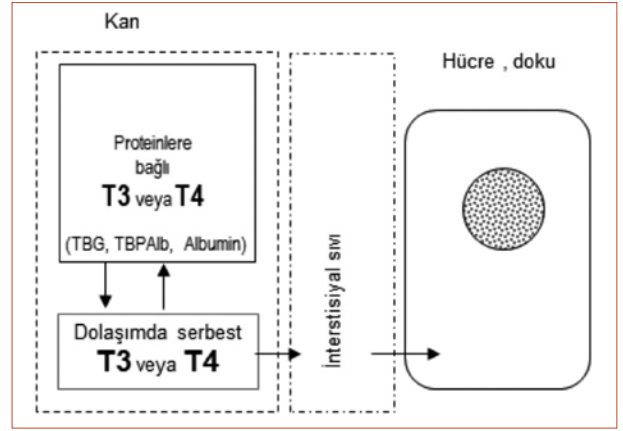
Bunlar genelde hafif hipertiroidilerdir. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrın kompensasyon evresinden dekompanyasyona evresine geçiş dönemlerinde bir süre bu tablo görülebilir. T3-tirotoksikoz örneği, Graves hastalığının antitiroid ile tedavisinde de zaman zaman görülebilir; antitiroidle hormon sentezi yeterince kontrole alınmışsa TSH baskılanmış durumunu sürdürmesine karşın T4 üst-normal alana gelir, ancak bir süre daha T3 yüksekliğini sürdürebilir.

Hipotiroidi tanısında T3 her zaman güvenli değildir. Bu nedenle hipotiroidi laboratuvar tansında T3 ölçümü de genelde önerilmemektedir. Karışıklığın nedeni periferik dokulardan da T3 üretilmesidir. TSH yüksek, T4 veya sT4 düşük, T3 de düşükse burada T3, hipotiroidi ile örtüşmektedir. Ancak hipotiroidi düşünebileceğimiz bazı olgularda TSH yüksek, sT4 hafifçe normalden düşük olmasına rağmen T3 normalden hafifçe yüksek bulunabilmektedir; bu yüksekliği yorumlamada sorun yaşanabilir. Bu gibi olgularda hastanın kliniği de hipotiroid olmaktan çok ötiroidiye yakındır. Bu bulgu, burada T3 yüksekliğinin bir kompensasyon anlamında olduğunu göstermektedir. Nitekim hastalık daha ilerlediğinde T4 daha da düştüğünde bu kompensasyon yetersiz kalacak T3 de düşmeye başlayacaktır. *Burada T3 yüksekliğini yanlış yorumlayarak T3-tirotoksikoz gibi kabul edip antitiroid tedavi verme (görülebilir sık hatalardan birisidir), hastayı daha da hipotiroid yapacaktır!*

T3 referans değerleri 80–180 ng/dl (1,2–2,7 nmol/L) dir. Çeviri oranı 0,015'tir.

12.1.2. Total T4

Total T4 (T-T4), TSH'den sonra tiroid disfonksiyonel hastalıkların değerlendirilmesinde ikinci basamak veya bazı durumlarda TSH ile beraber ilk basamak testi olarak düşünülebilir. Ancak taşıyıcı proteinlere bağlı değişiklikler nedeniyle günümüzde bazı özel durumlar dışında T-T4 yerine, serbest T4 (sT4; FT4) istenilmektedir. T-T4, plazmada TBG (thyroxine binding globulin), TBPA (thyroxine binding prealbumine) ve albumin tarafından bağlanarak taşınmaktadır. Bu taşıyıcı proteinlerde değişikliklerin yanı sıra; belirleyebileceğimiz veya belirleyemeyeceğimiz



Şekil 12.4. Serbest T3 veya serbest T4'ün önce interstisyel sıvıya ve sonrasında dokuya geçişi.

çeşitli nedenler; kandaki, T-T4 değerinde yalnızca değişikliklere neden olabilmektedir. Bunların başında da TBG'deki değişimler gelmektedir. TBG'deki artma serum T-T4 düzeyini artırırken, TBG düzeyindeki azalma T-T4'ü azaltmaktadır (Tablo 12.3 ve 4). Bilinen nedenler; genetik, hastalıklar, ilaçlar ve fizyolojik nedenlerdir (gebelik). Serumda bulunabilecek homolog veya heterolog antikorlar da T-T4 de beklenmeyen değişikliklere neden olabilir. Bunların bazılarının ortaya konulması da oldukça zordur⁶. T-T4 saptıran nedenler aşağıdaki gibi gruplanabilir:

- 1- Bağlayıcı proteinlerde herediter anormallikler: TBG yetmezliği veya fazlalığı, anormal albumin seviyesi veya transthyretin (TTR) seviyesi.
- 2- Bağlayıcı proteinlerde edinsel yetersizlik: Nefrotik sendrom, ağır karaciğer yetmezliği gibi durumlar. Anabolik steroid veya androjen tedavisi.
- 3- TBG'ye bağlanmayı etkileyen ilaçlar: Salisilatlar, fenitoin, fenilbutazon örneğinde olduğu gibi.
- 4- T4-antikor varlığı. İmmünoassay yöntemine interferans oluşturarak.

Ölçüm kitlerinde farklar olabilmekle beraber serum normal T-T4 değerleri 4,5–12,5 µg/dl'dir. Klinik düzeydeki hipotiroidide T-T4 düşer; 4,5 µg/dl (58 nmol/L) altına inmekte; klinik düzeyde tirotoksikozda ise 12,6 µg/dl (160 nmol/L) (nmol/L/µg/dl çeviri oranı=12,7'dir) üzerine çıkmaktadır. TBG'nin arttığı durumlarda, ki en sık örneği gebeliktir, T-T4 de yalnızca yükselmeler görülebilmektedir^{6,9}.

12.1.3. Serum Serbest T3 ve Serbest T4

Serbest T3 (sT3; FT3) ve serbest T4 (sT4; FT4) bağlayıcı proteinlere bağlanmadan, serumda serbest dolaşan hormonlardır. Dokulara giren gerçek hormon bölümünü gösterdikleri için önemlidirler (Şekil 12.4). Tiroid fonksiyonu açısından T-T3 ve T-T4 oranından daha iyi örtüşürler. Ancak serbest tiroid hormonlarında da hiç hata olmazmış gibi

düşünmemek gerekir. Klinikle örtüşmediği çeşitli örnekler gözlenebilmektedir. En sık neden, laboratuvar hataları dışında, hasta kanında ölçüm sistemindeki antijen veya antikorlarla reaksiyon verebilen heterolog antikorların bulunmasıdır. Bunların varlığında; kullanılan kitin çalışma prensibine bağlı olarak sonuçlar yalancı olarak yukarıya veya aşağıya sapabilir. Bu durumdan şüphe edildiğinde farklı prensiple çalışan ölçüm kitiyle tekrar ölçüm yapmaktan başka çare yoktur. Ölçümlerde immünoassay veya elisa yöntemleri yaygın kullanım yöntemleridir. Bunların çalışma prensibi genel olarak iki safhalıdır: ilk safhada bağlı hormonu farklı bir hayvan kökenli antikorla ayırmak, daha sonra serbest hormonu ise daha farklı ve işaretli başka bir hayvan kökenli antikorla bağlamak ve bunu da ölçmektir. Farklı yaklaşımlar da olabilir; ancak prensip, farklı hayvandan oluşturulan ayrı antikor kullanmaktır. Bağlı bölüm ayırımında, esas taşıyıcı olan TBG-hormon kompleksi antikora bağlanarak tek başına ayrılabilir veya tüm bağlayıcı proteinler (TBG/TBPA/Albumin)-hormon kompleksi bağlanarak ayrılabilir. Bu ayırım genelde olmasa bile bazı durumlarda önemli olabilir¹⁰.

Serbest tiroid hormon seviyeleri, kandaki bağlayıcı proteinlerdeki değişimlerden etkilenirler (Tablo 12.4). Bağlayıcı proteinlerden özellikle TBG'deki değişimler ağırlıklı olarak önemlidir. TBG arttığında serbest hormonlar azalacak, azaldığında artacaktır. Örneğin östrojen kullanımı TBG'yi arttıracığından serbest hormonlarda azalma, kortizol veya androjen TBG'yi azaltacağından serbest hormonlarda artış gözlenecektir. Ancak bu etki 2-4 hafta kadar devam eden bir süreçtir. Hipofiz ve hipotalamus kandaki serbest hormon seviyelerine göre tiroid fonksiyonunu kontrol ettiklerinden kandaki serbest hormon seviye değişimini algılayarak, tiroid fonksiyonunu uygun yönde etkileyerek, kandaki serbest hormon düzeyini normale çekeceklerdir.

12.1.4. Serbest T3

Serbest T3 söz konusu olduğunda T3 konusundaki yaklaşım sT3 için de geçerlidir. Daha önce de değinildiği şekilde her sT3 yüksekliği mutlaka tirotoksikoz değildir; sT3 yüksekliği sadece tirotoksikozda değil, bazı özel durumlarda ve hatta hipotiroidi de görülebilmektedir. Diğer taraftan her sT3 düşüklüğü de hipotiroidi değildir. Akut, şiddetli tiroid dışı hastalıklarda T3 de olduğu gibi sT3'te de düşme görülebilir (düşük T3 sendromu). Bu nedenle tiroid fonksiyonu algoritmalarında ilk, hatta ikinci basamakta çoğu kez sT3 yer almamaktadır (Şekil 1). Ancak hastanın klinik muayenesi net olarak hipertiroidi düşündürüyorsa ancak o zaman sT3 ilk basamak testlerinden biridir. Serbest T3; sT4 ve TSH ile birlikte yorumlandığında değer kazanır. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr gelişimi izlendiğinde; bir dönem önce sadece TSH baskılandığı, daha sonra bir dönem de baskılanmış TSH'ye ilaveten sT3 yükseldiği görülür; bu dönem sT4 normaldir. Son dönemde sT4 de yükselecektir. Graves hastalığının çok hafif formlarında T3 tirotoksikoz

görülebilir; bunlarda TSH baskılı, sT3 yüksek, sT4 normaldir. Ancak bu örnek; Graves hastalığının gelişiminde nadir olmakla birlikte antitiroid tedavisinde sıkça görülmektedir.

Serbest T3 ölçümü hipertiroidili veya hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozların ayırımında önemlidir. Hücre yıkımına bağlı tirotoksikozlarda sT4 rölaf olarak sT3'ten daha fazla kanda yükselir, hipertiroidilerde ise bunun tersi olur. Tirotoksikoz düşünülen bir bireyde (pg/ml/ng/dl) olarak (sT3/sT4) oranı 3'ün üzerinde ise hipertiroidili, 1,5 altında ise hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozlar akla gelir; üst değer için 2,5-3 arası sınır alandır. Ancak bu oransal yaklaşım T3/T4'teki 20 kesim değeri kadar çok bilinip kullanılan bir veri değildir. Ayrıca onun kadar da güvenilir değildir. Nedeni de sT4 ölçüm kitlerinde çok farklı üst sınır referans değerleridir. Hipertiroidi ve hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozlarda ayırıcı tanıda doğal olarak en güvenilir olanın iyot uptake (veya onun kadar güvenli olmasa da daha pratik olduğu için Tc-uptake) ve/veya tiroid sintigrafisi olduğunu akılda tutmak gerekir^{6,10-13}.

12.1.5. Serbest T4

TSH normal değilse sT4 ikinci basamak testidir (Şekil 12.1). Buna karşın anamnez ve fizik muayene ile tirotoksikoz düşünüldüğünde hemen tüm algoritmalar TSH+sT4 kombinasyonunu ilk basamak tanı için vermektedir. Kandaki sT3 kaynağının tiroid bezi yanı sıra karaciğer, böbrek başta olmak üzere perifer dokular olmasına karşın, sT4'ün kaynağı sadece tiroid bezidir. Bu nedenden tiroid bezi fonksiyonunun doğrudan belirteçidir.

Tiroid fırtınası için de belirleyicidir. Serbest T4 ne kadar çok yüksekse olgu o denli ağır hipertiroididir. Nitekim sT4'ün çok yüksek olduğu durumlarda tiroid fırtınası bağlamında daha dikkatli olmak gerekir. Bu durumu, doğal olarak; orta derecede yüksek sT4 olan bir Graves hastasında hiçbir zaman fırtına olmaz bağlamında da algılamamak gerekir. Gebelerde; annenin sT4 fraksiyonundan plasentada oluşan T3 fetüse geçer. Anne karnındaki sT3 normal koşullarda bebek için önemli değildir. Annede sT4 yeterliliğini doğrulamak, bebekte tiroid hormon yeterliliği bağlamında gebelikte önemlidir. Serbest T4'ün normal sınırlarda, hatta üst normale yakın sınırlarda olması, bebeğe yeterli tiroid hormonu geçtiğini gösterecektir. Bu nedenle tiroid sorunu olan gebelerde aylık takip sT4+TSH ölçümleriyle yapılır. TSH, tiroid yeterliliğinin hassas göstergesi olarak bu takipte yer alır.

Hafif derecede sT4 yükseklikleri tiroid hücre yıkımında da (tiroiditler) görülebilir. Burada ölçülen T4 gerçek T4 olması yanı sıra T4 benzeri iodothyroninlerdir. Bu metabolitler normalde de çok küçük ve önemsiz miktarda tiroidden genel dolaşıma sızarlar. Tiroiditlerde ise hücre yıkımı sonucu çok daha fazla miktarlarıyla genel dolaşıma katılırlar, hormonal etkileri yoktur veya önemsiz derecededir. Buna

Tablo 12.4. Serum TBG düzeyini etkileyen nedenler.

TBG'de artma yapan sebepler	
<i>Madde</i>	<i>Kullanım nedenleri</i>
Östrojenler ¹	Ovulatuvar supresanlar, antikanser ajanlar, hormon replasmanı
Eroin ve methadone ²⁰⁶	Opiatlar (bağımlılarda)
Clofibrate ²⁰⁷	Hipolipemik ajanlar
5-Fluorouracil ²⁰⁸	Antikanser ajanlar
Perphenazine ²⁰⁹	Sakinleştirici
TBG'de azalma yapan sebepler	
<i>Madde</i>	<i>Kullanım nedenleri</i>
Androjenler ve anabolik steroidler ¹	Virilizasyon, antikanser ve anabolik ajanlar
Glukokortikoidler ¹	Anti-inflamatuvar, immünsupresif ve antikanser ajanlar; intrakraniyal basıncı düşürür
L-Asparaginase ²¹⁰	Antileukemic agent
Nikotinek asit ^{210a, 210b}	Hypolipidemic agent
TBG ve TTR'ye T4 bağlanmasını etkileyen sebepler	
<i>Madde</i>	<i>Kullanım nedenleri</i>
Salisilatlar, 4 amino-salisilik asit ve salsalat ¹	Anti-inflamatuvar, analjezik, antipiretik, antitüberküloz ajanlar
Diphenylhydantoin ve analogları ¹	Antikonvülsif ve antiaritmik ajanlar
Furosemide ²¹¹	Diüretik
Sulfonylureas ¹	Hipoglisemik ajanlar
Heparin ¹	Antikoagülan
Dinitrophenol ¹	Oksidatif fosforilasyonu ayırıştırır
Serbest yağ asitleri ^{212,213}	----
o,p-DDD ²¹⁴	Antiadrenal ajan
Phenylbutazone ²¹⁵	Anti-inflamatuvar ajan
Halofenate ²¹⁶	Hipolipemik ajan
Fenclofenac ²¹⁷	Antiromatizmal ajanlar
Orphenadrine ²¹⁸	Spasmodik ajan
Monovalent anions (SCN C104) ¹	Antitiroid ajanlar
Tiroid hormon analogları, dextroisomer'ler dahil ²¹⁹	Kolesterol düşürücü ajanlar

karşın T4 veya sT4 ölçümünde immünoassay veya enzim assay yöntemlerine interfere olarak, yalancı sT4 veya T4 yükselmelerine veya düşmelerine neden olurlar. Klinik ve laboratuvar karmaşa yaratabilirler.

s-T3 için referans değerler 2–5 pg/ml (3,5–7,7 pmol/L); s-T4 için ise 0,7–1,8 ng/dl (9–23 pmol/L)'dir. Çeviri oranları s-T3 için pmol/L/pg/ml=1,7; s-T4 için pmol/L/ng/dl=12,8'dir⁹.

Serbest hormon değerleri birçok yöntemle ölçülmektedir. Bunların ölçüm kitleri arasında referans değerlerinde

oldukça büyük farklar bulunmaktadır. Hasta değerlendirirken, doğal olarak laboratuvarın raporunda verdiği kullanılan ölçüm kitine ilişkin laboratuvar referans değerleri esas alınmaktadır. Ancak bu ölçüm kitlerinin sensitivitesi, spesifitesi, doğruluk derecesi de farklı olabilmektedir⁹. Klinisyen bu nedenle, laboratuvardan gelen değerlerin doğruluğuyla ilgili yeterli güveni duymuyorsa, gelen sonuçların hastadan beklentisi ile örtüşüp örtüşmediğine dikkat etmelidir. Örtüşmüyorsa kesin değerlendirme için kendisinin güvendiği bir laboratuvarda testleri tekrarlatmalıdır. Ayrıca immünoassay yöntemine interfere olan

etkenlere dikkat edilmelidir. Biotin bu konuda önde gelenlerden birisidir. Son zamanlarda çeşitli vitamin-oligo-element kombinasyonlarında 5–10 mg günlük kullanım dozlarında bulunmaktadır. Biotin, TG'e bağlanarak sT4 ölçümünü saptırabilir ve yanlış yüksek sT4 ölçüm değerine neden olabilir. Bu nedenle sT4 ölçümünden en az iki gün önce biotin içeren ilaçların kesilmesi gerekmektedir^{6,11}.

12.1.6. Tiroide Yönelik Otoantikörler

Hashimoto, 1912 yılında kendi adıyla anılan, tiroide yoğun lenfosit infiltrasyonu ile karakterize hastalığı tarif etmişti. Ancak; bu hastalıktaki otoimmün özellik, 1956'da anti-Tg (anti-tiroglobulin) antikor pozitifliğinin saptanmasıyla ortaya çıktı. Bundan sonra dikkat ve araştırmalar tiroid otoantikörleri üzerine odaklandı. Böylelikle, 1964 yılında anti-M (anti-mikrosomal antikor) antikor-daha sonra anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz antikor) olarak isimlendirilecek-tiroid antikoru belirlendi. Daha sonra da TRAb (TSH reseptör antikor), kolloid-2 Ab, anti-megalin-Ab, anti-T3 Ab, anti-T4 Ab ve anti-NIS Ab (anti Na/I simporter antikoru) belirlendi. Ancak tiroid kliniğinde Hashimoto tanısı açısından özellikle anti-TPO; Graves hipertiroidisi ve Graves oftalmopatisi bağlamında da TRAb öncelikli önem kazanmıştır (Tablo 5 ve 6)^{14,15}.

Bu antikörlerin çoğu için rutin kullanıma sunulmuş ticari ölçüm kitleri bulunmaktadır. Anti-TPO, Anti-Tg için farklı metodlar kullanan ölçüm kitleri bulunmaktadır. Temelde IRMA veya ELISA tekniği kullanılmaktadır. Ancak bunlar arasında farklı uygulama yöntemleri kullanıldığından, sonuçlar arasında tam anlamıyla bir standardizasyon bulunmamaktadır¹⁴. Bu nedenle farklı kitlerle yapılan ölçümleri birbiriyle

mukayese etmek, daha iyiye gidiyor veya daha kötüleşiyor gibi yorum yapmak pek olası değildir. Esasen farklı ölçüm kitlerinde üst referans için 4,5 ile 115 gibi farklı eşik değerler verilmektedir. Referans değerlerindeki bu büyüklük, farklı kitlerle yapılan ölçümlerin karşılaştırılmayacağını da açıklamaktadır. Aynı ölçüm kitiyle farklı zamanlarda yapılan ölçümlerle otoimmün etkinin değişimi bağlamında bir yorum yapılabilir. Örneğin Graves hastasında TRAb titresi düşmüşse remisyon bağlamında olumlu bir veridir. Antikörlerin ölçümü sonrası değerlendirme: negatif, referans aralıkta pozitif, hafifçe yüksek veya çok yüksek gibi olmalıdır. Düşük titredeki pozitiflikler genel popülasyonda da oldukça yüksek oranda görülebilir; bu durumu hemen otoimmün tiroid hastalığı olarak yorumlamamak gerekir. Ancak bu şekildeki düşük titreler, anamnez, fizik muayene ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte otoimmün bir tiroid hastalığını düşündürmekteyse, otoimmün tiroid hastalığı lehine bir laboratuvar bulgusu olarak kabul edilebilir. Belirgin yüksek titreler ise doğal olarak doğrudan otoimmün tiroid hastalığını düşündüreceklerdir. Bu konuda önemli bir nokta da, anamnez, fizik muayene ve diğer laboratuvar bulguları otoimmün tiroid hastalığını kuvvetle düşündürüyorsa; bu antikörlerin negatif bulunması da hastalığı dışlamayacaktır.

Anti-TPO ve Anti-Tg titresindeki değişkenlikler subakut tiroiditlerde (örneğin sessiz tiroidit) daha belirgin ve nettir; yoruma daha müsaittir. Yükselir (koşul değil); aylar veya 1–2 yıl içinde tekrar titreleri anlamlı düzeyde düşer veya negatifleşebilir. Önce yüksek olan antikor titresinin zaman içinde düşmesi şifa göstergesi olarak kabul edilmektedir. Buna karşın Hashimoto hastalığında pozitif titrelerin negatifleşmeleri pek olası değildir. Değişkenlik bu hastalıkta, dar alanda olur ve çok anlamlı değildir. Hashitoksikozis veya süratle gelişen orta-ağır hipotiroidilerde anti-TPO antikor titresinin daha da yükseldiği (koşul değil) görülebilir¹⁵.

Primer aşikar hipotiroidi ve aşikar tirotoksikozlarda (toksik adenom hariç) anti-TPO ve anti-Tg istemek algoritmik olarak genel bir yaklaşımdır. Ancak bunların ölçümünde önemli bir gereksinim de subklinik hipotiroidiler veya subklinik tirotoksikozlardır. Subklinik hipotiroidi veya subklinik tirotoksikoz saptanması, anti-TPO ve anti-Tg ölçüm istemi için önemli bir nedendir. Bu gibi subklinik olgularda oldukça büyük oranda bu antikor pozitifliği görülecektir (%17,5–55) ve de altta yatan nedenin otoimmün tiroid patolojisi olduğu belirlenecektir¹⁴.

Tablo 12.5. Tiroide ilişkin antikörler.

Antikörler	
Anti-Tg	Anti tiroglobulin ab
Anti-TPO	Anti mikrozomal Ab veya anti-TPO ab
TRAb	TSR reseptör ab
TRSAb	TSH reseptör stimüle edici ab
TRBAb	TSH reseptör bloke edici ab
Anti-CA2	Kolloid antijen 2 ye karşı ab
Anti-megalin Ab	Megalin e karşı ab
Anti-T3 Ab	T3 karşı ab
Anti-T4 Ab	T4 karşı ab
Anti-NIS Ab	NIS'e karşı ab

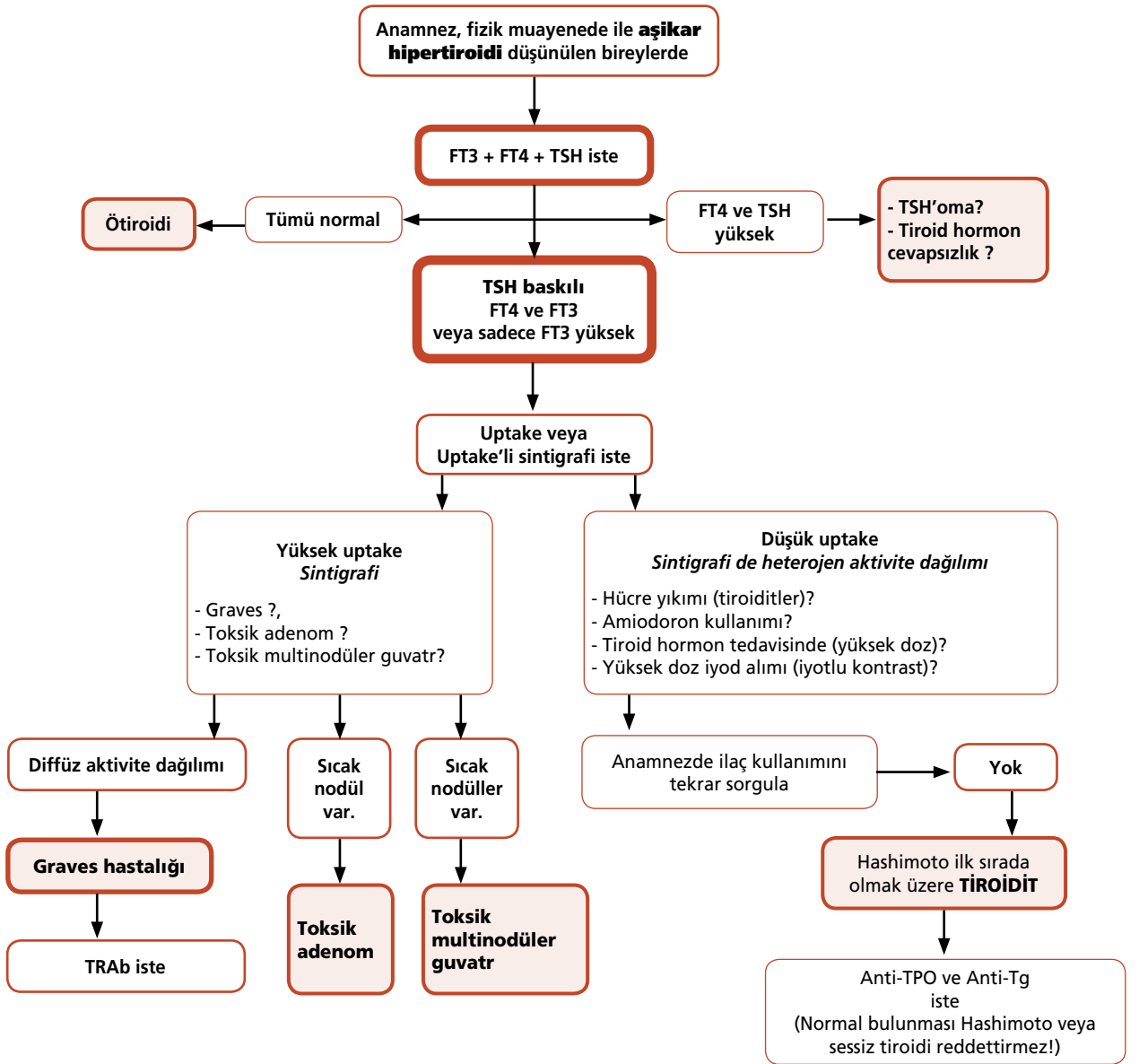
Tablo 12.6. Tiroide karşı oluşan antikörler ve tiroid hastalıklarında görülme sıklığı.

Antikor	Genel nüfus	Graves	Hipotiroid Otoimmün tiroidler	İmmunopatolojik Rolü
Anti-Tg	%3	%12-30	%35*60	Bilinmiyor
Anti-TPO	%10-15	%45-80	%80-99	Kompleman bağlama, sitotoksisite
Anti-TSH resep.	%1-2	%70-100	%6-60	TSH reseptörünü uyarmak veya bloke etmek
Anti-NIS	%0	%20	%25	İnvitro iyod uptake i %50-70 olumsuz etkiler

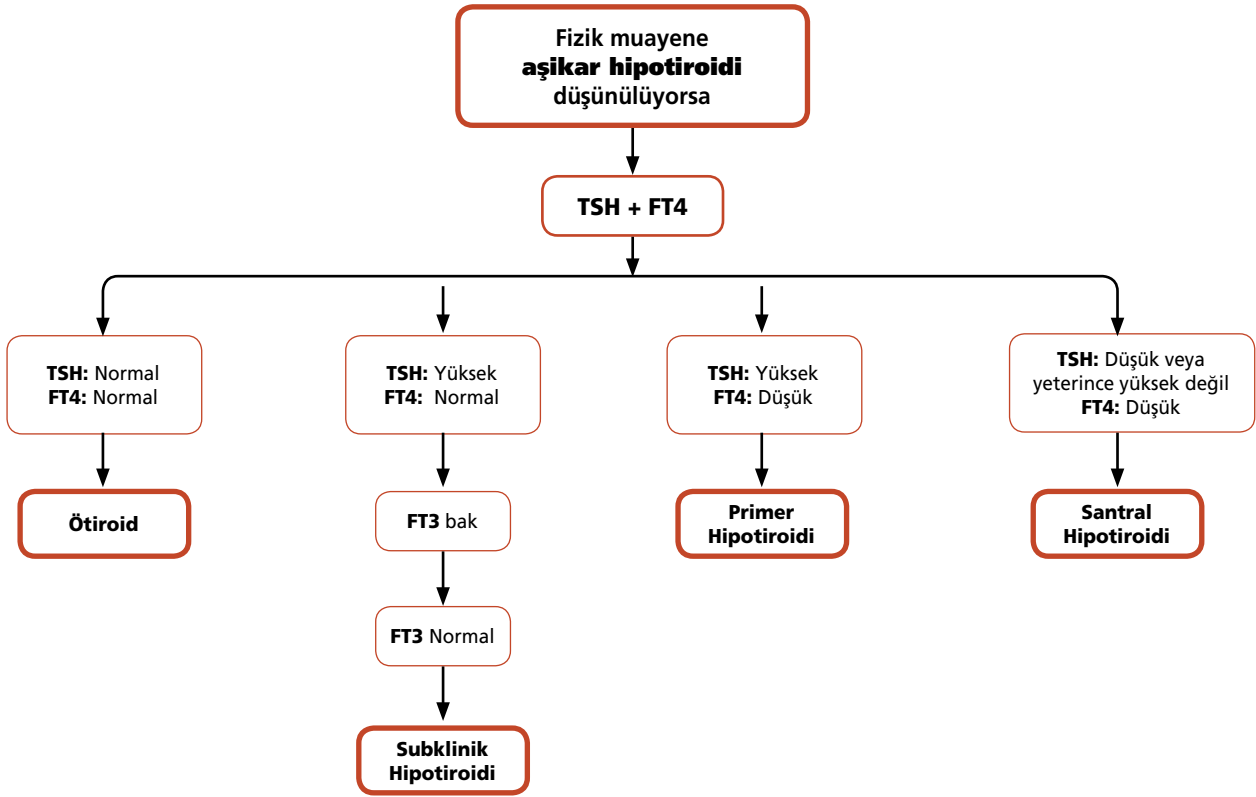
TSH reseptörlerine karşı oluşan antikorlar, TRAb (TSH reseptör antikorları)'lardır. Temelde iki gruptur. TSH reseptör stimüle edici antikor (TRSAb), Graves hastalığı ve/veya Graves oftalmopati nedenidir veya TSH reseptör bloke edici antikor (TRBAb), otoimmün primer hipotiroidi nedenidir. Bioassay, reseptör assay, immünoassay gibi farklı metodoloji esas alan ölçüm yöntemleri söz konusudur. Doğal olarak, farklı yöntemlerle çalışılmış kitlerin sonucu birbirleriyle karşılaştırılmaz. Antikor negatifliği hastalığı ret ettirmez. Buna karşın önce yüksekken, aynı ölçüm yöntemiyle ölçümlerin tekrarında antikor titrelerinin düşmesi ise hastalığın iyileştiği yönünde önemli bir kanıttır¹⁴.

12.1.7. Anti-TPO

Tiroid peroksidaz enzimi (TPO) tiroid sitoplazmasında ve özellikle tirostitin apikal (lümene bakan) membranında lokalize olmaktadır. Anti-TPO bu nedenle bu lokalizasyondaki TPO'lara bağlanır; bağlanma TPO'nun C terminaline yakın bölümündedir. Anti-TPO, IgG sınıftadır. Kompleman bağlayabilmektedir. Kompleman bağlı anti-TPO'nun, tirostitte TPO'ya bağlanması sonucu o tirostit apoptoza uğramaktadır. Ancak kandaki anti-TPO titresi ile tirostit sitotoksitesi arasında tam bir paralellik bulmak da olası değildir.



Şekil 12.5. Fizik muayenede aşikar hipertiroidi saptanmış ise yol gösterici algoritma.



Şekil 12.6. Fizik muayenede aşikar hipotiroidi saptanmış ise yol gösterici algoritma.

12.1.8. Anti-Tg

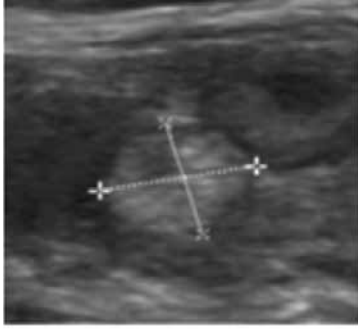
Sitotoksik etkisi anti-TPO gibi değildir. Bu bağlamda hücre yıkımı ağırlığı yoktur. Sadece otoimmün bir gösterge olarak değerlendirilir. Nitekim anti-TPO yüksekliğine, anti-Tg yüksekliği de genelde eşlik eder (koşul değil). Herhangi bir akut tiroid hücre hasarı olduğunda bunu takip eden dönemde de anti-Tg yükselebilir. Örneğin De Quervain hastalığı veya radyasyon tiroiditini takiben geçici yükselme nadir değildir. Anti-Tg yüksekliği, kanda *tiroglobulin* (Tg) ölçümünü saptırabilir. Genelde yalnızca düşük Tg sonucuna neden olabilir. Bu, differansiyel tiroid kanserinde önemli bir noktadır. Bu nedenle bu kanserlerin takibinde Tg yanı sıra anti-Tg de ölçülür. Yorum buna göre yapılır.

Hipotiroidi ve hipertiroidi kliniğinde izlenecek algoritmalar Şekil 12.5 ve 6'da gösterilmiştir.

12.1.9. Tiroglobulin

Tiroglobulin (Tg), çoğunlukla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunan bir glikoproteindir. Tiroid hormon sentezi tiroglobulin içinde gerçekleşir. T4 ve T3'ün serbestleşmesi için, tiroglubulin, tiroid folliküler hücreler içine alınır. Tiroglobulinin parçalanması ile T4 ve T3 salgılanmış olur. Yaklaşık olarak günlük 100 mcg tiroglubulin tiroid

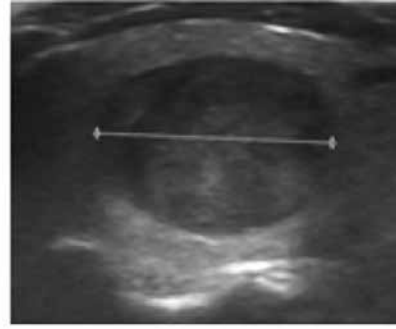
bezinden salgılanır. Ancak günlük 25 mg kadar tiroglubulin parçalanarak günlük T4 gereksinimi sağlanmış olur. Serumda Tg konsantrasyonu <1–25 ng/ml arasında değişir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksek olur. Gebeliğin son trimesteri ve neonatal dönemde normale göre 2–3 kat kadar artış olabilir. Artmış Tg düzeyleri tiroid bezinin stimülasyonuna veya hasarına bağlı artmış sekretuar aktiviteyi yansıtır. Normalin altındaki Tg düzeyleri azalmış tiroid dokusunu veya baskılanmış aktiviteyi yansıtır. Serum Tg düzeyini değerlendirirken, normal fizyolojik koşullarda da yüksek olabileceğini veya ilaçlar tarafından düzeyinin etkilenebileceğini unutmamak gerekir. İyot kullanımı ve antitiroid ilaçlar Tg seviyesini artırır. Tiroid bezinin TSH tarafından uyarılması yine Tg değerini artırır. Tiroid bezine travma, biyopsi, cerrahi kısa süreli bir artışa neden olur. Destruktif tiroiditte de bir süre Tg değerinde artış görülür. Tiroid bezinin total ablasyonu sonrası Tg serumda ölçülemeyecek düzeylerde olur. Aynı şekilde süpresyon dozunda tiroid hormonu kullanımı halinde de Tg düzeyi ölçülemeyecek düzeydedir. Dolayısıyla; Tg düzeyinin klinik pratikte kullanımı differansiyel tiroid kanserinin takibinde ve faktisiyöz tirotoksikozun ayırıcı tanısında yer bulur. Differansiyel tiroid kanserinin takibinde tiroid kanser metastaz yönetimi için seri Tg ölçüm ile takip klinisyen için çok yararlı olmaktadır. Nodüler tiroid hastalığında, tiroid kanseri tespitinde Tg ölçümünün yeri yoktur. Differansiyel



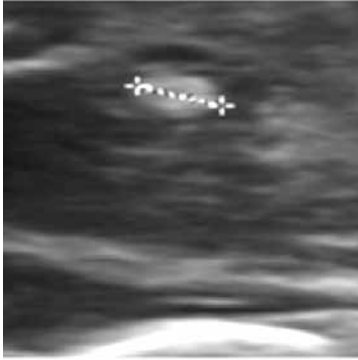
Hiperekoik nodül



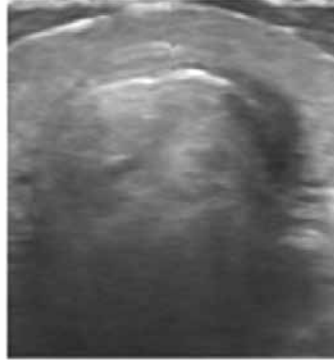
İzoekoik nodül



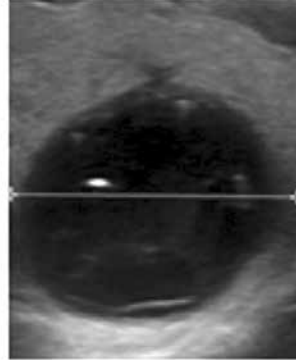
Hipoekoik nodül



Hiperekoik nodül



İzoekoik nodül



Anekoik nodül (kist)



Mixt nodül
solid alanlar izoekoik
(izomixt)
Kistik alanlar kabaca %60!

Şekil 12.7. Tiroid ultrason nodül özellikleri.

tiroid kanseri olan nodüler bir hastalıkta Tg normal çıkabileceği gibi, benign nodüler hastalıkta da yüksek olabilir.

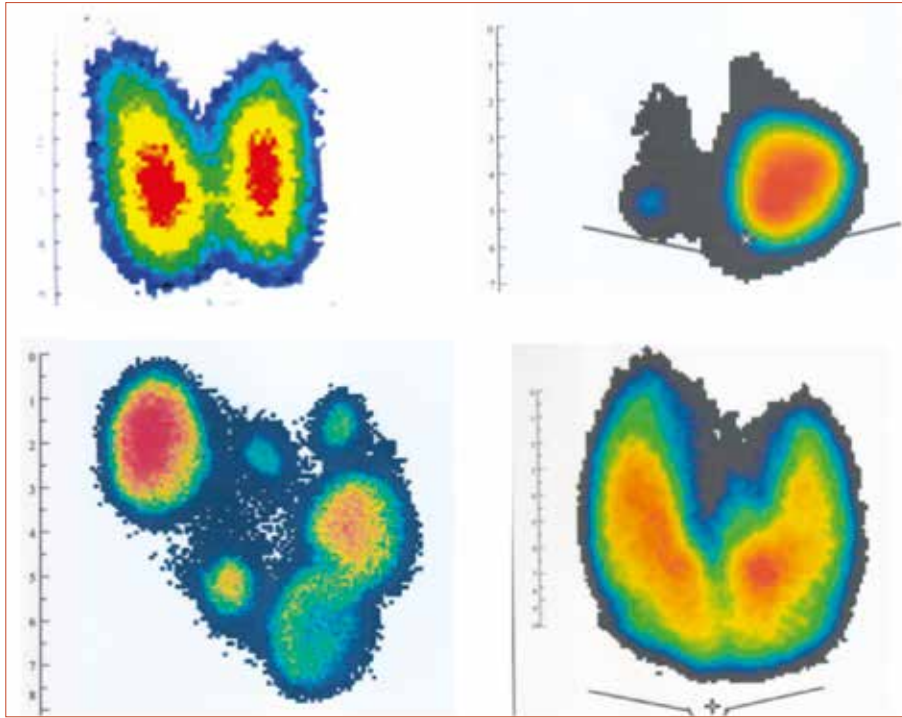
Anti-Tg antikor varlığı tiroid kanserli hastaların Tg takibinde yorumu güçleştirebilir. Yalancı yükseklik veya düşüklüğe neden olabileceği için Tg takiplerinin Anti-Tg ölçümü ile birlikte yapılması önerilmektedir¹⁶.

12.2. ULTRASONOGRAFİ

Tiroid patolojisi klinik olarak şüphe ediliyorsa ultrasonografi (US) tetkiki istenilmelidir. Fizik muayenede

tiroid nodülü saptanamaması "nodül yoktur"garantisi vermemektedir. Tiroidin arka bölümünde fizik muayenede saptanamayan büyükçe bir nodülün US'de saptanması çok nadir bir durum değildir. Herhangi bir nedenle yapılan US tetkikinde insidental tiroid nodülünün sonradan kanser olduğu da tiroid kliniğinde yer alan gerçeklerdendir. Ancak US, özenli ve yeterli zaman ayrılarak yapılmalı, ayrıntılı olarak raporlanmalıdır. Örneğin; "sağ lobda en büyüğü 2,5 cm çok sayıda nodül bulunmaktadır" gibi bir US raporunu kabul etmek olası değildir. Bu nedenlerle de son yıllarda "**tiroid ultrasonoloğu**" gibi bir yaklaşım söz konusudur.

İyi bir tiroid US raporunda bulunması gereken özellikler (Şekil 12.7)¹⁵:



Şekil 12.8. Üst sol: normal tiroid bezini gösteren sintigrafi örneği. Üst sağ: Toksik adenom sintigrafi örneği. Alt sol: Toksik multinodüler guatr sintigrafi örneği. Alt sağ: Graves hastasında hem normalden büyük hem de yüksek uptake'li sintigrafi örneği.

Tablo 12.7. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik değerlendirmesinde Bethesda Klasifikasyonu.

Kategori	Hesaplanan veya öngörülen malignite riski (%)	Cerrahi olarak belirlenen malignite (%)
Nondiagnostik veya yetersiz materyal	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
AUS (önemi belirlenemeyen atipi) FLUS önemi belirlenemeyen foliküler lezyon)	5-15	14(6-48)
Foliküler neoplazm veya folliküler neoplazi şüphesi)	15-30	25 (14-34)
Malignite şüphesi	60-75	70 (53-97)
Malignite	97-99	99 (94-100)

- 1- Tiroid lob boyutları; her üç eksen de içecek şekilde (AxBxC cm olarak) verilmelidir.
- 2- Genel tiroid ekojenitesi ve ekojenite dağılımı belirtilmelidir.
- 3- Doppler uygulanmışsa, genel tiroid kanlanması belirtilmelidir.
- 4- Nodül veya nodüller varsa: Nodüllerin tek tek yerlerinin tarifi, Üç boyut olarak büyüklükleri, Ekojeniteleri (hipo-ekoik, izoekoik, hiperekoik, anekoik, heterojen, mixt), Kanser risk ağırlığına ilişkin bilgi (kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon, çap özellikleri!), Doppler yapılmışsa kanlanma özellikleri, her nodül için ayrıntılı olarak belirtilmelidir.
- 5- US uzmanı görüşüyle ve en son kılavuzlar bilgisi dahilinde İİAB gerekip gerekmediği, raporda belirtilmelidir.

Nodülde kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon varlığı ve ön-arka çapın diğer boyutlardan fazla olması, nodülün tiroid kapsülü dışına invaze olması, kanser bağlamında risk taşıyan özelliklerdir ve ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) endikasyonu söz konusudur¹⁵.

American Thyroid Association (ATA) kılavuzuna göre değerlendirmede; nodüllerde US verilerine göre kanser risk ağırlığı: kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon ve ön-arka çapın diğer boyutlardan fazla olması durumunda %70-90; sadece solid-hipoekoik özellikte ise %10-20; izoekoik veya hiperekoik nodüllerde %5-10; spongioform eko yapısı olan nodüllerde <3 olarak verilmektedir¹⁵.

ATA kılavuzu, risk ağırlıklı nodüller veya solid-hipoekoik nodüllerde çap≥1 cm; izoekoik veya hiperekoik nodüllerde çap≥1,5 cm; spongiyöz (süngerimsi) nodüllerde ise ≥2 cm'den itibaren İİAB önermektedir.

12.2.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğneli bir enjektörle US rehberliğinde nodüle girilerek aspirasyon yapılır. Aspirasyon materyali sitolog tarafından değerlendirilir. Deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında başarı oranı yüksektir. Değerlendirme, ağırlıklı olarak kanser olasılık yüzdesini verir (Tablo 12.7).

Sitolojik değerlendirme, ATA kılavuzunda ön görüldüğü şekilde **Bethesda klasifikasyonu** esasında rapor edilir. Bethesda tiroid sitolojik klasifikasyonunda; İİAB değerlendirmesinde 6 kategori belirlenmiştir (Tablo 12.7) (15).

12.2.2. I-131 Uptake

Hipertiroidi tanısında önemlidir. On μCi I-131 oral olarak verilir. 24 saat sonra tiroide tutulma oranı hesaplanır. Yüksek değer; hipertiroidi, özellikle Graves hastalığı tanısında değerlidir.

Ancak I-131 her laboratuvarında bulunamadığından, hemen her nükleer tıp laboratuvarında bulunabilen, Tc-99 m ile de *uptake* bakılabilir. 1–5 mCi kadar Teknesyum'un (Tc) damardan enjeksiyonunu takiben 30 dakika sonra tiroide tutulma ölçülür. Tc-99'un I-131'den farkı, sadece *uptake* safhasını göstermesi, organifikasyon safhasını gösterememesidir; ancak pratikte bu da çok önemli değildir.

12.2.3. Tc-99 m Tiroid Sintigrafisi ve Sintigrafik Uptake

Graves tanısında, toksik nodül veya nodüllerin gösterilmesinde ilk kademe tetkiklerdendir. Sintigrafide tetkikin yapıldığı gamma-kamera ile aynı zamanda sintigrafik *uptake* de belirlenebilir (Şekil 12.8).

KAYNAKLAR

1. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, et al, Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 15(3):279–285, 2005.
2. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):496–502, 2010.
3. Ross DS. Serum thyroid stimulating hormone measurement for assesment of thyroid function disease. *Endocrinol Metab Clinics North America* 30(2):245–264, 2001.
4. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13(1):3–126, 2003.
5. Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when, and what to measure. *Thyroid* 19(1):1–3, 2009.
6. Kabalak T, Tiroid El Kitabı 1. Basım. (Eds. Kabalak T). İzmir/Türkiye, Güven Bilimsel, 2009;25–41.
7. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, et al, A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(5):696–701, 2010.
8. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med* 28(2):180–186, 2013.
9. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(2):265–289, 2001.
10. David SC, Francis SC. Tiroid Bezi. Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji. (Eds. Metin Arslan) 2009;209.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
12. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(2):291–313, 2001.
13. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(2):315–337, 2001.
14. Marocci C, Marine M 2005. Thyroid directed antibodies. *Werener & Ingbar's The Thyroid*. S:360.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al, 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26(1):1–133, 2016.
16. J. Larry Jameson, Leslie J De Groot, *Endocrinology:Adult and Pediatric*. Seventh edition. Elsevier yayınevi, 2015.

Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA¹, Prof. Dr. Erman ÇAKAL², Uz. Dr. Z. Abidin SAYINER³¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep²S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep**13.1 TANIMLAMA**

Tiroid bezinin her ne nedenden olursa olsun büyümesine guvatr denilir. Tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu, enfeksiyon ve malignite dışındaki nedenlerle tiroid bezinin büyümesine ise ötiroid guvatr denilir. Bez diffüz olarak büyümüş ise ötiroid diffüz guvatr, bez içerisinde nodüller oluşup büyümüş ise ötiroid nodüler guvatr ve tiroid bezi hem diffüz hem de içerisinde nodüller oluşmuş ise ötiroid diffüz nodüler guvatr adını alır. Ötiroid guvatra aynı zamanda non-toksik guvatr da denilir. Tablo 13.1'de ötiroid guvatrın nedenleri yer almaktadır.

Endemik guvatr ise, epidemiyolojik açıdan, tiroid bezi büyümesinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmasıdır. Özellikle de oran vermek gerekirse; bir bölgede guvatr prevalansı %10'u geçerse veya okul çağı (6–12 yaş) çocuklarda %5'den fazla guvatr saptanıyorsa endemik guvatrdan bahsedilir. Tiroid fonksiyonu bakımından genellikle ötroid olmakla birlikte bazen hipotiroidi de olabilir. Nadiren nodüllerin bir veya birkaçının otonomi kazanmasıyla hipertiroidi görülebilir.

Tablo 13.1 Ötiroid guvatr sebepleri

1. Diffüz (kronik)
 - 1.1. Sporadik
 - 1.2. Endemik (iyot eksikliği)
2. Nodüler (kronik)(sporadik-endemik)
 - 2.1. Uninodüler
 - 2.2. Multinodüler
3. Diffüz (geçici)
 - 3.1. Menarş, gebelik, menapoz (iyot eksikliği bölgelerinde)
 - 3.2. İyatrojenik (antitiroid maddeler), iyodür (eksikliği, fazlalığı), çevresel ve diyetel faktörler (guvatrojen maddeler)

13.2 EPİDEMİYOLOJİ

Halen dünyada 200 milyon kadar guvatr hastası topluluğu vardır. Guvatr, sadece boyun estetiği ile ilgili bir sorun olmayıp, hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid kanseri, tirodit gibi bağlantılı sorunların da sıklığını arttıran bir halk sağlığı konusudur. İyot eksikliği ve endemik guvatr sorunu yaşayan kişilerin %75'inden fazlasının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı hesaplanmıştır. Endemik guvatrın çevresel ve kalıtımla ilgili belirleyicileri vardır. Çevresel faktörlerin başta geleni iyot eksikliğidir. Bundan sonra da guvatrojenler gelir. Guvatrojenlerin başında kara lahana da bulunan goitrin maddesi gelir. Fakat bu faktör katkı yapan faktörlerden biridir, tek bir faktörün suçlu olması mümkün olmayıp çoklu nedenler önemlidir.

Su kaynaklarında ve toprağında iyot eksikliği bulunan coğrafi bölgelerde guvatr sıklığının arttığı gözlemlenmektedir. Dünyada geniş coğrafi alanlarda günlük iyot alınımı gereksinimin altında olup bireylerde iyot eksikliği saptanmıştır. Bu alanlar daha çok dağlık bölgelerdir. İyot açısından en fakir topraklar, guaterner buzullar altında en uzun süre kalan ve buzullar erirken iyodun derin yer tabakasına çekildiği alanlardır. Günümüzde dünyadaki en ciddi guvatr endemileri Himalayalar ve And dağlarında görülmektedir. Dünyada yaklaşık 3 milyar insan iyot eksikliği bölgesinde yaşamaktadır. Bugün için iyot alımına katkı yapılan bölgelerde, guatr sıklığı azalma göstermektedir.

Ülkemizde guvatr yönünden endemik bir bölgede yer almaktadır. Ülkemizdeki guvatr prevalansı ile ilgili çalışmalar 1948 yıllarından itibaren yapılmaktadır. Farklı zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda prevalansın illere göre farklılıklar göstermekle beraber ortalama %32 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 2000 yılından itibaren yasal düzenlemelerle beraber başlayan tuzların iyotlanmasıyla guvatr prevalansında azalma saptanmıştır.

13.3. NEDENLERİ

Ötiroid diffüz guvatrın nedenleri arasında diyetle alınan guatrojen maddeler, bazı mikroorganizmalar veya iyot dışı bazı eser elementler yer alsa da en önemli unsur iyot eksikliğidir. Tiroid bezinin hormon sentezi için iyot olmazsa olmazdır. Tiroid bezinde iyot eksikliği adaptasyonunda önemli husus, bezin iyot tuzağının artmasıdır. Böylece eksojen iyot daha yüksek oranda bezde tutulabileceği gibi, tiroid hormon degradasyonu ile ortaya çıkan endojen iyot da daha verimli olarak kullanılır. Bu hem TSH bağımlı iyot pompası stimülasyonu, hem de TSH bağımsız membran alımının artması ile oluşur. Yeterli bir adaptasyon da idrarla atılan iyotun eksojen alım seviyelerine düşmesi, tiroid bezinde günde 100 microgram kadar iyot toplanarak hormon sentezi sağlanabilmesi mekanizmasıdır. Bu adaptasyon mekanizmalarının etkisi ile günlük iyot alımı 50 microgram altına inmedikçe tiroidin iyot içeriği 10–20 mg gibi normal sınırlarda kalır. Fakat bu kritik limitin altında bezin iyot içeriği normal tutulamaz ve bu durumda özellikle TSH'nin etkisiyle guvatr oluşur. Ancak benzer düşük iyot alımına rağmen guvatr prevalansı yöreden yöreye oldukça değişkendir bu da guvatrın oluşum nedenleri arasında başka faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle endemik guvatrda, başlıca intratiroidal adaptasyon mekanizmaları şunlardır:

1. Eksojen iyot ile dengede olmayan geniş bir intratiroidal iyot havuzu vardır
2. Kolloid içindeki tiroglobulinde iyodinizasyon azalmıştır
3. İyodotironinler dengesiz sentezlenirler
4. Morfolojik, fonksiyonel ve kimyasal heterojenite nedeni ile sadece az bir miktarda iyot efektif olarak hormon sentezinde kullanılabilen ve bezden sekrete edilen yeni hormon sentezine girmektedir.

Endemik guvatr yukarıda bahsedilen adaptasyon mekanizmalarının bir neticesidir.

Endemik guvatrın nedenleri arasında yer alan diğer bir faktör besinlerle alınan guatrojenlerdir. Doğal guatrojenler ilk olarak Brassica (turpgiller) grubu bitkilerdeki tioglikozidlerde gösterilmiştir. Bunlar emildikten sonra tiyosiyanat ve izotiyosiyanata dönüşürler. Bu maddeler iyota benzer yapıları nedeniyle yarışmaya girerek tiroid bezi tarafından tutulmakta ve bu şekilde guatrojenik etkileri

ortaya çıkmaktadır. Doğal guatrojenlerden diğer önemli bir grup siyanoglikozidlerdir. Bu grupta tatlı patates, akdarı, manyak otu gibi bitkiler yer almaktadır. Bu glikozidler de emildikten sonra kuvvetli bir guatrojen olan tiyosiyanata dönüşerek siyanad salarlar.

Su kaynaklarının gram negatif bakteriler ile resorbinol, folat esterleri ve disülfidler gibi kimyasal maddeler ile kontaminasyonu guvatr endemisinden sorumlu tutulmuştur.

Ancak çoğunlukla guvatr prevalansını belirleyen majör çevresel faktör bölgenin iyot durumudur. Sudaki ve gıdalardaki guatrojenlerin etkileri de gösterilmiştir. Populasyonda da bazı gruplarda guvatr prevalansı anlamlı olarak yüksektir. Kadın cinsiyette neden tam olarak ortaya konamasa da guvatr daha fazla görülmektedir. Yine tütün tüketimi ile guvatr prevalansı arasında ciddi bir birliktelik gösterilmiştir. Bu ilişki iyot eksikliği bölgelerinde çok daha belirgin hale gelmektedir. Tütün dumanındaki tiyosiyanatın iyot ile yarışması bir çalışmada incelenmiş ve alkolün koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu negatif birlikteliğin hangi mekanizma ile olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Gebelik özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde guatrojenik bir faktördür. Gebelikte iyot ihtiyacının artması buradaki temel neden olduğu düşünülmektedir.

13.4. KLİNİK VE LABORATUVAR

Nontoksik guvatr da denilen ötiroid guvatrlı hastalar genellikle asemptomatikdir. Kendileri tiroid bezi büyüklüklerini fark ederek hekime gelirler ya da rutin fizik muayene sırasında guvatrları ve nodüler guvatrları saptanır. Palpasyona göre guvatr büyüklüğünün derecesi için bugün en sık kullanılan evrendirme; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Pan American Health Organization (PAHO)'nın evrendirmesidir (Tablo 13.2).

Endemik guvatra tanı koymak için genellikle palpasyon ve fizik muayene yeterlidir. Ancak tanıyı kesinleştirmek ve ayırıcı tanıyı yapmak için TSH ölçümü ve tiroid otoantikörlerinin ölçümü gereklidir. Palpasyonda nodül veya nodülün şüphesi varsa ve/veya nodülün veya diffüz kısmın büyüklüklerini objektif olarak saptayabilmek ve tedavi takibi yapabilmek için tiroid ultrasonografisi gerekir.

Tablo 13.2. Palpasyona göre guvatr sınıflandırılması.

PAHO	WHO
Grade 0: Palpabl veya gözüklen guvatr yok	Grade 0: Palpabl veya gözüklen guvatr yok
Grade 1a: Sadece palpe edilebilen tam ekstansiyonda bile görülemeyen guvatr	Grade 1: Boyun normal pozisyonda iken palpe edilebilen ancak görülemeyen guvatr(nodüllü veya nodülsüz)
Grade 1b: Hem palpe edilebilen hem de boyun ekstansiyonda iken görülebilen guvatr	Grade 2: Boyun normal pozisyonda iken görülebilen ve palpe edilebilen guvatr
Grade 2: Boyun normal pozisyonda iken görülebilen guvatr	
Grade 3: Uzaktan izlenebilen çok büyük guvatr	

Saptanan nodüllerin sitolojik yapıları mutlak tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmeli ve tiroid kanseri ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda yine diffüz guvatrla kendini gösteren otoimmün tiroid hastalıkları ve psödoguvatrla aklı gelmelidir. Tiroid otoantikörlerinin yüksekliği veya subklinik hipotiroidizm veya hipertiroidizm saptanması otoimmün tiroid hastalıkları lehine bulgulardır. Psödoguvatrla tiroid bezinin normal olarak bulunduğu yerleşimden biraz daha yukarıda ve orta hatta yerleşmesi ve aslında hacim olarak normal olduğu halde, özellikle ince boyunlu hanımlarda, inspeksiyon ve palpasyonda guvatrl varlığı izlenimini vermesidir. Ultrasonografik volüm normaldir ve tedavi gerektirmez.

13.5. KOMPLİKASYONLAR

Özellikle yıllarca takipsiz kalan guvatrl olgularında zamanla tiroid bezi iyice büyüüp trakea, özefagus, komşu damar ve sinirlere bası yapabilir. Basiya bağlı hastalarda stridor, dispne, disfaji, disfoni, yüz ve boyunda siyanoz görülebilir. Özellikle substernal gelişim gösteren guvatrlarda bu bulgular daha ön plandadır. Nodüler guvatrlarda klasik olarak sıcak nodüllerin %0,23'ü, soğuk nodüllerin %5-15'i ve tüm nodüllerin %4-5'i malign özellik gösterir.

13.6. TEDAVİ VE İZLEM

Ötiroid diffüz guvatrl ve ötiroid diffüz nodüler guvatrl hastalarında tedavi, hastanın yaşı, tiroid bezinin büyüklüğü etraf oluşumlara yaptığı bası ve en önemlisi, varsa nodüllerin sitolojik sonuçlarına göre belirlenir. Ötiroid diffüz guvatrl endemik bir hastalık olup önemli bir halk sağlığı problemi olduğundan tedavisinden ziyade bu hastalıktan korunma önlemleri daha önemlidir. En önemli korunma metodu da toplumun beslenme içeriğindeki iyot içeriğinin artırılmasıdır. Özellikle ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde olayın daha ciddi bir şekilde ele alınması ve iyot ihtiyacının arttığı gebelik gibi, çocukluk çağı gibi dönemlerde iyot ihtiyacının mutlaka karşılanması gerekir.

Ötiroid diffüz guvatrlın tedavisinde tiroid bezinin büyüklüğü yani guvatrl derecesi oldukça önemlidir. Tanı konduktan sonra evre 1A, 1B ve 2 olgularının bir çoğu ya sadece takip edilir yada tıbbi tedavi uygulanır. Tedavi hastanın klinik ve malignite olasılığı değerlendirilmesine göre gözlem, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi arasından seçilir. Tiroid hormon supresyon tedavisinin ÖMNG'daki yeri sınırlıdır. Uzun süreli subklinik tirotoksikozun neden olabileceği durumlardan dolayı kullanım giderek azalmaktadır. Tiroid hormon supresyon tedavide amaç tiroid hormon preparatları ile iyatrojenik tirotoksikoz oluşturmadan, TSH düzeylerini baskılamadır. TSH'nin bez üzerindeki trofik etkisi kaldırılarak bez boyutu bir miktar küçültülebilmektedir. Gerekli doz

sabah tek doz şeklinde ve aç olarak 0,5-1,7 microgram/kg/gün'dür. Tedaviye bir iki yıl, özellikle de endemik bölgelerde daha da uzun süre devam edilebilir. Levotroksin (LT4) supresyon tedavisi denilen bu tedavi ile genellikle %20-40 kadar hacim küçülmesi saptanabilir. LT4 supresyon tedavisi, çocuklukta ve genç-orta yaş grupta daha başarılı ve etkili olmaktadır. Özellikle; post menopozal kadınlarda, anksiyete problemi olanlarda, zayıflarda, aterosklerotik kalp hastalığı şüphesi dahi olanlarda, aritmisi olanlarda, osteoporozu olan hastalarda LT4 supresyon tedavisi kesinlikle kullanılmamalıdır.

Her tedavi protokolünün avantaj ve dezavantajları mevcuttur. LT4 supresyon tedavisi düşük maliyeti avantaj iken nodül küçülmesine sağladığı katkının net olmaması ve dokularda subklinik tirotoksikozun neden olabileceği yan etkilerin varlığı dezavantajlarıdır. Cerrahi tedavinin hastada hızlı bir rahatlama sağlaması ve histopatolojik tanı olasılığı sunması avantaj iken yüksek maliyeti ve cerrahi komplikasyon riskleri dezavantajları olarak görülmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi ise düşük maliyetli olması, tekrarlanabilir olması, guvatrla %50'ye varan küçülme sağlayabilmesi avantajları iken fertilité dönemindeki hastalar açısından taşıdığı riskler, post RAI tiroidit riski taşıması ve iyileşmenin yavaş olması RAI tedavisinin dezavantajlarıdır.

Çevre dokulara bası yapan, genç-orta yaşlarda Evre 2-3 boyutlara ulaşmış, hastanın kendisinin görüntü olarak rahatsız olduğu, ötiroid diffüz guvatrl ve ötiroid diffüz nodüler guvatrlılarda cerrahi tedavi gerekebilir. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda seçilecek cerrahi tedavi total ya da totale yakın tiroidektomidir. Ötiroid diffüz nodüler guvatrlılarda tedavi yaklaşımları çok farklı değildir. Bu hastalarda öncelikle nodül veya nodüllerin malign benign ayırımının yapılması gerekir. Nodülün malign benign ayırımı için altın standart tiroid ince iğne aspirasyon (TİİAB)'dur. Biyopsi sonucu malignite veya şüpheli gelirse seçilecek tedavi cerrahidir. Böyle bir durumda seçilecek tedavi bilateral total tiroidektomidir. Bu tedaviye daha sonra özellikle yüksek riskli, diferansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot (RAI) ablasyon tedavisi de eklenmelidir.

ÖDNG'de oluşan ve 2-3 cm'den büyük nodüller genellikle uygulanan LT4 supresyon tedavisinden yarar görmemektedirler. Ancak bu hastalarda LT4 kullanımının özellikle iyot eksikliği bölgelerinde, diffüz kısmın küçülmesine neden olduğu ve yeni nodül oluşumunu engellediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak farklı yönde sonuçlar olan çalışmalar da oldukça fazladır. Unutulmaması gereken tiroid bezinde nodül varlığı hiçbir zaman tek başına cerrahi tedavi endikasyonu oluşturmaz. Mutlaka nodülün TİİAB ile değerlendirilmesi gerekir.

Ötiroid diffüz veya özellikle de diffüz nodüler guvatrlılarda önemli bir komplikasyon da gereksiz uygulanan cerrahi tedaviye bağlı olanlarıdır. Günümüzde multidisipliner yaklaşımın artması ile gereksiz tiroid ameliyatlarının sayısı

oldukça azalmış ve deneyimli cerrah yaklaşımıyla da minime indirilmiştir. Ancak yine de en iyi cerrahi merkezlerde bile bazı komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. En önemli cerrahi komplikasyonlar hipoparatiroidizm ve nervus rekürrens felçleridir. Tecrübeli merkezlerde bu komplikasyonların oranı %1'in altında olmalıdır. Cerrahiye bağlı unilateral nervus rekürrens hasarında geçici ve ya kalıcı ses kısıklığı, bilateral hasarda ise solunum yolu obstrüksiyonuna varan komplikasyonlar meydana gelebilir. Postoperatif hipoparatiroidizm, tiroid cerrahisinin nadir olmayan bir komplikasyonudur. Genellikle ilk üç ayda geçici hipoparatiroidizm ortaya çıkabilmekte olup bu tablo spontan düzelebilmektedir. Ancak yine de %1-2 oranında kalıcı olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Braverman LE. Diseases of the Thyroid Humana Pres, New Jersey, 1997.
2. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its Diseases (6th edition). Churchill Livingstone, 1996.
3. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid; 4:107-128, 1993.
4. Delange F, Ermans AM. Iodine Deficiency In: Braverman LE and Utiger R (eds) The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text, 7th Ed, Lipincott Raven Publ, Philadelphia, 296-316, 1996.
5. Nild K, Laurberg P, Perrild H, et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. Thyroid, 12(2):879-887, 2002.
6. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest 25:224-228, 2002.
7. Erdoğan MF, Anıl C, Özer D, et al. It is useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? J Endocrinol Invest 26(2):128-131, 2003.
8. Gharib H. Changing trends in thyroid practice: Understanding nodular thyroid disease. Endocrin Practice 10(1):31-39, 2004.
9. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici. Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 12:63-102, 2006.
10. Nobrega LH, Paiva FJ, Nobrega ML, et al. Predicting malignant involvement in a thyroid nodule: Role of ultrasonography. Endocr Pract 13:219-224, 2007.
11. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment and Treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 26:707-735, 2007.
12. Mechanich JJ, Bergman DA, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized. Endocr Pract 10:353-361, 2004. Erratum in: Endocr Pract 14:802-803, 2008.
13. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, et al. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. Thyroid 2014;24:181.
14. Cramon P, Bonnema SJ, Bjorner JB, et al. Quality of life in patients with benign nontoxic goiter: impact of disease and treatment response, and comparison with the general population. Thyroid 2015;25:284.
15. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 Sep;6(5):225-237.

A) TİROİD KANSERLERİ

Prof. Dr. Mehtap ÇAKIR¹, Dr. Adile Begüm BAHÇEÇİOĞLU², Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN²

¹Özel Kent Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Birimi, İzmir

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılı "Tiroid Tümörleri" sınıflaması Tablo 14.1'deki gibidir¹. Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1-2 sini oluşturur. Tiroid kanserleri için hastalığa özgü mortalite son 25 yılda stabil kalmasına rağmen tiroid kanseri insidansında ciddi bir artış olmuştur. Bu artışın da 2.9 kat artışla papiller tiroid kanserinden (PTK) kaynaklandığı gösterilmekle birlikte, folliküler, medüller ve anaplastik tiroid kanseri insidansında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. İnsidanstaki bu artışın olası nedeni, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) ve US eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) uygulamasının giderek yaygınlaşmasıdır. Tanı anında tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısı 1 cm'den, %87'si 2 cm'den küçüktür²⁻⁴.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanserleri, anaplastik tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, tiroid kanserlerinin evrelemesi, cerrahi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi, tüm vücut iyot taraması, levotiroksin tedavisi, medikal tedavi.

14.1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ (DTK)

Diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur, kadınlarda dört kat daha sıktır ve çoğunlukla 3 ve 4. dekatta görülür. İnsidansı 2/100000'dir ve artmaktadır. Lokal tekrarlamaya %5-20 ve uzak metastaz %5-15 oranında görülür. Otopsilerde tespit edilen klinik olarak önemsiz hastalıktan, 5 yıllık mortalitesi %50'lere kadar çıkan agresif hastalığa kadar değişen bir spektrumda klinik seyir göstermekle birlikte, çoğu hastada sağkalım mükemmeldir.

PTK'nın ondan fazla mikroskopik histopatolojik alt tipi tanımlanmakla birlikte başlıcaları; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, "hobnail" hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tiptir. Folliküler kanserin; konvansiyonel, Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipleri ve minimal invaziv, yaygın invaziv formları vardır.

Genel olarak her evre için papiller ve folliküler tiroid kanserlerinin prognozları benzer olmakla birlikte, PTK için yüksek silindirik hücreli, prizmatik hücreli, "hobnail" hücreli alt tipleri, folliküler kanser için ise yaygın invaziv form

Tablo 14.1. Tiroid tümörleri sınıflaması

Tiroid karsinomları	Diğer Tiroid Tümörleri
Papiller karsinom (PTK)	Teratom
Folliküler karsinom (FTK)	Primer lenfoma ve plazmositom
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma
İndiferansiye (anaplastik) karsinom (ATK)	Anjiosarkom
Medüller karsinom	Düz kas tümörleri
Skuamöz hücreli karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Mukoepidermoid karsinom	Paraganglioma
Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom	Soliter fibröz tümör
Müsinöz karsinom	Folliküler dendritik hücreli tümör
Medüller-folliküler mikst tümör	Langerhans hücreli histiositosis
Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör	
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	
Tiroid adenomu ve benzer tümörler	Sekonder tiroid tümörleri
Folliküler adenom	
Hiyalinize trabeküler adenom	

(yaygın vasküler, kapsüller ve/veya ekstratiroidal invazyon olması) ve az differansiye karsinom kötü prognozudur. Ek olarak PTK'nın solid hücreli ve diffüz sklerozan tipleri de kötü prognozlu kabul edilebilir. Enkapsüle'nun non-invaziv folliküler varyant papiller karsinomu (eFVPTK) un çok iyi prognozlu olması nedeniyle kanser kategorisinden çıkarılması söz konusudur. Minimal invaziv folliküler karsinomunun da (enkapsüle tümörde belirlenebilir düzeyde kapsüller invazyon olması ve vasküler invazyon sayısının <4 adet olması) iyi prognozlu olduğu bilinmektedir.

14.2. ETİYOLOJİ

Tiroid kanseri için bilinen tek kesin etiyolojik faktör radyasyondur. İyot eksikliği, daha yüksek folliküler tümör insidansı ile ilişkilidir ve iyodun yeterli hale gelmesi ile bu ilişki tersine döner. Diferansiye tiroid kanserleri'nin (DTK) herediter formları nadir görülmektedir. PTK'nın kribriform-morular histopatolojik alt tipinin familial adenomatoz polipozis ile ilişkili olabileceği, folliküler karsinomunun PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) Hamartoma Tümör Sendromu'nun bir bulgusu olarak çıkabileceği bilinmektedir².

14.3. PATOGENEZ

Familiyal MTK'lar dışında tiroid kanserlerinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, son 10 yılda tiroid kanserinin patogeneziinde yer alan moleküler değişikliklerle yeni bilgiler elde edilmiştir. Tiroisit büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen faktörlerdeki değişiklikler ve mutasyonlar tiroid kanseri patogeneziinde önemli rol oynamaktadır².

Ret ("rearranged during transfection"), tirozin kinaz reseptörü kodlayan, genellikle tiroid follikül hücrelerinde ekspresyona olmayan bir protoonkogendir. 10. kromozomun uzun kolunda (10q11.2) yerleşmiştir. PTK'da ret geninde ondan daha fazla yeniden düzenlenme tanımlanmıştır ancak tümörlerin büyük çoğunluğunda RET/PTC1, RET/PTC2 ve RET/PTC3 görülmektedir. Ret yeniden düzenlemeleri, yetişkin popülasyonda PTK hastalarının %2,6–34'ünde, pediatrik popülasyonda ise %80 oranında görülmektedir².

NTRK1 ("neurotrophic receptor tyrosine kinase") geni, kromozom 1q22'de yerleşmiş sinir büyüme faktörü reseptörü kodlayan bir genidir. Kromozomal yeniden düzenlenme sonucunda tiroid tümörogeneziinde rol oynadığı düşünülen NTRK1 onkogenleri, PTK'ya sınırlıdır ancak RET/PTC'e göre düşük prevalansta görülürler (%10)².

PTK tipik olarak çok yüksek düzeylerde MET proteini ekspresyona eder. MET geni, tiroid follikül hücrelerini de içeren epitelyal hücreler için kuvvetli bir mitojen olan HGF/SF ("hepatocyte

growth factor/scatter factor")'e reseptör rolü gören transmembran proteini kodlar. Ayrıca, ret ve ras primer tiroid hücre kültürlerinde MET aşırı ekspresyonunu indükler ve dolayısıyla MET'in bunların tümörogenik etkilerini düzenleyebilir. PTK'da MET ekspresyonunun ileri evre ve kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, agresif PTK'da, kötü diferansiye tiroid kanseri (KDTK), trabeküler, insular ve solid alt tipler ve anaplastik tiroid karsinomunda (ATK) azalmış MET ekspresyonu gösteren çalışmalar da mevcuttur².

BRAF'ı aktive eden nokta mutasyonları, PTK'daki en sık moleküler defektlerdir. Sporadik PTK'ların %29–83'ünde görülür. Tiroid kanserindeki genetik değişikliklerin büyük bir kısmı, onkojenik etkilerini MAP kinaz (MAPK) yolunu aktive ederek gösterir. BRAF, RAF izoformları (ARAF, BRAF, CRAF) arasında MAPK yolunun en potent uyarıcısıdır. MAPK yolunun anahtar bileşeni olan MAPK/ERK kinaz (MEK) kaskadını uyarır; hücre çoğalması, sağkalımı ve apoptozunu düzenler. BRAF mutasyonu olan PTK'ların, farklı fenotipik ve biyolojik özelliklere sahip olduğu daha agresif davranış gösterdikleri genel kabul görmüştür. Tiroid dışı yayılımla ileri evrelerde prezente olurlar, lokal nüks görülür ve radyoaktif iyota daha az yanıt verirler. Bu durum folliküler tiroid karsinomu (FTK) ve benign tiroid neoplazmlarında görülmez². Tablo 14.2'de tiroid karsinomlarının değişik tiplerindeki özgül genetik değişikliklerin ortalama prevalansı görülmektedir.

Tablo 14.2. Tiroid karsinomlarının değişik tiplerindeki özgül genetik değişikliklerin ortalama prevalansı²

	Papiller	Folliküler	Kötü diferansiye	Anaplastik
BRAF	%42	%0	%10	%15
RAS	%10	%40	%35	%50
RET/PTC	%30	%0	%9	%0
PAX8- PPAR γ	<%1	%35	%0	%0
p53	%2	%7	%20	%65
β -katenin	%0	%0	%18	%66

Arora A, Tolley NS, Tuttle RM, ed. A practical manual of thyroid and parathyroid disease. 1st ed. West Sussex, UK. Wiley-Blackwell 2010'dan modifiye edilmiştir.

H-RAS, K-RAS ve N-RAS genleri tümörigenezde önemli rol oynayan genlerdir. Bu üç RAS genindeki mutasyonlar hem benign hem de malign tiroid tümörlerinde görülür. Malign tiroid tümörlerinden FTK, kötü diferansiye DTK ve ATK'da sıklıkla PTK'da daha az sıklıkta mevcuttur. Mutasyonların sıklığı, PTK'nın folliküler varyantında, FTK'ya benzer şekilde daha yüksektir. RAS mutasyonları, iyi diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik öneme sahiptir ve tümör evresinden bağımsız olarak kötü prognoza işaret ederler².

PI3K/AKT yolağının aktivasyonu, hücre büyümesi ve apoptozun baskılanması ile sonuçlanır. PI3K/AKT yolu, bir tümör supresör gen olan PTEN ile baskılanırken RAS ve RET/PTC ile uyarılır. Sporadik folliküler adenom ve karsinomların %25'inde PTEN mutasyonları tespit edilirken PTK'da nadirdir. Germline PTEN gen mutasyonları Cowden sendromunda da gösterilmiştir².

"Peroxisome proliferator-activated reseptör" γ (PPAR γ), tiroid hormonu, retinoik asit, androjen ve östrojen reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin üyesidir. PAX8 geni ise tiroid folliküler hücre serisinin oluşumu ve tiroid özgül gen ekspresyonunun düzenlenmesi için gerekli transkripsiyon faktörlerini kodlar. PAX8-PPAR γ yeniden düzenlemesi, tümör baskılayıcı olan doğal PPAR γ 'ı inaktive ederek karsinojenik fenotipe yol açabilir. PAX8-PPAR γ yeniden düzenlemesi FTK'da %33 oranında görüldüğü bildirilmiştir ancak folliküler adenomlarda da olabileceğinden karsinoma özgül değildir².

Siklin D1 ve siklin E1 hücre siklusu düzenleyicileri olarak görev alır. PTK ve FTK'da siklin D1'in aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca siklin D1 aşırı ekspresyonu, PTK'da metastatik yayılım ile ilişkilidir ve ATK'da da görülebilir. PTK'da siklin D1 ve siklin E1 ekspresyonu %30–76 oranında görülür².

p53 geni, hücre siklusu, DNA onarımı ve apoptozun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörünü kodlar. p53 nokta mutasyonları, ATK'ların %60'ında, kötü differansiye DTK'ların %25'inde tespit edilir. p53 inaktivasyonu, tümörögenesi başlatan olay olmaktan ziyade tümör dediferansiyasyonunu tetikleyen ve, ATK'ya progresyona neden olan ikincil bir vuruş olarak düşünülmektedir².

Kadherinler (nöronal (N), plasental (P), epitelyal (E)) hücre adhezyon proteinleridir. Normal tiroid dokusunda ve benign adenomlarda E kadherin yüksek oranda eksprese olur. Normal epitelyal farklılaşma, tümör yayılımının ve invazyonunun baskılanması için gereklidir. İyi differansiye tiroid karsinomlarında ekspresyonları korunurken dediferansiyasyonla ekspresyonları azalır veya kaybolur². β -katenin, E-kadherin aracılıklı hücre-hücre adhezyonunda önemli rol oynayan sitoplazmik bir proteindir. β -katenin, siklin D1, C-MYC, C-JUN gibi genlerin transkripsiyonel aktivitesini artırır. Kötü differansiye DTK'da %25, ATK'da %66 oranında bildirilirken iyi differansiye tiroid kanserlerinde görülmez. Bu durum, tümör progresyonunda geç bir aşamada rol alarak dediferansiyasyonu doğrudan tetiklediğini düşündürmektedir². Fibronektin, CD44 gibi hücre adhezyonu, migrasyonu ve metastazda rol oynadığı düşünülen diğer moleküller de tiroid tümörögenesinde etkili olabilir².

Aberran DNA metilasyonu ve dolayısıyla tümör supresör genlerin uygunsuz susturulması tiroid tümörlerinde sık

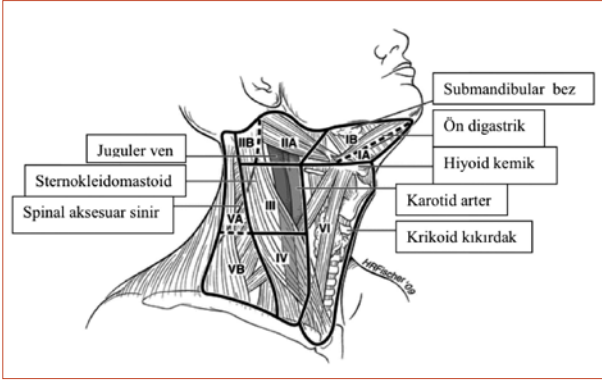
görülür. Örnek olarak PTEN, RASSF1A, "tissue inhibitor of metalloproteinase 3" (TIMP3), SLC5A8, "death-associated protein kinase" (DAPK) ve retinoik asit reseptör β 2 (RAR2) genleri gösterilebilir. Anjiyogenezde kritik rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu, tiroid karsinomlarında bildirilmiştir. VEGF artmış ekspresyonu, lenfatiklerin yoğunluğu ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir².

14.4. SIKLIK, TANI VE AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Tiroid kanserleri en sık rastlanan endokrin malignitedir ve kadınlarda daha sık görülür. Türkiye'de kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür ve erkeklere göre kadınlarda dört kat siktir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerinde 2014 yılında tiroid kanser insidansı kadında 20,7 erkekte 5,5 olarak verilmiştir. Tanı anındaki ilk bulgu genellikle palpe edilen veya raslantısal olarak saptanan tiroid nodülüdür. Tüm nodüllerin ortalama %5'i kanserlidir.

Malign sitolojik bulguları olan ve tiroidektomi geçirecek tüm hastalarda, kontralateral lobun ve servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için ameliyat öncesi boyun US yapılmalıdır. Sonografik olarak şüpheli lenf nodlarına maligniteyi doğrulamak için, eğer tedavi şeklini değiştirecekse, US eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır. PTK başta olmak üzere, DTK'da standart patolojik tetkikler kullanıldığında, primer tümör küçük ve intratiroidal olsa bile, servikal lenf nodu tutulumu %20–50'dir³⁻⁸. Kullanılan metodun duyarlılığına bağlı olarak mikrometastazların sıklığı %90'a ulaşabilmektedir^{9,10}, ancak mikrometastazların klinik önemi makrometastazlarla karşılaştırıldığında daha azdır. Ameliyat öncesi US sonucunda, olguların %20–31'inde şüpheli servikal adenopatiler tespit edilir^{11,12} ve bu durum hastaların %20'sinde cerrahi yaklaşımı değiştirir. Bu yüzden İİAB ile tanı almış tüm PTK ve MTK'lara rutin ameliyat öncesi ikinci bir US önerilmektedir^{13,14}. Sonografik olarak şüpheli görünümü olan lenf nodlarında malignitenin doğrulanması ve sitoloji için US eşliğinde İİAB ve/veya iğne yıkama sıvısında tiroglobulin (Tg) ölçümü ile yapılır. İnce iğne aspirasyonunda Tg ölçümü, dolaşımda anti-tiroglobulin (anti-Tg) varlığında da anlamlıdır¹⁵. Ameliyat öncesi rutin serum Tg ölçümü önerilmemektedir.

Metastatik lenf nodlarını düşündüren sonografik özellikler; yağlı hilus kaybı, oval yerine yuvarlak şekil, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülaritedir. En özgül kriterler, kistik alanların varlığı (%100), kolloid veya mikrokalsifikasyona işaret eden hiperekojen noktalanmaların varlığı (%100)'dür. Hilusun kaybı, en duyarlı özellik (%100) olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür (%29). Malign lenf nodları seviye II'den ziyade daha çok seviye III, IV ve VI'dadır (Boyun lenf nodu kompartmanları Şekil 14.1'de gösterilmiştir).



Şekil 14.1. Boyunda cerrahi lenf nodu kompartmanları.

2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Haugen BR ve ark, Thyroid 2016;26(1):1-133'den değiştirilerek hazırlanmıştır¹⁶.

Büyük ve invaziv tümörü, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ya da tekrarlayan cerrahi girişim öyküsü olanlarda, ameliyat öncesi olarak nervus rekürrens ve vokal kordların durumu değerlendirmelidir. Bası bulguları, lokal yayılım ya da mediastinal uzanım şüphesinde sınırların ve komşuluğun değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanabilir. Ameliyat öncesi dönemde uzak metastazların değerlendirilmesi için nadiren pozitron emisyon tomografisi (¹⁸FDG-PET/BT) incelemesi gerekebilir. İyotlu kontrast madde kullanımı, cerrahi sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisinde gecikmeye neden olmaktadır.

14.5. EVRELEME

“American Joint Committee on Cancer: AJCC” tarafından diferansiye tirodi kanserlerinin evrelemesi 2017 yılında güncellenmiştir. Tablo 14.3 ve Tablo 14.4'te diferansiye tirodi kanserlerinin TNM sınıflaması ve evrelemesi görülmektedir.

Tablo 14.4. Diferansiye tirodi kanserlerinde evreleme

Tanı esnasında hasta <55 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı esnasında hasta ≥55 yaş			
Evre I	T1	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
Evre II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/T3b	Herhangi N	M0
Evre III	T4a	Herhangi N	M0
Evre IVA	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC evreleme sistemindeki 2017 de yapılan güncellemeler

- 1) Evreleme için kullanılan tanı anındaki yaş sınır 45'ten 55'e yükseltilmiştir (Kanıt düzeyi: I).
- 2) Minor ekstratiroidal yayılım T3 hastalık tanımından çıkarılmıştır. Dolayısıyla minör ekstratiroidal yayılım hem T kategorisini hem de evrelemeyi etkilememektedir (Kanıt düzeyi: I).

Tablo 14.3. Diferansiye tirodi kanserleri TNM sınıflaması (8. AJCC/TNM sınıflaması- 2017)¹⁷

Primer Tümör (T)	
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤2 cm tiroide sınırlı
T1a	Tümör en büyük çapı ≤1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b	Tümör en büyük çapı >1 cm ≤2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2	Tümör en büyük çapı >2 cm ≤4 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3	Tümör >4cm tiroide sınırlı veya sadece boyun önü kaslara invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım
T3a	Tümör en büyük çapı >4 cm ve tiroide sınırlı
T3b	Herhangi çapta bir tümör ve sadece boyun önü (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid) kaslara invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım
T4	Makroskopik ekstratiroidal yayılım
T4a	Herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinire invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım
T4b	Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyon gösteren veya karotid arterin veya mediastinal damarların etrafını saran makroskopik ekstratiroidal yayılım
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu
N0b	Lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	Seviye VI veya VII metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / Delfian veya üst mediastinel lenf nodları). Unilateral veya bilateral olabilir.
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

- 3) T3 hastalık T3a ve T3b olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Kanıt düzeyi: I-Ayrıntı için Tablo 14.3'e bakınız).
- 4) Bölgesel lenf nodu değerlendirmesinde N0 sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış bir veya birden çok lenf nodu olarak tanımlanmıştır. Ek olarak N1a tanımı hem seviye VI hem de seviye VII (üst mediastinel) lenf nodu kompartmanlarını içerecek şekilde genişletilmiştir (Kanıt düzeyi: II).
- 5) Tanı anında 55 yaşından büyük hastalarda evre I, II, III ve IV tanımları değiştirilmiştir (Kanıt düzeyi: I-Ayrıntı için Tablo 14.4'e bakınız).

14.6. CERRAHİ TEDAVİ

Tiroid kanserlerinde cerrahi tedavinin amacı tümör dokusunun ve genellikle tiroid dokusunun tamamını çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa cerrahi sınırdaki tümörlü doku bırakmamaktır.

Tümör çapı <1 cm. olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda; baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun eksizyonu için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir. Kırk beş yaşın üzerindeki hastalarda, bu yaş gruplarında tekrarlama oranı daha yüksek olduğundan, tümör <1 cm olsa bile total tiroidektomi önerilebilir⁶. Düşük riskli papiller mikrokarsinomlu sınırlı sayıda hasta içeren uzun süreli iki takip çalışması tamamlanmakla birlikte, bu konuda devam eden çalışmalar da mevcuttur. Güncel verilere göre önemli komorbid durumları olan, ileri yaşlı ve/veya tiroid dışı nedenlerle inoperabl olan hastalar dışında, DTK tanısı alan, tüm hastaların opere edilmeleri uygundur. Kapsüler veya vasküler invazyonu olmayan eFVPTK'nın prognozu oldukça iyidir ve histopatolojik isimlendirmesi papiller-benzeri nükleer özellikleri olan noninvaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP) olarak değiştirilmiştir. Ameliyat öncesi dönemde eFVPTK'yı papiller karsinomun invaziv enkapsüle folliküler varyantından ayırmak US ve sitoloji ile henüz mümkün değildir. Gelecekte bu ayırımın yapılabilmesi halinde, NIFTP olan hastalarda cerrahi önerilmeyecektir.

Tümör çapı >1 cm ve <4 cm. olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda total tiroidektomi (TTx) yapılmalıdır. Bu grup düşük riskli papiller ve folliküler karsinomlu hastalara lobektomi de uygulanabileceğini belirten kılavuzlar da mevcuttur. Ülkemiz koşullarında hastaların takipten düşme ihtimali, lobektomi sonrası ömür boyu US takibinin gerekmesi ve takibin TTx sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı gibi nedenlerle TEMD tarafından bu hastalara da TTx yapılması önerilmektedir.

Tümör çapı >4 cm. olan veya ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4), veya lenf nodlarına aşikâr metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) kanserlerde total tiroidektomi ve santral lenf nodu disseksiyonu (SLND) yapılmalıdır. Profilaktik santral (seviye VI) lenf nodu disseksiyonu (SLND) yaklaşımı tartışmalı bir konudur. T1 ve T2 tümörlerinde bir kısmında santral lenf nodu metastazları olabileceği bilinmekle birlikte, T1 veya T2, invaziv olmayan, klinik olarak metastatik lenf nodu negatif (klinik N0) PTK ve çoğu folliküler kanserde TTx yapılması yeterli görülmektedir. Eğer operasyonu yapacak cerrah deneyimli bir cerrah ise (>100 tiroidektomi/yıl) SLND de tedaviye eklenebilir.

T3 ve T4 tümörlerde ameliyat öncesi gösterilebilir metastatik lenf nodu olmayan (klinik N0) veya klinik olarak lateral lenf nodu tutulumu olanlarda (klinik N1b), santral bölge klinik N0 da olsa, ipsilateral veya bilateral profilaktik SLND yapılmalıdır. Metastatik santral veya lateral boyun lenf nodu olan hastalarda terapötik santral kompartman (level VI) boyun disseksiyonu, total tiroidektomiye eklenmelidir. Terapötik lateral boyun lenf nodu disseksiyonu, biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopatisi olan hastalarda yapılmalıdır¹⁶.

Santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında ve/veya cerrahi sırasında şüphelenildiğinde, ilgili kompartman/lara yönelik, terapötik kompartman disseksiyonu yapılmalıdır. Seçilecek cerrahi yaklaşım metastatik lenf nodlarını tek tek çıkarmak ('pick up') değil, fonksiyonel kompartman disseksiyonudur.

Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış kişilerde operasyon patolojisinde düşük riskli karsinom (tek odaklı, kötü prognoza işaret eden histopatolojik alt tip tanısı olmayan, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik RT öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu PTK ve düşük riskli folliküler karsinom) rapor edilmesi halinde tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur. Kuşkulu bir nodül için lobektomi uygulanan ve patoloji sonucu cerrahi öncesi bilinse idi TTx önerilecek olan hastalara (tümör çapı >1 cm, çok odaklı tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik RT anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histopatolojik alt tipler) ise tamamlayıcı tiroidektomi ve klinik tutulum saptanan hastalarda terapötik SLND de yapılmalıdır. Kalan dokunun radyoaktif iyot (RAI) ile ablasyonu da tamamlayıcı tiroidektomiye alternatif olarak tercih edilebilmektedir. Bu iki yöntemin uzun dönem sonuçları kıyaslanmamıştır. Ancak kesin tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu olan hastalarda rutin olarak RAI ablasyonu önerilmemektedir⁵. Profilaktik lenf nodu disseksiyonu (klinik N0) tamamlayıcı tiroidektomilerde de tartışmalıdır.

14.7. AMELİYAT SONRASI DEĞERLENDİRME

Patolojik değerlendirme ve evreleme her tiroid kanser cerrahisi sonrasında yapılmalıdır. Ancak AJCC/TNM evreleme sistemi¹⁷ mortalite riskini gösterdiğinden, beraberinde DTK nüks veya rekürrens riskini belirlemede 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılması TEMD tarafından da önerilmektedir^{16,18}. Bu sınıflandırmanın yapılabilmesi için patoloji raporunda;

- 1) Tümör çapı ve histopatolojik alt tiplendirme,
- 2) Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı,
- 3) Saptanan vasküler invazyon sayısı,
- 4) Ekstratiroidal invazyonun minimal (tümöre bitişik intratiroidal yumuşak doku veya sternotiroid kasa sadece mikroskopik olarak saptanabilir invazyon-T3 tümör) veya yaygın (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu-T4a tümör) olduğu,
- 5) Cerrahi sınırdaki tümör varlığı,
- 6) İncelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı
- 7) Tümörün lenf nodu kapsülünün dışına çıkıp çıkmadığı belirtilmelidir.

14.8. CERRAHİ SONRASI RİSK SINIFLAMASI

Risk değerlendirmesi prognozu öngörme yanında, cerrahi sonrasında RAI tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirlemede yol göstericidir (Tablo 14.5).

Tablo 14.5. Diferansiyel tiroid kanserlerinin risk sınıflaması¹⁶

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları): <ul style="list-style-type: none">• Lokal veya uzak metastaz olmaması• Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması• Lokorejyonel dokulara veya yapılarla tümör invazyonu olmaması• Agresif histopatolojik alt tipte olmaması• Eğer I¹³¹ tedavisi verildiyse tedavi sonrası ilk I¹³¹ tüm vücut tarama (TVT)'da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olmaması• Vasküler invazyon olmaması• Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı <0.2 cm)• Intratiroidal eFVPTK• Kapsül invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiyel FTK• Intratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa BRAF^{V600E} mutasyonlu olanlar dahil)
Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): <ul style="list-style-type: none">• Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması• RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması• Agresif histopatolojik alt tiplerde olması• Vasküler invazyonu olan PTK• Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm• Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı
Yüksek riskli (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): <ul style="list-style-type: none">• Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu• İnkomplet tümör rezeksiyonu• Uzak metastaz (M1)• Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği• En büyük çapı ≥3 cm. olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)• Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri

Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi Konusunda TEMD Önerileri¹⁸

- Cerrahi sonrası TNM sınıflaması ve risk değerlendirmesi mutlak yapılmalıdır.
- Bu amaçla ameliyat raporları ayrıntılı yazılmalı, incelenmeli ve tecrübeli patoloğlar tarafından ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. TEMD patoloğların endokrin spesifik çalışmasını önermekte ve desteklemektedir.
- Risk ve rezidü değerlendirmede ameliyat sonrası Tg düzeyleri, özellikle anti-Tg negatif hastalarda önemlidir. Tg ameliyat sonrası yaklaşık dördüncü haftada en düşük düzeylerine iner. Ancak RAI tedavisine karar vermede kullanılacak ideal bir Tg değeri mevcut değildir.
- Ülkemizde spesifik cerrahlar elinde, özenle yapılan ameliyatlarda, hastaların çoğunda, birinci ay Tg düzeyleri 0,5 ng/ml altında bulunabilmektedir. Birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kalması rezidü ve/veya yetersiz cerrahi konusunda klinisyeni uyarmalıdır.
- Ameliyat sonrası dönemde varsa bakiye dokunun büyüklüğünü ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek ve RAI tedavisine karar verebilmek amacıyla, ameliyat sonrası birinci aydan itibaren deneyimli ellerde lateral kompartmanlar ve 2-3. ayda da tüm kompartmanlar US ile değerlendirilebilir.
- Özellikle ameliyat öncesi TİİAB pozitif bulunduktan sonra, ikinci bir boyun US yapılmadan cerrahiye alınan, deneyimsiz merkezlerde opere edildiği düşünülen ve birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kaldığı olgularda, RAI öncesi bir boyun US mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde bakiye dokunun büyüklüğü konusunda ilaç başlanmadan veya bir hafta kadar kesilerek yapılan Tc^{99m} sintigrafisi en önemli yol göstericidir, bu amaçla I¹³¹ kullanılması önerilmez. Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf nodu metastazı olanlarda, RAI tedavisinden önce, gerekli cerrahi girişim yapılmalıdır.

14.9. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi üç farklı amaçla kullanılabilir:

- 1) Bakiye (remnant) tiroid dokusunu yok etmek üzere "ablatif",
- 2) Artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidüel hastalığı yok etmek üzere "adjuvan" (nüksü/mortaliteyi azaltmak amacıyla)
- 3) Bilinen persistan hastalığı yok etmek üzere "tedavi"

RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. RAI tedavisinin verilmesi için TSH >30 mU/L olması gerekmektedir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metodlar mevcuttur. RAI tedavisi verilecek hastalar, LT4 tedavisinin en az 3-4 hafta kesilmesi veya LT4 kesilip 2 hafta LT3 (2x25 µg ya da 3x25 µg/gün)

tedavisi verilip 2 hafta önce kesilmesi ile hazırlanabilir. RAI tedavisinden 1–2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 µg/gün) diyet uygulanmaya başlanır. LT4 tedavisi, RAI'nin verilmesini takiben ikinci veya üçüncü günde başlanabilir. Remnant ablasyonu için, LT4 tedavisinin kesilmesiyle gelişecek hipotiroidizmin olumsuzluklarından kaçınmak için rekombinant insan TSH (rhTSH) kullanılabilir. Tedavi amaçlı RAI verilecek hastalarda ilaç kesilerek endojen hipotiroidi sağlanarak verilmelidir^{16,18}.

RAI tedavisi verilecek tüm hastalarda tedavi dozu vermeden önce boyun US, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümü cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve rezidü hastalığı değerlendirme açısından önemlidir. Bu sırada yapılan Tg ölçümünün önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir.

rhTSH uygulaması

- rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde kullanılabilir.
- rhTSH ile I¹³¹ tedavisi için iki gün ardı ardına 0,9 mg rhTSH uygulanması, son enjeksiyondan 24 saat sonra, yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra RAI verilmesi önerilmektedir. rhTSH uyarısı ile yapılacak RAI tedavisi için LT4 kesilmesine ve iyottan fakir beslenmeye gerek yoktur. Ancak hastalar radyokontrastlar ve yüksek iyot içeriği olan ilaçlardan korunmalıdır.
- TEMD rhTSH ile stimülasyonunun orta ve yüksek riskli hastalarda ameliyat ve RAI tedavisini takiben 9–12 ay arasında aşağıdaki protokolle uygulanmasını önermektedir¹⁸.

Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma
Thyrogen®	Thyrogen®	Doz	-	TVT, hTg

- Genellikle stimülasyon sonrası Tg >1, bazen Tg >2 olursa hastayı dikkatle tekrar değerlendirip yakın takibe almak gerekebilir. Stimülasyon sonrası Tg negatif kalan hastalara bazal Tg hareketlenmedikçe, bir daha ömür boyu rhTSH ile stimülasyon gerekmemektedir.
- Yüksek riskli hastalarda ise adjuvan amaçlı RAI kullanımında rhTSH ile hazırlık konusunda yeterli veri mevcut değildir. Ancak endojen hipotiroidi ile RAI tedavisine hazırlık yapmanın ciddi komorbidite taşıdığı durumlarda (örneğin hipotiroidi ile alevlenebilecek konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi ciddi medikal veya psikiyatrik durum ya da tiroid hormonu kesilmesinin yeterli TSH cevabı oluşturmayacağı durumlar), hasta hangi risk grubunda olursa olsun rhTSH ile hazırlık yapılması önerilir.
- Yaygın lenf nodu metastazı olan orta riskli hastalarda uzak metastaz yokluğunda rhTSH uyarısı ile adjuvan RAI tedavisine hazırlık önerilebilir ancak kanıt düzeyi azdır.

Cerrahi sonrası RAI ilk kez uygulanacak hastalarda tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla çok düşük doz I¹³¹ ile iyot tutulum incelemesi yapılabilir. Total ya da totale yakın tiroidektomi uygulananlarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi tutulumun <%5 olması beklenir. Ancak 1 mCi tarama sonrası bile RAI'un 'sersemletici' etkisi nedeni ile bakiye doku ablasyon başarısının daha düşük olduğu düşünülmektedir. Eğer gerekli olduğu düşünülüyor ise ameliyat sonrası birinci aydan sonra boyun US ile ve/veya Tc^{99m} sintigrafisi ile bakiye doku varlığı değerlendirilebilir.

Tedavi dozunda RAI verildikten sonra, 5–8. günler arasında tüm vücut tarama sintigrafisi (TVT) yapılmalıdır. TVT özellikle tiroid lojunda tutulumun %2'den küçük olduğu hastalarda, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda, I¹³¹ tedavisinden sonraki TVT, hastalığın kesin evresi hakkında radyorezistan nadir tümörler dışında kesin bilgi verecektir. TVT amaçlı LT4 kesilmesi artık terk edilmekte olan bir pratik olup, aslında TVT'nin takipteki değeri, metastatik orta-yüksek riskli hastalar dışında yoktur. Düşük dozlarla TVT yerine yüksek dozlarla hem tanı hem tedavi günümüzde genellikle tercih edilen pratiktir¹⁸.

RAI ablasyonu, uzak metastazı, tümör boyutundan bağımsız olarak bariz tiroid dışına uzanımı olan veya diğer yüksek risk özelliklerinin yokluğunda primer tümör boyutu >4 cm olan tüm hastalara önerilmelidir. RAI ablasyonu, tiroide lokalize 1–4 cm tümörü olan, lenf nodu metastazı gösterilen veya diğer yüksek risk özelliklerini taşıyan seçilmiş hastalarda, yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik özelliklerin birlikteliği, nüks veya mortalite açısından orta-yüksek riski öngördüğü zaman düşünülmelidir. RAI ablasyonu, <1 cm tek odaklı tümörü olan, diğer yüksek risk özelliklerinin bulunmadığı hastalarda; tüm odaklar <1 cm olmak kaydıyla multifokal tümörlerde, diğer yüksek risk özellikleri olmayan hastalarda önerilmemektedir^{16,18}.

RAI tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gereken dozlarda verilmelidir. Düşük riskli hastalarda RAI tedavisi gerekmez. RAI tedavisi verilecekse, ameliyat sonrası 1–3 ay içerisinde verilmelidir.

RAI uygulamalarında doz seçimi

Bakiye doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda RAI dozu 30 mCi olarak önerilmektedir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100–200 mCi'dir. Genellikle lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında yine >100 mCi dozlar tercih edilebilir. Rezidüel hastalık varlığında, tümör kitlesini, tümörün iyot tutulumunu, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katacak şekilde dozimetri ile de etkili fakat güvenli maksimum dozlar hesaplanabilir.

Metastaik hastalıkta RAI kullanımı

Pulmoner mikrometastazlar mevcutsa ve RAI tuttuğu gösterilirse, RAI ile tedavi edilmelidir ve RAI tutmaya devam ettiği, klinik olarak cevap verdiği sürece de 6–12 aylık aralıklarla RAI tekrarlanmalıdır, çünkü en yüksek tam remisyon oranları bu alt grupta bildirilmiştir^{19,20}. RAI tutan makronodüler metastazlar da RAI ile tedavi edilmelidir ve objektif yanıt (lezyon boyutunda ve Tg'de azalma) gözlendiği sürece tedavi tekrarlanmalıdır ancak mikrometastazlardan farklı olarak tam remisyon sık değildir ve sağkalım kötüdür. Bu hastalara empirik olarak 100–200 mCi veya tüm vücut retansiyonunu 48 saatte 80 mCi ve kırmızı kemik iliğine 200 cGy ile sınırlayan dozimetri ile hesaplanmış doz uygulanabilir. RAI tutmayan pulmoner metastazlarda herhangi bir özgül sistemik tedaviyi önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çoğu hastada metastatik hastalık yavaş ilerlemektedir. Sıklıkla TSH baskılama tedavisi ile takip edilebilmektedir. Seçilmiş hastalarda ise metastazektomi, endobronşial lazer ablasyon, semptomatik intratorasik lezyonlar için palyasyon amaçlı radyoterapi, semptomatik effüzyonlar için plevral veya perikardiyal drenaj gibi tedavi seçenekleri düşünülebilir. Tirozin kinaz inhibitörleri ilerleyen veya semptomatik metastatik hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir^{16,18}.

İzole semptomatik kemik metastazlarında, özellikle 45 yaş altında olup yavaş ilerleyen hastalığı olanlarda, tam cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. RAI tutan kemik metastazlarında RAI tedavisi sağkalımı arttırırken nadiren küratiftir. Ciddi ağrıya, kırığa veya nörolojik komplikasyonlara neden olan kemik metastazlarında glukokortikoidlerle birlikte radyoterapi uygulanmalıdır^{16,18}. Gerekirse ortopedik stabilizasyon girişimleri tedaviye eklenebilir.

RAI tedavisine bağlı komplikasyonlar

Erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditi, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı, kusma olarak özetlenebilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu arttıran limon suyu, sakız çiğneme, limonlu şeker kullanımı, konstipasyonun laksatif kullanımı ile engellenmesi, antiemetikler, hem semptomların gerilemesine hem de mesane, gonadlar, tükürük glandları, kolon ve mesanenin maruz kaldığı radyoaktivite miktarının azalmasına yardımcıdırlar. RAI tedavisi alan kadınlara 6–12 ay süreyle gebe kalmamaları önerilmelidir. Kümülatif RAI dozu >600 mCi olan hastalar, gelecekte lösemi ve solid tümör gelişimi açısından küçük bir risk artışı olabileceği konusunda uyarılmalıdır¹⁶.

14.10. ERKEN DÖNEM TAKİP

Cerrahi ve gerekli durumlarda uygulanan RAI tedavisi sonrasında LT4 dozu hastanın risk grubuna uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlama ilk yıl için hedef TSH;

- 1) TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0,2 ng/ml olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0,5–2 mU/mL arası (Şekil 14.2),
- 2) Ablasyon tedavisi almasına rağmen hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda (Şekil 14.2) 0,1–0,5 mU/mL arası,
- 3) Yüksek riskli hastalarda <0,1 mU/mL olmalıdır (Şekil 14.2).

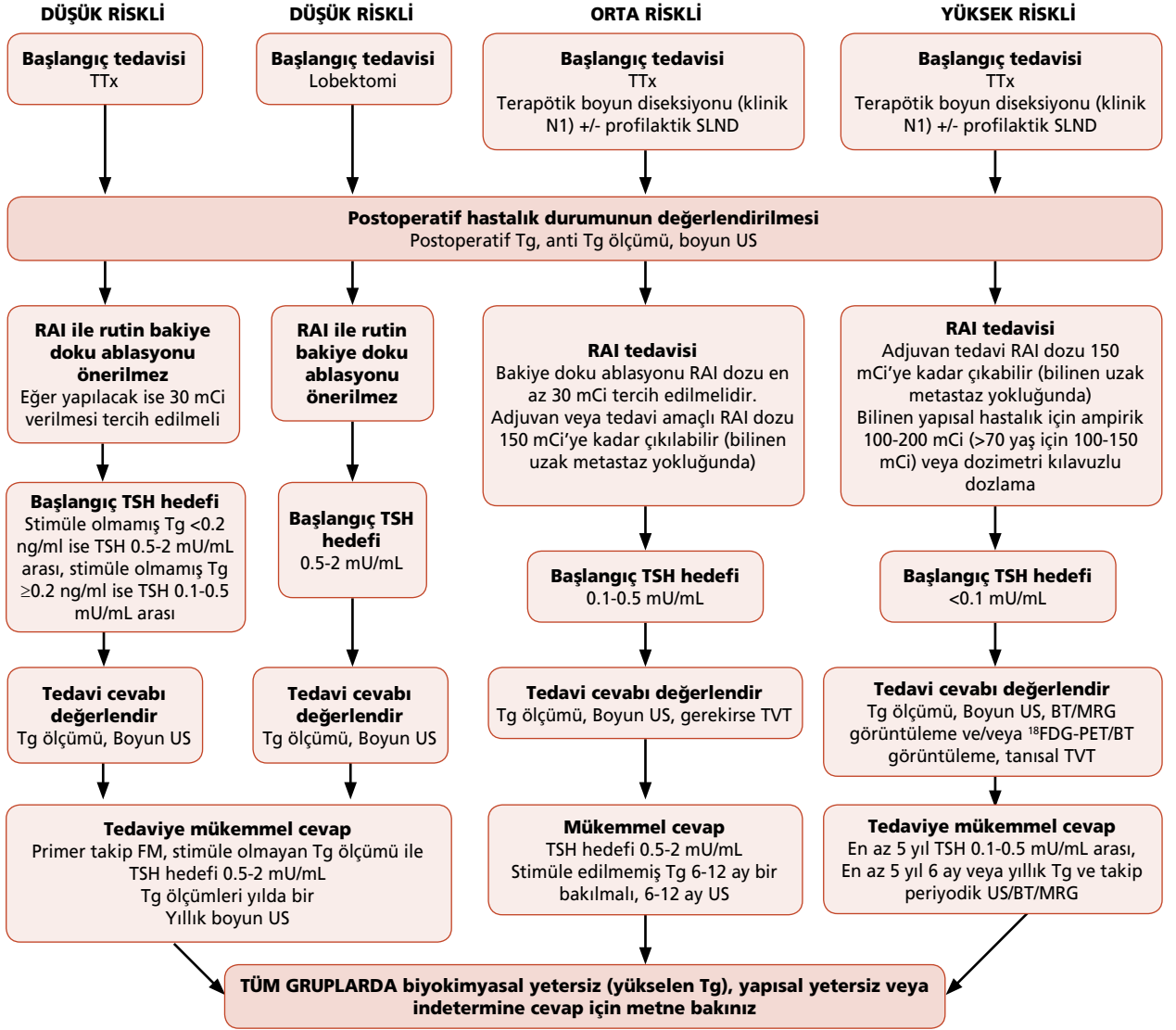
Yüksek riskli hastalarda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iyatrojenik tirotoksikozu neden olunmamalıdır. TSH baskılanmasının olumsuz etkileri, iskemik kalp hastalığı olanlarda anjinaların alevlenmesi, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon riskinde artış²¹ ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskinde artış olarak sıralanabilir.

TSH, LT4 tedavisine başladıktan sonra 2–3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamış ise, genellikle 25 µg/gün doz artışı ile 2–3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü yapılmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra 6–12 ayda bir TSH ölçümleri tekrarlanmalıdır. Başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme sonucu, remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedeflenebilir. Başlangıç için TSH supresyonunun önerilmesinin nedeni, tümörün TSH'ya bağlı büyümesini engellemektir.

DTK takibinde Tg'nin kullanımı

DTK takibinde serum Tg konsantrasyonu, tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Serum Tg, her 6–12 ayda bir, CRM-457 standarda uygun kalibre edilmiş immunometrik yöntemlerle, ölçülmelidir. İdeal olarak, serum Tg, aynı laboratuvar ve aynı yöntemi kullanarak, total tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda, remnant ablasyonu yapılsın ya da yapılsın, bakılmalıdır. Her serum Tg ölçümüyle birlikte tiroglobulin antikörleri da kantitatif olarak değerlendirilmelidir. Dolaşımda anti-Tg antikörlerinin varlığında, kullanılan yöntemlere göre, etkileşim nedeniyle, yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle Tg ile beraber anti-Tg de ölçülmelidir. Yeterli bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde serum Tg konsantrasyonlarının bir ilâ üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı TSH uyarısı altında daha yüksektir. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüksü işaret eder. Ameliyat sonrası dönemde cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takipte yeni beliren anti-Tg pozitifliği ise artmış nüks riski ile ilişkilidir¹⁶.

Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonundan sonra antikör düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikör



Şekil 14.2. DTK'da belirlenen risk düzeyine göre tedavi ve takip yaklaşımı.

pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikor pozitifliğinde Tg güvenle kullanılmayacağı için, takipte, boyun US ile TVT kullanılabilir. Metastaz kuşkusunda BT, MRG, ¹⁸FDG-PET/BT yöntemleri kullanılabilir.

TSH baskılanması veya uyarısı sırasında, normal rezidüel tiroid dokusunu persistan tiroid kanserinden optimal olarak ayırt edebilecek Tg için özgül eşik düzeyleri bilinmemekle birlikte zaman içerisinde yükselen Tg değerleri, büyüyen tiroid dokusu veya kanseri açısından şüphe yaratmalıdır.

Bazal serum Tg düzeyleri TSH uyarısı ile 5-10 kat artmaktadır. Bu nedenle, LT4 tedavisi altında Tg düzeyleri >0,2 ng/ml olan hastalarda, fonksiyonel duyarlılığı 0,5-1 ng/ml olan

bir ölçüm yöntemi ile stimüle Tg düzeylerinin >1-2 ng/ml çıkması beklenen bir bulgudur.

Anti-Tg negatif, standart düşük ve orta riskli hastalarda, serum Tg ölçümlerinin yanında boyun ve tiroid yatağına yapılan US ile takip yeterlidir. TVT bu yöntemlerden daha hassas değildir ve standart DTK takibinde kullanılması önerilmez.

İlk bir yıl içinde düşük riskli, remnant ablasyonu yapılmış, boyun US negatif ve baskılı TSH ile Tg ölçülemez düzeyde olan hastalarda, LT4 kesilerek veya rhTSH uyarısı ile serum Tg ölçümü, ablasyondan 12 ay sonra hastalığın yokluğunu doğrulamak amacıyla yapılmalıdır¹⁶. Yüksek (LT4 kesildikten sonra Tg ≥10 ng/mL veya rhTSH uyarısı sonrası Tg ≥5 ng/mL) veya yükselen serum Tg düzeyleri olan ancak görüntüleme yöntemleri negatif hastalarda ampirik 100-200 mCi RAI

tedavisi düşünülebilir. Tedavi sonrası tarama negatifse gelecekte RAI tedavisi verilmemelidir; taramada persistan ve cerrahi olarak çıkarılmayacak hastalık var ve tedavi ile tümör dokusunda anlamlı küçülme sağlanıyorsa hastalık yok edilene veya tümör cevabı alınmayana kadar RAI tedavisine devam edilebilir. Görüntülemenin negatif olduğu, LT4 kesildikten sonra Tg <10 ng/mL veya rhTSH uyarısı sonrası Tg <5 ng/mL olan hastalar LT4 baskılama tedavisi ile izlenebilir¹⁶.

TTx yapılmış ancak RAI ablasyonu yapılmamış rezidüel kanser dokusu olmayan, düşük riskli hastalarda bile kalan bakiye doku büyüklüğü ile orantılı olarak, rhTSH stimülasyonu %50 olguda Tg düzeyini 1 ng/ml üzerine çıkaracağından bu hastalara rhTSH ile stimülasyon yapmaya gerek yoktur.

Orta ve yüksek riskli hastalarda rhTSH stimülasyonu ile Tg, anti-Tg ölçümü, RAI tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 12. ayda yapılabilir. Stimülasyon sırasında 2–5 mCi ile TVT de yapılabilir. Ancak çoğu hastada ilave katkısı olmadığı bilinmektedir. Bu işlem sırasında TSH >30 mU/mL iken ölçülen Tg konsantrasyonları (stimüle edilmiş Tg) ablasyon derecesi, rezidü ve rekürrensler hakkında önemli bilgi verir.

DTK'lı hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde nüks riski düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılabilir. Ancak takipte hastaların tedaviye cevabı farklı olabileceğinden hastanın nüks riski değişebilir. O halde hastaların ameliyat sonrası aylar ve ilk yıllar içerisinde yeniden değerlendirilmesi, uzun vadede hastalara gereksiz düzey ve süreyle TSH supresyonu yapılmasını önlemede önemlidir¹⁶.

Ameliyat sonrası erken dönemde tedavi cevabının değerlendirilmesi

Cerrahiye takiben, tiroid yatağını, santral ve lateral servikal nodal kompartmanları değerlendirmek için boyun US, hastalığın tekrarlama riskine ve Tg durumuna göre, 6–12

ay aralıklarla periyodik olarak değerlendirilmelidir. Eğer pozitif sonuç tedaviyi değiştirecekse, ultrasonografik olarak şüpheli, en küçük çapı >5–8 mm lenf nodlarına sitoloji ve iğne yıkama sıvısında Tg ölçümü için biyopsi yapılmalıdır. Uzun çapı <5–8 mm olan şüpheli lenf nodları biyopsi yapılmaksızın takip edilebilir. Eğer büyüme olursa ya da yaşamsal yapıları tehdit ederse o zaman girişim düşünülebilir¹⁶. 2015 ATA kılavuzunda ameliyat sonrası uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo 14.6). Bu değerlendirmenin zamanı önce ameliyat sonrası 2. yıl olarak önerilmekle birlikte sonrasında bu değerlendirmenin RAI ablasyon tedavisi dönemindeki Tg düzeyi ile ameliyattan aylar sonra bile yapılabileceği belirtilmiştir.

Tg genelde cerrahi ve ablasyondan aylar sonra bazen de takipte yıllar içerisinde düşebilir. Biyokimyasal cevabı yetersiz olan hastaları tanımlarken; eş zamanlı bakılan TSH düzeyi, tiroidektomi sonrası kalan rezidüel doku, RAI tedavisi alıp almadığı, ablasyondan sonra geçen zaman dikkate alınmalıdır.

Daha önceki çalışmalarda stimüle edilmemiş Tg değerlerinin ablasyon sonrası altıncı ayda >5 ng/ml, onikinci ayda >1 ng/ml olması veya ablasyondan >1 yıl sonra TSH ile stimüle Tg >10 ng/ml olması biyokimyasal yetersiz cevap için kriter olarak alınmıştır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaların küçük bir kısmında stimüle edilmemiş Tg'sinde zamanla progresif artış olabilir.

Stimüle edilmemiş Tg düzeylerinin ikiye katlanma süresi (<1 yıl, 1–3 yıl veya >3 yıl) ya da stimüle edilmemiş Tg'in yükselme hızı ($\geq 0,3$ ng/ml/yıl) yapısal olarak gösterilebilir lokorejyonel hastalık ya da uzak metastaz gelişim açısından artmış riskli hastaları tanımlar. Orta ve yüksek riskli gruptaki hastalarda mükemmel cevaba karar vermek için US veya

Tablo 14.6. TTx yapılmış ve RAI almış DTK'lı hastalarda tedavi cevabı değerlendirilmesi (16)

Kategori	Tanımlama
Mükemmel cevap	Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg < 0.1-0.2 ng/ml veya rhTSH-stimüle Tg <1 ng/ml
Biyokimyasal yetersiz cevap	Lokale edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥ 1 ng/ml veya stimüle Tg ≥ 10 ng/ml veya yükselen anti-Tg antikolları
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
İndetermine cevap	Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması. Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte stabil veya azalan anti-Tg antikör düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler. Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular (bir santimetreden küçük avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları) RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum Stimüle edilmemiş Tg ölçülebilir ama <1 ng/ml Stimüle Tg ölçülebilir ama <10 ng/ml veya Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikolları

Tg ile tespit edilemeyen hastalığı ekarte etmek için ek yapısal ya da fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olabilir. Yüksek riskli hastalar mükemmel cevap olarak kabul edilseler bile düşük ve orta riskli hastalardan daha sık takip edilmeleri gerekebilir.

TSH >30 mU/mL iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>1 ng/ml) bulunan, fakat US ve TVT'de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri (BT, MRG, ¹⁸FDG-PET/BT) ile değerlendirilmelidirler. Görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu tespit edilmesi, tümörün iyot alımından sorumlu sodyum-iyodür simporter sentezini yapmadığı ya da lezyonun boyutlarının küçük olması ve lokalizasyonu nedeniyle TVT'nin duyarlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Stimüle Tg düzeyleri 1–10 ng/ml arasında bulunan, fakat TVT'de tutulum tespit edilmeyen, boyun US normal sınırlarda olan hastaların, Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında stimüle ya da TSH baskılı iken ölçülen Tg düzeylerinde artış, aktif hastalık varlığına işaret eder. İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda izlenilecek yol, ampirik olarak yüksek dozda (>100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığını değerlendirmektir. Bu, daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.

Persistan hastalığı olan, ampirik 100–200 mCi RAI uygulamasının ardından taraması negatif, uyarılmamış serum Tg düzeyleri >10–20 ng/mL veya agresif histolojiye sahip hastalara metastatik lezyonların lokalizasyonu açısından ¹⁸FDG-PET/BT yapılabilir^{16,22,23}.

TTx yapılmış ancak RAI ablasyonu yapılmamış veya lobektomi yapılmış hastalarda ise Momesso DP ve arkadaşları tarafından ilki 2014 yılında yayımlanan, 2015 ATA kılavuzunda referanslara alınan ve 2016'da güncellenmiş şekli yayımlanan risk değerlendirmesi kullanılabilir (Tablo 14.7).

DTK Erken Dönem Takip-TEMD Önerileri¹⁸

- RAI tedavisi alacak hastalarda tedavi gününde Tg, anti-Tg ölçümleri ve tedavi sonrası 5–8. günlerde TVT mutlaka yapılmalıdır.
- Düşük riskli olan cerrahi sonrası RAI verilen veya verilmeyen hastalarda TSH düzeyi 0,5–2 mU/mL arasında tutmak yeterlidir.
- Ablasyon tedavisi almasına rağmen düşük düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda TSH 0,1–0,5 mU/mL arası tutulabilir.
- Orta riskli hastalarda risk faktörü sayısına göre özellikle ilk yıl TSH <0,1 mU/mL tutulabilir.
- Yüksek riskli hastalarda, erken dönemde TSH <0,1 mU/mL olmalıdır.
- Rezidüel hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAI tedavisi sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3–6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US değerlendirme için yeterlidir.
- Orta, yüksek riskli hastalarda, 3–6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US, Tg, anti-Tg ölçümlerine 9–12. aylarda rhTSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak, yapılan Tg stimülasyonu eklenmelidir. Bunlardan özellikle postablatif erken TVT'lerinde tiroid yatağı dışında pozitiflik olanlara TVT önerilir.
- Yüksek riskli seçilmiş bazı hastalarda TVT takipte birkaç kez kullanılabilir, ancak çoğu hastada takipte TVT kullanılması gerekmez ve önerilmez.

Tablo 14.7. TTx yapılmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış DTK'lı hastalarda tedavi cevabı değerlendirilmesi*

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve stimüle edilmemiş Tg <0.2 ng/ml veya stimüle Tg <2 ng/ml	Stabil, stimüle edilmemiş Tg <30 ng/ml ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve stimüle edilmemiş Tg >5 ng/ml veya stimüle Tg >10 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri	Negatif görüntüleme ve stimüle edilmemiş Tg >30 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine cevap	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0.2-5 ng/ml veya stimüle Tg 2-10 ng/ml veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

*Tg düzeylerinin iyot alımından etkilenebileceği, toplumdaki topluma değişebileceği dikkate alınmalıdır.

- Anti-Tg antikorları negatif olan hastalarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/mL bulunması tam ablasyona işaret eder.
- Tg düzeylerinin $>1-2$ ng/mL bulunması daha ileri incelemeleri gerekli kılar. Stimüle Tg seviyesi $>1-2$ fakat ≤ 10 ng/mL bulunan ve TVT'de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun US'de kuşkulu bulgu yoksa, Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalı ve baskılı iken ya da stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi gerekir. Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TVT'de tutulum olmayan hastalarda, ^{18}F FDG-PET/BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Yüksek dozda RAI tedavisi sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks mevcut hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- Agresif histopatolojik alt tiplerde daha düşük Tg düzeylerinde veya Tg negatif ancak devam eden anti-Tg pozitifliği olan hastalarda da ^{18}F FDG-PET/BT kullanılabilir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan, TVT'de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda, daha önce denenmemiş ise ve bir kereye mahsus tedavi dozunda (100 mCi) RAI uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TVT ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.
- ^{18}F FDG-PET/BT kötü diferansiye tiroid kanserlerinde ve invaziv Hurthle hücreli kanserlerde özellikle görüntüleme hastalık bulgusu veya yüksek Tg düzeyi varsa başlangıçta evreleme amaçlı da kullanılabilir.

14.11. UZUN DÖNEMDE TAKİP

DTK'nın uzun dönem standart takibi, yıllık fizik muayene (FM), L-tiroksin tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun US ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimüle Tg ve/veya TVT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG, ^{18}F FDG-PET/BT) verilerine göre, cerrahi, RAI, RT, multikinaz inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri hastaya özgü değerlendirilir.

Düşük riskli grupta, remisyon sağlanmış ise, nüks oranının $<1\%$ olduğu dikkate alınarak TSH'nin $0,5-2$ mU/mL aralıkta tutulmaya devam edilmesi önerilmektedir (Şekil 14.2). Orta riskli grupta, başlangıçta supresyon sonrası uzun vadede, tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda TSH hedefi $0,5-2$ mU/mL olacak şekilde takip edilmelidir (Şekil 14.2). Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra, $9-12$ ay arasında yapılan değerlendirmede stimüle Tg (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mU/mL iken ya da rhTSH uyarısı ile) düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam supresyonun kaldırılması ancak TSH'nin

en az beş yıl $0,1-0,5$ mU/mL arası, hafif suprese tutulması önerilmektedir (Şekil 14.2)¹⁶.

Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda, Tg düzeylerinin yıllar boyu en az $6-12$ ayda bir ölçülmesi önerilir. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg seyri ve TSH supresyonunun riskleri göz önüne alınarak TSH $0,1-0,5$ mU/mL arası tutulmalıdır. Ancak hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda düşük risk grubunda dahi olsa hedef TSH $<0,1$ mU/mL olmalıdır. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH $<0,1$ mU/mL tutulmalıdır. İndetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH $0,5-2$ mU/mL, yüksek riskli grupta ise $0,1-0,5$ mU/mL aralıkta tutulabilir.

DTK tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması komplikasyonlara neden olabilir. Kardiyak sorunları (supraventriküler aritmiler, solventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar, bu komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. LT4 dozunun azaltılmadığı durumlarda, soruna yönelik beta-bloker, bisfosfonat gibi tedaviler seçilmeli ve hastanın günlük beslenmesinde yeterli kalsiyum alıp almadığı sorgulanmalı gerekirse, kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir¹⁸.

Hastaların uzun dönem takibinde, rezidü ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemi boyun US'dir. Boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. US rehberliğinde yapılan TİAB ve aspirasyon sıvısında Tg ölçümü, patolojik görünümlü lenf nodunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde, atiroidik olguda, sitolojiyle birlikte hatta ondan daha değerli bir yol göstericidir¹⁸.

Tiroid kanser tedavisi almış hastanın hem supresyon/replasman dozlarının ayarlanması, hem de nadir de olsa geç nüksler açısından ömür boyu endokrinolog kontrolünde kalması gereklidir. Takipte çok başlılık (Nükleer Tıp, Cerrahi, Medikal Onkoloji vs) genellikle sorun yaratmaktadır. Tiroid kanserli hastalar mutlak endokrinolog takibinde kalmalı ve ancak gereği halinde, adı geçen dallarla konsülte edilmelidir.

14.12. TEKRARLAYAN VE METASTATİK HASTALIK

Tekrarlayan ve metastatik hastalığı olanlarda TSH $<0,1$ mU/mL tutulmalıdır. Takip ve tedavi cevabını değerlendirmede ^{18}F FDG-PET/BT dahil diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Boyun US'nin değerlendirmeyi yeterli yapmadığı nodal nükslerde kontrastlı veya kontrastsız BT ya da MRG seçilmelidir. Yüksek riskli hastalarda, Tg >10 ng/ml veya anti-Tg antikorlarının giderek yükseldiği

durumlarda RAI görüntüleme bağımsız pulmoner parankimi görüntülemek için kontrastsız, mediasteni değerlendirmek için kontrastlı toraks BT yapılabilir. Boyun ve toraks görüntüleme sonuçları negatif olan, Tg >10 ng/ml veya anti-Tg antikörlerinin giderek yükseldiği yüksek riskli hastalarda ¹⁸FDG-PET/BT, beyin MRG, abdomen BT/MRG ve kemik sintigrafisi yapılabilir.

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir. Cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda, tümör dokusunda RAI tutulumu düşüğe özellikle 45 yaş üzerinde eksternal RT uygulanabilir.

Akciğer metastazları varlığında, I¹³¹ tutulumu olduğu sürece RAI vermek önerilmektedir. İyot tutulumu devam ettiği sürece, yeni dozların ilk iki yıl için altı aydan önce verilmemesi önerilmektedir. Ardından daha seyrek (bir yıl) aralıklarla verilebilir. Yüksek doz I¹³¹ sonrası TVT, takip sırasında Tg ölçümleri, makrometastazı olanlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile metastaz boyutlarının takibi, tedaviye cevabı belirlemede ve RAI tedavisinin devamına karar vermede önemlidir. Tedavi cevabını değerlendirmede serum Tg düzeylerinde anlamlı azalma olması ve/veya metastazların büyüklüğünde azalma veya büyüme hızında yavaşlama olması anlamlıdır. Diffüz akciğer metastazları varlığında, kısa sürelerle tekrarlayan RAI tedavisi verilen hastalarda pulmoner pnömonitis ve radyasyon fibrozisi gibi komplikasyonlar gelişebilir¹⁹.

Diferansiyasyonu kötü olan olgularda, iyot tutulumu kaybolur ve Tg sentezi azalabilir. Bu nedenle serum Tg düzeylerinde azalma olması ve RAI tutulumunun azalmasına rağmen, tümör büyüklüğünde azalma olmaması veya büyüme olması RAI tedaviye direnç olduğunu gösterir. RAI tedavisine direnç DTK da %15–20 oranında bildirilmektedir.

I¹³¹ tedavisinin toplam üst doz sınırı yoktur. RAI tutulumu olduğu ve yarar tespit edildiği sürece uygulanabilir. Tekrarlayan uygulamalarla bazı hastalarda >1000 mCi RAI vermek gerekebilmektedir. Fakat 600 mCi sonrasında lösemi ve sekonder kanserlerin sıklığında artış olduğu bilinmelidir. Ayrıca >70 yaştaki hastalarda ampirik uygulamalarda bir defada 150 mCi'den yüksek doz verilmesinden kaçınılmalıdır. Tekrarlayan RAI dozlarından sonra tükrük bezi hasarı ya da nazolakrimal kanal obstrüksiyonu daha siktir. 400 mCi ve üzeri dozların hipospermiye yol açabileceği dikkate alınmalıdır. Tekrarlayan tedavi öncesi erkek hastalarda sperm, kadınlarda ovum prezervasyonu önerilebilir.

RAI tedavisini uzak metastaz nedeniyle alacak hastaların rhTSH ile hazırlanması konusunda yeterli veri olmamakla birlikte, endojen hipotiroidinin komorbid durumlar nedeniyle riskli olduğu ya da eş zamanlı hipofizer hastalık nedeniyle TSH'nın yükselmeyeceği ya da tedaviyi geciktirmenin ciddi sonuçlar doğurabileceği durumlarda rhTSH ile hazırlık yapılabilir.

RAI tedavisi sonrası gebelik ilk 6 ay – 1 yıllık sürede planlanmamalıdır. Erkeklerde tedavi sonrası üç ay (tam bir sperm siklusu) beklenmesini öneren görüşler de mevcuttur. Emziren annelere RAI tedavisi verilmemelidir. RAI tedavisine sekonder over harabiyeti nedeniyle genel popülasyona göre bir yıl daha erken menopoz görülebilir ancak bu durumun kümülatif doz ya da tedavinin verildiği yaş ile ilişkili gösterilememiştir.

Kemik metastazlarının tedavisinde I¹³¹ ya da palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için eksternal RT uygulanabilir. Kemik metastazlarında eğer lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, değilse bisfosfonat infüzyonu, denosumab tedavisi, embolizasyon ya da sement enjeksiyonu yapılabilir. Yaygın kemik metastazlı hastalarda tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavi verilecekse veya alıyorsa bile bisfosfonat olarak zoledronik asit iv. infüzyon tedavisi üç ayda bir uygulanması önerilmektedir.

Beyin metastazları DTK'larda nadirdir. Uygun olan metastazlarda cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılamayan ve RAI tutmayanlarda eksternal RT tedavi seçenekleridir. Bası semptomları oluşturması mümkün kemik ya da beyin metastazlarında RAI ya da eksternal RT sırasında glukokortikoid uygulanması önerilir.

LT4 kesilmesi ile stimüle Tg <10 ng/ml ya da rhTSH uygulaması sonrası Tg <5 ng/ml olan ancak yapısal hastalığı olmayan hastalar ampirik RAI tedavisi verilmeden takip edilebilirler. Ancak daha yüksek Tg düzeyi olanlar, serum Tg düzeyleri hızla yükselen hastalar, anti-Tg antikör düzeyi yükselen ancak boyun ve toraks görüntüleme ve/veya ¹⁸FDG-PET/BT tümör odağı saptanmayan hastalarda ampirik RAI tedavisi verilebilir. Ancak tedavi sonrası TVT negatif ise hasta RAI dirençli kabul edilmelidir.

RAI direncinde yaklaşım

RAI dirençli yapısal olarak görülen DTK dört grupta sınıflandırılır:

- 1) Malign/metastatik doku hiçbir zaman RAI tutmaz (ilk terapötik TVT'de bile tiroid yatağı dışında tutulum yoktur),
- 2) Daha önce RAI tutmasına rağmen artık RAI tutulumu yoktur (iyot kontaminasyonu olmadığından emin olunmalıdır),
- 3) Bazı lezyonlar RAI tutarken bazıları tutmaz,
- 4) Metastatik hastalık önemli düzeyde RAI tutmakla birlikte progresyon göstermektedir.

RAI dirençli olgularda RAI tedavisi verilmesinin anlamı yoktur. RAI dirençli metastatik DTK'sı olan ancak asemptomatik, stabil veya minimal progresif hastalar TSH supresyonu altında izlenebilirler. Takipte hedef lezyon olarak >1 cm yumuşak doku metastazları seçilir ve her zaman en büyük

çapları ölçülmelidir. Takipte hedef lezyonların en büyük çapı <%20 artarsa ve 12–15 aylık takipte yeni metastatik lezyon belirmese hasta stabil kabul edilir.

Bu hastalarda artık ¹⁸FDG-PET/BT, BT, MRG ile metastatik hastalığın ilerleme düzeyi saptanarak eğer RECIST ("Response Evaluation Criteria In Solid Tumors") kriterleri ile hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında >%20 artış oluyorsa, yeni metastatik lezyonlar çıkıyorsa ve hastalıkla ilişkili semptomlar beliriyorsa sistemik ve/veya yönlendirilmiş tedavilere geçiş düşünülmelidir. Tekli uzak metastazlarda özellikle cerrahi komplikasyon riski yüksekse alternatif olarak stereotaksik radyasyon ve termal ablasyon yöntemleri düşünülebilir, ancak DTK'da bu yöntemlerin kullanımı ile ilgili tecrübenin kısıtlı olduğu akılda tutulmalıdır.

DTK'da tirozin kinaz inhibitörleri ve sistemik kemoterapinin yeri

Tirozin kinaz inhibitörleri RAI dirençli DTK'da sistemik tedaviye yeni bir boyut kazandırmıştır. Axitinib, dovitinib, motesanib, pazopanib, selumetinib, sunitinib, vandetanib ile tamamlanmış faz II ve cabozantinib ile tamamlanmış faz I çalışmalar vardır. Vandetanib ile sürdürülen faz III, çift-kör plasebo kontrollü VERIFY çalışmasının sonuçları henüz yayımlanmamıştır. Sorafenib'in (Nexavar®, Bayer) 2014 yılında yayımlanan DECISION çalışması, lenvatinib'in (Lenvima®, Eisai Co Ltd) 2015 yılında yayımlanan SELECT çalışması ile her iki ilaç Amerika ve Avrupa'da RAI dirençli DTK'da kullanım onayı almıştır^{16,24,25}.

TKİ kullanan hastalarda yanıt alındıktan sonra yanıt kaybı görülebilir, neden TKİ'ye direnç gelişmesi olduğu düşünülmektedir. Bu durum "kaçış fenomeni" olarak adlandırılır. "Kaçış fenomeni" gözlenen bir hastada, tümör kontrolü ancak başka etki mekanizması olan bir TKİ'ye geçilerek sağlanabilir. Bu bağlamda düşünüldüğünde lenvatinib, daha önce kullanılan başka bir TKİ ilaca direnç geliştiği durumda, RAI dirençli DTK'da kullanılabilecek ikinci basamak bir TKİ'dir. Ancak TKİ'lerin toplamda sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Diare, halsizlik, hipertansiyon, QTc uzaması, hepatotoksisite, nefrotoksisite, bulantı, mukokutanöz toksisite, kilo kaybı, levotiroksin doz ihtiyacında artış gibi bazıları ilaç bırakılmasına neden olacak düzeyde ciddi yan etkileri de vardır.

Sitotoksik kemoterapi günümüzde TKİ'ye cevap vermeyen hastalarda ve kötü diferansiye tiroid kanserinde önerilmektedir ancak cevap oranı oldukça düşüktür (%10–20). Anjiyogenez inhibitörlerini, immünmodülatör ilaçlar, apoptoz tetikleyicilerini kullanan deneysel çalışmalar ve gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir.

RAI dirençli DTK tedavisinde ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliğinde sorafenib, en az bir tıbbi onkoloji uzmanının bulunduğu altı aylık sağlık raporuna dayanarak ve tıbbi

onkoloji uzmanı reçetesi ile kullanım ve geri ödeme onayı almıştır. Lenvatinib endikasyon dışı raporları ile nadir hastada geri ödeme ile temin edilebilmektedir. Ülkemizde TKİ'lerle ilgili bilgi birikimi için bu ajanların çok merkezli çalışma protokolleri dahilinde kullanılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: IARC; 2004.
2. Arora A, Tolley N, Tuttle RM. Practical manual of thyroid and parathyroid disease: John Wiley & Sons; 2009.
3. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute; Bethesda, MD:2008. Available at: seer cancer gov/csr/1975–2001 2007.
4. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 135(3):451–457, 2006.
5. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World journal of surgery 18(4):559–567, 1994.
6. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, et al, An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 13(4):381–387, 2003.
7. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, et al, Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 98(1):31–40, 2003.
8. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 131(3):249–256, 2002.
9. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. European journal of radiology 29(1):4–10, 1998.
10. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, Van Heerden JA, et al, Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Archives of Surgery 141(5):489–496, 2006.
11. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SJ, et al, Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery 134(6):946–954, 2003.
12. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai M, Faa G, et al, The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(4):1364–1369, 2006.
13. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travaglini JP, Sabbah N, et al, Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(9):3590–3594, 2007.
14. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, et al, Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. European Journal of Endocrinology 150(2):105–112, 2004.
15. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, et al, Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. Journal of Nuclear Medicine 45(6):988–994, 2004.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al, 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 26(1):1–133, 2016.
17. Amin MB ES, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. New York: Springer 2017.
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, 2017.
19. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola A. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma: A 40 years' experience. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 48(1):12, 2004.

20. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, et al, Iodine-131 treatment and high-resolution CT. results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 31(6):825–830, 2004.
21. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, et al, Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New England Journal of Medicine* 331(19):1249–1252, 1994.
22. Helal BO, Merlet P, Toubert M-E, Franc B, Schwartz C, et al, Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 42(10):1464–1469, 2001.
23. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, et al, [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(7):2291–2302, 1999.
24. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, et al, Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *The lancet oncology* 11(10):962–972, 2010.
25. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, et al, Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 21(2):119–124, 2011.

B) MEDÜLLER TIROİD KANSERİ (MTK)

Dr. Adile Begüm BAHÇECİOĞLU, Doç. Dr. Özgür DEMİR, Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Tiroid glandının kalsitonin salgılayan parafoliküler 'C' hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri (MTK), tüm tiroid kanserlerinin %4-5'ini oluşturur.

olgulara en sık beşinci dekat içinde tanı konmaktadır. Familial formlarda ise cinsiyet farkı ortadan kalkmakta ve olgular, özellikle biyoşimik veya genetik yöntemlerle arandıklarında çok daha genç yaşlarda hatta bebeklik çağında saptanabilmektedirler¹.

14.13. KLASİFİKASYON VE EPİDEMİYOLOJİ

MTK sporadik (%75) olarak görülebileceği gibi Multiple Endokrin Neoplazi 2 (MEN 2) sendromlarının bir bileşeni veya familial olarak herediter formda da görülebilmektedir (%25). Bu değişik formlar arasında insidans, genetik, ortaya çıkış yaşı, tümör histopatolojisi, diğer hastalıklarla birlikteliği ve genetik danışmanlık açısından önemli farklar olduğundan klinisyenin karşılaştığı her MTK olgusu için aşağıdaki klasifikasyondan hangisine girdiğini düşünmesi, incelemesi ve buna göre hastanın tedavisini planlaması ve aileyi yönlendirmesi gerekmektedir. Hastaların çoğu sporadiktir (%75), %25'i ise aile taraması ve genetik danışmanlığı gerektiren herediter formlardır¹. Familial olarak MTK, bir germline mutasyon sonucu otozomal dominant (OD) kalıtım şekli izleyerek multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromlarının ilk ve en sık görülen bileşeni olarak çıkabildiği gibi, benzer germline mutasyonu taşıyan ve kalıtım şekli OD olan bazı ailelerde ise sadece MTK izlenebilir ve MEN 2'nin diğer komponentleri aile bireylerinde görülmez. Sadece MTK izlenen bu tip hastalığa Familial Medüller Tiroid Kanseri (FMTK) ismi verilir.

MTK, MEN 2 sendromları içerisinde, MEN 2A'da feokromositoma (FEO) ve primer hiperparatiroidizm (PHP) ile birlikte görülebilir ki bu şekil en sık görülen şekildir (%80). Daha seyrek olarak (%20) MTK, FEO, mukozal ve/veya gastorintestinal nörinomalar ve marfanoid habitus ile birlikte MEN 2B sendromu şeklinde görülür. Bu son şekilde paratiroid hastalığı bildirilmemiştir. Tablo 14.8'de MTK'nın familial olarak görüldüğü formlar özetlenmiştir. Sporadik MTK olguları genellikle 40 yaşın üzerindedir ve sporadik olgular için kadın/erkek oranı, 1,4/1,0 şeklindedir. Sporadik

14.14. MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Sporadik ve familial MTK'leri konusunda moleküler çalışmalar tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi son yıllarda artarak devam etmektedir. Ancak MEN 2 sendromları için moleküler biyolojinin özel bir önemi vardır. Çünkü moleküler biyolojinin hasta ve ailesinin tedavisini yönlendirdiği ve bu anlamda çok değerli olduğu nadir sendromlardan biri ve belki de en önemlisidir. MEN 2 sendromlarında germline ret-protonkojen mutasyonlarının gösterilmesinden sonra patogenez hakkındaki temel bilgiler hızla çözülmüş, değişik mutasyonlar hızla kategorize edilmiş ve genotip-fenotip ilişkisi kurulmuştur. Hangi mutasyonların bu

Tablo 14.8. MEN 2 sendromları ve bileşenlerinin görülme sıklığı

Multiple Endokrin Neoplazi 2A (MEN 2A) MTK (%100) Feokromositoma (%50) Paratiroid neoplazisi (%5-20)
Multiple Endokrin Neoplazi 2A (MEN 2A) varyantları FMTK Kutanöz Liken Amiloid ile birlikte MEN 2A Hirschprung hastalığı ile birlikte MEN 2A
Multiple Endokrin Neoplazi 2B (MEN 2B) MTK (%100) İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomlar (%95-100) Marfanoid Habitus (%95-100) Feokromositoma (%50) Megakolon (%60)

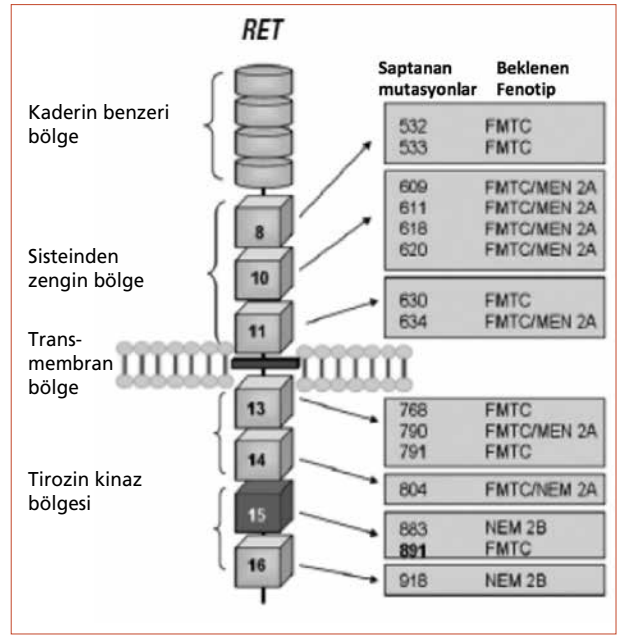
Gagel FR, Shefelebine S, Cote G, Principles of Molecular Medicine (J. L. Jameson, ed), 1998 Humana Press Inc, Totowa, NJ.'den modifiye edilmiştir.

sendroma yol açabileceği ve değişik mutasyonları taşıyan ailelerin klinik prezantasyonu, tümörlerin biyolojik davranışı ve sağkalımları arasındaki farklar büyük ölçüde anlaşılmış ve ileride daha iyi anlaşılabilmesi üzere, bugün MEN 2 sendromları moleküler biyolojinin klinisyene en fazla yardımcı olduğu sendromlar arasında belki de en önemlisi olarak yerini almıştır.

1987'de hastalık geni 10. kromozomda saptanmış ve birçok değişik grupların çalışmaları ile MEN 2 genini taşıyan kromozom incelenmiş ve ilk kez 1993'de c-ret protoonkogen mutasyonlarının sendromun nedeni olduğu bulunmuştur. Bu onkogen ilk olarak 1985'te tanımlanmış ve bir tirozin kinaz reseptörünü kodladığı anlaşılmıştır. Bu genin yeniden düzenlenmesi, papiller tiroid kanserlerinin (PTK) de %10–35'inde gösterilmiştir ancak bu somatik bir mutasyondur yani sadece kanserli dokuda bulunmaktadır, dolayısıyla PTK için neden sonuç ilişkisi açık değildir ve aile taramasında kullanılabilmesi söz konusu değildir. Familial formdaki MTK'larda ise bir germline mutasyon söz konusudur ve bu genetik materyali taşıyan tüm hücrelerde mevcuttur, hastalıkların nedenidir¹.

Ret protoonkogen, 10. kromozom üzerindedir ve tirozin kinaz ailesinin tek geçiş transmembran reseptörünü kodlamaktadır. Hemen hemen tüm MEN 2A, MEN 2B ve FMTK olgularında ret germline mutasyonunun izlendiği, sporadik MTK'ların ise yaklaşık %50–60'ının somatik ret mutasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Günümüzde yapılan yeni araştırmalar sonucu, sporadik MTK olup, somatik ret mutasyonu bulunmayanların %18–80'lik bölümünün de somatik HRAS, KRAS ve nadiren NRAS mutasyonlarını taşıdığı gösterilmiştir².

MEN 2'de ret mutasyonları, ret tirozin kinaz reseptöründe başlıca iki bölgeyi etkiler. MEN 2 ve varyantlarında en sık olarak saptanan mutasyonlar ekstrasellüler bölgede sisteinden zengin kısımdadır. Bu nokta mutasyonlarından her biri değişik bir kodondaki bir sisteini başka bir amino aside çevirir. Ekzon10, Cys634Arg mutasyonu herediter MTK'lerinin %50'sinde görülür ve tek başına kodon 634'ü etkileyen mutasyonların %75'inden sorumludur. Ekzon 10'daki diğer mutasyonlar (609, 611, 618, 620) en sık FMTK fenotipi ile ilişkili olmakla beraber hem MEN 2A hem de FMTK'da görülebilmektedir (Şekil 14.3). O halde klinisyen ekson 10 mutasyonu olan bir ailede nesiller boyu FEO gelişmediğini bilmeden bu ailenin sadece FMTK ailesi olduğuna karar vermemelidir, nitekim bizim de yıllarca sadece FMTK olarak takip ettiğimiz, ekson 10, kodon 634 mutasyonu saptanan bir ailemizde, indeks bireyde altıncı dekatta FEO saptanmış ve aile klasik bir MEN 2A ailesine dönüşmüştür³. Glu768Asp ve Val804Leu mutasyonları ise şu ana kadar sadece FMTK ailelerinde gösterilmiştir. MEN 2B'li hastaların %95'inde Met918Thr veya nadiren kodon 883'de bir mutasyon gösterilmiştir. Bu ailelerin %5'indeki mutasyon ise saptanamamıştır. Bahsedilen moleküler patofizyoloji düşünüldüğünde bu ailelerden



Şekil 14.3. MEN 2 ve FMTK'dan sorumlu ret protoonkogeni ve üzerinde değişik ekzonlarda görülen mutasyonlar.

ret protoonkogen mutasyonları yerine Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) veya GDNF-μ reseptör mutasyonları sorumlu olabilir.

Tirozin kinaz reseptör sinyal sisteminin gastrointestinal nöronal sistem, böbrek ve sempatik sinir sisteminin değişik bileşenlerinin gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu konuda ilk önemli bulgu sıçanda c-ret protoonkogeni inaktive edildiğinde Hirschprung hastalığı benzeri ciddi gastrointestinal anomaliler ve renal agenezis saptanmasıdır. Bu hayvanlarda enterik sinir sistemi ile birlikte sempatik gangliyonlarda da gelişimsel anomaliler bulunmuştur. Daha sonra Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) geni inaktive edilen sıçanlarda tıpkı c-ret protoonkogen inaktivasyonu yapılan hayvanlardakine benzer gelişimsel anomaliler saptanmış ve embriyonel renal ve enterik nöronal sistemin gelişiminde bu iki faktörün birbiri ile etkileşimi olduğu düşünülmüş ve bu ilişki daha sonra morfolojik çalışmalar ile de doğrulanmıştır. Başka çalışmalarda araştırmacılar GDNF için GDNF-μ ismini verdikleri bir reseptör bulmuşlar ve bunun ret tirozin kinaz reseptörü ile bağlanarak GDNF için bir kompleks oluşturduğunu göstermişlerdir. Daha geniş anlamda nöral crest gelişimi sırasında bu faktör reseptör ve onkogenler arasındaki etkileşimlerin ayrıntıları ile açıklanması sonucunda MEN 2 sendromlarının moleküler patofizyolojisinin moleküler ayrıntılarını da açıklayabilecektir¹.

Sporadik MTK'lı olguların %25 de c-ret protoonkogen Met918Thr mutasyonları saptanmıştır. Bunlar papiller tiroid kanserlerindeki yeniden düzenlenmeler gibi somatik mutasyonlardır ve bu mutasyonu taşıyan olguların daha

Tablo 14.9. MTK genotip-fenotip korelasyonu ve saptanan mutasyonlar için belirlenen risk düzeyleri

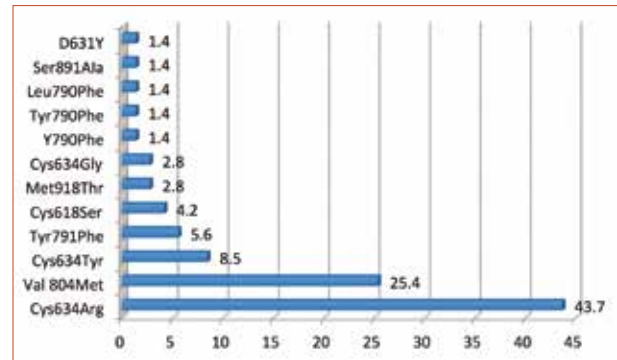
Ret Mutasyonu	Ekzon	MTK Klinik Risk Düzeyi	FEO insidansı	PHP insidansı	Kutanöz Liken Amiloid	Hirsprun Hastalığı
G533C	8	Orta	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Orta	+/++	+	N	P
C611F/G/S/Y/W	10	Orta	+/++	+	N	P
C618F/R/S	10	Orta	+/++	+	N	P
C620F/R/S	10	Orta	+/++	+	N	P
C630R/Y	11	Orta	+/++	+	N	N
D631Y	11	Orta	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W	11	Yüksek	+++	++	P	N
K666E	11	Orta	+	-	N	N
E768D	13	Orta	-	-	N	N
L790F	13	Orta	+	-	N	N
V804L	14	Orta	+	+	N	N
V804M	14	Orta	+	+	P	N
A883F	15	Yüksek	+++	-	N	N
S891A	15	Orta	+	+	N	N
R912P	16	Orta	-	-	N	N
M918T	16	Çok Yüksek	+++	-	N	N

PHP: Primerhiperparatiroidi, FEO: Feokromositoma. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R et al; Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610'dan modifiye edilmiştir.

agresif bir klinik seyir gösterebileceği bildirilmiştir. Klinik olarak sporadik olduğu düşünülen aile hikayesi olmayan MTK olgularının %5–7'sinde c-ret protooncogen mutasyonları bulunabilmektedir. Günümüzde MTK hastalarının genetik analizi rutin olarak yapılmaktadır. Klinisyen her MTK olgusunun potansiyel bir MEN2 veya FMTK ailesi olabileceğini akıldan çıkarmamalıdır.

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarında herediter MTK fenotipleri spesifik ret mutasyonları ile ilişkilendirilmiş ve tedavi protokollerini de buna göre belirlemiştir. Buna göre ret mutasyonları hastalık agresifliğinde artışa göre A, B, C ve D kategorilerine ayırmıştır. 2015 ATA kılavuzunda herediter MTK için risk kategorileri değiştirilmiş 'D' kategorisi en yüksek risk kategorisi olarak tanımlanmış ve M918T ret mutasyonu olan MEN 2B hastaları bu kategoriye alınmıştır. 'C' kategorisi yüksek risk kategorisi olarak tanımlanmış C634 ve A883F ret mutasyonları bu gruba dahil edilmiştir. A ve B kategorileri de birleştirilerek orta risk kategorisi oluşturulmuştur. Bu kategori M918T, C634 ve A883F dışındaki ret mutasyonu olan herediter MTK olgularının tamamını kapsamaktadır. Yaygın olarak görülen ret mutasyonları ve bu mutasyonların MTK agresifliği ile ilişkisi Tablo 14.9'da verilmiştir.

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneğinin desteği ile yapılan ret analizlerinden, en sık görülen mutasyonun (%52) 634, ikinci sırayı ise daha hafif seyirli 804 mutasyonları almıştır (Şekil 14.4)⁴.

**Şekil 14.4.** Türkiye'de c-ret Protooncogen mutasyonlarının dağılımı.

Aydoğan Bİ, Yüksel B, Tuna MM, et al. Distribution of ret Mutations and Evaluation of Treatment Approaches in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(1):13-20 den alınmıştır⁴.

14.15. PATOLOJİ VE BİYOLOJİK İŞARETLEYİCİLER

MTK'nda tümör makroskopik olarak sert ve genellikle kapsülsüzdür. Histolojik görünümü hücreli dizilim ve yapı açısından oldukça değişiklidir. Hücreler solid, trabeküler ya da insular olarak dizilip içcik (spindle), polihedral, angular veya yuvarlak olarak yapılanabilirler. Genellikle papiller kıvrımlar ve folliküller oluşturmazlar. Hücreler az differansiye olabilir ve mitozlar izlenebilir ancak nekroz ve polimorf hücre infiltrasyonu izlenmez. Histopatolojik olarak en sık olarak anaplastik veya papiller tiroid karsinoma ve Hurthle hücreli adenom ile karıştırılabilir ancak MTK'ların %50-80'inde stromal doku dikkat çekicidir ve Kongo kırmızısı ile amiloid varlığı önemli bir bulgudur. Bu özellik immün-histokimyasal çalışmalar öncesi ayırıcı tanıda önemli bir yer almaktadır. İmmünhistokimyasal olarak ise kalsitonin için yapılan boyalarla tümörde immünoaktivite saptanabilir. Klasik ışık mikroskopisi ile 'C' hücre hiperplazisi (CHH) tanısı koymak oldukça zordur ve yanıltıcı olabilir. CHH, familial olgular için prekürsör bir lezyondur, sporadik MTK'lı hastalar için de bir prekürsör lezyon olabilir ancak bu konu tartışmalıdır. Familial olgularda tiroid bezinde, MTK ve CHH genellikle bilateral ve multipl odaklar halindedir. Tümör odakları genellikle C hücrelerinin anatomik yerleşimlerine uygun olarak bezin üst 2/3'ünde konumlanmıştır. Ancak bu morfolojik özellikler herediter ve familial formu birbirinden ayırmak için kullanılmamalıdır. Sporadik olguların da %20'si de bilateral olabilir. Tiroid bezinde multifokal tümör, mikromedüller karsinom odakları ve CHH, patoloğu ve klinisyeni familial bir formla karşı karşıya olduğu konusunda uyarmalı ve bu hastalar cerrahiye verilmeden genetik analiz için vakit yeterli olmasa da FEO açısından mutlak araştırılmalı ve FEO ekarte edildikten sonra genel anestezi verilmelidir. CHH'den MTK'a ilerleyiş süresi genellikle 10 yıl olarak kabul edilir ancak iyi de bilinmemektedir. Metastazlar sporadik ve familial formlarda lokorejyonel olarak; santral, lateral servikal ve mediastinal lenf nodlarına veya uzak olarak; akciğere, karaciğere, iskelet sistemine ve beyine olabilir. Metastazlar primere benzer histopatolojik yapıdadır.

Tiroid bezinin nöroendokrin yapıdaki parafoliküler 'C' hücreleri kalsitonin (KT) dışında da çeşitli hormonlar ve biyolojik aminleri salgılayabilmektedir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanosit stimulan hormon, sitokeratin 7, CK7 ve CK18, TTF1, kromogranin, karsinoembriyogenik antijen (CEA), histaminaz, nörotensin ve somatostatin bunlardan bazılarıdır. KT ve CEA, MTK hastalarında en değerli tümör işaretleyicileridir. KT ile immünhistokimyasal boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı değişiklik göstermektedir ancak KT ile boyanma yoksa MTK tanısı sorgulanmalıdır.

MTK'nın primer sekretuar ürünü kalsitonindir. KT, peptid yapısında 32 amino asitli ve 3400 MA bir peptiddir. MTK için en önemli biyolojik tümör işaretleyicisidir ve iki-şamalı testler ile belirlenmesi tanıda çok önemli bir yer

alır. Bazal veya kalsiyum ile uyarılarak ölçülebilir ve hemen tüm MTK'lı hastalarda yüksek bulunur. Benzer olarak cerrahiye takiben hastalarda yüksek bazal veya uyarılmış KT düzeyleri, persistan ve/veya tekrarlayan hastalığı gösterir ve takipte tümör işaretleyicisi olarak kullanılır. Günümüzde pentagastrin temini edilememekte ve kalsiyum uyarı testi ön plana çıkmaktadır. Uzun testte, hasta bir gece önceden aç kalır ve sabah bazal KT için kan alınır. 4 saatlik 15 mg/kg kalsiyum glukonat (500 ml serum fizyolojik içinde) infüzyonuna başlanır. İnfüzyon bitiminden 1,2,3 ve 4 saat sonra kalsitonin ölçümü için kan alınır. Bazal kalsitonin değerine göre 20 kat artış pozitifliğe işaret eder. Halen sık uygulanmakta olan kısa kalsiyum uyarı testinde ise; bir gece önceden aç kalan hastadan bazal KT kanı alındıktan sonra, 10 ml'lik %10 kalsiyum glukonat içeren ampulden 0,2 ml/kg dozlarda çekilerek 50 cc serum fizyolojikle dilüe edilir ve hızlı infüzyon ile uygulanır. İnfüzyon bitimini takiben 2., 5., 7. ve 10. dakikalarda kan örnekleri alınır ve soğuk zincirde laboratuvara iletilir. Ölçüm kitine göre değişebilmekle birlikte genellikle kadınlarda 120 pg/ml, erkeklerde 210 pg/ml üzeri KT değerleri anlamlı kabul edilir.

Heterofil antikorlarla yalancı pozitiflikler, kanca ("hook") etkisine bağlı yalancı negatiflikler görülebilmektedir, ancak yeni jenerasyon immünokemilüminometrik yöntemlerle bu olasılık iyice azalmıştır. Tümör yükü fazla olan ancak uyumsuz olarak düşük KT düzeyleri görülen olgularda kanca etkisi akla gelmelidir. Bazal KT düzeyleri çocuklarda, gebelikte, Hashimoto tiroiditinde, kronik böbrek hastalarında, hipergastrinemde, folliküler neoplazmlarda da hafif-orta derecede yüksek bulunabilmektedir ve bu sekonder nedenlerle ortaya çıkan CHH'ne benign (sekonder) CHH adı verilmektedir ve bunların sporadik MTK etiopatogenezindeki yeri iyi bilinmemektedir. Guyerant ve ark. normal yetişkinlerin tiroid bezi otopsilerinde, %33'ünün CHH için kabul edilen histolojik kriterlere uyabildiğini göstermiştir (x100 büyütmede 50 C hücresi bulunduran 3 veya üzerinde bölge). Ret-protoonkogen mutasyonu taşıyan familial olgularda CHH'nin küçük yaşlarda multipl odaklar şeklinde başladığı ve ilerleyen yıllarda mikromedüller karsinom ve multipl medüller karsinom odaklarına doğru ilerlediği bilinmektedir⁵. Bu olgularda proflaktik tiroidektomi zamanında yapılmaz ise hastalık bez dışındaki lenfatiklere çıkmakta ve uzak metastazlar ile hastalar kaybedilmektedir.

Klinik endokrinoloji açısından önemli bir durum MTK'dan salınan ACTH peptidinin ektoptik Cushing sendromuna neden olabileceğidir. ACTH bağımlı Cushing Sendromu'nda ektoptik nedenler düşünülüyor ise MTK de nadir bir neden de olsa akla getirilmelidir.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA): MTK için spesifik bir işaretleyici değildir. Hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılabilir. Sigara kullanımında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde, benign akciğer

hastalıklarında serum CEA düzeyleri yükselebilmektedir. Bazı yazarlar tarafından rutin takibi önerilse de, birçok yazar takipte CEA kullanmamaktadır.

MTK hastalarında eş zamanlı CEA ve KT değerlerinde yükselme olması, hastalık progresyonuna işaret eder. Progresif hastalığı olan MTK olgularında çok nadiren, CEA düzeylerinde artış olurken, KT değerleri stabil kalabilir ya da azalabilir, bu durum tümör diferansiyasyonunun azaldığını gösterebilir. Bu olgularda prognoz oldukça kötüdür.

14.16. KLİNİK VE TANISAL İŞLEMLER

Sporadik MTK genelde yaşamın 4. ve 6. dekadlarında görülmektedir. İlk olarak rutin tiroid muayenesinde doktorun bulduğu veya hastanın fark edip doktora başvurduğu tiroid lojunda sertçe bir nodül veya boyunda lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Lezyon genellikle tek taraflı (%80) nadiren bilateraldir (%20) ve genellikle parafoliküler C hücre yerleşimine uygun olarak bezin üst 2/3 de konumlanmıştır. Tanı sırasında servikal ve mediastinal lenf nodu metastazı olguların %50'sinde mevcuttur. Yukarıda bahsedilen, tümörün salgıladığı maddelere bağlı olgularda nadiren diyare, hipotansiyon, 'flushing' görülebilir. Bu tip şikayetler genellikle tümör yükü çok yüksek, yaygın hastalığı olan olgularda söz konusudur.

US'de MTK için özgül bir bulgu yoktur. Genellikle hipoeoik solid bazen parsiyel makro kalsifiye tiroid nodülleri olarak izlenirler. Nodül radyoiyot veya Tc99m tutmaz ve soğuk nodüldür.

Kesin tanı tüm tiroid maligniteleri için altın standart olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) materyalinin sitolojik incelemesi ile konur. Sitoloji tecrübeli sitologların elinde genellikle kesin tanıyı koyar veya en azından, şüpheli lezyon olarak değerlendirilir. Preoperatif kalsitonin ve CEA ölçümleri hem sitolojik tanıyı destekleyici olarak hem de hastanın takibi açısından çok önemlidir. MTK'da tanıda TiiAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Ancak DTK'lar kadar güvenilir değildir. Sitolojik değerlendirmede MTK çok farklı görünümlere sahip olabilir. Genellikle birbirinden ayrık ya da zayıf bağlanmış halde iğsi görünümde, plazmasitoid ya da epiteloïd görünümde hücreler izlenmektedir. Epiteloïd görünüm tiroid folliküler lezyonları; plazmasitoid görünüm plazmasitomalrı, iğsi hücreli görünüm sarkomları taklit edebilmektedir. Nöroendokrin tümörler için tipik olan nükleusta granüler kromatinlerin 'tuz biber' görünümü izlenebilir. MTK tanısı, KT, kromogranin veya CEA'nın immunolokalizasyonu, Tg ile negatif boyanma ve serum KT seviyesindeki yüksekliğin tespit edilmesi ile doğrulanabilir.

Genetik test döneminden önce familyal formlarda MTK'nın tanısı sporadik formlardan çok farklı değildi, tanı genellikle orta yaşlarda, MTK, nodül olarak ele gelir hale gelince veya pentagastrin uyarı testinin uygulandığı dönemde ise ailesinde MTK veya MEN 2 hikayesi olan olgularda uyarı ile

3-20 kat KT artışları esas alınarak mikromedüller karsinom veya CHH döneminde konabilmekte idi. 1961'de MEN 2 sendromunun tarif edilmesinden önce ise bu ailelerin bireylerinin en az yarısının ani ölümler ile kaybedildiği bilinmektedir. Bunların ölümlerinin çoğunun nedeninin, FEO'ya bağlı kardiyak taşıaritmiler olduğu daha sonraki yıllarda anlaşılmıştır. Gerçekten de MEN 2 ailesindeki gen taşıyıcılarının %95'inin 30 yaşa kadar anormal pentagastrin cevabı verdiği görülmüştür. Ancak bu bioşimik test yönteminin ana problemi gen taşıyıcısı olan olguların 20-30'lu yaşlar gibi profllaktik tiroidektomi için oldukça geç sayılabilecek yaşlarda saptanabilmesi ve yukarıda da bahsedildiği gibi çok sayıda gen taşıyıcısı olmayan olgunun teste yalancı pozitif cevap verebilmesidir. Bu nedenle birçok hastaya gereksiz profllaktik tiroidektomi uygulandığı gen analizleri döneminde geriye dönük olarak anlaşılmıştır. Genetik analizlerin klinik kullanıma girmesi ile pentagastrin uyarı testi büyük ölçüde önemini kaybetmiş ve artık bulunmamaktadır. Bugün birçok merkezde gen taşıyıcısı çocukların, ameliyat yaşı olan, 5-6 yaşlarını beklerken, takiplerinde ve ameliyat sonrası nüks ve rezidü hastalık takiplerinde kalsiyum stimülasyon testi kullanılmaktadır.

TiiAB ile MTK tanısı almış hastalarda mutlaka *ret* mutasyon analizi yapılmalıdır. Ailede MTK öyküsü olmasa da her olguda *ret* protoonkogeni "germline" mutasyonlar açısından incelenmelidir. "Germline" mutasyonun tespit edilmesi durumunda, indeks olgunun tüm birinci derece akrabalarında, *ret* mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir. Bu durumda asemptomatik aile bireylerinde tespit edilen mutasyonun risk derecesine göre profilaktik tiroidektomi gerektiğinde SLND de planlanmalıdır. Bu konuda ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, sporadik gibi gözükken olgularda rutin *ret* analizi yapıldığında olguların %10,7'sinde herediter hastalık bulunabileceği gösterilmiştir⁶. Herediter MTK düşünülen veya *ret* protoonkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ya yönelik girişim öncesi, PHP ve FEO ekarte edilmelidir. Tek başına bilateral MTK odakları tespit edilmesi, herediter MTK diyebilmek için yeterli değildir ancak hastanın yaşı ne olursa olsun şüphe yaratmalıdır. Sporadik olguların da bir kısmında (%9-20) bilateral tümör bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Profllaktik tiroidektomi için bugün altın standart kabul edilen gen analizleri intrauterin, kord kanından ve çocuk doğduktan sonra ilk yıl içerisinde yapılabilmektedir. Gen mutasyon analizi sırasında kullanılan PCR yöntemi oldukça hasas olup 1/10.000 dilüsyonda dahi mutatif DNA'yı saptayabildiğinden özellikle ailede taşıyıcı olan anne ise analizinin doğumdan sonraki 6. aya bırakılması önerilmektedir. Çünkü bazı gruplar intrauterin ve kord kanından yaptıkları analizlerde anne hücrelerinden olan kontaminasyona bağlı yalancı pozitif sonuçlar bildirmektedir.

Tüm yeni tanı alan MTK olguları yaşı ne olursa olsun, aksi kanıtlanmadıkça klinisyen tarafından potansiyel bir familyal olgu olarak düşünülmeli, iyi bir hikaye ve aile öyküsü alınmalı; hikayede özellikle tiroid hastalığı,

hipertansiyon, ailede ölümler varsa nedenleri araştırılmalı; başlangıçta ani ölümlerin FEO nedeni ile olduğu kabul edilmelidir. Fizik muayenede hipertansiyon, marfanoid habitus, ağız mukozasında nöromlar, sırtta orta hatta kaşıntılı bir dermatoz olarak izlenen kutanöz liken amiloid araştırılmalıdır. Laboratuvar olarak günümüzde tüm olgularda ret-protonkogen mutasyon varlığı araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki bu analiz aile bireyleri için hayat kurtarıcı olabildiği gibi, karşı karşıya olduğunuz olgunun bundan sonraki takiplerinde de son derece değerlidir. Gen analizi vakit alacak ise hastada tiroidektomi ve boyun explorasyonundan önce serum kalsitonin ve CEA, kalsiyum, fosfat ölçümlerine ilave olarak en azından katekolaminler ve/veya yıkım ürünleri ölçülmelidir. Özellikle genç, bilateral tümörlü, hiperkalsemisi ve aile hikayesi olan olgularda bilgisayarlı adrenal tomografi ve parathormon ölçümü ile boyun ultrasonografisi bu tetkiklere ilave edilmelidir. MEN 2 sendromundaki FEO'ların önemli bir kısmının sessiz olabileceği, FEO varlığında hastanın genel anestezi öncesi cerrahiye hazırlanması ve uygulanacak ilk müdahalenin adrenal(ler)e olması gereği unutulmamalıdır.

Boyun US, tiroid kanserlerinin ameliyat öncesi değerlendirmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Yaygın boyun metastazı olan, bölgesel ve uzak metastaza işaret eden FM bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/ml olan tüm hastalara kontrastlı boyun ve akciğer BT, üç fazlı dinamik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer MRG, aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Ancak bu değerlerde tamamen lokoregional hastalığı olabilecek ve tedaviden sonra tamamen düzelen hastalar da mevcuttur.

Bunların dışında rutin olarak ameliyat öncesi olarak iyi bir US değerlendirme ile santral ve lateral kompartmanlar araştırılması ve bulunan lenf bezlerinin haritalanması yeterlidir. Rutin olarak ¹⁸FDG-PET/BT ya da F-DOPA-PET/BT uzak metastaz araştırması için önerilmemektedir.

14.17. EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

"Union International Control Cancer (UICC)" ve "American Joint Committee on Cancer (AJCC)"e göre, MTK'da patolojik tümör-lenf nodu-metastaz (pTNM) evrelemesi; tümör çapı, ekstrasitroidal yayılım olup olmaması, lokal ya da bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz varlığına göre yapılmaktadır. Tablo 14.10'da, 2017 de MTK için modifiye edilmiş AJCC/TNM sınıflamasını bulabilirsiniz⁶. Tablo 14.11'de MTK için patolojik evreleme görülmektedir.

Medüller tiroid kanserlerinde evreleme

Evre	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0
	T3N0M0
III	T1N1aM0
	T2N1aM0
	T3N1aM0
IVA IVB IVC	T4a, herhangi N, M0
	T1N1bM0
	T2N1bM0
	T3N1bM0
	T4b, herhangi N, M0
	Herhangi T, herhangi bir N, M1

Tablo 14.10. Medüller tiroid kanseri için yapılmış 8. AJCC/TNM sınıflaması - 2017

Primer Tümör (T)	
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤2 cm (tiroide sınırlı)
T1a	Tümör en büyük çapı ≤1 cm
T1b	Tümör en büyük çapı >1 cm ≤2 cm
T2	Tümör en büyük çapı >2 cm ≤4 cm (tiroide sınırlı)
T3	Tümör >4 cm veya tiroid dışı yayılım ile
T3a	Tümör en büyük çapı >4 cm (tiroide sınırlı)
T3b	Herhangi bir çapta tümör ve sadece strep kaslara (stemohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid kaslar) invazyon gösteren makroskopik ekstrasitroidal yayılım
T4	İleri hastalık
T4a	İlimli ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör ve tiroid kapsülü dışına, cilt altı yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus veya nervus rekürrense invazyon gösteren makroskopik ekstrasitroidal yayılım
T4b	Çok ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör ve prevertebral fasyaya invazyon gösteren veya karotis arteri veya mediastinal damarları saran makroskopik ekstrasitroidal yayılım
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu me.stazı yok
N0a	Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu
N0b	Lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
N1a	Seviye VI veya VII'ye metastaz (pretrakeal, paratrakeal, ve prelaryngeal/Delphian veya üst mediastinal)
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 14.11. Medüller tiroid kanseri için patolojik evreleme

Evre 1	Tümör çapı 2 cm'den küçük ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 2	Tümör çapı 2-4 cm aralığında ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 3	Tümör çapı 4 cm'den büyük veya seviye 6 lenf nodu metastazı veya tümör çapından bağımsız olarak mikroskopik ekstratiroidal yayılım olması
Evre 4	Uzak metastaz veya seviye 6 dışındaki lenf nodu bölgelerine metastaz veya yumuşak doku yayılımı

T1 evrede lenf nodu metastazları nadir görülürken T4 tümörlerde santral ve servikal lenf nodu metastazı sıklığı önemli oranda artmaktadır (%86–93). Palpabl tiroid nodülü ile prezante olan MTK'ların %70'inde servikal metastaz, %10'unda ise uzak organ metastazları tespit edilmektedir. Tanı anında ele gelen tümör var ise KT genelde >500–1000 pg/ml ölçülmektedir. MTK'da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; tanı sırasında ileri yaş, büyük primer

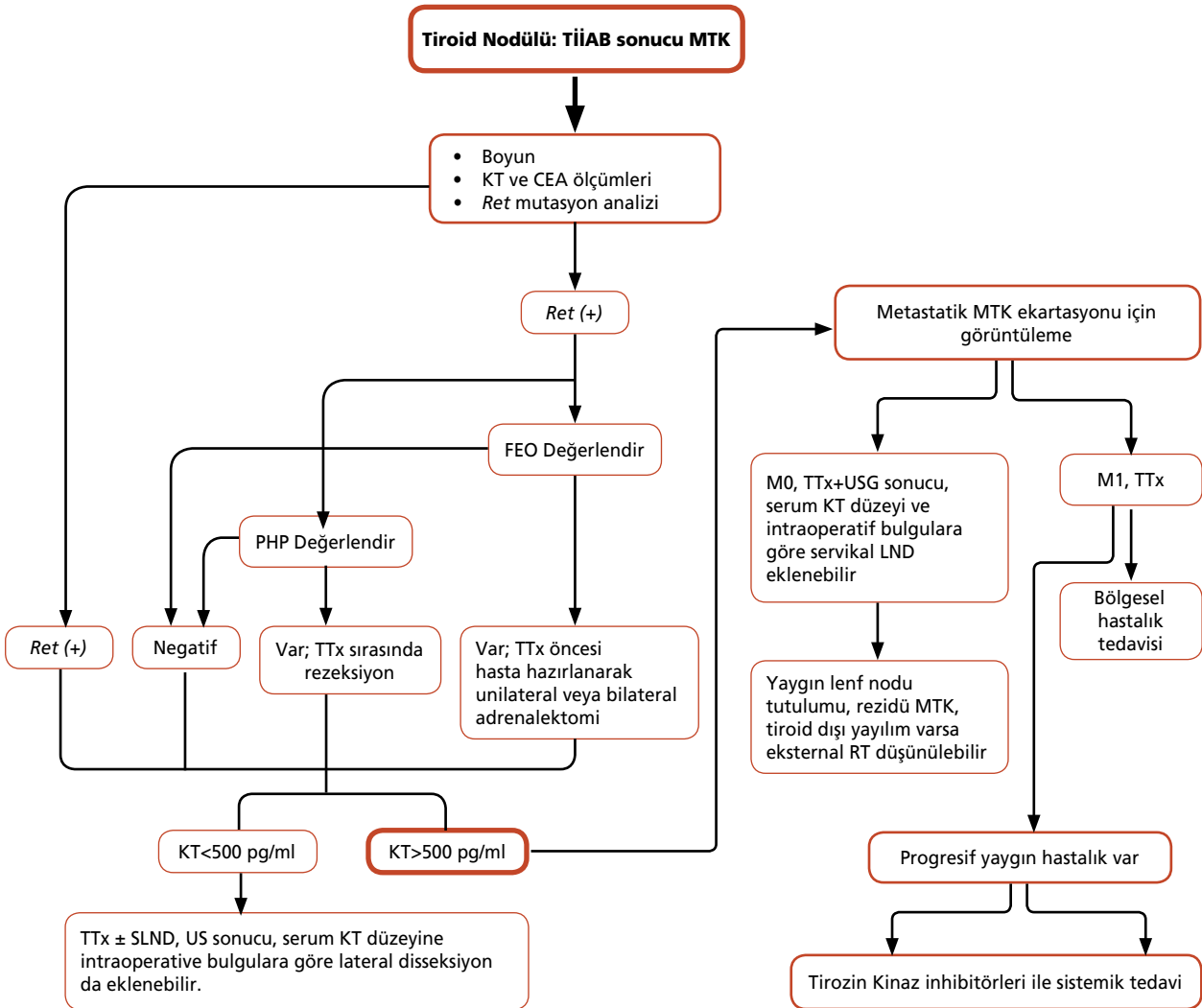
tümör, çok yüksek KT düzeyleri, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır.

14.18. TEDAVİ

Preoperatif sonografik değerlendirmede boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda da TTx ve SLND önerilmektedir (Şekil 14.5)'.

Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına disseksiyon uygulanmalıdır.

Lateral kompartman disseksiyonu, burada lenf nodu metastazı verifiye edilemede, bazal KT değerleri çok yüksek ise düşünülebilir. Bazal kalsitonin değeri >200 pg/ml ise ipsilateral lenf nodu disseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun disseksiyonu da uygulanabilir'.



Şekil 14.5. TgAB sonucu Medüller Tiroid Kanseri tanısı almış hastalarda tedavi algoritması.

Uzak metastaz varlığında sesi, nefes yolunu ve yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır.

Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun operasyonu, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli hava yolu sağlamak amacı ile gerekli olabilir.

Bazen hemitiroidektomi sonrası MTK tanısı konulabilmektedir. Herediter MTK'da diğer tiroid lobu da rezeke edilmelidir, çünkü gelecekte diğer tiroid lobunda da MTK gelişme riski %100'e yakındır. Sporadik MTK hastalarında bilateral MTK oranı düşüktür bu hasta grubunda tamamlayıcı tiroidektomi yapıp yapılmaması konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Sporadik MTK düşünmeden unilateral tiroidektomi uygulanmış, düşük evreli hastalardan; *ret* mutasyonu taşıyanlar, ameliyat sonrası serum KT düzeyi yüksek olanlar veya rezidüel MTK'ya işaret eden görüntüleme bulguları olanlarda tamamlayıcı tiroidektomi ve SLND önerilmektedir⁸.

Familiyal olgular genellikle multisentriktir ve bilateral lenf nodu metastazı sık olarak görülür. Olguların %50'sinde tanı sırasında lenf nodu metastazı vardır. MEN 2B'li hastaların ve sporadik olguların tiroid dışına yayılımı, MEN 2A'dan daha sıktır. Primer operasyonda bunlara da total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu disseksiyonu ve lateral kompartmanlarda makroskobik veya frozen ile mikroskobik lenf nodu metastazı varsa bu bölgelere de iyi bir disseksiyon gerekir¹.

C-hücreli tümörler TSH bağımlı değildir ve TSH baskılama tedavisinin MTK'da nüksü azalttığı veya sağkalımı arttırdığı yönünde kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle MTK hastalarında, TSH düzeylerini 0,5–2,5 mIU/L aralığında hedefleyen LT4 tedavisi önerilmektedir¹.

Hastalar hipokalsemi açısından monitorize edilmelidir. Genellikle özellikle SLND uygulandığında erken postop geçici hipokalsemiler görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ve persistan uzamış hipokalsemisi olanlarda oral kalsiyum preparatları ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Seri serum kalsiyum ölçümleri ile replasman tedavilerinin kesilebilirliği değerlendirilmelidir. Postoperatif hipoparatiroidi altı ay hatta bir yıla kadar düzelebilir, endokrinolog bu konuda uyanık olmalı, hastayı da, riske etmeden, zaman zaman yakın takiple, replasmanı azaltarak veya keserek, düzelmiş olma ihtimalini değerlendirmelidir.

14.19. HEREDİTER OLGULARA VEYA TAŞIYICILARA YAKLAŞIM

Tablo 14.9'da verilen risk kategorisine göre önerilmektedir. Bu tablodan daha konservatif davranan ve başarılı sonuçlar bildiren Avrupalı gruplar da vardır. ATA'ya göre en yüksek risk kategorisinde bulunan (M918T) çocuklara hayatlarının

ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda profilaktik tiroidektomi (PTx) uygulanmalıdır (Şekil 14.6). Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara beş yaşında PTx uygulanmalıdır.

Bazal veya uyarılmış serum KT değerlerinde yükseklikler tespit edilirse PTx beş yaşından önce de yapılabilir. SLND, KT >40 pg/ml olan ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara uygulanabilir. Burada cerrahın tecrübesi de son derecede önemlidir, çocukluk çağıında cerrahi morbidite yüksektir ve bu çocukların konuda yetişmiş pediatrik cerrah veya endokrin cerrahlar tarafından opere edilmeleri önemlidir.

ATA'ya göre orta risk kategorisinde çocuklar FM, boyun US ve serum KT düzeyi ölçümleri ile periyodik takibe alınarak tiroidektomileri beş yaşından sonraya ertelenebilir. Uzun dönemli takip programları konusunda endişesi olan ve erken dönem tiroidektomi isteyen aileler için beş yaş ve civarı dönemde tiroidektomi uygulanabilir.

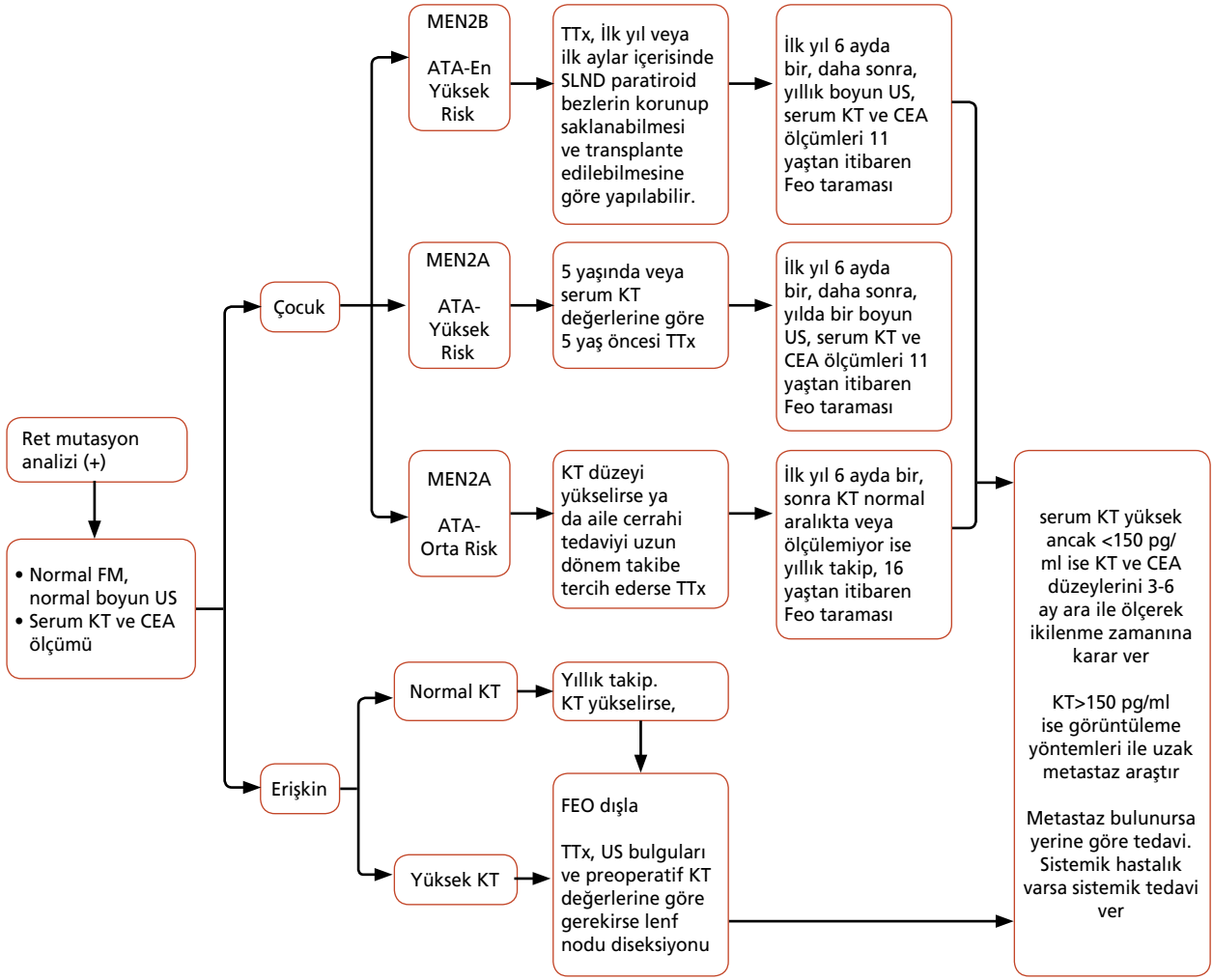
ETA, 2012 yılında MTK ile ilgili bir rehber yayımlamıştır⁹. ETA'da ATA kılavuzlarından farklı olarak önerilen ve dikkat çeken konular aşağıdaki gibi özetlenebilir:

ETA'da MTK başlangıç yaşı ve agresifliğine göre *ret* mutasyonları için A, B, C, D risk kategorilerini benimsemiştir (A: En az riskli, D: En riskli). Gen taşıyıcılarında bazal KT değeri yüksek ise TTx önerilmektedir. Bazal KT >30–60 pg/mL ise rutin SLND önerilmektedir. ETA'ya göre bazal KT değeri normal ise tiroidektomi ileri bir zamana ertelenebilir. Bu durumda orta-yüksek riskli gen taşıyıcılarında mutlaka KT uyarı testleri yapılmalıdır. Uyarı testleri ile KT değeri yükselmeyorsa, çocuk güvenle morbiditenin daha düşük olabileceği bir yaşa kadar takip edilebilir. Bu arada 12–18 ay aralıklarla uyarı testi tekrarlanmalıdır. Düşük risk grubundakiler ise bazal KT değerleri ile takip yapılabilmektedir.

MEN 2B taşıyıcılarında KT <30–60 pg/mL olsa dahi mümkün olan en erken dönemde TTx önerilmektedir. Bazal KT değeri 30–60 pg/mL üzerinde ise mutlaka SLND de yapılmalıdır. ETA'ya göre FEO açısından taramalara MEN 2B taşıyıcıları ve ekson 10–11 mutasyonu olanlarda sekiz yaş civarında başlanmalıdır. Diğer mutasyonlarda ise 20 yaşa kadar FEO taramaları yapılmış olmalıdır.

14.20. CERRAHİ SONRASI TAKİP

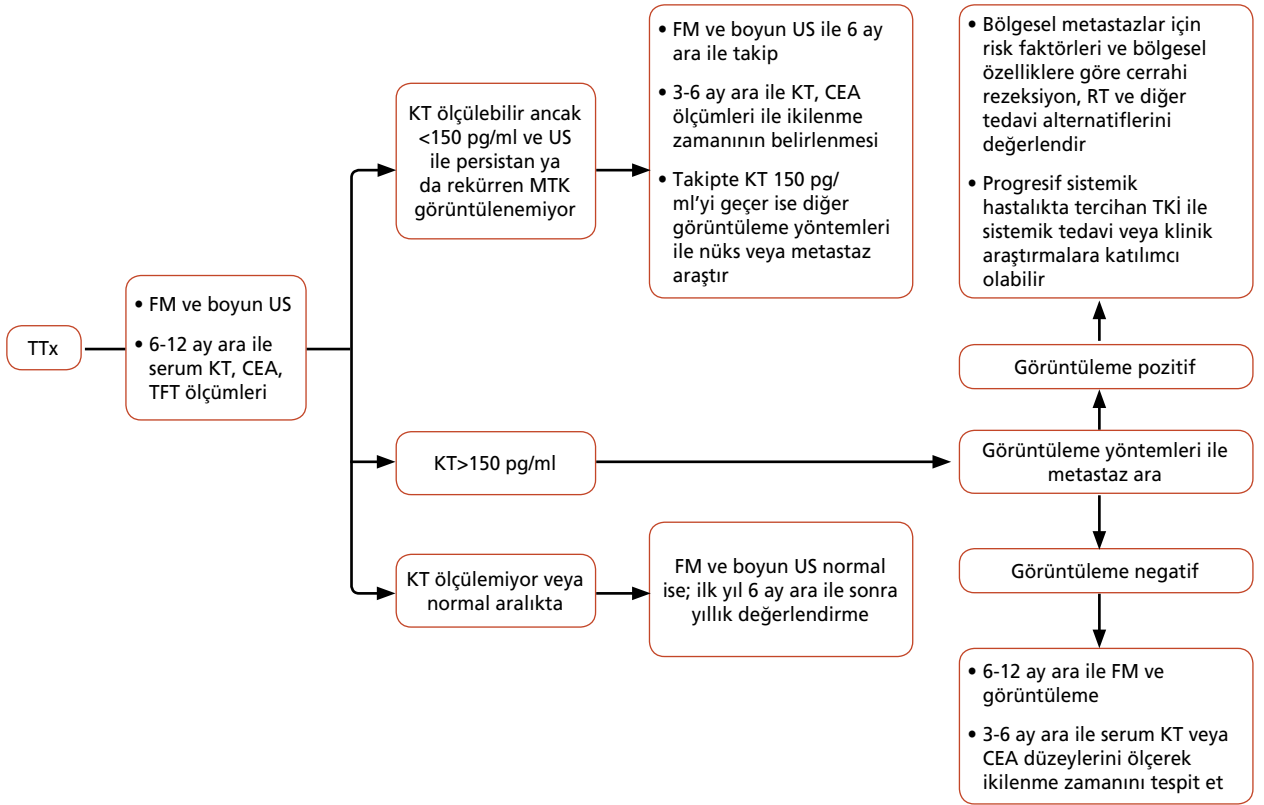
Eğer primer cerrahide lenf nodu metastazı saptanmaz ve ameliyat sonrası bazal ve uyarılmış kalsitonin normal düzeylere iner ise cerrahi kür sayılabilir. Ancak eğer ilk operasyon yetersiz ve ameliyat sonrası kalsitonin düzeyleri bazal ve/veya uyarılmış olarak yüksek kalırsa rezidü için reoperasyon endikasyonu vardır. MTK tedavisinde klinisyenin karşı karşıya kaldığı en önemli problem yeterli cerrahiden sonra kalsitonin yüksekliğinin devam etmesidir. Bu durumda lokal ve uzak metastazlar için tam bir değerlendirme gerekir.



Şekil 14.6. ret mutasyonu tespit edilen hastaların ATA risk sınıflamasına göre takip ve tedavileri.

Takip olgunun familial veya sporadik olmasına göre önemli fark gösterir. MTK hastalarında ameliyat sonrası izlemde en önemli parametreler TNM klasifikasyonu, lenf nodu metastazları ve ameliyat sonrası KT düzeyleridir. Serum KT ve CEA düzeyleri ameliyat sonrası 3.-6. ayda değerlendirilmelidir. KT ve CEA düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da normal aralıkta ise ilk bir yıl altı ay ara ile sonrasında yıllık ölçümleri yeterli olacaktır. Postoperatif KT değeri yüksek, ancak <150 pg/ml ise boyun US ile değerlendirilmeli herhangi bir bulguya rastlanmazsa altı aylık dönemlerde FM, boyun US, KT ve CEA ile takip edilmelidir (Şekil 14.7). Postoperatif KT değeri ≥ 150 pg/ml ise ve boyun US, akciğer ve mediasten BT'de bulgu yoksa, karaciğer kontrastlı MRG ya da 3 fazlı kontrastlı BT, kemik sintigrafisi ve pelvis-aksiyel iskeleti içeren MRG görüntülemeleri ile metastaz odağı araştırılabilir. Selektif venöz kateterizasyon ile boyun, mediasten ve karaciğerde cerrahi müdahalenin uygulanabileceği lokalize bölgeler erken safhada saptanabilir. Oktreotid sintigrafisi özellikle erken safhadaki akciğer metastazlarını gösterebilir. DMSA,

MIBI ve MIBG, PET scan gibi diğer yöntemler de bu aşamada yardımcı olabilir. Bu incelemeler sonucunda eğer metastaz lokalize edilebiliyor ve cerrahi olarak müdahale edilebilecek ise operasyon kararı verilebilir. Primer operasyondan yıllar sonra dahi boyunun tüm kompartmanlarına ve mediastene uygulanacak dikkatli bir lenf nodu diseksiyonu ile kür kabul edilebilecek bazal ve uyarılmış kalsitonin düzeylerine ulaşılabilir. Böyle hastaların %25'inde dikkatli diseksiyon ile kür sağlanabilmektedir¹. Eğer lokalizasyon çalışmaları negatif ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle gör politikası uygulanır. Postoperatif RAI tedavisinin MTK tedavisinde yeri yoktur. Cerrahi sonrası persistan hastalıkta, seri KT ve CEA ölçümleri ile bu parametrelere ait ikilenme zamanları ("doubling time") hesaplanabilir. KT ikilenme zamanı, prognoz açısından önemli bir öngörücü belirteçtir. İkilenme zamanı kısa (<6 ay) olan hastalarda 5-10 yıllık sağkalım oranları çok düşüktür ve bu hastalar agresif tedavi yaklaşımları gerektirir (Tablo 14.12). İkilenme zamanı >2 yıl olan düşük riskli hastalarda 6 ayda bir KT ve CEA ölçümleri



Şekil 14.7. Medüller tiroid kanserinde total tiroidektomi sonrası takip.

ile takibe devam edilebilir, bekle gör politikası uygulanır, sağkalım süreleri uzundur. İkilenme zamanı 6 ay – 2 yıl arasında olan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalarda da ek tedavi rejimleri düşünülmelidir¹⁰.

Hastalıkta ilerleme görülüyorsa veya cerrahi şansı olmayan bir olgu ise tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılabilir. Kemoterapi ve RT gibi palyatif tedavi modaliteleri devreye girebilir. Lokal RT'nin etkisi halen tartışmalı olmakla birlikte bazı olgularda geçici remisyonlar bildirilmiştir. Serum KT ve CEA değerlerinde artış olup, metastazın lokalize edilemediği durumlarda; düşük tümör yükü olan stabil metastatik hastalıkta ve KT, CEA ikilenme zamanı iki yıldan uzun olan olgularda sistemik tedavinin kullanımı önerilmemektedir. Tiroidektomi sonrası persistan ve tekrarlayıcı olgularda zahmetli ve tekrarlayan boyun cerrahilerinden önce gizli karaciğer metastazlarını ortaya çıkarmak için karaciğer biyopsisi uygulanması önerilmektedir.

MEN 2 olgularında MTK açısından takip ve tedavi sporadik olgulardan farklı değildir. Klinik açıdan herediter olgularda MTK kür olarak kabul edilse bile takip, FEO ve PHP açısından sürdürülmelidir. Unutulmamalıdır ki, saptanan mutasyona göre değişebilse de, bir MEN 2 ailesinden gelen ve genotipi taşıyan bir birey %50 ihtimalle hayatının herhangi bir döneminde FEO ve %5–10 ihtimalle de PHP geliştirecektir. Bu yüzden yıllık düzeltilmiş Ca veya iyonize Ca, fosfor,

Tablo 14.12. Medüller Tiroid Kanserin'de 5-10 yıllık sağ kalım

	5 yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
TNM		
I-II	100	89
III	81	70
IV	63	42
KT ikilenme zamanı		
> 2 yıl	100	100
0.5-2 yıl	92	37
< 0.5 yıl	25	8
CEA ikilenme zamanı		
> 2 yıl	100	96
0.5-2 yıl	75	23
< 0.5 yıl	0	0

Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F et al; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. JCEM 2005; 90 (10): 6077-6084'den modifiye edilmiştir¹⁰.

plazma serbest metanefrin ve normetanefrin veya 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümleri ve iki yılda bir adrenal BT takipleri gereklidir. Unilateral adrenalectomi de bu takibi sona erdirmez çünkü bu ailelerde FEO'ların bilateral olarak görülme sıklığı %60'ın üzerindedir ve bunların eş zamanlı olarak oluşması da şart değildir.

FMTK olguları nesiller boyu sadece MTK çıkaran ailelerdir ancak bunlarda görülen mutasyonlar genellikle MEN 2A aileleri ile ortak olduğu için bu ailelerin nesiller boyu takibi gerekir. MEN 2A, MEN 2B veya FMTK klinik (fenotipik) kriterlerini karşılayan ancak mutasyon saptanmamış ailelerde, MTK için boyun US, bazal/uyarılmış KT ölçümleri ve FEO ve PHP için en az 50 yaşına kadar veya ailedeki ilk tanı alan bireyin yaşından 20 yıl sonrasına kadar taramalar devam etmelidir.

Genetik testler MEN 2 sendromunun FEO bileşeni konusundaki tedaviyi etkilememiştir. Bu bileşen saptandığında, cerrahiye hazırlanarak, unilateral veya bilateral adrenalectomi ile tedavi edilmelidir. Tek taraflı adrenal lezyonu olan olguların adrenalectomilerinin unilateral veya bilateral olması halen tartışmalıdır.

PHP (primer hiperparatiroidizm) MEN 2'de sadece %10 oranında görülür. Bir seride 13 yaşına kadar total tiroidektomi uygulanan çocukların 20 yıllık takiplerinde hiçbirisinde PHP gelişmemiştir. Daha yaşlı hastalarda PHP görüldüğünde uygulanacak cerrahi de tartışmalıdır. Bu hastalara uygulanabilecek cerrahi seçenekleri: görünebilir büyümüş bezlerin çıkarılması, bezlerin birini veya birinin parçasını bırakarak subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomiyi takiben non-dominant kola paratiroid dokusunu ototransplante etmektir. Total paratiroidektomi sonrası kola ototransplantasyon ile ilerde aynı dokudan gelişebilecek bir PHP nüksü çok daha kolay tedavi edilebilmektedir¹.

14.21. METASTATİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ TEDAVİSİ

Akciğer metastazları genelde çok odaklıdır ve mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birliktelik gösterir. Hava yolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanmalıdır. Periferik ve küçük metastazlara radyofrekans ablasyon uygulanabilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir¹¹.

Karaciğer metastazları ilerlemiş MTK olgularının %45'inde görülmektedir. Büyük, boyut artışı olan ve semptomatik metastazlarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilir¹¹.

Metastatik MTK olgularında nörolojik semptomlar belirirse beyin görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal RT uygulanması önerilmektedir. Çoklu beyin metastazlarına ise total beyin RT önerilmektedir.

Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu ve eksternal RT uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Spinal kord basısı mevcut ise acil olarak KS tedavisi ve cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır. Ağrılı kemik metastazları var ise denosumab veya bisfosfanat tedavileri önerilmektedir.

MTK'da nadiren kutanöz metastazlar da görülebilmektedir. Bu lezyonlar genellikle önceki operasyon skarına yakın bölgelere lokalize olup eritematöz ya da makülopapüler erupsiyonlar şeklinde görülmektedir. Cerrahi şansı olan lezyonlara cerrahi eksizyon, multiple lezyonlara ise RT ya da etanol enjeksiyonu önerilmektedir.

14.22. SİSTEMİK TEDAVİ

Persistan veya tekrarlayıcı MTK olgularında tekli ya da kombine sitotoksik kemoterapötik tedavi modaliteleri; düşük yanıt oranları ve yeni ümit vadeden tedavilerin geliştirilmiş olması nedeniyle ilk basamak tedavide önerilmemektedir.

Tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili yollar, MTK gelişiminde etkilidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1 ve VEGFR2) MTK'da hem tümör hücrelerinde hem de tümörü besleyen damarların endotelinde sıklıkla ekspres edilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) bu reseptörlerin kinaz fonksiyonunu hedefleyip inaktive ederek, MTK tedavisinde etkili olabilir. Bu tedavilerle tümör boyutunda anlamlı azalmalar sağlanmakla birlikte tam remisyon veya kür sağlanamamaktadır. Günümüzde MTK için tamamlanmış Faz 3 çalışmalara göre Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış iki TKİ; vandetanib ve kabozantinibdir¹².

Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında TKİ'ler (vandetanib ya da kabozantinib) ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir. Bu ajanları uygularken klinisyenin elinde hastanın tedaviye verdiği cevabı tanımlamak için kullanılan genel kabul görmüş RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre ölçülebilir lezyonlar olması gerekir. Ölçülebilir hedef lezyonlar seçilirken en iyi izlenebilen ve tekrar ölçülebilir lezyon seçilir. Bu ajanların ciddi yan etkileri olabilmektedir, başlanırken hastanın hayat kalitesini düşünmek gerekir. Hastanın hayat kalitesini fazlaca bozmadan stabil hastalık ve/veya parsiyel remisyon sağlanabiliyor ise bu ajanlara devam edilebilir. Değişik yollardan etkili ajanlar çaprazlanarak da kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, et al, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25(6):567–610, 2015.
2. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, et al, Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 23(1):50–57, 2013.
3. Erdogan MF, Gürsoy A, Multiple endocrine neoplasia type 2 and sporadic medullary thyroid carcinoma: Turkish experience. *Pediatr Endocrinol Rev* 3(Suppl)3:503–507, 2006.
4. Aydoğan Bİ, Yüksel B, Tuna MM, Navdar Başaran M, Akkurt Kocaeli A, et al, Distribution of RET Mutations and Evaluation of Treatment Approaches in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 8(1):13–20, 2016.
5. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, et al, C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 289(9):437–441, 1973.
6. Erdoğan MF, Gürsoy A, Özgen G, Cakir M, Bayram F, Ersoy R, et al, Ret proto-oncogene mutations in apparently sporadic Turkish medullary thyroid carcinoma patients: Turkmen study. *J Endocrinol Invest* 28(9):806–809, 2005.
7. Amin MB ES, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. New York: Springer 2017.
8. Machens A, Dralle H, Surgical treatment of medullary thyroid cancer. *Recent Results Cancer Res* 204:187–205, 2015.
9. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, et al 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *European Thyroid Journal* 1(4):216–231, 2013.
10. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6077–6084, 2005.
11. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, et al, The European Thyroid Association Task Force 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 1:5–14, 2012.
12. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, et al, Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28(5):767–772, 2010.

C) ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ (ATK)

Dr. Adile Begüm BAHÇECİOĞLU, Doç. Dr. Özgür DEMİR, Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ATK tanısı genelde 60 yaş civarında konulur. Hastalar genellikle boyunda hızlı büyüyen kitle, çevre yapılarına lokal invazyon ve bası bulguları ile başvururlar. Seste kabalaşma, stridor ve ilerleyen disfaji görülebilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu sıklıkla mevcuttur ve akciğer metastazları tanı anında hastaların yaklaşık yarısında görülür.

ATK'nin iyi diferansiye tümörlerin dediferansiyasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir, dolayısıyla ATK'da RAI tutulumu olmaz. Agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür. Hastaların çoğu tanıdan sonra aylar içerisinde lokal hastalık nedeniyle kaybedilir. AJCC,

Tüm anaplastik tiroid tümörlerini boyuttan bağımsız, Evre IV hastalık olarak sınıflandırır. Ancak, 2017 yılında yapılan 8. AJCC sınıflamasında tümör boyutu derecelendirilmesi (T) ve evrelemesinde değişiklik yapılmıştır (Tablo 14.13). Yedinci AJCC sınıflamasında tüm anaplastik tiroid kanserleri T4 hastalık olarak kabul edilirken artık ATK'ların T kategorisi diferansiye tiroid kanserleri ile aynı şekilde tanımlanmaktadır (Kanıt düzeyi: II). Evrelemede intratiroidal hastalık Evre IVA, makroskobik ekstratiroidal yayılım veya lenf nodu metastazı evre IVB, uzak metastaz Evre IVC olarak değiştirilmiştir (Tablo 14.15).

Tablo 14.13. Anaplastik tiroid kanseri için yapılmış 8. AJCC/TNM sınıflaması – 2017

Primer Tümör (T)	
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤2 cm tiroide sınırlı
T1a	Tümör en büyük çapı ≤1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b	Tümör en büyük çapı >1 cm ≤2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2	Tümör en büyük çapı >2 cm ≤4 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3	Tümör >4 cm tiroide sınırlı veya sadece strep kaslara invazyon gösteren makroskobik ekstratiroidal yayılım
T3a	Tümör en büyük çapı >4 cm ve tiroide sınırlı
T3b	Herhangi çapta bir tümör ve sadece strep kaslara (sternohipoid, sternothyroid, thyrohipoid veya omohipoid kaslar) invazyon gösteren makroskobik ekstratiroidal yayılım
T4	Makroskobik ekstratiroidal yayılım
T4a	Herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinire invazyon gösteren makroskobik ekstratiroidal yayılım
T4b	Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyon gösteren veya karotid arterin veya mediastinal damarların etrafını saran makroskobik ekstratiroidal yayılım
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu
N0b	Lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	Seviye VI veya VII metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / Delfian veya üst mediastinel lenf nodları). Unilateral veya bilateral olabilir.
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 14.14. Anaplastik tiroid kanserlerinde evreleme

Evre IVA	T 1-T3a	N0/NX	M0
Evre IVB	T 1-T3a	N1	M0
Evre IVB	T3b	Herhangi N	M0
Evre IVB	T4	Herhangi N	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

KAYNAKLAR

1. Jimenez-Fonseca P, Gomez Saez JM, Santamaria Sandi J, Capdevila J, Navarro Gonzalez E, et al, Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. Clin Transl Oncol 19(1):12–20, 2017.
2. Ranganath R, ShahMA, Shah AR, AnaplasDc thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 22(5):387–391, 2015.

ATK tanısında TiİAB yardımcı olamayabilir ve açık biyopsi gerekir. Hastaların çoğunda cerrahi tedavi, havayolu tıkanıklığına bağlı mortaliteyi önlemek ve havayolunu sağlamak amaçlı yapılır. Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan seçilmiş nadir olgularda agresif cerrahi denenebilir. ATK, RT'ye duyarlı değildir, ancak kemoterapi ve hiperfraksiyone RT kombine rejimleri, hastalık palyasyonu açısından yararlı olabilmektedir. Doksorubisin ATK'da en etkili kemoterapötik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir.

3. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, et al, American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 22(11):1104–1139, 2012.
4. CorneF WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, et al, Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. Curr Oncol Rep 9(2):152–158, 2007.
5. Amin MB ES, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York:Springer. 2017.

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tirotoksikoz serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin tiroid dışı dokularda biyokimyasal ve klinik bulgulara neden olma durumudur. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 5 ila 10 kat daha fazladır. Tirotoksikozlar tiroid bezinin iyot yakalama ve hormon sentezleme durumuna göre iki grup halinde sınıflandırılırlar; iyot alımı yüksek tirotoksikozlar ve iyot alımı düşük tirotoksikozlar. Tirotoksikozun en sık nedeni genç bireylerde Graves Hastalığı ve daha ileri yaşlardaki bireylerde ise toksik multinodüler guatrdir. Allta yatan etiolojinin tanınması hastaların tedavisinin belirlenmesi için çok önemlidir. Tanı için klinik olarak hikaye ve fizik muayene, laboratuvar tetkikleri olarak da hormon ölçümleri, otoantikörlerin ölçümü, ultrasonografi ve gerektiğinde de sintigrafi ve/veya radyoaktif iyot alımının değerlendirilmesi yapılır. Tedavide sıklıkla kullanılan yöntemler etiolojiye göre antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahidir. Graves oftalmopatisi tedavisi bu tedavilere ek olarak ayrıca yapılmaktadır. Gebelik ve postpartum dönemde bu hastalıkların tanı ve tedavisi uzmanlık gerektirir. Anne ve bebeğin sağlığının korunması için özel uygulamalara ihtiyaç olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tirotoksikoz, Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, amiodaron, iyot, antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot

15.1. TANIMLAMA

Tirotoksikoz serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin tiroid dışı dokularda biyokimyasal ve klinik bulgulara neden olma durumudur¹⁻⁷. Tiroid hormon düzeylerinin yüksek olarak bulunması tirotoksikoz tanısı için yeterli değildir, yükseklikle ilgili semptom ve bulguların da varlığı gereklidir. Örneğin generalize tiroid hormon direnci varlığında artmış tiroid hormon düzeylerine rağmen ötiroidizm hatta bazen hipotiroidizm bulunabilir. Tiroid hormonunun artması tiroid hormonunun tiroid bezinin tamamı ya da bir kısmı tarafından fazla yapılmasına bağlıysa buna "hipertiroidizm" denir. Tirotoksikoz tiroid bezindeki hasar sonucu depolanmış tiroid hormonlarının kana verilmesi nedeniyle ya da tiroid hormonunun dışarıdan fazla alınması sonucu da gelişebilir¹⁻⁷.

Hipertiroidizm subklinik ya da aşikar olabilir. Subklinik hipertiroidizmde serum TSH seviyesi baskılı, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyeleri ise normal sınırlardadır. Aşikar hipertiroidi ise serum TSH seviyesinde baskılanma, T4 ve/veya T3 seviyelerinde ise yükseklikle karakterizedir¹⁻⁷.

15.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endokrin klinik hastalıklar arasında sık görülen bir durumdur ve toplumda %1-1,5 oranında görülür. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 5-10 kat daha fazladır. İnsidansı ise kadınlarda 50-80/100.000/yıl, erkeklerde 10/100.000/yıl olarak tahmin edilmektedir. Toplumlar ve coğrafi bölgeler arasında insidans farklılıkları söz konusudur^{1,3}.

15.4. NEDENLERİ

Tirotoksikozları tiroid bezinin iyot yakalama ve hormon sentezleme durumuna göre iki grup halinde sınıflandırılırlar (Tablo 15.1). Tirotoksikozun en sık nedeni genç bireylerde Graves Hastalığı, daha ileri yaşlardaki bireylerde ise toksik multinodüler guatrdir. Diğer nedenler daha seyrek olarak karşımıza çıkar ancak şüphe olduğu koşullarda mutlaka araştırılmalıdır¹⁻⁷.

Tablo 15.1. Tirotoksikoz nedenleri

Tiroidde Yüksek İyot Alımı Olanlar; Graves Hastalığı Toksik Multinodüler Guatr Toksik Adenom (Toksik nodüler guatr) Gestasyonel hipertiroidizm Trofoblastik Hastalıklar TSHoma Tiroid Hormonlarına Hipofizer Duyarsızlık Famlyal otoimmün olmayan otozomal dominant hipertiroidizm (FNAH), persistan sporadik konjenital otoimmün olmayan hipertiroidizm (PSNAH) İyoda bağlı tirotoksikoz ve Amiodaron (geç dönemleri)
Tiroidde Düşük İyot Alımı Olanlar Sessiz Tiroidit Postpartum tiroidit Subakut tiroidit Akut tiroidit (bakteriyel, fungal) İlaça bağlı (amiodaron, lityum, interferon alfa, interlökin-2, GM-CSF, tirozin kinaz inhibitörleri) Faktisyöz tirotoksikoz (dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alımı) Metastatik tiroid kanserleri Struma overi

15.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tirotoksikozu ait semptom ve bulgular hastalığın şiddetine, hastanın yaşına, tiroid dışı manifestasyonların varlığı ya da yokluğuna ve tirotoksikozu yol açan hastalığa göre değişkenlik gösterir¹⁻³. Tirotoksikozu ait semptom ve bulgular Tablo 15.2’de verilmiştir.

Sıcak ve nemli cilt, ciltteki vazodilatasyon ve aşırı terlemeye bağlı ortaya çıkar. Cilt incedir. Yüzde ve boyunda kızarıklık (flaş) ve palmar eritem görülebilir. Nadir de olsa kaşıntı ve ürtiker gelişebilir. Tırnaklar incedir ve özellikle distalde tırnak yatağından ayrılma (onikoliz) görülebilir. Saçlar inceler ve dökülebilir. Saç dökülmesi tedavi başlanıp metabolik hız belirgin olarak değiştirildiğinde çok daha fazla olabilir. Üst veya alt göz kapağında çekilme (kapak retraksiyonu) ve kapak gecikmesi görülebilir. Bu bulgular adrenerjik aktivitede artışa bağlıdır ve daha sonra bahsedilecek olan Graves Hastalığı’na özgü infiltratif oftalmopati ile karıştırılmamalıdır.

Tirotoksikozda kardiyovasküler sisteme ait en sık görülen semptom ve bulgu çarpıntı ve taşikardidir. Sistolik hipertansiyon görülebilir, nabız basıncı artmıştır (50–80 mmHg). Sistolik üfürüm duyulabilir. Kardiyak aritmi hemen daima supraventriküler kaynaklıdır, paroksizmal atrial taşikardi, aralıklı ya da sürekli atrial fibrilasyon hastaların %6–12’sinde gözlenir. Altta yatan kalp hastalığı olanlarda kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişebilir. Dispne dışında solunum sistemi semptomları ön planda değildir. Efor dispnesi hastaların çoğunda vardır.

İştah artmasının eşlik ettiği kilo kaybı oldukça tipiktir ancak hafif tirotoksikozu olan genç hastalarda bazen kilo

Tablo 15.2. Tirotoksikozun klinik özellikleri (etiyojiden bağımsız)

Cilt ve ekleri, saçlar Sıcak ve nemli cilt, kaşıntı, saç dökülmesi, palmar eritem, onikoliz
Gözler Kapak retraksiyonu, kapak gecikmesi, Oftalmopati (Graves Hastalığı)
Kardiyovasküler sistem Sinüs taşikardisi, atrial fibrilasyon, çarpıntı, yüksek debili kalp yetmezliği, sistolik hipertansiyon, nabız basıncında artış
Solunum Sistemi Dispne
Otonom Sinir Sistemi Sıcak intoleransı, aşırı terleme, ince tremor
Santral Sinir Sistemi Hiperaktivite, uyku bozuklukları, irritabilite, psikoz, depresyon (yaşlılarda), hiperrefleksi, hiperkinezi, disfori, kore
Gastrointestinal Sistem Defekasyon sıklığında artış
Metabolizma Artmış iştah, kilo kaybı (% 5-10 hastada kilo alımı)
Genitoürüner Sistem Poliüri, polidipsi, oligo veya amenore, libido kaybı, impotans
Kas-iskelet Sistemi Osteopeni, osteoporoz, kas güçsüzlüğü, proksimal miyopati, hipokalemik periyodik paralizi

alımı görülebilir. Yaşlı hastalarda ise iştah azalabilir. Barsak hareketlerinde artış, sık ve yumuşak kıvamlı defekasyon gözlenebilir ancak ishal nadirdir.

Sinirlilik, irritabilite, hiperaktivite, uykusuzluk ve huzursuzluk görülebilir. Ellerde ince tremor oluşabilir. Tendon refleksleri canlıdır ve gevşeme zamanı kısalmıştır. Nadiren hastalarda görsel ya da işitsel halüsinasyonlar veya hafif psikoz görülebilir. Yine nadiren hastalarda aşırı huzursuzluk, disoryantasyon, afazi, koreoatetoid hareketler, ensefaliti düşündürülecek semptomlar, hemiparezi atakları ve bulbar paralizi gözlenebilir. Polinöropati bildirilmiştir ve bazen paroplejiye neden olacak kadar ağır olabilir. Kas semptomları özellikle proksimal kasları ilgilendiren hafif güçsüzlükten ciddi kas güçsüzlüğüne kadar değişkenlik gösterebilir. Hipokalemiye bağlı periyodik paralizi gözlenebilir. Tirotoksikoz kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilen bir durumdur.

Poliüri ve nadiren glukozüri gözlenebilir. Kadınlarda oligomenore veya amenore gelişebilir. Erkeklerde impotans oluşabilir. Ayrıca testosteron ile östrojen arasındaki dengesizlik jinekomastrasiye neden olabilir. Libido başlangıçta artabilir ancak ciddi ve uzun süreli toksikozda libido kaybı ortaya çıkar.

15.6. GRAVES HASTALIĞI

Toksik diffüz guatr, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermatiti ile karakterize bir hastalıktır⁸. Kırk

yaştan önce görülen hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığıdır. Üçüncü ve dördüncü dekatta en sık görülse de her yaşta gelişebilir, kadınlarda erkeklerden daha fazla gözlenir (K/E=7–10/1).

15.6.1. Patogenez

Graves Hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve TSH reseptörüne karşı gelişmiş otoantikörlerin (TRAb) reseptöre bağlanarak stimüle etmesi sonucunda gelişmektedir⁷⁻¹². Tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon dikkat çeker. Hastalarda sıklıkla diğer tiroid otoantikörleri da (örn; anti TPO) pozitif olarak bulunur. Tiroidi hedef alan bu otoimmün olayların nedeni tam bilinmemektedir ve değişikliklerin genetik olarak yatkın bireylerde endojen veya eksojen faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sigara, enfeksiyonlar, stres, aşırı iyoda maruz kalma bu faktörlerden bir kısmıdır. Kadınlarda sık görülmesinin nedeni olarak da östrojenin otoimmün cevaptaki etkisi ileri sürülmektedir.

15.6.2. Patoloji

Tiroid bezinde çoğunu T lenfositlerin oluşturduğu lenfositik infiltrasyon mevcuttur. İnfiltratif oftalmopatisi olan hastalarda hiyaluronik asit ve kondroitin sülfat gibi hidrofilik maddelerin birikmesi sonucu retroorbital bağ dokusunda artış dikkat çeker. Ekstraoküler kaslar tutulduğunda ödem, liflerde çizgilenme kaybı, fragmantasyon ve lenfositik infiltrasyon görülür. Kronik dönemde fibrozis ortaya çıkar. Dermopati lezyonları, dermis ve subkütan dokuda glukozaminoglikan birikimi ile karakterizedir. Perivasküler alanlarda lenfosit infiltrasyonu ve mast hücre toplanması dikkat çeker⁷⁻¹².

15.6.3. Klinik

Hipertiroidi, oftalmopati, dermopati (pretibial miksödem) klinik özellikleridir¹⁻⁸. Hipertiroidi ile ilişkili semptom ve bulgular görülebilir (Tablo 15.2). Graves orbitopatisi hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir. Hipertiroididen önce, hipertiroidi ile birlikte ya da hipertiroididen sonra ortaya çıkabilir. Oftalmopati Graves hastalığının en sık görülen ekstrapitüroidal manifestasyondur. Oküler tutulum olguların çoğunda bilateraldir ancak asimetric olabilir. Olguların %15'inde ise tek taraflıdır. Oftalmopati en sık beşinci ve yedinci dekatta görülmekle birlikte her yaştaki hastada ortaya çıkabilir. Doğal seyri tam bilinmemekle birlikte olguların üçte ikisinde spontan gerileme, %14 olguda ise progresyon bildirilmektedir. Graves orbitopatisi otoimmün nedenlere bağlıdır ancak patogenezi tam bilinmemektedir. Gelişiminden göz kası antijenleri de dahil bir çok otoantijene karşı reaktif hale gelmiş T lenfositlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Ancak

Tablo 15.3. Graves hastalığının göz semptom ve bulguları

Tirotoksikoza bağlı olanlar
Kapak çekilmesi
Kapak gecikmesi
Dik bakış
Seyrek göz kırpma
Graves Hastalığı'na özgü bulgular
Egzoftalmos
Göz hareketlerinde kısıtlılık
Diplopi, strabismus
Periorbital ve göz kapağı ödemi
Konjonktival hiperemi
Kemozis
Lagoftalmos
Spontan veya hareketle ortaya çıkan göz ağrısı
Lakrimasyonda artış
Fotofobi
İrritatif faktörlere (rüzgar, toz, duman vb.) karşı gözde aşırı duyarlılık
Gözde kum ya da yabancı cisim var hissi
Bulanık görme
Renk görmede azalma
Ciddi oftalmopati komplikasyonları
Korneal ülserasyon
Optik sinir basısı
Fibrozis (ileri dönemlerde)

TSH reseptörü ve IGF-1 reseptörü patogenezdeki en önemli iki antijen olarak kabul edilmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörlerin de gelişimden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigara, tiroid disfonksiyonu ve radyoaktif iyot tedavisi en iyi bilinen ekzojen nedenlerdir⁹⁻¹².

Oftalmopati sıklıkla hafif ya da orta ciddiyettedir ancak olguların bir kısmında görmeyi tehdit edecek kadar ciddi olabilir. Vakaların %75'inde klinik olarak ortaya çıkmaz, orta-ciddi oftalmopati %6 hastada görülür, %0,3 hasta da ise görme tehdit altına girebilir. Görme kaybı korneal etkilenme veya optik nöropatiye bağlı gelişebilmektedir ve her iki durum da acil tedavi gerektiren koşullardır¹³.

Tiroid göz hastalığı (TGD) olan hastaların en sık yakınmaları gözlerde kuruluk, yanma, iritasyon, ışık duyarlılığı, yabancı cisim hissi ve bazen de anormal sulanmadır. Egzoftalmos, kapak çekilmesi, kapak gecikmesi, azalmış göz kırpma refleksi ve lagoftalmos (gözlerin tam kapanmaması), periorbital ödem, konjonktival hiperemi, kemozis, karina ödemi, diplopi görülebilecek diğer klinik tablolardır (Tablo 15.3)^{7,8,13}.

Tiroid göz hastalığının (TGH) varlığını ve derecesini değerlendirmesinde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmalar hastaların tedavileri ile ilgili kararlarda klinisyeni yönlendirmektedir. Bu amaçla kullanılan sınıflandırmalar arasında NO SPECS (Tablo 15.4), ciddiyet değerlendirmesi (Tablo 15.5) ve klinik aktivite skoru (Tablo 15.6) ölçümler bulunmaktadır¹⁴. Göz tutulumu olan bireyler mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde değerlendirilmelidir.

Table 15.4. Graves'de görülen göz değişikliklerinin NO SPECS sınıflandırması

Sınıf	Grad	Semptom ve bulgular
0		Semptom veya bulgu yok
1		Sadece bulgular (kapak gecikmesi veya propitozis olmadan üst göz kapağı retraksiyonu varlığı)
2		Semptomların eşlik ettiği yumuşak doku tutulumu (aşırı lakrimasyon, gözde kum varmış hissi, retroorbital huzursuzluk ve fotofobi, diplopi olmadan); objektif bulgular şu şekildedir:
	0	Yok
	A	Hafif (konjonktiva ve kapaklarda ödem, konjonktival injeksiyon, kapaklarda dolgunluk, orbital yağda çıkıklık, palpal lakrimal bezler, ekstraoküler kaslarda şişlik)
	B	Orta (yukarıdakilere ek olarak kemozis, lagoftalmos)
	C	Ciddi
3		Sınıf 2 ile 6 ile ilişkili proptozis (iki göz arasında 3 mm veya daha fazla fark varsa veya gözlem altında 3 mm veya daha fazla ilerleme gözlenirse tanımla)
	0	yok (20 mm veya az)
	A	Hafif (21-23 mm)
	B	Orta (24-27 mm)
	C	Ciddi (28 mm veya fazla)
4		Ekstraoküler kas tutulması (genellikle diplopi ile birlikte)
	0	Yok
	A	Hafif (uçlara bakışta belirginleşen bir veya daha fazla yöne hareket kısıtlılığı)
	B	Orta (bir pozisyonda fiksasyon olmadan belirgin kısıtlılık)
	C	Ciddi (bir ya da iki gözün fiksasyonu)
5		Korneal tutulum (esas olarak lagoftalmosa bağlı)
	0	Yok
	A	Hafif (korneada noktalanma)
	B	Orta (ülserasyon)
	c	Ciddi (opaklaşma, nekroz, perforasyon)
6		Görme kaybı (optik sinir tutulumuna bağlı)
	0	Yok
	a	Hafif (diskte solukluk veya silinme veya görme alanı defekti, görme 20/20 ila 20/60)
	b	Orta (diskte solukluk veya silinme veya görme alanı defekti, görme 20/70 ila 20/200)
	c	Ciddi (körlük, ışık persepsiyonu kaybı, görme < 20/200)

Tablo 15.5. Graves orbitopatisi ciddiyetinin değerlendirilmesi

	Özellikler
Hafif GO	Minor kapak retraksiyonu (<2 mm), hafif yumuşak doku tutulumu, ekzoftalmos normalin süt sınırından <3 mm, diplopi olmaması veya geçici diplopi, nomencliricilere cevap veren korneal etkilenim
Orta-ciddi GO	Kapak retraksiyonu ≥ 2 mm, orta-ciddi yumuşak doku tutulumu, normalin üst sınırından ≥ 3 mm ekzoftalmos, aralıklı ya da sürekli diplopi
Görmeyi tehdit eden GO	Distiroid optik nöropati varlığı ve/veya korneal ülserler

Tablo 15.6. Klinik Aktivite Skoru (KAS)

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Göz hareketleri ile ağrı
3. Göz kapağı eritemi
4. Konjonktival injeksiyon
5. Kemozis
6. Karunkül ödemi
7. Gözkapağı ödemi veya dolgunluğu

Her bulgu için 1 puan verilmektedir.

Pretibial Miksödem (Dermopati) ve Akropaki

Lokalize pretibial miksödem otoimmün tiroid hastalığının nadir bir bulgusudur ve hemen daima oftalmopatiye eşlik eder. En sık altıncı dekada gözlenir ve hipertiroididen bir-iki yıl sonra ortaya çıkar. Dermopati lezyonları genellikle pretibial bölgededir ama ayaklar ile parmakların tutulması da olaya eşlik edebilir. Nadiren diğer cilt bölgelerinde de görülebilmektedir. Ciltten kabarık lezyonlardır ve hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve hiperhidroz olabilir. Portakal kabuğu görünümü dikkat çeker. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte nadiren ağrılı ve kaşıntılı olabilir^{1-7,13}.

Akropaki otoimmün tiroid hastalığının en nadir bulgusudur. Tipik olarak el ve ayaklarda yumuşak doku şişliği ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterizedir^{1-7,13}.

15.6.4. Laboratuvar Tanı Testleri

TSH baskılı, sT4 ve sT3 düzeyleri yüksektir. Radyoaktif iyot alımı (RAIU) artmıştır. Nadiren sadece sT3 düzeylerinin yüksek olduğu (T3 toksikozu) olgular görülebilmektedir, bu hastalarda da TSH mutlaka baskılı bulunmaktadır. T3 toksikozu olgularında RAIU normal sınırlar içerisinde bulunabilir. Anti TPO antikorlar hastaların %80'inde pozitifdir. Tiroid ultrasonografisinde heterojen parankim dikkat çeker. Ayrıca renkli doppler ultrasonda akım artışı aşırı hipertiroidisi bulunan hastalarda sessiz tiroiditten ayırımı sağlayabilir. TRAb pozitifliği olguların %95'inde bulunur, Graves tanısı için önemlidir fakat her zaman klinik durumla korelasyon göstermez^{1,15}.

15.6.5. Tedavi

Antitiroid ilaçlar

Antitiroid ilaçlar Graves Hastalığı tedavisinde Avrupa'da ilk seçenektir (3). Hipertirodinin tedavisi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazol gibi tioure grubudur¹⁻⁸. Türkiye'de PTU ve metimazol bulunmaktadır. Graves Hastalığı'nda primer tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Asıl etkileri tiroid hormon yapımını engellemeleridir. PTU ek olarak tip I deiyodinazı inhibe ederek perifer dokularda T4'den T3'e dönüşümünü de engeller³.

Antitiroid ilaçlar, Graves hastalığı'na bağlı hipertiroidizmin uzun süreli kontrolü için kullanılırlar. Burada amaç belli bir süre verilen ilaçla hastanın remisyonuna girmesinin sağlamaktır. Hastaların %40 ila 50'sinde 12-18 ay kullanım sonrasında remisyonu sağlarlar¹⁵. Ayrıca hastaların cerrahi tedaviye hazırlanmaları veya bazı koşullarda RAI tedavisi öncesi ötiroidizmi sağlamak amacıyla kullanımları da söz konusudur.

Tedaviye 150-300 mg PTU günde üç veya dörde bölünerek veya 10-30 mg metimazol bir seferde veya ikiye bölünerek başlanmalıdır¹⁻⁸. Başlangıç dozu tiroid bezinin büyüklüğüne, hastalığın ağırlığına ve tıbbi aciliyete göre ayarlanmalıdır. Metimazol antitiroid ilaç olarak ilk tercih edilmesi gereken ajandır. PTU ise ağır hipertiroidi ve tiroid krizi gibi serum T3 seviyesinin hızlı normale getirilmesi istenen durumlarda ve gebeliğin ilk trimesterinde tercih edilmektedir⁶. Birçok hastada ötiroid durum 4-12 haftada sağlanır. İlaç başladıktan sonra tiroid hormon seviyeleri 4-6 haftada bir değerlendirilmeli ve sT3 ve sT4'ün normale gelmesi ile ilaç dozu azaltılmalıdır. Erken dönemde TSH ölçümü yanıltıcı olabilir çünkü tirotoksikoz düzeldikten haftalar sonrasına kadar TSH seviyeleri baskılı kalabilmektedir. Hasta hipotirodiye girmişse ilaç kesilmemeli, dozu azaltılmalıdır ya da tedaviye L-tiroksin eklenmelidir. İdame dozu olarak günde tek doz 2,5-10 mg metimazol veya 50-100 mg PTU genellikle yeterli olmaktadır.

Alternatif olarak antitiroid ilaç dozu yüksek dozda tutularak ötiroidizmi sağlamak için tedaviye tiroid hormonu eklenebilir (bloke et ve yerine koy). Bugün antitiroid ilaçların tek başına verilmesi ya da tedaviye T4 eklenmesi değişik gruplar tarafından uygulanmaktadır ve her iki tedavi yöntemi de geçerli olarak kabul edilmektedir^{1,2,15}.

Antitiroid ilaçların optimal süresi kesin değildir, fakat genellikle ötiroidi sağlandıktan sonra 18-24 ay arasında verilmelidir. Bu süreyi takiben sonra doz daha da azaltılarak 1-2 ay içerisinde kesilmelidir ve daha sonra aralıklarla izlenmelidir. İlaç sonrasında relaps gelişecek hastaların çoğunda bu 3-6 ay içerisinde olur, ancak bazıları da yıllar sonra nüks edebilir^{1-8,15,16}.

Gebelik planlayan kadınlarda eğer RAI veya cerrahi gibi kalıcı tedavi uygulanması için zaman yoksa ve gebelik antitiroid ilaç altında gerçekleşecekse PTU tercih edilmelidir. İlk trimesterden sonra metimazole geçilebilir¹⁷.

Graves hastalığı olan hastalar zaman içerisinde spontan hipotiroidi geliştirebilirler ve bu nedenle ömür boyu takip edilmelidirler.

Antitiroid ilaçların yan etkileri kullanılan ilaç ve doza bağımlı olarak %3-12 hastada görülebilir. Hafif yan etki olarak kaşıntılı cilt döküntüsü ve artralji tedavinin erken dönemlerinde %5 hastada gelişebilir. Agranülositoz, toksik hepatit ve vaskülit en korkulan yan etkilerdir. Bu

durumlar tedavinin ilk haftalarında daha siktir fakat her zaman oluşabilir. PTU toksik hepatite, metimazol ise kolestatik sarılığa neden olabilir. PTU ile ciddi karaciğer hasarı oluşabilmektedir ve fulminan hepatit vakaları da bildirilmiştir. Gezici artralji, lenfadenopati, poliserozit gibi serum hastalığına benzer reaksiyonlar ve sistemik lupus eritematozisi düşündürülen ataklar bildirilmektedir. Piyoderma gangrenozum nadiren oluşabilmektedir. Aplastik anemi ve vaskülit nadir bir komplikasyonlardır^{1-8,15,16}.

Beta blokerler

Beta blokerler tirotoksikoz semptom ve bulgularını kontrol altına almak için yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılırlar. Propranolol bu amaçla en sık kullanılanıdır ama diğer ajanlar da kullanılabilir. Propranolol 20-80 mg her 6 veya 8 saatte bir verilir. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp blokları ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Gebelerde kullanımlarından kaçınılmalıdır^{1,3,15,16}.

15.6.6. Radyoaktif İyot Tedavisi

Graves hastalığının kalıcı tedavilerinden birisidir. Ülkemizde I¹³¹ bu amaçla kullanılmaktadır. Daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda, cerrahi yapılmasını engelleyecek kalp ya da akciğer hastalığı gibi başka bir hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir^{1-8,15,16}. Gebelikte kontrendikedir¹⁷.

RAI tedavisinden sonra hipotiroidizm gelişebilir. Birçok merkez artık bunu bir komplikasyon olarak bile kabul etmemektedir. Erken dönemde gelişen hipotirodinin geçici olma olasılığı vardır. Hipotiroidi genellikle ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkarsa da daha sonraki yıllarda da gelişebileceği unutulmamalıdır. RAI tedavisinden 10-14 gün sonra harap olan tiroid bezinden hormonların dolaşıma verilmesi nedeniyle tirotoksik semptomlarda artış olabilir. Bu durum özellikle kardiyak sorunları olan hastalarda tehlikeli olabileceği için bu tip hastaların RAI tedavisi öncesinde antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmesi önemlidir. Antitiroid ilaçlar RAI verilmeden 2-5 gün önce kesilmeli ve 3-7 gün sonra tekrar başlanmalıdır. Ciddi oftalmopatisi olan Graves hastalarında RAI tedavisi oftalmopatiyi kötüleştirebilir. Bu nedenle önerilmemektedir. Ancak eğer RAI verilmesi zorunlu ise bu hastalarda tedaviye glukokortikoid eklenmesi uygun olur^{1-8,15,16}.

15.6.7. Cerrahi

Graves hastalığında yine kalıcı tedavilerden birisidir. Cerrahi tedavi endikasyonları arasında, uzun süreli antitiroid tedaviye rağmen cevap alınamayan ya da ilaçlara karşı toksik reaksiyon geliştiren, orta-ciddi Graves oftalmopatisi olan, büyük bası yapan guatr varlığı, eşlik eden tiroid kanser varlığı ya da şüphesi, erken gebelik planlayan genç kadınlar bulunmaktadır. Total tiroidektomi bugün için tercih edilen

yöntemdir. Cerrahi girişim mutlaka bu konuda deneyimi olan birisi tarafından yapılmalıdır. Cerrahi öncesinde antitiroid ilaçlarla hasta ötiroid hale getirilmelidir. Cerrahiye bağlı yine geçici ya da kalıcı vokal kord paralizi gözlenebilmektedir. Ameliyatta hemen sonra geçici hipokalsemi siktir ve bu dönemde hastaya oral ya da parenteral kalsiyum desteği yapılmalıdır. Eğer hipoparatiroidi kalıcı ise uygun şekilde tedavisi planlanmalıdır^{1-8,15,16}.

15.6.8. Oftalmopati Tedavisi

İnfiltratif oftalmopati çok hafif olabileceği gibi görmeyi etkileyecek kadar ciddi de olabilir. Hastalığın doğal seyri alevlenme ve remisyonlarla seyrettiği için düzelenin tedavi sonucu olup olmadığının söylenmesi bile güç olmaktadır.

Oftalmopati tedavisinde en önemli basamak, hastanın bir an önce ötiroid hale getirilmesi ve bu durumda tutulmasıdır. Hipotiroidizm de oftalmopatiyi olumsuz etkiler, hastanın hipotiroidiye girmesine de izin verilmemelidir. Tirotoksikozun, antitiroid ilaçlar ya da subtotal tiroidektomi ile tedavisi oftalmopati seyrini etkilemez. Radyoaktif iyot tedavisi, ise orbitopatide kötüleşmeye neden olabilir. Ciddi oftalmopatisi olan hastalarda RAI tedavisinden kaçınılmalıdır. RAI ile eş zamanlı verilen glukokortikoidlerin oftalmopatinin kötüleşmesinin engelleyici etkileri vardır. Yine sigara oftalmopati gelişmesi ve tedavi seyrini etkileyen önemli bir faktördür ve mutlaka bıraktırılmalıdır^{14,18}.

Özellikle hafif oftalmopati olgularının üçte ikisinde altı ay içerisinde spontan gerileme görüleceği için semptomatik tedavi yeterlidir. Dışarı çıkarken güneş gözlüklerin kullanılması önerilebilir. Yüksek yastıkta yatmak ve tuz kısıtlaması yine önemli hastalarda yararlıdır. Yatmadan önce uygulanacak olan göz nemlendirici krem ya da jellerden, suni gözyaşı damlalarından yarar görürler. Lagofthalmos varsa uyurken gözlerin bantla kapatılması hafif olgularda uygulanabilir. Korneal ülserasyonun göstergeleri olan ağrı ve görme kaybı varsa hemen bir oftalmologa gönderilmelidir. Diplopi için en kolay tedavi bir gözün kapatılmasıdır. Yine prizmalar diplopili hastalarda kullanılabilir. Botulinum toksini üst göz kapağı çekilmelerinde yararlı olabilmektedir^{14,18,19}.

Hafif-orta oftalmopati olgularda selenyum tedavisi düzeltici etki gösterebilmektedir¹⁴. Ciddi ya da ilerleyen egzofthalmos, kemozis ya da optik sinir etkilenimi gibi orta-ağır aktif oftalmopati tedavisinde glukokortikoidler kullanılmaktadır. Glukokortikoidler oral ya da intravenöz yolla verilebilir. İntravenöz puls steroid tedavisi daha fazla tercih edilmektedir. Glukokortikoide cevap vermeyen ya da glukokortikoid kullanımının kontrendike olduğu olgularda teprotumumab, tocilizumab veya rituximab gibi spesifik tedaviler de uygulanabilmektedir^{18,19}.

Orbital ışınlama oftalmopati tedavisinde kullanılmaktadır ancak deneyimli personel gerektiren bir tedavi yöntemidir ve glukokortikoid tedavisinden daha üstün olup olmadığı halen açık değildir. Optik sinir basısı, retinal etkilenim, ya da korneal ülserasyonlara bağlı görme azalması ve diğer tedavi yöntemleri başarılı olamamışsa, acil orbital dekompresyon cerrahisi uygulanabilir^{18,19}. Ayrıca kronik döneme geçtikten sonra kozmetik amaçlı düzeltici cerrahiler de uygulanabilmektedir.

15.6.9. Dermopati Tedavisi

Dermopatinin doğal seyri tam bilinmemektedir. Topikal steroidler uygulanmalıdır. Başlangıçta her gece kapama tarzında uygulama yapılmalı, daha sonra sıklık azaltılarak ayda 2-4'e düşürülmelidir. Oftalmopati tedavisi için kullanılan sistemik glukokortikoidler bu lezyonların da gerilemesinde yardımcı olurlar.

15.7. TOKSİK ADENOM

Toksik adenom, yüksek miktarlarda tiroid hormonu yaparak serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde yükselme ve TSH düzeylerinde baskılanmaya neden olan monoklonal otonom fonksiyonlu bir tiroid nodüldür^{3,20,21}. Tiroid hormonunun özellikle uzun süre otonom olarak fazla salgılanması, TSH yapımını baskılayarak, çevre normal tiroid dokusunda atrofiye neden olabilir. Otonom fonksiyon gören tiroid nodülleri genellikle tek nodül olarak gelişir. Tek nodül varlığında bunun toksik olma ihtimali 10-20'de birdir. Kadınlarda erkeklerden 5-6 kat daha siktir. Altmış yaş üzerinde sıklık %56,5 iken gençlerde bu oran %12,5'dir. Sadece T3 yapımının görüldüğü "T3 toksikozu" olguların %46'sında mevcuttur^{3,20,21}.

15.7.1. Patogenez ve Patogenetik Mekanizmalar

cAMP yolağının kronik uyarılmasının tiroisitlerde aşırı çoğalma ve fonksiyona neden olduğu bilinmektedir. cAMP yolağında değişime yol açan herhangi bir durum toksik adenoma gelişimi ile sonuçlanacak klonal çoğalmaya ve fonksiyon artışına yol açabilmektedir. Stimülatuar Gs alfa subünitesini kodlayan GNAS1 genindeki mutasyonlar adenoma gelişimine neden olabilmektedir. G protein-coupled reseptörlerdeki (GPCR) aktivasyon mutasyonları ve TSH reseptöründe somatik mutasyonlar diğer patogenetik faktörler olarak gösterilmiştir. Hereditör ve kazanılmış başka faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir^{3,20,21}.

15.7.2. Klinik

Toksik kelimesi adenomu fonksiyonel açıdan tanımlamaktadır. Toksik adenomlu hastalar genellikle tirotoksikoz semptom ve bulguları ve/veya nodül yakınıması

ile başvururlar^{3,20,21}. Birçok hasta tiroiddeki kitlenin yıllardır var olduğunu farkındadırlar, bu da kitlenin daha önce toksik olmadığını bir göstergesidir. Tirotoksikozta ait semptom ve bulgular diğer tirotoksikozlardan farklı değildir. Tirotoksikozun başlangıcı genellikle yavaştır ve periferik bulgular Graves hastalığına göre daha hafiftir. Bası bulguları sıklıkla yoktur. Otonom fonksiyon gören nodül yılarca aynı boyutta kalabilir veya büyüyebilir. Toksikite yaşa bağımlı değildir ama üç santimetreden büyük nodüllerin toksik hale dönme ihtimali daha sıktır. Bu nodüller dejenere olabilirler, hatta fonksiyonlarını yitirebilirler.

15.7.3. Tanı

Tirotoksikozta ait klinik semptomların varlığı ve muayenede tiroid bezinde tek nodül rahatlıkla ele gelmesi ve TSH'un baskılı bulunması toksik nodül tanısı için teorik olarak yeterlidir^{3,20,21}. Ancak toksisitenin derecesini saptamak için serum sT3 ve sT4 düzeylerinin ölçülmesi gereklidir. Hastalığın erken dönemlerinde sadece TSH baskılı, sT3 ve sT4 normal sınırlardadır. Hastalık ilerledikçe sıklıkla her iki tiroid hormonu da yüksek bulunur. Sadece ST3 yüksekliği ve TSH baskılanmasının görüldüğü T3 toksikozunun en sık nedeni toksik adenomlardır. Tiroid sintigrafisi yapılması toksik tablonun nodülden kaynaklanıp kaynaklanmadığının gösterilmesi açısından önemlidir. Toksik nodül, verilen radyoaktif maddeyi alır ve çevre dokuda hiç aktivite saptanmaz. Ultrasonografik olarak nodül gözlenir ve çevre dokunun ve karşı lobun küçük olduğu dikkat çeker. Toksik nodüller benign olarak kabul edilir ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması gerekli değildir^{20,21}.

15.7.4. Tedavi

Nodül sıcaksa ve hormon yapmıyorsa, özellikle de hasta genç ve sağlıklıysa, aktif tedaviye gerek yoktur, altı ayda bir klinik gözlem ve serum TSH ölçümleri yeterlidir^{3,20,21}. Ancak yaşlı, nodülü üç santimetreden büyük olan hastalarda nodülün toksik hale dönüşme ihtimalinin yüksek olması nedeniyle erken dönemde ablasyon yapılabilir. Büyüyen ya da toksik olan ya da takipte toksik hale gelerek hormon yapmaya başlayan nodüller tedavi edilmelidir. Cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi en sık kullanılan tedavi yöntemleridir^{3,20,21}. Özellikle genç hastalarda cerrahinin daha fazla tercih edildiği görülür. Tek taraflı lobektomi yeterli olmaktadır. RAI verilmesi toksik adenom için yine uygun bir tedavi yoludur. Toksik adenomlu hastalara verilen RAI dozu değişkenlik göstermektedir. Nodüller genellikle dirençli oldukları için sıklıkla yüksek dozlar gerekmektedir. Cerrahi ya da RAI sonrası hipotiroidi gelişim riski az olmakla birlikte yine de vardır ve hastalar bu açıdan takip edilmelidirler.

Perkütan etanol enjeksiyonu veya lazer termal ablasyon yöntemleri de son yıllarda toksik nodüller için uygulanan alternatif tedavi yöntemleridir ve başarılı sonuçlar alınabilmektedir^{3,20,21}.

15.8. TOKSİK MULTINODÜLER GUATR

Toksik multinodüler guatr, folliküler epitelin hiperplazisi sonucu ortaya çıkan, nontoksik nodüler guatr zemininde gelişen bir durumdur. Birden fazla nodülden fazla hormon yapımı söz konusudur^{3,20-22}. Toksik multinodüler guatr, guatr gelişim safhalarının son basamağıdır ve tirotoksikoz nedenleri arasında ilk iki nedenden birini oluşturur. İyot profilaksisi başlatılan toplumlarda prevalansta önce bir artış, daha sonra ise düşme bildirilmektedir. Toksik multinodüler guatrın doğal seyri Graves Hastalığı'na benzer komplikasyonlar içerir. Bunlar arasında atrial takiaritmiler, hipertrofik kalp hastalığı ve azalmış kemik mineral yoğunluğu bulunmaktadır.

15.8.1. Patogenez

Multinodüler guatrın en iyi bilinen nedeni iyot eksikliğidir ve iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülür^{3,20}. Ancak genetik faktörlerin de gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir. Toksikozun gelişmesi ise köken alınan follikül hücrelerinin büyüme ve hormon yapma kapasitelerindeki farklılığa bağlanmaktadır. Büyüme potansiyeli yüksek olan folliküler hücrelerden yine büyüme ve hormon yapma yetisine sahip yeni folliküllerin gelişimi daha fazla olmakta ve bu tip folliküllerin her biri de TSH'dan bağımsız şekilde otonom olarak fazla hormon yapımına neden olabilmektedir. Hormon yapma potansiyeli düşük folliküllerin büyümesi nontoksik nodüler guatra neden olurken, yüksek hormone yapma potansiyeli olan folliküllerin artması hastada zamanla toksik nodüler guatr gelişimini tetikleyebilmektedir.

Multinodüler guatrı olan hastalarda tirotoksikozun nedeni yeni follikül oluşumudur ve bu süreç yavaş olduğu için bu tip tirotoksikoz yıllar içerisinde gelişmektedir. Uzun süreli guatrı olan yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik tirotoksikoz sık bir bulgudur ve aşık tirotoksikozun ortaya çıkmasından önce vardır. Multinodüler guatrlarda otonom fonksiyonu olan yeni follikül olduğu için, iyot alımı arttığı zaman iyoda-bağlı tirotoksikoz (jodbasedow fenomeni) gelişimi olabilir. İyot alımındaki hafif dereceli bir artış bile T4 ve T3 yapımında klinik olarak belirgin artışa neden olur. İyoda bağlı tirotoksikozun gerçek insidansı bilinmemektedir. İyoda maruz kalan guatrlı kişilerde %20-50 tirotoksikoz bildirilmektedir. Kadında erkekten daha sıktır^{3,20,22}.

15.8.2. Klinik

Tirotoksikozun klinik bulguları Graves Hastalığına göre daha hafiftir, serum T4 ve T3 düzeyleri sadece hafifçe artmıştır, TSH baskılanması bazen tek bulgu olabilir. RAI alımı sadece hafifçe artmış olabilir ya da tamamen normal sınırlar içerisinde bulunur^{3,20-22}.

Genellikle ileri yaşta hastalar oldukları için kardiyovasküler semptom ve bulgular ön planda olabilir. Atrial fibrilasyon ve taşikardi en sık görülen bulgulardır. Güçsüzlük ve kas kaybı genellikle vardır. Sinir sistemi semptomları genç hastalarda oranla daha azdır. Emosyonel labilite gözlenebilir. Tiroid bezi büyük olduğunda bazı semptomları görülebilir. Tiroid bezi büyümüştür, nodüller sıklıkla ele gelir. Ultrasonografi tanıyı desteklemek açısından yararlıdır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tanı için gerekli değildir ancak ultrasonografik olarak şüpheli ve/veya sintigrafik olarak hipoaktif gözlenen nodüllerden yapılması, olası bir maligniteyi ekarte etmek açısından yararlı olacaktır²⁰.

15.8.3. Tedavi

Cerrahi veya RAI tedavi seçenekleridir^{3,20-22}. Hasta genç, sağlık durumu iyi ve guatr da ciddi bası yapacak kadar büyükse cerrahi önerilebilir. Hasta RAI tedavisini reddediyorsa yine cerrahi seçilebilir. I¹³¹ tedavisi sağlık sorunları olan yaşlı hastalara ilk seçenek olabilir. Cerrahi ya da I¹³¹ öncesi hastaların antitiroid ilaçlarla ötiroid yapılması ve tedavilerine kontrendikasyon yoksa beta bloker eklenmesi uygun olacaktır. Radyoaktif iyot tedavisinden 3-5 gün önce ilaç kesilmelidir. Tedaviden 5-7 gün sonra tekrar başlanabilir ve 4-8 hafta devam edilebilir. Tiroid fonksiyonları aylık olarak değerlendirilmelidir, beta bloker tedavisine ihtiyaç duyulduğu sürece devam edilmelidir. Takiplerde, altı ay sonrasında hasta halen toksik ise ikinci, gerekirse üçüncü bir RAI dozu verilebilir.

İleri yaşta, RAI verilemeyen ya da istemeyen, cerrahi uygulanamayan hastalarda düşük doz antitiroid ilaç tedavisi ömür boyu uygulanabilir^{20,22}.

15.9. GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE TİROTOKSİKÖZ

Gebelikte tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır^{2,3,5,23}. Gebelikte subklinik tirotoksikoz tedavi gerektirmez. Ancak tedavi edilmemiş aşikar hipertiroidi preeklampsi, kalp yetmezliği, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm ile ilişkilidir. Gebelikte yeni başlayan Gravesin, artmış insan koryonik gonadotropin (hCG)'in TSH reseptörünü uyarması sonucu gelişen, gestasyonel tirotoksikozdan ayırt edilmesi gereklidir. Gestasyonel tirotoksikoz plasental hCG'ye bağlı ortaya çıkar, geçicidir ve yine tedavi gerektirmeyen bir durumdur. Gravesin klinik özelliklerinin ve TRAb pozitifliğinin gözlenmemesi ayırıcı tanıda önemlidir.

Tirotoksikoz tanısı konan kadınlar eğer tedavi gerekiyorsa tiomamid ilaçların en küçük dozları ile serum ST4 düzeylerini normal seviyelerin üst sınırında tutulacak şekilde tedavi edilmelidirler. Fetal malformasyonların engellenmesi için özellikle gebeliğin birinci trimesterinde PTU tercih edilmeli, ikinci trimesterde metimazole geçilmelidir ve gebelik boyunca 2-6 haftada bir tiroid fonksiyonları takip

edilmelidir. Fetal hipotiroidiyi engellemek için, tiroid hormon seviyelerini normal aralığın üst sınırında veya çok hafif üstünde tutacak, en düşük antitiroid ilaç dozu verilmelidir. Gebelerin %30-50'sinde ikinci veya üçüncü trimesterde ilaç ihtiyacının ortadan kalkabileceği akılda tutulmalıdır. Birinci ve üçüncü trimesterde, düşük ya da erken doğum riski yüksek olduğu için, tiroidektomi yapılmamalıdır, mutlak endikasyon varsa ikinci trimesterde uygulanabilir^{2,3,5,23}. RAI tedavisi kontrendikedir. Yeni doğanda hipertiroidi riskini belirlemek için gebeliğin 20.-24. haftalarında TRAb ölçümü yapılmalıdır. Pozitif bulunursa, neonatal hipertiroidi riskini belirlemek için, üçüncü trimesterde ölçüm yenilenmelidir. Postpartum dönemde Graves görülebilir ancak postpartum tiroiditten ayırımının yapılması gereklidir. Graves hastalığı gelişmişse her iki antitiroid ilaç da tedavide düşük dozlarda kullanılabilir. Süt veren kadınlarda ilaçların emzirmeyi takiben alınması tavsiye edilmelidir^{2,3,5,23}.

15.10. SUBKLİNİK TİROTOKSİKÖZ

Tiroid hormon seviyeleri normal sınırlardayken TSH'nın baskılı bulunması durumu subklinik tirotoksikoz olarak isimlendirilir^{2,3,24}. Aşikar tirotoksikozda neden olan tüm koşullar subklinik tirotoksikozda da neden olurlar. Ancak TSH'nın <0,1 mIU/ml olduğu durumlarla, 0,1 mIU/ml ile kullanılan kitin normal referans aralığının alt sınırında olan durumları birbirinden ayırmak gereklidir. Yine TSH'nın baskılı bulunduğu durumda endojen tirotoksikozun yanı sıra ekzojen hormon kullanımı, ilaçlara bağlı TSH baskılanması, ötiroid hasta sendromu, gebeliğin ilk trimesteri, santral hipotiroidi veya yanlış ölçümler gibi nedenler de akla gelmeli ve dışlanmalıdır. Tedavi TSH'nın ısrarla baskılı kaldığı tirotoksik semptomları olan ya da komplikasyonu olan hastalarda düşünülmelidir. Özellikle de TSH <0,1 mIU/ml ise ve tirotoksikoz semptomları ya da komplikasyonları varsa tedavi uygulanmalıdır. TSH seviyesinin 0,1-0,4 mIU/ml olduğu durumda tedavi için bir görüş birliği yoktur. Toksik multinodüler ya da toksik adenoma bağlı subklinik tirotoksikozlar RAI ile tedavi edilebilirler. Graves hastalığına bağlı ise antitiroid ilaçlar ilk tercih olabilir^{2,3,24}.

15.11. TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

Tümörlerden salgılanan yüksek miktarlardaki hCG etkisiyle ortaya çıkan yüksek RAI alımı olan hipertiroididir²⁰. Bu hastalıklar hidatiform mol, invaziv mol, koryokarsinomlar ve plasental trofoblastik tümörlerdir. Sıklıkla kadınlarda görülmelerine rağmen erkeklerde de koryokarsinom şeklinde ortaya çıkabilirler. Yüksek hCG düzeyleri tanıda ve takipte önemlidir. Tedavide primer patolojinin ortadan kaldırılması gereklidir. Cerrahi tedavi ve kemoterapi bu amaçla kullanılmaktadır²⁰.

15.12. TİROİDİTLER

Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut tiroidit ve ilaca bağlı tiroiditler tirotoksikozu yol açabilen koşullardır^{2,3,5,20,23}. Tiroid bezinde hasar sonucu dolaşıma tiroid hormonların geçmesi sonucunda tirotoksikoz gelişmektedir. Düşük RAI alımı olan tirotoksikozlar grubundadırlar ve ilgili bölümlerde anlatılacaklardır.

15.13. FAKTİSYÖZ TİROTOKSİKÖZ

Tiroid hormonlarının, özellikle de levotiroksinin kasıtlı olarak yüksek dozlarda alınması ile gelişmektedir²⁰. Tanıda tiroid bezinde sintigrafik olarak supresyon, RAI alımı düşüklüğü ve serum tiroglobulin seviyelerinde düşüklüğün gösterilmesi gereklidir.

15.14. STRUMA OVERİ

Overde tiroid dokusu içeren teratom veya dermoid tümörden tiroid hormon sentezi sonucu gelişen tirotoksikozdur²⁰. Genellikle tek taraflı ve benigndirler ancak bilateral veya malign olabilecekleri de unutulmamalıdır. RAI alımı tiroide düşüktür ve pelvik bölgede iyodun tutulduğu görülürse tanıya gidilir. Primer tedavi tümörün çıkarılmasıdır. Tiroid dokusu kaynaklı olduğu için tirotoksik kadınlar cerrahi öncesi antitiroid ilaçlar ve beta blokerler ile tedavi edilmelidirler.

15.15. AMİODARONA VE İYODA BAĞLI TİROTOKSİKÖZ

Amiodaron kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan bir ajandır ve yüksek oranlarda iyot içermektedir. Amiodaron tiroid hormonlarına yapısal olarak benzerlik gösteren bir moleküldür. Amiodaronun tiroid fonksiyonlarına etkisinin üç mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir; iyot etkisi, ilacın tiroid üzerine direkt etkisi veya ikisinin birlikte ortaya çıkması. Amiodaron hastaların yaklaşık %15'inde hipotiroidi ya da tirotoksikoz şeklinde tiroid disfonksiyonuna neden olmaktadır^{3,5,20,25-28}. Altta yatan otoimmün tiroid hastalığı varlığında ise risk artmaktadır. İlacın etkisi başlar başlamaz ya da yıllar sonra görülebilmektedir. Amiodarona bağlı tirotoksikozun (ABT) erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. ABT'nin iki tipi mevcuttur ancak genellikle karışık şekilde olduğu kabul edilmektedir. Tip 1 ABT iyoda bağlı hipertiroidizme benzer özellikler gösterir ve sıklıkla iyot eksikliği bölgelerinde yaşayan ve altta yatan tanı konmamış tiroid hastalığı olan bireylerde ortaya çıkar. Tip 2 ise normal tiroid bezinde görülme eğilimindedir ve amiodaronun destrüktif tiroidit oluşturmaya bağlı gelişir. Tip 1 ABT bir çeşit Jod-Basedow'dur ve tıpkı diğer iyot preparatlarına maruz kalınmasında görülen tiroid bezinde otonomi

gelişmesi olarak tanımlanır. Tiroid bezi yakaladığı iyoddan hem T4 hem de T3 yapar ve salgılar. Tip 1'de RAI alımı sıklıkla %10'dan daha fazladır, Tip 2'de ise %1'den daha düşük bulunur. Doppler akım ultrasonografisinde yine Tip 1'de artmış vaskülarite ve altta yatan tiroid hastalığı varlığı gösterilebilirken Tip 2'de vaskülarite azalmış bulunur. Ancak bu iki tipi ayırt etmeye gerek olmadığı da bir gerçektir²⁸. Antitiroid ilaçlar, beta blokerler, glukokortikoidler, potasyum perklorat ve tiroidektomi hastalığı kontrol için uygulanabilmektedir.

15.16. TSH SEKRETE EDEN HİPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz bezinde TSH sekrete eden adenomdan kaynaklanan tirotoksikozdur. Nadir görülür. Ayırıcı tanısı ve tedavisi ilgili bölümde anlatılacaktır.

15.17. TİROTOKSİK KRİZ

Tirotoksikozun ciddi olarak ortaya çıktığı koşuldur^{2,3,5}. Tiroid hastalıklarının daha sık taranması, erken tedavi başlatılması ve hastaların tiroid cerrahisine daha iyi hazırlanmaları nedeniyle sıklığı azalmıştır ancak yine de tirotoksikozu bağlı hastaneye yatışların %1-2'sini oluşturur. Tiroid fırtınası kadınlarda daha siktir. Altta yatan hastalık sıklıkla Graves Hastalığıdır. Daha az olarak toksik nodüler guatrda da görülebilmektedir. Nadiren tiroiditler veya faktizyöz tirotoksikozda da bildirilmiştir. Tiroid fırtınasının patogenezi tam olarak bilinmemektedir^{2,3,5}.

Tiroid krizi nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Daha önce tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş bir hastada ani gelişen bir tablodur. Genellikle enfeksiyon, travma, cerrahi aciller, ameliyatlar, RAI tedavisi diyabetik ketoasidoz, gebelik toksemisi ya da doğum gibi bir olay krizi tetikler. Serum tiroid hormonu düzeyleri ile kriz arasında korelasyon yoktur, kriz anındaki hormon seviyeleri sıklıkla komplikasyonsuz tirotoksikozdaki hormon seviyeleri ile aynıdır. Klinik tablo tirotoksik bulguların daha da belirgin hale gelmesi şeklindedir^{2,3,5}.

Tanı klinik bulgulara göre konur. Şüphe varsa laboratuvar sonuçlarını beklemeden tedaviyi başlatmak gerekir. Hastada hipertiroidinin ağır/abartılı semptom ve bulgularına ek olarak çoklu organ dekompanzasyonu mevcuttur. Yüksek ateş neredeyse hep vardır (>40 °C bile olabilir). Taşikardi; altta yatan hastalık ve ateş ile uyumsuz şekilde gözlenir. Aşırı/dramatik terleme ve sıvı kaybı belirgindir, tirotoksikozdan ayırıcı yardımcı olur. Sinus kaynaklı ya da ektoptik taşikardi çok belirgindir ve aritmiler, konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner ödem görülebilir. Başlangıçta tremor ve huzursuzluk vardır, deliryum veya psikoz olaya eklenebilir. Yine

erken dönemde bulantı, kusma ve karın ağrısı vardır. Hastalık ilerledikçe apati, stupor ve koma gelişebilir ve hipotansiyon gözlenebilir^{2,3,5}.

Eğer tanı konmazsa öldürücüdür. Mortalite oranı %10–30 arasında bildirilmektedir. Mortalitenin en önemli nedeni “çoklu organ yetersizliği”dir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, aritmiler, tromboemboli/dissemine intravasküler koagülasyon, GI perforasyon, hipoksik beyin sendromu ve sepsis diğer ölüm nedenleri arasında yer alır^{2,3,5}.

Tedavide hormon sentezi, hormon salınımı ve periferde hormon dönüşümü engellenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca adrenajik aktivite de durdurulmalıdır. Propiltiourasil dört saatte bir 300–400 mg dozda ağızdan veya nazogastrik sondadan ya da gerekirse rektumdan verilecek tarzda başlanmalıdır. PTU periferde T4-T3 dönüşümünü engellediği için bu durumda metimazole tercih edilmelidir. PTU’in ilk dozundan bir saat kadar sonra iyot başlanmalıdır. Bu amaçla Lugol altı saatte bir 10 damla veya satüre KI solüsyonu 6 saatte bir 5 damla ya da ipodat 12 saatte bir 0,5 gram başlanabilir.. İyot tiroid bezinden hormon salınımını engeller. PTU tedavisine başladıktan sonra iyot verilmesi önemlidir çünkü PTU tiroid bezinin iyotu hormon sentezinde kullanmasını engelleyecektir. Yüksek dozlarda deksametazon (2 mg, ağızdan, altı saatte bir) tiroid bezinden hormon salınımını ve periferde T4-^{*}T3 dönüşümünü engellemek için iyot ve PTU’e ek olarak verilmelidir. Adrenajik semptomları düzeltmek için kontrendikasyon yoksa propranolol 6 saatte bir 40–80 mg oral başlanmalıdır^{2,3,5}.

Dehidratasyon ve hipernatremiyi düzeltmek için sıvı tedavisi başlanmalıdır. Hiperpreksi için hafif olgularda parasetamol kullanılabilir ancak ciddi durumlarda ıslak çarşaf, vantilatör veya buz gerekebilir. Salisilatlar tiroid hormonlarının taşıyıcı proteinlerinden ayrılmasına ve dolayısıyla da serbest fraksiyonlarının artmasına neden oldukları için kullanılmamalıdır. Kalp yetmezliği ve pulmoner konjesyon varsa dijital ve diüretikler kullanılmalıdır.

Dirençli olgularda plazmaferez ve “terapötik plazma exchange” tedavisi uygulanabilir. Klinik düzelme sağlanıncaya kadar günlük ya da 2–3 günde bir yapılabilir. Yan etki olarak hipotansiyon, hemoliz, alerjik reaksiyonlar, koagülopati, vasküler hasar ve enfeksiyon gelişebileceği unutulmamalıdır^{2,3,5}.

KAYNAKLAR

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE, Hyperthyroidism. *Lancet* 7;388(10047):906–918, 2016.
2. Gilbert J, Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clinical Medicine* 17(3):274–277, 2017.
3. Novodvorsky P, Allahabadia A, Thyrotoxicosis. *Medicine* 48:510–516, 2017.
4. Reid JR, Wheeler SF, Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 15;72(4):623–630, 2005.
5. Cooper DS, Hyperthyroidism. *Lancet* 9;362(9382):459–468, 2003.

6. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, et al, Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17(3):456–520, 2011.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, et al, 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26(10):1343–1421, 2016.
8. DeGroot LJ. Diagnosis and Treatment of Graves’ Disease. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.;2000–2016 Nov 2.
9. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J, Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 9:106–121, 1988.
10. Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, Watson PF, Endo T, et al, Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 85(5):2020–2027, 2000.
11. Singh I, Hershman JM, Pathogenesis of Hyperthyroidism. *Compr Physiol* 6;7(1):67–79, 2016.
12. Fröhlich E, Wahl R, Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol* 9;8(521):1–16, 2017.
13. Smith TJ, Hegedüs L, Graves’ Disease. *N Engl J Med* 20;375(16):1552–1565, 2016.
14. Weiler DL, Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 100(1):20–25, 2017.
15. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease A Review. *JAMA* 314(23):2544–2554, 2015.
16. Marino M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P, An update on the medical treatment of Graves’ hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 37:1041–1048, 2014.
17. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P, Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 101:1606–1614, 2016.
18. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, Ezra D, Estcourt S, et al, Management of patients with Graves’ orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med (Lond)* 15:173–178, 2015.
19. Salvi M, Campi I, Medical Treatment of Graves’ Orbitopathy. *Horm Metab Res* 47(10):779–788, 2015.
20. Kopp P, Thyrotoxicosis of other Etiologies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.;2000–2016 Nov 2.
21. Burch HB, Shakir F, Fitzsimmons TR, Jaques DP, Shriver CD, Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1975–1996. *Thyroid* 8(10):871–880, 1998.
22. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 8(4):277–282, 1998.
23. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, et al, 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27(3):315–389, 2017.
24. Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol* 176(6): R325–R337, 2017.
25. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, et al, Iodine-induced hyperthyroidism: Occurrence and epidemiology. *Thyroid* 8:83–100, 1998.
26. Roti E, Uberti ED, Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 11(5):493–500, 2001.
27. Danzi S, Klein I, Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction. *Journal of Intensive Care Medicine* 30(4):179–185, 2015.
28. Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Başkal N, Erdogan G, A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 13(2):205–209, 2003.

Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa, Emekli Öğretim Üyesi

ÖZET

Tiroid hormon sentezinin azalması veya nadiren de etkisizliği sonucu ortaya çıkan klinik tablo hipotiroidi olarak tanımlanır. Klinik hipotiroidi erişkin kadınların %2'sinde, erişkin erkeklerin ise %0,1–2'sinde görülür. Hastalığın klinik yelpazesi subklinik hipotiroididen, acil tedavi gerektiren ölümcül bir hastalık olan miksödem komasına kadar değişkenlik gösterir. Hipotiroidi; primer, santral veya tiroid hormon rezistansına bağlı olarak gelişebilir. Olguların yaklaşık %90–95'ini primer hipotiroidi oluşturur, santral hipotiroidi ise (%1) oldukça nadirdir. Primer hipotiroidinin en majör nedeni *Hashimoto* tiroiditidir. *Hashimoto* tiroiditi en sık görülen tiroidit olup, çocuklarda guatr oluşumunun, erişkinlerde ise hipotiroidinin ve miksödemin en belirgin nedenidir. *Hashimoto* tiroiditi kadınlarda erkeklere göre 8–9 kat daha fazla görülür. Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyindeki artış, serbest T₄ (FT₄) düzeyindeki azalma primer hipotiroidinin tanısı için çoğu kez yeterlidir. Kalıcı hipotiroidi yaşam boyu tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Hipotiroidinin tedavisinde L-tiroksin (LT₄) replasman (yerine koyma) dozunda (serum TSH düzeyi 0,5–2 mU/L arasında olacak olacak şekilde) verilir. Erişkin bireylerde 100–150 µg/gün L-tiroksin ötiroidiyi sağlamak için çoğu kez yeterlidir. Ortalama replasman dozu; hastanın yaşına, tiroid hormon eksikliği derecesine, hastanın fiziki aktivitesine ve hastada mevcut bulunan kardiyovasküler hastalıkların evresine göre değişkenlik gösterir. Hipotiroidi gebelik için de önemli sorunları beraberinde getirir. Özellikle gebe kalmazdan önce hipotiroidi tanısı almış bayan hastaların gebe kalır kalmaz tiroid fonksiyon testlerine bakılması ve kullandıkları L-tiroksin tedavisinin yeniden değerlendirilmesi gerekir. Aksi halde hipotiroidi hem anne hem de fetus için bazı olumsuz durumları beraberinde getirecektir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroidit, miksödem koması, L-tiroksin, silent (sessiz tiroidit), postpartum tiroidit, tiroid hormon rezistansı.

Tanımı: Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik şekli subklinik hipotiroidi tablosundan en ağır klinik bulgularının görüldüğü miksödeme kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Tanısı kolay ve tedavi edilebilir hastalıktır, ancak ciddi olgular (miksödem) etkin tedavi edilmezse hastalık yaşamı tehdit edebilir¹.

Hipotiroidi bebeklik çağında saptanabildiği gibi (kretinizim), çocukluk çağlarında da (juvenil hipotiroidi) ortaya çıkabilir. Her iki durumda büyüme, gelişme ve zekâ geriliği ön plandadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve erken tedavisi gerekir. Çünkü hastalığın tanısı ve dolayısıyla tedavisindeki gecikme geri dönüşümü mümkün olmayan kalıcı bozukluklara neden olur.

İnsidans: Hipotiroidizmin insidansı; hastanın yaşı, diyetteki iyot miktarı, popülasyonun genetik özellikleri, coğrafi ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Aşıkâr hipotiroidi prevalansı Amerika Birleşik Devletlerinde %0,03–%3,7 iken bu oran Avrupa'da %0,2–%5,3 arasında değişmektedir².

Hipotiroidi genellikle bayanlarda daha sıktır. Kadın-erkek oranı toplumdan topluma değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle kadınlarda hastalık 2–8 kat daha fazladır. Aşıkâr hipotiroidi insidansı kadınlarda %1,5–2 erkeklerde ise %0,2 dir. Hastalığın insidansı yaş ile birlikte artar, altmış yaş üzerinde bu oran kadınlarda %6, erkeklerde ise %2'ye ulaşır. The National Health and Examination Survey (NHANS)'e göre 1999–2002

Tablo 16.1. Hipotiroidinin etiyolojik sınıflaması

1. Primer Hipotiroidi
A). Tiroid dokusu kaybı veya yokluğu
a) Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
b) Ciddi veya ilımlı iyot eksikliği
c) İlaçlar (amiodoron, lityum, interferon-alfa, anti epileptik ilaçlar)
d) Geçici tiroiditler (De Quervain's tiroiditi, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit)
e) Radyoaktif iyot tedavisi sonrası
f) İnfiltratif veya enfeksiyöz tiroidit
g) Disgenetik tiroid bezi
B) Tiroid hormon sentez veya salınmasındaki bozuklukları
a) Doğuştan tiroid hormon sentezindeki defekt
b) İyot eksikliği veya iyot fazlalığı,
c) İlaçlar (antitiroid, lityum, amiodoron v.b)
2. Santral (Hipotalamik/Hipofizer) Hipotiroidi
A) Sekonder Hipotiroidi (hipofizer nedenler)
a) Hipofizer adenom, kranyofaringiom, meningiom, gliom veya metastaz
b) Hipofize uygulanan radyoterapi
c) Hipofize uygulanan operasyon
d) Hipofizin vasküler olayları (İskemik nekroz, hemoraji veya anevrizma)
e) Enfeksiyona bağlı nedenler (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmoz)
f) İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, hemokromatoz)
g) Konjenital hipofizer hipoplazi
h) Kronik lenfositik hipofizit
i) İlaçlar (Dopamin, somatostatin, glukokortikoid)
B) Tersiyer Hipotiroidi (hipotalamik disfonksiyon)
a) Hipotalamik tümörler, travma, infiltratif hastalıklar
b) İdyopatik
3. Periferik hipotiroidizm
a) Tiroid hormon rezistansı (Generalize, Periferik veya Hipofizer)
b) TSH cevapsızlık sendromları
c) Massif infiltratif hemanjiyom

Chaker L, Bianco A C, Jonklaas , Peeters PR, Hypothyroidism. The Lancet 390: 1550-1562, 2017
Chaker L, Bianco A C, Jonklaas , Peeters PR, Hypothyroidism. The Lancet 390: 1550-1562, 2017

yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 4392 kişi incelenmiş, %3,7'inde (tiroid stimulan hormon) TSH düzeyi 4,5 mU/L'nin üzerinde bulunmuştur. Aynı çalışmanın verilerine göre beyazlarda, Meksikalı ve Afrikalı Amerikan vatandaşlarında hipotiroidinin daha sık olduğu gösterilmiştir³. Yaş ile birlikte subklinik hipotiroidinin görülme sıklığında da artış görülür. Subklinik hipotiroidinin insidansı altmış yaş üzerindeki kadınlarda %5-17, erkeklerde ise %5-10 oranında olduğu bildirilmektedir. Subklinik hipotiroidili olgular zamanında tanı konulmaz ve yeterli tedavi edilmezlerse her yıl %5 oranında aşikâr hipotiroidiye dönüşebilirler.

Hipotiroidi prevalansını etkileyen bir diğer faktör de iyot dengesindeki değişikliklerdir. Hem yüksek iyot alanlarda hem de ciddi iyot yetersizliği olanlarda hastalık daha sık görülür⁴.

Etiyoloji: Hipotiroidi yapan nedenleri hastalığın etiyolojisine göre primer, santral ve tiroid hormonlarının periferik etkilerinde direnç nedeniyle azalma olmak üzere üç ana grupta toplamak mümkündür. (Tablo 16.1) Primer hipotiroidide esas kusur tiroid bezinin kendisindedir ve hipotiroidinin en sık nedenini oluşturur. *Hashimoto* tiroiditi, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde primer hipotiroidi yapan nedenlerin başında gelir. Santral hipotiroidi; sekonder (hipofizer) ve tersiyer (hipotalamik) olmak üzere, iki nedene bağlı olarak gelişir. Hipofizer hipotiroidide hipofizden salgılanan TSH, tersiyer hipotiroidi ise hipotalamustan salgılanan tiroid releasing hormonunda (TRH) yetersizlik vardır.

Primer hipotiroidi: Primer hipotiroidi yapan nedenlerin başında kronik otoimmün tiroiditler (*Hashimoto's* tiroiditi) gelir. İyot eksik olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni *Hashimoto* tiroiditidir⁵. Genç hastalarda guatr sıklıkla görülürken, ileri yaştaki hastalarda ise otoimmün destrüksiyona bağlı olarak tiroid bezi atrofikdir. Aşırı miktarda iyot alımı tiroid hormon sentezini, Wolff-Chaikoff etkisi ile bloke ederek hipotiroidiye neden olabilir. Anti tiroid antikolarından tiroid peroksidaz antikoruna (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoruna (Anti-T) yüksekliği ile karakterizedir. Anti-TPO yüksekliği subklinik hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye dönüşebileceğinin bir göstergesidir. Ancak genel popülasyonun yaklaşık %11'in de Anti-TPO antikorunun yüksek bulunabileceği unutulmamalıdır^{1,6,7}.

Santral hipotiroidi: Hipofizer veya hipotalamik nedenlere bağlı gelişebilen, her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen ve nadir görülen bir durumdur. Konjenital nedene bağlı olanlar; genellikle hipofizer hipoplazi, Rathke kesesinde kist, TSH'nun biyosentezi veya salınımındaki kusura bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca hipofizer hücre tiplerinin normal gelişimi için pitiüter-spesifik transkripsiyon faktör Pit-1 (Pit-1) gereklidir. Pit-1 genindeki mutasyon santral hipotiroidinin oluşması için bir diğer faktördür. Pit-1 geni büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) ve TSH'nu kontrol etmektedir. Pit-1 gen eksikliğinde öncelikli olarak gonodotropin GH ve PRL hormonlarında daha sonra da TSH düzeyinde azalma görülür^{8,9}.

Çocukluk çağında santral hipotiroidi yapan nedenlerin başında, kranyofaringeom (TSH eksikliği (%53), kranyuma uygulanan radyoterapi (%6) ve hematolojik maligniteler gelir.

Erişkin dönemde ise, başta hipofizer makroadenomlar, hipofiz bezine uygulanan operasyon veya radyoterapi olmak üzere daha az sıklıkla Sheehan's sendromu, hipofizer apopleksi, lenfositik hipofizit santral hipotiroidiye neden olur. Hipofizer kaynaklı santral hipotiroidi hipotalamik nedenli hipotiroidiye kıyasla daha sık görülür⁹.

İlaçlardan sürekli dopamin infüzyonu öncelikli ve direkt olarak TSH salgılanmasını inhibe eder daha sonra T₄

hormon düzeyi azalır. Suprafizyolojik dozda kullanılan glukokortikoid tedavisinin de serum TSH düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Somatostatin tedavisi de hipotalamik-hipofiz aksını etkileyerek tiroid fonksiyonlarında değişikliklere neden olur¹.

Hipotiroidinin derecesine göre de sınıflama yapmak mümkündür. Hipotiroidi genellikle subklinik hipotiroidi ile başlar, altta yatan nedene göre aşikâr hipotiroidi hatta miksödem klinik tablosuna kadar ilerleme gösterebilir.

Subklinik hipotiroidi (Evre 1) evresinde; tetra-iyodo-tironin (tiroksin= T_4) tiroid bezinde sentezlenen veya salgılanan hormon düzeyinde azalma, periferde T_4 'ün, tri-iyodo-tironin (T_3)'e dönüşümündeki artışa paralel olarak serum T_3 hormon düzeyinde minimal yükseklik ve kompensatris TSH yüksekliği görülür. İlımlı hipotiroidi (Evre 2) evresinde ise, serum TSH düzeyinde ılımlı artış, FT_4 düzeyinde azalma görülürken serum FT_3 düzeyi çoğu kez normaldir. Buna karşın aşikâr hipotiroidi (Evre 3) evresinde hem serum FT_3 hem de FT_4 hormon düzeylerinde azalma ve TSH düzeyinde ise yükseklik vardır. Subakut granüloamatöz tiroidit, sessiz tiroidit ve iyod eksikliği genellikle geçici hipotiroidiye neden olur. Bazen de sessiz tiroidit (%25) ve subakut granüloamatöz tiroidit (%10) kalıcı hipotiroidi oluşturabilir. Hashimoto's tiroiditi, dishormogenezis, total tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi (RAI) sonrası tiroid hormon tedavisinin kullanılmaması ve infiltratif hastalıklar sıklıkla kalıcı hipotiroidiye neden olur¹ (Tablo 16.1).

Patofizyoloji: Sağlıklı bireylerde tiroid bezi tarafından ortalama günlük 100 microgram (μg) T_4 ve 5 μg T_3 hormonu sentezlenir. Aktif hormon olan T_3 hormonun büyük bir kısmı, periferde T_4 'den Tip-1-5'monodeiodinaz enzimi aracılığı ile T_3 'e dönüşümü ile gerçekleşir ki bu da yaklaşık 20 $\mu\text{g/gün}$ dür. Primer hipotiroidide hastalığın başlangıç döneminde tiroid bezinde T_4 hormon sentezinde azalma, kompensatris olarak ılıman TSH düzeyindeki artışının yanı sıra periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümünde ise %15'lik artış olur. Daha sonraki dönemlerde T3 hormon düzeyindeki azalmaya TSH'nın giderek artışı eklenir.

Klinik bulgular: Klinik bulgular hastalığın kliniği hipotiroidinin evresine göre değişkenlik gösterir. Hipotiroidinin klinik tablosu subklinik hipotiroidide olduğu gibi hiçbir semptom ve bulgu göstermeyebilir, ancak miksödem koması gibi yaşamı tehdit eden gürültülü geniş bir klinik tablo sergileyebilir. Ayrıca klinik tablo hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıcı ile teşhisi veya etkin tedavisi arasındaki süreye göre değişkenlik gösterir. Örneğin genç bireylerde belirti ve bulgular ileri yaştaki bireylere kıyasla daha silik ve sessiz olabilir^{10,12,13}.

Tiroid hormonlarındaki azalma vücudun tüm organlarını etkiler, ancak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri çok daha belirgindir¹ (Tablo 16.2).

Tablo 16.2. Hipotiroidizm klinik bulguları

Organ sistem	Belirti ve bulgular
Genel	Halsilik, bitkinlik, soğuğa tahammülsüzlük
Kardiyovasküler sistem	Bradikardi, hipertansiyon, perikardiyal effüzyon
Gastrointestinal sistem	Kabızlık, motilitede azalma
Sinir sistemi	Unutkanlık, bellekte azalma, depresyon, konuşmada yavaşlama, reflekslerde azalma
Kas ve iskelet sistemi	Kaslarda kramp ve ağrı
Deri	Soğuk, kuru, kaba, hiperkeratozis, ödem
Renal sistem	Su atılımında azalma ve hiponatremi
Reproduktif sistem	Adet düzensizliği, menoraji, oligospermi, libidoda azalma
Hematolojik sistem	Anemi
Metabolik	Bazal metabolizma hızında azalma, kilo artışı

Chaker L, Bianco AC, Jonlaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 390:1550-1562, 2017

Glikozaminoglikanların (GAG) interstisyel dokuda depolanması sonucu cilt, kalp ve çizgili kaslar başta olmak üzere albümine karşı kapiller geçirgenlikte artışa bağlı olarak ödem gelişir. GAG düzeyindeki artıştan, sentezindeki artıştan çok metabolizmasındaki yavaşlama sorumlu tutulmaktadır.

Deri ve bağ dokusu: Deri genellikle ter bezlerinin yetersiz çalışması sonucu kuru, kaba ve soğuktur. Çünkü tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak ter bezleri yetersiz uyarılır, bazal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak da vücutta oluşan ısı azalmıştır, dolayısıyla terle ısı kaybı gerçekleşemez. Hastalar soğuğa karşı tahammülsüzdür, ciltleri soğuktur. Nedeni, vücut ısısındaki azalma ve derideki vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonun yeterli olamamasına bağlıdır. GAG birikimine ve GAG'larında su tutucu etkilerine bağlı olarak göz çevresinde ve ayaklarda gode bırakmayan ve sert özellikte ödem bulunabilir, saçlar ve kıllar sertleşmiştir.

Kardiyovasküler sistem: Bilindiği gibi tiroid hormonlarının pozitif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Hipotiroidili olgularda söz konusu etkilerin kaybolması ile kalp atım hacmi, kalp atım hızı, kan akımı ve sol ventrikül fonksiyonları azalırken, periferik rezistansında artma olur. Genellikle bradikardi, efor dispnesi, halsizlik ve gode bırakmayan pretibial ödem görülür. Eksik olan tiroid hormonunun yerine konulması ile bulgularda düzelleme görülür. Hipotiroidili olguların EKG'sinde sinus bradikardisi, P-R uzaması, voltaj düşüklüğü, ST segment değişiklikleri, düzleşmiş veya negatifleşmiş T dalgaları, ileri evredeki olgularda A-V tam blok ortaya çıkabilir. EKO'da (protein ve

mukopolisakaritten zengin) perikardiyal sıvı toplanması ve sistolik kontraksiyonda uzama görülebilir. Özellikle serum TSH düzeyi 10 mIU/L'nin üzerinde ki olgularda kalp yetmezliği riskinde artış görülür. Hipotiroidili olgularda, lipidlerin sentez ve degradasyonunda, post-heparin lipolitik aktivitede azalma ile birlikte lipidlerin degradasyon bölgelerine girişi de yavaşlamıştır. Sonuç olarak, hipotiroidide nitrik oksidin (NO) sentez ve salgısı azalır, hipertansiyon, total kolesterol, Lpa ve LDL-kolesterolde, total kolesterol/HDL kolesterol oranında ve Faktör VIII'de artma görülür. Hipotiroidide ateroskleroza eğilim artmıştır, ancak klinik olarak ateroskleroz görülmez. Etkin tiroid hormonu yerine koyma tedavisi ile koroner arter hastalığı gelişmiş olguda iyileşme (%30) sağlanabilir. Ayrıca hipotiroidili olgularda normal bireylere kıyasla statin intoleransı daha sık görülür¹³.

Solunum sistemi: Maksimal solunum ve diffüzyon kapasiteleri azalmıştır. İleri derecedeki hipotiroidili olgularda solunum kaslarının etkilenmesi ile solunum merkezinin depresyonu sonucu alveolar hipventilasyonu ve karbondioksit retansiyonu gelişir. Obstrüktif tip uyku apneleri siktir^{11,14}.

Gastrointestinal sistem: Laksatiflere yanıt vermeyen kabızlık en sık görülen şikâyet olup fekal impaksiyona, motilite azalması ise paralizik ileusa veya megakolona neden olabilir. Olguların, %50'sinde aklorhidri, %30'unda gastrik pariyetal hücre antikoru, %12'sinde de klinik olarak belirgin pernisiyöz anemi gelişir. Safra kesesinin motilitesi ve boşalması azalmıştır, kolesistogramda safra kesesinde genişleme görülür. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir¹.

Endokrin sistem: Uzun süreli ve ciddi hipotiroidide bağlı olarak hipofiz tirotrop hücrelerinde belirgin hiperplazi, radyolojik görüntülemeye ön-hipofizde büyüme ve sellada genişleme nedeniyle hipofiz tümörünü taklit edebilir¹⁵.

Ciddi primer hipotiroidide serum TSH düzeyi artışına paralel olarak serum prolaktin (PRL) hormonu da yükselir ve bazı olgularda galaktore görülebilir. Plazma kortisol düzeyleri normaldir. Ancak uzun süren ağır hipotiroidili olgularda hipofizer-adrenal aksın etkilenmesi sonucu adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir. Yoğun stres, ağır enfeksiyonlar veya hipotiroidi nedeniyle süratli tiroid hormon replasmanı yapıldığında adrenal yetmezlik gelişebilir. Bazen kronik otoimmün tiroidite otoimmün adrenokortikal yetersizlik de eşlik eder ve "Schmidt sendromu" olarak tanımlanır¹⁶.

Reprodüktif sistem: Tiroid hormonları her iki cinsten seksüel gelişim ve üreme fonksiyonları için önemlidir. Hipotiroidi prepubertal dönemde gelişirse, gecikmiş puberte ve kızlarda puberte sonrası anovulatuvar sikluslar, infertilite görülebilir. Ancak bu olgular gebe kalabilirler. Primer hipotiroidide galaktore ve puberte prekoks eşlik edebilir. Uzun süren ve tedavi edilmemiş hipotiroidi, kadınlarda over atrofisi, oligomenore, amenore veya sık tekrarlayan abortusa

yol açabilir. Erkeklerde ise, libido azalması, oligospermi ve infertiliteye neden olabilir. Erkeklerde hipotiroidinin infertilite üzerindeki etkisi kadınlardaki kadar fazla değildir.

Renal sistem: Kalp debisi ve kalp hızının azalmasına bağlı olarak böbrek kan akımı ve idrar miktarı azalır. Serum üre ve kreatinin düzeyleri normaldir ancak serum ürik asid düzeylerinde ılıman artışın yanı sıra ileri derecedeki hipotiroidili olgularda kreatinin klirensinde de azalma görülebilir. Tubuler sodyum (Na⁺) geri emilimin azalmasına bağlı olarak Na⁺ kaybı artarken potasyum (K⁺) kaybı azalır. Renal fonksiyonların bozulması beraberinde sıvı retansiyonunu ve dilüsyonel hiponatremiyi getirir^{1,17,18}.

Hemapoetik sistem: Hipotiroidinin derecesine bağlı olarak kan volumü azalır. Olguların %25–50'sinde (eritropoetin eksikliği, demir eksikliği, folik asid veya pernisiyöz) anemi görülür. Pernisiyöz anemi ise aşikâr hipotiroidili olguların %15'inde subklinik hipotiroidili olguların %12'sinde görülür. Hemoglobin sentezi, oksijen azlığı veya eritropoetin eksikliğinden dolayı bozulmuştur. Anemi L-tiroksin tedavisi ile düzelir. Kadın olgularda menorajiye sekonder olarak hipokrom mikrositer anemi gelişebilir¹.

İskelet ve sinir sistemi: Tiroid hormonları kemiğin matürasyonu için gereklidir. Özellikle çocukluk çağında tiroid hormonlarının kemiğin büyümesi ve gelişmesi için önemli katkıları vardır. Ayrıca tiroid hormonları büyüme hormonunun (GH) hem sekresyonunu hem de etkilerini arttırmaktadır. Bu nedenle çocuklarda hipotiroidide bağlı olarak epifizer disgenenezis, lineer büyümede yavaşlama, gövdeye oranla ekstremitelerde kısalık, kronolojik yaşa göre kemik yaşında gerilik görülebilir. İleri yaşlarda özellikle diz, el ve ayakların küçük eklemlerinde artralji, eklemlerde sertleşme ve sinoviyal kalınlaşma bulunabilir. Hipotiroidide kemik döngüsü (*turn-over*) yavaşlamıştır. Buna paralel olarak kemik yapım (serum osteokalsin, Tip 1 kollajen) ve yıkım markırları (serum ve idrar deokspiridinolin) düşüktür. Trabeküler kemik kaybı ön plandadır buna karşın kortikal kemik kalınlaşmıştır.

Piskolojik durum : Subklinik veya aşikâr hipotiroidili olgularda depresyon siktir. Hipotiroidili olguların yaklaşık %40'ından fazlasında depresyona rastlanır. Depresyonun, beyindeki 5-hidroksitriptofan sentezindeki azalmaya bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Depresyonun tedavisi için lityum kullanımı da guatr ve hipotiroidi gelişmesine zemin hazırlar. Hastaların sedatiflere karşı duyarlılığı fazladır ve solunum depresyonu sonucu CO₂ retansiyonu ve koma görülebilir^{1,16,19}.

Anamnez: Erişkin veya ileri yaşlardaki hipotiroidili hastalarda en sıklıkla karşılaşılan klinik bulgular; halsizlik, çabuk yorulma, hatırlama zorluğu, pretibial ödem (%60), kilo artışı, kabızlık, uykuya eğilim ve uyku apne sendromu, bradikardi, soğuğa karşı tahammülsüzlük, seste kalınlaşma, terlemede azalma, deri (kalın, kuru, kaba ve soğuk)

bulguları, saçların sertleşmesi ve dökülmesi, reflekslerde azalma, depresyon, kadınlarda adet (oligomenore veya amenore) bozuklukları ve/veya infertilite, erkeklerde libido azalması ve empotanstır (Tablo 16.2).

Fiziki muayene bulguları: Hastalığın derecesine bağlı olarak bradikardi ve diastolik hipertansiyon, kilo artışı görülebilir. Hastaların derisi soğuk, kaba ve kuru, yüz ifadesi donuk, konuşma yavaş, ses kalın, göz kapakları şiş ve düşük, tırnaklar kalın ve kırılmandır. Deride karoten birikimine bağlı olarak deri sarımsı renktedir. Ayaklarda gode bırakmayan sert kıvamda ödem görülebilir, kadın hastalarda ise galaktore bulunabilir (Tablo 16.2). Tiroid bezi genellikle erişin yaştaki hastalarda irileşmiş, ileri yaştaki hastalarda ise atrofik saptanabilir^{1,19}.

Santral hipotiroidili kadın olgularda memeler atrofik, hipogonadizm bulguları, erkeklerde ise sakal ve bıyıkta azalma erektil disfonksiyon ve testislerde atrofi dikkat çeken bulgulardır.

Eşlik eden hastalıklar: Ailede otoimmün tiroid hastalığının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Otoimmün tiroid (*Hashimoto's* tiroidit) hastalıklarına Tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, romatoit artrit, gastrik atrofi ve vitiligo eşlik edebilir. Tip 1 diabetes mellituslu olguların yaklaşık %10'nunda (sinsi başlangıçlı subklinik hipotiroidizm) otoimmün kronik tiroidit görülebilir (Tablo 16.3). Bu nedenle Tip 1 diabetes mellitus tanısı alan hastaların tiroid muayenelerinin yapılması ve belirli aralıklarla serum TSH düzeylerine bakılması önerilmektedir. Ayrıca Tip 1 diabetes mellituslu bayan olguların yaklaşık %25'inde postpartum tiroiditin gelişebileceği unutulmamalıdır. Anamnezde hastaların amiodoron, lityum ve antitiroid gibi ilaçları kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır.

Hipotiroidi için kimler taranmalı?: 60 yaş üzeri kadınlar, infertilitesi olan, gebe veya gebelik planlayan kadınlar, tekrarlayan düşük ve ölü doğum öyküsü bulunan kadınlar, tiroid operasyonu geçiren veya Radyo Aktif İyot (RAI) tedavisi uygulanan bireyler, Tip 1 diabetes mellituslu hastalar, otoimmün hastalığı olanlar (vitiligo, Sjogren sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), romatoid artrit), Down sendromu, Turner sendromu, ailesinde otoimmün tiroid hastalığı bulunan, Anti-TPO yüksek, lityum, amiodoron, IF- α tedavisi kullananlar, açıklanamayan hiperprolaktinemi, hiperkolesterolemi ve anemisi bulunan bireylerin hipotiroidi yönünden değerlendirilmesi gerekir. Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) ve Latin Amerika Tiroid Cemiyeti 35 yaşından sonra özellikle kadınlarda her beş yılda bir tiroid fonksiyon testlerine bakılmasını önermektedir^{1,19,20}.

Hipotiroidinin laboratuvar bulguları ve tanısı: Hipotiroidi tanısı için serum sensitif TSH, FT₄ ve FT₃'ün bakılması oldukça değerlidir. Tetkik öncesi hastaların tiroid hormonlarını etkileyebilen ilaçları kullanıp kullanmadıkları sorgulanmalıdır.

Tablo 16.3. Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen hastalıklar

A) Endokrin hastalıklar
1. Graves hastalığı,
2. Tip 1 diabetes mellitus,
3. Addison hastalığı
4. İdiyopatik hipoparatiroidizm,
5. Lenfositik hipofizit
B) Endokrin dışı organospesifik otoimmün hastalıklar
1. Pernisiyöz anemi,
2. Vitiligo,
3. Romatoit artrit,
4. Myastenia gravis
5. Sjögren sendromu,
6. Sistemik lupus eritematozus
7. Kronik aktif hepatit
8. Primer biliyer siroz

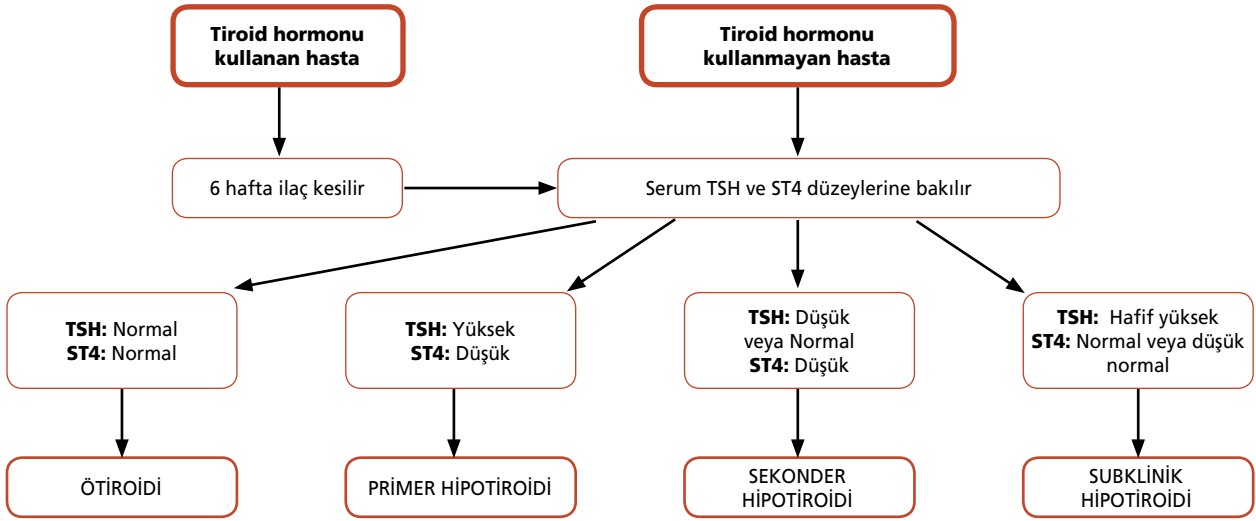
Chaker L, Bianco AC, Jonlaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 390:1550-1562, 2017

Primer hipotiroidide ilk değişime uğrayan serum TSH düzeyidir. Bu nedenle hipotiroidili olgularda serum TSH ve FT₄ ilk istenecek tetkiklerdendir (Şekil 16.1). Serum FT₄ düzeyindeki azalma ve TSH düzeyindeki artış primer hipotiroidi için çoğu kez tanı koydurucudur. Hipotiroidinin kesin tanısı için TSH ve FT₄ düzeylerinin iki kez bakılması gerekir. Serum TSH düzeyi sirkadiyen dalgalanma gösterir özellikle sabah erken saatlerde yükselme gösterir. Ayrıca yaşın ilerlemesiyle birlikte serum TSH düzeyinde artış olur. FT₃ düzeyleri ise hastalığın başlangıç döneminde değişkenlik gösterir ve bazen normal sınırlar içinde bulunabilir. Rutinde hipotiroidinin tanısı için, total T₄ (TT₄) ve total T₃ (TT₃) ölçümü önerilmez^{1,19,20}.

Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur

- TSH: 0,5–4 mIU/L normal (gebelik hariç)
- TSH: >4 mIU/L F-T₃, F-T₄ normal: subklinik hipotiroidi
- TSH: >10 mIU/L, F-T₄ ve/veya F-T₃ düşük: aşikar hipotiroidi
- TSH: >10 mIU/L, F-T₃, F-T₄ düşük ve organ yetersizliği: miksödem koma

Makro TSH nedir?: Kanda mevcut bir immunglobulin (Ig) ile TSH birleşerek böbreklerden atılamayan bir kompleks oluşturmakta ve buna bağlı olarak serum TSH düzeyi yüksek bulunmaktadır. Biyoaktif değildir buna karşın immuno-aktiftir. Ayrıca kanda heterofil antikorların yüksek bulunması da serum TSH düzeyinin yalancı olarak artmasına neden olmaktadır. Bu olgularda serum TSH düzeyinin farklı bir yöntem ile tekrar ölçülmesi uygun olur.



Şekil 16.1. Hipotiroidizmin ayırıcı tanısı.

Santral hipotiroidide serum FT_3 ve FT_4 düzeyleri düşük, serum TSH düzeyi normal veya düşüktür. Sekonder hipotiroidinin hipofizer veya hipotalamik kaynaklı olup olmadığını anlamak için TRH testi uygulanır¹⁹.

TRH testi: 400 µg TRH intravenöz (IV) uygulanmadan önce serum TSH düzeyi için kan alınır (0. dakika). Daha sonra TRH uygulamasından 15–30–60–90 dakika sonra alınan kan örneklerinden bakılan TSH düzeyinde: 30. dakikadan itibaren abartılı (bazal değer 2,5 kat üzerindeki artma) yükselme primer hipotiroidi tanısını destekler. IV olarak TRH uygulandıktan sonraki dakikalarda serum TSH düzeyinde artışın olmaması hipofizer kaynaklı hipotiroidi lehine değerlendirilir.

Buna karşın TRH sonrası 90. 120. ve 180. dakikalardaki serum TSH düzeylerindeki artış (geçikmiş yanıt olarak tanımlanır) hipotalamik hipotiroidi lehine değerlendirilir.

Bu nedenle TRH testi, hipotalamik kaynaklı sekonder hipotiroidi düşünülen olgularda 120.-180. dakikalara kadar uzatılmalıdır. TRH testi sırasında baş dönmesi, flushing ve bulantı gibi yan etkiler görülebilir^{19,21}.

Serum FT_4 ve FT_3 düzeylerinin düşük veya alt-normal ve serum TSH düzeyindeki (5–10 mU/L) hafif artış subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidizm sıklıkla *Hashimoto* hastalığına sekonder olarak gelişir. *Hashimoto* hastalığının tanısını desteklemek için anti-TPO (anti mikrozomal antikor=anti-tiroid peroksidaz antikor=anti-M) bakılması gerekir, yüksek titrede pozitif bulunması tanıyı destekler. Antikorlar olguların %90–95'inde pozitifdir, antikorların negatif bulunması hastalığı ekarte ettirmez^{17,22,23}.

Benzer şekilde hipotiroidi düşünülen bir hastada otoimmün patolojiyi değerlendirmek için antimikrozomal (anti-M) ve tiroglobulin (anti-T) antikorlarına bakılması gerekir. Ayrıca, *Hashimoto* tiroiditinin atrofik formunda TSH blokan antikorları da yüksek titrede pozitifdir. TSH blokan antikorları, FT_4 ve tiroid volümü ile negatif korelasyon gösterir. Kronik tiroiditlerde tiroid bezinde nodül bulunabilir ve nodüller %5 oranında kanser riski taşır. Bu nedenle tiroidin ultrasonografik (USG) değerlendirilmesi gerekir. Kronik tiroidit tanısı alan bir hastada tiroid bezinin hızla büyümesi tiroid lenfomasını düşündürülebilir.

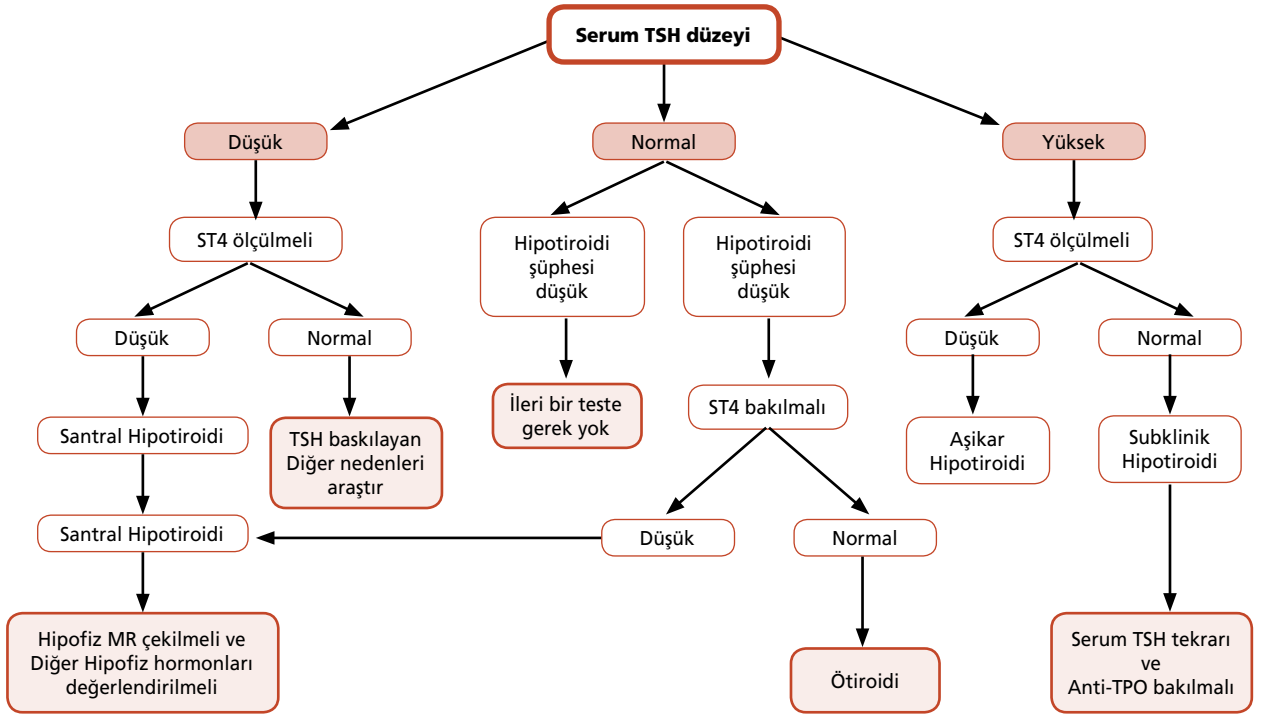
USG, tiroid bezinin büyüklüğünü, parankimin ekojenitesini ve varsa nodülü belirlemede yararlıdır.

İleri evredeki hipotiroidili hastalarda serum kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyi yüksektir. Ayrıca hipotiroidinin derecesine bağlı olarak serum LDL-kolesterol, total kolesterol, Lpa, homosistein ve hCRP düzeylerinde artma bulunabilir. Benzer şekilde EKG'de PR intervalinde uzama ve düşük QRS, P ve T dalgaları saptanır. Santral hipotiroidili olgularda serum PRL düzeyi ile birlikte hipofiz MR'nın çekilmesi ayırıcı tanı için yararlıdır (Şekil 16.2).

Hipotiroidi tedavisi: Kalıcı hipotiroidi ömür boyu tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Çok nadir olarak *Hashimoto* tiroiditli hastalarda %10–20 oranında kendiliğinden düzelme görülebilir.

Primer hipotiroidili erkek ve gebe olmayan kadınlar ne zaman ve nasıl tedavi edilmeli? (Şekil 16.3)^{22,23}

A) Serum TSH düzeyi 10 mIU/L'nin üzerinde F-T4 düzeyi normal ve/veya düşük olgular yaşam boyu L-tiroksin ile tedavi edilmeli,



Şekil 16.2. Hipotiroidili olgularda tanısal yaklaşım.

- B)** Serum TSH düzeyi 5–10 mIU/l ve FT4 düzeyi düşük olgular yaşam boyu L-tiroksin ile tedavi edilmeli,
- C)** Serum TSH düzeyi 5–10 mIU/l ve FT4 düzeyi normal olgularda hipotiroidiye özgü belirti ve bulgular varsa 3–6 ay L-tiroksin ile tedavi edilmeli, düzelme varsa yaşam boyu tedavi sürdürülmeli, yoksa tanının yeniden değerlendirilmesi gerekir,
- D)** Serum TSH düzeyi 5–10 mIU/l ve FT4 düzeyi düşük olgularda hipotiroidiye özgü belirti ve bulgular yoksa, Anti-TPO bakılmalı yüksek bulunursa yılda bir kez serum TSH düzeyine bakılmalı, normal bulunursa serum TSH düzeyine üç yıl arayla bakılması önerilir (Şekil 16.3).

Hipotiroidi tedavisi, kanda eksik olan tiroid hormonlarının normale gelmesi için çoğu kez L-tiroksin (T_4 hormonu) ile yapılır. İlacın jejunumdan emilimin yeterli (%80–90) olabilmesi için L-tiroksin'in sabahları aç karnına (kahvaltıdan 30–60 dakika önce) peroral (PO) olarak günde tek doz olarak alınması önerilmektedir. Sabah kahvaltıda ilacın alınması unutulduysa bir sonraki öğünde (öğlen yemeğinden 20–30 dakika önce) aç karnına alınması önerilir. PO yol ile alındıktan yaklaşık 2–4 saat sonra serum T_4 düzeyi pik yapar ve 6 saat sonra da bazal düzeye iner. L-tiroksin, tok karnına alındığında ise, yemeğin içeriğine bağlı olarak emiliminde ve etkinliğinde %40–60 oranında azalma olur. İlaç, PO alındıktan saatler sonra serum T_3 düzeyi artar, tedavi süresinde sabit seviyede kalır. LT_4 vücuttan atılımı oldukça yavaştır, safra yolu ve feçes (%20–40'ı) ile atılır¹⁹⁻²⁴.

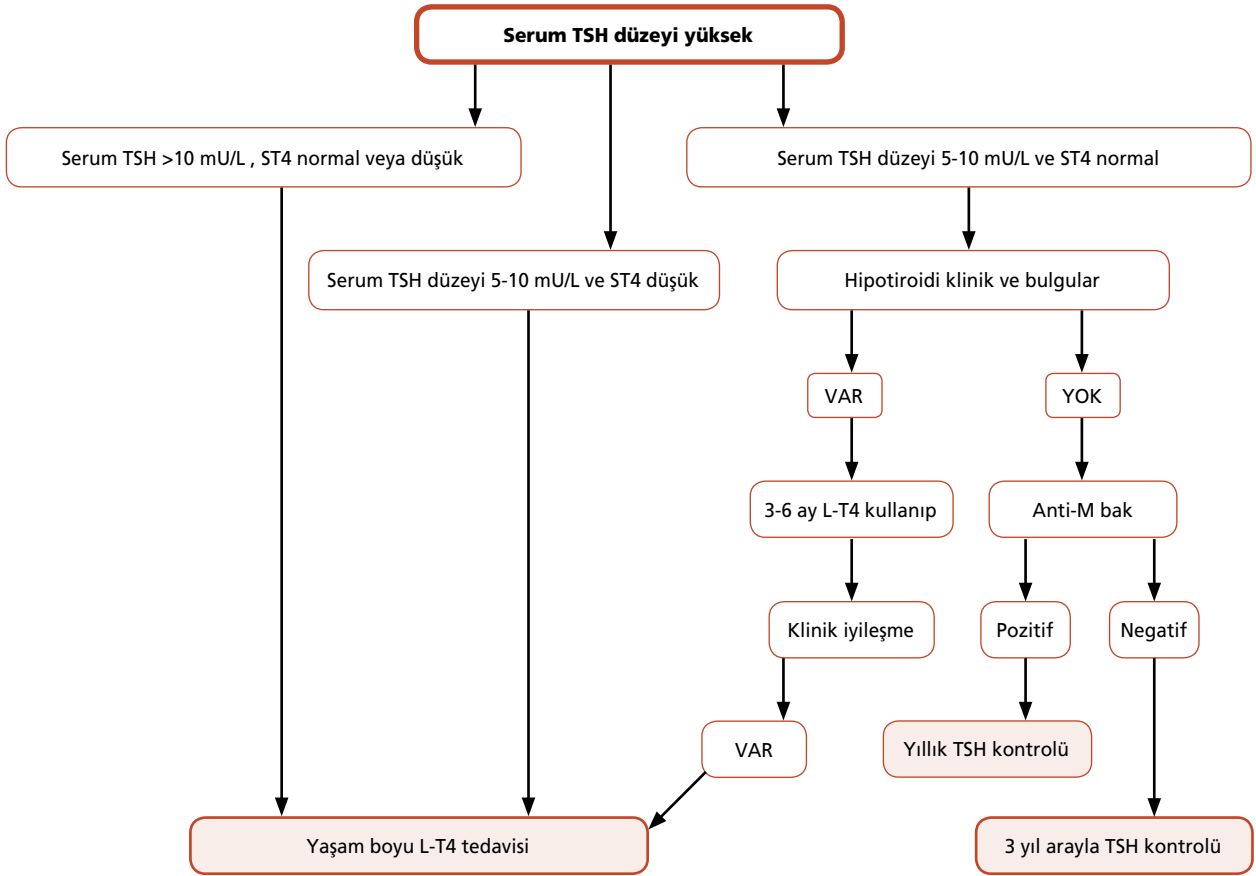
LT_4 replasman tedavisinde TSH hedefi hastaya göre değişkendir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4–2,5 mU/mL olmalıdır, yaşlılarda ise (≥ 65 –70 yaş) hedef TSH 3–6 mU/mL olarak alınabilir.

Aşıkâr hipotiroidili olgularda optimal L- T_4 dozu 1,5–1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (ortalama 50–100 $\mu\text{g}/\text{gün}$) dür. Genellikle erişkin sağlıklı kadınlarda 75–125 $\mu\text{g}/\text{gün}$ ve erkeklerde 100–150 $\mu\text{g}/\text{gün}$ L- T_4 dozu ötiroidiyi sağlamada yeterli olmaktadır.

L- T_4 tedavisine erişkinlerde genellikle 50 $\mu\text{g}/\text{gün}$ olarak başlanır, 15–20 gün arayla 25 μg veya 50 μg doz artışı kademeli olarak yapılarak serum TSH düzeyindeki (0,5–2,0 mU/L) titrasyon sağlanır.

Buna karşın yaşlı ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunan olgularda tedaviye 12,5–25 $\mu\text{g}/\text{gün}$ doz ile başlanır, 4–6 hafta arayla (25 $\mu\text{g}/\text{gün}$) doz artışı yapılır, ortalama 2–4 ay içinde en uygun doza çıkılır. Bilindiği gibi tiroid hormonlarının kalp hızını, kalp kontraktilesini ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırıcı etkileri vardır. Kullanılmakta olan L- T_4 tedavisi sırasında anjinal ağrılarda ve aritmide artış olduğunda, ilacın dozu hemen azaltılmalıdır. Yaşı 70–80 arasında ve eşlik eden koroner arter hastalığı olan bireylerde hedef TSH düzeyi 7–8 mIU/L olarak kabul edilebilir.

L- T_4 tedavisi altındaki *Hashimoto* tiroiditi bir hastada, serum TSH düzeyi normal (1–2 mU/L) düzeyde ise yerine koyma tedavisi aynı dozda sürdürülmelidir. Böyle bir hastada eğer anti-TPO negatif bulunursa L- T_4 tedavisine yaklaşık altı hafta



Şekil 16.3. Primer hipotiroidili erkek ve gebeliği olmayan kadınlar ne zaman tedavi edilmeli?

Vaidya B, Pearce SH Management of hypothyroidism in adults., BMJ 2008 Jul 28;337:a801. doi: 10.1136/bmj.a801.

ara verildikten sonra, serum FT₄ ve TSH düzeylerine tekrar bakıldığında serum FT₄ düzeyi düşük ve serum TSH düzeyi yükselirse L-tiroksin tedavisine tekrar başlanılmalıdır.

Tedavi, hormon seviyesinin düşüklüğüne göre belirlenir ve tedavi etkinliği belirli aralıklarla serum TSH düzeyi ölçüleriyle izlenir. Ayrıca tedavi ile serum FT₄ ve FT₃ değerlerinin de normal sınırlarda olması gerekir. Tedavi ile serum TSH düzeyinin 0,5–2,0 mU/L arasında olması amaçlanır ve tiroid hormon yerine koyma (replasman) tedavisi olarak tanımlanır.

Sekonder veya tersiyer hipotiroidide L-T₄ tedavisine başlamadan önce sürrenal rezervinin değerlendirilmesi gerekir. Sürrenal rezervi yeterli olmayan hastalarda öncelikle glukokortikoid replasmanı daha sonra L-T₄ tedavisi yapılmalıdır. Aksi halde "sürrenal yetmezliği" tablosu gelişir. Hastalara tedavilerinin yaşam boyu devam edeceği konusunda bilgi verilmelidir.

Hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin tedavisinin etkinliği nasıl izleyelim?

L-tiroksin tedavisine başlandığında 6–8 hafta arayla serum TSH düzeyi kontrolü yapılır. Serum TSH düzeyinde stabilizasyon

sağlandıktan sonra, tedavinin 3., 6. ve 12. aylarında kontrol, daha sonraki kontroller yılda bir kez tekrarlanır. Serum TSH düzeyi normale gelmemiş ise kullanılmakta olan L-T₄ dozu 25–50 µg/gün arttırılır. Ancak yaşlılarda ve koroner arter hastalığı bulunanlarda doz artışı düşük dozlarla ve uzun aralarla yapılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir²⁴.

Gebelikte hedef serum TSH düzeyi ne olmalıdır?

- ilk trimestrede 0,1–2,5 mIU/L
- ikinci trimestrede 0,2–3,0 mIU/L
- üçüncü trimestrede 0,3–3,0 arasında olması önerilir.

Gebelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler nedeniyle ötiroidiyi korumak için kullandıkları L-T₄ dozunu %30 oranında arttırmaları gerekir.

L-tiroksin tedavisinin diğer ilaçlarla etkileşimi

Kolesteramin, mide koruyucuları, doğum kontrol hapları, kolesteramin, raloxifen, orlistat, kalsiyum karbonat, kolesteramin ve demir preparatları ile etkileşim gösterir. Etkileşim gösteren ilaçların L-tiroksin'den yaklaşık 4–5 saat sonra alınması önerilir. L-tiroksin, oral antidiyabetik (OAD)

ilaçlarla birlikte kullanıldığında, oral antidiyabetik ilaçların kan şekeri düşürücü etkileri azalır, normogliseminin sağlanması için OAD grubu ilaçlarda doz ayarı gerekir. L-tiroksin digoxin ile birlikte kullanıldıklarında digoxin'in etkisinde azalma olur. Ayrıca, helicobakter pylori ve çöliak hastalığının yanı sıra bazı diyetel faktörler örneğin yağlı yiyecekler L-T4 emilimini %40, kahve ise %25–35 oranında azaltmaktadır^{25,26}.

Replasman amaçlı tiroid hormon tedavisinin özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda osteoporozu artırıcı etkisi yoktur. Buna karşın tiroid kanseri nedeniyle süpresyon amaçlı yapılan (TSH <0,5 mU/L) L-T4 tedavisi ise (özellikle kortikal kemik kaybına) osteoporozu neden olmaktadır.

Hipotiroidi tedavisinde T₄ ve T₃ hormon kombinasyonu yapılmalı mı?

Optimal dozda L-T₄ kullanılmasına rağmen, serum TSH yüksekliği devam ediyorsa veya serum TSH ve FT₄ normal, FT₃ düşüklüğü varsa önerilebilir. Hipotiroidili L-T4 tedavisi alan olguların %5–10'unda uygun TSH düzeyine rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu tip olgularda L-T₃ ve L-T4 kombinasyonu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, T₃ ve T4 kombine tedavisinin L-T4 tedavisine üstün olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir.

Kombinasyon tedavisinde doz ayarını nasıl yapalım?

Toplam dozun T₄/T₃=4/1 (50 µg/gün L-T₄ + 12,5 µg/gün T₃) olması önerilmektedir. Daha önce kullanmakta olduğu L-T₄ dozu %50 azaltılır + 12,5 µg L-T₃ ilave edilir. Eğer T₃ hormonu 25 µg/gün olarak verilecekse sabah 12,5 µg ve akşam 12,5 µg aç karnına kullanılması uygundur.

Hipotiroidinin komplikasyonları

En önemli komplikasyonu miksödem ve miksödeme bağlı komadır. Ayrıca, hipertansiyon, HDL-kolesteralde azalma, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyinde artma, sol ventrikül relaksasyon zamanında yavaşlama, sol ventrikül sistolik disfonksiyonundaki artma önemli kardiyovasküler sorunlardandır. Hipotiroidi ile birlikte subklinik sürrenal yetmezliği varsa hipotiroidi nedeniyle süratli ve yüksek doz L-T4 tedavisine başlandığında akut adrenal yetmezliği gelişebilir. Agresif tiroid hormon replasman tedavisi akut miyokard infarktüsü veya anjinal ağrıları ortaya çıkarabilir veya mevcut yakınmaları arttırabilir. Kadınlarda adet düzensizlikleri, infertilite ve abortus, erkeklerde ise libido azalması ve empotans hastalığının diğer önemli komplikasyonlarıdır^{17,18}.

16.1. HİPOTİROİDİNİN KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

16.2.1. Subklinik Hipotiroidi

Hipotiroidizmin belirti ve bulgularının olmadığı veya silik görüldüğü, laboratuvar olarak serum TSH düzeyinin

normalin üst sınırın üzerinde, serum FT₃-FT₄ düzeylerinin ise normal veya alt normal sınırlarda bulunması olarak tanımlanır.

Etiyoloji: Subklinik hipotiroidi iyot alımı yüksek olan bölgelerde iyot alımı düşük olan bölgelere oranla daha sık görülür. Etiyolojisi aşikâr hipotiroidiye benzerdir. Genellikle subakut granülatöz tiroiditi, silent (sesiz tiroiditi) ve postpartum tiroiditlerinin iyileşme dönemlerinde görülür. Ancak lityum, amiodoron ve iyot içeren kontrast maddelere bağlı olarak da hipotiroidi gelişebilir (Tablo 16.4).

Sıklığı: Erişkin popülasyonda subklinik hipotiroidi prevalansı %1–10 arasında değişmektedir. Hastalık daha çok altmış yaş üzeri kadınlarda (%5–10 oranında) ve özellikle anti-M antikoru pozitif olan kişilerde görülmektedir. Popülasyonda kadınların %8'inde, 55 yaş üzerindeki kadınların %10'unda ve erkeklerin %3'ünde subklinik hipotiroidi saptandığı bildirilmektedir. NHANS III çalışmasına oniki yaş üzerindeki 17,353 kişide TSH, FT₄ ve tiroid antikorlarına bakılmış, olguların %4,6'sında hipotiroidizm, %0,3'ünde klinik hipotiroidizm ve %4,3'ünde ise subklinik hipotiroidizm saptanmıştır. Hastalığın aşikâr hipotiroidiye dönüşmesi, guatr, serum TSH yüksekliği ve tiroid antikorlarının pozitifliğine bağlı olarak, %3–20 arasında değişiklik gösterebilir. Başlangıçta sadece TSH yüksekliği varsa yılda %2,6, hem serum TSH yüksek hem de anti-M antikoru pozitifse yılda 4,3 oranında klinik olarak belirgin hipotiroidiye dönüşüm gösterir^{1,23}.

Klinik: Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup subklinik hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye dönüşüp dönüşmemesi önemlidir. Çünkü hastalığın aşikâr hipotiroidiye dönüşmesi kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve nöro-psikiyatrik rahatsızlıkları beraberinde getirecektir. Özellikle anovülasyonu ve infertilitesi bulunan doğurganlık çağındaki kadınların veya gebe kadınların subklinik hipotiroidi yönünden değerlendirilmesi önemlidir.

Tablo 16.4. Subklinik hipotiroidi yapan nedenler

1. Hashimoto tiroiditi,
2. Antitiroid ilaç, radyoaktif iyot tedavisi altındaki Graves hastaları,
3. Aşikâr hipotiroidinin yetersiz tedavisi,
4. İlaçlar (Lityum, amiodoron, iyot içeren kontrast maddeler, lityum, interferon – alpha, sülfanilüreler)
5. Boyuna radyoterapi uygulanması,
6. Geçirilmiş veya geçirilmekte olan tiroiditler (Silent (sessiz) tiroidit, postpartum tiroidit ve subakut granülatöz tiroiditlerinin iyileşme dönemleri).
7. İnfiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, amiloidoz),
8. Santral hipotiroidi

Peeters R.P. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med 376:2556-2565, 2017

Tedavi: Subklinik hipotiroidili olgularda hangi serum TSH düzeyinde L-tiroksin tedavisine başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır. Serum TSH düzeyi 5–10 mU/L arasında bulunan olgularda; guatrın ve/veya hipotiroidiye özgü semptom veya bulguların bulunması, hastanın yaşı (çocukluk ve/veya pubertal, doğurganlık yaşlar), hastanın cinsiyeti, bayan hasta ise adet düzensizliklerinin (oligomenore/ amenore) bulunması, infertilite, hamile kalma isteği, bipolar bozukluk veya depresyon, ailesinde birinci derece yakınlarında tiroid otoimmün patolojisinin bulunmuş olmasının yanı sıra, serum FT₄ düzeyindeki azalma ve tiroid antikorlarının pozitif bulunması gibi faktörlere bağlı olarak tedavi başlanabilmektedir. Hipotiroidiye özgü belirti ve bulguları bulunan bayan bir hastada serum TSH düzeyi 5–10 mU/L düzeyinde ise serum FT₄ düzeyine bakılması, düşük bulunması halinde L-tiroksin tedavisine başlanması ve tedavinin yaşam boyu sürdürülmesi önerilmektedir.

Hipotiroidiye özgü semptom ve bulguların bulunan bayan bir hastada serum TSH düzeyi 5–10 mU/L arasında ve serum FT₄ düzeyi normal sınırlardaysa L-T₄ tedavisinin 3–6 ay süreyle verilmesi yakınmaların düzelmesi halinde de tedaviye yaşam boyu devam edilmesi uygundur. Serum TSH düzeyi 10 mU/L'nin üzerinde saptanan bütün olgular hipotiroidiye özgü semptom ve bulguların bulunup bulunmamasına bakılmaksızın yaşam boyu L-tiroksin tedavisi yapılmalıdır^{1,23,27,28}.

16.2.2. Erişkin Hipotiroidizm

Etiyoloji: Total veya totale yakın tiroidektomi, RAI tedavisi, otoimmün tiroititler (*Hashimoto* tiroiditi), tiroid agenezisi gibi nedenler hipotiroidinin gelişmesinde önemli rolleri vardır. Ayrıca, sekonder hipotiroidi ve periferik tiroid hormon rezistansıda nadir de olsa hipotiroidiye neden olabilmektedir.

Klinik: İlk semptomlar subklinik hipotiroidi gibi sinsi seyirli başlangıç sergiler. Kabızlık, soğuğa karşı tahammülsüzlük, letarji ve uyku hali ilk görülen bulgulardır. Daha sonraki sürede bellekte zayıflama, ağırlıkta artma, ayak ve göz kapaklarında ödem, kas krampları, saçlarda dökülme, kuruluk ve sertleşme, yüz ifadesinde donukluk, seste kalınlaşma ve konuşmada yavaşlama görülür. Sekonder hipotiroidili olgularda TSH ile birlikte diğer hipofiz ön lob hormonlarındaki eksikliğe bağlı olarak gonadal ve adrenal yetersizlik görülebilir¹.

16.2.3. Bebeklik Çağında Hipotiroidi (Kretinizm)

Fetusta tiroid fonksiyon regülasyonu: Fetus kendi tiroid fonksiyonunu geliştirmeden önce, erken nöronal gelişim için maternal tiroid hormonlarına bağımlıdır. Ancak, gebeliğin 10–12. haftaları arasında hipofizer-portal sistem gelişmekte, TSH ve TRH'ları ölçülebilir düzeylere ulaşmaktadır. Fetusun tiroid hormon sentezi gebeliğin 18–20. haftaları arasında başlar, TSH 24–28. haftalar arasında zirve yaparken, T₄

ise gebeliğin 35–40. haftaları arasında pik yapmaktadır. Gebelik süresinde annenin idrar iyot klirensi artış gösterir, anne gebelik boyunca yeterli iyod almazsa bebekte maternal guatr veya hipotiroidizm gelişebilir. Diğer taraftan gebelikte serum tiroid bağlayan globulin (TBG) düzeyi, TBG'nin östrojene bağlı hepatik glikozilasyonundaki artışa ve metabolik klirensinin uzamasına bağlı olarak, yüksektir. Bu nedenle gebelik süresince hem serum total T₄ (TT₄) hem de total serum T₃ (TT₃) düzeyleri artmıştır.

Klinik: Hipotiroidi doğumda veya doğumu izleyen birkaç ay içinde ortaya çıkabilir. Klinik tablo tiroid hormonlarının eksikliğinin belirlediği yaşa ve eksikliğin şiddetine göre değişkenlik gösterir. Bilindiği gibi tiroid hormonları bebeğin nöronal, mental ve iskelet sisteminin gelişimi için gereklidir. Bebeklik döneminde ortaya çıkan hipotiroidi, iyot eksikliği bölgelerinde doğan infantlarda; mental ve iskelet sistemindeki (kısa boy) gerilik, sağırılık-dilsizlik, el ve yüzlerde şişlik, piramidal ve ekstrapiramidal yollardaki bozukluklar "kretinizm" olarak tanımlanır. Ayrıca, yenidoğan (neonatal) dönemde ortaya çıkan hipotiroidinin kliniğinde ise, fizyolojik sarılıkta uzama, solunum güçlüğü, siyanoz, beslenme bozukluğu, umbilikal herni, kabızlık ve somnolans dikkati çeker. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanlarda TSH ve T₄ hormonlarının tarama amaçlı olarak yapılması ile hastalığın erken tanısı ve erken tedavisi mümkün olmaktadır. Doğumu izleyen ilk 24–48 saat içinde topuktan alınan kan örneğindeki T₄ düzeyinin 6 µg/dl 'nin altında veya TSH düzeyinin 25 mU/L' nin üzerinde olması neonatal hipotiroidi için tanı koydurucudur.

16.2.4. Juvenil Hipotiroidi

Tanımı: Çocukluk ve adolesan dönemlerinde başlayan hipotiroidi "juvenil hipotiroidi" olarak tanımlanır. Juvenil hipotiroidi, infantil hipotiroidi ile erişkin hipotiroidi arasında yer alan bir hipotiroidi formudur.

Klinik: Büyümede ve dış çıkmasında gecikme, boyda kısalık, okul performansında ve mental fonksiyonlarda azalma, pubertede gecikme (nadiren erken puberte ve galaktore) ve TSH salgısındaki artmaya bağlı olarak sellada genişleme görülür. Epifizer kartilajın kapanması gecikir, kemik yaşı kronolojik yaşın gerisindedir.

16.2.5. Miksödem

Tanımı: Tanısı konulmamış veya tedavi edilmemiş aşikâr hipotiroidinin en son evresidir. Nadir görülen bir klinik tablodur.

Hastalığı tetikleyen faktörler: Genellikle enfeksiyon, pnomoni, soğuğa maruz kalma, gastrointestinal kanama, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü gibi hastalıklar miksödemin oluşmasına zemin hazırlar. Olguların büyük bir kısmını kış aylarında altta vasküler veya pulmoner hastalığı bulunan ileri yaştaki kadınlar oluşturur.

Klinik bulguları: Mental durumda bozulma, letarji, psikoz ve komaya kadar gidebilir. Hipotermi, progressif halsizlik, hipoventilasyon, hiponatremi, su entoksikasyonu ve çok görülebilir. Etkin tedavi yapılamazsa hastalık ölümlerle sonlanır.

Fiziki muayene bulguları: Bradikardi, hipotermi (<24°C), sarımsı renkte ve ileri derecede kuru cilt, kabalaşmış ses tonu, dilde büyüme, reflekslerde zayıflama, ileus, pnömoni, serebral tromboz ve miyokard infarktüsü hastalığa eşlik edebilir.

Miksödem tedavisi: Etkin tedavi için L-T₄ 4 µg/kg (ortalama 200–250 µg) yükleme dozunda (tek veya iki eşit dozda) I. V olarak uygulanır. Hastayı olası kardiyak patolojilerden korumak için 24 saat sonra 100 µg/gün I. V, takip eden günlerde ise 50 µg/gün dozunda I. V veya peroral yoldan L-tiroksin tedavisine devam edilir. Vücut ısısında artış, serebral ve solunum fonksiyonlarında düzelmeye klinik iyileşmenin habercisidir. L-tiroksin tedavisine başlamadan önce (plazma kortisol düzeyi 20 µg/dl'nin altında veya cosyntropin stimülasyon testi sonrası plazma kortisol düzeyi 20 µg/dl'nin altında ise) adrenal destek tedavisine başlanmalıdır. Tedaviye I. V olarak hidrokortison süksinat 100 mg dozu ile başlanır ve daha sonra 6 saat arayla IV 50 mg dozlarla devam edilir. Miksödem koması tedavisinde L-tiroksin tedavisi yüksek dozda IV olarak verildiğinde alta yatan anjinal ağrı, kalp yetmezliği ve aritmi gibi olumsuz etkiler gelişebilir. Tedavide T3 hormon kullanılması ise olası kardiyak yan etkileri nedeniyle tartışmalıdır ve çoğu kez önerilmez.

Prognoz: Eskiden miksödem komasında mortalite riski %80 olarak bildirilirken, günümüzde mekanik ventilatörlerin kullanılmaya başlanması ve yapılan etkin L-T4 tedavisi sayesinde mortalite riski oldukça azalmıştır.

Miksödem koması geliştiren ve prognozu etkileyen faktörler nelerdir? Hipoventilasyona bağlı CO₂ retansiyonu, sıvı ve elektrolitlerdeki dengesizlik ve hipotermidir. Ayrıca, obezite, kalp yetmezliği, ileus, immobilizasyon, pnömoni, plevral veya perikardiyal effüzyon, sedatif veya narkotik ilaçların kullanılması da prognozu belirleyen önemli faktörlerdir.

16.2. KRONİK OTOİMMUN TİROİDİTLER

Tirositlerin destrüksiyonuna bağlı olarak kronik otoimmün tiroditlerinde eninde sonunda, hipotiroidizm gelişir. *Hashimoto* tiroiditi, kronik otoimmün tiroidite yol açan hastalıkların başında gelir.

16.3. HASHIMOTO TİROİDİTİ

Hastalık kronik tiroidit, kronik lenfosit tiroidit ve otoimmün tiroidit isimleri ile de ifade edilmektedir. En sık görülen tiroidit olup, çocuklarda guatr oluşumunun, erişkinlerde ise hipotiroidinin ve miksödemin major nedenidir. Kronik

otoimmün tiroiditlerin 2 formu vardır. a) Guatrla birlikte giden *Hashimoto* tiroiditi b) atrofi ile birlikte giden atrofik formu. Her iki formunda, tiroid antikorları (anti-M %95 ve anti-T %60 oranında) pozitifdir, değişik derecede tiroid disfonksiyonu ile karakterizedir, tanı sırasında olguların %80'inde tiroid fonksiyon testleri normaldir.

Tanımı: *Hashimoto* tiroiditi; tiroid glandının diffüz mononükleer hücrelerle infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte yer yer fibrozis, granüler ve pembe sitoplazma içeren ve Hürthle hücre olarak isimlendirilen büyük tiroisitlerin bulunması şeklinde tanımlanır. Bazı araştırmacılar *Hashimoto* tiroiditi tanımını histolojik bir tanım olarak kabul etmektedir.

Sıklığı: İnsidansı %6–10 arasında değişmekle birlikte hastalık, kadınlarda (%5–15) erkeklere (%1–5) oranla daha sık görülür. *Hashimoto* tiroiditli olguların yaklaşık %95'ni kadınlar oluşturur ve çoğunda guatr saptanır. Hastalığın görülme sıklığı yaş ile artış gösterir. Hastalığın tanısı çoğu kez 30–50 yaşları arasında konulmaktadır. *Hashimoto* tiroiditi ailesel yatkınlık gösteren bir hastalıktır. Birinci derece akrabalarında *Hashimoto* tiroiditi bulunan bireylerin yakınlarında hastalığın görülme sıklığı %18–34 arasındadır.

Etiyoloji: *Hashimoto* tiroiditi otoimmün bir hastalık olmakla birlikte immuno-genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın gelişiminde önemli rolleri vardır.

Genetik faktörler: *Hashimoto* tiroiditli olguların birinci derece akrabalarında tiroid antikorları (%50 oranında) pozitifdir ve dominant geçiş söz konusudur. *Hashimoto* tiroiditi guatrla ile birlikte ise bu bireylerde HLA-DR5, atrofik formunda HLA-B8 ve DR3 pozitif bulunmuştur. Lenfositlerin tiroide ait antijenlere karşı sensitize olması ve bu antijenlere karşı antikorlar gelişmektedir. *Hashimoto* tiroiditinde önemli üç önemli tiroid (anti-M, anti-T ve TSH-R blokan) antikorları gelişmektedir. *Hashimoto* tiroiditinin erken evresinde anti-T belirgin artarken anti-M hafif düzeyde artış gösterir. Daha sonraki evrelerde anti-M artar ve bu artış yıllarca devam eder, buna karşın anti-T negatifleşir. TSH-blokan antikorları *Hashimoto* tiroiditinin atrofik formunda veya miksödem tablosunda çoğu kez pozitifdir^{1,16}.

Ekzojen faktörler: Bugün için *Hashimoto* tiroiditinin iyot alımıyla ilişkisi kanıtlanmıştır. Japonya ve ABD gibi iyot alımının fazla olduğu ülkelerde hastalığın prevalansında artış görülmektedir. Benzer şekilde iyot eksikliği olan bölgelerde iyot profilaksisi uygulandığında tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu 3 kat, serum tiroid antikor pozitiflik prevalansının ise %40'ın üzerine ulaştığı kanıtlanmıştır. Ötiroidik *Hashimoto* tiroiditli olgular fazla miktarda iyot aldıklarında Wolff-Chaikoff etkisinin işlerlik kazanmasıyla hipotiroidizm gelişebilir. Bilindiği gibi amiodoron iyot içeriği fazla olan antiaritmik bir ilaçtır, tiroid antikorları pozitif olan bireylerde amiodoron kullanılmasından yaklaşık onsekiz ay sonra hipotiroidizm gelişebilmektedir. Benzer şekilde lityum

veya interferon-gama kullanan tiroid antikorları pozitif olan olgularda da hipotiroidi gelişme riski fazladır.

Klinik ve fiziki muayene: Çoğu hasta asemptomatiktir. Hastaların büyük bir kısmı guatr nedeniyle polikliniğe başvururlar. Bazı hastalarda tiroid bezi küçük sadece anti-M yüksek titrede pozitifdir. Hastaların bir kısmı hipotiroidiye özgü yakınmalar ile hekime müracaat edebilirler. Yaş ilerledikçe *Hashimoto*'lu hastalarda hipotiroidinin görülme sıklığı artar.

Hastalar en sık 30–50 yaş arasındaki kadınlarda semptomsuz ve irileşmiş tiroid bezi ile karşımıza gelebilirler, tiroid bezinde irileşme çoğu kez simetrik, ancak tek taraflı da olabilir.

Tiroid bezi, piramidal lobu içine alacak şekilde diffüz olarak büyümüş (>40 gr), kıvamı sert ve yüzeyi irregülerdir. Yaşlı olgularda (%13) yaygın fibrozise bağlı olarak tiroid bezi atrofik ve sert olabilir (malignite ekarte edilmeli) hipotiroidi yakınmaları (%20) ön plandadır.

Hashimoto'lu hastaların tiroid muayenesinde genellikle lastik silgi kıvamı sertliğinde bir guatr saptanır. Palpasyonda tiroid bezinin yüzeyi pütürlüdür. Bazı hastalarda tiroid bezi büyüme göstermeyebilir. Tiroid bezinde ağrı veya hassasiyet yoktur. Genellikle tiroidin büyümesi sessiz olur. Hastalar tiroid hormon azlığının neden olduğu halsizlik, bitkinlik, el ve yüzde şişme, ses kalınlaşması gibi şikâyetler nedeniyle doktora başvururlar.

Hastalığın başlangıç evresinde olguların bir kısmı çarpıntı, terleme, sıcağa tahammülsüzlük ve ellerde hafif titreme nedeniyle hekime müracaat edebilir. Söz konusu yakınmalar tiroid folliküllerinin otoimmün mekanizmalara bağlı olarak destrüksiyonu ve follikül içinde sentezlenmiş olan tiroid hormonlarının kana geçmesi ile gelişir ki bu klinik tablo "*Hashitoxicosis*" olarak tanımlanır. Olguların yaklaşık %2–4'ü *hashitoxicosis* yakınmaları nedeniyle hekime müracaat etmektedir.

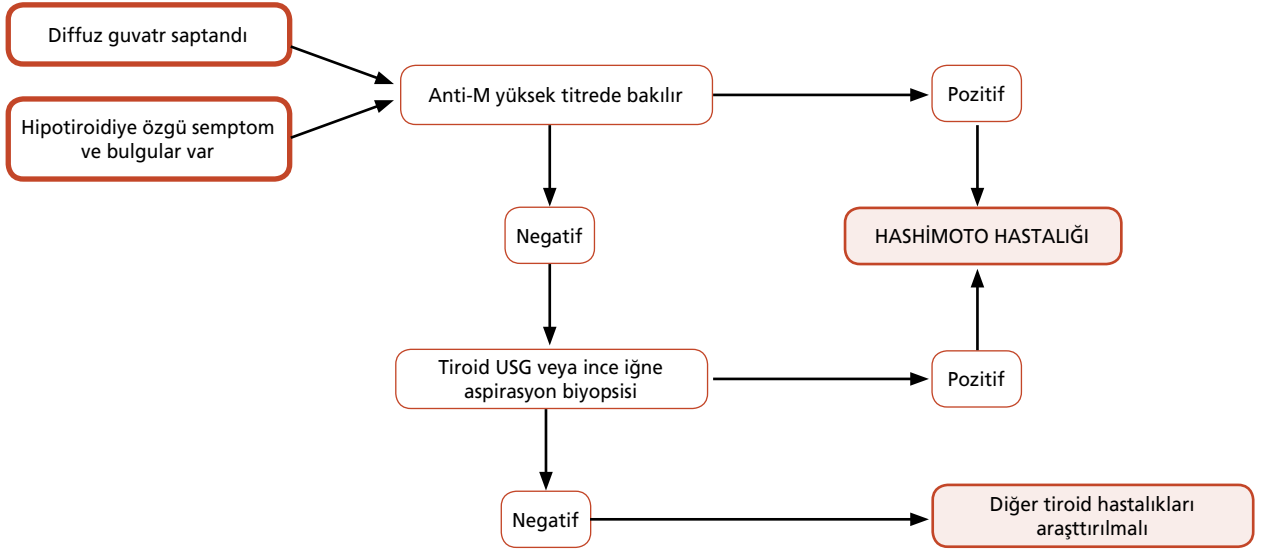
Kronik tiroiditlerde klinik evrelendirme: Kronik tiroiditler; a) Subklinik otoimmün tiroidit evre, b) kronik evre, c) klasik evre d) atrofik evre olmak üzere dört klinik evreden oluşur. Hastalığın ilk evresi subklinik evre olarak tanımlanır, hastalar ötiroidik ve serum anti-T yüksek titrede pozitifdir. Kronik evredeki hastalarda folliküllerin destrüksiyonuna bağlı olarak destrüktif tirotoksikozun belirti ve bulguları görülebildiği gibi hastalar klinik olarak ötiroidik veya subklinik hipotiroidik evrede bulunabilir. Bu evrede anti-M yüksekliği dikkati çeker. Klasik *Hashimoto* evresinde; tiroid bezi büyümüş, sert ve granüledir. Klinik olarak hastalar ötiroidik veya hipotiroidiktir, anti-M yüksek titrede pozitifdir. Son (atrofik) evrede tiroid bezi küçülmüş, hipotiroidi bulgularının yanı sıra anti-M ve TSH-blokant antikorları da pozitifdir.

***Hashimoto* Tiroiditi ile Birlikte Sık Görülen Hastalıklar:** *Hashimoto* tiroiditi; Addison hastalığı, Basedow, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve Tip 1 diabetes mellitus gibi endokrinopatiler ile birliktelik gösterir. Ayrıca endokrin dışı organospesifik otoimmün hastalıklardan; pernisiyöz anemi, vitiligo, romatoid artrit, miyastenia gravis, Sjögren sendromu, kronik aktif hepatit ve primer biliyer siroz ile hastalığın birlikte görülmesi sıktır (Tablo 16.3).

Laboratuvar bulguları: Guatr nedeniyle hekime müracaat eden ötiroidik hastaların yaklaşık %80'inde serum TSH, FT₃ ve FT₄ düzeyleri normaldir, ancak TRH'ya TSH yanıtı artmıştır. Bu durum tiroid bezinin tiroid hormonu üretme kapasitesinin azalmakta olduğunu gösterir. Serumda tiroid antijenlerine karşı gelişen (özellikle anti-M) antikorların yüksek titrede pozitif bulunması dikkati çeker. Tiroid otoantikör titrasyonunun 1/1000'nin üzerinde bulunması otoimmün tiroid patolojisini destekler. Hipotiroidili olgularda ilk değişikliğe uğrayan serum TSH'dur. Serum TSH düzeyinde artma, serum FT₄ ve FT₃ düzeylerindeki azalma hipotiroidi için tanı koydurucudur. Subklinik hipotiroidili olgularda serum TSH düzeyinde ılımlı artış, FT₃ ve FT₄ normal veya alt-normal sınırlarda saptanabilir. Serum total T₃ (TT₃) veya FT₃ düzeylerindeki düşüklükler hipotiroidi ciddiyetinin birer göstergesidir. Tiroid bezinin ultrasonografik (USG) incelenmesinde tiroid bezi heterojen, parankim ekojenitesi azalmış ve yer yer psödonodüllerin varlığı dikkati çeker (Şekil 16.4). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldığında yoğun lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunun yanı sıra yer yer Hurthle hücrelerinin görülmesi tanı koydurucudur. Tiroid İİAB'si özellikle süratli büyüyen guatrlı olgularda veya malignite kuşkusu taşıyan nodüler guatrlı olgularda uygulanan bir tanı yöntemidir. İleri hipotiroidili olgularda serum LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışın yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinde ılıman yükseklik görülür.

***Hashimoto* tiroiditi için kimler değerlendirilmeli?**

1. Graves veya hipertiroidi yapacak başka bir patoloji olmaksızın tiroid bezinin diffüz (simetrik ve piramidal lobu içine alacak şekilde) irermesine ek olarak tirotoksikoz semptom ve bulguların bulunması,
2. Guatrla birlikte hipotiroidinin bulunması,
3. Hipotiroidi yaratacak her hangi bir neden olmaksızın primer hipotiroidinin bulunması,
4. Tiroid disfonksiyonu olmaksızın guatr olsun veya olmasın, anti-M pozitif saptanmalar,
5. Tiroid USG'de hipoekojen ve/veya non-homogen parankimin saptanması,
6. Birinci derece yakınlarında *Hashimoto* tiroiditi saptanan ve kendisinde tiroid antikoru pozitif olan bireyler.
7. Tiroid antikorları yüksek titrede pozitif ve lityum (%35 geçici hipotiroidiye neden olur) veya amiodoron (18 ay) kullananlar,



Şekil 16.4. Hashimoto hastalığının tanısı.

8. Nedeni açıklanamayan kilo artışı, yoğunlaşma sorunu yaşayan, depresyon ve/veya uykuya eğilimi giderek artan, adet düzensizliği bulunan kadınlar.

Hashimoto tiroiditi tedavisi: Hashimoto tiroiditinin tedavi endikasyonları guatr veya aşikâr hipotiroidizmdir. Tiroid bezi ırememiş olgular tedavi edilmeksizin altı ay arayla izlenebilir, guatr varsa L-tiroksin tedavisi uygulanabilir.

Guatrlı olgularda L-T₄ tedavisininin amaçları:

- Tiroid bez volumünü küçültmek amacıyla L-tiroksin tedavisi verilir. Altı aylık L-T₄ tedavisi sonucunda tiroid volumünde %50–70 oranında küçülme olur. Genellikle tiroid bezindeki küçülme L-T₄ tedavisininin 4.–5. haftalarında başlar, özellikle genç hastalarda yanıt daha iyidir. Tedavinin 6. ayında tiroid volumünde küçülme olmayan olgularda doz artışına gerek yoktur,
- Yaşlı ve ılımlı fibrozisi olan olgularda fibrozisin ilerlemesini, atrofiyi ve TSH yükselmesini önler,
- Tiroid kökenli sitokinlerin salgılanmasını önler,
- Tiroid antikollarının titrasyonunu azaltır.

İdeal L-tiroksin dozu (1–1,5 µg/kg/gün) ortalama 50–100 µg/gün çoğu kez yeterlidir^{22,23}.

Tirotoksik Hashimoto tiroiditini nasıl tedavi edelim? Tirotoksikoza ilişkin semptom ve bulgular varsa β-blokerler verilir. Yaşlı, atriyal fibrilasyon veya PAT ile birlikte olan tirotoksik olgularda, 5–10 mg/gün metimazol kısa süreli uygulanabilir. Ancak metimazol tedavisi altındayken hastalar hipotiroidi için yakından aylık kontrollerle izlenmelidir. İyotlu tuz ve iyod içeren ilaçlar bu dönemde yasaklanmalıdır^{1,23}. Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi veya operasyon bazı durumlar dışında tercih edilen tedavi yöntemleri değildir.

Hipotiroidik Hashimoto tiroiditinde tedavi: Aşikâr hipotiroidili olgularda 1–1,5 µg/kg/gün dozunda (ortalama 50–100 µg/gün LT₄ verilir. LT₄ sabah aç karnına kahvaltıdan 20–30 dakika önce alınmalıdır, eğer kahvaltıda ilaç alınması unutulduysa bir sonraki öğünde (öğlen yemeğinden 20–30 dakika önce) aç karnına alınmalıdır. Tedaviye yaşlı ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunan olgularda 25–50 µg/gün doz ile başlanır, 4–6 hafta arayla doz artışı (25,0 µg/gün) yapılır, hasta için uygun olan optimal doza çıkılır. LT₄ tedavisini serum TSH düzeyini 0,5–2 mU/L arasında tutulması amaçlanır. Ancak yaşlı ve KAH'ı bulunan olgularda serum TSH düzeyi subklinik hipotiroidi sınırında tutulması uygun olabilir. Hipotiroidik evredeki Hashimoto tiroiditli olgularda iyot kısıtlanmasına gerek yoktur.

Ağır hipotiroidili olgularda LT₄ tedavisine başlamadan önce sürrenal rezervinin değerlendirilmesi gerekir. Çünkü bu hastalarda LT₄ tedavisi ile kortisol klirensinde artış ve buna bağlı olarak sürrenal yetmezliği gelişebilir. Sürrenal yetersizliği saptanan olgularda LT₄ tedavisinden önce glukokortikoid tedavisine başlanması gereklidir. Çok nadir olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda %10–20 oranında kendiliğinden düzelme olabilir.

L-T₄ tedavisi Hashimoto tiroiditini önler mi?

Fiziki bakıda guatr saptanmayan, serum TSH düzeyi normal, anti-M ve anti-T (yüksek titrede) pozitif olan bireylerde L-T₄ tedavisinin Hashimoto tiroiditini önleyip önleyemeyeceği tartışmalıdır. Hastalığın yavaşlayabileceğini, tiroid glandında oluşabilecek destriksiyonu önleyebileceğini ve hipotiroidi gelişimini engelleyebileceğini savunanlara literatürde rastlamak mümkün. Ancak L-T₄ tedavisi ile tiroid antikollarının titrasyonu azalır.

L-tiroksin jejunum ve ileumdan absorbe olur. L-tiroksin tiroksin ile birlikte lityum, antiasid, kolesteramin, amiodoron, asetil salisilik asit, oral kontraseptif, fenobarbütal, rifampisin gibi ilaçlar kullanıldıklarında L-tiroksin dozunun artırılması gerekebilir. Ayrıca malnütrisyon ve gebelik gibi durumlarda da L-T₄ dozunda artış yapılmalıdır.

Hashimoto tiroiditinde cerrahi tedavisini kimlere uygulanmalı? Çoğu kez cerrahi tedavi tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir. Ancak, ileri derecede irermiş tiroid bezi trakea veya özofagusu bası yapıyorsa, L-T₄ tedavisine rağmen tiroid bezi giderek büyüyorsa, malignite kuşkusu varsa, tirotoksikoz sık sık tekrarlıyorsa (%10), tiroid glandında sürekli ağrı yakınması olan ve ağrı yakınması sürekli nüks etme eğilimindeki olgularda subtotal veya totale yakın tiroidektomi önerilir^{19,20}.

Hashimoto tiroiditinde kimlere RAI tedavisini uygulayalım? Bası belirtisi olan iri guatrli olgularda, operasyonu kabul etmeyen veya operasyonun kontrendike olduğu hastalarda uygulanabilir.

Gebelik döneminde Hashimoto tiroiditi tedavisi: Gebelik öncesi Hashimoto tiroiditi saptanmış ve L-tiroksin tedavisi kullanan hastaların gebe kalır kalmaz tiroid fonksiyon testlerine (FT₄ ve TSH) bakılması gereklidir. Çünkü gebeliğin ilk trimestresinde L-T₄ replasman dozunda (yaklaşık %30) artış yapılması gerekir. Tiroid fonksiyon testleri gebelik süresince 4–6 hafta arayla izlenmelidir. L-tiroksin tedavisi sırasında yapılan her doz ayarlamasında serum TSH ve FT₄ düzeyleri 3–4 hafta arayla ölçülmelidir. Gebelikte hipotiroidizm; preeklampsi, anemi, postpartum hemoraji, kardiyak ventriküler disfonksiyon, spontan abortus, düşük ağırlıklı doğum, kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve fetal mortalite gibi bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur. Gebelik süresince tiroid antikoları çoğu kez kaybolur, gebeliğin sonlanmasından 1–5 ay sonra tekrar yükselir.

Komplikasyonları: Progressif hipotiroidi hastalığının major komplikasyonudur. Ayrıca miksödem, Hashimoto ensefalopatisi, tiroid kanseri (%5), tiroid lenfoması, LDL-kolesterol artışı, depresyon, kadınlarda adet düzensizliği ve infertilite, erkeklerde libido azalması hastalığının diğer komplikasyonlarını oluşturur. Tiroid lenfomalı olguların yaklaşık %50–100'ünde kronik lenfositik tiroidit bulguları bulunur ve %67–80'inde tiroid antikoları yüksek titrede pozitifdir.

16.4. HASHIMOTO ENSEFALOPATİSİ

Tanımı: Hashimoto ensefalopatisi tiroid antikolarıyla ilişkili, otoimmün etiyolojiye bağlı olduğu düşünülen ve steroid tedavisi ile düzelen bir klinik tablodur.

Sıklığı: Ortalama başlangıç yaşı 44'tür, hastaların %20'si 18 yaşından önce başlar ve kadın erkek oranı 4/1'dir.

Klinik bulguları: Bu hastalarda stroke benzeri episodlar, intermittant fotik stimülasyona fotomiyoklonik ve fotoparoksizmal yanıtlar, miyoklonik tremor ve epileptiform konvülsiyon nöbetleri gözlenebilir.

Laboratuvar: EEG ve kranyal görüntüleme yöntemlerinde genellikle patolojik değişikliklerin bulunmasına rağmen hastalığa spesifik değildir. Ancak EEG ve kranyal MRG ensefalopati ya da demans yapabilecek diğer tanıları dışlamak için gereklidir. EEG'de temporal ya da frontal bölgelerde fokal yavaşlama, diffüz yavaşlama, frontal intermittant ritmik delta aktivitesi, trifazik dalgalar, beyin MRG'de diffüz ya da fokal atrofi, subkortikal beyaz madde değişiklikleri; beyin SPECT'de global, fokal, multifokal azalmış perfüzyon bölgeleri saptanabilir. Ancak hem MRG hem SPECT normalde olabilir. Beyin omurilik sıvısında genellikle protein artmıştır, hücre gözlenmez, oligoklonal bant saptanabilir.

Tedavi: Hashimoto ensefalopatisinde steroid tedavisi ile bulgular geriler ve steroide yanıt genellikle hızlıdır. Bazı hekimler bu bulguyu tanı kriteri olarak kabul etmektedir. Ancak steroid tedavisinin doz ve süresi tam olarak belirlenememiştir. Genellikle 3–7 gün boyunca yüksek doz IV metilprednizolon (1 g/gün) veya yüksek doz oral prednizolon (50–150 mg/gün) kullanılır ve tipik olarak kortikosteroid tedavisi nörolojik semptomlarda belirgin düzleme sağlar.

Prognoz: Hastalık progressiftir ve tekrarlayabilir. Genellikle tiroid fonksiyon testleri ötiroidiktir, ancak tiroid antikoları çoğu kez yüksek titrede pozitifdir²⁹.

16.5. GERİ DÖNÜŞÜMLÜ OTOİMMÜN HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidi genellikle yaşam boyu süren bir hastalık olarak bilinir. Çünkü kronik otoimmün tiroiditlerin büyük bir kısmında hipotiroidi yaşam boyu sürer ve bu nedenle yaşam boyu eksik olan tiroid hormonun yerine konması gerekir. Ancak olguların yaklaşık %5'inde spontan iyileşme (ötiroidi) görülebilir. Söz konusu durum özellikle Japonya gibi iyot alımının fazla olduğu ülkelerde iyot kısıtlamasının yapılması ile remisyon sağlanabilmektedir. Spontan iyileşme TSH-blokant antikoru pozitif olan olgularda görülmez. Bazen TSH-blokant bazen de TSH-stimülan antikoru birlikte bulunabilir, bu olgularda hipotiroidi-hipertiroidi dalgalanmaları görürülür¹⁹.

16.5.1. Sessiz (Silent) Tiroid

Subakut lenfositik tiroidit olarak da tanımlanmaktadır. Subakut tiroidit kadar sıklıkta görülen sessiz tiroidit,

otoimmün nedene bağlı olarak gelişir, genellikle yakınmaya ve bulguya neden olmadığından 'sessiz tiroidit' olarak adlandırılır.

Sıklığı: Ağrısız tiroiditin insidansı coğrafi değişkenlik gösterir. Hastalık kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır ve 30–60 yaşları arasında siktir. Kadın erkek oranı 1,5:1'dir.

Tirotoksikozlu hastaların %15'inde silent tiroidit görülür.

Etiyoloji: Genetik geçişli otoimmün bir hastalıktır. Sessiz tiroidit HLA-DR3, HLA-DR4 ve HLA-DR5 pozitif olanlarda sık görülür. Olguların %25–41'inde anti-T ve %65–80'inde ise anti-M yüksek titrede pozitifdir. Tiroid glandında folliküler parçalanmıştır, ön planda yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür.

Klinik ve fiziki muayene bulguları: Hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığının bulunması önemli tanı için önemli bir ipucudur. Genellikle aniden başlayan çarpıntı, terleme, ellerde tremor gibi hipertiroidiye özgü yakınmalar nedeniyle hekime müracaat ederler. Bu nedenle kliniği Basedow hastalığı ile karışabilir. Semptomların süresi üç aydan daha kısadır, buna karşın Basedow hastalığında yakınmalar üç aydan daha uzun sürelidir. Tiroid bezi ağrısızdır ve irermiştir, sufl duyulmaz. Hastalığın kliniği genellikle dört evreden oluşur.

1. Evre: Tirotoksik faz: Bu evrede folliküllerin destriksiyonuna bağlı olarak tirotoksikoza özgü semptom ve bulgular vardır, ortalama altı hafta ile üç ay arasında devam eder. Laboratuvar bulguları; serum FT₄, FT₃ düzeylerinde artma, TSH düzeyinde azalma görülür. Bu evrede β-blokerler yakınmaların düzelmesi için çoğu kez yeterlidir. Antitiroid tedavi kullanılması kontrendikedir.

2. Evre: Ötiroidik faz: Hastalar klinik olarak ötiroidiktir, ortalama 3–5 hafta sürer. Olguların yaklaşık %572 si hipotiroidik evreye girmeden 2. evrede kalabilir.

3. Evre: Hipotiroidik faz: Hastaların bir kısmında (%15–25'inde) hipotiroidi evresi kalıcıdır, hipotiroidiye özgü yakınmaların düzelmesi için L-tiroksin tedavisi gerekir. Olguların yaklaşık %50'sinde tiroid bezi büyümüştür. Genellikle hipotiroidik evre ortalama 2–3 ay içinde ötiroidik evre olan dördüncü evreye kendiliğinden geçiş gösterir.

4. Evre: Ötiroidik faz: Olguların yaklaşık %30'unda klinik ve laboratuvar olarak ötiroidik olsalar bile tiroid patolojisi devam etmektedir. Özellikle bayanlarda doğum sonrası hastalık tekrarlama eğilimindedir.

Tedavi: Tirotoksik evrede, antitiroid ilaçların kullanılması kontrendikedir, β bloker (Propranolol (40–160 mg/gün) grubu ilaçlar hastadaki yakınmaları iyileştirir. Hipotiroidik everede ise L-tiroksin kullanılır.

Prognoz: Çoğu kez sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşme gösterir, %15–25 olguda kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

16.5.2. Postpartum Tiroidit

Tanımı: Gebeliğin sonlanmasını takip eden ilk 6–12 ay içinde geçici veya kalıcı tiroid fonksiyon değişiklikleri ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Sessiz tiroiditin varyasyonudur.

Sıklığı: %3–17 arasında değişmektedir. Genellikle postpartum dönemindeki kadınların %5–9'unda görüldüğü gösterilmiştir. Tip 1 diabetes mellituslu olgularda hastalığın görülmesi non-diyabetiklere kıyasla 3 kat daha fazladır. Postpartum tiroidit geçiren bayanların yaklaşık %20–30'unda beş yıl içinde kalıcı hipotiroidizm gelişebilir, anti-M titrasyonu hipotiroidinin gelişimi için önemli bir göstergedir.

Hangi lohusa postpartum tiroidit için araştırılmalı?

1. Gebelik öncesi anti-M antikoru yüksek titrede pozitif saptanan,
2. Önceki gebeliklerinde postpartum tiroidit öyküsü bulunanlar,
3. Tip 1 diabetes mellituslu olgular,
4. Postpartum evrede depresyonu bulunan bayanların lohusalık döneminde postpartum tiroidit yönünden araştırılması gerekir.

Etiyoloji: Otoimmün bir hastalıktır. Gebelik sırasında immün toleransın baskılanır, gebeliğin sonlanmasından yaklaşık 6–12 ay sonra immün baskının ortadan kalkması ile hastalık alevlenme gösterir. CD4/CD8 aktivasyonu artmıştır, anti-M'in yüksek titrede pozitif saptanması tanı koydurucudur.

Klinik: Klasik formunda; tiroksik evreyi hipotiroidik evre izlemektedir. Tirotoksikoz genellikle gebeliğin sonlanmasından yaklaşık 2–6 ay sonra ortaya çıkar ve genellikle 6–8 hafta devam eder. Hipotiroidi evresi ise ortalama doğumun sonlanmasından 6–12 ay sonra ortaya çıkar. Hipotiroidi evresi kendiliğinden iyileşme gösterebildiği gibi, %25–35 olguda kalıcı olabilir.

Tedavi ve izlem: Kalıcı hipotiroidi evresinde L-tiroksin tedavisi kullanılmalıdır, tedaviye en az bir yıl devam edilmelidir. Bazı olgularda düşük doz L-tiroksin (25 µg/gün) tedavisi ile tirotoksikoz gelişebilir. Bu durum tiroid bezin toparlanma eğiliminde olduğunu ve yeterli tiroid hormonu üretebildiğinin bir göstergesidir. Bu nedenle L-tiroksin tedavisi ortalama 6–8 hafta süreyle kesildikten sonra serum TSH düzeyine bakılır, serum TSH düzeyi normal sınırlarda bulunursa ilaçsız yolda bir kez serum TSH ve anti-M ölçümleri ile hastalar izlenmelidir.

Postoperatif ve RAI Tedavisi Sonrası Gelişen Hipotiroidizm

Gerek totale yakın tiroidektomi gerekse de RAI tedavisi sonrası hipotiroidinin gelişmesi kaçınılmazdır. Aşikâr hipotiroidi

genellikle tiroidektomiden bir yıl sonra gelişir. Graves hastalığına bağlı olarak tiroidektomi operasyonu geçiren olguların yaklaşık %40–50'sinde kalıcı hipotiroidi gelişir. Multinodüler guatr nedeniyle tiroidektomi geçiren olgularda ise hipotiroidi gelişmesi %15–20 arasında değişmektedir. Benzer şekilde Basedow hastalığı nedeniyle RAI tedavisi uygulanan olgularda ilk on yılda hipotiroidizm gelişme oranı yaklaşık %70'dir. Hipotiroidizm RAI tedavisinden bir yıl sonra ortaya çıkabilir ancak kliniğin belirgin hale gelmesi yıllar sonra olur. Toksik adenom nedeniyle RAI tedavisi uygulanan olgularda hipotiroidizm daha az sıklıkla (%6–13) görülür. Gerek RAI gerekse de tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidi kalıcıdır. Bu nedenle hastalarda L-tiroksin tedavisinin yaşam boyu sürdürülmesi gerekir^{20,22}.

16.6. İLAÇLARA BAĞLI HİPOTORODİ

Metimazol, propycil, karbimazol gibi antitiroid (thionamid) ilaçlar dışında lityum ve amiodoron gibi ilaçların kullanılması da hipotiroidiye neden olabilir.

Thionamid grubu antitiroid ilaçlar tiroid hormon sentezini bloke ederler. Yüksek dozda ve uzun süreli kullanılması hipotiroidiye neden olur. Düşük dozlarda metimazolun hipotiroidi yapıcı etkisi propycile oranla daha fazladır.

Depresyon tedavisinde kullanılan lityum hem tiroid hormon salınışını baskılayarak hem de beyin ve hipofiz başta olmak üzere dokularda deiyodinaz 2 aktivitesini azaltarak (T_4 'ün T_3 'e dönüşümü azalır) hipotiroidi yapar. Tiroid hormon sentezinin baskılanması ve dolayısıyla TSH'nun artmasına bağlı olarak da guatr gelişir. Özellikle tiroid antikoru pozitif olan olgular uzun süre lityum tedavisi kullandıklarında %50 oranında guatr ve %20 oranında aşikâr hipotiroidi gelişir. İlacın hipotiroidik etkisi tedavinin ilk 24 saatinde başlar. Etki lityum kullanımının süresine ve dozuna bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Amiodoron ise bazı olgularda hipertiroidi bazı olgularda ise hipotiroidiye neden olur. Hipotiroidi yapan (Tip 2) formunda serum interlökin-6 (IL-6) düzeyi yüksek, ultrasonografide ise destriksiyona bağlı olarak vaskülarizasyonda azalma görülür. Amiodoronun hipotiroidi yapıcı etkisi; zemininde otoimmün tiroid patolojisi bulunan bireylerde, yüksek dozda ilacın kullanılması ile tiroid glandından hormon salınımının Wolff Chaicoff etkisi ile bloke olmasına bağlıdır.

16.7. İNFİLTRATİF VE İNFEKSİYONA BAĞLI HİPOTİROİDİ

Oldukça nadir görülen bir durumdur. Sarkoidoz, progressif sistemik skleroz ve amilodoza bağlı olarak hipotiroidi gelişebilir.

16.8. TİROİD HORMON REZİSTANS (THR) SENDROMLARI

Tanımı: Tiroid hormon rezistansı (THR), tiroid hormonuna hedef doku yanıtının azalması olarak tanımlanır. Tiroid bezi tarafından yeterli derecede hatta fazla hormon sentezi veya sekresyonuna rağmen, hedef dokularda beklenen cevabın olmayışı şeklinde de ifade edilir. Temeldeki defekt, tiroid hormonlarına karşı hipofiz veya hipofiz dışı tüm dokularda yani periferde kısmi cevapsızlık vardır. Hastalık ilk kez 1967 yılında Refetoff ve DeGroot tarafından ailevi bir sendrom olarak üç kardeşle tanımlanmıştır^{20,22,23}.

Etiyoloji: THR'nun etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte patogenezi hakkında değişik görüşler bulunmaktadır. TRH'na neden olan defektin hücresel düzeyde veya reseptör düzeyinde olduğu ileri sürülmektedir. Değişik genler tarafından iki TR izoformu kodlanır. $TR\alpha$, 17. kromozomunda (q21-q22), $TR\beta$ ise 3. kromozomda (p22-p24.1'de) lokalizedir. Ayrıca her bir gen a_1 , a_2 ve b_1 , b_2 olmak üzere iki farklı proteinden oluşur. $TR\alpha_1$ bütün dokularda bulunur, TR ve nükleer protein kofaktörü heterodimer oluşturur.

THR'nun en önemli nedeni $TR\beta$ genindeki mutasyondur. Mutasyonların büyük bir kısmı $TR\beta$ geninin T_3 bağlayan bölgesinde bulunmuştur. Buna karşın bugüne kadar $TR\alpha$ genine ilişkin mutasyon bildirilmemiştir.

Patogenez: Tiroid hormon rezistansında; TSH'nun aşırı sekresyonuna bağlı olarak aşırı tiroid hormon sentezi ve guatrın geliştiği ileri sürülmektedir. Suprafizyolojik dozlarda T_3 hormon replasmanı ile serum TSH ve T_4 düzeylerinde azalma olur. Ayrıca T_3 hormonu replasmanı ile tiroid bezinde de küçülme sağlanır.

THR'lu olguların; TSH sekrete eden hipofiz tümörleri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Çünkü bu olgularda da TSH salgılayan hipofiz tümörlerinde olduğu gibi uygunsuz ve artmış TSH'ü sekresyonu görülür. TSH salgılayan tümörleri a) neoplastik TSH üretimi b) Neoplastik olmayan TSH aşırı sekresyonu olarak iki grupta toplamak mümkündür.

Sınıflaması: Neoplastik olmayan THR'lı olgular, jeneralize (yaygın) tip, hipofizer tip ve periferik tip olmak üzere üç farklı nedene bağlı olarak gelişir.

- 1. Generalize tip THR:** Tiroid hormon rezistans sendromlu olguların en sık ve literatürde en fazla yayımlanmış olan formunu oluşturur. Hem hipofiz hem de periferik dokuda rezistans vardır.
- 2. Hipofizer tip THR:** Bu olgular klinik olarak tirotoksikoz tablosu sergiler, bu nedenle de neoplastik TSH üretimi ile karışabilirler. Tedavide antitiroid ilaçların kullanılması önerilmez. Çünkü antitiroid ilaçlar ile tiroid hormon sentezi azalırken, serum TSH düzeyi daha da artacak ve böylece hipofiz bezindeki tirotrop hücrelerde hiperplazi

ve hipofiz tümörü gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. Benzer şekilde serum TSH'nundaki artışı nedeniyle tiroid bezi daha da büyüyecektir.

3. **Periferik tip THR:** Oldukça nadir görülen formdur. Hastalar klinik olarak genellikle hipotiroidiktir, hipofiz bezi etkilenmemiştir.

Klinik: Hastalığa özgü belirti ve bulgular kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte oldukça sildir. Olguların büyük bir kısmı klinik olarak ötiroidiktir ancak tiroid hormon düzeylerinde yükseklik dikkati çeker. Tiroid hormonlarına karşı dokuların yanıtı farklılık gösterdiğinden olgularda aynı anda hem hipotiroidi hem de hipertiroidiye özgü klinik belirti ve bulgular görülebilir. Hafif veya orta derecede büyüme ve kemik olgunlaşmasındaki gerilik hipotiroidiyi, hiperaktivite ve taşikardi de tirotoksikozu düşündürür. Serum tiroid hormon düzeylerindeki yükseklik nedeniyle antitiroid ilaçlar verildiğinde, hipotiroidiye özgü (bradikardi, halsizlik, uyku hali ve depresyon) bulgular gelişir.

TRH'lı olgularda klinik belirti ve bulgular; tiroid bezinde büyüme, taşikardi, emosyonel bozukluk, hiperkinetik davranışlar, öğrenmede zorluk, işitme kaybı, boy kısalığı ve kemik yaşında geriliktir. Hastaların yaklaşık %65–95'inde tiroid bezi diffuz olarak irermiştir, %50 olguda istirahat halinde nabız yüksektir. Ayrıca olguların yaklaşık %25'nin IQ'ları %85'den daha azdır, %20'sinde de mental fonksiyonlar bozulmuştur.

Laboratuvar bulguları: Serum TSH, FT₃ ve FT₄ düzeyleri yüksektir. TRH'ya TSH yanıtı korunmuştur veya abartılı TSH yanıt alınır. TSH α subüniti normaldir (TSH salgılayan adenom ile arasındaki ayırıcı tanı için önemlidir) ve tiroid oto antikorları çoğu kez negatiftir.

Hangi durumlarda TRH'nı düşünülmesi?

- Serum T₃ ve T₄ hormonlarının yüksek olmasına karşın serum TSH'nun baskılanmaması,
- Birinci derece akrabalarında benzer klinik ve laboratuvar bulguların bulunması,
- Yüksek doz T₃ hormon replasmanı ile serum TSH düzeyinin baskılanması.

Tedavi: THR'na neden olan defekti tamamen düzeltecek bir tedavi yoktur. Hastaların çoğunda tiroid hormonuna karşı kısmi doku rezistansı vardır, söz konusu bu durum endojen olarak aşırı tiroid hormon sentezi ile kompanse edilir, bu olgularda tedavi gerekmez. Serum TSH düzeyi normal bulunan periferik doku düzeyinde hipotiroidisi olan TRH'lı bireylerde suprafizyolojik dozlarda tiroid hormon replasmanı uygulanır. Tirotoksikoz belirti ve bulguları olan bireylerin tedavisinde beta blokerlerin kullanılması yararlı olabilir. Tirotoksik TRH'lı olgularda antitiroid ilaçların veya RAI tedavisinin kullanılması, TSH salgısını daha da arttırarak hipofiz ön lobundaki tirotrop hücrelerde hiperplaziye neden olacağından, sakıncalıdır.

KAYNAKLAR

- Chaker L, Bianco A C, Jonklaas, et al, Hypothyroidism. The Lancet 390:1550–1562, 2017.
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al, The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 99:923–931, 2014.
- Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al, Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANS 1999–2002). Thyroid 17:1211–1223, 2007.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al, Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24:13–27, 2010.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population(1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 87:489–499 2002.
- Effraimidis G, Strieder TGA, Tijssen JGP, et al, Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. Eur J Endocrinol 164:107–113, 2011.
- Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al, Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab 95:1095–1104, 2010.
- Medici M, Visser WE, Visser TJ, et al, Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? Endocr Rev 36:214–244, 2015.
- Persani L, Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. J Clin Endocrinol Metab 97:3068–3078, 2012.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al, Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. Clin Endocrinol 83:717–725, 2015.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al, Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: a population-based case-control study. Am J Med 129:1082–1089, 2016.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al, Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. Eur J Endocrinol; 171:593–602, 2014.
- Tiller D, Ittermann T, Greiser KH, et al, Association of serum thyrotropin with anthropometric markers of obesity in the general population. Thyroid 26:1205–1214, 2016.
- Grunenwald S, Caron P, Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. Pituitary 18:169–175, 2015.
- Kasagi K, Iwata M, Misaki T, et al, Effect of iodine restriction on thyroid function in patients with primary hypothyroidism. Thyroid 13:561–567, 2003.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al, Hypothyroidism. Lancet 390:1550–1562, 2017.
- Robison CD, Bair TL, Horne BD, et al, Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. J Clin Lipidol 8:401–407, 2014.
- Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, et al, Thyroid function and sudden cardiac death: a prospective population-based cohort study. Circulation 134:713–722, 2016.
- Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Study Groups. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 18:988–1028, 2012.
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al, for the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Study Group. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 57:265–291, 2013.
- Vaidya B, Pearce SH, Management of hypothyroidism in adults. BMJ 2008 Jul 28;337: a801. doi:10 1136/bmj. a801.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al, for the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement Study Group. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. Thyroid 24:1670–1751, 2014.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al, 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J 2:215–228, 2013.

24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al, for the American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum Study Group. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21:1081–1125, 2011.
25. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, et al, Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4481–4486, 2014.
26. Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C, et al, When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. *J Pharm Pharm Sci* 18:844–55, 2015.
27. Peeters RP, Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 376:2556–2565, 2017.
28. Padberg S, Heller K, Usadel KH, et al, One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? *Thyroid* 11:249–255, 2001.
29. Fatourechi V, Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 84(1):65–71, 2009.
30. Payer J, Petrovic T, Lisy L, et al, Hashimoto Encephalopathy: A Rare Intricate Syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 10(2):506–514, 2012.

17

TİROİD HORMON REZİSTANSI

Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA¹, Prof. Dr. Erman ÇAKAL², Uzm. Dr. Zeynel A. SAYINER¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

²S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Uyumsuz TSH salınım sendromu olarak da adlandırılan tiroid hormon rezistans sendromu nadir görülen bir patolojik tablodur. Bu hastalarda çoğunlukla tiroid hormonlarına karşı kısmi bir cevapsızlık söz konusudur. Tiroid hormon reseptör beta geninde mutasyondan dolayı klinik tablo meydana gelmektedir. Olguların çoğu (%75) familyaldır ve otozomal dominant geçiş özelliği gösterir. Genel tiroid hormon rezistans sendromlu olgular genellikle ötiroid olup çoğunlukla tedaviye gerek yoktur. Hipofizer tiroid hormon rezistans sendromunda ise klinik tablo hipertiroididir. Bu antititeler eskiden birbirinden kesin çizgilerle ayrılır iken artık aynı hastalığın farklı spektrumu olarak ele alınmaktadır. Hipofizer tiroid hormon rezistans sendromu düşünülen hastalarda özellikle ayırıcı tanıda TSHoma'yı mutlaka değerlendirmek gerekir. Her ne kadar defekti net ve spesifik olaral düzeltmek için hiçbir tedavi yoksa da tiroid hormon rezistans sendromlulara spesifik mutasyonları tanıyabilmek prenatal tanı ve aileye uygun bir genetik tavsiye yapılmasını sağlar.

Anahtar kelimeler: Tiroid hormon rezistans sendromu, uyumsuz TSH salınım sendromu, genel tiroid hormon rezistans sendromu, hipofizer tiroid hormon rezistans sendromu, tiroid hormon reseptör beta geni, TSHoma, hipertiroidizm, TRH uyarı testi, TRIAC, genetik tarama ve tanı

17.1. TANIM

Tiroid hormon rezistansı (THR), tiroid hormonuna hedef doku cevabında azalmanın olduğu bir sendromdur. Tiroid hormon rezistans sendromları, uyumsuz TSH salınım sendromu olarak adlandırılır¹. Hastalık 40,000 kişide 1 görünmektedir. Yani oldukça az görülen bir patoloji durumudur. Şimdiye kadar literatürde 1000'in üzerinde olgu tanımlanmıştır. Hastalık ilk kez 1967 yılında Refetoff tarafından tanımlanmıştır. Refetoff'un önerisi hastalığı "bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı" olarak tanımlamak olmuştur. THR'lı hastalar, tiroid dışı hastalık, ilaç alım hikayesi veya serumda protein düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen normal veya yüksek bazal Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyesi ile birlikte serum serbest tetraiyodotironin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerinin yüksek olmalarıyla tanınırlar². Uyumsuz TSH salınım sendromunun pek çok nedeni vardır. Bu nedenler tablo 1'de yer almaktadır.

Tiroid hormonuna duyarsızlık değişebilir de çoğunlukla kısmi bir cevapsızlık vardır. Klinik belirtilerdeki değişiklik hormonal rezistansın şiddetine, kompensatuvar

mekanizmaların etkinliğine, modülasyon yapan kalıtsal faktörlerin varlığına ve önceki tedavilerin etkilerine bağlıdır. Sendrom, tiroid hormon reseptörü beta geni (TR-BG)'ndeki mutasyondan kaynaklanır. Hastaların %85'i bu gendeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Ancak, triiyodotironin (T3) etkisinin postreseptör defektleriyle de klinik tablonun olabileceği bildirilmiştir^{3,4}.

THR'ın klinik tablosu değişebilir de sık rastlanan klinik özellikleri yüksek serum sT3 ve sT4 düzeyleri, thyrotropin releasing hormone (TRH)'a cevap veren artmış serum TSH seviyeleri, tiroid hormon fazlalığının belli belirsiz belirti ve metabolik sonuçlarının yokluğu ve guvatrın varlığıdır⁵.

17.2. SINIFLANDIRMA

THR'ın sınıflandırması tiroid hormonlarına doku cevabı ile ilgili belirti ve bulguların yanısıra laboratuvar verilerine bakılarak yapılır. THR'ı olan hastaların büyük çoğunluğu normometaboliktir ve normale yakın bir serum TSH düzeyine sahiptirler. Bunlar, tiroid hormonuna genel rezistans (THGR)'ı

Tablo 17.1. Uygunsuz TSH salınım nedenleri

1. Neoplastik TSH Üretimi
1.1. Hipofiz tümörleri
• Diğer hormon hipersekresyonu ile birlikte olmayan
• Diğer hormon hipersekresyonu ile birlikte olan
1.2. Hipofiz dışı tümörler (ektopik)
2. Nonneoplastik TSH sekresyonu
2.1. Tiroid hormon rezistansı
• Genel tiroid ezistansı
• Hipofizer tiroid hormon rezistansı
2.2. TSH sekresyonunun anormal stimülasyonu
• TRH ile
• Diğer stimulanlar ile
2.3. TSH sekresyonunun defektif süpresyonu
• Somatostatin ile
• Dopamin ile
• Diğer süpresörler ile

olan hastalardır. Böyle bireylerde defekt yüksek tiroid hormon düzeyleri ile kompanse edilir. THGR'lı hastalar ötiroid olduklarından hipertiroidizm ile seyreden TSHoma ve hipofizer rezistans durumlarından kolayca ayırtdılır. Hipermetabolik durum görülen veya sinuzoidal taşikardisi bulunan, genel rezistansdaki seviyelerde tiroid hormon değerleri ve baskılanmamış TSH düzeyleri olan hastalar selektif olarak tiroid hormonuna hipofizer rezistans (THPR)'ı olan hastalardır. THPR sendromu nonneoplastik uygunsuz TSH sekresyonu veya nonneoplastik santral hipertiroidizm olarak da bilinir. Bu sendrom genel tiroid hormon rezistansından periferik dokuların aşırı tiroid hormonuna cevap vermesiyle ayrılır yani tirotoksik tablo vardır. Bu iki klinik tablo aynı genetik temele bağlı olmalarına rağmen klinik tablolarının farklılığı tedavilerinin farklı olmasına neden olur. Periferik düzeyde THR'ı bir olgu da tarif edilmiştir. Bu olgu da T3'ün fizyolojik dozları TSH'ı baskılamasına rağmen, hormonun suprafizyolojik miktarları tirotoksikoz belirti ve bulgularını meydana getirememiş, oksijen tüketimi ve nabız hızını arttıramamıştır. Bu olguda TR-BG'inde mutasyon bulunamamıştır. Hastanın bazal serum T4, T3 ve TSH düzeyleri ile TRH'a TSH cevabı normal olarak saptanmıştır^{7,8,9}.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda THGR'ın, tiroid hormonuna genel rezistanstan farklı bir antite olmadığı ileri sürülmüştür. Ve yapılan çalışmalarda THPR VE THGR'ı olan hastalarda benzer mutasyonlar bulunmuştur. Güncel Refetoff'un da önerdiği şekilde "Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı"altta yatan mekanzimalara göre şöyle sınıflandırılabilir:

- 1- Tiroid hormon hücre membran transport defekti
- 2- Tiroid hormon metabolizması defekti
- 3- Tiroid hormonu etkisindeki defektler
 - o Tiroid hormon rezistansı
 - o TR-BG mutasyonu
 - o TR-AG mutasyonu
 - o THR bilinmeyen etioloji

Tiroid hormon hücre membran transport defektleri genellikle cinsiyet hormonları ile kalıtılmaktadır. Kız çocuklar genellikle taşıyıcı olmaktadır. Hastalarda genellikle mental motor retardasyon mevcuttur. Tiroid hormonunu hücre içine taşıyan MCT8 taşıyıcı proteinindeki mutasyonlar en sık neden olan faktördür. Yaşamın ilk yıllarında emme bozukluğu ile tanınabilir. MCT8 normal fizyolojide T4 ve T3 ü hücre içine taşımakla görevlidir. Bu defekte serum T3 yüksek, revers T3 düşük ve T4 normal ve TSH normal veya hafif yüksek olma eğilimindedir.

Tiroid hormon metabolizma defekti olarak selenosistein insertion sequence binding protein 2 (SBP2) mutasyonu en sık tanımlanan defektir. Çocukluk döneminde kısa boy gecikmiş kemik yaşı ile tanı alabilmektedir. Tedavide selyum ve vit E denenmektedir.

TH-RB gen defekti olup mutasyon saptanmayan hastalarda anormal kofaktörler olabileceği söylenmekle birlikte şimdiki kadar herhangi bir defektif kofaktör tanımlanamamıştır^{11,12,13}.

17.3 SIKLIK VE KALITSAL GEÇİŞ

THR 40,000 doğumda 1 görülmektedir. İlk olgu 1967 yılında bildirilmiştir. Her iki cinsde eşit oranda görülür. Sendrom geniş bir coğrafi dağılım göstermekte olup, sıklık farklı etnik gruplarda değişebilir. THR olgularının yaklaşık %75 inde familial özellik vardır. Gerçek sporadik olguların sıklığı %15 dir. Kalıtsal geçiş otozomal dominanttır. Sadece bir ailede resesif geçiş bildirilmiştir. THR olgularının çoğunluğu ileri yaşta tanı alır. Ancak olguların üçte bir kadarı 10 yaş altındadır¹⁴.

17.4. ETİYOLOJİ VE KALITIM

Sendromun temelinde hücre düzeyde reseptörlerde defekt olduğu ilk olgu bildirildikten hemen sonra ortaya konmuştur. Ancak postreseptör defekte bağlı THR'nın geliştiği bir olgu da tarif edilmiştir. Bu olgunun iki çocuğunda da otozomal dominant geçişle aynı defektlerin olduğu görülmüştür. Genel olarak THR'nın en önemli nedeni TR-BG'indeki mutasyonlardır. Bütün mutasyonlar, reseptörlerin T3 bağlayan fonksiyonel olarak ilgili bölgelerinde bulunur^{15,16}. 2012 yılından sonra TR-alpha geninde (TR-AG) THR'nına neden olan 11 farklı mutasyon saptanmıştır. TR-AG 17. Koromozomda konumlanırken TR-BG geni 3. Koromozomda konumlanmaktadır.

Alfa ve beta tiroid hormon reseptör (TR)'lerinin izoformları onların amino tarafında ortak bir DNA-bağlayan bölgeye sahiptirler. Ayrıca TR-α2 geni karboksil ucunda tiroid hormonu bağlayan bir bölgeye sahiptir. Hormonun

yokluğunda TR'leri, hormonun varlığında gözlenen etkiyle kıyaslandığında ters bir etki gösterirler. Tiroid reseptörünün hormon tarafından aktivasyonu hedef gen transkripsiyon hızındaki değişikliklere neden olan sterik konfigürasyonun farklılaşması yoluyla olmaktadır. Tam TR-β delesiyonu olan 1967 de tarif edilen orijinal olgunun dışında bütün mutasyonlar TR-β'G'nin T3 bağlayan bölgesinde bulunmuştur. Bu mutasyonlar, reseptörün T3'e affinitesinde değişik derecede azalma ve normal tiroid reseptörlerinin fonksiyonuna müdahale ile sonuçlanır. Mutasyonların çoğu 310 ve 349 ile 429 ve 460'uncu kodonlar arasını kapsayan iki mutasyonel sıcak bölgede kümelenmiştir^{17,18}.

TR-β'G'nin tam yokluğunda (THR'lı ilk tanımlanan aile) yaşam mümkündür. Bu kişilerde tiroid hormonunun bazı etkileri gözlemlendiğinden dolayı, TR-α1'in (hemen hemen bütün dokularda bulunur) TR-β'nin fonksiyonunu kısmen yerine getirebildiği düşünülmektedir. THR dominant geçiş gösterir ve hastalar iki TR-β allelinden sadece birinde mutasyon taşır. İki TR-β allelinden birisinin delesiyonu olan şahıslarda hiçbir klinik veya laboratuvar anormallik olmadığına dair gözlem TR-β'G'nin bir tek kopyasının sadece normal fonksiyon için yettiğini göstermez fakat aynı zamanda TR-β'G'indeki nokta mutasyonlarla neden olunan THR'ın dominant geçişinin normal TR-β miktarında basit bir azalmaya bağlı olmadığını aklı getirir. Kısaca delesiyon mevcudiyeti direkt klinik ile ilgili olmayabilmektedir.

17.5. PATOGENEZ

THR'ında %85 TR-BG mutasyonu saptanmaktadır. 124 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Birçoğu T3'ün bağlanma yerinde olan mutasyonlardır.

THR'ında, tiroid bezinin hiperaktivitesi ve aşırı tiroid hormon sentezi ve salgısı, artan TSH salgısından meydana gelir. Her ne kadar serum TSH düzeyi normalin üst sınırında olmayabilirse de daima ölçülebilir seviyelerdedir ve TRH'un verilmesine daha fazla bir artışla cevap verir.

TSH'ın tiroid hormonunun aşırı salgısının ve guvatrın devamında merkezi bir rol oynadığına dair delil kesindir. Bu hastalardaki TSH normal, hatta artmış biyolojik aktivite gösterir. THR'lı hastalarda TRH'un verilmesi serum T3 ve T4 düzeylerinde bir artışa neden olur. Bu artış TSH cevabı ile orantılıdır. Endojen TSH salgısının supresyonu tiroid hormonunun serum seviyesini ve tiroidin radyoaktif iyot uptake'ini azaltır. T3'ün suprafizyolojik dozlarının verilmesi doza bağımlı olarak serum TSH ve T4 seviyelerini azaltır. TSH supresyonu guvatrın belirgin gerilemesini sağlar.

Bu hastalarda selektif olarak tiroid hormonuna bozulmuş cevap vardır. Tirotroflar, L-DOPA, bromokriptin ve glukokortikoidlerin supresif etkilerine normal olarak cevap verirler^{7,8,9}.

THR'lı bazı hastalarda karşılaşılan çeşitli klinik özellikler gelişmenin erken dönemlerinde dokuların selektif olarak tiroid hormonunun yoksun kalmasının bir belirtisi olabilir. Bunlar kemik yaşında gerilik, belirgin boy kısalığı, mental gerilik, ruhsal bozukluklar, dikkat noksanlığı, hiperaktivite rahatsızlığı, işitme defektleri ve nistagmusu içerir. Birlikteki somatik anormalliklerin bazıları patojenik açıdan ilgisiz gözükür ve DNA zincirlerinin major delesiyonlarındaki gibi diğer genlerin tutulmasının sonucu olabilir. Ancak, şimdiye kadar hiçbir kromozomal anormallik gösterilmemiştir^{19,20,21,22,23}.

Yapılan son çalışmalarda THR olan hastalarda salınan TSH'nun sialik asitten zengin olduğu ve bioaktivitesinin normal TSH dan daha fazla olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca THR'ı olan hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının sıklığının arttığı da söylenmektedir.

17.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Sendromun önemli bir özelliği bu duruma özgü klinik belirtilerin azlığıdır. Klinik bulgular mevcut olduğunda belirtiler ve bulgular hastadan hastaya değişir. Hastaların araştırılması guvatrın, davranışın veya öğrenmede yetersizliklerin, gelişmedeki gecikmenin ve sinus taşikardisinin varlığı nedeni ile yapılır. Guvatr hariç bunlar birbiriyle ilgisiz çeşitli doğumsal hastalıklara ait ortak özelliklerdir. Bu özelliklerin dışında, yüksek serum tiroid hormon düzeylerine rağmen baskılanmayan serum TSH seviyeleri daha fazla araştırmaya neden olan başlıca etkindir.

Tedavi edilmemiş bireyleri çoğu tiroid hormonlarının yüksek olması sayesinde metabolik olarak ötiroiddir (THGR'lı hastalar). Bununla birlikte hormona karşı azalan doku duyarlılığını kompanse etme derecesi hem hastalar hem de dokular arasında farklılık gösterir. Sonuç olarak, tiroid hormon noksanlığı ve fazlalığının klinik ve laboratuvar bulguları aynı anda mevcut olur. Yüksek tiroid hormon düzeylerini normale getirmek için antitiroid tedavi alan hastalarda ağır hipotiroidizm bulguları daha siktir. Böyle hastalarda, halsizlik, uyku hali, depresyon, kilo alımı ve bradikardiye rastlanır. Sendrom doğumda nadiren teşhis edilir. Daha sık bebeklik ve erişkin dönemlerde tanınır²⁵.

Fizik muayenede guvatr olguların %85'inde görülür ve en sık rastlanılan anormalliktir. Bazı olgularda guvatr ultrasonografi ile tespit edilir. Bazılarında ise önceki tiroid cerrahisine bağlı olarak guvatr yoktur. Tiroid bezi çoğunlukla diffüz olarak büyüktür. Nodüler değişiklikler ve belirgin asimetri cerrahiden sonra tekrarlayan guvatrlar bulunur.

Hastaların yaklaşık yarısında değişik derecede öğrenmede yetersizlik vardır. %25'inde IQ 85' den azdır. Ancak belirgin

mental gerilik (IQ 60 'ın altında) olguların sadece %3' ünde bulunur. Mental gerilik olguların %20'sinde büyümede bozulma veya gecikme ile birlikte. Ancak yalnız büyüme geriliği nadirdir²⁶.

Tiroid hormonlarının eksikliği veya fazlalığıyla açıklanamayan çeşitli fiziki anormallikler tarif edilmiştir. Bunlar arasında sağırılık, konuşamama, kanat benzeri skapulalar, vertebral anormallikler, güvercin göğsü, pektoral kasların belirginliği, kuşu andıran yüz, skafosefali, kraniosinostozis ve makuler atrofi sayılabilir.

TR-hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında görev almaz bu yüzden bu gende meydana gelecek mutasyonlar genellikle periferik tiroid hormon direncine neden olmaktadır. Daha çok kemik yapı bozukluğu ön plandadır²⁷.

17.7. KLİNİK SEYİR

Hastalığı seyri değişiktir. Hastaların çoğu klinik olarak ötiroiddir. Fakat dokuların T4 ve T3'e cevabının farklılıklarından dolayı hastalar çok farklı klinik özelliklere sahip olabilmektedirler. Bazı bireyler normal büyüme ve gelişme gösterir ve normal bir hayat sürer. Diğerleri mental ve somatik geriliğin değişik derecelerini gösterir. Ancak, daha önce belirtildiği gibi, bazı hastalara antitiroid tedavi uygulandığı için bu hastalarda hastalığın doğal seyri iyi bilinmemektedir.

THR'nin iyi tanınmadığı dönemlerde THR'lı bazı hastalara tiroidektomi veya radyoaktif iyotla tedavi uygulanmış ve bu hastaların bu tedavilere dirençli olduğu görülmüştür. Bu hastalarda tiroid cerrahisini takiben hemen her hastada guvatrın tekrarladığı görülmüştür. Sonuç olarak, bazı hastalarda birkaç kere tiroidektomi veya radyoaktif iyotla tedavi uygulanmıştır²⁸.

17.8. LABORATUAR BULGULARI

Tedavi edilmemiş hastada serum ST3 ve ST4 düzeyleri yüksektir. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) ve transtretin seviyeleri normaldir. Serum ST3 ve ST4 düzeyleri hafif ile çok yüksek seviyeler arasında olabilir. Seviyeleri aynı hastada zamanla değişebilir. T3/T4 oranı normaldir. Reserve T3 düzeyleri yüksektir ve serum tiroglobulin seviyeleri de artmıştır.

Sendromun önemli bir özelliği serumda yüksek tiroid hormon düzeylerine rağmen TSH'un ölçülebilir olması ve TRH'a TSH cevabının korunmasıdır. Bir çok olguda TSH seviyesi normaldir ve sirkadiyen ritmi değişmemiştir. TRH'a TSH cevabı normal veya abartılıdır.

Bazal TSH ve TRH'a cevap olarak dolaşıma verilen TSH normal veya artmış biyoreaktiviteye sahiptir ve alfa subunit düzeyi artmamıştır. THR'lı hastalarda otoantikörler genellikle negatiftir.

Hastaların T4 ve T3 değerleri yüksek olmasına rağmen dokuların bu hormonlara cevabı değişken olabileceği için hipertiroidizm veya hipotiroidizm bulguları görülebilir.

Bu hastalarda radyoaktif iyot uptake artmıştır. Tiroide giren iyot normal şekilde organifikasyona uğrar. Bazal metabolik hız, serum kolesterol, karoten, trigliserid, kreatin kinaz, alkalin fosfataz, anjiyotensin dönüştürücü enzim, seks hormon bağlayıcı globulin, ferritin ve osteokalsin normal seviyelerdedir. İdrarda magnezyum, hidroksiprolin, kreatin, kreatinin, karnitin ve c-AMP seviyeleri de normal veya düşük olup, normal veya azalmış tiroid hormon etkisini yansıtır. THR'lı hastaların yarısından fazlasında istirahat nabız hızının artması hariç tutulursa kalbin kasılma indeksi normaldir. Aşil tendon refleksi zamanı normal veya hafif uzundur. TRH'a prolaktin cevabı artmış olabilir.

Bebeklik ve çocukluk çağı sırasında tanı alan hastaların yarısında kemik olgunlaşmasında gecikme saptanmıştır ve bazı olgularda epifiz anormallikleri görülebilir²⁹.

Bu hastalarda tiroid hormon uygulamasına bazal metabolizma hızı, refleks gevşeme zamanı, serum kolesterol, lipidler, enzimler ve seks hormon bağlayıcı globulin ile idrar hidroksiprolini kreatin, kreatinin cevaplarında ya değişiklik olmamış ya da verilen hormonun miktarına kısmi olarak cevap bulunmuştur³⁰.

17.9. AYIRICI TANI

THR'ın klinik görünümü değişik olduğundan, tanı yüksek derecede THR'dan şüphelenmeyi gerektirir. Uygunsuz TSH sendromundan şüpheden önce mutlaka bu sendromla karıştırılabilen durumların ekarte edilmesi gerekir. Uygunsuz TSH sendromuyla karışabilen durumlar Tablo 2'de verilmiştir. Tiroid hormonlarına rezistans sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı için dikkat edilmesi gereken önemli noktalar şunlardır:

- Klasik hormonal tablo: Serum ST4 ve ST3 yüksek olmasına rağmen baskılanamayan TSH düzeyi
- Tiroid hormon bağlayan proteinlerin yüksek olmasına bağlı transfer defektlerinin dışlanması
- Diğer aile üyelerinde benzer tiroid hormonu anormallikleri yoksa, serumda alfa-subunit ölçülerek hipofizer TSH salgılayan adenomun dışlanması
- Tiroid hormonunun suprafizyolojik miktarlarına TSH supresyon yanıtının ve metabolik cevapların azaldığının saptanması

Tablo 17.2. Uygunsuz TSH sendromuyla karışabilen durumlar

1. Laboratuvar hataları
1. Laboratuvar hataları
1.1. TSH, T3 veya T4 antikorları
1.2. Human anti-mouse antikorları
2. Anormal tiroid hormon bağlayan proteinler
2.1. TBG yüksekliği
• Konjenital
• Akkiz (östrojen, ilaçlar, karaciğer hastalığı)
3. T4'ün T3'e dönüşümünün inhibisyonu
3.1. İlaçlar (amiodoron, iopanoik asit, sodyum ipodat)
3.2. Deiyodinaz yetersizliği
3.3. Nontiroidal hastalık
4. Dengesizlik durumları
4.1. Neonatal period hipotiroidi
4.2. L-T4 tedavisi
5. Diğerleri
5.1. Akut psikiyatrik hastalıklar
5.2. Amfetamin kullanımı

- Linkage gen analizi yaparak tiroid reseptör genindeki defektin saptanması

Özellikle yüksek serum serbest tiroid hormon düzeylerinin yanısıra baskılanamayan TSH'nin varlığı bu testleri tekrarlayarak teyit edilmelidir. Serum TBG da kalıtsal veya edinsel artış ihtimali serbest tiroid hormon düzeylerini ölçerek ekarte edilebilir. Yüksek serum T4 seviyesinin yanısıra yüksek serum T3 düzeylerinin olduğu da mutlaka kanıtlanmalıdır. Çünkü, çeşitli tiroid dışı hastalıklara (ötroid hasta sendromu) veya bazı ilaçlara bağlı T4'ün T3'e dönüşümünde bozukluk olması nedeniyle total T4 ve ST4 yükselir, buna karşın T3 seviyeleri genellikle azalır. Defektli monodeiyodinasyona bağlı familial hipertiroksinemi de tarif edilmiştir. Albumin benzeri serum proteinine T4 bağlanmasındaki kalıtsal anormallikte serum T4 yüksek serum T3 ise normal olur.

En yararlı ölçümlerden biri bazal serum TSH ölçümü ve TRH'a TSH cevabını tayin etmektir. THR'ın ve TSH salgılayan adenom olgularının dışında serbest tiroid hormon düzeyleri artan hastalarda serum TSH adeta ölçülemez seviyelerdedir ve TRH uyarısı ile artmaz. Hatta tiroid hormon düzeylerinin normal laboratuvar sınırları içerisindeki hafif artış gösterdiği subklinik tirotoksikoz olgularında bile aynı durum söz konusudur³¹. TSH salgılayan adenom ile THR'ın ayırt edilmesinde ayrıntılar tablo 3'de belirtilmiştir.

THGR ile THHR'ın ayırt edilmesi kolay değildir. THGR olgularında hormona rezistans değişik dokularda farklı

olduğundan tiroid hormonuna özel bir cevabı ölçen testlerin hiçbirisi tek başına tanısal değildir.

Tiroid hormonunun dokular üzerindeki etkisini ölçen bir çok test ötiroid, hipotiroid ve tirotoksik hastalar arasında çok çelişkili sonuçlar verir. Bu testlerin anlamlılığı eğer ölçümler tiroid hormonunun suprafizyolojik dozlarının verilmesinden önce ve sonra yapılırsa artar. L-T4'den ziyade L-T3'ün kullanılması daha doğrudur. Çünkü, T3 dokular üzerinde doğrudan etki gösterir. Böylece, zayıflamış cevaplara neden olan T4 taşınması ve metabolizmasındaki potansiyel defektlerin neden olacağı yanılmalar dışlanmış olur.

L-T3'ün tanısal amaçla verilmesinde Refetoff şu sıranın izlenmesini tavsiye eder; önce 3 gün süre ile 50 microgr/gün L-T3 verilir, ayrıca yine 3'er gün olarak 100 microgr/gün ve 200 microgr/gün şeklinde iki ayrı suprafizyolojik doz uygulanır. Böylece bazal durumda tiroid hormonunun merkezi ve periferik etkileri ile L-T3 verildikten sonraki etkileri kıyaslanır³².

Özellikle doğumda TSH ile birlikte T4'ün ölçümü THR'ın erken tanısında yararlıdır. Prenatal tanıda, gebeliğin 17. haftasında koryonik villuslardan DNA'nın elde edilmesi ile THR'ın tanısının yapılması mümkündür. Ancak, Refetoff ve Weiss kordosentezin riskinin, bu hastaları fetal hayat döneminde tedavi etmemenin riskinden fazla olacağı düşüncesiyle kordosentezi önermemekte ve semptomatik tedaviyi tavsiye etmektedirler²⁹.

17.10. TEDAVİ

Her ne kadar defekti tam ve spesifik olarak düzeltmek için hiçbir tedavi yoksa da TR'lerindeki spesifik mutasyonları tanıyabilmek prenatal tanı ve aileye uygun bir genetik tavsiye yapılmasını sağlar. Bu özellikle etkilenen bireyleri büyüme veya mental gelişimde gerilik gösteren ailelerde önemlidir. Fakat amniosenteze ait riskler de göz önünde bulundurulmalıdır. Pek çok olguda tiroid hormonuna kısmi doku rezistansı tiroid hormonunun endojen artışı ile kompanse edilir. Bu hastaların çoğu ötiroiddir. Bu olgulara herhangi bir tedavi gerekmez. Antitiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisinden özellikle kaçınılmalıdır. Ancak önceden yanlışlıkla tiroid ablasyon tedavisi görmüş ve tiroid rezervi azalmış hastalardaki bu durum kendini artmış TSH düzeyleri ile gösterir. Bu olgularda tiroid hormon tedavisi uygulanır ve TSH düzeyini normal düzeylere indirecek yeterli tiroid hormonu verilmelidir.

TSH'yı baskılamak için genellikle suprafizyolojik doz replasman tedavisi gerekmektedir. Tedavi takibi sadece TSH supresyon derecesi ile değil aynı zamanda periferik TSH cevabına da bakılıp değerlendirilmelidir. Periferik tiroid hormon cevabı değerlendirilir iken SHBG artışı ve

Tablo 3. Uygunsuz TSH salgısı olan hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler

Parametre	TSH salgılayan Hipofiz Adenomu	Hipofizer Tiroid Hormon Rezistansı	Genel Tiroid Hormon Rezistansı
Meydana çıkış	Sporadik	Sporadik >Familyal	Familyal >Sporadik
Metabolik durum	Hipertiroid	Hipertiroid	Ötiroid >Hipotiroid
Guvatr	Mevcut	Mevcut	Mevcut
Tiroid hormonları	Artmış	Artmış	Artmış
TSH, bazal	Normal veya artmış	Normal veya artmış	Normal veya artmış
TRH'a TSH cevabı	Genellikle körelmiş	Normal veya abartılı	Normal veya abartılı
Alfa subunit	Artmış	Normal	Normal
Hipofizer Kitle	Genellikle var	Yok	Yok
TSH supresyon			
Tiroid hormonu ile	Az veya yok	Evet	Evet
Dopamin agonisti ile	Değişken	Evet	Evet
Glukokortikoid ile	Evet	Evet	Evet
Somatostatin analogu	Evet	Az veya yok	Az veya yok

kolesterol konsantrasyonunda azalma kullanılabilir parametrelerden bazılarıdır.

Sık olarak, THR'lı bazı olgularda çeşitli periferik dokular tiroid hormonuna hipofizden daha dirençli olabilir. Böyle olgularda hormonun suprafizyolojik dozlarının dikkatli bir şekilde kullanılması gereklidir. Doz olgular arasında büyük oranda değiştiğinden, verilecek hormonun miktarı, doku cevaplarını inceleyerek bireysel olarak yapılmalıdır. Çocukluk çağında, büyümeye, kemik olgunlaşmasına ve mental gelişmeye özel dikkat sarfedilmelidir. Tiroid hormonu kademeli olarak arttırılarak verilmeli ve bazal metabolizma hızı, nitrojen dengesi ve serum seks hormon bağlayıcı globulin her bir doz artımında kemik yaşı ve büyüme uzun bir sürede kontrol edilmelidir.

Bebeklikte tedavi için kesin kriterler iyi belirlenmemiştir. Yüksek serum TSH'ü olan bebeklerde subklinik hipotiroidizm tiroid hormonu ile tedavinin neden olacağı riske göre daha büyük tehlike oluşturabilir. Tedavi için endikasyon oluşturan koşullar normalin üst sınırını geçen TSH düzeyi, kemik gelişiminde ve büyümede geriliktir³³.

Tirotirof düzeyinde rezistansı daha şiddetli olan ve tirotoksikozun belirtileri bulunan hastalar tedavi gerektirebilir. Bu olguların beta adrenerjik blokerlerle tedavisi yeterlidir. Beta adrenerjik blokör olarak propranolol yerine atenolol önerilmektedir. Propranololun periferde T4-T3 dönüşümünü bloke edebileceğinden dolayı kliniği kötüleştirilebileceği düşünülmektedir. Antitiroid ilaçlarla tedavi veya tiroid ablasyonu TSH salgısını arttırabilir ve tirotrof hiperplazisine neden olabilir. Ancak, böyle olgularda uzun dönemlerde dahi hipofizer tümör bildirilmemiştir.

THHR'lı hastalarda β -bloker ile semptomatik tedaviden başka, TSH'ü baskılayan ajanlar yararlı olabilir.

Belirgin hipofiz tiroid hormon rezistansı olan olgularda hipertiroidizm klinik tablosu olduğundan yüksek tiroid hormon düzeylerini azaltacak tedaviye ihtiyaç vardır. Tiroid hormonlarının hangi seviyeye indirilmesi gerektiği kesin olarak belirli değildir. Erişkin hastalarda tam bir büyüme ve mental gelişme sağlandığında tedavi genellikle semptomatiktir. Antitiroid ilaçlar guvatrın büyümesine neden olurlar. Ablatif tedaviler uygulanıp ardından hormon replasman tedavisinin yapılması tiroid büyümesi riskini azaltır. Ancak tiroid hormon seviyesini azaltacak herhangi bir tedavi serum TSH düzeylerinin artması ile sonlanacaktır. Bu hastalarda en akılcı yaklaşım TSH sekresyonunu suprese edecek ilaçların kullanımudur. Uygun adaylar, glukokortikoidler, dopaminerjik ilaçlar, oktreatid ve düşük metabolik etkiye sahip tiroid hormon analoglarıdır. TRIAC'ın (Triiyodotiroasetik asit) TSH'ı ve tiroid hormon düzeylerini azalttığı ve bazı olgularda semptomları düzelttiği saptanmıştır. Kullanım dozu 3–3,5 mg/gün şeklindedir. Yine TRIAC ile birlikte propranolol vermenin hipertiroidizm semptomlarının kontrolünde daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ayrıca bu tür olgularda D-Tiroksin 5 mg/gün dozunda 16–27 ay verilmiş ve TSH'ın suprese olduğu bildirilmiştir. D-Tiroksinin TSH VE T3 düzeylerini normale getirdiği ve klinik remisyon sağladığı birkaç olgu bildirilmiştir. TRIAC ve D-Tiroksin L-Tiroksin analoglarıdır ve hipofiz üzerine olan etkileri periferik dokulardan daha fazladır yani tiromimetik etkileri azdır^{16,34,35}.

Antitiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoyot tedavisi dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerini ve tirotoksik

semptomları azaltır. Ancak TSH salgısını artırır ve sonuçta tirotrop hiperplazisine neden olabilirler. Bununla beraber diğer tedavi yaklaşımları uygun olmadığında ve etkili olarak klinik durumu düzelteremediğinde radyoaktif iyot ile tiroid ablasyonu yapılmasının en son uygulanacak tedavi olduğunu unutmamak gerekir. Ayrıca son çalışmalara göre cerrahi tedavinin uzun dönemde tam iyilik halini sağlamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir.

THPR'lı hastalar en güç tedavi bilmesini oluşturur. Bu olgularda tiroid hormonu ile replasman tedavisinin uygunluğunu araştırmada en sensitif indeks olan TRH'a TSH cevabı her bir hastanın gerektirdiği hormon miktarının bulmak için yararlı olamaz zira primer hipotiroidizmdekinin aksine serum TSH normal düzeylerdedir. Bu nedenden, hormon miktarı daha az güvenilir olan hormonun periferik etkisine ait testlere ve tedaviye subjektif cevaplara dayanılarak ayarlanır.

Gelecekte selektif TR- β agonist veya TR- α agonist aktiviteye sahip tiroid hormon analoglarının geliştirilmesi bu hastalıkların tedavisini daha etkin hale getirecektir. Yine de tedavide en büyük umut gelecekte genel veya hipofizer rezistans sendromlarında gen mutasyonlarının ileri genetik teknoloji ile düzeltilebilmesidir.

KAYNAKLAR

- Samuel R. Resistance to thyroid hormone. In Werner and Ingbar's The Thyroid. Braverman L E and Utiger RD (Edi) pp:1032–1047, 1996.
- Chatterjee VK, Beck-Peccoz P. Resistance to thyroid hormone. Endocrinology 4th edition. Editors: De Groot LJ, Jameson JL. WB Saunders Co. Philadelphia, 1609–1615, 2001.
- Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor α or β genes may be due to a defective cofactor. Clin Endocrinol Metab 81:4196–4199, 1996.
- Mc Dermott MT, Ridgway EC. Thyroid hormone resistance syndromes. Am J Med 94:424–429, 1993.
- Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, et al. Thyroid hormone resistance. Postgrad Med J 84(995):473–477, 2008.
- Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al. Sex hormone binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. J Clin Endocrinol Metab 71:19–25, 1990.
- Refetoff S, DeGroot LJ, Bernard B, et al. Studies of a subship with apparent hereditary resistance to the intracellular action of thyroid hormone metabolism 21:723–726, 1972.
- Mamasiri S, Yesil S, Domitrescu A, et al. Mosaicism of a Thyroid Hormone Receptor- β Gene Mutation in Resistance to Thyroid Hormone. JCEM 91(9):3471–3477, 2006.
- Jameson JL. Editorial: Thyroid hormone resistance pathophysiology at the molecular level. J Clin Endocrinol Metab 74:708–713, 1992. 10. Franklyn J A. Thyroid hormone resistance syndromes are generalised and selective pituitary resistance part of the same disorder? Clin Endocrinol 38:325–330, 1993.
- Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndrome of reduce sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Clin Metab 21(2):277–305, 2007.
- Usala SJ. Molecular diagnosis and characterization of thyroid hormone resistance syndromes. Thyroid 1:361–366, 1991.
- Bakker O, Wiersinga WM. Resistance to thyroid hormone. Thyroid International, 3, 2001.
- Jaffiol C, de Boisvillers F. Thyroid hormone generalize resistance. Horm Res 38:62–67, 1992.
- Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TR β can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. J Clin Endocrinol Metab 80:5572–5576, 2001.
- Weiss R E, Refetoff S. Editorial: treatment of resistance to thyroid hormone - primum non nocere. J Clin Endocrinol Metab 84:401–404, 1999.
- Motomura K, Gregory AB. Mechanism of thyroid hormone action. Endocrinol Metab Clin Nort Am 27(1):1–23, 1998.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Rev Endocr Metab Disord 1:97–108, 2000.
- Manzano J, Morte B, Scanlan TS, et al. Differential effects of triiodothyronine and the thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 on thyroid hormone target genes on the brain. Endocrinology 144:5480–5487, 2003.
- Guran T, Turan S, Bircan R, et al 9 years follow-up of a patient with pituitary form of resistance to thyroid hormones (PRTH): comparison of two treatment periods of D-thyroxine and triiodothyroacetic acid (TRiAC). J Pediatr Endocrinol Metab 56(8):971–978, 2009.
- van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. Thyroid 2016;26:338.
- Espiard S, Savagner F, Flamant F, et al. A Novel Mutation in THRA Gene Associated With an Atypical Phenotype of Resistance to Thyroid Hormone. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2841.
- Demir K, van Gucht AL, Büyükinan M, et al. Diverse Genotypes and Phenotypes of Three Novel Thyroid Hormone Receptor- α Mutations. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2945.
- Saito Y, Shichiri M, Hamajima T, et al. Enhancement of lipid peroxidation and its amelioration by vitamin E in a subject with mutations in the SBP2 gene. J Lipid Res 2015;56:2172.
- Bode HH, Danon M, Weintraub BD, et al. Partial target organ resistance to thyroid hormone. J Clin Invest 52:776–801, 1973.
- Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Endocrinol Metab Clin Nort Am 25(3):719–730, 1996.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097–1142, 2001.
- Marazuela M, Nattero L, Moure D, et al. Thyroid hormone resistance and pituitary enlargement after thyroid ablation in a women on levothyroxine treatment. Thyroid 18(10):1119–1123, 2008.
- Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood N, et al. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab 84:405–411, 1999.
- Persani L, Asteria C, Tonanchera, et al. Evidence for secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab 78:1034–1038, 1994.
- Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Thyroid manager, chapter 13, Editor: De Groot LJ 2002.
- Refetoff S, Degroot LJ, Barsano CP. Defective thyroid hormone feedback regulation in the syndrome of peripheral resistance to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 51:41–44, 1980.
- Ohzeki T, Egi S, Egawa M, et al. Thyroid hormone unresponsiveness in two siblings with intrauterine growth retardation and exophthalmos. Eur J Pediatr 141:181–185, 1984.
- Refetoff S, Salazar A, Smith TJ, et al. The consequences of inappropriate and peripheral tissue resistance to thyroid hormone metabolism 32:822–826, 1983.
- Hughes IA, Ichikawa K, Degroot LJ, et al. Non-adenomatous inappropriate TSH hypersecretion and euthyroidism requires no treatment. Clin Endocrinol 27:475–479, 1987.

AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ (Bakınız sayfa 551, Endokrin Aciller)**Uzm. Dr. Pınar ŞİŞMAN***Medicana Hastanesi, Bursa***ÖZET**

Refrakter atriyal ya da ventriküler taşiaritmilerde en sık kullanılan antiaritmik ajan amiodarondur. Amiodaron içindeki yüksek iyot konsantrasyonu ya da tiroid foliküler hücreler üzerine direkt toksik etki ile iki farklı tipte tirotoksikoz oluşturur. İyot eksikliği olan bölgelerde %10'lara varan sıklıkta amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) gelişebilir. Görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazladır. Amiodaron tedavisi başladıktan haftalar veya aylar sonra gelişebilir. Klinik diğer tirotoksikozlarla benzerdir. İlimli olgular kendiliğinden düzelebilirse de gerekli olgularda altta yatan olası mekanizmaya göre antitiroid tedaviler ya da steroid tedavisi verilebilir.

Anahtar kelimeler: Amiodaron, amiodarona bağlı tirotoksikoz

AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ

Amiodarona bağlı tirotoksikozda majör kardiyovasküler olay riski ötiroid hastalar ile karşılaştırıldığında 3 kat yüksektir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu konu detaylı şekilde Endokrin Aciller bölümünde (bakınız sayfa 551) incelenmiştir.

KISIM: 4

ADRENAL

Prof. Dr. Tomris ERBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hiperkortisolizmin neden olduğu Cushing sendromuna eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, tromboembolik olaylar, osteoporoz ve enfeksiyonlar hastaların yaşam kalitesi azaltırken, yüksek mortaliteye neden olur. Kortikotroplardan veya ektopik tümörlerden ACTH sekresyonu ile primer adrenal lezyonlardan aşırı kortisol yapımının neden olduğu Cushing sendromunun klinik seyri, hiperkortisoleminin süresi ve şiddeti ile ilgili olarak değişiklik gösterir. Son yıllardaki biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin yanı sıra medikal tedavide kullanılan yeni ilaçlar sayesinde tedavi başarı oranları yükselmiştir.

Anahtar kelimeler: Cushing Sendromu, Cushing Hastalığı, Dekzametason supresyon testi, Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme, İdrar serbest kortisol, CRH testi, Ektopik ACTH sendromu, Sessiz kortikotrop adenomlar, Carney kompleksi, Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD), ACTH bağımlı olmayan makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH), Adrenokortikal karsinom, Adrenal insidentaloma, Subklinik Cushing Sendromu, Mitotan, Metirapon, Pasireotid

Nedeni ne olursa olsun, kronik glukokortikoid fazlalığı, farklı belirti ve bulgularla seyreden Cushing sendromuna yol açar. Cushing sendromunun insidansı ile ilgili epidemiyolojik veriler oldukça kısıtlıdır. Yıllık insidans milyonda 2-3 yeni olgu olarak bildirilmektedir¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Cushing sendromunun prevalansında artış gözlenmektedir. Kontrolsüz diabetes mellitus veya osteoporozu olan hastalarda prevalans %5'lere kadar yükselmektedir²⁻⁴. Cushing hastalığı kadınlarda erkeklere göre 3-10 kat daha fazla tanımlanmaktadır⁵.

Cushing sendromlu hastalarda 1950'li yıllarda, 5 yıllık yaşam süresi ancak %50 dolaylarında idi⁶. Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar ve enfeksiyon, mortaliteye neden olan en önemli komplikasyonlardı. Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri ile Cushing sendromlu hastalardaki mortalite ve morbidite oranları belirgin şekilde azalmıştır⁷. Tedaviye rağmen hiperkortisolizmi devam eden hastalarda ise standart mortalite oranları genel populasyon ile karşılaştırıldığında 2.5-5.0 kat yüksek bulunmaktadır⁸⁻⁹.

19.1. CUSHING SENDROMUNUN NEDENLERİ

Cushing sendromu sıklıkla antiinflamatuvar ve immünsüpresif amaçlarla glukokortikoidlerin kullanılması sonucunda (ekzojen Cushing sendromu) gelişmektedir. Endojen

Cushing sendromu ise ACTH'ya bağımlı ve ACTH'dan bağımsız olarak iki grup olarak tanımlanır¹⁰ (Tablo 19.1). Cushing sendromunun %80-85'i ACTH'ya bağımlı, %15-20'si ise ACTH'dan bağımsız olarak oluşur. ACTH'ya bağımlı Cushing Sendromu'nun yaklaşık %80'inde endojen hiperkortisolizmin nedeni hipofiz adenomu'dur ve bu klinik tablo "Cushing hastalığı" olarak tanımlanır. İlk olarak Harvey Cushing 1932 yılında bazofilik hipofiz adenomunun

Tablo 19.1. Cushing sendromunun nedenleri

Tanı	Hasta (%)
ACTH bağımlı	
Cushing hastalığı	65
Ektopik ACTH	7
Ektopik CRH	<1
ACTH bağımsız	
Adrenal adenom	18
Adrenal karsinom	6
PPNAD	1
AIMAH	3

J Clin Endocrinol Metab 94:3121–3131, 2009'dan adapte edilmiştir¹⁰.

Cushing hastalığının nedeni olduğunu tanımlamıştır. ACTH salgılayan adenomlar hipofiz tümörlerinin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. ACTH'ya bağımlı olan Cushing sendromunun %20'sinden ise ektoptik ACTH sekresyonuna neden olan hipofiz dışı tümörler sorumludur. Ektoptik ACTH sekresyonuna genellikle bronş karsinoidleri ve küçük hücreli akciğer tümörleri neden olur. Feokromositoma, pankreatik endokrin tümörler veya barsak karsinoidleri gibi farklı organlardaki endokrin tümörlerde ektoptik ACTH sekresyonuna yol açar¹¹⁻¹³ (Tablo 19.2).

ACTH bağımlı Cushing sendromunun nadir nedenleri arasında ektoptik kortikotrop adenomlar, nörohipofiz adenomları ve çift adenomlar (double adenomlar) yer alır. Ektoptik kortikotrop adenomlar, genellikle sfenoid sinus ve suprasellar bölgede bulunurlar. Cushing hastalığı ile birlikte empty sella bulunduğu zaman hipofiz dışında ACTH salgılayan parasellar tümör varlığı düşünülmelidir. Kortikotrop adenomlar nadiren adenohipofiz yerine nörohipofiz'de bulunabilir. Çift adenomlar, hipofiz'de morfolojik ve immunohistokimyasal olarak iki farklı adenomun bulunmasıdır. Genellikle küçük olan çift adenomların klinikleri belirgin olmayabilir ve operasyon öncesinde nadiren tanımlanabilirler. ACTH ve PRL salgılayan çift adenomlar rapor edilmiştir. Gangliositoma'lar ganglionik hücreler ve adenohipofiz komponentlerini birlikte içeren nadir görülen tümörlerdir. Gangliositomalar'da genellikle GH salgılanması gösterilmiştir, ACTH salgılayan gangliositomalar ise oldukça nadirdir¹⁴. CRH-bağımlı Cushing sendromu ise çok nadir görülür.

ACTH'dan bağımsız Cushing sendromuna unilaterale benign ve malign adrenokortikal tümörler yol açar. Daha nadir olarak makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH), primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) veya McCune Albright sendromu, ACTH'dan bağımsız Cushing sendromuna neden olur¹⁵. ACTH bağımsız Cushing sendromunun nadir görülen nedenlerinden biri ektoptik adrenal adenomlardır. Ektoptik adrenal adenomlar, ektoptik adrenal dokunun tümoral değişimi sonrasında gelişirler.

Tablo 19.2. Ektoptik ACTH nedenleri

Lokalizasyon	Sıklık (%)
Bronşial karsinoid	25-40
Pankreatik karsinoid	1-16
Küçük hücreli AC kanseri	3-16
Timik karsinoid	5-16
Bilinmeyen/okkült	7-19
Diğerleri	24-36

J Clin Endocrinol Metab 94:3121-3131, 2009'dan adapte edilmiştir¹⁰.

Adrenal bez dışında genellikle retroperiton, inguinal bölge, böbrek, over ve testis çevresinde görülürler.

Cushing sendromu düşünülen hastalarda öncelikle ekzojen Cushing sendromunun değerlendirilmesi gerekir. Yüksek doz oral glukokortikoid alan hastalarda Cushing sendromunun klinik bulguları tespit edilir. Suprafizyolojik dozlarda oral glukokortikoid kullanan hastalardaki, klinik bulgular çok belirgin olmayabilir. İntraartiküler, inhaler, nazal, topikal veya topikal oküler glukokortikoid kullanımı da ekzojen Cushing hastalığına neden olabilir. Megestrol asetat ve HIV hastalarında ritonavir ile flutikasonun birlikte kullanımı Cushing kliniği oluşturur. Ekzojen Cushing sendromlu hastalarda steroid tedavisinin aniden kesilmesi sırasında adrenal yetmezlik riski olduğu unutulmamalıdır.

19.2. KLİNİK BULGULAR

Cushing hastalığının klasik kardiyovasküler, metabolik, dermatolojik ve psikiyatrik bulguları klinik olarak kolaylıkla tanımlanabilirken, bazı hastalardaki hafif hiperkortisolizm bulguları veya siklik hiperkortisolizm yanıtıcı olabilir. Cushing sendromunun klinik bulguları hiperkortisolizmin süresi, şiddeti ve glukokortikoid reseptör hassasiyetine bağlı olarak oldukça değişken seyredebilir¹⁶. Bu nedenle pek çok Cushing hastasının kardiyoloji, romatoloji ve psikiyatri gibi farklı disiplinlerde, yanlış tanı alarak, uzun yıllar tedavi edildiği bilinmektedir¹⁷.

Cushing sendromu'nun en önemli ve ilk klinik bulgularından biri abdominal obezitedir (Tablo 19.3). Hastalarda aşırı visseral yağ depolanması oluşur. Yanaklarda yağ depolanması ve kızarma oluşması aydede yüz olarak tanımlanır. Tipik bulgulardan biri de ensede yağ depolanması "buffalo hump" dir. Hastanın yüzünde ve vücudunda oluşan değişiklikler, eski resimler ile kıyaslanarak, daha kolay anlaşılabilir.

Cushing hastalarında oluşan kas atrofisi ekstremitelerde incelmeye neden olur. Karında, aksilla, uyluk ve kalça cildinde pembe-mor renkli çatlaklar meydana gelir. Ciltte inceme ve kolay morarma oluşur. Cushing sendromundaki klinik bulguların en özgül olanları, mor renkli strialar, kolay morarma, yüzdeki plethora ve proksimal miyopati olarak kabul edilir. Cushing sendrom'lu hastaların %75'inde metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemi birlikte görülmektedir. Kadınlarda adet düzensizliği ve hirsutisim, erkeklerde ise libido azalması ve erektil disfonksiyon sıklıkla bulunur. Cushing sendromlu hastaların %50'sinde osteoporoz gelişir. Hastalarda uyku bozuklukları, emosyonel labilite, depresyon ve bilişsel bozukluklar gibi nöropsikiyatrik değişikliklere sık rastlanır.

Kötü kontrollü diyabetik hastaların %2-5'inde Cushing sendromu veya hafif hiperkortisolizm gösterilmiştir.

Tablo 19.3. Cushing sendromu semptom ve bulguları

Bulgu ve semptomlar	Görülme sıklığı (%)
Libido azalma (erkek / kadın)	100
Obezite ve kilo alımı	97
Plethora	94
Yuvarlak yüz	88
Menstrual değişiklikler	84
Hırşutisim	81
Hipertansiyon	74
Ekimoz	62
Letarji / depresyon	62
Mor stria (>1cm)	56
Güçsüzlük (proksimal)	56
EKG değişiklikleri veya ateroskleroz	55
Buffalo hump	54
Ödem	50
Anormal glukoz toleransı	50
Osteopeni veya kırık	50
Baş ağrısı	47
Sırt ağrısı	43
Rekürrent enfeksiyonlar	25
Abdominal ağrı	21
Akne	21
Saçlarda dökülme	13

Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:53-7, 2006'dan adapte edilmiştir¹⁷.

Diyabet, hipertansiyon veya polikistik over sendromu nedeni ile endokrin kliniklerine gönderilen obez bireylerde ise Cushing sendromu insidansı %5.8 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon nedeni ile araştırılan hastalarında %0.5-1'inde Cushing sendromu saptanmıştır. Osteoporoz ve vertebra kırığı olan yaşlı hastaların ise %10.8'inde Cushing sendromu bulunmuştur⁹.

Erken gelişen hipertansiyon ve osteoporozu olan hastaların, adrenal insidentaloması olan hastaların ve kilo almasına rağmen boyu uzamayan çocukların Cushing sendromu açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir⁹. Ayrıca pituitar insidentalomalı hastalar, genç metabolik sendromlu hastalar, polikistik over sendromlu obez bireyler ve hipogonadotropik hipogonadismi olan erkeklerde de Cushing sendromu varlığının unutulmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

19.3. TANI

Endokrinologlar, kullanılan testler karışık, şaşırtıcı ve pahalı olduğu için, Cushing sendromunun ayırıcı tanısında pek çok sorunla karşılaşılırlar. Uygulanan testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu tam değildir. Örneğin, sabah ölçülen serum kortisol değeri Cushing sendromlu hastaların yarısında normal sınırlar içinde bulunabilir.

Cushing sendromunun tanısı iki basamakta yapılır (Şekil 19.1). İlk olarak hiperkortisolizmin tanımlanması, ikinci basamakta ise etiyolojinin aydınlatılması amacıyla ayırıcı tanı yapılması gerekir. Biyokimyasal olarak hiperkortisolizm gösterilmeden önce ayırıcı tanı için tetkik yaptırılmamalıdır. Bu basamakların doğru bir şekilde uygulanmaması sonucunda hastaya yanlış tanı ve tedavi uygulanması kaçınılmaz olacaktır. Depresyon, alkolizm, anoreksia nervosa, generalize glukokortikoid rezistansı ve gebelik gibi durumların (pseudo Cushing) hiperkortisolizme neden olduğu unutulmamalıdır.

Cushing sendromu ayırıcı tanısında eksojen ve iyatrojenik hiperkortisolizmde unutulmaması gerekir. Ekzojen hiperkortisolizm'de Cushing bulgularının şiddeti, kullanılan glukokortikoidin gücüne, dozuna, kullanım şekline ve süresine bağlı olarak değişir. Ayırıcı tanı öncesinde hastalardan geçmişte veya halen oral, rektal, inhaler, topikal ve enjeksiyon şeklinde glukokortikoid kullanım öyküsü alınmalıdır⁹. Küçük hücreli akciğer kanserlerinin neden olduğu ektojik ACTH sendromunda, kas güçsüzlüğü ile seyreden hızlı klinik seyre rağmen klasik Cushing fenotipi görülmez. Karsinoid tümörler ise klinik fenotip ve laboratuvar bulguları nedeni ile Cushing hastalığından ayırt edilemeyebilir.

19.3.1. Hiperkortisolizmin Biyokimyasal Tanısı

Cushing sendromu'nun tarama ve tanısında; 24 saatlik idrar serbest kortisolü, düşük doz deksametason supresyon testi, gece yarısı serum kortisol veya gece tükürük kortisolü ölçümü yapılır. Fakat bu testlerin farklı duyarlılık ve özgüllüğü vardır. Tanıda tam doğruluğu sağlamak için bu testlerin hepsinin kullanılması gerekir. Yalancı pozitif sonuçlardan kaçınmak için enfeksiyon ve kalp yetmezliği gibi akut hastalıklar döneminde testler yapılmamalıdır^{18,19}. Test sonuçları normal çıkan, fakat Cushing sendromu ile ilgili belirti ve bulguları ilerleyen hastalarda, altı ay içinde testlerin tekrarlanması önerilmektedir⁹.

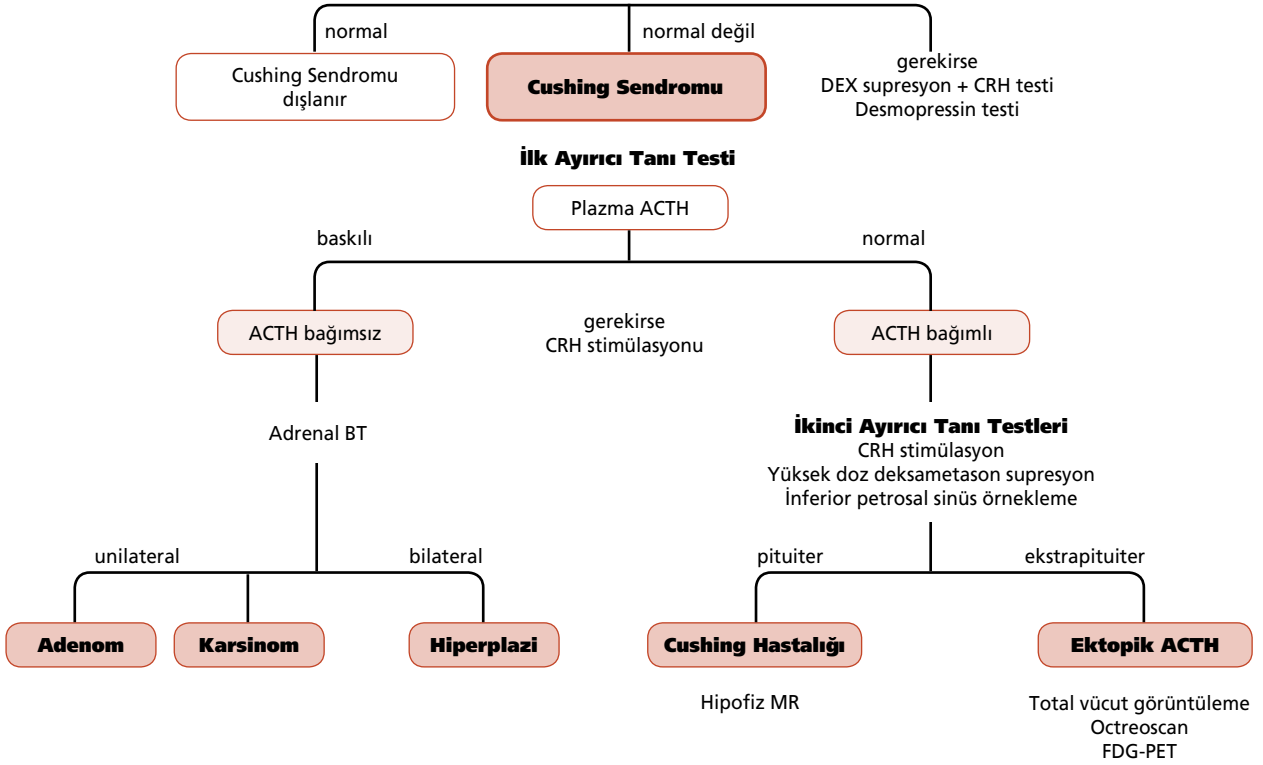
İdrar serbest kortisol

Yirmidört saatlik idrarda serbest kortisol ölçümü, dolaşımdaki biyolojik olarak aktif olan serbest kortisolün tespitini sağlar. Hiperkortisolizm için altın standart test olarak kabul edilir²⁰. Normal değerler dört katı kadar yüksek değerler, Cushing sendromu için tanısız açıdan anlamlıdır.

Cushing Sendromu Klinik Şüphesi

İlk Basamak Testleri

İdrar serbest kortisol, gece yarısı kortisolü, düşük doz deksametason supresyon testi



Şekil 19.1. Cushing sendromu etiyolojik değerlendirme akış şeması (Horm Res 71 Suppl 1:123-7, 2009'dan adapte edilmiştir⁷⁷.)

İdrar serbest kortisol ölçümünün en az iki kez tekrarlanması gereklidir. İdrarda serbest kortisol ölçümünün, Cushing sendromundan obeziteyi ayırt etmede duyarlılığı %95-100 ve özgüllüğü %98 olarak bildirilmektedir. Buna karşın Cushing sendrom'lu hastaların %11'inde dört kez bakılan 24 saatlik idrar serbest kortisolün en az biri normal olarak tespit edilmiştir²¹. İdrar serbest kortisol ölçümünde duyarlılık yüksek, fakat özgüllük düşüktür. Bu nedenle birkaç kez bakılan idrar serbest kortisol normal olarak bulunur ise Cushing sendromu olasılığının düşük olduğu söylenebilir.

İdrar serbest kortisol düzeyleri, böbrek yetmezliğinde (GFR<60 ml/dk) ve eksik idrar toplanması durumunda yalancı olarak düşük bulunur. Buna karşın günde beş litre'den fazla sıvı alımı idrar kortisolünün yüksek ölçülmesine neden olur. Depresyon, anksiyete, alkolizim, polikistik over sendromu, obezite ve gebelikte yalancı yüksek değerler elde edilebilir. İdrarda serbest kortisol ölçümü için kullanılan pekçok antikor-bazlı immuno-assaylar, kortisol metabolitleri ile çapraz reaksiyon verdikleri için yanlış yüksek kortisol değerleri tespit edilir. Son yıllarda klinik pratikte HPLC ve tandem mass spektrometri kullanılması ile bu sorun ortadan kaldırılmıştır. Diğer bir sorun ise digoksin, fenofibrat ve karbamazepin kullanan hastalarda serbest

kortisol ölçümünün HPLC ile yapılması durumunda ortaya çıkmakta ve yalancı yüksek değerler elde edilmektedir. HPLC veya tandem mass spektrometri kullanılarak yapılan değerlendirme de kortisol için normal limitler antikor bazlı assay'lerden daha düşüktür. HPLC ile ölçülen idrar kortisol değerleri RIA ile ölçülenlere göre %40 daha düşüktür⁹.

Düşük doz deksametason supresyon testi

Düşük doz deksametason supresyon testi iki şekilde yapılabilir^{21,22}. Overnight supresyon testinde, gece saat 23.00 de 1 mg deksametason oral olarak verilir ve ertesi gün sabah saat 8.00-9.00'da serum kortisol ölçümü yapılır. Kırksekiz saatlik test'te ise deksametason iki gün süre ile her 6 saatte (saat 9.00 - 15.00 - 21.00 - 03.00), 0.5 mg oral olarak verilir ve testin sonunda sabah saat 9.00'da serum kortisol ölçümü için kan örneği alınır. Cushing sendromu'nu dışlamak için kortisol konsantrasyonu 1.8 µg/dL (50 nmol/L) veya daha düşük olmalıdır¹⁹. Uygulanması daha kolay olduğu için, 1 mg deksametason supresyon testi, tarama amaçlı daha yaygın kullanılmaktadır. Kırksekiz saatlik test; tarama testi olarak kullanılsa da genelde doğrulayıcı test olarak uygulanmaktadır. Gece yarısı 1 mg deksametason supresyon testinin özgüllüğü %87.5, 48 saatlik testin

özgüllüğü ise %97-100 olarak bildirilmektedir. Her iki testin sonucunu değerlendirirken, malabsorpsiyon gibi deksametasonun absorpsiyonunu engelleyen durumlara veya deksametasonun hepatik klirensini artıran (CYP3A4 hepatik deksametason metabolizması) ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin ve aminoglutetimid hepatik klirensi artırır. Buna karşın karaciğer ve böbrek yetmezliğinde deksametasonun klirensi azalır. Estrojen kullanan veya gebe olan hastalarda kortisol binding globülin düzeyleri yükselir, kullanılan kortisol assey'leri ile total kortisol ölçümü yapıldığından, deksametason supresyon testinde yalancı-pozitif sonuç bulunur. Bu durumda estrojen kullanan hastalarda, oral estrojeni 4-6 hafta süre ile kesmek gerekir. Pseudo-Cushing hastalarında (psikiyatrik hastalıklar, obezite ve alkolizm) ve kronik hastalığı olan bireylerde kortisol düzeylerinde supresyon görülmeyebilir. Ayrıca deksametason supresyon testi ile, Cushing hastalığı olanların %8'inde kortisol düzeyleri 2 µg/dL'nin altına inebilmektedir²³ (Tablo 19.4).

Gece yarısı serum kortisol

ACTH ve kortisol, diüurnal ritimde pulsatil olarak salınır. ACTH ve kortisol sabah erken saatlerde en yüksek, öğleden sonra daha düşük ve gece en düşük düzeydedir. Diüurnal ritmin kaybolması Cushing sendromu'nun önemli özelliğidir. Obez bireylerde diüurnal ritm korunmuştur. Gece yarısı uykuda plazma kortisol konsantrasyonunun 1.8 µg/dL (50 nmol/L)'dan düşük olması Cushing sendromu'nu dışlar. Gece yarısı serum kortisol ölçümü için hastanın, hastane stresinden uzaklaşabilmesi için en az 48 saat süre ile hastanede yatırılarak gözlenmiş olması gerekir. Stres, ciddi enfeksiyonlar ve kalp yetmezliğinde yalancı-pozitif sonuçlar elde edilebilir. Pseudo-Cushing'den Cushing sendromunu ayırt etmede bu testin özgüllüğü kortisol <1.8 µg/dL (50 nmol/L) ile %20-26 ve kortisol <7.5 µg/dL (207 nmol/L) ile %88-100 olarak bulunmuştur^{24,25}. Gece yarısı uyanık olarak alınan serum kortisol değeri 8.3 µg/dL (229 nmol/L) olduğunda Cushing sendromunu göstermede duyarlılığı %91.8 ve özgüllüğü ise %96.4 dur^{26,27}.

Tablo 19.4. Cushing sendromunda 1 mg overnight deksametason supresyon testinin değerlendirilmesi

A) Yalancı pozitif sonuçlar (baskılanma yok)

Obezite
Stres
Alkolizm
Psikiyatrik hastalıklar (depresyon, mani, anoreksia nervosa)
Kortisol binding globülin yüksekliği (estrojen, gebelik, hipertiroidi)
Laboratuvar hataları, assay problemleri
Deksametason kullanım hatası, azalmış absorpsiyon, artmış metabolizma

B) Yalancı negatif sonuçlar (baskılanma var)

Kronik böbrek yetmezliği (Kreatinin klirens <1,5 mL/dak)
Deksametason metabolizmasında azalma (KC yetmezliği)

Arq Bras Endocrinol Metabol. 51 (8): 1207-16, 2007'den adapte edilmiştir²³.

Gece tükrük kortisolü

Tükrük kortisol ölçümü, dolaşımdaki serbest kortisolu belirler, toplanması kolaydır, tükrük salgılanma hızından etkilenmez ve oda sıcaklığında uzun süre stabil olarak kalabilir. Bu nedenle hastaneye yatırılmayan Cushing sendromlu hastaların değerlendirilmesinde önem taşır. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %95-98 arasında bildirilmektedir. Tükrük örnekleri oda sıcaklığında veya standart buzdolabında bekletilebilir. Tükrük kortisol ölçümünün potansiyel sakıncası, aynı örneğin farklı zamanda yapılacak ölçümler için saklanamaması, assay'e bağlı olarak normal referans değerlerinin değişmesi ve her laboratuvar için validasyona gerek duyulmasıdır. Gingivitis, sigara, tütün sakızları ve gece yarısı uyanmaya bağlı stres, yalancı yüksekliğe neden olabilir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus ve psikiyatrik hastalıklar tükrük kortisol değerlerini yükseltir. Gece tükrük kortisolünün >350 ng/dL (10 nmol/L) olması Cushing sendromu tanısını kuvvetle destekler.

Deksametason - Kortikotropin releasing hormon testi

Deksametason - kortikotropin releasing hormon testi, oral olarak deksametasonun 48 saat süreyle her 6 saate 0.5 mg olarak (ilk doz saat 1200'de başlayarak) verilmesi ve son deksametason dozundan iki saat sonra (saat 0800) 1 µg/kg CRH iv uygulanması ile yapılır. Cushing sendrom'lu hastalarda, CRH uygulanmasından 15. dakika sonraki plazma kortisol değeri 1.4 µg/dL (38 nmol/L) den yüksektir. Buna karşın pseudo-Cushing hastalarında ve normal bireylerde plazma kortisol düzeyleri suprese olarak kalır. Bu testin özgüllüğü %67-100 arasında bildirilmiştir^{28,29}.

19.3.2. Ayırıcı Tanı

Endojen hiperkortisolizmin gösterilmesinden sonra Cushing sendromu'nun ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı'da plazma ACTH düzeyi, CRH veya desmopressin uyarı testi, yüksek doz deksametason supresyon testi, bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme ve görüntüleme yöntemleri kullanılır²⁷.

Plazma ACTH ölçümü

Cushing sendromu'nun etiyolojisini belirlemek için ilk olarak plazma ACTH'nın en az iki kez ölçülmesi önerilmektedir. ACTH için alınan kan örneğinin degradasyonu önlemek için hızlıca ayrılarak -20°C de saklanması gerekir. Tipik olarak adrenal adenomlu hastalarda ACTH 10 pg/mL'den (2.2 pmol/L) daha düşük bulunur. Adrenal adenomlu bazı hastalarda, ACTH değeri düşük-normal değerlerde de tespit edilir (15 pg/mL gibi). Plazma ACTH değerinin 5-15 pg/mL arasında olması durumunda adrenal patoloji veya Cushing hastalığı olasılığının dikkatli değerlendirilmesi gerekir^{30, 31}.

Son 20 yıl içinde yüksek sensitivitede ve spesifitede immunometrik ACTH assay'lerinin geliştirilmesi sonucunda radyoaktif ve kemiluminesan immunometrik assaylar ile plazmada çok düşük ACTH düzeyleri ölçülebilmektedir. Bu nedenle adrenal kökenli Cushing sendromlu hastalarda, ACTH düzeyleri ölçülebilir normal düzeylerde bulunabilir. ACTH düzeyleri Cushing hastalarında normal veya yüksek iken, ektojik ACTH sendromlu hastalarda yüksektir. Bu iki gurubun ayrılmasında ACTH'nın absolu değerleri kullanılmamalıdır. Unutulmamalıdır ki ektojik ACTH sendromu olan hastaların %32'sinde ACTH değerleri normal olabilir¹².

Yüksek doz deksametason supresyon testi

Cushing hastalığına neden olan kortikotrop adenomlar genellikle glukokortikoidlere negatif-feedback cevabı korurken, ektojik olarak ACTH salgılayan tümörlerde bu özellik yoktur. Yüksek doz deksametason supresyon testi standart olarak 48 saat boyunca her altı saatte bir 2 mg deksametasonun oral olarak verilmesini takiben serum kortisol veya idrar serbest kortisol düzeylerinin ölçülmesi ile yapılır. Bu testin duyarlılığı %60-100, özgüllüğü ise %65-100 arasında bildirilmiştir. Diğer bir yöntem ise, saat 2300'de 8 mg deksametasonun oral verilmesini takiben ertesi gün sabah saat 0800'de serum kortisol düzeylerinin değerlendirilmesine dayanır. Bu yöntem ile duyarlılık %60-100, özgüllük %59-92 arasında değişmektedir. Cushing hastalığında bazal değerlere göre, deksametason sonrası kortisol değerleri %50'den fazla baskılanır^{30, 31}.

CRH uyarı testi

CRH, kortikotrop tümör hücrelerini uyarak ACTH salınımını artırır ve devamında serum kortisol düzeyi yükselir. Kortikotrop hücrelerde CRH-1 reseptörleri eksprese edilmesine rağmen, ektojik tümörlerde ekspresyon nadirdir. Rekombinant CRH 1 µg/kg (veya 100 µg) intravenöz bolus olarak uygulanır. CRH testinde ACTH ölçümü -5., 0., 5., 15., ve 30. dakikalarda, kortisol ise -5., 0., 30., ve 45. dakikalarda alınan örneklerde yapılır. Cushing hastalığı tanısı için, ACTH'da %35 ve kortisol'de %20 artış olması beklenir. Kortisol cevabı gözönüne alındığında, Cushing hastalığı için duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %88 olarak bildirilmektedir. ACTH cevabında ise testin duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %100'dür³². CRH ve yüksek doz deksametason supresyon testi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, testlerin tek başına değerlendirilmelerine göre tanıdaki güçleri artar. Hipofizer makroadenoma bağlı Cushing hastalığında CRH testi ve yüksek doz deksametason supresyon testine cevapta uyumsuzluk olabilir³³.

Desmopressin testi

Desmopressin, Cushing hastalığında V2 ve V3 vasopressin reseptörlerini uyarak ACTH ve kortisol salgılanmasını artırır. CRH testine alternatif olarak desmopressin uyarı

testi kullanılabilir ancak testin duyarlılığı ve özgüllüğü CRH testine oranla düşüktür. Ektojik ACTH salgılayan tümörlerin pek çoğu V3 reseptörü de eksprese ettiklerinden ACTH'ya bağımlı Cushing sendromunun ayırıcı tanısında desmopressin testi çok anlamlı olmayabilir³⁴.

Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme

ACTH'ya bağımlı Cushing sendromunda hipofizer kökenli lezyonlardan, ektojik kökenlilerin ayırıcı tanısının yapılmasında inferior petrosal sinüsler ve periferden alınan kan örneklerinde ACTH ölçümünün yapılması gerekir. Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme, uygulama açısından invaziv ve tecrübe gerektiren bir yöntemdir³¹. Her iki inferior petrosal sinüse kateterin yerleştirildiğini göstermek için ve hastalardaki venöz drenaj farklılığı yönünden, venografi ile kontrolü gerekir. İşlem sırasında CRH uygulanması ile testin duyarlılığı artırılır. CRH uygulanmasından önce -1 ve 0. dakikalarda ve CRH uygulanmasından sonraki 3., 5. ve 10. dakikalarda santralden ve periferden ACTH ölçümü için kan örnekleri alınır. Cushing hastalığını göstermek için bazal santral/perifer ACTH oranı 2:1'den büyük, CRH uygulanmasından sonra ise 3:1'den büyük olmalıdır³⁵. Direkt olarak kavernoöz sinüslerden örnek alınması testin duyarlılığını artırmaz. Ektojik ACTH sendromu olan hastalarda CRH öncesinde ve sonrasında santral/perifer oranı 2'den düşük bulunur. Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme duyarlılığı ve özgüllüğü %94 olarak bildirilmektedir^{36,37}.

Hipofiz glandındaki mikroadenomun lokalizasyonun belirlenmesi açısından da inferior petrosal sinüs örnekleme yarar olabilir. Sinüsler arası oranın 1.4'den fazla olması durumunda mikroadenomun o tarafta olduğu söylenebilir³⁸. Pek çok çalışmada inferior petrosal sinüs örnekleme düşük duyarlılık (%88-100) ve yüksek özgüllükte (%67-100) olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde hipofiz glandı içerisindeki adenomun lokalizasyonu göstermesi açısından testin duyarlılığının %70 dolaylarında olduğu bilinmektedir³⁹. Asimetrik hipofiz venöz drenajı nedeni ile hastaların %40'ında lokalizasyon yanlış yapılabilir⁴⁰.

Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme Cushing hastalığından, pseudo-Cushing durumları ve normal bireyleri ayırmada anlamlı değildir, testin yapılmasından önce hiperkortisolizm varlığının gösterilmiş olması gerekir. Siklik ektojik ACTH sekresyonunun inaktif dönemi, ektojik CRH sekresyonu veya ketokonazol kullanılması yalancı pozitif sonuçlara neden olur. Yalancı negatif sonuçlar ise teknik problemler, petrosal sinüs hipoplazisi veya anormal venöz drenaj varlığında elde edilebilir (Tablo 19.5).

İnferior petrosal sinüs örnekleme sırasında nadirde olsa vasküler ve nörolojik komplikasyonlar veya tromboembolik olaylar gelişebilir. Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme en sık görülen komplikasyonu (%3-4) inguinal bölgede oluşan hematomdur. Nadiren katerere

Tablo 19.5. Bilateral inferior petrosal sinus örnekleme yorumu

A) Kortikotrop adenom yok iken Cushing hastalığını gösteren sonuçlar (yalnca pozitif sonuçlar)

Siklik Cushing sendromu
Psödo-Cushing sendromu
Ektopik CRH salgılayan adenom
Adrenal Cushing sendromu (hafif hiperkortisolemi varlığında)
Bilateral adrenalectomi
Faktitious hiperkortisolemlili normal kişiler
Kortisol yapımını bloke eden ilaçların kullanımı (ketakonazol, metirapon, mitotan, aminoglutetimid)

B) Kortikotrop adenom varlığında hipofiz kökenli olmayan Cushing'i gösteren sonuçlar (yalnca negatif sonuçlar)

Aberan pituiter venöz drenaj
Bilateral inferior petrosal sinus örnekleme tekniğe uygun yapılmaması (inferior petrosal sinuslara kateterin yerleştirilmemesi)

Arq Bras Endocrinol Metabol. 51 (8): 1329-38, 2007'den adapte edilmiştir⁴¹.

bağlı enfeksiyon görülebilir. Kateterin yerleştirilmesine bağlı başağrısı, kulak ağrısı veya işitme kaybı oluşabilir. Çok nadir olarak kavernoöz sinüs trombozu, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, kafa sinir paralizisi, venöz subaraknoid hemoraji ve obstruktif hidrosefali gelişebilir⁴¹.

19.3.4. Görüntüleme

Hipofiz

Cushing hastalığında pituiter değerlendirme magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılır. Standart olarak 2-3 mm kalınlığında T1 ağırlıklı kesitler ile pituiter fossa'nın koronal ve sagittal görüntüleri alınır. İntravenöz olarak, kontrast madde gadolinium verilmesi sonrasında görüntüleme tekrarlanır. Dinamik MR'da ise kontrast madde enjeksiyonunu sırasında ilk 1-2 dakika sırasında görüntüleme alınmaktadır. Cushing hastalığına neden olan kortikotrop adenomların %40'ı 1.5 tesla MR ile görüntülenemezler^{37,42}. Bunun nedeni kortikotrop adenomların ortalama çapının 5.6 mm veya daha küçük olmasıdır. Makroadenomu olan çok daha az sayıdaki Cushing hastasında ekstrasellar yayılım, kiazmatik kompresyon ve kavernoöz sinüs tutulumu gösterilebilir. Nadirde görüls ektopik kortikotrop adenomlar MR görüntülemeye yalancı negatif sonuç alınmasına neden olurlar.

Hipofiz MR değerlendirilmesi yapılırken, normal toplumda %10 oranında görülen hipofizer insidentalomalarını unutmamak gerekir. Bu nedenle hastaların hormonal ve görüntüleme sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi gerekir⁴³. Bu durum hipofizer ve hipofizer kökenli olmayan ACTH salgılanmasının ayırıcı tanısını zorlaştırır.

Adrenal

Adrenal anatomi hakkında bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme ile bilgi edinilir. Cushing sendromlu hastalarda adrenal değerlendirmeyi yaparken

adrenal insidentaloma'nın genel popülasyonda %5 oranında görüldüğü unutulmamalıdır. Bu nedenle her anormal BT veya MR bulgusu primer adrenal hastalığı göstermeyebilir³⁷.

ACTH bağımlı Cushing sendromunda, hiperplazinin mutlaka simetrik olması gerekmez. Bu durum tek taraflı primer adrenal adenom ile karışıklığa neden olabilir⁴⁴. Buna karşın histopatolojik olarak hiperplazi tespit edilen olguların %30'unda da BT'de adrenal glandlar normal görünümde bulunabilir. BT ile adrenal gland'da difüz veya nodüler (mikronodüler veya makronodüler) hiperplazi tespit edilebilir. Difüz hiperplazi, nodüler hiperplaziden daha sık görülmektedir. Makronodüler hiperplazili olgularda, BT'de bir veya daha çok nodül ile birlikte adrenal glandlarda bilateral hiperplazi görülür. Nodüler hiperplazide dominant nodülün boyutu 4 cm'ye kadar ulaşabilir ve biyokimyasal sonuçlar ile tutarsız bile olsa yanlışlıkla adrenal kökenli Cushing hastalığı düşünülebilir.

Adrenal adenomlar genellikle 3 cm'den küçük, oval veya yuvarlak, homojen ve düzgün kenarlıdır. BT'de su dansitesinden daha düşük (<10 Hounsfield ünitesi) olarak tespit edilir. Adrenal karsinomlar, düzensiz, yoğun, heterojen ve diğer dokularda invazyon oluşturmuş şekilde görülürler, dansiteleri 10 Hounsfield ünitesinden daha fazladır. Kalsifikasyon ve nekroz içerirler. Karsinomların çoğu tanı sırasında 6 cm'den büyüktür⁴⁵.

Ektopik ACTH sendromunda görüntüleme

Klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler sonucunda ACTH salgılanmasının hipofiz dışı nedenlerle olduğu tespit edilirse ektopik ACTH sendromunun lokalizasyonu için toraks ve abdomen BT veya MR görüntüleme yapılması gerekir. Bronşial karsinoidleri veya küçük hücreli akciğer kanseri ektopik ACTH sendromunun sık görülen nedenlerindedir. Yüksek rezolusyonlu BT ile bir cm'den küçük olan bronşial karsinoidlerini gösterilebilir. ACTH salgılayan timik karsinodlar genellikle iki cm'den daha büyüktür ve BT ile kolaylıkla görüntülenebilir. Ektopik ACTH sendromuna neden olabilecek, pankreatik adacık tümörleri, intestinal karsinoidler ve feokromositoma'yı göstermek içinde abdominal BT yapılmalıdır³⁷.

Küçük nöroendokrin tümörler sıklıkla somatostatin reseptör eksprese ederler, bu nedenle BT veya MR'da görülmeyen okkult tümörleri göstermek için somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) yapılır⁴⁶⁻⁴⁷. Somatostatin reseptör sintigrafilerinin tanıdaki duyarlılıkları %33-80 arasında değişmektedir. Bir cm'den küçük lezyonları göstermedeki duyarlılıkları ise oldukça kısıtlıdır. Granülatöz lezyonlar, inflamasyon, folliküler tiroid adenomları, fibrosiz ve lenfoma, somatostatin reseptör sintigrafilerinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. SRS'leri yüksek maliyet ve sınırlı doğrulukları nedeni ile BT veya MR ile görüntülenemeyen tümörlerde kullanılmalıdır.

Düşük metabolik aktiviteleri olduğu için 18-fluorodeoxyglucose (FDG) ile PET görüntüleme'nin bu tümörlerin lokalizasyonu göstermede faydası yoktur. Fakat 11C-5-hydroxytryptophan ile yapılan PET görüntülemenin nöroendokrin tümörlerin lokalizasyonunu göstermede etkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir⁴⁸. Nöroendokrin tümör lokalizasyonunda 68Gaocetreotate ile yapılan PET görüntüleme ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Tüm bu yöntemlere rağmen %5-15 hastada ACTH salgılanmasının lokalizasyonu gösterilemeyebilir. Bu hastalarda testlerin zaman içinde tekrarlanması gerekir⁴⁹.

19.4. CUSHING SENDROMUNDAKİ KLİNİK TABLOLAR

Cushing sendromuna neden olan adrenal patolojilerin yaklaşık %10'unu bilateral adrenal hiperplazi oluşturur. İki heterojen hastalık, ACTH-bağımlı olmayan makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH) ve primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) bu grupta incelenir (Tablo 19.6).

19.4.1. ACTH bağımlı olmayan makronodüler adrenal hiperplazi

AIMAH heterojen bir klinik tablodur. AIMAH'li bazı hastalarda adrenal glandlar bilateral olarak büyüktür ve beş cm'ye kadar ulaşan çok sayıda nodül bulunur. Bazı hastalarda ise adrenal glandlar makroskopik nodül olmaksızın difüz olarak büyümüştür. Bazen de tek taraflı adrenal adenoma benzeyen şekilde, makronodüllerin oluşturduğu asimetrik büyüme görülebilir. AIMAH'lı hastalar genellikle 60 yaşın üzerindedir. Bu hastalarda hiperkortisolizm, adrenal kortekste sapkın (aberrant)

Tablo 19.6. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) ile ACTH-bağımsız makronodüler adrenal hiperplazinin bulguları (AIMAH)

PPNAD	AIMAH
Genellikle 18 yaş dolaylarında ve kadınlarda daha çok görülüyor	Genellikle 50 yaş dolaylarında ve erkeklerde daha çok görülüyor
Plazma kortisol yüksek, diurnal ritm yok	Plazma kortisol yüksek, diurnal ritm yok
Düşük ve yüksek doz deksametazon ile baskılanma yok	Düşük ve yüksek doz deksametazon ile baskılanma yok ACTH uyarısına değişken cevap
Normal hipofiz görüntüleme	Normal hipofiz görüntüleme
Normal veya hafif nodüler adrenal hiperplazi (unilateral veya bilateral)	Adrenal nodüller (0,5–5,3 cm)
%50 olgu ailesel ve Carney kompleksi ile birlikte	

Arq Bras Endocrinol Metabol 51 (8): 1319–28, 2007'den adapte edilmiştir²⁵.

olarak eksprese edilen G-protein-coupled reseptörler yoluyla meydana gelir⁵⁰. Bunlar, gastrik inhibitör polipeptid, katekolamin, LH/koryonik gonadotropin, vasopressin veya serotonin için ektopik membran reseptörleri içerirler. Bu hastalarda subklinik Cushing tablosuda gelişebilir.

19.4.2. Primer Pigmente Nodüler Adrenokortikal Hastalık

Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD), küçük veya normal adrenal glandlarda çok sayıda küçük kortikal pigmente nodüllerin bulunduğu, ACTH bağımsız Cushing sendromu formudur. PPNAD yaklaşık %90 olguda Carney kompleksi ile birlikte görülür. İzole olarak görülen PPNAD formlarında vardır. Küçük veya normal boyuttaki adrenal bezlerde, atrofik korteksin çevrelediği genellikle 6 mm'den küçük çok sayıda siyah ve kahverengi nodüller bulunur. PPNAD için bu atrofi patognomiktir ve nodüllerin otonom olduğunu gösterir. PPNAD genellikle 20-30 yaşlarında tanımlanır, fakat 2-3 yaşlarında tanı alan hastalarda vardır⁵¹.

Carney kompleks'te PPNAD yanısıra kardiyak miksoma, meme miksamatozisi, benekli cilt pigmentasyonu, hipofiz adenomları veya akromegali, sertoli hücre tümörleri, melatonik shwannoma, epitelooid mavi nevüs ve tiroid folliküler neoplasm görülür. Carney kompleksli genellikle aileseldir ve otosomal dominant geçiş gösterir. PPNAD gelişimini belirleyen farklı gen defektleri tespit edilmiştir, bu genler cAMP sinyal yolağında önemli rol oynamaktadır. Carney kompleksi hastaların yaklaşık %60'ında kromozom 17'nin uzun kolunda yer alan (17q22-23) PKA'nın regülatör subunitini kodlayan gende (PRKAR1A) inaktive eden germline mutasyon gösterilmiştir. PRKAR1A inaktivasyonu etkilenen dokularda aşırı PKA sinyalinin oluşumuna neden olur. İzole PPNAD'li hastalarda kromozom 2'nin uzun kolunda yer alan fosfodiesteraz 11A'da (PDE11A) inaktive eden mutasyonlar tanımlanmıştır. PDE11A, adrenal kortekste cAMP ve cGMP'nin hidrolizini katalize etmektedir⁵².

19.4.3. Sessiz kortikotrop adenomlar

Operasyon öncesinde klinik ve laboratuvar bulgular hiperkortisolemi ile uyumlu olmamasına rağmen, immunohistokimyasal değerlendirmede ACTH ile boyanan hipofiz adenomları "sessiz kortikotrop adenom" olarak isimlendirilirler. Sessiz kortikotrop adenomlar cerrahi olarak çıkartılan hipofiz adenomlarının %1.1-6'sini ve ACTH immunoreaktivitesi olan adenomların %17-22'sini oluştururlar⁵³. Sessiz kortikotrop adenomların farklı iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1 sessiz kortikotrop adenom, histolojik olarak klasik Cushing adenomundan ayırt edilemez. Yoğun granüllü, hemotoksilen eozin boyamada bazofilik ve PAS pozitifdir, tümör hücrelerinin büyük kısmı kuvvetli ACTH ekspresyonu gösterir. Tip 2 sessiz kortikotrop adenomlar ise, genellikle kromofobik veya zayıf bazofilik özellik taşırlar. Immunohistokimyasal olarak, belirsiz ve düzensiz şekilde ACTH boyanır.

Hastalarda başağrısı, görmede azalma, kafa sinir felçi, endokrin disfonksiyon (amenore, galaktore, empotans) ve hipopituitarizm bulguları görülebilir. Sessiz kortikotrop adenomlar kadınlarda daha çok görülmektedir. Olguların %87-100 kadarında suprasellar yayılım gösteren makroadenom bulunur. Adenomların %64'ünde hemoraji, nekroz ve kistik değişiklikler görülür. Pituitör apopleksi olguların %9-41.7 oranında rapor edilmiştir. Tedavide, cerrahi uygulanır⁵⁴. Potansiyel olarak agresif seyredebileceği ve lokal rekürrens oluşabileceği için olguların yakın izlenmeleri gerekir⁵⁵.

19.4.4. Adrenokortikal karsinom

Adrenokortikal karsinom insidansı yılda milyonda iki olgudur ve pek çok hasta evre 3 ve evre 4'te tanı alır. Adrenokortikal karsinomlu hastaların %30-40'ında Cushing sendromu gelişir. Klinik bulguların gelişimi Cushing sendromunun diğer nedenlerine oranla çok daha hızlıdır. Hipertansiyon ve kas erimesi daha sık görülür. Hastaların %30-40'ında virillizasyon gelişir⁵⁶. Evre 1 hastaların 5-yıllık yaşam süresi %80, evre 4'te ise %18 olarak bilinmektedir⁵⁷.

19.4.5. Ektopik ACTH sendromu

Ektopik ACTH sendromu, Cushing sendromlu olguların %12-17'sinden sorumludur. Bronş karsinoidleri (%25), küçük hücreli akciğer kanseri (%20), karsinoid tümörler [timus (%11), gastrointestinal]), adacık hücre tümörleri (%8), feokromositoma (%5), medüller tiroid kanseri (%6) ektopik ACTH sendromuna neden olurlar. Çok daha nadir olarak paraganglioma, nöroblastoma, prostat, meme, böbrek, over, melanom ve kolon kanserleride ektopik ACTH sendromuna yol açar.

19.4.6. Adrenal insidentaloma ve Subklinik Cushing Sendromu

Adrenal kitleler insidental olarak değişik serilerde %0.5-20 oranında tespit edilmektedir. Genel olarak adrenal insidentalomaların %15'i bilateraldir. Bilateral adrenal kitleler, metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral kortikal adenom, infiltratif hastalıklar ve ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziye (AIMAH) bağlı olarak gelişebilir⁵⁰. Opere edilen adrenal insidentalomalı olguların %12.3'ünün hormonal olarak aktif olduğu bilinmektedir⁵⁸.

Subklinik Cushing sendromu, tipik klinik bulgu ve semptomlar olmaksızın hiperkortisolizmi olan hastaları tanımlamak için kullanılır. Adrenal insidentalomalı olguların yaklaşık %5-20'sinde en sık görülen hormonal bozukluk subklinik Cushing sendromu'dur⁵⁹. Subklinik Cushing sendromu olan hastaların lomber kemik dansitelerinde azalma ve vertebral kırık riskinde artış tespit edilmiştir. Benzer şekilde kardiovasküler risk parametreleri de artmıştır⁶⁰.

Adrenal insidentalomalı tüm hastalar hiperkortisolizm yönünden incelenmelidir. İdrar 24 saatlik serbest

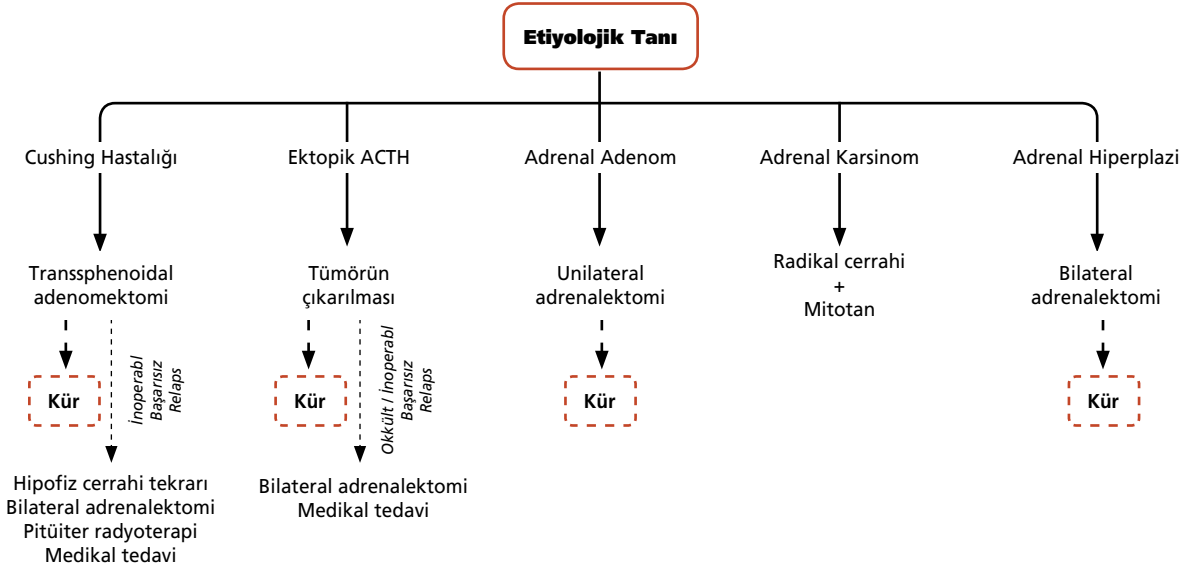
kortisol ölçümünün hafif hiperkortisolizmi tespit etmede hassasiyeti az olduğu için, subklinik Cushing sendromunun araştırılmasında gece kortisol ölçümü ve deksametason supresyon testi yapılmalıdır. Subklinik Cushing sendromunu değerlendirmek için, overnight 1 mg deksametason supresyon testi, kolay uygulanabilmesi ve sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile tercih edilmelidir. Deksametason sonrası kortisol değerinin 1.8 µg/dL'den (50 nmol/L) düşük olması subklinik Cushing sendromu tanısını dışlar. DHEAS ve ACTH'nın normalden düşük olması (<10 pg/mL), adrenal insidentalomalı bireylerde subklinik hiperkortisolizmi düşündürür^{9, 59, 61}.

Subklinik Cushing sendromlu hastaların tedavi yaklaşımları hakkında kanıta dayalı bir veri yoktur. Tedavi yaklaşımında adrenal insidentaloma, hormonal aktivitesi ve boyutu açısından farklı değerlendirilmelidir. İnsidentalomaların 4-6 cm boyutunda olanlarında cerrahi yaklaşım uygundur. Özellikle radyolojik olarak malign özellik taşımayan 4 cm'nin üzerinde insidentalomalar, 40 yaşından daha genç veya glukokortikoid aşırı sekresyon bulgularını gösteren hastalarda opere edilmelidir⁵⁸. Metabolik komorbiditeleri olan insidentalomalı hastaların adrenaletomi sonrasında komorbiditelerinde düzelmeye olmaktadır. Subklinik Cushing sendromlu hastalara unilateral adrenaletomi yapıldığı zaman operasyon sırasında glukokortikoid replasmanı yapılmalı ve doz azaltılarak 6-12 ay süresince replasman tedavisi uygulanmalıdır.

Adrenal insidentalomalar boyut değişikliği, görüntü özellikleri ve fonksiyon değişiklikleri açısından izleme alınmalıdır. İlk 2-3 yıllık dönemde, yıllık BT ile takipleri yapılmalıdır. Progresyon olmadığı zamanlarda daha sonraki takipler 2-3 yılda bir olacak şekilde planlanmalıdır. Overnight 1 mg. deksametason supresyon testleri, özellikle subnormal kortisol baskılanması olanlarda yıllık olarak tekrarlanmalıdır⁵⁹.

19.5. CUSHING SENDROMUNUN TEDAVİSİ

Cushing sendromu; miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli ve enfeksiyonun yanı sıra hipertansiyon ile diyabetin neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Bu nedenle, tedavinin amacı kortizol düzeylerini kontrol altına almak ve hastalığa eşlik eden komorbid durumları tedavi etmektir. Cushing sendromlu hastaların tedavisi etiyolojiye yönelik olarak planlanmalıdır^{62,63} (Şekil 19.2). Cushing hastalığı, öncelikle transsphenoidal yaklaşım ile yapılan hipofiz cerrahisi ile tedavi edilir. Transsphenoidal cerrahi sonrasında remisyon %60-80 arasında değişir, fakat cerrahiye takip eden 5 yıl içinde relaps oranı %10, 15 yıl içinde ise %20'lere kadar yükselebilir. Makroadenomlarda remisyon oranı %15 dolaylarındadır. Kortikotrop hücre hiperplazisine bağlı Cushing hastalığında operasyon sonrasında kür oranı daha düşüktür.



Şekil 19.2. Cushing sendromunda tedavi (Expert Opin Pharmacother 9(14):2423-33, 2008'den adapte edilmiştir⁶².)

Ameliyat sonrası serum kortisol düzeyi $<1.8 \mu\text{g/dL}$ ($<50 \text{ nmol/L}$) bulunduğunda, uzun süreli remisyonunun göstergesi olduğu düşünülür⁹. Tekrarlanan transsphenoidal cerrahi'de olguların %50-75'inde kür sağlanabilmekte, buna karşın hipopituitarizm riski artmaktadır.

Cushing hastalığında ilk hipofiz cerrahisi başarılı olmayan hastalarda, hipofiz reoperasyonu yapılamayacaksa total bilateral adrenalectomi ikinci bir tedavi seçeneği olabilir. Total bilateral adrenalectomi sonrasında klinik tablo hızlıca kontrol altına alınırken, hastanın ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisine ihtiyacı olacaktır. Cushing hastalarında total bilateral adrenalectomi sonrasında, Nelson sendromu gelişme riski yüksektir. Nelson sendromunda, lokal ağırsif hipofiz adenomundan salgılanan ACTH, ciltte hiperpigmentasyona neden olur. Kontrol altına alınması zor olan Nelson sendromlu hastalara hipofiz cerrahisi ve radyoterapi uygulanmasını gerekir.

Ektopik ACTH salgılanmasının neden olduğu Cushing sendromunda lezyonun cerrahi olarak çıkarılması ile hastaların yaklaşık %80'inde hiperkortisolizm açısından remisyon sağlanır. Yaşam süresi ise primer tümöre bağlı olarak çok değişkendir.

Adrenal adenomu olan Cushing sendromlu hastalarda, adrenal glandın cerrahi yöntemle tedavi edilmesi gerekir. Soliter adrenal adenomlu hastalarda ilk seçilecek tedavi unilateral laparoskopik adrenalectomi olmalıdır. Posterior retroperitonoskopik adrenalectomi etkili, iyi tolere edilebilen ve daha az invaziv olan bir yöntemdir. Adrenokortikal karsinomlu hastalarda, tümörün tam cerrahi rezeksiyonu için açık adrenalectomi uygulanmaktadır.

AIMAH'li hastalarda hiperkortisolisme neden olan aberan reseptörün tespitinden sonra reseptörü bloke edecek farmakolojik tedavi etkili olabilir. Pek çok AIMAH'lı hastada unilateral veya bilateral adrenalectomi uygulanması gerekebilir. İlk olarak unilateral adrenalectomi yapılması, kortisol düzeylerini normale inmediği takdirde diğer adrenal glandında opere edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. PPNAD'li hastalarda ise bilateral adrenalectomi kür amacıyla uygulanır.

19.6. RADYOTERAPİ

Hipofiz cerrahisi sonrasında kalıcı hiperkortisolemiye neden olan rezidü adenomlu hastalarda hipofiz glandına radyoterapi uygulanabilir. Günümüzde radyoterapi geçmiş yıllara oranla daha az uygulanmaktadır. Konvansiyonel fraksiyone radyoterapinin etkisinin görülmesi 10 yılı bulabilir. Remisyon oranı ise 10 yıllık sürede %46-83 arasında değişmektedir. Stereotaktik radyocerrahi'de ise beş yıllık izlem süresinde remisyon oranı %35-54 dolaylarında bildirilmektedir⁶⁴. Stereotaktik radyocerrahinin etkisi daha hızlı görülmekte fakat relaps %20'lere kadar çıkabilmektedir⁶⁵. Radyoterapi sonrasındaki en önemli komplikasyon beş yıl içinde %20-60 oranında gelişen hipopituitarisimdir. Radyoterapi alan hastalarda serebrovasküler mortalitenin dört kat arttığı bilinmektedir. Radyoterapiye bağlı olarak %1-2 oranında beyinde sekonder tümör gelişme riski vardır. Bu nedenlerle, tekrarlanan hipofiz cerrahisine rağmen kontrol altına alınamayan Cushing hastalarında, total bilateral adrenalectominin uygulanmadığı durumlarda ve özellikle agresif tümör varlığında ancak radyoterapi düşünülmelidir.

19.7. CUSHING SENDROMUNUN MEDİKAL TEDAVİSİNDE İLAÇLAR

Cerrahi yöntemler ve radyoterapi ile tedavi edilemeyen Cushing sendromlu hastalarda mortalitedeki artış gözönüne alındığında, yüksek kortisol yapımını ve klinik bulguları kontrol altına alacak medikal tedaviye gerek vardır⁶³. Cushing Sendromu tanısında kullanılan ilaçlar; adrenal inhibitörler, kortikotropin inhibitörleri, sapkın (aberrant) adrenal reseptörleri bloke eden ilaçlar ve aşırı kortisol etkisini önleyen ilaçlar olarak gruplandırılır.

19.8. ADRENAL İNHİBİTÖRLERİ

Ketokonazol: İmidazol derivesi olan ketokonazol mitokondrial sitokrom P-450 bağımlı enzimleri (17- α hidroksilaz, 11- β hidroksilaz ve kolesterol yan zincir yıkım enzimleri) inhibe eder. Ketokonazol, antifungal olarak kullanıldığı zaman 200-600 mg gibi düşük dozlarda bile gonadal ve adrenal steroidogenezisi baskılar. Cushing sendromunda uzun süreli ketokonazol tedavisi idrar serbest kortisol düzeylerini azaltır ve klinik bulguları kontrol altına alır. Ketokonazol tedavisi transphenoidal cerrahi öncesinde ciddi hiperkortisolizmi kontrol altına almak için kullanılabilir. Ektopik ACTH sendromunda veya metastatik adrenal kanserde ise 1200 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir⁶⁶. Ketokonazol tedavisi sırasında bulantı, kusma, karın ağrısı ve kaşıntı gibi yan etkiler oluşabilir. Jinekoma ve hipogonadizm görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve hepatotoksisite gelişebilir⁶³. Karaciğer toksisitesine bağlı olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde ketokonazolün kullanım onayı sadece ciddi mantar enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır. Ketokonazol, Avrupa Birliği'nde Cushing sendromu tedavisi için onaylanmıştır. ABD, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Cushing sendromu tedavisi için onaylanmamasına rağmen, ketokonazol, ruhsat dışı olarak en sık kullanılan steroidogenez inhibitörlerinden biridir.

Metirapon: 11 β hidroksilaz inhibitörü olan metirapon hiperkortisolizm tedavisinde kullanılır. Kronik olarak günlük 500-2000 mg metirapon kullanımı ile kortisol supresyonu sağlanır. Özellikle inoperabl ektopik ACTH sendromu ve metastatik adrenal karsinomdaki ciddi hiperkortisolizmi kontrol altına alır. Kullanımı sırasında bulantı, kusma ve başdönmesi gibi adrenal yetmezliği düşündüren yan etkiler oluşturur. Akne ve hirsutizm andojen sentezinin artışına bağlı olarak gelişir. 11 β hidroksilazın metirapon ile inhibe edilmesi sonrasında deoksikortikosteron düzeylerindeki artış özellikle ACTH'ya bağımlı Cushing hastalığı olan hastalarda hipertansiyon ve hipokalemiye neden olur. Bu etki ACTH bağımsız Cushing sendromu olan hastalarda görülmez^{63,66,67}.

Mitotan: Mitotan CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2 ve 5 α -reduktaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. Kortisol sentezini

Tablo 19.7. Cushing sendromunda kullanılan ilaçlar

Etki mekanizması	İlaçlar
Adrenal inhibitörler	Ketokonazol, flukonazol, aminoglutetimid, metirapon, mitotan, etomidat, trilostan
ACTH baskılayanlar	Siproheptadin, valproik asid, kabergolin, somatostatin analogları, PPAR γ agonistler, Vasopressin antagonistleri
Sapkın adrenal reseptör antagonistleri	β bloker, V1a reseptör antagonistleri, GnRH antagonistleri, somatostatin analogları
Kortisol etkilerini bloke edenler	Glukokortikoid reseptör antagonistleri, mifepriston

Expert Opin Emerg Drugs 14 (4): 661-71, 2009'dan adapte edilmiştir⁶⁶.

inhibe etmesine ek olarak zona retikularis ve zona fasikülata hücrelerinde nekroz oluşturur. Bu nedenle adrenal kortikal karsinomu olan hastalarda ve çok daha düşük dozlarda Cushing hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Mitotan'ın yan etkileri doza bağlıdır ve genellikle günde 6 gr üzerinde kullanılması durumunda tolere edilemez. Mitotan tedavisine kortisol cevabı idrar serbest kortisol ölçümü ile yapılır. Günde 2-4 gr gibi düşük dozlarda mitotan'ın zona glomerüloza üzerindeki adrenalitik etkisi daha azdır ve aldosteron yapımını daha az suprese eder. Yüksek dozlarda ise 9 α florokortisol tedavisi gerekebilir. Bulantı, kusma, uyku hali ve uyumsuzluk gibi yan etkiler görülebilir. Bu durumda tedavi birkaç gün kesilerek daha düşük dozda tekrar başlanabilir. Tedavi kesilmesini gerektiren hepatotoksisite gelişebilir. Makulopapüler döküntü ve ekfoliyatif dermatit gelişebilir^{63,66,67}.

Etomidat: Hipnotik anestetik ajan olan etomidat, P450c11 β inhibisyonu yaparak serum kortisol ve aldosteronu azaltır, ACTH, 11-deoksikortisol ve deoksikortikosteronu artırır. Etomidat'ın (3.0 mg/saat) devamlı infüzyonu serum kortisolu 24 saat içinde azaltır. Genel olarak etomidat ciddi hiperkortisolemide kısa süreli kullanılmalıdır⁶³.

19.9. KORTİKOTROPİN İNHİBİTÖRLERİ

Kabergolin: ACTH salgılayan hipofiz adenomları, dopamin D2 reseptörlerini eksprese eder, bu nedenle dopamin agonistlere yanıt verirler. Haftada 7 mg gibi yüksek dozlarda kullanılan kabergolin Cushing sendromu semptomlarını düzeltmekte ve ACTH düzeylerini suprese etmektedir. Yüksek dozda kullanılan kabergolinin hipotansiyon ve kalp kapak sorunları yapabileceği unutulmamalıdır. Kabergolin kullanımı ile anksiyete, depresyon ve psikoz gelişebilir. Merkezi ödül yollarındaki dopamin reseptörleri üzerinden kabergolinin dürtü kontrol bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Kabergolin Nelson sendromunun tedavisinde de kullanılmıştır^{63,68}.

Somatostatin analogları: Cushing hastalığına neden olan hipofiz adenomları somatostatin ve dopamin D2 reseptörleri eksprese ederler. Somatostatin reseptör agonisti pasireotid, somatostatin reseptörlerinden sst1, sst2, sst3 ve sst5'e bağlanır. Pasireotid, sst5 reseptörü yolu ile CRH'nin uyardığı ACTH sekresyonunu inhibe eder⁶⁹. Pasireotid tedavisi alan hastaların %76'sında idrar kortisol düzeylerinde %40'dan fazla azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda Cushing hastalığında, pasireotid tedavisi ile %44 hastada tümör boyutunda azalma tespit edilmiştir. Pasireotid ile vücut ağırlığı, kan basıncı ve serum lipidleri üzerinde olumlu etkiler sağlanmıştır⁷⁰.

Pasireotide tedavisine bağlı bulantı, ishal, karın ağrısı ve kolelithiasis gibi gastrointestinal yan etkiler, bradikardi, QT uzaması, saç dökülmesi ve B12 vitamini eksikliği sık olarak görülür. Diğer önemli bir yan etki pasireotid tedavisi alan hastaların %73'ünde gelişen hiperglisemidir^{71,72}. Bu nedenle tedavi sırasında hastaların kan şekeri takiplerinin dikkatli bir şekilde yapılması önerilmektedir.

Hipofiz adenomları dopamin (D2) ve somatostatin (sst5) reseptörleri eksprese ettikleri için kabergolin ve pasireotid birlikte kullanıldıklarında ACTH sekresyonunu daha etkili bir şekilde baskılanır. Dopamin ve somatostatin reseptör agonistlerini birlikte içeren şimerik moleküller geliştirilmektedir.

19.10. GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Mifepriston: Mifepriston, progesteron reseptör ve tip 2 glukokortikoid reseptör antagonistidir. Özellikle inoperabl ektopik ACTH sendromlu ve metazatik adrenal kortikal karsinomlu hastalarda kullanılmıştır. Doza bağımlı olarak adrenal yetmezlik ve hipokalemi gelişir. Cushing sendromlu hastalarda prospektif klinik çalışmalar devam etmektedir⁷³.

19.11. ADRENAL SAPKIN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

ACTH bağımsız makronodüler adrenal kortikal hiperplazili (AIMAH) sapkın β adrenerjik reseptörlü hastalarda propranolol, sapkın vasopressin reseptörlü hastalarda V1a reseptör antagonistleri tedavide kullanılır. Sapkın LH reseptörlü Cushing hastalarında ise gonadotropin releasing hormon antagonistleri (luprolid) uygulanabilir^{74,75}.

19.12. YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

Transphenoidal cerrahi sonrasında, normal kortikotropin supresyonu sonucunda sekonder adrenal yetmezlik gelişir. Hastalarda yorgunluk, iştahsızlık, artralji, myalji ve baş ağrısı

görülmür. Hidrokortison 30-40 mg/gün veya prednison 7.5-10 mg/gün ile yerine koyma tedavisinin başlaması gerekir. Yavaş olarak doz azaltılarak fizyolojik idame dozuna geçilir (20-25 mg/gün hidrokortison veya 5 mg/gün prednison). Sekonder adrenal yetmezlikli hastaların mineralokortikoid replasman tedavisine ihtiyacı yoktur. Total adrenalectomi yapılan hastalar ise hidrokortison tedavisine ek olarak mineralokortikoid replasman tedavisine ihtiyaç gösterir. Bu amaçla fludrokortison günde 0.05-0.2 mg kullanılmaktadır. Akut stres durumunda hidrokortison dozunun ve aşırı terleme ve yüksek ısı ortamında fludrokortison dozunun artırılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol 7:281-93, 2015.
2. Steffensen C, Pereira AM, Dekkers OM, Jørgensen JO. Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 175:R247-R253, 2016.
3. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. J Clin Endocrinol Metab 97:3467-75, 2012.
4. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med 147:541-548, 2007.
5. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender related differences in the presentation and course of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 88:1554-1558, 2003.
6. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. Am J Med 13:597-614, 1952.
7. Swearingen B, Biller BM, Barker 2nd FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery for Cushing disease. Ann Intern Med 130:821-824, 1999.
8. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, Karavitaki N, Dekkers OM, Pereira AM, Bolland M, Holdaway I, Lindholm J. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 4:569-76, 2016.
9. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 93:1526-1540, 2008.
10. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3121-3131, 2009.
11. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 91:371-7, 2006.
12. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90:4955-62, 2005.
13. Araujo Castro M, Marazuela Azpiroz M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Pituitary. May 15, 2018.
14. Balci S, Saglam A, Oruckaptan H, Erbas T, Soylemezoglu F. Pituitary adenoma with gangliocytic component: report of 5 cases with focus on immunoprofile of gangliocytic component. Pituitary 18:23-30, 2015.
15. Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? Eur J Endocrinol 173:M121-31, 2015.
16. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. Recent Prog Horm Res 59:333-357, 2004.
17. Nieman LK. Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:53-7, 2006.

18. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19:647-72, 1998.
19. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 367:1605-17, 2006.
20. Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, Patrascoiu I, Rios P, Mora M, Morales-Romero B, Jiménez W, Halperin I, Casals G. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary* 19:496-502, 2016.
21. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 970:112-8, 2002.
22. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, Webb SM, Yaneva M, Reincke M, Droste M, Komerudus I, Maiter D, Kastelan D, Chanson P, Pfeifer M, Strasburger CJ, Tóth M, Chabre O, Tabarin A, Krsek M, Fajardo C, Bolanowski M, Santos A, Wass JA, Trainer PJ; ERCUSYN Study Group. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol* 176:613-624, 2017.
23. Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, Bruno OD. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:1207-16, 2007.
24. Findling JW, Raff H. Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* 176:R205-R216, 2017.
25. Pecori Giralardi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome. Assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4123-9, 2007.
26. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 153:803-9, 2005.
27. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47:259-273, 2018.
28. Ritzel K, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol* 173:197-204, 2015.
29. Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, Abdulali A, Jayasena CN, Donaldson M, Todd JF, Meeran K. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2582-6, 2006.
30. Barbot M, Trementino L, Zilio M, Ceccato F, Albiger N, Daniele A, Frigo AC, Mardari R, Rolma G, Boscaro M, Arnaldi G, Scaroni C. Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Pituitary* 19:488-95, 2016.
31. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5593-602, 2003.
32. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropic independent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1308-12, 1993.
33. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropic-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4963-9, 2005.
34. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 178:R201-R214, 2018.
35. Wiggam MI, Heaney AP, McIlraith EM, McCance DR, Sheridan B, Hadden DR, Atkinson AB. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1525-32, 2000.
36. Grant P, Dworakowska D, Carroll P. Maximizing the accuracy of Inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:555-9, 2012.
37. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, Waguespack SG, Elsayes KM. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol* 209:19-32, 2017.
38. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 312:100-3, 1985.
39. Bonelli FS, Huston J 3rd, Carpenter PC, Erickson D, Young WF Jr, Meyer FB. Adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:690-6, 2000.
40. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I, Chabre O. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: Influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 88:196-203, 2003.
41. Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:1329-3, 2007.
42. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, Simeoli C, Caranci F, Pivonello R, Colao A; A.B.C. Group. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine* 55:691-696, 2017.
43. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 120:817-20, 1994.
44. Sohaib SA, Hanson JA, Newell-Price JD, Trainer PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznick RH. CT appearance of the adrenal glands in adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 172:997-1002, 1999.
45. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 25:309-40, 2004.
46. Santhanam P, Taieb D, Giovanella L, Treglia G. PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review. *Endocrine* 50:297-305, 2015.
47. Tabakslat EM, Langer SW, Knigge U, Grønbaek H, Mortensen J, Petersen RH, Federspiel BH, Ladekarl M. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. *Acta Oncol* 55:3-14, 2016.
48. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3392-400, 2005.
49. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R; ABC Study Group. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3231-44, 2015.
50. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 179:R57-R67, 2018.
51. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res* 41:50-62, 2013.
52. Akin S, Noyan S, Dagdelen S, Pasaoglu I, Kaynaroglu V, Askun MM, Bilen CY, Kiratli H, Baydar DE, Onder S, Sokmensuer C, Aytemir K, Erkin G, Kiratli PO, Alikasifoglu M, Erbas T. Unusual presentations of Carney Complex in patient with a novel PRKAR1A mutation. *Neuro Endocrinol Lett* 38:248-254, 2017.
53. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 21:183-193, 2018.
54. Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 18:225-31, 2015.
55. Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, Dogan A, Fleseriu M. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence: a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary* 21:32-40, 2018.
56. Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. Adrenocortical carcinoma with hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47:395-407, 2018.

57. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 115:243-50, 2009.
58. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, Kim SK, Kim HJ, Ryu OH, Park J, Lim JS, Kim SY, Shong YK, Yoo SJ; Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 32:200-218, 2017.
59. Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, Campo M, De Martino MC, Marcelli G, Morelli V, Zampetti B, Colao A, Pivonello R; ABC Group. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine* 56:262-266, 2017.
60. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 173:M61-71, 2015.
61. Paschou SA, Kandaraki E, Dimitropoulou F, Goulis DG, Vryonidou A. Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 51:225-35, 2016.
62. Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Advances in the medical management of Cushing's syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 9(14):2423-33, 2008.
63. Tritos NA, Biller BMK. Medical Therapy for Cushing's Syndrome in the Twenty-first Century. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47:427-440, 2018.
64. Ironside N, Chen CJ, Lee CC, Trifiletti DM, Vance ML, Sheehan JP. Outcomes of Pituitary Radiation for Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47:349-365, 2018.
65. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su YH, Krsek M, Nabeel AM, El-Shehaby A, Kareem KA, Martinez-Moreno N, Mathieu D, McShane B, Blas K, Kondziolka D, Grills I, Lee JY, Martinez-Alvarez R, Reda WA, Liscak R, Lee CC, Lunsford LD, Vance ML, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4284-4291, 2017.
66. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary* 19:643-653, 2016.
67. Alexandraki KI, Grossman AB. Therapeutic Strategies for the Treatment of Severe Cushing's Syndrome. *Drugs* 76:447-58, 2016.
68. Noronha S, Stokes V, Karavitaki N, Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? *Endocrine* 51:205-10, 2016.
69. Sawicka-Gutaj N, Owecki M, Ruchala M. Pasireotide - Mechanism of action and clinical applications. *Curr Drug Metab* 19:876-882, 2018.
70. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR, Lacroix A, Schopohl J, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:408-17, 2014.
71. Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J, Portocarrero-Ortiz L, Arnaldi G, Lacroix A, Scaroni C, Ravichandran S, Kandra A, Biller BMK. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine* 57:156-165, 2017.
72. Vergès B. Effects of anti-somatostatin agents on glucose metabolism. *Diabetes Metab* 43:411-415, 2017.
73. Wannachalee T, Turcu AF, Auchus RJ. Mifepristone in the treatment of the ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89:570-576, 2018.
74. St-Jean M, Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant G-protein coupled hormone receptor in adrenal diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32:165-187, 2018.
75. Hannah-Shmouni F, Moraitis AG, Romero VV, Faucz FR, Mastroyannis SA, Berthon A, Failor RA, Merino M, Demidowich AP, Stratakis CA. Successful Treatment of Estrogen Excess in Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia with Leuprolide Acetate. *Horm Metab Res* 50:124-132, 2018.
76. Sahdev A, Reznick RH, Evanson J, Grossman AB. Imaging in Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:1319-2, 2007.
77. Pecori Giraldi F. Recent challenges in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Horm Res* 71 Suppl 1:123-7, 2009.

Prof. Dr. Erdiç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Adrenal bezden kaynaklanan patolojilere bağlı olarak gelişen ve aldosteronun aşırı salınımı ile oluşan klinik durumlar primer hiperaldosteronizm olarak adlandırılır. En sık adrenal adenomlara bağlı olmak üzere gelişmekle birlikte sıklıkla adrenal hiperplazilere bağlı da gelişebilir. Hipertansiyonu olan bir hastada hipopotasemi varlığı hiperaldosteronizmin en önemli ipucu olabilir. Hipopotasemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, dayanıklılığın azalması, poliüri, polidipsi, parestezi baş ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Primer hiperaldosteronizmden şüphelenilen hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesinin baskılanmış olması ve serum aldosteron seviyesinin yüksek saptanması durumunda doğrulama testleri ile tanı kesinleştirilmelidir. Tedavide adenomların operasyon ile alınması hiperplazilerin ise aldosteron antagonistleri ile medikal olarak tedavi edilmesi gerekir. Bu nedenle primer hiperaldosteronizm tanısı konduktan sonra görüntüleme yöntemleri ile veya gerekiyorsa girişimsel yöntemler ile adenom ve hiperplazi ayırıcı tanısı yapmak gerekir.

Anahtar kelimeler: Aldosteron, primer hiperaldosteronizm, hipertansiyon, hipokalemi, mineralokortikoid, aldosteron antagonisti, adrenal adenom, adrenal hiperplazi, salin infüzyon testi, plazma renin aktivitesi

20.1. TANIM

Aldosteronun kontrolsüz aşırı salınımı ile oluşan klinik durumlar hiperaldosteronizm olarak adlandırılır. Klinik tabloyu ve etiyolojisini ilk olarak tanımlayan bilim adamının adına ithafen "Conn sendromu" olarak da adlandırılmaktadır. Adrenal bezden kaynaklanan patolojilere bağlı olarak aşırı aldosteron salınımı olduğu durumlara "primer hiperaldosteronizm", adrenal bez dışı patolojilerin adrenal bezi uyarması ile aşırı aldosteron salınımı durumları ise "sekonder hiperaldosteronizm" olarak adlandırılır. Primer hiperaldosteronizmin en sık nedeni aldosteron salan adrenal adenomdur. Primer hiperaldosteronizm tüm hipertansif hastaların yaklaşık %1 kadarını oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda primer hiperaldosteronizmin çok daha sık olduğu ve esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenen çok sayıda hastanın aslında adrenal hiperplazili olgular olduğu gösterilmiştir. Primer hiperaldosteronizm ile renin baskılı esansiyel hipertansiyon olgularının ayırıcı tanısı güçtür ve araştırmalarda kullanılan tanı kriterlerine göre görülm oranları belirgin farklılıklar göstermektedir¹⁻⁵.

20.2. FİZYOPATOLOJİ

Primer hiperaldosteronizm kliniği ilk olarak 1955 yılında Amerikalı endokrinolog Jerome W Conn tarafından tanımlanmış ve postmortem olarak bu hastalarda aldosteron salan adenomlar gösterilmiştir. Nadiren bilateral olabilmekle birlikte sıklıkla tek taraflıdır ve benign karakterde tümörlerdir. Lokalize edilip ünilateral adrenalectomi şeklinde çıkarıldığında sıklıkla küratif sonuç elde edilmekte ve hastaların hiperaldosteronizme bağlı semptomları düzelmektedir^{1,2}.

Primer hiperaldosteronizm en sık adrenal adenoma bağlı olsa da başka nedenler de primer hiperaldosteronizm oluşturabilir (Tablo 20.1). Diğer nedenler içinde en sık karşılaşılan

Tablo 20.1. Primer hiperaldosteronizm nedenleri.

- Aldosteron salan adenoma
- Bilateral adrenal hiperplazi
- Glukokortikoidle iyileştirilebilen hiperaldosteronizm
- Aldosteron salan karsinoma

primer hiperaldosteronizm nedeni adrenal bezlerdeki hiperplazidir. Primer hiperaldosteronizmi olguların %70–75 kadarınının aldosteron salan adenomlara bağlı, %20–25 kadarınının da adrenal hiperplazilere bağlı geliştiğine inanılmaktadır. Hiperplazinin nedeni bilinmemektedir. Bilinmeyen nedenle oluşan aşırı aldosteron sekresyonu her iki adrenal bezden kaynaklanır. Görüntüleme yöntemleri ile adenom görülemeyen hiperaldosteronizmi olgularda bilateral hiperplazi akla gelmelidir. Ancak adrenal bezde adenom görülen hastalarda da bilateral hiperplazi olasılığı göz ardı edilmemelidir. Bu tür hastalarda yapılan ünilateral adrenalektomi sonrasında kan basıncında azalma, serum potasyum seviyesinde yükselme saptansa da küratif sonuç genellikle elde edilemez^{1,2,6,7}.

Adenom ve hiperplazi dışında glukokortikoid ile iyileştirilebilen hiperaldosteronizm (glucocorticoid remediable hyperaldosteronism) olarak adlandırılan klinik durumda da primer hiperaldosteronizm görülür. Burada gen duplikasyonu söz konusudur. ACTH, 11 hidroksilazı uyardığı gibi aldosteron sentetazı da uyarır hale gelir. Bu nedenle fizyolojik seviyelerdeki ACTH bile aşırı aldosteron yapımına neden olabilen bir uyarıcı haline gelir. Otozomal dominant geçişli çok nadir görülen bir klinik antitedir. Primer hiperaldosteronizmi bir olguda ailesel anamnezi olması, hastanın genç yaşta olması önemli ipuçlarıdır^{1,2,6,7}.

Aldosteron renal distal tubüllerde sodyum ile potasyum ve hidrojen iyonlarının karşılıklı değişimine neden olur. Renal potasyum ve hidrojen atılımını artırırken, sodyum kaybını azaltır. Primer hiperaldosteronizmde artan aldosteron salınımı sodyumun retansiyonuna dolayısı ile ekstrasellüler sıvı volumünün artmasına neden olur. Artan sıvı hacmi nedeni ile makula densada renin salınımı baskılanır. Aldosteron etkisi ile hidrojen iyonunun renal itrahının artması yanında serum potasyum seviyesinin azalması intrasellüler potasyumun hücre dışına çıkmasına ve beraberinde hidrojen iyonunun da hücre içine hareket etmesine neden olması metabolik alkalozu yol açar^{1,2,6,7}.

20.3. KLİNİK BELİRTİLER

Primer hiperaldosteronizmi hastaların hekime başvurmasına en sık neden olan yakınmalar hipertansiyon veya hipopotasemiye bağlı gelişen semptomlardır. Hipopotasemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, dayanıklılığın azalması, poliüri, polidipsi, parestezi baş ağrısı gibi semptomlar görülür. Hastalarda görülen kan basıncı yüksekliği çeşitli seviyelerde olabilir. Hiperplaziye bağlı veya adenoma bağlı hiperaldosteronizmde kan basıncı yükseklikleri farklılık göstermez. Akselere veya malign hipertansiyon nadir olarak bildirilmiştir. Hipopotasemi derin ise ortostatik hipotansiyona yol açabilir^{1,2,8,9}.

Primer hiperaldosteronizmi hastalarda sodyum retansiyonuna rağmen ödem görülmez. Kaçış fenomeni nedeni ile hiperaldosteronizme rağmen sıvı birikimi devam etmez ve ödem gelişmez. Konjestif kalp yetmezliği veya renal yetmezlik gelişmiş ise ödem görülebilir. Metabolik alkaloz şiddetli ise spontan veya uyarılmış karpopedal spazm saptanabilir. Elektrokardiyografik olarak hipopotasemiye bağlı olarak belirgin U dalgaları, kardiyak aritmiler, prematür ekstrasistol görülebilir^{1,2,9,10}.

Primer hiperaldosteronizmi hastalarda hipertansiyona bağlı komplikasyonların daha sık ve daha erken görüldüğü bilinmektedir. Hiperaldosteronizmi hastalarda proteinüri, renal yetmezlik, retinal hasarlanma ve serebral komplikasyonlar esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre daha sıktır. Aldosteronun kan basıncında yaptığı yükselme dışında başka mekanizmalarla da kardiyovasküler hasarlanmada etkisi olduğu kabul edilmektedir^{1,2,9,10}.

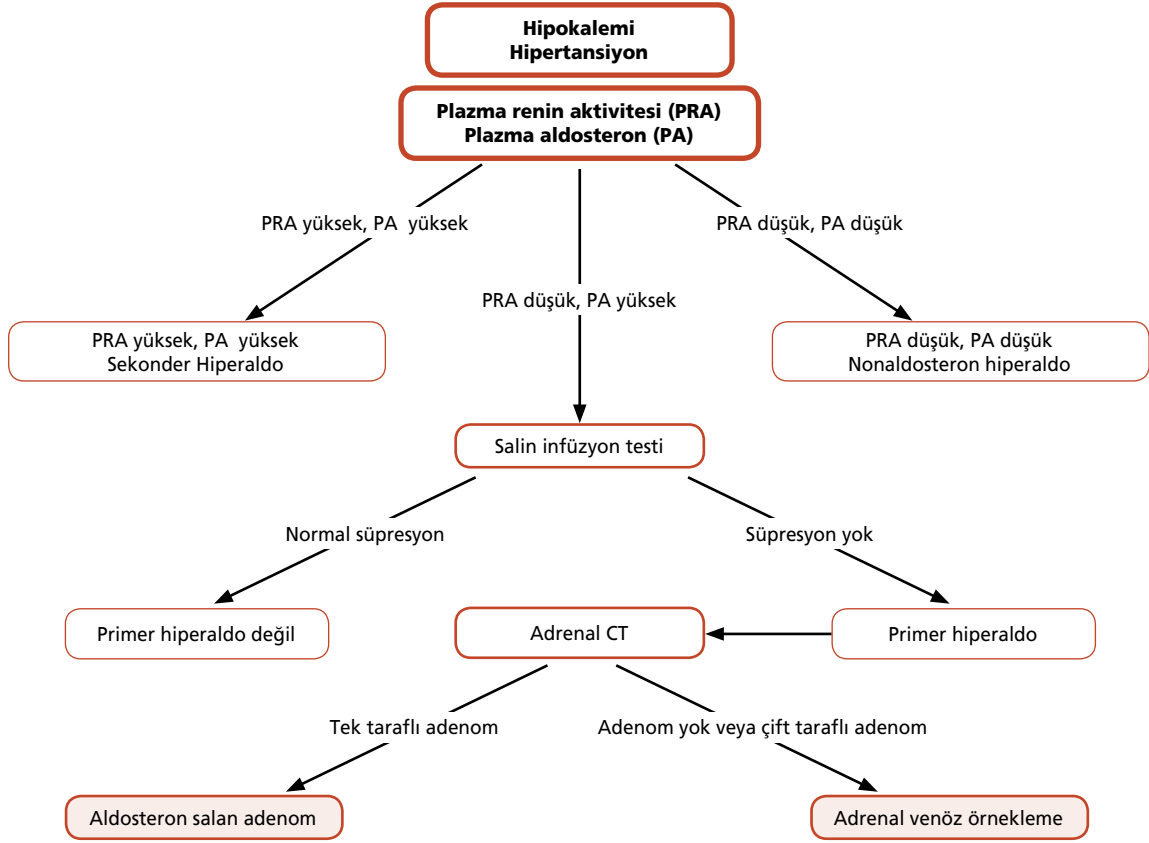
20.4. TARAMA

Hipertansiyon toplumda çok sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte primer hiperaldosteronizm etiolojide küçük bir oranı oluşturmaktadır. Ayrıca primer hiperaldosteronizm tanısı için kullanılan testlerin sensitivite ve spesifite çok yüksek değildir. Bu nedenle tüm hipertansif hastalarda primer hiperaldosteronizm araştırması yapmak maliyet etkin bir yöntem değildir. Buna karşın primer hiperaldosteronizm tanısı konulan bir hastanın operasyon ile küratif olarak tedavi edilebilme ve primer hiperaldosteronizm tanısına yönelik medikal tedavi ile çok daha etkin olarak tedavi edilebilme olasılığı vardır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenen hastalar arasında olabilecek primer hiperaldosteronizmi olguların ayırılması ve tanısı için gerekli tetkiklerin yapılması gerekir¹¹⁻¹⁵.

Hipertansiyon tanısı konulan ve izlemde olan her hastada primer hiperaldosteronizm olasılığı klinik olarak değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda serum potasyum seviyesi ölçülmeli ve hipopotasemi saptanan tüm olgular primer hiperaldosteronizm tanısına yönelik tetkikler yapılmalıdır. Hipopotasemi olmasa bile erken yaşta başlayan (<40 y) hipertansiyonda, ailesinde primer hiperaldosteronizm anamnezi olan hipertansif hastalarda, çoklu antihipertansiflere rağmen yeterli yanıt alınamayan dirençli hipertansif hastalarda primer hiperaldosteronizm akla getirilmeli ve araştırılmalıdır¹¹⁻¹⁵.

20.5. TANI

Hipertansiyonlu bir hastada hipokaleminin saptanması primer hiperaldosteronizm tanısına ulaşmak için en önemli ipucunu oluşturmaktadır (Şekil 20.1). Tüm



Şekil 20.1. Primer hiperaldosteronizm tanı algoritması.

hipertansif hastaların serum potasyum seviyesi ölçülerek primer hiperaldosteronizm olasılığı değerlendirilmelidir. Primer hiperaldosteronizmlı hastaların çoğunda serum potasyum seviyesi normal seviyelerinin altında olmasına rağmen bazı hastalarda serum potasyum seviyesinin normal sınırlarda olabileceği unutulmamalıdır. Bu oran eski çalışmalarda çok düşük oranda iken, son zamanlarda primer hiperaldosteronizmi olan hastaların %20 sine varan oranlarda serum potasyum seviyelerinin normal sınırlarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu hastaların esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlendikleri, ayrıntılı araştırma yapıldığında ise esansiyel hipertansiyon olarak izlenen çok sayıda hastanın aslında primer hiperaldosteronizm olgusu olduğu ve hipertansif hastalarda primer hiperaldosteronizm oranının %10'lara dek çıkabildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda bazı otörler hipopotasemisi olsun olmasın tüm hipertansif hastaların primer hiperaldosteronizm açısından ayrıntılı araştırılması gerektiğini öne sürmekte ve bu nedenle tüm hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesi ve/veya aldosteron seviyesinin ölçülmesi gerektiğini iddia etmektedirler^{12,13,16-19}.

Hastaların serum potasyum seviyesini değerlendirirken potasyumdan zengin bir diyet almadığından emin olunmalıdır. Ayrıca potasyum tutucu diüretik kullanımı hatalı olarak serum potasyum seviyesinin normal

bulunmasına neden olabilir. Serum potasyum seviyesi oral alınan sodyum ile direkt olarak ilişkilidir. Düşük Na diyetler sonrasında distal nefronda sodyum yoğunluğunu azaltacak, dolayısı ile aldosterona olan yanıt azalacaktır. Aldosteron etkisinin azalmasına bağlı olarak K atılımı azalacak ve hiperaldosteronizme rağmen serum potasyum seviyesi normal sınırlarda kalabilecektir. Ters olarak yüksek sodyumlu diyet altında artan aldosteron etkinliği nedeni ile hipopotasemi görülebilir. Bu nedenle primer hiperaldosteronizm açısından değerlendirilecek hastanın serum potasyum seviyesini değerlendirirken dengeli sodyum tüketiyor olması gerekir. Yüksek sodyumlu diyet alan bir kişide serum potasyum seviyesinin normal saptanmış olması durumunda primer hiperaldosteronizm olasılığı çok düşük iken düşük sodyumlu diyet tüketen bir hastanın serum potasyum seviyesi normal olsa da alt sınırlarda olması durumunda primer hiperaldosteronizm olasılığı yüksektir. Düşük sodyum tüketen bir hastanın serum potasyum seviyesini en az 4 gün süre ile tuz kısıtlaması yapmadan ölçmelidir. Hipertansif hastalarda karşılaşılan hipopotaseminin en sık nedeni ise diüretik kullanımıdır. Bu nedenle hipopotasemi olduğuna karar vermeden önce en az 3 hafta süre ile diüretik kullanmıyor olması gerekmektedir^{12,13,16-19}.

Primer hiperaldosteronizm tanısı için en önemli basamağı renin angiotensin aldosteron aksının değerlendirilmesi oluşturur. Bu nedenle hiperaldosteronizm şüphesi olan bir kişide ilk olarak plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyesi ölçülmelidir. Primer hiperaldosteronizmde beklenen sonuç baskılanmış bir plazma renin aktivitesi yanında, çok düşük olmayan hatta yüksek sayılabilecek seviyede olan plazma aldosteron konsantrasyonudur. Plazma aldosteron ve renin aktivitesi için kan örneği sabah uandıktan en az 2-3 saat sonra ve 10-15 dakika istirahat sonrası alınmalıdır. Tuz kısıtlı diyetler plazma aldosteron konsantrasyonunu arttırabildiğinden hastada tuzsuz diyet yapmadığı dönemde aldosteron ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca çok sayıda antihipertansif serum aldosteron konsantrasyonunu ve plazma renin aktivitesini etkileyebilmekle birlikte en azından hastanın 4 hafta süre ile aldosteron antagonisti kullanmıyor olmasına dikkat edilmelidir. Diğer antihipertansif ilaçların kesildikten sonra testin yapılmasını hedeflemek çoğu hasta için çok uygun olmayabilir^{12,13,16-19}.

Diüretik tedavi almayan bir kişide plazma renin aktivitesinin normal veya yüksek saptanmış olması yani baskılı durumda olmaması primer hiperaldosteronizm olasılığını büyük oranda ortadan kaldırır. Ancak plazma renin aktivitesinin baskılı olması tek başına primer hiperaldosteronizm tanısı için yeterli değildir. Esansiyel hipertansiyonlu pek çok hastanın plazma renin aktivitesinin baskılı olabildiği unutulmamalıdır. Bazı merkezler plazma aldosteron seviyesi (ng/dl) ile plazma renin aktivitesini (ng/ml/saat) oranlayarak bulunan değeri (PA/PRA) primer hiperaldosteronizm tanısı için kullanmaktadır. Bu oranın 30 ve üzerinde olması tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Ancak plazma renin aktivitesi çok düşük saptandığında serum aldosteron seviyesinin yüksek olmaması durumunda da oran 30 un üzerinde olabilir. Bu sonuçlar primer hiperaldosteronizm tanısı için çok güvenilir kriterler olmayabilir. Bu nedenle en azından plazma aldosteron seviyesinin 15 ng/dl üzerinde olması beklenir. Ancak bu parametreler sıklıkla tanı için her zaman yeterli olmadığından, yanlış pozitif olasılığı olduğundan doğrulama testlerinden birisini yapılması önerilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar hipertansif bir hastada spontan hipokalemi varsa, plazma renin aktivitesi baskılı ve serum aldosteron konsantrasyonu 20 ng/dL üzerinde ise doğrulama testine gerek olmadığını göstermiştir^{12,13,16-19}.

Primer hiperaldosteronizm tanısının doğrulanmasında kullanılan hassasiyeti oldukça yüksek test salin infüzyon testidir. Doğrulama testi anlamında sıklıkla kullanılan testtir. Bu testte amaç hastaya salin infüzyonu yaparak plazma volümünü arttırmak ve endojen aldosteron salınımını baskılamaktır. Serum aldosteron seviyesinin baskılanmaması aldosteron salan adenomu veya hiperplaziye gösterir. Bu amaçla 3-4 saat süre içinde 2000 cc %0,9 NaCl infüzyonu yapılır. İnfüzyon öncesinde ve sonrasında plazma aldosteron ölçümü yapılır. Plazma aldosteron seviyesinin normal aralığa baskılanmaması ve 10 ng/dL üzerinde olması primer hiperaldosteronizm tanısı

koydurur. Salin infüzyon testi dışında tanı doğrulama için oral tuz yükleme testi, fludrokortizon süpresyon testi veya kaptoril testi kullanılabilir^{8,13,18}.

Primer hiperaldosteronizm tanısı konduktan sonra adenom ve hiperplazi ayırıcı tanısı için gerekli tetkiklerin yapılması gerekir. Görüntüleme ile adrenal adenomun saptanması primer hiperaldosteronizm etiolojisinin büyük ihtimalle aldosteron salgılayan adenoma bağlı olduğunu düşündürür. Yapılan araştırmalar adenom saptanmış olan olguların bazılarının hiperplaziye bağlı olabildiğini operasyon sonrasında primer hiperaldosteronizmin sebat edebildiğini göstermiştir. Ayırıcı tanı için altın standart tetkik bilateral adrenal venöz örnekleme olmakla birlikte çok zor bir yöntem olduğu için seçilmiş olgularda yapılmalıdır. Özellikle adenom boyutu 1 cm den küçük hiperaldosteronizmde hiperplazi olma olasılığı yüksektir²⁰⁻²².

Bazı biyokimyasal yöntemler de hassasiyeti düşük olsa da adenom ile hiperplazi ayırıcı tanısı hakkında fikir verebilir. Adenomlar fizyolojik uyarılara yanıt vermezken, hiperplaziler yanıt verebilir. Bu amaçla ayağa kalkma manevrası uygulanabilir. Hasta yatar pozisyonda iken ve ayağa kalktıktan 3-4 saat sonra plazma aldosteron ölçümü yapılır. Aldosteron salan adenomalarda yatarken serum aldosteron seviyelerinin daha yüksek olduğu ve ayağa kalkma ile aldosteron seviyesinde artış olmadığı görülürken, adrenal hiperplazili hastalarda yatarken aldosteron seviyelerinin daha düşük olduğu ve ayağa kalkma ile en az %50 oranında arttığı görülebilir^{13,18,22}.

20.6. AYIRICI TANI

Aldosteron salan adenom veya hiperplaziler dışında da hiperaldosteronizm oluşturan çok nadir klinik durumlar vardır (Tablo 1). Glukokortikoid ile düzeltilebilen aldosteronizm (glucocorticoid remediable aldosteronizm), aldosteron salan adrenokorikal karsinom hiperaldosteronizm yapan klinik antitelere sahiptir. Bu iki nadir durumda da klinik olarak değerlendirildiğinde hiperaldosteronizm kliniği görüldüğü gibi, laboratuvar olarak değerlendirildiğinde de primer hiperaldosteronizm ile tam uyumlu sonuçlar görülür. Ayırıcı tanıya ancak sorgulama ve klinik şüphe üzerine diğer testlerin yapılması ile ulaşılabilir. Bunların dışında klinik olarak hiperaldosteronizm oluşturan ancak laboratuvar analizi sonuçları primer hiperaldosteronizme tam uymayan nadir karşılaşılabilen durumlar da ayırıcı tanı da akla getirilmelidir^{13,18,22}.

Glukokortikoid ile düzeltilebilen aldosteronizm otozomal dominant geçişli genetik bir durumdur. Aile anamnezi olanlarda mutlaka araştırılmalıdır. 11beta hidroksilaz ile aldosteron sentetaz gen duplikasyonu söz konusudur. Fizyolojik seviyedeki ACTH etkisi ile aldosteron sentetaz aktivasyonuna bağlı olarak fazla miktarda

aldosteron salınımı söz konusudur. Hastalar primer hiperaldosteronizmin tüm klinik ve laboratuvar özelliklerini gösterirler. En önemli fark egzojen olarak verilen glukokortikod ile ACTH baskılandığında hiperaldosteronizm durumunun düzelmesidir. Hiperaldosteronizm saptanmış hastalarda primer hiperaldosteronizm aile öyküsü varsa, hastalar çok genç ise (<20 y) glukokortikoidle düzelen hiperaldosteronizm akla getirilmeli ve genetik test yapılmalıdır. Bu hastalarda uzun etkili dexametazon kullanıldığında kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. Uzun süreli tedavi sonrasında dexametazonun kan basıncını kontrol edici etkisi azalabilir ve diğer antihipertansif ajan tedaviye eklenmesi gerekebilir^{13,14,18, 22}.

Hiperaldosteronizm kliniği görülen ancak laboratuvar değerlendirmede primer hiperaldosteronizm laboratuvarı görülmeyen diğer nadir durumlardan bazıları da adrenal steroid hormon sentezindeki enzim eksikliklerinde görülür. Konjenital 17 alfa hidroksilaz eksikliği veya 11 beta hidroksilaz eksikliklerinde artan öncül hormonlar nedeni ile hiperaldosteronizm kliniği gelişir. Yenidoğan veya çocukluk döneminde görülen bu tablolarda artan deoksikortikosteron nedeni ile plazma renin aktivitesi baskılı ancak aldosteron seviyesi düşük bulunur. Androjen salan adenom veya karsinomlarda veya hiperkortizolizme neden olan Cushing sendromu durumlarında da hiperaldosteronizm kliniği görülebilir. Bu hastalarda da renin seviyesi baskılı ancak aldosteron seviyesi genellikle düşük bulunur^{1,2,12}.

Primer hiperaldosteronizm tanısı koyarken yalnızca hiperaldosteronizm olarak tanımlanan nadir klinik durumlar da akla getirilmelidir. Bu tablolardan 11 deoksi-kortikosteroid dehidrogenaz enzim eksikliği tipik hiperaldosteronizm kliniği oluşturur. Renal tübülde bulunması gereken bu enzimin eksikliği durumunda kortizol renal tübüllerdeki mineralokortikoid reseptörlerine bağlanır ve aşırı mineralokortikoid etki oluşturmaya neden olur. Plazma renin aktivitesi baskılı ancak aynı zamanda aldosteron seviyesi de düşük bulunur. Tedavide düşük doz dexametazon ile endojen kortizol yapımı baskılanmalıdır. 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe eden ajanlarla da (meyan kökü, glirizik asit gibi) sağlıklı kişilerde hiperaldosteronizm oluşabilir. Hiperaldosteronizm şüpheli hastada nadir bir klinik sendrom olan Liddle sendromu da akla gelmelidir. Liddle sendromunda sodyum kanallarında defekt nedeni ile sodyum geri emilimi artışı söz konusudur. Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir. Hiperaldosteronizm laboratuvar bulguları olmasına rağmen plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyeleri baskılıdır. Aldosteron antagonisti tedavisine yanıt vermez^{1,2,12}.

20.7. LOKALİZASYON

Primer hiperaldosteronizm tanısı konmuş bir hastada adrenal bezler görüntülenmelidir. Hem bilgisayarlı tomografi hem

de manyetik rezonans görüntüleme ile çok küçük adrenal lezyonlar saptanabilmekle birlikte, öncelikle bilgisayarlı tomografi ile araştırma tercih edilir. Tek taraflı 1 cm'den büyük bir adenomun saptanması durumunda hastanın aldosteron salan adenom tanısı büyük ihtimalle konulabilir. Ancak adrenal insidantelomaların genel popülasyonda fazla olması nedeni ile saptanan her kitlenin aldosteron salan adenom olmayabileceği akılda tutulmalıdır^{19,21,23,24}.

Görüntüleme yöntemi ile bilateral adrenal anormallikleri görülen hastalarda veya adrenal hiperplazi olasılığı düşünülen hastalarda adrenal ven kateterizasyonu yapılarak taraf bulgusu saptanmaya çalışılmalıdır. Adrenal ven kateterizasyonu özellikle sağ adrenal venin kateterizasyonu ciddi anlamda tecrübe gerektiren, zor bir işlemdir. Adrenal venlerden eşzamanlı olarak alınan kan örneklerindeki aldosteron seviyeleri oranlandığında üç kat üzerindeki değerler o taraf adrenal bezde adenom olduğunu gösterir. Venlerin kateterizasyonundan emin olmak için mutlaka aldosteron örnekleme ile birlikte kortizol ölçümleri de yapılmalıdır. Kaval ven örnekleme de yapılarak adrenal ven ile karşılaştırılarda en az beş kat yüksek oranda kortizol ölçümü elde edildiğinde kateterizasyonun yeterli olduğuna kanaat getirilir^{19,21,23,24}.

20.8. TEDAVİ

Aldosteron salan adenom hastalarında ünilateral adrenalectomi ile genellikle başarılı bir sonuç elde edilir. Hasta için daha az rahatsız edici olduğu ve kısa süreli hospitalizasyon gerektiği için laparoskopik yöntemle yapılan adrenalectomi açık cerrahi girişime göre daha fazla tercih edilen yöntemdir. Yapılan araştırmalarda bu hastaların %70 kadarında kan basıncı seviyelerinin normale geldiği, geri kalan %30 hastada da belirgin iyileşme sağlandığı saptanmıştır. Hastalar ideal koşullarda operasyona gönderilmelidir. Bu amaçla aldosteron antagonisti tedavisi verilmelidir. Spiranolakton bu amaçla yaygın olarak kullanılan preparattır. Günde 50–300 mg dozlarında gereğine göre kullanılabilir. Aldosteron antagonisti tedavisi ile artmış olan ekstrasellüler hacim azalır, kan basıncı kontrol altına alınır, serum potasyum seviyesi normal seviyelere iner. Ayrıca bu tedavi 1–2 ay kadar sürdürüldüğünde baskılı renin angiotensin sistem nedeni ile diğer adrenal bezin yetersiz olan aldosteron salınımında artış sağlanır ve ameliyat sonrası hipoaldosteronizm riski azalır. Sadece aldosteron antagonisti ile kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda başka bir antihipertansif ajan tedaviye eklenebilir. Hastalar yan etkiler açısından izlenmelidir. Spiranolakton androjen reseptör blokajı da yapabildiğinden libido kaybına, impotansa, jinekomastiye neden olabilir. Operasyon sonrası geçici olarak mineralokortikoid yetersizliği görülebilir. Bu hastalarda potasyum retansiyonu, hafif hiponatremi ve asidoz görülebilir. Tam düzelme bazen 4–6 ayı bulabilir. Genellikle sadece yeterli sodyum alımı ile yakınmalar

düzelir. Gerekli durumlarda fludrokortizon replasmanı yapılabilir^{13,25-29}.

Adrenal hiperplazi düşünülen olgularda ömür boyu aldosteron antagonisti tedavisi ile kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Genellikle hipotasemi ve hipertansiyon kontrolü için daha yüksek doz spiranolakton tedavisi gerekirken idame için genellikle 50–100 mg dozları yeterli olmaktadır. Aldosteron antagonisti ile kan basıncı yeterince sağlanamayan olgularda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, aldosteron reseptör antagonistleri, tiyazid diüretikleri veya kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenmelidir^{13,25-29}.

KAYNAKLAR

1. Don BR, Lo JC, Endocrine Hypertension. Basic and Clinical Endocrinology. Eighth Edition. (Eds Greenspan FS, Gardner DG). USA, The Mc Graw Hill Companies, 2007;396–420.
2. Williams GH, Dluhy RG, Disorders of adrenal cortex. Principles of Internal Medicine 17th Edition. (Eds Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J). USA, The Mc Graw Hill Companies, 2008:2247–2269.
3. Kaplan NM, The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. J Hypertens 22:863–869, 2004.
4. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, et al, Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 371:1921–1926, 2008.
5. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Andrulakis II, Kaltsas G, Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. Eur J Endocrinol 172: R191–203, 2015.
6. Young WF, Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf)66:607–618, 2007.
7. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, et al, and PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 48:2293–2300, 2006.
8. Galati SJ, Primary aldosteronism: challenges in diagnosis and management. Endocrinol Metab Clin North Am 44:355–369, 2015.
9. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, et al, Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. J Am Coll Cardiol 69:1811–1820, 2017.
10. Stewart PM, Mineralocorticoid hypertension. Lancet 353:1341–1347, 1999.
11. Schirpenbach C, Reincke M, Screening for primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 20:369–384, 2006.
12. Young WF, Lacroix A, Martin KA, Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. <http://www.uptodate.com>, version 18 2, 2010.
13. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, et al, The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:1889–1916, 2016.
14. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, et al, Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. J Hypertens 34:2253–2257, 2016.
15. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST, Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. Mayo Clin Proc 76:877–882, 2001.
16. Cicala MV, Mantero F, Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(6):915–921, 2010.
17. Mattsson C, Young WF Jr, Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2:198–208, 2006.
18. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F, Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. J Hypertens 24:737–745, 2006.
19. Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, Bihrl R, Dugan J, Eller D, et al, Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. J Urol 150:1365–1368, 1993.
20. Harper R, Ferrett CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, et al, Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. QJM 92:643–650, 1999.
21. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, et al, Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab 85:4526–4533, 2000.
22. Young WF Jr, Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology 144:2208–2213, 2003.
23. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, et al, Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med 151:329–337, 2009.
24. Weinberger MH, Fineberg NS, The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. Arch Intern Med 153:2125–2129, 1993.
25. Duncan JL 3rd, Fuhrman GM, Bolton JS, Bowen JD, Richardson WS, Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. Am Surg 66:932–935, 2000.
26. Lim PO, Young WF, MacDonald TM, A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens 19:353–361, 2001.
27. Sywak M, Pasiaka JL, Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. Br J Surg 89:1587–1593, 2002.
28. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, et al, Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med 135:258–261, 2001.
29. Meyer A, Brabant G, Behrend M, Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. World J Surg 29:155–159, 2005.

Uzm. Dr. Orhan DEMİR¹, Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ², Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI³

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Adrenal insidentalomalar başka bir nedenle yapılan görüntüleme testleri sırasında tesadüfen saptanan 1 cm üzerindeki adrenal kitlelerdir. Gelişen görüntüleme teknolojileri sayesinde güncel tıp pratiğimizde adrenal insidentalomaları giderek daha fazla görmekteyiz. İç Hastalıkları ve Endokrinoloji uzmanları adrenal insidentalomalarla karşılaştıklarında bu kitlelerin hormon salgısı yapıp yapmadığını ve malign olup olmadığını mutlaka değerlendirmelidir. Aslında tüm adrenal insidentalomaların sadece %10–15'i salgı yapma özelliğindedir. Salgı yapıcı özellikleri değerlendirirken öncelikle Cushing sendromu daha sonra da feokromasitoma ve aldosteronoma araştırılmalıdır. Kanser olup olmadığını araştırmak için ise görüntüleme teknikleri en önemli yardımcımızdır. Genel olarak yüksek yoğunluklu (>10 HU), kenar düzeni bozulmuş ve büyük çaplı (>4 cm) kitlelerin malign olma olasılığı daha yüksektir. Adrenal bezler pek çok solid tümörün de metastaz yapabileceği yerlerdir. Bu nedenle görüntüleme testlerinde malign özellikte bir kitle ile karşılaşırsa bunun primer adrenal bir tümör mü yoksa metastatik bir lezyon mu olduğu ayırt edilmelidir. Bir adrenal kitleye biyopsi yapılması sadece malignite öyküsü olup, malignite şüphesi içeren görüntüleme özelliklerine sahip insidental kitlelerde gerekli olabilir. Bunun dışında adrenal kitlelere tanısal yaklaşımda biyopsinin yeri yoktur. Görüntüleme testlerinde malign özellikler gösteren veya fonksiyonel olan insidentalomalarda cerrahi tedavi uygun olacaktır. Subklinik Cushing sendromu (otonom kortizol salınımı) tanısı alan insidentalomalarda ise hiperkortizolemi ile ilişkilendirilebilecek belirgin bir klinik bulgu yoksa ve hasta yaşlıysa takipte kalınabilir. Görüntüleme testlerinde çapları <4 cm olan, Hounsfield ünitesi <10, düzgün kenarlı ve washout testi >%50 olan insidentalomalar benign olarak değerlendirilirler ve takipleri gerekmez. Görüntüleme olarak şüpheli özelliklere sahip olan adrenal insidental kitlelerde 6–12 ay sonrasında opaksız BT veya MR ile görüntüleme takibi istenebilir. Kitle hacminde %20'lik artış ve/veya uzun eksende 5 mm'lik artış olması maligniteyi düşündürdüğü için hasta cerrahiye yönlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, Cushing sendromu, Feokromasitoma, Aldosteronoma, Nonfonksiyone Adenom, Adrenal karsinom, Metastatik karsinom.

21.1. TANIM

Adrenal insidentaloma terimi radyolojik inceleme sırasında tesadüfen saptanan 1 cm üzerindeki adrenal kitleleri ifade eder¹.

21.2. EPİDEMİYOLOJİ

Görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi sayesinde adrenal insidentalomalarla karşılaşma sıklığı giderek artmaktadır. Adrenal hastalık dışı nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında adrenal insidentaloma saptanma oranı farklı serilerde %0,4–10 olarak bildirilmektedir^{2,3}. İleri yaşlarda

bu oran %10'ların üzerine çıkmakta olup otopsi serilerinde insidentaloma prevalansı %1–9 arasında bildirilmektedir. Genel olarak insidentaloma görülme sıklığı yaşla birlikte artarken 30 yaşın altındakilerde nadirdir. Hipertansiflerde, obezlerde ve diyabetiklerde görülme olasılıkları biraz daha fazladır. Bunun olası nedeni, belirgin klinik tablolara yol açmayan hafif düzeyde salgı işlevi olan adenomlardır.

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğu benign adrenokortikal adenomdur. Bilinen kanser tanısı olmayan hastalarda malignite adrenal insidentalomanın seyrek bir nedenidir. Adrenal insidentalomalı hastalarda primer adrenal karsinomun sıklığı yaklaşık %2–5 arasındayken, adrenal beze metastazlarda %0,7–2,5 arasında değişkenlik

göstermektedir^{4,5}. Çoğu adrenal insidentaloma non-fonksiyonel özellik gösterirken, %10–15 ise aşırı miktarda hormon salgılar⁴. Bin sekiz yüz hastanın değerlendirildiği seride %90 nonfonksiyonel, %6,5 subklinik cushing, %3 feokromositoma ve %0,5 primer hiperaldosteronizm saptanmıştır⁶.

21.3. PATOGENEZ VE PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Adrenal kitlelerin oluşma mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Klonal incelemeler normal anatominin sırasıyla adenoma ve karsinoma dönüşüm gösterdiğini ortaya koymuştur. Ama altta yatan moleküler mekanizmalar henüz saptanmamıştır. Malign dönüşümle ilgili olabilecek mekanizmalar arasında p53, p57 siklin bağımlı kinaz, menin, insülin like growth faktor II (IGF-II), melanokortin reseptör (MCR-R) ve inhibin alfabı kodlayan genler yer alabilir. Hayvan çalışmalarında yukarıdaki genlerin eksikliğinde adrenal tümörlerin geliştiği gösterilmiştir⁷.

21.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME (ANAMNEZ, BULGU VE BELİRTİLER)

Tesadüfen saptanan bir adrenal kitleyle karşılaşan bir hekim için öncelikle araştırılması gereken konular bu kitlenin malign olup olmadığı ve hormon salgısı yapıp yapmadığıdır. Malignite öyküsü olan bir hastada tespit edilen adrenal kitlenin, özellikle de bilateral ise, metastaz olma olasılığı yüksektir. Malignite öyküsü olmayan bir kişideki insidentaloma ise %80 olasılıkla cerrahi girişim gerektirmeyen nonfonksiyone bir kortikal adenomdur. Salgı yapan adrenal kitleler içinde de en sık Cushing sendromu, feokromositoma ve daha sonra da aldosteronoma gelir. Söz edilen hastalıkların hepsinin ayırt edici klinik özellikleri olmakla birlikte, bu kitleler her zaman tipik klinik tablolarla seyretmez. Cushing olgularının büyük bir kısmı subklinik seyirli olup bazı feokromasitomali hastalarda ise hipertansiyon görülmez. Yine aldosteronoma olgularının bir kısmı hipokalemi ile seyretmeyebilir. Bu subklinik seyirli işlevsel adenomları ortaya koyabilmek için iyi bir anamnez ve fizik muayene ve ardından da doğru biyokimyasal testleri istemek ve bu tetkikleri doğru yorumlanmak çok önemlidir.

21.5. ADRENAL İNSİDENTALOMALARIN İŞLEVSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Adrenal salgı artışını düşündüren klinik bulguların varlığında uygun testleri istemek gerekir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi subklinik olguların görülme oranının yüksek olması nedeniyle insidentaloma saptanan her olguda Cushing sendromu ve feokromositoma araştırılmalıdır. Ayrıca hipertansif olgular, serum potasyum düzeyleri normal bile olsa, hiperaldosteronizm yönünden araştırılmalıdır.

21.5.1. Subklinik Cushing Sendromu: (Otonom Kortizol Sekresyonu)

Cushing sendromunun klinik bulguları olmaksızın glukokortikoid sekresyonu yapması olarak tanımlanır. Bu durum adrenal insidentaloma tespit edilen hastalarda en sık (%5–8) görülen hormonal bozukluktur. Bu olgular aşikar Cushing gibi seyretmemekle birlikte bu sendromda görülen klinik özelliklerin bir veya birkaçını gösterebilir. Subklinik Cushing olgularında obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz tolerans bozukluğu, Tip 2 diyabet ve osteoporoz görülme sıklığı artmıştır. Avrupa Endokrin Derneği'nin (European Society of Endocrinology) 2016'da yayımlanan adrenal insidentalomaların yönetimi kılavuzu subklinik Cushing Sendromu terimi yerine iki alt grup oluşturarak, olası otonom kortizol sekresyonu ve otonom kortizol sekresyonu terimlerinin kullanımını önermiştir⁸. Bu önerinin nedeni subklinik Cushing tanısı alan hastaların çok az bir kısmının aşikar Cushing sendromuna dönüşmesi ancak düşük dereceli kortizol salınımı saptanan hastaların bir kısmında da bu durumla ilişkili komorbiditelerin ortaya çıkmasıdır.

Adrenal insidental kitle saptanan hastaların hepsinde 1 mg DST yapılması gerekir. Test sonucu 1,8 µg/dl altında çıkması subklinik Cushing sendromunu dışlatırken, test sonucu >5 µg/dl bulunması otonom kortizol sekresyon tanısını destekler. Aradaki değerlerde (1,8–5 µg/dl arası) ise otonom kortizol sekresyonu olasılığı vardır. Bu durumda ACTH bağımsız kortizol üretimini doğrulamak için 3–12 aylık takip sonrası 1 mg DST tekrarı yapılması uygundur. Bu arada hastalarda kortizol sekresyonu ile ilişkili olabilecek hipertansiyon, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı, Tip 2 diyabet, osteoporoz gibi komorbiditeler de takip edilmelidir. Bu durumda klinisyenin soracağı temel soru adrenokortikal adenomun klinik olarak anlamlı aşırı kortizol salgılayıp salgılamadığıdır. Böyle olgularda takip sırasında otonom kortizol sekresyonunun aşikar Cushing Sendromuna dönüşme ihtimali %1'in altındadır. Bu nedenle bu gruba giren hastalarda gereksiz ve maliyetli sık aralıklı takiplerden kaçınılmalıdır. Yeni gelişen bir klinik sorun olmadığı sürece komorbiditeler açısından yıllık sorgulama yeterlidir.

21.5.2. Feokromasitoma

Farklı serilerde insidentalomaların yaklaşık %3–10'nunun feokromasitoma olduğu bildirilmektedir. Ancak bu feokromasitomaların sadece %10–20'sinde hipertansiyon bildirilmiştir. Bu nedenle her insidentalomada feokromasitomayı araştırmak için 24 saatlik idrarda metanefrin ve katekolaminlerin ölçümünü yapmak gereklidir. Dopamin ve vanil mandelik asit (VMA) ölçümleri tanıda ilave katkısı olan ölçümler değildir. Eğer hastada feokromasitoma olasılığı yüksekse (klinik tablo veya fazla kanlanması olan kitle) plazma metanefrin tayini yapılabilir. Plazma metanefrin tayininin duyarlılığı çok yüksek (%95–98) olmasına rağmen özgüllüğü biraz daha düşüktür (%89–95)⁹. Ayrıca katekolamin ve

metanefrin tayini yaparken en az %10 olguda hatalı yüksek sonuçlar bulunabileceğini unutmamak gerekir. Genellikle üst sınırın %50'sinden daha az yüksek olan bu ölçümler tekrarlanırsa normal sonuçlar elde edilir. Akut stres, yoğun egzersiz, ağrı gibi durumlar, pek çok ilaç (parasetamol, bronkodilatörler, dekonjestanlar, kaptopril, labetalol vb.) ve gıdalar (muz, kafein, acı biber vb.) katekolamin veya metanefrin tayininde hatalı sonuçlara neden olabilir.

21.5.3. Aldosteronoma

Tüm işlevsel adrenal insidentalomalar arasında görülme sıklığı en az olanıdır (<%1). Aldosteronoma olgularında hipokalemi mutlak bir bulgu değildir. Bu nedenle hipertansiyonu ve adrenal insidentaloması bulunan her olguda renin anjiyotensin aldosteron sisteminin değerlendirilmesinde yarar vardır¹⁰. Bu amaçla plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeyi birlikte istenmelidir. Minerokortikoid reseptör antagonisti ve ACE inhibitörleri ve ARB leri en az 6 hafta öncesinden kullanmayan bir hastada rastgele bir ölçümde plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranı >20–30 hesaplanırsa ve hastanın spontan hipokalemisi varsa primer hiperaldosteronizm tanısı koydurur. Oranı >20–30 olan normokalemik hastalarda tanıyı kesinleştirmek için 24 saatlik idrarda aldeosteron ölçümü, oral sodyum yüklemesi veya salin infüzyon testlerinden birine ihtiyaç duyulur.

21.6. ADRENAL İNSIDENTALOMALARIN MALİGNİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adrenal bezin primer kanseri çok nadirdir. Ama başta akciğer kanseri olmak üzere böbrek, kolon, özefagus ve pankreas kanserleri gibi diğer kanserler de adrenal beze metastaz yapabilir. Kitlenin boyutu ve görüntüleme testlerindeki tipik özellikleri ayırıcı tanıda önemli yer alır⁴.

Boyut: Adrenokortikal karsinomların %90'dan fazlasının çapı 4 cm'nin üzerindedir. Ayrıca tümör çapı ile sağkalım arasında negatif ilişki de söz konusudur. Yine de klinik yaklaşımı belirlemede tümör çapı tek başına yeterli olmayıp, az sonra tartışılacak diğer radyolojik özellikler de önem taşır.

Manyetik rezonans inceleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile 3–5 mm'lik kesitler alınarak yapılan değerlendirme ile kitle hakkında çok değerli bilgiler edinilebilir. Örneğin kortikal adenomlar lipitten zengin olmaları nedeniyle karsinomlardan kolaylıkla ayrılabilir.

21.6.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Görüntünün yoğunluğu X-ışınının zayıflamasına (atenüasyonu) bağlıdır. BT'nin yoğunluk yelpazesinin bir tarafında hava (siyah renk), diğer yanında ise kemik (beyaz renk) bulunur.

X-ışınının zayıflama düzeyini ölçmek için kullanılan bir yöntem Hounsfield Ünitesidir (HU). Kontrast kullanmadan yapılan BT'de adipoz doku tipik olarak -20 HU ile -150 HU arasında, böbrek ise 20 HU ile 150 HU arasında ölçülür. Eğer adrenal kitlenin yoğunluğu 10 HU'nun altındaysa benign bir adenom olma olasılığı neredeyse %100'dür. Kontrastsız bir BT'de düzgün kenarlı, homojen, atenüasyonu <10 HU olan bir kitlenin benign bir adenom olduğunu söylemek mümkündür. İnsidental adrenal kitlelerin benign malign ayırımında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi Opaksız BT ile HU tayinidir.

Kontrast madde ile yapılan BT'de adenomlarda intravenöz kontrast hızlıca alınır ve washout tabir edilen birim zamanda atılma yüzdesi fazladır. Malign özellik taşıyan adenomlarda ise kontrast alımı hızlıdır ancak atılma yüzdesi daha düşüktür. Uygulandıktan 10–15 dk sonrasındaki görece atılma yüzdesi >%40, mutlak atılma yüzdesi >%60 hesaplanması kitlenin benign özellikler taşıdığını gösterir. Adrenal insidental kitlenin benign-malign ayırımında opaksız BT ile attenuasyon değerleri >10 HU üzerinde saptanan olgularda ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak Opaklı Dinamik BT, Dinamik MR veya bilinen kanser öyküsü olanlara da 18F-FDG-PET yapılması önerilmelidir.

21.6.2. Manyetik Rezonans İnceleme (MRI)

Adrenal kitleye yaklaşımda BT halen temel görüntüleme yöntemidir. Ancak belli durumlarda MRI'nin yararı olabilir. Çocuklar, adölesanlar, gebeler ve 40 yaş altı erişkinlerde öncelikle MR tercihi yapılabilir. Konvansiyonel MRI'de T1 ve T2 ağırlıklı serilerde benign adenomları malign lezyonlardan ve feokromasitomalardan ayırmak mümkündür. Ayrıca MRI'de kimyasal kayma sayesinde yağ baskılayan sekanslar kullanılarak adenom gibi yağ içeriği yüksek olan lezyonlar karakterize edilebilir. BT ile benzer şekilde, opak madde (Gadolinyum) kullanılarak yapılan MRI'de ise adenomun kontrastı atma süresi kısarken malign lezyonlarda bu süre uzamıştır. Benign lezyonlarda out-faz serilerde sinyal kaybı saptanırken in-faz serilerde parlak görüntü elde edilir.

21.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Malignitelere duyarlılığı fazla olan bu yöntemin özellikle daha önceden kanser öyküsü olan kişilerde saptanan bir insidentalomanın malign olup olmadığını ayırt etmede yararı olabilir. Ancak benign lezyonların bir kısmında da Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) tutulumu bir miktar artmış olabilir. Kanser tanısı almış hastalar dışında adrenal kitlelere yaklaşımda PET kullanmakla ilgili yeterli bilgi yoktur ve ayrıca maliyet açısından da pahalı bir yöntemdir. Ancak diğer görüntüleme yöntemlerindeki özellikleri tipik olmayan ve cerrahi olarak çıkarılması düşünülen kitlelerin değerlendirilmesinde PET kullanımı karar vermeye yardımcı olabilir.

Adrenal kitlelerin görüntüleme yöntemlerindeki özellikleri şöyle sıralanabilir:

Benign adenomlar

- Yuvarlak ve düzgün kenarlar, homojen görünüm
- Tek taraflı olmak ve çapın 4 cm'den küçük olması
- Düşük atenüasyon değeri (<10 HU)
- Kontrast maddenin atılma yüzdesinin yüksek olması (10 dk sonra >%50)
- Hem T-1 hem de T-2 ağırlıklı MRI'de karaciğer ile izointens görünüm
- Yağ baskılamalı sekanslarda lipit içeriklerine bağlı olarak sinyal yoğunluklarında azalma

Feokromositomalar

- Kontrastsız BT'de artmış atenüasyon değeri (>20 HU)
- Vaskülarite artışı
- Kontrast maddenin atılma yüzdesinin düşük olması (10 dk sonra <%50)
- MRI'de T2 ağırlıklı seride artmış sinyal yoğunluğu
- Kistik ve hemorajik değişiklikler
- Boyut değişken olabilir
- Bilateral olabilir

Adrenokortikal karsinoma

- Düzensiz yoğunluk (Tümörün santral bölgesindeki nekroz nedeniyle)
- Kalsifikasyon
- Büyük çap (genellikle >4 cm)
- Tek taraflı yerleşim
- Yüksek atenüasyon değeri (>20 HU)
- Kontrastlı BT'de homojen olmayan tutulum
- Kontrast maddenin atılma yüzdesinin düşük olması
- MRI'de T-1 ağırlıklı serilerde karaciğere göre hipointens T-2 ağırlıklı serilerde orta veya yüksek intensitede görünüm

Adrenal metastazlar

- Düzensiz ve homojen olmayan tutulum
- Bilateral olma eğilimi
- BT'de yüksek atenüasyon değerleri (>20 HU)
- Kontrastın kitleden atılma süresinin gecikmesi
- MRI'de T-1 ağırlıklı serilerde karaciğerle izo veya hipointens, T-2 ağırlıklı serilerde ise orta veya yüksek intensitede görünüm.

Diğer lezyonlar: Daha az görünen adrenal kistler, hemorajiler ve myolipomlar ise karakteristik görünüm özellikleri sayesinde kolayca ayrılabilir.

21.6.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB ile elde edilen örneğin sitolojisine dayanarak bir adrenal lezyonun benign ya da malign ayırımı yapılamaz. İİAB ancak malign bir lezyonun primer veya metastatik olup olmadığı konusunda fikir verebilir. Bu nedenle eğer hastanın adrenal dışı bir kanseri varsa veya hastaya bilinen bir kanser nedeniyle evreleme yapılacaksa İİAB gerekli olabilir¹¹. Bu nedenle insidentalomaların rutin değerlendirmesinde İİAB'nin yeri yoktur. İİAB öncesi feokromasitoma olasılığını mutlaka dışlamış olmak gereklidir, çünkü feokromasitomali olgulara yapılan İİAB şiddetli kanamalara veya hipertansif krizlere neden olabilir. İİAB genel olarak güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir. Komplikasyon oranı yaklaşık %3 olarak bildirilmiş olup en sık görülen komplikasyonlar hematoma, karın ağrısı, hematüri, pankreatit, pnömotoraks, abse oluşumu ve iğne girişi seyri boyunca tümörün yayılmasıdır.

21.7. TEDAVİ

Tek taraflı adrenal kitleler: Feokromasitoma ve aldosteronoma olduğu tespit edilen tüm hastalara cerrahi uygulanmalıdır¹². Subklinik Cushing sendromu (Otonom kortizol sekresyonu) tanısı alan olgular ise eğer genç yaşta ise ve hiperkortizolemi ile ilişkilendirilebilecek klinik tabloları (hipertansiyon, obezite, Tip 2 DM, osteoporoz gibi) varsa cerrahi için değerlendirilebilir. Bu durumdaki (1 mg DST >5 µ/dl) hastalarda hiperkortizolemiyle ilişkili 2 veya daha fazla komorbidite (Tip 2 DM, hipertansiyon, obezite, osteoporoz) olması ve bunlardan birinin medikal tedaviye rağmen kötü kontrollü olması durumunda, cerrahiye yönlendirilmesi uygun olabilir. Cerrahi kararı kişiselleştirmeli hastanın yaşı, kortizol sekresyon derecesi, genel durumu, komorbiditeleri değerlendirilerek karar verilmelidir.

Görüntüleme özellikleri şüpheli olan veya 4 cm'nin üzerinde olan kitlelerde ise adrenal kanser riski yüksek olduğu için rezeksiyon kararı verilmelidir.

Cerrahi kararı verilen kitle çapı 6 cm altında ise görüntüleme lokal invaziv bulgular yoksa laparoskopik adrenektomi önerilirken, lokal invazyon düşünülen olgularda açık adrenektomi önerilmektedir.

Ancak adrenal kanserlerin boyutu küçük bile olsa, cerrahi kür şansının düşük olduğunu unutmamak gerekir. 4 cm'nin biraz altında veya üzerindeki kitlelerdeki tedavi yaklaşımını belirleyen faktörler klinik tablo ve hastanın yaşıdır. Örneğin 22 yaşındaki düzgün sınırlı, <10HU bir kitlenin rezeksiyonu önerilebilirken, aynı lezyon 82 yaşındaki birisinde olsa takip kararı verilecektir. Operasyon kararı verilen tüm hastalarda öncesinde mutlaka çok dikkatli fonksiyonel inceleme yapılmalıdır.

Bilateral adrenal kitleler: İnsidental adrenal kitle saptanan hastaların %10–15 'inde bilateral adrenal kitle bulunabilir¹³.

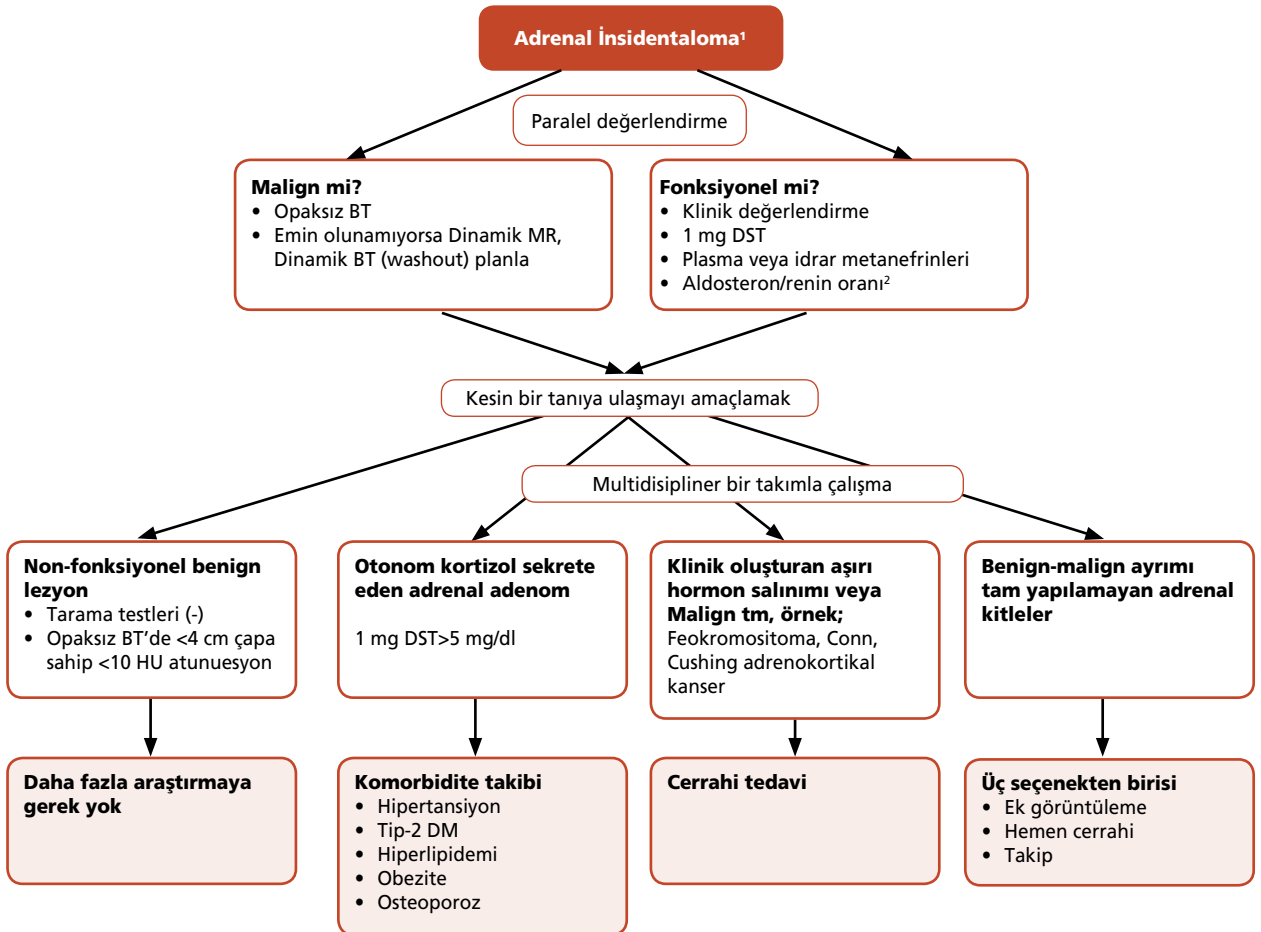
21.8. TAKİP

Bilateral adrenal kitleye neden olabilecek durumlar arasında metastaz, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomalar, lenfoma, enfeksiyon (tüberküloz, fungal), hemoraji, ACTH bağımlı Cushing sendromu, feokromositoma, primer aldosteronizm, amiloidoz, adrenal bezin infiltratif hastalıkları ve bilateral makronodüler adrenal hiperplazi sayılabilir. Adrenal metastazların da yaklaşık %50'si bilateraldir.

Bilateral adrenal kitlelerin her biri tek adrenal kitleyi değerlendirirken uygulanan görüntüleme ve fonksiyonlile taramaprotokolleri uygulanmalı ve ek olarak konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için serum 17-hidroksiprogesteron ölçümü önerilir¹⁴. Bilateral adrenal kitlelerden biri fonksiyonel diğeri ise nonfonksiyonel olabilir. Buna ek olarak bilateral adrenal kitleli hastalar adrenal yetmezlik için taranmalıdır.

Otonom kortizol sekresyonu saptanan ve aşikar Cushing sendromu kliniği bulunmayan bilateral adrenal kitleli hastalarda bilateral adrenelektomi önerilmez. Seçilmiş hastalarda yaşı kortizol sekresyon derecesi, genel durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak tek taraflı adrenelektomi kararı verilebilir.

Adrenal insidentalomaların optimal takip süresi ve sıklığını gösteren yeterli veri yoktur. Tanı anında yapılan görüntülemesinde benign özelliklerde olup çapı 4 cm'den küçük adenomların takipte büyüme olasılığı son derece düşüktür. Gene de 6-12 ay sonra görüntülemeyi bir defa daha tekrarlamak ve değişiklik olmadığını görmek temkinli bir yaklaşım olacaktır. Görüntüleme özellikleri benign olan, çapı >4 cm kitleleri ise 6-12 ay sonra opaksız BT veya MR ile mutlaka yeniden görüntülemek gerekir. Birinci görüntülemede net olarak benign denemeyen (HU >10, heterojen, kenar düzensizliği) lezyonlarda ise üç tercih karşımıza çıkar 1) İkinci bir görüntüleme ile (genellikle opaklı BT) yeniden değerlendirmek, 2) Kitleyi cerrahi olarak çıkarmak 3) veya 6-12 ay sonrasında opaksız BT veya MR tekrarında boyutta %20 veya uzun eksende 5 mm artış saptanırsa cerrahi rezeksiyon. Tanı esnasında fonksiyonel olmadığı saptanan hastalarda belirli aralıklarla laboratuvar ölçümleri tekrarlamak yerine komorbiditelerin klinik olarak takip edilmesi daha uygun bir yöntemdir. Adrenal insidentalomaya yaklaşım Şekil 21.1'de görülmektedir.



Şekil 21.1. Adrenal insidentalomaya yaklaşım.

¹ekstra adrenal kanser öyküsü olmayan hastalar; ²dirençli hipertansiyon ve/veya hipokalemi olan hastalarda MR: manyetik rezonans, BT: bilgisayarlı tomografi, DST: deksametazon supresyon testi, HU: hounsfield unit, Tip-2 DM: tip-2 diyabetes mellitus Şekil, Management of adrenal incidentalomas; ESE, Eur J Endocrinol 2016, Aug;175(2):G1-G34.*ten uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Young WF Jr, Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356:601–610, 2007.
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(4):298–302.
3. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al, AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6):851–870.
4. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al, A survey on adrenal incidentaloma in Italy. study group on adrenal tumors of the Italian society of endocrinology. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):637.
5. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4106
6. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al, Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:513–527.
7. Stewart PM, Adrenal adenomas, incidentalomas, and carcinomas. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition (Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR). USA, Saunders Elsevier, 2008; 494–495.
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al, Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2):G1–G34.
9. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al, Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138(5):424–429.
10. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):871. Epub 2004
11. Mazzaglia PJ, Monchik JM Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg* 2009; 144(5):465.
12. Townsend CM, *The Incidentally Discovered Adrenal Mass "Incidentaloma"*. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. USA, Mosby-Saunders, 2008.
13. Angeli A, Osella G, AliA, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47(4-6):279.
14. Mermejo LM, Elias Junior J, Saggioro FP, Giant adrenal myelolipoma associated with 21-hydroxylase deficiency: unusual association mimicking an androgensecreting adrenocortical carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(4):419.

PRİMER ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (Addison Hastalığı)

Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Primer adrenokortikal yetmezlik adrenal korteksten glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin yeterli salgılanamaması ile oluşan klinik tabloya verilen isimdir. Adrenal bezin hızlı gelişen harabiyetlerinde akut olarak aniden gelişebilir. Daha sıklıkla ise otoimmüniteye veya tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlara bağlı olarak haftalar aylar içerisinde yavaş gelişir. Halsizlik, çabuk yorulma, güç kaybı, iştah azalması, bulantı, kusma, baş dönmesi, kan basıncı düşüklüğü, yaygın kas ağrıları sık karşılaşılan bulgulardır. En göze çarpan bulgu ise eklem kıvrımlarında daha belirgin olan hiperpigmentasyondur. Kortizolün negatif feedback etkisinin ortadan kalkması sonucunda ACTH seviyesinin aşırı artmasına bağlı gelişir. Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği adrenal kriz adı verilen ve yaşamı tehdit eden hipotansif şoka neden olabilir. Adrenal yetmezlik tanısı parenteral verilen sentetik ACTH uyarısına yeterli kortizol artışının elde edilememesi ile konur. Tedavide esas olarak yerine koyma tedavisi yapılır. Sıklıkla kalıcı bir yetmezlik tablosu olduğundan ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Bu replasman sırasında glukokortikoid ve mineralokortikoid fazlalığına yol açmamalıdır. Hastaların hastalık konusunda eğitilmiş olmaları, glukokortikoid gereksiniminin arttığı stres durumlarında gerekli doz değişikliğini kendileri yapabilmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: Adrenal, adrenal yetmezlik, glukokortikoid, mineralokortikoid, otoimmünite, akut, kronik, hiperpigmentasyon, kortizol, fludrokortizon, ACTH uyarı testi.

22.1. TANIM-TARİHÇE

Adrenokortikal yetmezlik, adrenal korteksten yeterli glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid salgılanamaması ile oluşan klinik tabloya verilen isimdir. Adrenal bez patolojilerine bağlı gelişebileceği gibi adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği yaratan hipofiz patolojilerine de bağlı gelişebilir. Adrenal yetmezlik adrenal bezden kaynaklanan patolojiler sonucunda geliştiğinde primer adrenokortikal yetmezlik, ACTH eksikliğine bağlı olarak gelişen adrenokortikal yetmezlik ise sekonder adrenokortikal yetmezlik olarak adlandırılır. Primer adrenal yetmezlikte hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid eksikliği vardır. Sekonder adrenokortikal yetmezlikte ise ACTH uyarısı olmasa da renin-angiotensin uyarısına bağlı olarak sentezi ve salınımı devam eden mineralokortikoid eksikliği görülmez¹⁻⁴.

Thomas Addison 1855 yılında yayımladığı 11 olguluk seri ile adrenal yetmezlik kliniğini ilk olarak tarif etmiş ve bu hastaları postmortem inceleyerek sürrenal bezlerdeki patolojileri göstermiştir. 11 olgunun altısında adrenal tüberküloz, üçünde adrenal malignite, birinde adrenal hemoraji ve birinde adrenal atrofi saptamıştır. Hastalığı tanımlayan araştırmacının adına bağlı olarak primer adrenokortikal yetmezlik "Addison Hastalığı" olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar öncesinde tanımlanmış bir hastalık olmasına karşın tedavide kullanılacak kortizon ancak yaklaşık 100 yıl sonra 1949 yılında sentez edilebilmiş ve bu hastalığın etkin tedavisi mümkün olabilmiştir. Tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Etkin yerine koyma tedavisi ile günümüzde adrenal yetmezlik uzun ve kaliteli bir yaşam süresi ile takip edilen bir hastalıktır¹⁻⁴.

22.2. NEDENLERİ

Addison hastalığı nedenlerinin görülme oranları yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. 1990'lı yılların başlarında tanısı konulan Addison hastalarının %80 üzerinde etiyoloji tüberküloz iken günümüzde primer adrenal yetmezlikli olguların %80'den fazlasında etiyolojik neden otoimmünitedir. Bu oran değişikliğinde temel faktör sosyoekonomik gelişmeler ve tüberkülozun eradikasyonudur. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların çok azında adrenokortikal yetmezlik gelişmekle birlikte; toplumdaki tüberküloz görülme oranlarına göre Addison hastalığının etiyoloji oranı değişmektedir. En sık görülen bu iki neden dışında primer adrenal yetmezlik yapabilecek çok neden vardır. Geniş serili yayımlarda otoimmünite ve tüberküloz dışı nedenlere bağlı Addison hastalığı oranı tüm olguların ancak %1 kadarını oluşturmaktadır⁵⁻⁹.

Otoimmün adrenokortikal yetmezlik sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları, alopesi areata, pernisiyöz anemi, vitiligo, çöliak gibi HLA ilişkili hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Addison hastalarının hemen yarısında bu hastalıklardan birinin olduğu saptanmıştır. Bu otoimmün hastalıklardan herhangi iki tanesinin birlikteliğine "II. tip poliglandüler otoimmün sendrom" adı verilir. Daha nadir görülen I. tip poliglandüler yetmezlik ise çocukluk yaşında görülen mukokutanöz kandidiaz, hipoparatiroidi ve bazen diğer endokrinolojik yetmezliklerle karakterize bir sendromdur⁵⁻⁹.

Tüberküloza bağlı adrenal yetmezlik günümüzde giderek azalan oranda görülen bir etiyolojik neden olmakla birlikte gelişmemiş bazı ülkelerde halen en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüberküloza bağlı adrenal yetmezlikte tanı erken konup, etkin tedavi edilebilirse adrenal yetmezlik tamamen düzelebilir. Tüberküloz dışı enfeksiyöz nedenler de nadir olarak adrenal yetmezliğe neden olabilirler. Sistemik fungal enfeksiyonlardan histoplazmoz, koksidiyoidomikoz yanında AIDSli hastalarda sitomegalovirus, mikobakterium gibi oportunistik enfeksiyonlar diğer nadir rastlanılan enfeksiyöz nedenlerdir⁵⁻⁹.

Çok nadir olmakla birlikte bilateral adrenal kanamaya bağlı adrenal yetmezlik, antiagregan tedavinin daha yaygın kullanılması nedeni ile günümüzde artan oranda görülen bir durumdur. Adrenolökodistrofi X bağlı olarak erkeklerde görülen ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonundaki kusur nedeni ile kanda aşırı artması ve beyin, adrenal korteks, testisler ve karaciğerde aşırı birikmesi nedeni ile bu organların yetmezliği ile giden nadir bir durumdur. Malignitelerin adrenal bezlere bilateral metaztazi sonrası adrenal hücre fonksiyon yetersizliği nadir olduğu düşünülse de yapılan araştırmalarda akciğer, kolon, meme, mide tümörlerinin ve Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaların sıklıkla adrenal yetmezlik yapabildikleri görülmüştür. Kortizol rezistansı ve adrenokortikal hücrelerin ACTH duyarsızlığı çok nadir bildirilmiş klinik antitelerdir. Steroid sentezini inhibe eden çeşitli ajanların kullanımı sırasında

glukokortikoid sentez eksikliğine bağlı olarak adrenal yetmezlik gelişebilmektedir. Steroid sentez inhibisyonu yapan ajanlar olarak metirapon, aminoglutetimid, mitotan gibi ajanlar yanında antifungal ajanlardan ketakonazolün, anestezide kullanılan etomidatein ve trilostanın da glukokortikoid sentezini baskılayabileceği unutulmamalıdır⁵⁻⁹.

22.3. EPİDEMİYOLOJİ

Addison hastalığı nadir rastlanılan hastalıklardandır. Bildirilen görülme oranları toplumlar arasında değişmek üzere prevalansı milyon popülasyonda 40–110 arasında değişmektedir. Milyon nüfus için bir yılda görülen yeni olgu insidansı 5–10 hasta kadardır. Otoimmünite en önemli etiyolojik neden olduğu için kadınlarda görülme olasılığı 2–3 kat kadar daha fazladır. Görülme yaşı sıklıkla 30'lu yaşlar ile 50'li yaşlar arasındadır^{10,11}.

22.4. PATOGENEZ

Adrenokortikal yetmezlik belirtilerinin görülmesi için adrenal korteksin fonksiyonel kapasitesinin %90'ından fazlasını kaybetmesi gerekir. Adrenal bez fonksiyon kaybına neden olabilecek nedenler Tablo 22.1'de sıralanmıştır. Adrenokortikal yetmezlik kliniği glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğinin gelişme hızına bağlı olarak değişir. Otoimmün nedenlere bağlı veya invaziv hastalıklara bağlı gelişen adrenal yetmezlikte hasarlanma yavaş geliştiği için kronik adrenal yetmezlik kliniği görülür. Bilateral adrenal kanama gibi ani gelişen durumlarda ise hastalar akut adrenal kriz semptomları ile hekime başvururlar. Kronik adrenal yetmezlikli hastalarda stres durumlarında artan glukokortikoid gereksiniminin karşılanamaması nedeni ile akut kriz semptomları ile hekime başvurabileceği unutulmamalıdır. Kronik seyirli adrenal yetmezlikte semptomlar sadece glukokortikoid ve mineralokortikoid hormon yetersizlikleri ile oluşmaz. Aynı zamanda negatif feed-back etkinin ortadan kalkmasına bağlı olarak artan plazma ACTH seviyesinin melanosit uyarıcı hormon özelliği nedeni ile hiperpigmentasyona da neden olur^{9,12,13}.

Tablo 22.1. Primer adrenokortikal yetmezlik nedenleri

- Otoimmün
- Enfeksiyöz nedenler
 - Tüberküloz, sitomegalovirus, mantar enfeksiyonları (histoplazmoz, koksidiyomikoz), human immün yetmezlik virus (HIV)
- Metastatik maligniteler
- Lenfoma
- Adrenal beze bilateral kanama
- Adrenolökodistrofi
- İnfiltratif hastalıklar
 - Amiloidoz, hemokromatoz
- Konjenital adrenal hiperplazi
- İlaçlar
 - Ketokanazol, metirapon, aminoglutetimid, mitotane, etomidat, trilostan
- Bilateral adrenalectomi

22.5. KLİNİK

Adrenal yetmezlik kliniği adrenal fonksiyonların eksikliğinin derecesine bağlı olmakla birlikte fonksiyon kaybının hızına ve aynı zamanda kişinin karşılaştığı fiziksel strese de bağlıdır. Glukokortikoid ve mineralokortikoid salınım yetersizliğine bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, kusma, hipotansif belirtiler sık karşılaşılan semptomlardır. Hastalarda tuz yeme isteği fark edilebilir. Hastalar sıklıkla yaygın kas iskelet sistemi ağrıları ve karın ağrısı tarif ederler. Tansiyon düşüklüğü ortostatik durumda belirginleşir. Hastalar genellikle depresif ve anksiyetelidir¹⁻⁴.

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda glukokortikoid/mineralokortikoid eksikliğine bağlı bulgu ve belirtiler dışında, ACTH artışına bağlı klinik bulgular da vardır. Adrenal bez hasarına bağlı olarak kortizolün pitüiter bez üzerine olan negatif feed-back etkisi ortadan kalkar ve ACTH salınımı sürekli olarak artar. ACTH uyarısına bağlı olarak uzun süreli adrenal yetmezliği olan hastalarda hiperpigmentasyon kolay farkedilir bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Laboratuvar olarak hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi, hiperkalsemi, asidoz saptanabilir. Hastalarda anemi, eosinofili, lenfositoz görülebilir. Çocuklarda hipoglisemi daha sık karşılaşılan bir bulgudur¹⁻⁴.

22.6. AKUT ADRENAL KRİZ

Adrenal kriz sıklıkla tanı almamış, tedavi altında olmayan kronik adrenal yetmezlikli hastalarda veya tanı almış ve tedavi altında olsa bile enfeksiyonlar, travma gibi bir fiziksel strese bağlı olarak artmış olan glukokortikoid gereksiniminin karşılanamamasına bağlı gelişir (Tablo 22.2). Nadiren her iki adrenal beze olan akut kanama sonucunda veya septisemiye, bilateral adrenal metaztaza bağlı olarak kısa sürede adrenal yetmezlik gelişebilir. Bu durumlarda kronik adrenal yetmezlik belirtileri olmadan adrenal kriz ilk başvuru nedeni olabilir. Adrenal kriz belirtileri esas olarak şiddetli sıvı elektrolit kaybı belirtileridir (Tablo 22.3). Hastada hipovolemik şoka eğilim vardır. Adrenal yetmezlik tanısı olan bir hastada bu semptomlar varlığında adrenal kriz kolayca akla gelir. Adrenal yetmezlik tanısı olmayan hastalarda ise vasküler kollapsı varsa ve özellikle de etiolojisi açıklanamıyorsa adrenal kriz mutlaka akla getirilmelidir. Hiperkalemi, hiponatremi, lenfositoz, eozinofili, hipoglisemi akut adrenal kriz düşündürmesi gereken laboratuvar bulgularıdır. Akut adrenal kanamaya bağlı görülen akut adrenal krizde hormonal fizyopatolojiye bağlı görülen semptomlar dışında kanamaya bağlı belirtiler de görülür. Ani gelişen karın ağrısı, hassasiyet, rijidite ile birlikte şiddetli hipotansiyon volüm kaybı, konfüzyon ve koma görülür^{14,15}.

Tablo 22.2. Adrenal kriz ile başvuru nedenleri

- Sessiz durumda tanı almamış kronik adrenal yetmezlikli hastanın enfeksiyon, travma gibi major bir fiziksel strese karşılaşması durumu
- Tanılı bir kronik adrenal yetmezlikli bir hastanın major fiziksel stres durumunda glukokortikoid doz değişikliği yeterince yapılamaması durumu
- Bilateral adrenal kanama veya enfarkt durumu
- Uzun süreli glukokortikoid kullanımının aniden kesilmesi
- Ani gelişen hipofizer yetmezlik durumu

Tablo 22.3. Akut adrenal yetmezlik belirtileri

- Hipotansiyon ve şok
- Ateş
- Dehidratasyon
- Bulantı-kusma, anoreksi
- Karın ağrısı- batında hassasiyet
- Halsizlik, apati
- Hipoglisemi semptomları
- Konfüzyon, dizoryantasyon

22.7. KRONİK ADRENAL YETMEZLİK

Kronik adrenal yetmezlik halsizlik, çabuk yorulma, güç kaybı, iştah azalması, baş dönmesi, tuzlu yeme isteği, kilo kaybı, bulantı, kusma, kas ağrıları gibi oldukça zengin bir kliniğe sahiptir. En sık karşılaşılan klinik belirtileri halsizlik, çabuk yorulma, hiperpigmentasyon, anoreksi ve gastrointestinal yakınmalardır (Tablo 22.4). Hemodinamik değişikliklere yol açan bariz klinik tablo ile karşımıza gelebileceği gibi, klinik belirtileri fark edilemeyen ve ancak stres durumlarında belirti verecek şekilde hafif formda da karşılaşılabılır. Hiperpigmentasyon uzun süreli ACTH hipersekresyonuna bağlı olarak görülen bir bulgudur. Güneş gören kısımlarda, diz dirsek gibi üzerine baskı uygulanan kısımlarda, meme ucunda, cilt katlantılarında, nedbe dokularında daha belirgindir. Ağız içi mukozasında görülen hiperpigmentasyon tipik belirti olabilir¹⁻⁴.

Halsizlik, çabuk yorulma, anoreksi, gastrointestinal belirtiler hastaların çoğunda uzun süreden beri olmasına rağmen tanı gecikebilmektedir. Bu belirtiler hastalarda farklı şiddet ve özelliktedir ama özellikle enfeksiyon durumlarında belirgin hale gelmesi adrenal yetmezlik tanısı için önemli bir ipucu olabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda hipotansiyon görülür. Özellikle ortostatik hipotansiyon varlığında adrenal yetmezlik akla getirilmelidir. Hastalarda karşılaşılabilecek diğer bir belirti de kilo kaybıdır. Uzun sürede oluşan kilo kaybı gözden kaçabilir. Kronik adrenal

Tablo 22.4. Kronik adrenal yetmezlik belirtileri ve hastalarda bu semptomların görülme oranları

• Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı	% 100
• Hiperpigmentasyon	% 92
• Hipotansiyon	% 88
• Gastrointestinal yakınmalar	% 86
• Tuz yeme isteği	% 19
• Postüral semptomlar	% 12

yetmezlikli hastalarda vitiligo sık görülür. Otoimmün birliktelik açısından ovarian yetmezliğe bağlı oligomenore, hipotiroidi görülebilir. Karşılaşılabilecek diğer belirtiler tuz yeme isteği, hipoglisemi, senkop, diyare, kadınlarda aksiller pubik kıllanmanın azalması, libido kaybı sayılabilir¹⁻⁴.

22.8. SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİK

Klinik belirtileri belirgin olmayan adrenal yetmezlik durumuna subklinik adrenal yetmezlik adı verilmektedir. Preklinik adrenal yetmezlik, latent adrenal yetmezlik veya gizli adrenal yetmezlik olarak da adlandırılmaktadır. Sıklıkla otoimmün etiyojili primer adrenal yetmezlikte görülen bir durumdur. Hastalar tanı almadan önce uzun sessiz bir preklinik devrelerden geçerler. Bazı gen mutasyonları olan, genetik predispoze yani adrenal yetmezlik potansiyelli hastalar Evre 0 olarak tanımlanmaktadır. Evre 1 de tam olarak tanımlanamamış ama çevresel olduğu düşünülen faktörler aracılığı ile adrenal korteks harabiyeti başlar. Bu dönemde adrenal kortekse karşı çeşitli antikörlerin varlığı gösterilmiştir. Bunlardan en bilineni adrenal korteks otoantikörleri (ACA)/21 hidroksilaz enzimine karşı olan antikördür. Bunun dışında steroid yapan hücreye karşı (StPC Ab), 17 α -hidroksilaza karşı, P450 yan zinciri kıran enzime karşı antikör varlıkları da gösterilmiştir. Bu dönemde sitotoksik T lenfositler, lenfokinler gibi immünolojik faktörlerin aktive olduğu bilinmektedir. Adrenal korteks harabiyeti ilerlediğinde klinik olarak belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Bu harabiyet sırasında önceleri zona glomerulozanın etkilendiği ve buna bağlı belirtilerin ön planda olduğu, zona fascikülatanın ise daha sonra etkilendiği gösterilmiştir. Bu sıralamanın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalarda plazma renin aktivitesinin arttığı, aldosteron seviyesinin normal veya düşük olduğu görülebilir. Bu dönemde araya giren enfeksiyon, cerrahi, travma, hamilelik gibi stres durumlarında adrenal yetmezlik bulguları aşikar hale gelebilir. Hastalarda adrenal korteks harabiyeti ilerledikçe uyarıya verilen kortizol yanıtı azalır, daha sonraki aşamalarda da bazal kortizol seviyesinde azalma ile birlikte plazma ACTH seviyesinde artış görülür. Evre 4 de ise klinik belirtileri belirgin olan hastanın kortizol seviyelerinin çok düşük, ACTH seviyesinin çok yüksek olduğu görülür¹⁻⁴.

22.9. LABORATUVAR

Adrenal yetmezlikli hastalarda hiponatremi, hiperkalemi, hiperkalsemi, hipoglisemi, azotemi, anemi, dehidratasyona bağlı hematokrit yüksekliği, eozinofili, rölatif lenfositöz ile birlikte nötropeni ile karşılaşılabılır (Tablo 22.5). Bu laboratuvar bulguları tanı koydurucu olmamakla birlikte adrenal yetmezliği tanısı için ipucu olabilecek laboratuvar bulgularıdır. Klinik şüphe duyulan kişilerde kesin tanı koydurucu laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Tablo 22.5. Kronik primer adrenal yetmezlikte laboratuvar anormallikler

- Hiponatremi
- Hiperkalemi
- Hiperkalsemi
- Azotemi
- Anemi
- Eozinofili

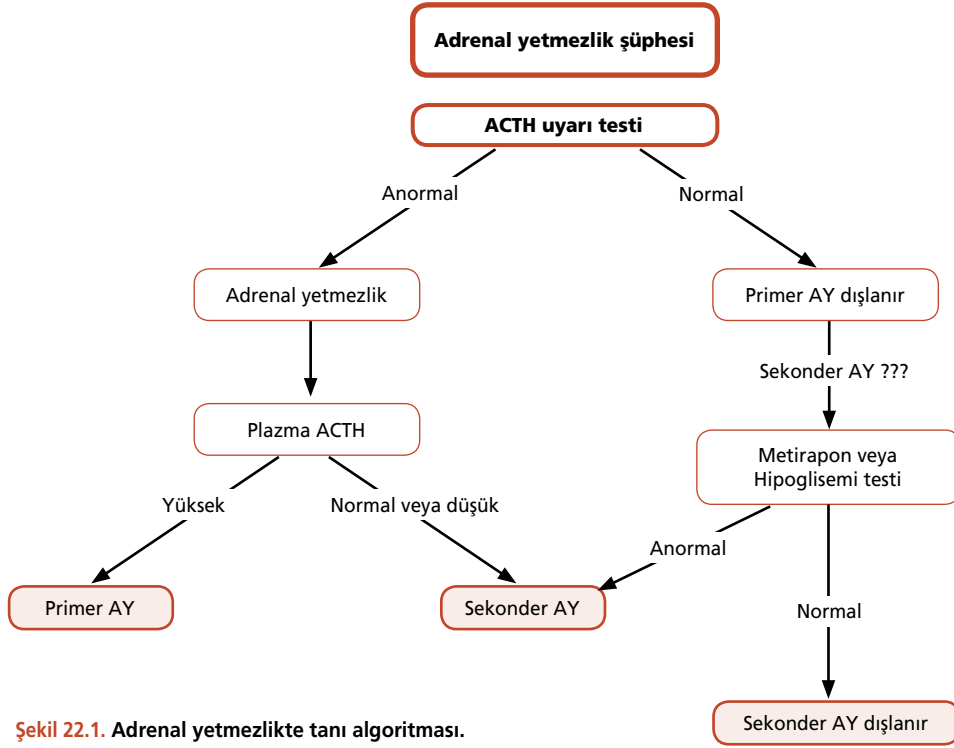
En sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu hiponatremidir. Mineralokortikoid ve glukokortikoid eksikliğine bağlı direkt etki yanında, glukokortikoidlerin AVP üzerindeki negatif feedback etkilerinin ortadan kalkmasına bağlı olarak gelişen AVP artışının da hiponatremi gelişmesinde rolü vardır^{7,16,17}.

22.10. TANI TESTLERİ

Adrenal yetmezlik tanısı kortizol salınımının yeterli olmadığı gösterilmesi ile konur. Serum kortizol seviyesi (Compound F) gün içinde diüurnal ritm nedeni ile değişkenlik gösterir. Normal aralık olarak genellikle sabah için 5–25 $\mu\text{g}/\text{dl}$, (138–690 mmol/L) gece yarısı için 2–14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak verilmektedir. Serum kortizol seviyesi diüurnal ritm dışında çeşitli faktörlerin etkisi ile de farklılıklar göstermektedir. Her türlü fizyolojik ve psikolojik stres durumu serum kortizol seviyesinin artmasına neden olur. Bu değişkenlikler nedeni ile herhangi bir zamanda yapılan serum kortizol ölçümünün adrenal yetmezlik tanısındaki yeri kısıtlıdır. Ayrıca hastalardan beklenen serum kortizol seviyeleri hastaların klinik durumuna göre değişir. Örneğin akut hastalığı olan bir kişide normal sınırlar içinde serum kortizol seviyesinin saptanmış olması, kişide yeterli salınımın olduğunu göstermez^{7,16-18}.

Tüm bu çekincelere rağmen sabah serum kortizol ölçümü adrenal yetmezlik tanısı için hekime fikir verebilir. Sabah serum kortizol seviyesi referans aralığı 5–25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ arasındadır. Adrenal yetmezlik hastalarının pek çoğunda 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ üzerinde bulunabileceği bilinmelidir. Serum kortizol seviyesinin 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ üzerinde olması adrenal yetmezlik tanısından uzaklaştırırken sabah serum kortizol seviyesinin 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ altında bulunması durumunda ise hastada yüksek olasılıkla adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. Sabah saat 6:00–8:00 saatleri dışındaki saatlerde kortizol ölçümü adrenal yetmezlik tanısı için kullanılmamalıdır. Çünkü sabah saat 08:00 den itibaren fizyolojik olarak serum kortizol seviyesi hızla düşmeye başlar ve sağlıklı kişilerde de çok düşük bulunabilir. Ancak adrenal kriz şüpheli kişilerden bu saatler dışında serum örneği alınabilir. Örnek alındıktan sonra sonuç beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Daha sonra elde edilen sonuca göre tedaviye devam edilmesine karar verilir^{7,16-18}.

Akut hastalığı olan kişilerde beklenen serum kortizol seviyesinin daha yüksek olması beklenir. Yapılan



Şekil 22.1. Adrenal yetmezlikte tanı algoritması.

bazı çalışmalarda ortalama serum kortizol değerleri gastrointestinal kanamalı hastalarda 22 µg/dl, respiratuar yetmezlikli hastalarda 40 µg/dl ve sepsisli hastalarda 45 µg/dl olarak saptanmıştır. Rastgele serum kortizol seviyesi 15 µg/dl altında saptanan yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik olduğu, yüksek mortalite olasılığı olduğu ve glukokortikoid tedaviden yarar gördüğü gösterilmiştir. Kritik hastalığı olanlarda serum kortizol seviyesi 34 µg/dl üzerinde ise adrenal yetmezliği olmadığı, 15 µg/dl altında ise adrenal yetmezlik varlığı düşünülebilir^{7,16-19}.

Bir günlük idrarda kortizol miktarı ölçümü adrenal yetmezlik tanısında hassasiyeti oldukça düşük bir laboratuvar yöntemidir. Yanlış negatif ve yanlış pozitif oranları yüksek olduğundan adrenal yetmezlik tanısı için kullanılması önerilmemektedir¹⁶⁻¹⁸.

Adrenal yetmezlik tanısı için altın standart test ACTH uyarı testidir. Mümkün olduğunca adrenal yetmezlik tanısı için her hastada yapılmalıdır. Bu amaçla 250 µg/dl (çocuklarda 15 µg/kg) cosyntropin iv uygulanır. Otuzuncu ve 60. dakikalarda plazma kortizol düzeyi ölçülür. Yapılan araştırmalarda bazal seviyeye göre misli artışlar veya rakamsal artışlar tanı için uygun olmadığı ve kullanılmaması gerektiği gösterilmiştir. Adrenal yetmezlik tanısı için 18 µg/dl seviyesi kriter olarak kabul edilmiştir. Cosyntropin sonrası serum kortizol ölçümlerinin herhangi birinin bu değerin üzerinde çıkmaması durumunda adrenal yetmezlik olduğuna karar verilir. Cosyntropin'in intramusküler

uygulanması ile de güvenli sonuç alınabileceği gösteren yeterli çalışma vardır^{20,21}.

ACTH uyarı testine normal yanıtın alınması durumunda primer adrenal yetmezlik ekarte edilmiş olur ancak sekonder adrenal yetmezlik tanısı yeterli hassasiyette ekarte edilmiş olmaz. Uzun süreli sekonder yetmezlik durumlarında ACTH eksikliğine bağlı olarak adrenal bezde atrofi gelişir. Bu durumda ACTH uyarı testine yanıt alınmaz. Ancak ACTH eksikliğinin erken dönemlerinde egzogen ACTH uyarısına kortizol yanıtı alınır. Bu nedenle sekonder adrenal yetmezlik tanısı için çok güvenli bir test değildir. Hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın tam çalışıp çalışmadığını gösteren testler yapılmalıdır. Bu amaçla sıklıkla insülin hipoglisemi testi veya metirapon testi uygulanmaktadır^{20,21}.

Adrenal yetmezlik tanısı konduktan sonra plazma ACTH seviyesi ölçülerek olayın primer mi yoksa sekonder mi olduğu ayırt edilmelidir. Primer olarak adrenal bezden kaynaklanan patolojilerde ACTH seviyesi çok yüksek saptanırken, sekonder yani hipofizden kaynaklanan patolojilerde ACTH seviyesi düşük veya normal seviyelerde saptanır^{7,16-18}.

22.11. TANI ALGORİTMİ

Adrenal yetmezlik araştırılması düşünülen bir hastada tanı algoritmi basit olarak Şekil 22.1'de gösterilmiştir. Hastada ilk yapılacak olan ACTH uyarı testidir. Bazal kortizol ölçümü ancak 18 µg/dl üzerinde ise adrenal yetmezlik ekarte edilebildiğinden

genellikle ayrıca bazal ölçümü yapıp beklemek gerekmez. ACTH uyarı testine yeterli yanıt alınmadığında adrenal yetmezlik tanısı konmuş olur. Plazma ACTH düzeyi ölçülerek adrenal yetmezliğin primer veya sekonder olduğuna karar verilir. ACTH uyarı testine yanıt normal olduğunda ise primer adrenal yetmezlik tanısı ekarte edilmiş olmasına karşın, sekonder adrenal yetmezlik ekarte edilmiş olmaz^{7,16-18}.

Akut bir hastada adrenal kriz olasılığı varsa tanı için gecikilmeden serum örnekleri alındıktan sonra tedavi başlanmalıdır. Glukokortikoid uygulamadan önce alınan serum örneğinde serum kortizol seviyesinin hastanın klinik durumuna göre beklenenden daha düşük olması ve serum ACTH düzeyinin normal aralığın üst seviyesinden birkaç kat yüksek olması tanı için yeterli olabilir. Hastaya acil müdahale sonrası alınan örnekler değerlendirilmeli tanı için yeterli veri varsa tedaviye devam edilmelidir. Sonuçlar tanı için yeterli değilse hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra ACTH uyarı testi yapılmalıdır^{7,16-18}.

22.12. AYIRICI TANI

Klinik belirtiler hastalığın şiddetine ve yerleşme hızına göre değişmektedir. Hastaların çoğunda hastalık uzun sürede yavaş yerleştiğinden dolayı klinik tablo uzun süre belirsiz kalabilir hasta adrenal krize girebilir. Hastalarda açıklanamayan halsizlik, yorgunluk, bulantı, kas krampları, artralji, baş dönmesi görülür. Adrenal yetmezliği düşündürülen semptomlar göz önüne alındığında çoğunlukla spesifik olmayan ve sık karşılaşılabilen semptomlar olduğu görülür. Ayrıca hastalığın seyrinin genellikle yavaş gelişip yerleşmesi nedeni ile erken dönemlerde semptomlar belirsiz olabilir. Uzun süreli olgularda psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir. Sıklıkla kronik yorgunluk sendromu veya anoreksia nevroza tanısı alabilirler. Sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda hipofiz hastalığına ait öykü veya hipotiroidi, hipogonadizm gibi ACTH dışındaki diğer hipofiz hormonu eksikliklerine bağlı belirtiler olabilir^{7,16-18}.

Adrenal yetmezlik düşündürülen semptomları olan kişilerin değerlendirilmesi yanında adrenal yetmezlik riski yüksek olan kişilerin de adrenal yetmezlik yönünden değerlendirilmesi gerekir. Bunun en tipik örneğini uzun süreli glukokortikoid tedavi gören ve glukokortikoid tedavisi kesilecek hastalar oluşturur. Bunun dışında hipofizer hastalığı olanlar veya hipofizer cerrahi veya radyoterapi geçirmiş olanlar sayılabilir^{7,16-18}.

22.13. TEDAVİ

Primer adrenal yetmezlik tedavisi 2 başlık altında toplanmalıdır. 1: Akut adrenal kriz tedavisi. 2: Kronik adrenal yetmezlik tedavisi.

Tablo 22.6. Adrenal kriz olabileceğini düşündürülen klinik ve laboratuvar durumlar

- Açıklanamayan dehidratasyon, hipotansiyon, şok
- İştah azalması ve kilo kaybı olan bir kişide bulantı- kusma
- Nedeni açıklanamayan akut batin durumu
- Açıklanamayan hipoglisemi
- Açıklanamayan ateş yüksekliği
- Hiponatremi, hiperkalemi, azotemi, hiperkalsemi, eozinofili
- Hiperpigmentasyon ve vitiligo
- Diğer otoimmün hastalık varlığı

Tablo 22.7. Adrenal krizde tedavi basamakları

- Acil durum
 - Büyük bir iğne ile damar yolu açılmalı
 - Elektrolitler, kan şekeri, plazma kortizol ve ACTH ölçümü için kan örneği alınmalı. Laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye başlanmalı
 - 2-3 litre kadar izotonik NaCl ve hipoglisemi önlemi açısından % 5 dextroz infüzyonu hızlıca yapılmalı. Riskli kişiler sıvı yüklenmesi yönünden monitorize edilmeli
 - Hemen 100 mg hidrokortizon veya eşdeğeri intravenöz enjekte edilmeli. Tanı şüphesi olduğunda laboratuvar olarak plazma kortizol ölçümünü değiştirmedeği için dexametazon tercih edilmeli.
 - Diğer destek tedavileri gerekli şekilde uygulanmalı
- Subakut dönem
 - Sıvı replasmanına daha düşük volümde 24-48 saat daha devam edilmeli
 - Adrenal kriz sebebi (özellikle enfeksiyon odağı) araştırılmalı ve gerekli tedavi verilmeli
 - Tanıyı doğrulamak için kısa ACTH uyarı testi yapılmalı
 - Adrenal yetmezlik tipi ve etiyojisi araştırılmalı
 - 1-3 gün içinde gerekli şekilde glukokortikoid dozu azaltılmalı
 - Mineralokortikoid tedavi (fludrokortizon 0.05-0.2 mg/gün) eklenmeli

22.13.1. Akut Adrenal Kriz Tedavisi

Adrenal kriz yaşamı tehdit eden bir durum olduğundan hızla tedavi edilmesi gerekir. Adrenal kriz şüpheli bir hasta ile karşılaşıldığında serum örnekleri alındıktan sonra sonuçlar beklenmeden tedavisi başlanmalıdır (Tablo 22.6). Bu amaçla kortizol, renin, ACTH ve biyokimyasal ölçümler için kan örneği alınmalıdır^{14,15,22}.

Akut adrenal kriz tedavisinin başlıkları genel yaşam desteğinin sağlanması, dehidratasyonun ve hipovoleminin düzeltilmesi, glukokortikoid uygulama, elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi ve varsa krizi tetikleyen faktörlerin bertaraf edilmesi olarak sayılabilir (Tablo 22.7). Adrenal krizdeki hastaların öncelikli tedavi yaklaşımı sıvı replasmanı olmalıdır. Hemen %0,9 NaCl infüzyonu hızlı bir şekilde başlanmalı, 4-6 saatlik süre içerisinde erişkinlere en az 2 litre sıvı verilmelidir. Beraberinde hastanın glisemi düzeylerini arttırmak için %5 dekstroz infüzyonu da yapılmalıdır. Hipotonik solüsyonlar hiponatremiyi derinleştirebileceğinden kullanılmamalıdır^{14,15,22}.

Glukokortikoid replasmanı için hidrokortizon veya eşdeğeri herhangi bir glukokortikoid kullanılabilir. Bu amaçla hemen 100 mg (çocuklarda 50 mg/m²) hidrokortizon iv bolus olarak verilmesi önerilir. Daha sonra her 6 saatte bir bu doz tekrarlanır. Hidrokortizon bulunmadığı durumlarda

eşdeğeri parenteral glukokortikoid olarak metil prednizolon kullanılabilir. Yüksek doz glukokortikoid ile tedavi sırasında yeterli mineralokortikoid etki sağlanabileceğinden genellikle ayrıca mineralokortikoid tedaviye gereksinim olmaz. Ancak belirgin hiperpotasemisi olan olgularda mineralokortikoid etkili ajan da tedaviye eklenmelidir^{14,15,22}.

Adrenal yetmezliği agreve edecek ek bir hastalığı olmayan kişilerde adrenal kriz bu tedaviler ile hızla düzelir. Parenteral tedaviden oral replasman tedavisine geçilir. Ek hastalığı olanlarda ise hastanın klinik durumuna göre parenteral replasman ve sıvı tedavisine devam edilmelidir. Adrenal yetmezlikli hastanın tedavi yaklaşımında en önemli unsurlardan birisi doğaldır ki hastanın acil durumda yaşamsal desteğini sağlayacak tedavi yaklaşımlarının sağlanması, bir diğeri de adrenal krize yol açması muhtemel ek patolojilerin erken tanısının konularak tedavi edilmesidir^{14,15,22}.

22.13.2. Kronik Adrenal Yetmezlik Tedavisi

Glukokortikoid replasmanı: Adrenal yetmezlik tedavisinde amaç eksik olan hormonların uygun dozda yerine konulmasıdır. Çok sıklıkla adrenal hasarlanma kalıcı olduğu için yerine koyma tedavisi ömür boyu sürdürülmesi gerekir. Replasman amacı ile hangi glukokortikoidin daha iyi olduğu konusunda fikir birliği olmasa da sıklıkla kısa etki süreli ve mineralokortikoid aktivitesi daha fazla olan hidrokortizon tercih edilmektedir. Günlük dozu olarak genel olarak 20–30 mg/gün kabul edilse de biraz daha düşük dozların da (15–20 mg/gün) yeterli olabileceği gösterilmiştir. Hiperkortizolizme neden olmamak için mümkün olduğunca düşük dozlarda kullanılması tercih edilir. Sabah dozlarının akşam dozlarından daha yüksek olması gerekmektedir. Bu amaçla önerilen doz genel olarak sabah 20 mg öğleden sonra da 10 mg şeklindedir. Hasta yakın izleme alınarak yeterli olacağına inanılıyorsa daha düşük dozlar ile replasman yapılabilir. Hidrokortizon yerine daha uzun süre aktiviteli prednizolon da kullanılabilir. 25 mg hidrokortizona eşdeğer doz olan 5 mg prednizolon günde tek veya ikiye bölünmüş olarak verilebilir. Hidrokortizona göre uzun etkili glukokortikoidlerle hastalardaki glukokortikoidsiz dönem olasılığı azalmakla birlikte hiperkortizolizm olasılığının artması göz ardı edilmemelidir. Daha uzun etkili glukokortikoid olan dexametazon oluşturacağı Cushingoid bulgular nedeni ile tercih edilmemelidir. Hastaların glukokortikoid eksikliğine bağlı belirtileri giderilmeli, adrenal krize girme riskleri ortadan kaldırılmalı ancak aynı zamanda da glukokortikoid fazlalığı ile ilgili bulgu ve belirtilerinin gelişmemesine azami gayret gösterilmelidir. Glukokortikoid fazlalığı yönünden hastanın kilosu, kan basıncı ve glukokortikoid fazlalığı belirtileri yakın izleme alınmalıdır. Glukokortikoid replasmanı hormonal değerlendirmelerle yapılmamalıdır^{22–25}.

Çocuklarda glukokortikoid replasmanı için hidrokortizon tercih edilmelidir. Daha uzun etkili glukokortikoidler

büyüme üzerine olumsuz etkileri nedeni ile tercih edilmez. Kullanılacak doz ortalama 8 mg/m² civarındadır ve günde 2–4 dozda verilmelidir. Çocuklarda da doz gereksinimi klinik değerlendirmeye göre ayarlanmalıdır. Hamilelik döneminde de tercih edilen glukokortikoid hidrokortizondur. Plasental geçişinin fazla olması nedeni ile dexametazon kullanılmamalıdır. Gebelikte özellikle üçüncü trimesterde glukokortikoid gereksinimi artabilir. Klinik değerlendirmeye göre gerekli doz artışı yapılmalıdır^{22–26}.

Hastaların günlük olağan yaşamları süresince glukokortikoid dozları sabit olarak verilebilir. Ancak bazı koşullarda kişilerin glukokortikoid gereksinimi artacağı için doz ayarı yapılması gerekir. Bu doz değişikliklerini genellikle hastaların kendilerinin yapması istenir. Bu nedenle hastalar doz değişiklikleri konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Ateşli hastalıklar, üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları gibi hastalıklarda glukokortikoid dozları artırılmalıdır. Ayrıca diş çekimi, yanık, dikiş, küçük kazalar gibi durumlarda da glukokortikoid gereksinimi doz artırılarak sağlanabilir. Bu durumlarda hastanın glukokortikoid dozunu 2–3 katına kadar arttırılabileceği öğretilmelidir. Daha ciddi enfeksiyonlarda ise daha yüksek dozda glukokortikoid vermek gerekebilir. Özellikle gastroenterit, pnömoni ve pyelonefrit gibi durumlarda enteral glukokortikoid tedavilerin yeterli olamayabileceği, parenteral glukokortikoid replasmanı ile birlikte sıvı tedavilerinin de gerekli olabileceği unutulmamalı, fazla gecikilmeden bir sağlık kuruluşuna başvurmaları önerilmelidir. Özellikle kusma veya diyare ile seyreden durumlarda sıvı elektrolit dengesizliği daha hızlı gelişeceğinden ve oral alınan glukokortikoidlerin sistemik etkilerinin yetersiz kalabileceğinden parenteral tedavi için gecikilmemelidir^{22–25}.

Ciddi enfeksiyonlarda, minör-majör operasyonlarda, miyokard infarktüsü, yanık, serebrovasküler olay, trafik kazası gibi acil hastalıklarda mutlaka klinik gözlem altında glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Bu durumlarda durumun ciddiyetine göre parenteral olarak 50–400 mg/gün dozlarında hidrokortizon veya karşılığı olan glukokortikoid 24 saate yayılacak şekilde uygulanır. Bu dozlar daha sonraki günlerde hastanın gereksinimine göre hızla azaltılarak idame replasman dozuna dönmeye çalışılmalı, hastalar uzun süre ile yüksek doz glukokortikoide maruz bırakılmamalıdır^{22–25}.

Mineralokortikoid replasmanı: Primer adrenal yetmezlikli hastalarda glukokortikoid tedavisi yanında intravasküler volumü arttırmak ve elektrolit dengesini sağlamak için mineralokortikoid replasmanı da gerekir. Bu amaçla kullanılan preparat mineralokortikoid etkinliği en fazla olan fludrokortizondur. Günlük olarak genellikle 0,05–0,2 mg/gün tek doz olarak kullanılmaktadır. Yüksek doz glukokortikoid gereksinimi olduğu dönemlerde 50 mg'dan daha fazla hidrokortizon kullanılıyorsa yeterli mineralokortikoid etkinlik sağlanabileceğinden ayrıca fludrokortizon tedavisi

verilmesine gerek yoktur. Hiperpotasemi ve artmış plazma renin aktivitesi doz yetersizliği göstergesi olabilir. Yüksek dozlarda mineralokortikoid kullanıldığında kan basıncında artma, ödem, hipopotasemi görülebilir. Sekonder adrenal yetmezlikte mineralokortikoid tedaviye gereksinim olmaz²²⁻²⁵.

22.14. PROGNOZ

Glukokortikoidlerin klinik kullanıma girdiği 1950'li yıllardan önce Addison hastalığı olan hastaların yaşam süreleri çok kısa idi. Günümüzde ise beklenen yaşam süresi sağlıklı kontrol gurubuna yakın seviyelerdedir. Mortalitesi yanında morbiditesi de çok düşük bir hastalıktır. En iyi sonuçların elde edilmesi için replasman tedavisinin kişinin gereksinimlerine en uygun şekilde yapılması gerekmektedir. Kişinin stabil koşullardaki gereksiniminin tam olarak karşılanması yanında farklı koşullarda değişen gereksinimin de en uygun şekilde karşılanması gerekmektedir. Gerekli doz değişiklikleri yapılırken kişinin yüksek dozda glukokortikoid veya mineralokortikoid almaması da tedavi başarısı için çok önemlidir. Bu da doz ayarlamada hekim tecrübesinin önemini ortaya koymaktadır^{23,24,27,28}.

Addison hastalığının tedavisinde iyi prognoz elde etmek için hastanın bu hastalık konusundaki bilgisi çok önemlidir. Hastalar ve yakınları Addison hastalığı ve fizyopatolojisi konusunda bilgilendirilmelidir. Akut adrenal krizin erken belirtileri konusunda eğitilmeli, yapmaları gerekenler öğretilmeli, kriz riski yaratan durumlar ve önlemler konusunda bilgileri tam olmalıdır. Hastalığın ani gelişebilecek şuur kaybı ve koma durumu nedeni ile hastalığını bildirir künye, kolye veya tanıttım kartı sürekli taşımları önerilir. Bu eğitimleri sırasında gereksiz doz arttırmanın da Cushing benzeri tablolara yol açabileceği hastalara anlatılmalıdır^{23,24,27,28}.

KAYNAKLAR

1. Arlt W, Allolio B, Adrenal insufficiency. *Lancet* 361;1881-1893, 2003.
2. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP; Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152-2167, 2014.
3. Oelkers W, Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335:1206-1212, 1996.
4. Ten S, New M, Maclaren N, Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2909-2922, 2001.
5. Arlt W, The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1059-1067, 2009.
6. Brunetti P, Lernmark A, Santeusanio F, Falorni A, Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3163-3168, 1998.
7. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, et al, and SIE Addison Study Group, Italian addison network study: Update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1598-1604, 2004.
8. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska B, Czarnocka B, Drac-Kaniewska J, Niegowska E, et al, Association of Addison's disease with autoimmune disorders- a long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J* 67:984-987, 1991.
9. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, et al, Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 23;110(51-52):882-888, 2013.

10. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A, Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 84:1762, 1999.
11. Willis AC, Vince FP, The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 73:286-288, 1997.
12. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R, Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23:327-364, 2002.
13. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, et al, Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82:2-11, 2015.
14. Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC, Zelissen PM, Hermus AR, Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *Am J Med* 129:339. e1-9, 2016.
15. Tucci V, Sokari T, The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 32:465-484, 2014.
16. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, et al, Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:364-389, 2016.
17. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM, Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 139:194-204, 2003.
18. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W, Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:216-226, 2015.
19. Hamrahian AH, Fleseriu M, AACE Adrenal Scientific Committee. Evaluation and management of adrenal insufficiency in critically ill patients: Disease state review. *Endocr Pract* 23:716-725, 2017.
20. Ng SM, Agwu JC, Dwan K, A systematic review and meta-analysis of Synacthen tests for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in children. *Arch Dis Child* 101:847-853, 2016.
21. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, et al, ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 101:427-434, 2016.
22. Coursin DB, Wood KE, Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 287:236-240, 2002.
23. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, Ospina NM, Javed A, et al, Glucocorticoid replacement regimens in chronic adrenal insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 23:17-31, 2017.
24. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ, Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 365:801-803, 2005.
25. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, et al, Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:367-375, 2004.
26. Langlois F, Lim DST, Fleseriu M, Update on adrenal insufficiency: Diagnosis and management in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24:184-192, 2017.
27. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G, Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4849-4853, 2006.
28. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, et al, Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3912-3922, 2007.

Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Feokromasitoma oldukça nadir görülen ve aşırı katekolamin sentezi ile karakterize olan bir hastalıktır. Katekolamin aşırı üretiminin sempatik gangliyalardan ortaya çıkması halinde paragangliomadan söz edilir. Genellikle adrenal medullada yerleşen bu tümörler daha nadir olarak ekstraadrenal yerleşimde gösterebilir. Hastalarda sempatik aktivite artışına bağlı olarak sıklıkla hipertansiyon, taşikardi, terleme ve baş ağrısı görülmektedir. Bununla birlikte hastaların bir kısmı asemptomatik olabilmektedir. Feokromasitomaların önemli bir kısmı sporadiktir ancak herediter formları da vardır. Klinik olarak feokromasitoma düşünülen hastalarda tanı için katekolamin ve metabolitlerinin plazma ve idrarda ölçümleri yapılmalıdır. Bazı nadir durumlarda supresyon testleri gerekli olabilmektedir. Klinik ve biyokimyasal olarak feokromasitoma olduğu düşünülen hastalarda çeşitli görüntüleme yöntemleri ile tümör lokalizasyonu yapılmalıdır. Tümör lokalizasyonu sonrası hasta cerrahi tedaviye hazırlanmalı, uygun hazırlık sonrası deneyimli cerrahlar tarafından hasta opere edilmelidir. Medikal tedavileri uygun şekilde yapılması ve cerrahi tekniklerin gelişmesi sayesinde mortalite oranları oldukça azalmıştır. Benign feokromasitomalarda 5 yıllık yaşam oranı %95 ve üzerindedir. Metastatik feokromasitomalarda ise 5 yıllık yaşam oranı %40 düzeyindedir. Bu nedenle malign feokromasitomalarda erken tanı çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Feokromasitoma, Paraganglioma, Von Hippel-Lindau (VHL) Sendromu, Multipl Endokrin Neoplazi 2, Nörofibrinomatosis tip 1, Hereditör Paraganglioma, Metaiodobenzilguanidin (MIBG), Fenoksibenzamin, Laparoskopik Adrenalectomi, Adrenalectomi.

23.1. TANIM

Feokromasitomalar, adrenal bezdeki kromafin hücrelerden aşırı katekolamin senteziyle karakterize tümörlerdir. Katekolaminin fazla üretiminin sempatik gangliyalardan ortaya çıkmasına ekstraadrenal feokromasitoma veya paraganglioma denilmektedir¹. Çoğunluğu adrenal medulladan (erişkinlerde %85-90, çocuklarda %70) ve inferior mezenterik arterin çıkış yerinin altında olan Zuckerkand organından (%8) kaynaklanırlar. Surrenal dışı tümörler mesane, toraks, baş, boyun, pelviste bulunabilirler. Surrenal dışı tümörlerin malign olma olasılığı daha yüksektir. Buna karşın adrenal kökenli feokromasitomaların ancak %2-10'u malign özellik göstermektedir. Katekolamin sekrete eden tümörlerin çoğu sporadiktir. %30'a varan oranlarda familial hastalığın parçası olarak görülebilir ki bunların çoğu bilateral veya paraganglioma olarak prezante olmaktadır. Adrenal feokromasitomalar genellikle

tek taraflıdır (erişkinlerde %90, çocuklarda %65). Tek taraflı feokromasitomalar sağ adrenalde (%65) sola göre (%35) daha sık görülür. Sağ yerleşimli feokromasitomaların daha çok paroksizmal hipertansiyon ile prezante oldukları gösterilmiştir. Feokromasitomalar her yaş grubunda görülebilir de özellikle 4. ve 5.dekatta daha siktir. Her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğü bildirilmektedir². Feokromasitomalar nadir görülen tümörlerdir ve tüm hipertansiyonlu hastaların %0,2'sinden azında feokromasitoma bulunmaktadır. Normal popülasyondaki yıllık insidans milyonda 1-2 iken otopsi serilerinde yıllık insidans milyonda 250-1300 olarak bildirilmektedir². Otopsi serilerinde daha yüksek görülmesinin nedeni feokromasitomanın tipik olmayan semptomlarının gözden kaçırılmasıdır. Bu nedenle feokromasitomanın sık ve tipik olmayan semptomlarının iyi bilinmesi ve bu semptomları olan hastaların feokromasitoma açısından dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir.

23.2. PATOFİZYOLOJİ

Feokromasitomalar genellikle bir kapsülle çevrili, ortalama 70-100gr ağırlığında olan tümörlerdir. Boyutları değişken olabilir ancak ortalama 4-5 cm çapındadır. Tümörün boyutu ile plazma katekolamin düzeyi ve klinik bulgular arasında ilişki yoktur. Bunun nedeni küçük tümörlerde katekolamin üretim ve salgılanmasının daha hızlı, büyük tümörlerde ise daha yavaş olması ile açıklanmaktadır^{1,2}. Tümör içindeki kanamalara bağlı olarak benekli ve koyu kırmızı bir görünüm kazanabilirler. Ayrıca bir katekolamin metaboliti olan nöromelanin birikimi sonucu siyah görünümde de olabilirler. Büyük tümörlerde hemorajik nekroz ve kistik dejenerasyon alanları bulunabilir. Genellikle kalsifikasyon içerirler. Feokromasitomalar komşu organları tutabilirler ve vena kavaya yayılarak pulmoner emboliye neden olabilirler².

Feokromasitoma hücreleri normal adrenal medulladan farklı olarak norepinefrini daha fazla içerirler. Bazı tümörler sadece norepinefrin veya sadece epinefrin salgılayabilirler. Nadir olarak dopamin salgılayan tümörlerde bildirilmiştir. Adrenal dışı paragangliomalar nadiren epinefrin salgırlar. Norepinefrinin epinefrine dönüşümünü katalizleyen enzimi uyarak yüksek konsantrasyondaki kortizolü salgılayan adrenal kortekste yakınlığının olmaması bunun nedeni olarak öne sürülmektedir³.

Feokromasitomalar esas olarak katekolamin ve bunların metabolitlerini salgılayarlarsa da diğer bazı peptidleri de salgıladıkları bildirilmektedir. Vazoaktif intestinal peptid, serotonin, adrenokortikal hormon, eritropoetin, interlökin-6, gastrin, galanin, nöropeptid-Y bunlardan birkaçıdır (Tablo 23.1). Salgılanan bu peptitler de feokromasitomalı hastalarda bazı klinik ve laboratuvar bulgularına neden olabilmektedir. Örneğin feokromasitomalı hastaların çoğunda muhtemelen sitokin salınımına bağlı olarak lökositöz görülür. İnterlökin-6 salınması ateşe neden olabilir. Feokromasitomalı hastaların önemli bir kısmında nöropeptid-Y salınımı vardır. Nöropeptid-Y çok güçlü bir non-adrenerjik vazokonstriktördür ve bu hastalarda hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır⁴.

Paragangliomalar sempatik ganglialardan kaynaklanan adrenal dışı feokromasitomalardır. Büyük kısmı

Tablo 23.1. Feokromasitomada salgılanabilecek peptidler²

Katekolaminler (Epinefrin, Norepinefrin)	İnterlökin 6
Metanefrinler (Metanefrin, Normetanefrin)	Somatostatin
Dopamin	Vazoaktif İntestinal Peptid
Nöropeptid Y	Renin
Kromogranin A	Sitokinler
Nörotensin	Setatonin
Nöron Spesifik Enolaz	Paratiroid hormon related peptid
Somatostatin	Kalsitonin
Eritropoetin	Atrial natriüretik faktör

intraabdominal yerleşimlidir ve tipik olarak paraaortik veya böbrek komşuluğunda, özellikle perinefritik, periaortik bölge ve mesane yerleşirler. Retroperitoneal paragangliomaların malignite ihtimalleri daha yüksektir (%30-50). Karın ağrısı ve karında kitle ile presente olabilirler. Karaciğere, akciğere, lenf bezlerine, kemiklere metastaz yapabilirler³. Paragangliomalar toraks yerleşimli olabilirler. Mediasten ve kalpten köken alırlar. Mediastinal yerleşimli olanlar genellikle maligndir, bölgesel lenf bezlerine ve kemiğe metastaz yapabilirler. Lokal invazyon ile vertebra ve spinal kompresyona neden olabilirler. Paragangliomaların %35-60'ı fonksiyoneldir. Norepinefrin ve epinefrin salgılayabilirler. Kromafin olmayan parasempatik paragangliomalar tipik olarak baş ve boyunda bulunurlar. Sempatik ganglialardan farklı olarak bu tümörlerin sadece %5'i katekolamin sekrete eder. En sık olarak karotis bifurkasyonunda yerleşirler ve karotis cisimciği tümörü veya glomus karotikum veya glomus tümörü olarak adlandırılırlar⁵. Bu tümörlerin malign olma olasılıkları daha azdır ve rekürrens ve metastazlar yıllarca ortaya çıkmayabilir. Rekürrens ve metastazlar için hastaların yıllarca takibi önerilir. Ayrıca bu tümörler kromogranin A üretebilirler ve tümör rekürrensi için iyi bir belirteç olacağından preoperatif kromogranin A ölçümü önerilmektedir.

23.3. KLİNİK

Feokromasitoma genellikle semptomları olan kişilerde, insidental olarak adrenal kitlesi saptananlarda ve ailesel hastalık anamnezi olan kişilerde araştırılmaktadır. Feokromasitomalı erişkinlerde genellikle dakikalar ve saatler içinde kaybolan paroksizmal semptomlar vardır. Ataklar genellikle hızlı başlar ve yavaş sonlanır. Semptomatik ataklar bir gün içinde birkaç kez olabileceği gibi bazen aylarca görülmeyebilir. Semptomlar genellikle zaman içerisinde sıklıkla ve ağırlaşma eğilimindedir. Ataklar kendiliğinden oluşabileceği gibi sigara içme, egzersiz, eğilme, karın palpasyonu, defekasyon, idrar yapma, mesane kateterizasyonu, anestezi ve cerrahi ile ortaya çıkabilir (Tablo 23.2).

Tablo 23.2. Feokromasitomalı hastalarda atakları başlatabilecek bazı durumlar¹¹

Egzersiz	Anestezi
Öne doğru eğilme	Cerrahi girişim
Karın palpasyonu	Hipoglisemi
Konstipasyon	Şiddetli ağrı
İdrar yapma	Akut psikoz tablosu
Mesane kateterizasyonu	Renal yetmezlik
Bazı ilaçlar	
Radyokontrast maddeler	
Amfetamin	
Fenfluramin	
Kokain	
Atropin	
Efedrin	

Tablo 23.3. Feokromasitomali hastalarda görülen semptomlar⁴

Hipertansiyon (devamlı veya ataklar halinde)	Tremor
Baş ağrısı	Sıkıntı ve ölüm korkusu
Terleme	Halsizlik veya bitkinlik
Taşikardi	Bulantı-kusma
Çarpıntı	Karın ağrısı
Ortostatik hipotansiyon	Göğüste sıkışma hissi
Hipotansiyon	Nefes darlığı
Kilo kaybı	Sinirlilik
Flushing	Parestazi
Görme problemleri	Konstipasyon

Feokromasitomada görülen klasik triad episodik baş ağrısı, terleme ve taşikardidir (Tablo 23.3). Bu semptomlara hipertansiyonun eşlik etmesi feokromasitoma olma ihtimalini büyük ölçüde arttırmaktadır⁶. Bu semptomlara sıklıkla anksiyete, korku hissi, titreme, göğüste sıkıntı hissi ve görme değişiklikleri eşlik eder⁷.

Hastaların %85-95'inde hipertansiyon bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde hipertansiyon ataklar halinde görülürken, hastaların önemli bir kısmında devamlı hipertansiyon saptanmaktadır⁸. Katekolaminlerin yanı sıra tümörden salgılanan nöropeptid-Y ve endotelinlerde hipertansiyona katkıda bulunmaktadır. Hastaların %5-15'i normotansif olarak karşımıza gelmektedir. Tümör önemli oranda epinefrin salgılıyorsa hipertansiyon ve hipotansiyon atakları görülebilir⁹. Hipotansiyon esnasında hastalarda senkopta görülebilir. Hastalarda görülen ortostatik hipotansiyonun nedeni katekolaminlere bağlı plazma volüm azalması, baroreflekslerde meydana gelen down regülasyon ve adrenomedullin gibi vazodilatatör maddelerin salınımına bağlı olabilir. Feokromasitomali hastalarda kan basıncı genellikle geniş dalgalanmalar göstermektedir. Bu nedenle hastaların hipertansiyonunu kontrol etmek oldukça zor olabilir. Ayrıca malign hipertansiyonu olan kişilerde feokromasitoma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Devamlı hipertansiyonu olan kişilerde hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomyopati görülebilmektedir¹⁰. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (β blokerler, hidralazin, guanetidin gibi) hipertansif krize neden olabileceği gibi opiatlar, adrenokortikal hormon, dopamin antagonistleri (metoklopramid, droperidol), kontrast maddeler, nikotin, trisiklik antidepresanlar gibi bazı ajanlarda hipertansif krizi tetikleyebilmektedir¹¹ (Tablo 23.2).

Baş ağrısı hafif veya çok şiddetli olabilmektedir. Atak esnasında hastaların %90'dan fazlasında görülmektedir. Tipik olarak zonklayıcı karakterdedir ve frontal ve oksipital

bölgede daha yoğun bir şekilde hissedilir⁸. Baş ağrısına bulantı ve kusma eşlik edebilir. Terleme hastaların %60-70'inde görülür. Terleme başlangıçta avuç içleri, aksilla, baş ve omuzlarda ortaya çıkar atak biterken tüm vücutta yaygın olarak görülür⁷. Hastalarda cilt solukluğu, karın ağrısı, intestinal motilitede azalma ve kabızlık görülebilir. Karın ağrısı tümörün büyümesine bağlı olabileceği gibi iskemik kolit gelişimine de bağlı olabilir. Bazı olgularda intestinal tıkanmalar ve megakolon oluşumu olduğu bildirilmiştir. Feokromasitomanın diğer belirtileri arasında baş dönmesi, hiperglisemi, metabolizma artışı, kilo kaybı, psişik değişiklikler, pareteziler, kolelitiazis sayılabilir. Hiperglisemi α -adrenajik reseptörlerin uyarılması sonucu insülin salınımının azalması ve β -reseptörlerin uyarılması ile glukoneogenez artışı sonucu meydana gelmektedir¹². Katekolaminlerin vazokonstrüktif etkilerine bağlı olarak ekstremelerde pareteziler, ağrılar, aralıklı klodikasyo, iskemiler ve ülserler meydana gelebilir. Feokromasitomali hastaların bir kısmında yüz kızarması (flushing) olabilir ki bunun atak sonrası refleks vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Atak esnasında hastalarda miyokard infarktüsü, serebral hemoraji ve akut sol kalp yetmezliği gelişebilir¹⁰. Katekolaminler miyokard oksijen tüketimini arttırarak veya kardiyak spazma neden olarak kardiyak belirtilere neden olurlar. Hastalarda sinus taşikardisi veya bradikardisi, supraventriküler taşikardi, ventrikül aritmileri görülebilir. Hastaların bir kısmında non-kardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Bunun nedeninin katekolamin artışına bağlı ekstrasellüler mesafeye sıvı kaçışının artışı, pulmoner venöz tonus artışı ve pulmoner kapiller endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda tümörden salgılanan diğer peptidler nedeniyle bazı bulgular saptanabilir. Paratiroid ilişkili peptid artışına bağlı hastalarda hiperkalsemi, eritropoetin artışına bağlı polisitemi, adrenokortikal hormon salınımına bağlı cushing bulguları, vazoaaktif intestinal peptid salınım artışına bağlı Verner Morrison sendromu, çeşitli sitokinlerin ve interlökin-6 artışına bağlı ateş yüksekliği görülebilmektedir. Ölümler genellikle anidir ve hastalar fetal kalp aritmileri ve serebrovasküler olaylar nedeniyle kaybedilirler. Bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılır hale gelmesi ile insidental, asemptomatik feokromasitoma olguları saptanmaktadır¹³. Mayo klinikten bildirilen bir çalışmada 150 insidental olgusunun 15'nin feokromasitoma olduğu saptanmıştır. Bazı feokromasitoma ve paragangliomali hastalarda plazma norepinefrin düzeyleri yüksek saptandığı halde hipertansiyon yoktur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hastalarda zamanla gelişen adrenajik desensitizasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca β 2 adrenajik reseptörlerin polimorfizmi β 2 adrenajik aracılı vazodilatasyonun devamlı olmasını sağlayabilir. Öte yandan dopaminin birlikte salınması mezenterik ve renal damarları direk olarak dilate ederek norepinefrinin etkisini dengeleyebilir.

Tablo 23.4. Feokromasitomanın herediter formları²⁹

Sendrom	Gen	Kromozom lokalizasyonu	Feokromasitoma sıklığı
MEN 2	RET onkogen	10q11	%30-50
VHL Sendromu	VHL gen	3p25	%15-20
Nörofibromatozis tipi	NF-geni	17q11	%1-5
Familiyal karotid tümörü	Paraganglioma	11q21-23	

23.3.1. Çocuklarda Feokromasitoma

Feokromasitomalı çocuklarda terleme, görme bozukluğu, devamlı hipertansiyon, bulantı-kusma, baş ağrısı daha sık görülmektedir. Çocuklar büyüme geriliği nedeniyle başvurulabilirler. Ayrıca çocuklarda kilo kaybı, poliüri, polidipsi, ellerde eritem ve ödem sıkça görülür. Çocuk hastada feokromasitoma tanısı konuldu ise eşlik eden genetik hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır ¹⁴.

23.3.2. Gebelikte Feokromasitoma

Gebelik esnasında görülen feokromasitoma devamlı veya paroksizmal hipertansif ataklarla eklampsi ile karışabilir. Feokromasitomalı gebe hastalar sırt üstü yattıklarında uterusun tümöre basısı ile hipertansif kriz meydana gelebilmektedir. Kadınlarda peripartum şok ve postpartum ateş görülebilir ^{2, 15}.

23.3.3. Malignite-Feokromasitoma

Katekolamin sentezleyen tümörlerin yaklaşık %10'u maligndir. Malign feokromasitomaların histolojik ve biyokimyasal özellikleri benign olanlar ile benzerdir. Malign olma olasılığını lokal invazyon veya uzak metastaz göstermektedir ki bu tümör rezeksiyonundan yıllar sonra bile ortaya çıkabilmektedir ¹⁶. Feokromasitomada kraniuma, kotalara veya kordo spinalise metastaz olabilmektedir. Paragangliomalar vertebralara komşu bölgelerde ortaya çıkarak direk invazyon yapabilmektedirler. Ayrıca akciğere, mediastene, karaciğere, mezenterik lenf nodlarına da metastazlar görülebilmektedir.

23.3.4. Feokromasitoma Taraması Kimlerde Yapılmalı?

Aşağıdaki semptomlardan bir veya birden fazlası olan kişilerde feokromasitoma taraması yapılmalıdır:

- Tedaviye dirençli hipertansiyonu olanlar
- Genç yaşta hipertansiyonu olanlar (<20 yaş)
- Paroksizmal hipertansiyonu olan veya sürekli değişken kan basıncı olanlar
- İnsidental olarak saptanan adrenal kitleler
- Adrenerjik semptomların varlığı (terleme, titreme, çarpıntı, solukluk, baş ağrısı)
- Katekolamin sekrete eden tümörlerle ilişkili ailesel hastalığı olanlar (MEN2, Nörofibromatozis, Von-Hippel Lindau sendromu)

- Ailede feokromasitoma öyküsü olanlar
- İdiyopatik kardiyomyopatisi olanlar
- Anestezi, cerrahi, çeşitli antihipertansif ilaçlarla atak geçirme öyküsü olanlar
- Açıklanamayan ateş ve açıklanamayan ateş yüksekliği olanlar.

23.4. FAMILİYAL SENDROMLAR VE İLGİLİ TÜMÖRLER

Katekolamin sekrete eden tümörler çoğunlukla sporadiktir. Ancak %10-20 oranlarında bu tümörler ailesel bazı hastalıkların bir parçası da olabilmektedirler. Herediter geçişli olan katekolamin sekrete eden tümörler sporadik formlara göre daha genç yaşlarda görülmektedirler ^{17, 18, 19} (Tablo 23.4).

• Von Hippel-Lindau (VHL) Sendromu

VHL sendromunda feokromasitoma (genellikle bilateral), serebellar anjioblastom, epidermoid kist adenom, retinal anjiom, renal ve pankreatik kistler, pankreatik nöroendokrin tümörler ve renal hücreli karsinom görülebilmektedir.

• Multipl Endokrin Neoplazi tip 2A (MEN 2A)

Feokromasitoma (genellikle bilateral), tiroid medüller karsinom, primer paratiroid hiperplazisine bağlı primer hiperparatiroidi MEN 2A'nın başlıca komponentlerini oluşturmaktadır. MEN 2A'da RET protoonkogen mutasyonu saptanmaktadır

• Multipl Endokrin Neoplazi tip 2B (MEN 2B)

MEN 2B'de feokromasitoma (genellikle bilateral), tiroid medüller karsinom, mukozal nöromlar, korneal sinirlerde kalınlaşma, intestinal ganglionöromatozis ve marfanoid vücut yapısı vardır. Tüm MEN olgularının %5'ni oluşturan MEN 2B'de de RET protoonkogen mutasyonu görülmektedir.

• Nörofibromatozis tip 1 (NF 1)

Otosomal dominant geçişli olan bu hastalık nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, iriste hamartomlar (Lish nodülleri), aksiler ve inguinal bölgede kahverengi lekelerden oluşmaktadır. NF 1 hastalarının yaklaşık %1-5 kadarında feokromasitoma bulunmaktadır.

Tablo 23.5. RET protoonkogen mutasyonu, VHL gen mutasyonu, NF-1 gen mutasyonu, SDH mutasyonu taşıyan kişilerdeki izlem protokolü²

Yılda iki kez:	<i>RET protoonkogen mutasyonu:</i> fizik muayene, kan basıncı, plazma metanefrin, serum kalsiyum ve albumini, serum kalsitonin <i>VHL gen mutasyonu,</i> Fizik muayene, kan basıncı ölçümü, plazma normetanefrin düzeyleri (tip 2 VHL) <i>NF-1 gen mutasyonu:</i> Fizik muayene, nörolojik muayene, kan basıncı ölçümü, cilt muayenesi <i>SDH mutasyonu:</i> fizik muayene, kan basıncı ölçümü, plazma fraksiyone metanefrinleri
Yıllık:	<i>RET protoonkogen mutasyonu:</i> 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, metanefrin <i>VHL gen mutasyonu:</i> 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, metanefrin, retina muayenesi, batin görüntülemesi, iki yılda bir tüm beyin ve medulla spinalisin MRI ile taranması (tip 2A ve 2B VHL) <i>NF-1 gen mutasyonu:</i> Hemogram, plazma fraksiyone metanefrinleri, görme alanı değerlendirilmesi ve göz muayenesi <i>SDH mutasyonu:</i> 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, Metanefrin, dönüşümlü yıllarda boyun ve abdomen ultrasonografi; boyun, toraks, abdomen pelvik MRI veya CT taraması
Büyük cerrahi girişimlerden veya gebelikten önce:	<i>RET protoonkogen mutasyonu:</i> feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama <i>VHL gen mutasyonu:</i> feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama <i>NF-1 gen mutasyonu:</i> feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama <i>SDH mutasyonu:</i> feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama
Eğer feokromasitoma yönünden anormal biyokimyasal bulgular varsa:	<i>RET protoonkogen mutasyonu:</i> Abdomenin ince kesitler halinde MRI veya CT ile taraması, I123-MIBG SPECT tarama <i>VHL gen mutasyonu:</i> Abdomenin ince kesitler halinde MRI veya CT ile taraması, I123-MIBG SPECT tarama <i>NF-1 gen mutasyonu:</i> Abdomenin ince kesitler halinde MRI veya CT ile taraması, I123-MIBG SPECT tarama <i>SDH mutasyonu:</i> Abdomenin ince kesitler halinde MRI veya CT ile taraması, PET veya 18F-dopamin PET tarama, I123-MIBG SPECT tarama

• Herediter Paraganglioma

Otozomal dominant geçişli olan bu hastalıkta paraganglioma genellikle baş ve boyunda yer almakta ancak bazı olgularda toraks, abdomen, pelvis ve mesanede de yerleşebilmektedir. Abdominal yerleşimli paragangliomaların önemli bir kısmında hormon üretimi olurken, baş-boyun yerleşimli olanlarda hormon sekresyonu yaklaşık %5 oranında görülmektedir. Birçok familial paraganglioma olgusunda süksinat dehidrogenaz (SDH) mutasyonu saptanmaktadır.

• Hangi hastalara genetik testler yapılmalıdır?

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası olan hastalarda genetik testlerin yapılması önerilmektedir:

- Bilateral adrenal feokromasitoma
- Tek taraflı adrenal feokromasitoması olup feokromasitoma veya paraganglioma açısından aile öyküsü olanlar
- Genç yaşta tek taraflı adrenal feokromasitoması saptananlar (<20 yaş)
- Paraganglioması olanlar
- Yukarıda anlatılan genetik geçişli hastalıkların klinik bulguları olanlar.

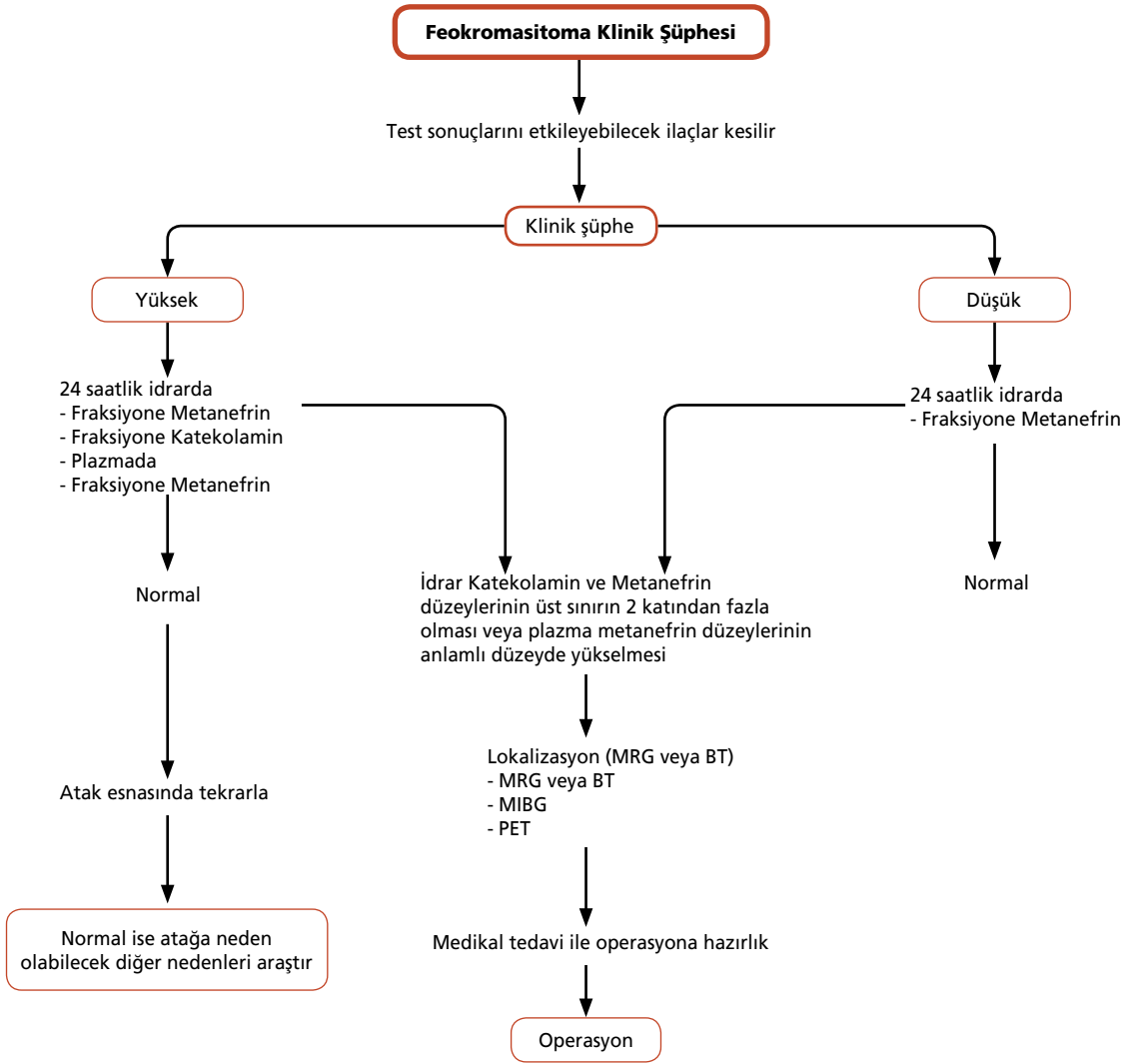
RET protoonkogen mutasyonu, VHL mutasyonu, NF-1 gen mutasyonu, süksinat dehidrogenaz gen mutasyonu taşıyan kişilerin takiplerinde dikkat edilecek noktalar Tablo 23.5'te özetlenmiştir.

23.5. AYIRICI TANI

Feokromasitoma çok sık görülmeyen bir durum olmasına rağmen birçok hasta feokromasitomada bulunun semptomlarla doktora başvurmaktadırlar (Tablo 23.6). Paroksizmal hipertansiyon feokromasitomada görülen oldukça tipik bir bulgu olmasına rağmen feokromasitoma olmayan bir olgu da paroksizmal hipertansiyon ile karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca başta insidental adrenal kitleler olmak üzere anksiyete, psikoz durumları, panik atak, sinir sistemi lezyonları, karsinoid sendrom, amfetamin, kokain, kafein gibi ilaç kullanımları, hipertiroidi, hipoglisemi, diyabet, adrenokortikal karsinomlu olgularda feokromasitoma ayırıcı tanısı yapılmalıdır².

Tablo 23.6. Feokromasitomunun ayırıcı tanısı⁴

Esansiyel hipertansiyon	Hipoglisemi
Kardiyak aritmiler	Hipertansif krize eşlik eden durumlar
Koroner vasospazm	Akut pulmoner ödem
Renal arter stenozu	Serebrovasküler olay
Tirotoksikoz	Ağır ağzı
Eklampsi	Cerrahi
Sempatomimetik ilaç kullanımı	Migren ve şiddetli baş ağrılan
Panik atak	Açıklanamayan şok tablosu
Anksiyete	Alkolizm
Migren	Epilepsi



Şekil 23.1. Feokromasitoma tanısında izlenecek algoritm¹¹.

23.6. TANI

Feokromasitoma olduğu düşünülen hastalarda çeşitli testler yapılarak tanı konulmaya çalışılmaktadır. Tanısal testler yapılırken ideal olan hastanın hiçbir ilaç kullanmamasıdır. Psikolojik rahatsızlıklarda kullanılan çeşitli ilaçlar 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitlerinin düzeylerini değiştirebilir (Tablo 23.7). Bu nedenle bu ilaçların mümkünse testlerden 2 hafta önce kesilmesi önerilmektedir. Feokromasitoma nedeniyle araştırılan birçok hasta çeşitli antihipertansif ilaçları kullanmaktadırlar. Tanı testleri yapılmadan önce bu ilaçların da kesilmesi önerilmekle birlikte ilaçlar kesildiğinde hipertansif ataklar oluyorsa ilaçlar devam edilerek de testlerin yapılabilceği bildirilmektedir. Bu noktada kalsiyum kanal blokörlerinin ¹³¹I metil-iodobenzilguanidin (MIBG) tutulumunu azaltabileceği hatırlanmalıdır. Feokromasitoma tanısında birçok test

kullanılmakla birlikte hangi testin en iyi olduğu halen tartışılmaktadır. Aşağıda testler ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Şekil 23.1'de tanı algoritması görülmektedir.

Tablo 23.7. Metanefrin ve katekolamin düzeylerinin yüksek çıkmasına neden olabilecek ilaçlar ²

Kontrast maddeler	Trisiklik antidepresanlar
Kodein	Labetolol
Dekonjestanlar	Nitrogliserin
Asetaminofen	Levodopa
Amfetamin	Fenfluramin
Bronkodilatatörler	Efedrin
Kaptopril	Simetidin
Kokain	Monoamin oksidaz inhibitörleri

23.6.1. Biyokimyasal Testler

Katekolamin ve metanefrin ölçümleri

Katekolamin ve metanefrin düzeylerinin ölçümleri için yaygın olarak elektrokimyasal saptama (Electrochemical determination: ECD) ve yüksek basınç sıvı kromatografi (high-pressure liquid chromatography) kullanılmaktadır²⁰. Esansiyel hipertansiyonu olan bazı hastalarda katekolamin veya metanefrin düzeyi yüksek çıkabilmektedir. Bu durumda katekolamin yalancı olarak yüksek saptanmasına neden olan durumlar irdelenmeli ve bu durumlar ortadan kaldırılarak testler tekrar edilmelidir. Feokromasitoma hastalarında atak esnasında veya ataktan hemen sonra ölçülen katekolamin ve metanefrin düzeyleri oldukça anlamlıdır ve genellikle normal üst sınırının 2 katından fazladır.

24 Saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin ölçümü

24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümü güvenilir bir tarama testidir²¹. 24 saatlik idrar toplanırken katekolaminleri korumak için idrar toplama kabına 10-25ml 6-N HCl konulmalı, idrar güneş görmeyen serin bir yerde muhafaza edilmeli ve kabin kapağı sıkıca kapatılmalıdır. 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümü ile birlikte idrarın doğru toplandığından emin olabilmek için 24 saatlik idrarda kreatinin de ölçülmelidir. İdrar özellikle hipertansif atağın hemen arkasından toplanırsa çok anlamlı sonuçlar vermektedir^{22, 23, 24}. Ayrıca spot idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümleri 24 saatlik ölçümler ile yakın korelasyon göstermektedir. Ancak feokromasitoma tanısında spot idrar ölçümlerinin kullanılması ile ilgili öneri bulunmamaktadır. 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeylerinin normal üst sınırın 2 katından fazla olması testin pozitif olduğunu düşündürür. 24 saatlik idrarda epinefrin, norepinefrin ve dopamin ölçümleri de yapılabilir. Tümörden sadece epinefrin veya dopamin salgılandığında fraksiyone katekolamin ölçümleri özellikle yararlıdır. İdrarda dopamin ölçümü duyarlı bir test olmamakla birlikte yüksek düzeyleri maligniteyi düşündürülebilir.

Plazma serbest fraksiyone metanefrin ölçümü

Plazma metanefrin ve normetanefrin ölçümü oldukça duyarlı ve iyi bir tarama testidir^{25, 26}. Plazma metanefrin ve normetanefrin ölçümünün sensitivitesi yaklaşık olarak %96-100 iken spesifitesi ancak %85-89 düzeyindedir. Yüksek yalancı pozitiflik oranı nedeniyle bu testler feokromasitoma şüphesi fazla olan hastalarda önerilmektedir. Öte yandan ölçüm kolaylığı nedeniyle özellikle çocuklar olmak üzere tarama testi olarak kullanılmasını öneren araştırmacılar bulunmaktadır. Feokromasitoma için tek bir özgün ve duyarlı test yoktur. Sporadik feokromasitoma tanısı için başlangıç olarak plazma serbest veya idrar fraksiyone metanefrin ölçümü kullanılabilir²¹.

23.6.2. Baskılama ve uyarı testleri

Plazma katekolamin ve fraksiyone metanefrin düzeylerinin yalancı negatiflik gösterebilmeleri nedeniyle tanıyı konfirmasyon için bazı testler geliştirilmiştir. Ancak yıllar içerisinde plazma-idrar katekolamin ve metanefrin düzeylerinin ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler ve bu testlerin duyarlılıklarının artması nedeniyle uyarı baskılama testleri çok nadir durumlar dışında kullanılmamaktadır.

23.6.3. Klonidin supresyon testi

Uyarı-baskılama testlerinden biri klonidin supresyon testidir²⁷. Klonidin santral etkili bir α -2 adrenerjik agonistidir. Testi etkileyebilecek ilaçlar 48 saat önce kesilmeli, hasta gece boyunca aç kalmalı ve sigara içmemelidir. Hasta test süresince yatar pozisyonda olmalıdır. Oral olarak 0,3 mg klonidin verilmeden ve verilmesini takiben 3. saatte plazma katekolamin düzeyleri ölçülür. Esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde plazma norepinefrin+epinefrin düzeyi <500pg/ml veya norepinefrin düzeylerinde >%50 azalma ve plazma metanefrin konsantrasyonlarında >%40 azalma olurken feokromasitomalı bireylerde bu konsantrasyonlarda artış saptanmaktadır. Klonidin supresyon testinin hipovolemik hastalara ciddi hipotansif etki nedeniyle yapılması önerilmemektedir.

23.6.4. Glukagon uyarı testi

Bu testte 1mg glukagon IV olarak uygulanır. Glukagon verilmeden önce ve verilmesini takiben 2 dk sonra plazma katekolamin düzeyleri ölçülür. Plazma katekolamin düzeyleri 3 kattan daha fazla artmışsa plazma norepinefrin >2000pg/ml olmuşsa feokromasitoma düşünülür. Ciddi hipertansif ataklara neden olabileceği için günümüzde kullanımı önerilmemektedir².

23.6.5. Diğer Laboratuvar Testleri

• Serum Kromogranin A

Kromograninler nörosekretuar granüllerde bulunan glikoproteinlerdir. Kromogranin A (Chromogranin A: CgA) diğer nöroendokrin tümörlerde de yüksek saptanırsa da feokromasitomalı hastaların yaklaşık %80'inde serum seviyeleri yüksek olarak bulunur. CgA düzeyleri tümör boyutu ile ilişkilidir ve bu nedenle tümör belirteci olarak kullanılabilir²⁸. Özellikle malign feokromasitomalı bireylerde CgA daha yüksek olma eğilimindedir. CgA böbreklerden atıldığından böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanımı faydalı değildir.

• Nöropeptid Y

Feokromasitomalı hastaların önemli bir kısmında yüksek bulunur. Tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir.

• İdrar VMA

İdrar VMA ölçümünün duyarlılığının ve özgünlüğünün düşük olması nedeniyle tanısal amaçlı kullanımı giderek azalmaktadır² Ancak bazı merkezlerde 24 saatlik idrarda VMA, metanefrin ve kreatinin ölçümü kullanılmakta ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

• Plazma Renin Aktivitesi

Feokromasitomali hastalarda katekolaminler renin salınımını uyardıklarından dolayı plazma renin düzeyleri baskılı değildir.

• Diğer Testler

Feokromasitomali hastalarda hiperglisemi ve bazen de diyabet görülmektedir. Tümörden paratiroid ilişkili peptid salınımına veya direk kemik metastazlarına bağlı olarak hiperkalsemi görülebilmektedir. Tümörden eritropoetin salınımına bağlı eritrositöz saptanabilmekte lökositöz ve eozinofili bu hastalarda nadir olmayarak görülebilmektedir.

23.6.6. Görüntüleme Yöntemleri

Klinik olarak feokromasitoma düşünülen bir hastada biyokimyasal olarak tanı konulduktan sonra tümörün lokalizasyonu yapılmalıdır. Tümörlerin yaklaşık %10 kadarı ekstraadrenal yerleşimlidir ve bunlarında %95 kadarı abdomen veya pelvis içerisinde yer alır.

• Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tümör lokalizasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan kontrast ajanlarla (düşük osmolar) hipertansif atak ortaya çıkmamaktadır. Feokromasitoma olan adrenal lezyonlar 10 Hounsfield üniteden daha fazla atenuasyon göstermektedir. Tüm adrenal feokromasitomalar için BT'nin duyarlılığı %90 iken çapı 0,5cm'den büyük lezyonlarda duyarlılık %95'lerin üzerine çıkmaktadır³⁰. BT'de kitle bulunamazsa vücudun diğer kısımları taranabilir veya diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

• Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG godalinum kontrastlı ve kontrastsız çekilebilir. Godalinum feokromasitomali hastalarda hipertansif krize neden olmaz. Bu çekimde radyasyon maruziyeti olmadığı için çocuklarda ve hamilelerde tercih edilebilir. T1 ağırlıklı görüntülerde parlak görünümü olan adenomlardan farklı olarak donuk ve mat bir sinyal verir. T2 ağırlıklı görüntülerde tümörün vaskülaritesine bağlı olarak parlak görünürler³¹. Yani zıt çekimlerde sinyal kaybı olmaz. MRG'nin duyarlılığı 0,5 cm üzerindeki adrenal feokromasitomalarda %95'in üzerindedir. En önemli dezavantajı pahalı olmasıdır.

Tablo 23.8. Feokromasitomada MIBG alınmasını inhibe eden faktörler (2)

Amfetamin	Mirtazapin
Dekonjestanlar	Rezerpin
Kokain	Renflaksin
Fenotiyazin	Tiyotiksen
Haloperidol	Trisiklik ilaçlar
Labetolol	Bupropion

• I131 veya I123 İşaretli MIBG Tarama

MIBG'nin yapısının norepinefrine benzemesinden dolayı kromofindokudaveadrenerejksinirsistemindekonsantreolur. MIBG özellikle metastazların saptanmasında çok yararlıdır¹³. I131 işaretli MIBG'nin feokromasitoma için duyarlılığı %77-90, özgünlüğü %90'ın üzerindedir. I123 işaretli MIBG'nin ise duyarlılığı %83-100 ve özgünlüğü ise %95'in üzerindedir. CT ve MRG ile saptanamayan küçük tümörlerin saptanmasını sağlayabilir. Non-fonksiyone feokromasitomalarda da MIBG alımı olabileceği bildirilmektedir³². Bazı durumlarda MIBG alımı azalabilmektedir, bu durumların varlığı dikkatlice irdelenmelidir (Tablo 23.8).

• Positron Emisyon Tomografi (PET)

PET görüntüleme paragangliomaların ve malign feokromasitomaların görüntülenmesinde yardımcı olabilir³³. Ancak PET ile diğer malign lezyonlar, inflamasyon bölgelerinde de tutulum saptanabilir. Feokromasitoma/paraganglioma ön tanısı ile değerlendirilen 216 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada fludeoksiglukoz-PET (FDG-PET) görüntüleme I123 MIBG ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle (BT veya MRG) karşılaştırılmıştır³⁴. Hastaların 60'ında metastatik olmayan feokromasitoma/paraganglioma, 95'inde metastatik feokromasitoma/paraganglioma, 61'inde ise feokromasitoma/paraganglioma saptanmamıştır. Metastatik olmayan tümörlerde PET/BT sensitivitesi I123-MIBG ile benzer (%77 ve %75), BT ve MR'a göre düşük (%96) olarak saptanmıştır³⁴. Feokromasitoma/paraganglioma tanısı olan hastalar çıkarıldığında spesifitesi benzerdir (%90, %92 ve %90). Sadece baş-boyun paragangliomaları (26 hasta) analiz edildiğinde PET/BT I123-MIBG'e göre daha sensitiftir (%85'e karşılık %52)³⁴.

Birçok somatostatin analogları (Galyum 68 [(68) Ga], 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10 tetraasetik asit [DOTA]-oktreotat [DOTATATE]) ile işaretli radyoizotopların kullanıldığı PET görüntüleme BT ile de kombine edildiğinde paragangliomalarında dahil olduğu birçok nöroendokrin tümörü saptamada oldukça duyarlıdır. Özellikle küçük lezyonların saptanmasında faydalıdır.

• ¹¹¹Inilium (In) -Oktreotid ile Somatostatin Reseptör Görüntüleme (SRI)

Özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilememiş nadir lokalize olan bölgelerdeki tümörlerin bulunmasında faydalıdır. Feokromasitomali hastaların bir kısmında tümörde somatostatin reseptörleri bulunmaktadır. Görüntüleme için In işaretli Oktreotid kullanılmaktadır. Duyarlılığı düşük olmakla birlikte feokromasitoma metastazlarının ve paragangliomaların saptanmasında faydalı olabilir.

• Ultrasonografi (US)

Özellikle zayıf kişilerde daha duyarlıdır. Feokromasitomayı diğer adrenal kitlelerden ayırt etme özgülüğü oldukça zayıftır.

• Katekolaminler için Venöz Örneklem

Feokromasitomada venöz örneklem çok nadiren kullanılmaktadır. Kitlenin sekretuar olması veya paraganglioma olması hakkında sınırlı bilgi verebilir. Feokromasitoması olmayan 18 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada epinefrin ve norepinefrin düzeyleri sağ adrenal vende anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur³⁵. Bu nedenle feokromasitoma tanısında kullanımı önerilmemektedir.

• Perkütan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Feokromasitoma tanısı çoğunlukla diğer yöntemler ile konulmaktadır. Öte yandan adrenal kitleleri ayırıcı tanısında bazen biyopsi gerekebilmektedir. Feokromasitomada yapılacak biyopsi ile ciddi hipertansif kriz ve kanamalar olabileceğinden adrenal kitlesi olup biyopsi planlanan her hasta feokromasitoma açısından değerlendirilmelidirler. Şüpheli bir durum söz konusu ise hasta α blokörler ile işleme hazırlanmalıdır.

23.7. TEDAVİ

Feokromasitomanın primer tedavisi cerrahi ile kitlenin çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavinin riskli olması nedeniyle cerrahi ekip ile anestezi ekibinin deneyimli olması oldukça önemlidir. Operasyon esnasında vital bulgular yakından takip edilmeli ve hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır. Operasyon öncesi hasta stabil olmalı, en az 7–14 gün süre ile hastanın kan basıncı ve nabızı normal tutulmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle operasyon öncesinde hasta verilecek bir takım tedaviler ile operasyona hazırlanmalıdır.

23.7.1. Operasyon Öncesi Medikal Tedavi

Operasyon öncesi verilecek medikal tedavi ile hipertansif ataklar ve taşiaritmiler önlenmeye çalışılır. Verilecek tedavi ile aynı zamanda operasyon esnasında ortaya çıkabilecek acil durumlarda engellenmeye çalışılır.

• Alfa Blokörler

α blokör tedaviler genellikle operasyondan 7–14 gün önce başlanılır²¹. Ancak altta yatan kardiyak bir hastalık mevcut ise bu durumda tedavi daha önce başlanmalıdır. Kan basıncının <140/90mmHg olması hedeflenmelidir. Hastanın yaşı ve komorbid hastalıklarına göre kan basıncı hedefi değişebilir. α blokör tedavilerin ortostatik hipotansiyon yapıcı etkileri olması nedeniyle kan basıncı ilaç başlanmasından sonra günde en az 2 kez ölçülmelidir.

Uzun etkili, irreversibl ve selektif olmayan α blokajı yapması nedeniyle en sık fenoksibenzamin tercih edilir. Başlangıç dozu 1x10 mg'dır. Kan basıncına göre doz 2-3günlük aralarla 10mg/gün arttırılabilir ve genellikle kullanılan ortalama günlük doz 20-100mg/gün'dür. Hastalar ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu, halsizlik, baş ağrısı, nazal konjesyon gibi ilaç yan etkileri açısından uyarılmalı, hastalara oral hidrasyon önerilmelidir. Fenoksibenzamin plasentayı geçebilir ve yeni doğanda hipotansiyon ve solunum depresyonuna neden olabilir. Ayrıca operasyon sonrası ciddi hipotansiyon olabileceğinden bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Daha uzun süreli medikal tedavi gerekli olduğunda selektif α blokör tedaviler kullanılabilir. Bu tedavilerin yan etkileri fenoksibenzamine göre daha azdır. Doksazosin 2-16mg/gün, prazosin 0,5-10mg/gün doz aralıklarında kullanılabilir. Bu tedaviler komplet α blokajı yapmadıkları için rutin olarak preoperatif kullanımları önerilmemektedir.

• Beta Blokörler

α blokör tedavinin uygun olarak kullanılmasından sonra β blokör tedavi başlanabilir. β blokör tedavi genellikle taşikardi, çarpıntı, flushing gibi β adrenerjik semptomların tedavisinde kullanılır. β blokör tedavi hiçbir zaman ilk tedavi olarak başlanmamalıdır. Periferik vazodilatatör β reseptör blokajı karşılanmamış α adrenerjik reseptör stimülasyonuna neden olarak kan basıncında paradoksal olarak yükselmeye neden olabilir²¹. Astım veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda β blokör tedavi kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Propranolol 10 mg her 6 saatte verilecek şekilde başlanılır. Hedef nabız (60-80/dk.) sayısına ulaşılan kadar doz 4x40 mg'a arttırılabilir. Propranolol plasentayı geçebilir, intrauterin gelişme geriliğine neden olabilirken yenidoğanda solunum depresyonu ve bradikardi yapabilir. Propranolol dışında kardiyoselektif bir β blokör olan metoprolol kullanılabilir diğer bir ajandır. Hem α hem β reseptör blokajı yapan labetalolün kullanımı ile hipertansif ataklar rapor edilmiştir.

• Kalsiyum Kanal Blokörleri

Feokromasitomali hastaların operasyon öncesi medikal tedavisinde α blokör tedaviler yaygın olarak kullanılırlarsa da kalsiyum kanal blokörlerinin de başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir^{36,37}. Hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek

ve vazodilatasyon yaparak tümörden katekolamin çıkışını engelleyerek etkilerini gösterirler. Nikardipin en sık kullanılan kalsiyum kanal blokörüdür. Preoperatif hazırlık döneminde oral olarak, operasyon esnasında intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir. Oral olarak 8 saatte bir 20-40mg, yavaş salımlı formu ise günde 2x30-60mg olarak verilebilir. Nifedipin kullanılabilecek diğer bir kalsiyum kanal blokörüdür. Yavaş salımlı formu günde 2x30-60mg olarak kullanılabilir. Hipertansif atak esnasında Nifedipin 10mg kapsülün çiğnenmesi hızlı ve etkili bir şekilde kan basıncında azalma sağlar. Verapamil uzun salımlı formunun günde 1x120-240mg dozunda kullanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Kalsiyum kanal blokörleri genellikle α blokör tedaviyi tolere edemeyen veya α ve β blokör tedavi ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılmaktadır.

• Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme: ACE) İnhibitörleri:

Katekolaminlerin renin üretimini arttırıcı etkileri nedeniyle feokromasitomali hastalarda ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri hipertansiyonun çoklu tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Yaptıkları fetal malformasyonlar nedeniyle gebelikte kullanımları kontrendikedir.

• Metirozin

Metirozin (α -metilparatirozin) tirozin hidroksilaz enzimini bloke ederek katekolamin sentezini inhibe eder. α ve β blokör tedavilerle kan basıncı kontrol edilemeyen, bu tedavileri tolere edemeyen veya yan etkileri nedeniyle kullanılamayan hastalar ile metastatik hastalığı olan hastalarda tercih edilen bir tedavidir³⁸. Başlangıç dozu günde 4x250 mg ve maksimum dozu 4 gr/gün'dür. Başlıca yan etkileri sedasyon, depresyon, anksiyete, nistagmus, diyare, galaktore, ürolitiazis, ekstrapiramidal semptomlardır. Ekstrapiramidal yan etkiler haloperidol ve fenotiazin kullanımı ile artabileceğinden birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Ürolitiazisin engellenmesi için bol oral hidrasyon önerilmektedir.

23.7.2. Cerrahi Tedavi

Operasyon öncesi hastaların kan basıncı kontrolü sağlanmış olmalıdır. Operasyondan bir gün önce intravenöz hidrasyonun başlanması operasyon sonrası volüm kaybını azaltmak için gereklidir. Yine operasyondan 12 saat önce kan transfüzyonu operasyon sonrası hipotansiyonu engellemek için kullanılabilir. Hastaların %10-15'de operasyon sonrasında katekolaminlerin insülin sekresyonu üzerine supresif etkilerinin ortadan kalkması nedeniyle hipoglisemi gelişebileceğinden glukoz infüzyonu yapılmalıdır³⁹. Operasyon süresince tüm vital bulgular yakından takip edilmeli, hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır. Hastalara santral venöz katater yerleştirilerek verilen sıvı takibi yapılmalıdır. Operasyon esnasında hipertansif atak gelişebileceğinden gerekebilecek tüm antihipertansif tedaviler hazır bulundurulmalıdır.

Operasyon öncesi gelişebilecek anksiyeteyi engellemek için trankilizanlar kullanılabilir. Atropin, morfin, fenotiazin, fentalin, droperidol hipertansif krize neden olabileceğinden kullanımlarından kaçınılmalıdır. Operasyon esnasında anestezik olarak propofol, enfluran, izofluran, sufentanil, alfentanil, nitroz oksit kullanılabilir. Vekuronium gibi kas gevşeticiler kullanılabilir.

Laparoskopik cerrahi günümüzde <6 cm olan soliter adrenal feokromasitomaların tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Laparoskopik cerrahi ile hem operasyon ve hospitalizasyon süresinin, hem de ortaya çıkabilecek komplikasyonların azaldığı bildirilmektedir^{40,41}. Eğer tümör adrenal bezde ise tüm adrenal bezin çıkarılması önerilmektedir. İnvaziv ve çıkarılması güç olan tümörlerde açık cerrahiye geçiş yapılabilmektedir⁴². Büyük ve invaziv feokromasitomalarda, paragangliomalarda ve tümör yükünü azaltıcı cerrahi gerektiren durumlarda, tümörün tam çıkarıldığından emin olmak ve tümör rüptürünü önlemek için açık cerrahi önerilmektedir²¹. Boyun, toraks ve mesane yerleşimli paragangliomalarda deneyimli cerrahların yapacağı spesifik cerrahi yaklaşımlar gerekli olmaktadır. Familial feokromasitomali hastalarda genellikle tümör bilateraldir ve bilateral adrenektomi gereklidir. Bu hastalarda bilateral adrenektomi sonrası hayat boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını engellemek için korteks koruyucu cerrahi tedavi yapılabilmektedir⁴³. Ancak bu operasyon sonrası rekürrens oranları %10-24 olarak bildirilmektedir. Bilateral adrenektomi planlanan hastalarda operasyon sırasında steroid koruması yapılacağı akılda bulundurulmalıdır.

Yapılan geniş bir çalışmada mortalite oranı %2,4 ve morbidite oranı %24 olarak bildirilmiştir⁴⁴. Operasyon esnasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar cerrahi öncesi yapılacak uygun hazırlık, iyi kan basıncı kontrolü, tümörün doğru lokalize edilmesi ve operasyon esnasındaki tedavilerin uygun şekilde yapılması ile azaltılabilir. Tümörün tam olarak çıkarılmasını takiben 1 hafta sonra katekolamin sekresyonu normale dönmektedir.

23.7.3. Acil Medikal Tedavi

Akut hipertansif kriz hastalarda operasyon öncesinde veya operasyon esnasında ortaya çıkabilir. Hastalar intravenöz fentolamin, nikardipin, sodyum nitroprussid ile tedavi edilebilir².

- Sodyum nitroprussid etkisinin hızlı başlaması ve çabuk sonlanması nedeniyle hipertansif atakların tedavisinde kullanılabilecek uygun bir tedavidir. İntravenöz infüzyon şeklinde 0,5-5 mcg/kg/dk dozunda verilebilir. Düşük dozlarda başlanarak hedef kan basıncı sağlanana kadar dakikalar içerisinde doz arttırılabilir. Ancak uzun süreli yüksek dozda kullanımı ile siyanid birikiminin olacağı akılda tutulmalıdır. Siyanid birikiminin engellenmesinde sodyum tiyosülfat kullanılabilir.

- Fentolamin mesilat kısa etkili, selektif olmayan α blokajı yapar. Test dozunda 1 mg verildikten sonra 5 mg intravenöz bolus şeklinde ya da 0,5-1mg/dk intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Fentolamin bolus enjeksiyonu sonrası etkisi 2-3dk'da ortaya çıkar ve 10-15 dk devam eder. Taşikardi, hipotansiyon, aritmiler, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilir.
- Nikardipin hipertansif atak esnasında kullanılabilir diğer bir tedavi ajanıdır. Tedaviye 5 mg/saat dozunda başlanarak kan basıncı kontrolüne göre doz her 15 dakikada bir 2,5 mg/saat artırılarak 15 mg/saat dozuna kadar çıkılabilir.
- Nitroglicerinin intravenöz 5-100 mcg/dk dozunda kullanılır. İnfüzyon süresince baş ağrısı ve hipotansiyon gelişebilir. Yüksek dozda uzun süreli tedavide methemoglobinemi gelişebilir. Böyle bir durumda derhal nitroglicerinin infüzyonu kesilmeli ve metilen mavisi intravenöz olarak uygulanmalıdır.
- Özellikle gebe hastalarda magnezyum intravenöz olarak verilebilir.
- Kardiyak aritmilerin tedavisinde lidokain (50-100 mg intravenöz), atenolol (1mg, intravenöz bolus), esmolol (50-200 mg/kg/dk intravenöz) kullanılabilir.

23.7.4. Gebelikte Feokromasitoma Tedavisi: (Bakınız gebelik ve adrenal hastalıklar)

Hamilelikte feokromasitoma tanısı konulduğunda α blokör tedavi başlanmalıdır. Fenoksibenzamin ve prazosin tedavide kullanılabilir. Plasentayı geçebildiği için yeni doğanda hipotansiyon ve solunum depresyonu yapabilir. İntrauterin ölümlere neden olabileceğinden uzun süreli kullanılmamalıdır. Gebelikte β blokör tedavi kullanımından kaçınılmalıdır. Propranolol plasentayı geçebilmekte ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir.

Gebeliğin ilk iki trimesteri boyunca uygulanan α blokör tedavi sonrasında tümör laparoskopik olarak çıkarılabilir. Eğer tanı son trimesterde konuldu ise bu durumda α blokör tedaviye devam edilmeli, en kısa sürede elektif sezeryan yapılmalı, doğumdan sonra da tümör çıkarılmalıdır.

23.7.5. Malign Feokromasitoma ve Paraganglioma Tedavisi

Katekolamin sekrete eden adrenal tümörlerin yaklaşık %10'u maligndir. Feokromasitomanın malign olduğunun tek güvenilir göstergesi lokal invazyon veya uzak metastaz varlığıdır. Paragangliomalar da ise %20-25'lere varan düzeylerde malignite bildirilmektedir. Tümör adrenal dışında lokalize ise, boyutu 6cm'den fazla ise, tümörde nekroz, vasküler invazyon ve geniş lokal invazyon var ise bu durumlarda malign olma ihtimali yüksektir. En sık olarak kemik, karaciğer, akciğer, lenf nodları, diğer adrenal bez, beyin metastazları görülür. Kemik metastazları sıklıkla kranium, vertebralar, pelvis, klavikula, femur ve humerusa olmaktadır. Malign feokromasitomalı hastalarda NSE ve NPY düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Malign

feokromasitomalı hastalarda tümörün ve metastatik lezyonların çıkarılması semptomlarda iyileşme sağlayabilir ve yaşam süresini arttırabilir. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50'dir⁴⁵.

Ağrılı kemik metastazlarının ve beyin metastazlarının tedavisinde eksternal radyoterapi kullanılabilir. Verilen radyoterapi ile ağrılar azaltılabilir ve nörolojik iyileşme sağlanabilir. Konvansiyonel radyoterapiye dirençli bir tümör olması nedeniyle primer tümörün veya diğer metastazların tedavisinde radyoterapi kullanımı önerilmemektedir. Radyofrekans ablasyonu seçilmiş hastalarda karaciğer ve kemik metastazların tedavisinde kullanılabilir⁴⁶.

Yüksek doz I131 işaretli MIBG tedavisi malign feokromasitomalı hastaların tedavisinde denenebilir. Özellikle fonksiyon göstermeyen feokromasitoma ve metastazlarının tedavisinde etkilidir. I131-MIBG tedavisi alan hastaların birçoğunda semptomatik iyileşme ve hastalık stabilizasyonu sağlanabilir^{47, 48}.

Tümör agresif bir seyir gösteriyorsa ve hastanın yaşam kalitesi olumsuz yönde etkileniyorsa bu durumda kemoterapi kullanılabilir. Kemoterapinin etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte vinkristin, dakarbazin, siklofosamid seçilebilecek ajanlardan bazılarıdır⁴⁹. Metastatik paragangliomada siklofosamid, dakarbazin, doksorubisin ile parsiyel remisyon sağlanabileceği bildirilmektedir. Sunitinib gibi bazı tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir⁵⁰. Malign feokromasitomalı hastalarda hipertansiyon tedavisinde daha önce bahsedilen α ve β blokörler kullanılabilirler.

23.8. PROGNOZ VE UZUN SÜRELİ TAKİP

Bening feokromasitomalı hastalarda tümörün tam olarak çıkarılması sonrasında bile rekürrensler görülebilmektedir. Özellikle ailesel feokromasitoma veya paragangliomalarda, sağ adrenalde yerleşen tümörlerde ve adrenal dışında yerleşim gösteren tümörlerde rekürrens daha sıktır⁵¹. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle hayat boyu kardiyovasküler takip yapılmalıdır. Feokromasitomalı hastaların yaklaşık %10'da tanı anında, %5'de ise 20 yıla kadar metastaz görülebilmektedir. Bu nedenle yıllık biyokimyasal testler ile takip tüm hastalarda önerilmektedir²¹. Hastalar 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolamin ve metanefrin düzeyleri ile takip edilirler. Hastalarda bu ölçümler operasyondan en az 2 hafta sonra yapılmalı, operasyon sonrası ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir veya yıllık olarak ölçülmelidir. Operasyonu takip eden ilk yıl haftalık, daha sonra ise aylık olarak kan basıncı takip edilmelidir. Hipertansiyonun veya diğer semptomların ortaya çıkması halinde rekürrens açısından yeniden değerlendirmeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bravo EL, Tagle R, Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 24: 539-553, 2003.
2. Fitzgerald PA, Adrenal medulla and Paraganglia. Basic and Clinical Endocrinology. Eighth Edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007; 437-469.
3. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J, Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Familial Cancer* 4: 55-59, 2005.
4. Pacak K, Keiser H, Eisenhofer G, Pheochromocytoma. *Endocrinology*. Fifth Edition (Eds. DeGroot LJ, Jameson JL). USA, Elsevier, 2006; 2501-2534.
5. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al, Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11): 5210-5216, 2001.
6. Stein PP, Black HR, A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 70(1): 46-66, 1991.
7. Bravo EL, Gifford RW, Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22(2): 329-341, 1993.
8. Manger WM, Gifford RW, Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 4(1): 62-72, 2002.
9. Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, et al, Phaeochromocytomas as a cause of hypotension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37(3): 304-306, 1992.
10. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al, Phaeochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(2): 186-190, 2006.
11. Young WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. Treatment of pheochromocytoma in adults. Uptodate, (Ed. Lacroix A), Waltham, MA, 2009.
12. Stenstrom G, Sjostrom L, Smith U, Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 106(4): 511-515, 1984.
13. Bravo EL, Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 40: 544-556, 1991.
14. Ein SH, Pullerits J, Creighton R, et al, Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediatr Surg Int* 12(8): 595-598, 1997.
15. Keely E, Endocrine causes of hypertension in pregnancy--when to start looking for zebras. *Semin Perinatol* 22(6): 471-484, 1998.
16. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al, Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 229(6): 755-764, 1999.
17. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al, Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *The Oncologist* 13: 779-793, 2008.
18. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al, Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48(2): 195-200, 1998.
19. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al, Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 162: 659-664, 1999.
20. Taylor RL, Singh RJ, Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of urinary conjugated metanephrine and normetanephrine for screening of pheochromocytoma. *Clin Chem* 48(3): 533-539, 2002.
21. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al, Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1915-1942, 2014.
22. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al, A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 88(2): 553-558, 2003.
23. Kudva YC, Sawka AM, Young WF, Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4533-4539, 2003.
24. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al, The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(5): 703-708, 2007.
25. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al, Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best. *JAMA* 287(11):1427-1434, 2002.
26. Raber W, Rafflesberg W, Bischof M, et al, Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 160(19): 2957-2963, 2000.
27. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS, The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 152(6): 1193-1197, 1992.
28. Cotesta D, Caliumi C, Alo P, et al, High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori* 91(1): 53-58, 2005.
29. Bouloux PG, Fakeeh M, Investigation of phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 657-664, 1995.
30. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al, Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134: 315-329, 2001.
31. Bravo EL, Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 15: 356-358, 1994.
32. Taieb D, Sebag F, Hubbard JG, et al, Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial phaeochromocytoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(1): 102-108, 2004.
33. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, et al, Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 212(1): 35-41, 1999.
34. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al, Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 104:700-708, 2012.
35. Freel EM, Stanson AW, Thompson GB, et al, Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1328-1332, 2010.
36. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, et al, Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 161(3): 764-767, 1999.
37. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al, The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 60(5): 439-444, 2005.
38. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, et al, Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 157(8): 901-906, 1997.
39. Akiba M, Kodama T, Ito Y, et al, Hypoglycemia induced by excessive rebound secretion of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J Surg* 14(3): 317-324, 1990.
40. Col V, de Canniere L, Collard E, et al, Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: endocrinological and surgical aspects of a new therapeutic approach. *J Clin Endocrinol (Oxf)* 50(1): 121-125, 1999.
41. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, et al, Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg* 26(8): 1048-1051, 2002.
42. Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, et al, Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery* 136(6): 1129-1137, 2004.
43. Neumann HP, Reincke M, Bender BU, et al, Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84(8): 2608-2610, 1999.
44. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al, Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *Clin Endocrinol Metab* 86(4): 1480-1486, 2011.
45. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al, Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 11(3): 423-436, 2004.
46. Pacak K, Fojo T, Goldstein DS, et al, Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. *J Natl Cancer Inst* 93: 648-649, 2001.
47. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al, Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 134(6): 956-962, 2003.
48. Rose B, Matthay KK, Price D, et al, High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 98(2): 239-248, 2003.
49. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al, Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 109(4): 267-273, 1988.
50. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al, Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94(1): 5-9, 2009.
51. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al, Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 90(4): 2110-2116, 2005.

ADRENAL ANDROJEN FAZLALIKLARI / KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLER

Doç. Dr. Züleyha KARACA, Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol ve/veya aldosteron biyosentez yolağındaki bir defekttten kaynaklanan otozomal resesif geçiş gösteren bir adrenal bez hastalığıdır. Klinik bulgular yenidoğan döneminde enzim fonksiyonlarının tamamen kaybıyla kendini gösteren klasik KAH şeklinde olabileceği gibi adolesan veya erişkin dönemde androjen fazlalığı belirtileriyle fark edilen non-klasik KAH'la da karşımıza çıkabilir. Konjenital adrenal hiperplazinin en sık formu olguların %90-95'ini oluşturan 21-hidroksilaz eksikliğidir. Tanıda bazal ve ACTH ile uyarılmış 17-OH progesteron (17-OHP), 11-deoksikortizol (11-S) düzeylerinden yararlanır. Tedavide glukokortikoid, gerektiğinde mineralokortikoid replasmanı esastır. Anormal dış genital yapısı olan çocuklarda cerrahi rekonstrüksiyon erken dönemde yapılmalıdır. Adrenal rest tümör, ikincil polikistik over sendromu, infertilite, obezite, kardiyovasküler sorunlar yönünden de hastalar izlenmelidir. Tanısı olan kişiler çocuk sahibi olmak istediklerinde genetik danışmanlık yapılmalı, riskler, prenatal tanı ve tedavi gerekliliği belirlenmelidir. Non-klasik KAH'de tedavi hastanın klinik sorununa yönelik olmalıdır.

Anahtar kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliği, hirsutizm, hiperandrojenemi, ACTH, 11b-hidroksilaz eksikliği, mineralokortikoid, 17-0H progesteron, 11-deoksikortizol, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi

24.1. ADRENAL ANDROJEN FAZLALIKLARI/ KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLER

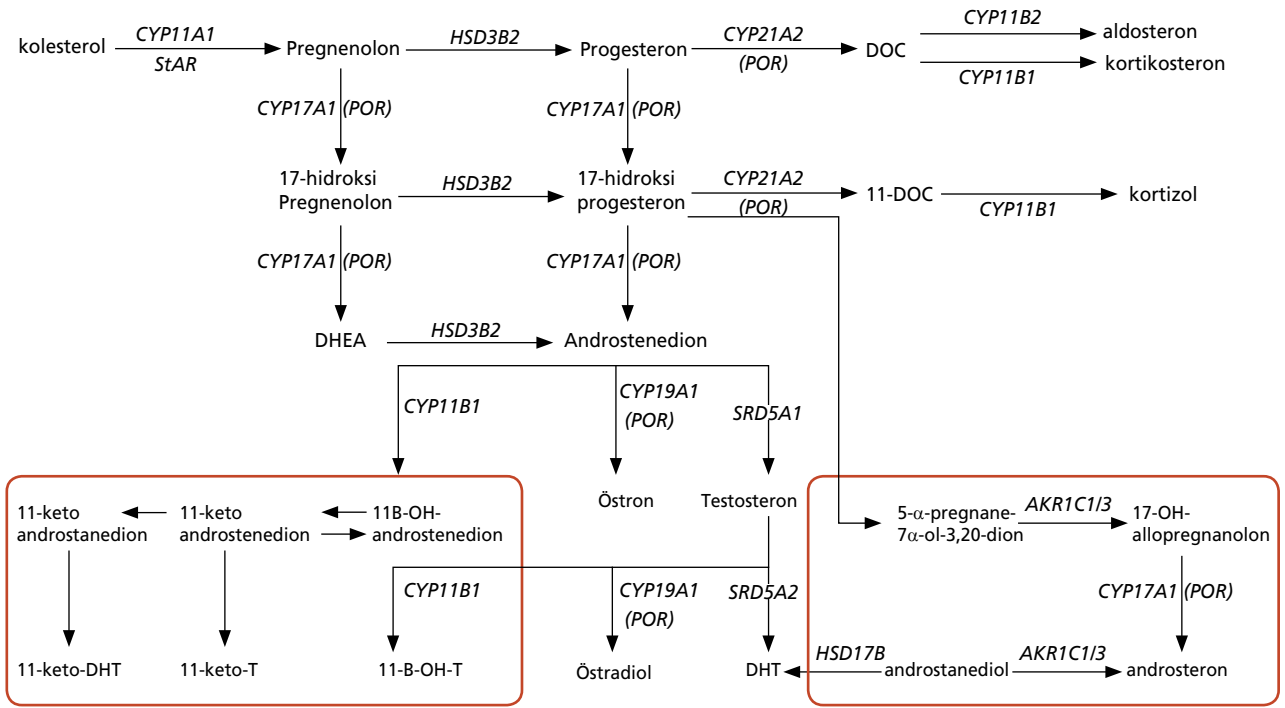
Adrenal korteks, mineralokortikoidler (MCC), glukokortikoidler (GCC) ve seks steroidleri olmak üzere başlıca 3 tip hormon üretir¹. MCC adrenal korteksin en dış tabakası olan zona glomerulozadan salgılanır ve asıl olarak angiotensin II kontrolünde sentezlenir. Adrenokortikotropin hormonunun (ACTH) MCC sekresyon ve regülasyonundaki rolü sınırlıdır. Kortizol ve adrenal androjenler ACTH'nin kontrolüdesirasıyla adrenal korteksin fasikülata ve retikularis tabakalarından sentezlenir. ACTH hem adrenokortikal büyümeyi düzenler, hem de steroid biyosentez hızını belirler². Steroid biyosentez basamakları Şekil 24.1'de gösterilmiştir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol ve/veya aldosteron biyosentez yolağındaki bir defekttten kaynaklanan otozomal resesif geçiş gösteren bir grup bozukluktur. Klinik yelpaze yenidoğan döneminde enzim fonksiyonlarının tamamen kaybıyla kendini gösteren klasik KAH'dan adolesan veya erişkin dönemde androjen fazlalığı belirtileriyle farkedilen non-klasik KAH'a değişebilir. KAH'ın virilizan formlarında ACTH salgısındaki artış adrenal

androjen sentezini artırır ve adrenokortikal hiperplaziye yol açar. Enzim defektinin ağırlığı glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğinin düzeyini belirler. KAH formlarının klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 24.1'de özetlenmiştir³.

Tablo 24.1. CYP 21 mutasyonları ve enzimatik aktivite.

	Konum	Enzim aktivitesi (%)
<i>Enzim aktivitesi yok</i>		
Delesyon	Exon 1-8	0
8 bp delesyon	Exon 3	0
Küme bozukluk (I236A; V237E; M239K)	Exon 6	0
Q318X	Exon 8	0
<i>Ciddi bozulmuş enzim aktivitesi</i>		
I172N	Exon 4	2
R483P	Exon 10	1-2
<i>İlmlı azalmış enzim aktivitesi</i>		
P30L	Exon 1	30-60
V281L	Exon 7	20-50
R339H	Exon 8	20-50
P453S	Exon 10	20-50



Şekil 24.1. Steroid hormon biyosentezi.

Turuncu kutular androjen sentezini sağlayan alternatif yolları göstermektedir. 30 nolu referanstan uyarlanmıştır

Bütün KAH tipleri monogenetik ve otozomal resesiftir. Hastaların çoğu bileşik heterozigot olup iki allelde farklı mutasyon taşımaktadırlar. Klinik bulgular daha fonksiyonel olan enzime göre şekillenir.

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık formu olguların %90–95’ini oluşturan 21-hidroksilaz eksikliğidir. Klasik 21-hidroksilaz eksikliği 5000 ile 15000’de bir arasında değişmektedir⁴. Non-klasik KAH’ın sıklığını belirlemekse değerlendirme sorunlarından ötürü güç olmakla birlikte bir meta-analizde hiperandrojenemik kadınlarda dünyadaki prevalansı %4,2 olarak bildirilmiştir⁵. Hirsutizmlü Türk kadınlarda non-klasik 21-hidroksilaz eksikliğinin insidansı %3,1–9,5 olarak bildirilmiştir^{6,7}. Bu konuda yapılmış ulusal en geniş çaplı araştırmada (Türk-NKAH taraması) hirsutizm ve hiperandrojenemi nedeniyle Türkiye’nin farklı merkezlerinde değerlendirilen 285 kadın araştırılmıştır. ACTH uyarı testinde 17-OHP düzeyleri 10 ng/ml’nin üzerinde olan hastalarda moleküler genetik incelemeyle ekson 3’de 8bp’yi içeren delesyonlar ve ekson 1’de P30L, intron 2’de (I2 splice) A/C655G, ekson 4’de I172N, ekson 7’de V281L, ekson 8’de Q318X stop codon ve ekson 6’da (I123N, V237E, M239K), CE6 nokta mutasyonlarına bakılmıştır. Genetik incelemeyle 6 hastada (%2,1) non-klasik 21-hidroksilaz eksikliği bildirilmiştir. NKAH tanısı konan hastaların yarısında polistik ovarian değişiklikler ve bir hastada oligomenore saptanırken klinik özellikler ve serum androjen düzeyleri diğer hirsutizm nedenlerinden ayırt edici bulunmamıştır.

Ancak bu çalışmanın sonunda Türk toplumunda nadir saptanması nedeniyle hiperandrojenemili hastalarda NKAH için rutin tarama önerilmemektedir⁸. Yine daha önce yapılan çalışmalarda Türk kadınlarda 11-beta hidroksilaz eksikliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir^{9,10}. Diğer KAH formlarının sıklığı birçok toplumda 100.000’de birden azdır¹¹.

24.1.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği

Altıncı kromozomun kısa kolunda HLA klas III bölgesinde yerleşim gösteren 21 hidroksilaz genindeki mutasyon sonucu oluşur¹². *De novo* mutasyon oranı düşük olup genellikle hastalığa neden olan mutasyon fonksiyonel genle psödogen arasındaki gen dönüşüm olayları sonucunda ortaya çıkar. Etkilenen bireylerin çoğunluğu bileşik heterozigottur. Genellikle fenotiple genotip arasında korelasyon vardır¹³. 21-hidroksilaz eksikliğinin farklı formlarında karakteristik HLA (HLA klas III) kombinasyonları görülür. Örneğin HLA-BW47, DR47 klasik KAH’da sık görülürken HLA B14, DR1 non-klasik forma eşlik eder¹⁴. Farklı mutasyonlar enzim aktivitesinde %0’dan %50–60’a kadar değişik derecelerde azalma yaparlar ve mutasyonun ciddiyeti (ağırlığı) adrenal hiperplazinin tipini belirler^{15,16}. Tablo 24.2’de en sık tespit edilen mutasyonların yol açtığı enzimatik aktivite bozukluklarına ait düzeyler sunulmaktadır. Türk toplumunda ise en sık V281L mutasyonu saptanmıştır ve HLAB14 ile ilişkili bulunmuştur⁸. Hirsutizm ve hiperandrojenemisi olan

Tablo 24.2. Klasik ve non-klasik 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin klinik özellikleri.

	Klasik 21-hidroksilaz eksikliği	Non-klasik 21-hidroksilaz eksikliği
Hastalık sıklığı	1:12000	1:1000 beyaz ırk; 1:30 Aşkanazi Yahudiler
Prenatal virilizasyon	kızlarda	yok
Postnatal virilizasyon	Erkek ve kızlar	değişken
Tuz kaybı	%60-75 vakada	yok
ACTH'ya 17-OHP cevabı	>62 ng/ml	6.3-47 ng/ml
Genotip	Ciddi/ciddi mutasyon	Ciddi/ılımlı veya ılımlı/ılımlı
Mutasyon	Delesyon, nonsense	En sık V281L
HLA ilişkisi	B47, DR7	B14, DR1

32 kadında yaptığımız bir başka çalışmada da yedi hastada (%21,9) CYP21 heterozigot taşıyıcılık saptanmıştır. Allel sıklığına bakıldığında üç hastada Q318X, iki hastada V281L, bir hastada delesyon, gen konversiyonu ve bir hastada R356W mutasyonu şeklinde tespit edilmiştir. Heterozigot taşıyıcılığı olan hastaların bazal ve ACTH ile uyarılmış 17-OHP düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Yani hormon düzeylerinin normal olması heterozigot taşıyıcılığı ekarte ettirmektedir¹⁷.

Kalıtım otozomal resesif olduğundan hasta çocuğu olan bir çiftin sonraki gebeliklerde çocukta tekrarlaması riski %25'tir. Non-klasik KAH'lı annelerin yaşayan çocuklarında KAH prevalansı %2,5 olup hesaplanan prevalanstan yüksek olarak bildirilmektedir. Bu durum aynı etnik özelliklere sahip kişilerin evliliğinden kaynaklanmaktadır¹⁸.

Klasik KAH tuz kaybettiren form, basit virilizan form olmak üzere iki büyük gruba ayrılır ve semptom ve bulgular genellikle doğumdan itibaren başlar. 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı olan bu hastalık kızlarda anormal genital yapının en sık nedenidir⁴. Anormal genital yapı kız çocuklarında minimal klitoromegaliden erkek görünümü dış genital yapıya kadar değişebilir. Uterus normal olup ultrasonda görüntülenebilir. Overlerin küçük olması nedeniyle ultrasonla tespiti her zaman mümkün olmayabilir. Erkek çocuklarda ise hiperpigmentasyon dışında genital yapı normaldir. Non-klasik KAH'da ise doğum sırasında dış genital yapı normaldir. Yenidoğan taramalarında kullanılan eşik değerler kullanıldığında da test yapılmış olmasına rağmen çoğunlukla non-klasik KAH tanısı atlanır.

Klasik KAH'lı hastaların %75'inde progesteronun 21-hidroksilasyonu ileri derecede bozulmuştur ve yeterince aldosteron sentezlenemez. Aldosteron eksikliğine bağlı tuz

kaybı, hiperkalemi, hiponatremi, hiperreninemi ortaya çıkar. Kortizol ve aldosteron eksikliği hiponatremik dehidratasyon ve şoka neden olabilir.

Basit virilizan KAH prematür pübarş ile kendisini gösterir. 'Prematür pübarş' kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce seksüel kıllanmanın veya erişkin tipte apokrin kokunun ortaya çıkması olarak tanımlanır. Kız çocuklarda klitoromegali, erkeklerde fallik büyüme olabilir. İskelet gelişimi hızlanmıştır ve kemik yaşı ileri saptanabilir. Bu çocuklarda yeterli aldosteron sentezi olduğundan belirgin tuz kaybı gözlenmez.

Non-klasik KAH daha çok idiyopatik erken pübarş veya polikistik over sendromu (PKOS) ile karıştırılan bir tabloya yol açar. Klasik 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin daha hafif allel varyantı sonucu meydana gelir ve adolesan döneme yakın hiperandrojenemi bulguları görülür^{14,19}. Klasik ve non-klasik 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin temel klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 24.3'te sunulmuştur.

Non-klasik KAH'da hirsutizm ve hiperandrojenemi nedeni olarak dolaşımda ACTH düzeyleri artmadan enzim kinetiğinin bozulmasına bağlı adrenal hiperaktivite, dolaşımdaki fazla steroid metabolitlerinin periferde androjene dönüşmesi ve ovaryan androjen sekresyonunun artarak ikincil PKOS'a yol açması sorumlu tutulmaktadır⁵. Non-klasik KAH, steroid biyosentezinde yer alan 21-hidroksilaz ve 11b-hidroksilaz enzimlerinde kısmi eksiklikler sonucu meydana gelir. Olguların %90'ından fazlasını 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır¹⁹. Klasik formların aksine puberteye kadar genellikle belirti yoktur ve genital anormallikler gözlenmez. Pubertede başlayan ilerleyici hirsutizm, menstrüel anormallikler, infertilite, erkek tipi saç dökülmesi, kistik akne ile kendini gösterir. Bazı hastalar asemptomatik olabilir²⁰.

21-hidroksilaz enzim eksikliğinin tanısında, foliküler fazda bazal 17-OHP düzeylerine bakılır. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. Bazal veya ACTH stimülasyon sonrası 17-OHP düzeyi 10 ng/ml'den fazla ise 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı non-klasik KAH tanısı konur^{19,21,22}. Türk-NKAH taramasında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak PKOS'lu hastaların %10,5'inde idiyopatik hiperandrojenemili hastaların da %8,4'ünde de 17-OHP düzeyleri 2 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır⁸. Tanıyı doğrulamak için genotip incelemeleri ile mutasyon (lar) gösterilmelidir. ACTH stimülasyon testi ile heterozigot taşıyıcılık saptanamamaktadır²³.

24.1.2. 11β-hidroksilaz Eksikliği

11β-hidroksilaz enzim eksikliği 21-hidroksilaz eksikliğine göre daha nadir görülür. 8. kromozomun uzun kolunda yerleşim gösteren CYP11B1 ve CYP11B2 genleri kortizol sentezinde yer alan 11β-hidroksilasyonu sağlayan P450

c11β ve aldosteron sentezinde rol alan 11β-hidroksilaz, 18-hidroksilaz ve 18-oksidad aktivitesini sağlayan P450 c18 izoenzimlerini kodlar. Bu genlerde mutasyon söz konusudur.

11-5'nin kortizole, deoksikortikosteronun (DOC) kortikosterona dönüşümü azalır. Adrenal androjenlerin artışına bağlı olarak kız çocuklarda prenatal ve postnatal, erkek çocuklarda ise postnatal virilizasyon görülür. DOC düzeylerinin artmasına bağlı olarak hipertansiyon sık rastlanan bir bulgudur. Bazen hipokalemi de eşlik edebilir. 11β-hidroksilaz eksikliğine bağlı virilizasyon bulgularının olmadığı hiperandrojenemiyle seyreden non-klasik KAH formu da vardır.

11β-hidroksilaz enzim eksikliği tanısı için ACTH uyarısına sağlıklı kişilerdeki 11-5 cevabının 95. persentilinin üç katından fazlası kriter olarak alınabilir^{1,9}. Azziz ve ark. bu kriterlere göre 11β-hidroksilaz eksikliği prevalansını %0,8 olarak bildirmişlerdir²⁴. Türk toplumunda sağlıklı kişilerin 11-deoksikortizol cevabı 95. persentilinin 3 katı 12 ng/dl olarak bulunmuştur^{9,10}.

24.1.3. 17α-hidroksilaz/17-20 Liyaz Eksikliği

CYP17A1 enzimi hem 17α-hidroksilaz hem de 17-20 liyaz aktivitesi taşımaktadır. Ciddi mutasyonlarında her iki cinste de dış genital kız görünümündedir ve puberte döneminde hipergonadotropik hipogonadizmi olan sekonder seks karakterlerinin gelişmediği kız olarak prezente olurlar²⁵. Deoksikortikosteron artışı sodyum tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açarken kortikosteron (GCC aktivitesi nedeniyle) kortizol olmasa da hastaları adrenal krizden korumaktadır.

24.1.4. 3βHSD2 Eksikliği

Aldosteron, kortizol ve androstenedion konsantrasyonlarının azalması renin, ACTH ve DHEA düzeylerini artırır. DHEA ekstraadrenal 3βHSD1 ile testosterona dönüştürülebilir. Hastalar süt çocuğu döneminde tuz kaybettiren adrenal kriz erkeklerde gelişmemiş genital yapı, kızlarda nadiren virilizasyonla prezente olur. Non-klasik formu tanımlanmış olup son derece nadirdir.

24.1.5. POR (p450 Oksidoredüktaz Eksikliği)

İlk defa 2004 yılında tanımlanan POR eksikliği daha önce kombine 17 ve 21 hidroksilaz eksikliği olarak tanımlanan olguları açıklamaktadır. 17OHP alternatif yoldan üzerinden DHT'a dönüşerek POR eksikliği olan kızlarda prenatal virilizasyona neden olabilir ancak postnatal dönemde bu hastalarda seks steroid hormonlarının eksikliği görülür^{26,27}. Fetal androjenlerin plasentada yetersiz aromatisasyonu POR eksiklikli fetüs taşıyan annelerde virilizasyona neden

olabilmektedir. POR'un diğer sitokrom enzimlerinde de elektron verici olarak görev yapması, eksikliği durumunda ilaç metabolizmasında değişikliklere²⁸ ve iskelet displazisi bulgularına²⁹ yol açmaktadır.

Çoğu mutasyonda enzim fonksiyonları kısmen korunmaktadır. Hafif etkilenen kadınlarda amenore ve PKOS; erkeklerde androjen eksikliğine yol açarken ciddi olgularda her iki cinste atipik genital yapı görülmektedir. MCC ara ürünlerinin artışı hipertansiyona yol açabilir. ACTH'ya kortizol cevabı genellikle yetersiz olup hastalar GCC replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar³⁰.

24.1.6. Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi

StAR mutasyonuna bağlı olarak tüm steroid hormonları eksilir. Kolesterol geçişinin sağlanamaması lipid damlacıklarının birikimine yol açmaktadır. En nadir KAH tiplerinden biri olup tuz kaybettiren adrenal krize yol açar. Her iki cinste de dış genital yapı kadın görünümündedir³¹.

Non-klasik formu ilk defa 2006 yılında tanımlanmış olup %20-30 oranında korunmuş StAR aktivitesi söz konusudur³². Bu olgular Addison veya izole GCC eksikliği ile karışabilir. Sinsi seyirli GCC eksikliği, hiperpigmentasyon görülürken MCC fonksiyonları çoğunlukla korunmuştur. Non-klasik olgularda gonadal fonksiyonlar normal olabileceği gibi hipergonadotropik hipogonadizm de görülebilir. Non-klasik formda erkekler, doğumda normal dış genital yapıya sahip olup normal şekilde puberteye girebileceği gibi atipik genital yapıyla da doğabilir²⁷.

24.1.7. SCC (Yan Zincir Kesici Enzim) Eksikliği

SCC steroidogenezi ilk ve hız kısıtlayıcı basamakta görev almakta ve CYP11A1 geni tarafından kodlanmaktadır. Eksikliği lipoid KAH'a benzer bulgulara yol açar, ancak adrenaller ve gonadlar atrofiktir³¹. Non-klasik lipoid KAH'a benzer bir non-klasik SCC eksikliği de tanımlanmıştır²⁶.

24.2. TEDAVİ

Temel tedavi prensipleri Tablo 24.2'de özetlenmiştir. Klasik KAH'da GCC hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksı tamamen baskılamadan adrenal androjen sekresyonunu baskılayacak şekilde verilir. MCC ise elektrolit düzeyleri ve plazma renin aktivitesi (PRA) normal sınırlarda olacak şekilde verilir. 21-hidroksilaz eksikliğinde hedeflenen 17-OHP düzeyleri 4-12 ng/ml arasındadır. Tedavide androstenedion düzeyleri yaşa ve pubertal gelişimin evresine göre normal sınırlarda tutulmalıdır¹¹. Çocuklarda hidrokortizon tercih edilmelidir³³. Erişkinlerde prednizolon (5-7,5 mg 2'ye bölünmüş dozda) ve deksametazon (0,25-0,50 mg gece

yatarken ya da ikiye bölünmüş dozda) kullanılabilir, ancak çocuklarda lineer büyümenin etkileneneği endişesiyle tercih edilmemektedir³⁴. Ateşli hastalık, cerrahi veya travma gibi stres durumlarında GCC dozunun artırılması, oral alınmadığında parenteral tedavi verilmesi önerilir.

Mineralokortikoid olarak fludrokortizon kullanılmaktadır. Günlük gereksinim 0,1–0,2 mg arasında değişebilmektedir. Tuz kaybettiren KAH'ı olanlarda tuz açlığını bastırarak şekilde serbestçe tuz yemeleri önerilmelidir. Erken çocukluk döneminde sodyum klorürden yararlanır. Sıcak hava ya da egzersiz durumunda ilave tuz alımı gerekebilir.

Yenidoğan döneminde anormal dış genital yapı varlığında cerrahi rekonstrüksiyon yapılır. Bunun da çocuğun 2–6 aylık olduğu dönemde deneyimli merkezlerde yapılması önerilir.

Prenatal tedavi

Klasik KAH yönünden fetüsün risk altında olduğu gebeliklerde maternal deksametazon tedavisi fetal HPA aksı baskılayarak kız çocuklarda anormal dış genital yapı gelişimini engellemektedir³⁵. Prenatal dönemde tedavi edilen hasta kız çocukların %85'i normal ya da hafif virilize genital yapıyla doğmaktadır³⁶. Ancak prenatal tedavi verilmesi halen tartışmalı bir konudur. Anne ve babanın her ikisinin de taşıyıcı olduğu durumda etkilenmiş kız çocuk dünyaya getirme riski sekizde birdir. Bu durumda yedi fetüs gereksiz yere tedavi almak durumunda kalacaktır. Prenatal deksametazonun maternal yan etkilerinin yanı sıra fetüste büyüme ve beyin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir³⁴. Bu nedenle tedavinin potansiyel yarar ve riskleri ebeveynlerle tartışıldıktan sonra gebelik boyunca yakın izlemine yaptırabilecek, tedaviye uyum sağlayabilecek kişilerin konunun uzmanlarının bulunduğu merkezlerde tedavi edilmesi uygundur.

Son dönemde maternal kanda fetal hücrelerin test edilerek 46 XX etkilenmiş fetüslerin tedavisinin erkenden başlanması ve 46 XY'lerin de tedavisinin önlenmesi üzerine çalışılmaktadır³⁷. Anne kanından hücresiz DNA eldesiyle gebeliğin 5. haftasından itibaren fetal KAH durumunun doğru saptanabilmesi gösterilmiştir³⁸.

Fertilite

Kadınlarda klasik ve daha az oranda non-klasik KAH varlığında fertilitede azalma söz konusudur. Hormonal değişiklikler ve genital rekonstrüksiyona bağlı yapısal değişikliklerin yanı sıra obezite, hiperandrojenizm, insülin direnci ve PKOS gelişiminin etkileri olabileceği düşünülmektedir³⁴. Erkeklerde ise testislerde yerleşim gösteren adrenal doku (adrenal rest) oligospermi veya leydig hücre yetmezliğine neden olabilmektedir. Yüksek doz glukokortikoid tedaviyle infertilite çoğunlukla düzeltilmekte nadiren testis koruyucu cerrahi gerekebilir.

Psikososyal Durum

Özellikle klasik KAH'lı kız çocuklarında erkek çocuklarının oyunlarına meyil, daha agresif davranışlar, matematiksel zekada gelişim, ileriki dönemlerde erkeklerin ilgi duyduğu mesleklere ve hobilere eğilim görülebilmektedir. Bütün bunlara karşın cinsel kimlik konusunda karmaşa ve mutsuzluk görülmemektedir. Genel olarak psikolojik sağlığın ve yaşam kalitesinin iyi olduğu yönünde veriler vardır³⁴.

Erişkinliğe Geçiş

Hayatın ilk sekiz yılında erken tanı, cinsiyet tayini, cerrahi müdahale, adrenal kriz ve hipoglisemilerinin engellenmesi yönünden dikkat edilmesi gerekirken peripubertal dönemde büyüme, gelişme, puberte ve psikososyal özellikler değerlendirilmelidir. Erişkin döneme geçişte ise hastalığın daha uzun dönem sonuçları dikkate alınarak tedavi edilmelidir. Kadın hastalarda PKOS, erkeklerde adrenal rest tümörü gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır. Adrenal rest tümörü bazen testiküler kanserle karışarak gereksiz orşiektomiler yapılabilir.

Uzun dönemde yüksek doz steroid alanlarda osteoporoz meydana gelebilmektedir. Ayrıca kardiyovasküler komplikasyonlar, insülin direnci ve obezite yönünden de hastaların izlemi önemlidir.

21-hidroksilaz eksikliği olan kadınlarda kontrol edilemeyen hiperandrojenemi veya 11-β hidroksilaz eksikliğinde kontrol edilemeyen hipertansiyon varlığında bilateral adrenaektomi düşünülebilir. Yeni GCC formülasyonları, ACTH'yı baskılamaya yönelik CRH antagonisti, seks steroid sentezi inhibisyonu, seks hormon antagonistleri, adrenolitik tedavi ve gen tedavisi de halen üzerinde çalışılan potansiyel tedavilerdir²⁶.

Non-klasik KAH Tedavisi

Asemptomatik hastalarda potansiyel yan etkiler nedeniyle tedavi önerilmemektedir. Ancak erken dönemde hastalığın ortaya çıktığı, pubik ve vücut kıllanmasının ve kemik yaşında hızlı büyümenin görüldüğü çocuklarda ve virilizasyon bulguları olan adolesan ve genç kızlarda GCC tedavisi önerilmelidir⁴. Non-klasik KAH'da kortizol eksikliği olmadığından replasman tedavisi yapılmaz. Ancak düşük doz GCC tedavinin hiperandrojenemiyi düzelttiği, hedeflenen boyu arttırdığı ve PKOS ve infertilite gelişimini engellediği bildirilmektedir³⁹. Hastanın öncelikli sorunu tedaviyi şekillendirmektedir. Fertilite problemi varsa ovülasyon indüksiyonu tercih edilirken hirsutizm yakınması varlığında spironolakton, flutamid, finasterid, siproteron asetat gibi antiandrojenlerden yararlanır²⁰. Sonuçta non-klasik KAH hayatı tehdit eden bir durum olmayıp GCC tedavisi rutin değildir. Her hastanın ayrıntılı olarak değerlendirilip tedavisinin bireysel olarak planlanması gerekir. Genotip analizi genellikle tedavi kararını çok fazla etkilemez, fakat tanıda şüphe varlığında ve/veya genetik danışmanlık gerektiğinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D, Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78(4):810–815, 1994.
2. Barnes RB, Adrenal dysfunction and hirsutism. *ClinObstetGynecol* 34(4):827–834, 1991.
3. Miller WL, Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 317(22):1413–1415, 1987.
4. Speiser PW, White PC, Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349(8):776–788, 2003.
5. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al, Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 23(5):580–599, 2017.
6. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, et al, The incidence of non-classical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol* 6(2):99–106, 1992.
7. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, et al, The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J* 50(6):815–823, 2003.
8. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al, The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 26(2):139–43, 2010.
9. Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, Tutus A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol* 1996;45(4):381–384.
10. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(9):504–509.
11. Demirci C, Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *DermatoTher* 2008;21(5):340–353.
12. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR. Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82(2):521–525.
13. Wedell A, Ritzen EM, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(15):7232–7236.
14. Speiser PW, New MI, White PC. Molecular genetic analysis of nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14, DR1. *N Engl J Med* 1988;319(1):19–23.
15. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(5):405–413.
16. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90(2):584–595.
17. Kelestimur F, Everest H, Dundar M, Tanriverdi F, White C, Witchel SF. The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(5):205–208.
18. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3451–3456.
19. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4205–4214.
20. Kelestimur F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 3:451–454.
21. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):453–462.
22. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *SeminReprodMed* 2002;20(3):243–248.
23. Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, et al, The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 72(4):629–638, 1999.
24. Azziz R, Boots LR, Parker CR, et al, 11 beta-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 55(4):733–741, 1991.
25. Auchus RJ, Steroid 17-hydroxylase and 17, 20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165(Pt A):71–78, 2017.
26. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 390(10108):2194–2210, 2017.
27. Fluck CE, Pandey AV, Dick B, et al, Characterization of novel StAR (steroidogenic acute regulatory protein) mutations causing non-classic lipoid adrenal hyperplasia. *PLoS One* 6(5): e20178, 2011.
28. Tomalik-Scharte D, Maiter D, Kirchheiner J, et al, Impaired hepatic drug and steroid metabolism in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *Eur J Endocrinol* 163(6):919–924, 2010.
29. Laue K, Pogoda HM, Daniel PB, et al, Craniosynostosis and multiple skeletal anomalies in humans and zebrafish result from a defect in the localized degradation of retinoic acid. *Am J Hum Gen* 89(5):595–606, 2011.
30. Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al, Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): E257–267, 2012.
31. Miller WL, Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165(Pt A):18–37, 2017.
32. Baker BY, Lin L, Kim CJ, et al. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 91(12):4781–4785, 2006.
33. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al, Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 58(4):188–195, 2002.
34. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 365(9477):2125–2136, 2005.
35. New MI, Carlson A, Obeid J, et al, Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5651–5657, 2001.
36. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group, Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 87(9):4048–4053, 2002.
37. New MI, Tong YK, Yuen T, et al, Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 99(6): E1022–1030, 2014.
38. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, et al, Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab* 97(6):1881–1883, 2012.
39. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, et al, Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 136(2):188–195, 1997.

KISIM: 5

PARATIROID

Prof. Dr. Metin ARSLAN¹, Uzm. Dr. Emre ARSLAN²

¹Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Profesörü

²Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı

ÖZET

Hiperparatiroidizm ya paratiroid hormon (PTH) salgısını değiştiren intrinsek anormal bir değişikliğin paratiroid gland aktivitesini arttırması (primer veya tersiyer hiperparatiroidizm) veya paratiroid hormon salgısını uyararak kalsiyum homeostazisini değiştiren ekstrinsek anormal bir değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkar.

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) en sık 3. endokrin bozukluktur. En yüksek sıklığa postmenapozal kadınlarda ulaşır. Asemptomatik hastalık sıklık ve 20–30 yıl önceki gibi şiddetli böbrek taşı hastalığı veya metabolik kemik hastalığı daha az sıklıkla görülmektedir. Primer hiperparatiroidizm adenomun cerrahi çıkarılmasıyla iyileşir, minimal invaziv paratiroidektomi artan sıklıkta yapılmaktadır. Hafif hastalıkta tıbbi tedavi bisfosfonatlar, hormon replasman tedavisi ve kalsimimetiklerle yapılır. Vit D yetersizliği bilhassa yaşlı nüfusda sekonder hiperparatiroidinin sık bir nedenidir. Bununla beraber vitamin D eksikliğinin biyokimyasal tanımı ve tedavisi çok tartışmalı bir konudur.

Anahtar kelimeler: Hiperparatiroidizm, primer hiperparatiroidizm (PHPT), hiperkalsemi, kalsiyum, asemptomatik hiperparatiroidizm, parathormon (PTH), paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrp), familial benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FBHH), Tc99m sestamibi, quick PTH, kalsiyum reseptörü (CaSR), kalsimimetik

25.1. GİRİŞ

Plazma iyonize kalsiyumu 1,1 ile 1,3 mmol/L (4,5–5,6 mg/dL) arasında değişir (1 mmol/L iyonize Ca=3,98 mg/dL). Albüminle seviyesi ayarlanmış total kalsiyum ise 2,2–2,6 mmol/L'dir (9–10,5 mg/dL). Litrede 40 gr/L albüminin altında veya üstünde her 1 gr/L albümin için total kalsiyuma 0,8 mg/dL (0,02 mmol/L) eklenir veya çıkartılır. Klinik pratikte iyonize serum kalsiyumu nadiren gereklidir, fakat birçok fizyolojik olayların ortalama fonksiyonları için iyonize kalsiyumun sıkı kontrolü gerekir.

Bunlar;

- Hücre iletişimi,
- Nöral fonksiyonlar,
- Adale fonksiyonları,
- Kemik metabolizmasıdır.

Plazma iyonize kalsiyumu paratiroid bezleri tarafından salgılanan paratiroid hormon tarafından regüle edilir. İyonize

kalsiyum paratiroid *chief* hücrelerinin ön yüzünde lokalize olan kalsiyuma hassas reseptörler (CaSR) tarafından ayarlanır. PTH iyonize kalsiyum ve fosfatın idamesinde ayrı bir rol oynar.

Paratiroid hormonun belli başlı üç fonksiyonu şunlardır:

Kalsiyumun reseptör aracılı tübüler reabsorpsiyonu (böbrek)
Osteoklastik rezorpsiyonu sitümüle ederek kemiklerden kana kalsiyum geçişi (kemik)

Renal 1 alfa hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini arttırmak ve bununla da barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırmak (barsak)

PTH'a ilave olarak normokalsemiyi devam ettiren diğer belli başlı faktörler;

1,25 dihidroksi vitamin D: barsakta kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırır

Kalsitonin: Tiroid C hücrelerinden salgılanır. Osteoklastların aktivitelerini inhibe ederek kemiklerden kalsiyum ve fosfat salınımını azaltır¹.

25.2. EPİDEMİYOLOJİ

En sık görülen 3. endokrin hastalıktır. Dört paratiroid glanddan bir veya daha fazlası aşırı PTH salgılar, bu PTH'de kan kalsiyumunu artırır. Tek gland adenomu en sık nedendir. Olguların %1–12'sinden azında iki glandda, %1–12'sinden azında üç glandda adenom vardır. Dört veya daha fazla sayıda adenom %1–15'ten azdır. Paratiroid karsinomu nadirdir (yaklaşık %1). Alt kutup adenomları (tiroid arka yüzünde) üst kutup adenomlarından daha sıktır. Bu embriyolojik gelişim sırasında aşağı indiklerinden dolayı olur. Adenomların büyüklükleri 1–3 cm ve ağırlıkları 0,3 gr'dan 4–5 gr'a kadar değişir. Olguların %4–16'sında ektoptik glandlar mevcut olabilir. Embriyolojik gelişim sırasında paratiroid dokusu mediastende (ekseriya timus içinde), özofagus çevresinde, tiroid içinde ve yukarıda çene üçgeninde bulunabilir.

25.3. NEDENLERİ VE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Primer hiperparatiroidizmin kesin nedeni bilinmiyor. Fakat iyonize radyasyona maruz kalma muhtemel bir nedendir. Akne için irradyasyon, olasılığı 2–3 katı artırır. Atom bombasına maruz kalıp yaşayanlarda dört katı fazladır. On altı yaşından önce belirgin hastalık için radyoterapi yapılanlarda doz cevap ilişkisi kaydedilmiştir. MEN sendromları (MEN 1, MEN 2 ve MEN 4) bilinen genetik nedenlerdir. Radyasyona maruz kalan hastalarda MEN 1 gen (menin) mutasyonu rapor edilmiştir. Tirotoksikoz tedavisi için verilen radyoaktif iyot primer hiperparatiroidizm sıklığını arttırmaz.

Primer hiperparatiroidizm sıklığı yılda 100.000 kişide 27–30 arasında değişmektedir ve yaşla artmaktadır; genellikle kadınları etkilemektedir.

25.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANISI

Primer hiperparatiroidinin (PHPT) %70–80'inde belirgin semptom ve belirtiler yoktur ve hastalık tesadüfi olarak hiperkalseminin bulunmasıyla ortaya çıkar. Tablo 25.1'de klinik belirtilerinin zaman içinde gittikçe değişimi görülmektedir^{1,2}.

PHPT semptom ve bulguları artmış PTH'den ziyade kronik hiperkalsemi ile ilgilidir. Semptomatik hastaların %20–30'unda nefrolityazis en sık saptanan bulgudur. Aşık ariskelet hastalığı nadirdir. Fakat osteoporozu bağlı kırık sıklığı artmaktadır. Albüminle düzeltilmiş kalsiyum seviyesi 3,0 mmol/L (12 mg/dL) üzeri ise nefrojenik diabetes insipitus ve dehidratasyonla birlikte akut hiperkalsemik kriz çok muhtemeldir. Akut pankreatit seyrek fakat ciddi bir komplikasyondur. Klinik belirti veren nöromusküler

Tablo 25.1. Primer Hiperparatiroidizmin değişen klinik görünümü

	1930-1970	1970-2000	2000-2017
Nefrolityaz	% 51-57	% 17-37	% 10-30
Hiperkalsüri	% 36	% 40	% 40
Aşık ariskelet hastalığı	% 10-23	% 1.4-14	% 10 dan az
Asemptomatik	% 0.6-18	% 22-80	% 80-85

hastalık nadirdir, fakat Tip 2 adale fiber atrofisine bağlı proksimal adale zayıflığı şiddetli kemik hastalığı (osteitis fibroza sistika) ile birlikte görülebilir. Depresyon, demans, konfüzyon ve stupor gibi psikiyatrik semptomlar görülebilir. Hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal ülserler, gut, kilo alma ve hiperlipidemi de PHPT ile birlikte olabilir.

Serum kalsiyum seviyesi 11 mg/dL üzerine çıktığı zaman ilk belirtiler halsizlik, yorgunluk, olup bunu poliüri, polidipsi izler. Serum kalsiyum seviyesi 12 mg/dL üzerine çıktığı zaman hasta bilhassa kardiyak kaynaklı ani ölüm tehlikesi ile karşı karşıyadır.

PHPT'de trabeküler kemik kaybı korunmasına rağmen, vertebral kırık sıklığı artmıştır. Bu paradoks durum, trabeküler (ve kortikal) mikroyapının anormalliliği ile açıklanır. Bu mikroyapı değişikliği de yüksek rezolüsyon periferel kantitatif komputere tomografi (CT) veya DXA ölçümleri sırasında trabeküler kemik skorunun değerlendirilmesi ile olur².

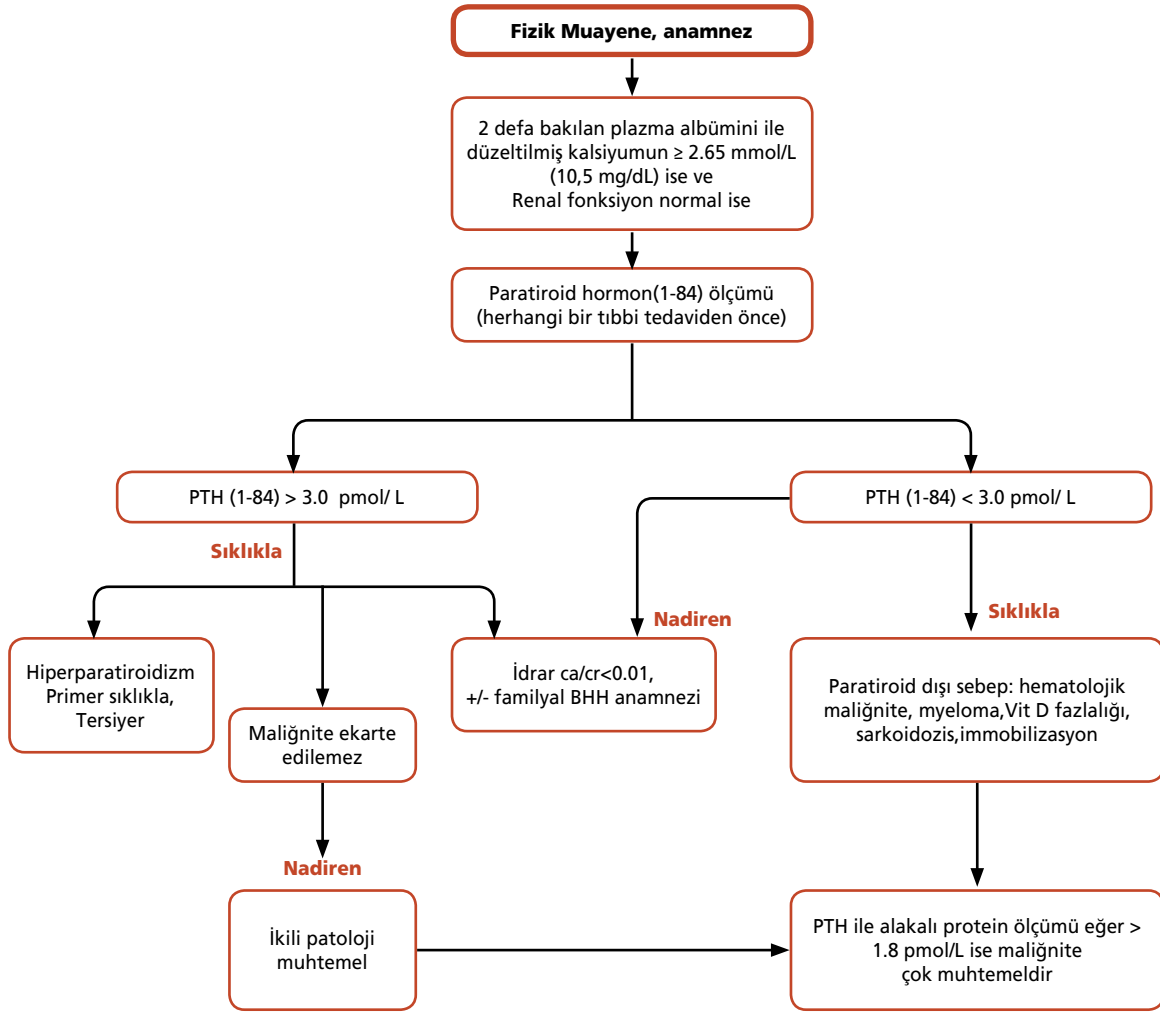
25.4.1. Paratiroid Krizi

Paratiroid krizi nadir bir durumdur ve hiperparatiroidizimli hasta başka bir hastalığa maruz kalırsa (bulantı veya kusma gibi) bu da aşırı sıvı kaybına neden olur.

Paratiroid krizi sırasında kan PTH ve kalsiyum seviyeleri oldukça yükselir, şiddetli hiperkalsemi semptomları olur. Konfüzyondan komaya kadar değişiklik olabilir. Bazı hastalar da şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, mide ülserleri ve pankreatit (pankreas inflamasyonu) olabilir. Paratiroid krizi süratle tedavi edilmelidir. Süratle sıvı kaybı yerine konulmalı ve aşırı aktif paratiroid dokusu çıkarılmalıdır^{3,4}.

Primer Hiperparatiroidizm yaşayan çoğu hastada en sık görülen hiperkalsemi nedenidir. Şekil 25.1, hiperkalsemi ayırıcı tanısına yaklaşımı göstermektedir. Hiperkalseminin herhangi bir medikal tanısında önce PTH 1–84 ölçümü yapılmalı, paratiroidle ilgili ve paratiroid dışı nedenler araştırılmalıdır. Bazı hastalarda hiperkalseminin kesin nedenini saptamak için ileri tetkik testleri gerekir.

İntakt parathormon ölçümü hiperkalsemi nedenleri arasında ayırıcı tanıyı yapmada göreceli bir yarar sağlamıştır. İntakt PTH assay'leri paratiroid hormon (7–84) fragmanlarını da



Şekil 25.1. Hiperkalseminin başlangıç araştırması.

ölçmekle beraber, bu fragmanı saptamayan tüm bir PTH hormon assay'i de geliştirilmiştir. Her hasta örneğinde (her ne kadar kronik böbrek hastalığında artsa da) PTH hormon yüzdesi oldukça sabit kalır ve böyle assay kullanımında çok titiz davranmak önerilir⁵.

PHPT'li bazı hastalarda PTH (1-84) hiperkalsemi ile uygunsuz olacak şekilde referans sınırları içinde kalabilir. Başlangıç ölçümleri bu hastalığa sahip çoğu hastada tüm PTH hormon konsantrasyonunun referans sınırlarının üzerinde olduğunu göstermekle beraber iki intakt PTH assay'i ve tüm PTH assay'leri arasındaki mukayeseli bir çalışma metodlar arasında yüksek korelasyon olduğunu göstermiştir. Daha fazlası ileri bir karşılaştırma tüm PTH hormon assay'inin diagnostik sensitivitesinde bir düzelme göstermiştir.

Hiperkalsemi ile birlikte orta derecede artmış PTH veya referans sınırları içerisindeki bir PTH konsantrasyonu Familyal benign hipokalsiürik hiperkalsemiyi (FBHH) gösterir, ekseriya da

başarısız bir paratiroidektomiden sonra tanı konur. Amerika Birleşik Devletlerinde, NIH'e gönderilen hastaların %9'unda paratiroidektomi başarısız kalmıştır. Çünkü bunlar FBHH idi. Aile taramaları çalışmaları prevalansının 15.625 ile 31.250'de 1 mevcut olacağını gösterdi. FBHH de primer hiperparatiroidinin klasik semptom ve belirtileri nadirdir, böbrek taşları %1 den azdır, iskelet sistemi patolojisi değişiklikleri minimaldir. Tekrarlayan pankreatit sıklığı artmaktadır, fakat muhtemelen aşırı alkol kullanımı ve biliyer hastalık bulunanlarla birlikte. FBHH otomozomal dominanttır ve hipokalsiüri ile birlikte hiperkalsemi %100'e yakın sıklıkta yaşam boyu sürer. Çoğu hastalarda 3. Kromozomda CaSR gen mutasyonunun fonksiyon kaybı vardır. CaSR nin muhtelif mutasyonları vardır bunların reseptör kodlama bölgesi değişkendir. CaSR defektlerinin sonucu olarak albüminle düzeltilmiş kalsiyumun artmış konsantrasyonları ile birlikte PTH'nin uygunsuz salgısı ortaya çıkar, bu da kalsiyum-PTH ilişkisinde karışıklık sonucu plazma kalsiyum değişikliklerine cevapta azalma ile birlikte.

Tablo 25.2. FBHH (Famlyal Beniğn Hipokalsiürük hiperkalsemi) ve Primer Hiperparatiroidizmin (PHPT) klinik biyokimyasal bulgularının mukayeseleri

	FBHH	PHPT
Yaş	40 altı	50 üstü
Cins	K=E	Kadınlarda sık
Semptomlar	Kalsiyumla alakalı değil	Kalsiyumla alakalı
Plazma albümin ayarlı Ca (mmol/L)	2,55-3,5	2,55-4,5
İntakt PTH (pmol/L)	Çoğu referans sınırları içinde (0,9-11,0 ortalama 3,0)	Çoğu referans sınırlarının üstünde (2,5-84,5; ortalama 8,2)
Plazma Mg (mmol/L)	Yüksek olmaya eğilimli (0.78-1.18; ortalama 0.94)	Düşük olmaya eğilimli (0.84-1.03; ortalama 0.84)
Plazma 1.25-Dihidroksi Vit D (pmol/L)	Referans sınırları içinde (54-134; ortalama 87)	Ekseriya yükselmiş (62-212; ortalama 105 üstünde)
Ca _c /Cr Cl	Çoğunda < 0.01 (0.001-0.018; ortalama 0.005)	Çoğu >0.015 (0.001-0.060; ortalama 0.019)

Ca_c/Cr Cl: Kalsiyum kreatinin oranı (Tablo, Kaynak 6'dan modifiye edilmiştir)

Total paratiroidektomiden sonra da kalsiyumun renal tübüler reabsorpsiyonu sebat eder. Tanıda muhtelif faktörler yardımcı olabilir (Tablo 25.2). 0,01'den az bir kalsiyum kreatinin klirens oranı FBHH'nin primer HPT'den ayırt edilmesinde yardımcıdır (sensitivite %85, spesifisite %88, pozitif prediktif değer %85).

25.5. TEDAVİ

Primer hiperparatiroidinin tek tedavisi paratiroid adenomu veya adenomlarının cerrahi yolla çıkarılmasıdır. Deneyimli cerrahlar olguların %95'inde adenomu bulur. Standart operasyon tüm dört glandın ayırt edilmesi ile birlikte tüm boyun araştırmasıdır. Lokal anestezi ve minimal invaziv paratiroidektomi kullanımı gittikçe artmaktadır. Minimal invaziv paratiroidektominin değeri tartışmalıdır fakat genel anestezi alan ve tüm boyun araştırılması için risk altında bulunan yaşlı hastalarda avantajı vardır.

Minimal invaziv paratiroidektomi adenomun ayırt edilmesi için ameliyat öncesi lokalizasyon çalışması gerektirir. Bunlar;

- Ultrasonografi,
- MR görüntüleme,
- Bilgisayarlı aksiyel tomografi,
- Tc^{99m} sestamibi-single foton emisyon CT ile çok başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Tek paratiroid adenomları olguların %89'unda bu metodlarla lokalize edilmektedir. Görüntüleme teknikleri hafif hiperkalsemilerde ve multipl gland araştırmalarında daha az başarılıdır.

Adenomun başarılı bir şekilde çıkarılması için kısa inkübasyon zamanlı intra-operatif PTH ölçme metodları geliştirilmiştir (Quick PTH). Lokalizasyon teknikleri belirsiz olduğunda intra-operatif karar vermeyi kolaylaştırır. Bir adenomun çıkarılmasından sonra 5-10 dakika içinde bazale göre PTH'da %50 azalma paratiroidektominin başarılı olduğunu gösterir. Eksizyondan sonra en az 30 dakikalık bir gecikme hassasiyetin değerini artırır. İntraoperatif PTH değeri ve minimal invaziv paratiroidektomi rolü bu tekniği destekleyenler olduğu için gittikçe artmaktadır, fakat bir takım otörler de uzun süreli iyilik için bilateral yaklaşımları en iyi seçenek olarak öne sürmektedirler. Tablo 25.3'te, PHPT tedavisinde kullanılan belli başlı tedavi metodları görölmektedir.

ABD'de bir gözden geçirme, cerrahi pratikte NIH rehberinin uygulamasında büyük farklılıklar olduğunu gösterdi. Deneyimli cerrahlar bazı asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda operasyon yapmaya isteklidirler. Bunun yanında, cerrahi operasyondan sonra bilhassa hasta yaşı arttıkça küçük fakat anlamlı olmayan mortalite ve morbidite vardır. Başarılı paratiroidektomiden sonra plazma albümin ayarlı kalsiyum, PTH, idrar kalsiyumu ve fosfor süratle normale döner. Kemik rezorpsiyon inhibitörleri formasyon belirteçlerinden daha çabuk normale döner. Daha fazlası osteoblastik aktivite osteoklastik aktiviteden daha fazla olduğu için kemik mineral dansitesinde (KMD) önemli bir düzelme olur. Kalça ve kolumna vertebralisteki KMD cerrahiden önce osteoporoz veya osteopeni olanlarda oldukça fazla artma gösterir.

PHPT'de can alıcı bir soru, cerrahinin kırık riskini azaltıp azaltmadığıdır. Kohort çalışmaları bu hastalarda vertebral, distal önkol, kaburga ve bütün kemiklerde kırık riskinde genel nüfusa göre büyük artma olduğunu göstermiştir. Cerrahiden sonra bu azalır. 1569 hastanın katıldığı geriye

Tablo 25.3. Primer Hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan belli başlı tedavi metodları

A) Ablatif tedavi	B) Medikal tedavi
<p>Cerrahi teknikler:</p> <ol style="list-style-type: none">1- İki taraflı servikal çıkarma2- Tek taraflı servikal çıkarma3- Minimal invaziv paratiroidektomi<ol style="list-style-type: none">a. Ultrason yardımcıb. Endoskopik (servikoskopik veya videoskopik)c. Video yardımcı4- Mediastinal çıkarmı; <p>Açık</p> <ul style="list-style-type: none">• Servikotomi• Serviko-manubriotomi• Sternotomi• Torakotomi <p>Endoskopik teknikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Video yardımcı mediastinoskopik veya torakoskopik cerrahi <p>Cerrahi dışı teknikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Perkutan etanol enjeksiyon tedavisi• Paratiroid transkateter ablasyon• Perkutan lazer fotokoagülasyon• Perkutan USG rehberliğinde radyofrekans	<p>1- Genel tedavi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Uygun fizik aktivite ve ilaç alımı• Uzun süren immobilizasyondan ve hiperkalsemi yapan ilaçlardan kaçınma• Uygun kalsiyum ve Vit-D alımı <p>2- PTH aşırı salgısını engelleme</p> <ul style="list-style-type: none">• Kalsimimetik ajanlar <p>3- Anti-rezorbtif ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Bisfosfonatlar• Östrojenler• Selektif Östrojen reseptör modulatorleri (SERMs)

dönük kohort çalışmasında, paratiroidektomi yapılan 452 kadın hastanın 10 yıllık kırksız kalmada (bilhassa kalça kırığı) anlamlı artma vardı (%59a karşı, %73).

Böbrek taşı hastalığının cerrahi sonrası düzelmesi değişkenlik gösterir. Azalmayı %90 oranında rapor edenler yanında, paratiroidektomiden 3–5 yıl sonra %30–50 tekrarlaması riski gösteren raporlar vardır. Genç yaş, ameliyat öncesi taşlar, üreterin yapısı (darlık) ve yüksek idrar kalsiyumu cerrahi sonrası taş için ciddi risk faktörlerindedir.

Hipertansiyon ve kardiyak değişikliklerin paratiroidektomiden sonra düzelebileceği düşünülse de, yapılan çalışmalar hipertansiyonun cerrahiden sonra düzmediğini ortaya koymuştur. Sol ventrikül hipertrofisi bazı hastalarda azalır, paratiroidektomi aortik ve mitral kapak kalsifikasyonunun ilerlemesini yavaşlatır.

Nörolojik ve nöropsikiyatrik semptomların cerrahi operasyona cevabını incelemek zordur. Yorgunluk halsizlik anksiyete ve depresyon gibi semptomların paratiroidektomiden sonra düzeldiğinin anlaşılması kolay olmayabilir⁷.

Semptomatik hiperparatiroidide tedavi cerrahidir. Asemptomatik hiperparatiroidide cerrahi endikasyon için dört defa *workshop* yapılmıştır (1990, 2002, 2008, 2013) (Tablo 25.4).

Yirmi dört saatlik idrar kalsiyum atılımı son *workshop*ta asemptomatik PHTP'de operasyon kriteri olarak kabul edilmemektedir. Fakatı familial hiperkalsemi ile PHTP'nin ayırımı oldukça yararlıdır. Çoğu klinisyen önce 24 saatlik idrar kalsiyum atılımını istemekte, eğer anlamlı yüksekse (Günde 400 mg üstü) kalsiyum taşı riski araştırılmakta, bu da mevcutsa cerrahi endikasyon olarak kabul etmektedir⁴.

25.6. HİPERKALSEMİNİN AKUT TEDAVİSİ

Hiperkalseminin (krizde veya klinik durumun bozulmasında) akut tedavisi başlangıçta iv %0,9 NaCl ile rehidrasyondur. Hasta hiperkalsemi ile acil servise geldiği zaman ilk yapılacak iş kardiyak aritmiler yönünden monitorize etmektir.. Çoğu hastalar için ilk 24 saatte 2–4 litre sıvı gerekebilir. Normovolemia sağlanınca üremi azalır ve idrarla Ca atılımı artar. Takip eden 24–48 saatte 2–3 litre daha NaCl gerekebilir.

Tablo 25.4. 1990,2002,2008 ve 2013 asemptomatik hastada cerrahi tedavi kriterleri (4)

	1990	2002	2008	2013
Plazma Kalsiyumu	12 mg/dl üstü	Üst sınırın 1 mg/dl üstü	Üst sınırın 1 mg/dl üstü	Üst sınırın 1.0 mg/dl üstü
İdrar Kalsiyumu	400 mg/gün üstü	400 mg/gün üstü	-önerilmiyor	400 mg/gün üstü
Kreatinin Klirensi		% 30 azalma	60 mg/dl/1.73 m ² altı	60 mg/dl altı
Yaş	50 altı	50 altı	50 altı	50 altı
KMD	Radius Z skoru -2 altı	T: - 2.5 altı (Lumbal vertebra, Kalça, Radius)	-2.5 altı ve Frajilite kırığı (Lumbal vertebra, Kalça, Radius 1/3)	A- DEXA ile t skorunun -2,5 üzeri olması(LV Total kalça, femur boynu ve radius distal 1/3). B- CT, MRI veya direkt röntgende vertebra fraktür mevcudiyeti

Eğer hasta birkaç gün içinde cerrahiye gidecekse, paratiroidektomiden sonra hipokalsemi ile ilgili önemli problemler olabileceği için, iv bisfosfonatlardan kaçınılmalıdır. Her 8 saatte bir 200 IU Kalsitonin albüminle ayarlı kalsiyumu azaltmada yardımcı olur. Cinacalcet de kısa sürede albümin ile ayarlı kalsiyumu azaltmada (30–50 mg/günde iki kez dozda) değerli bir tedavidir.

25.7. MEDİKAL TEDAVİ

Bazı hastalar cerrahi kriterleri taşımaz, bazıları operasyona istekli değildir ve bazıları da operasyon için uygun değildir. Bu durumlarda medikal tedavi yapılır. Hastaların büyük kısmı post menopozal kadınlar olduğu için tedavi hedefleri kemik mineral dansitesi (KMD) ve kalsiyum homeostazisini düzeltmektir.

25.7.1. Vitamin D Tedavisi

PHPT'li hastaların çoğunda vitamin D eksikliği ve yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Vit D (50 nmol/L altı) olanların 1/3'ünde iskelet hastalığı daha şiddetli olur.

Vit D yetersizliği olanlarda daha şiddetli kemik hastalığı yanında paratiroidektomiye takiben aç kemik sendromu olacağından bu yüzden daha dikkatli olmalıdır.

Vit D tedavi eksikliği veya yetersizliği tedavisi Vit D seviyeleri 50 nmol/L üzerine çıkana kadar yapılmalıdır⁸. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada paratiroidektomiden önce 26 hafta günde 2800 IU Vit D verilmesi, PTH'da anlamlı bir %17 azalma ve lumbal vertebra BMD'de %2,5 artma (yan etki yapmaksızın) göstermiştir.

25.7.2. Antirezorptif Tedavi

Amino tedarikli bisfosfonatlar ve hormon replasman tedavisi (HRT), PHPT'li hastalarda kemik *turnover* biyokimyasal markörlerini düşürür ve BMD'yi düzeltir. Anti rezorptif tedavi LV, kalça ve radius 1/3 te, BMD T skorları -2,5 veya altı olanlarda ve fragilite kırığı olup paratiroidektomi yapılamayan veya istemeyen hastalarda yapılır.

A- Hormon replasman tedavisi

PHPT'de hormon replasman tedavisi (estrogen) ile albümin duyarlı kalsiyumda 0,1–0,3 mmol/L (0,5–1 mg/dl) gibi anlamlı azalma görülmüştür. PTH aracılığı ile kemik rezorpsiyonunun antagonizmasını sağlayarak KMD'de lomber vertebra ve femur boynunda düzelmeye görülür. Dört yılda HRT ile trabeküler ve kortikal kemiklerde KMD de %4–8 artma görülmüştür. Plazma PTH ve fosfatta değişiklik kaydedilmemiştir. Raloksifen (SERM) kemik ve lipit metabolizmasının üzerine östrojen agonistik etkiyle ve meme ve uterus üzerine antagonistik etki ile yararlıdır; 60–120 mg/günde verilir. Bu dozda tedaviyle bir yılda KMD'de orta derecede artma görülmüştür.

B- Bisfosfonatlar

- Etidronat PHPT de etkisizdir
- Klodronat kademeli olarak albüminle duyarlı kalsiyumu üç ayda azaltır, kemik rezorpsiyonunu azaltır, fakat tedavi kesilince hiperkalsemi ve hiperkalsiüri geri döner.
- iv pamidronat albüminle ayarlı kalsiyumda idrar kalsiyumunda ve kemik turnover belirteçlerinde akut geçici bir azalma yapsa da PTH ve 1–25 dihidroksi Vit D de artma husule gelir. Bu da etkililiğini kısıtlar.
- Oral alendronat PHPT'nin medikal tedavisinde oldukça ümit vaat etmektedir. 12–24 aylık tedavide lumbal vertebra ve femur boynunda KMD'de anlamlı artma olur, radius KMD'de olmaz. Günde 10 mg alendronat ile albüminle ayarlı kalsiyumda geçici azalma kaydedilmiştir, fakat uzun süreli etkileri yoktur. Kemik turnover belirteçleri anlamlı azalır fakat serum kalsiyum, PTH ve idrar kalsiyumu değişmez. Genel olarak paratiroidektomi önerilmeyen veya yapılmayan hastalarda alendronat yararlıdır.

25.7.3. Kalsimimetikler

PHPT'nin medikal tedavisinde CaSR tedavisi de bir hedefdir ve PTH salgısını azaltmak için kalsimimetikler geliştirilmiştir. Kalsimimetik ajan cinacalcet primer PHPT'li hastaların %70–80'inde serum kalsiyumunu normale getirir.

-CaSR tedavisi de bir hedefdir ve PTH salgısını azaltmak için kalsimimetikler geliştirilmiştir. Kalsimimetik ajan Cinacalcet yüksek kalsiyum seviyelerini birkaç haftada normale indirmekte ve normal kalsiyum seviyelerini 5,5 yıl ve sonrasında sağlamaktadır. İdame dozuna ulaştıktan sonra (30–50 mgx2) ortalama 12 haftada serum kalsiyum seviyesi stabil olmaktadır⁹. Tedavi kesilecek olursa serum kalsiyum seviyeleri tedavi öncesi değerlere dönmektedir.

Plazma PTH seviyeleri özellikle 4–5. yılda düşmekle birlikte asla normal seviyelere gerilememektedir. Kalsiyuma kıyasla PTH değişimi daha yavaş olmaktadır. İdame dozuna ulaşıncaya PTH seviyeleri de stabil olmaktadır.

Primer hiperparatiroidili hastalarda Cinacalcet, kalsiyum seviyesini normale getirmekle beraber PTH seviyesini normalin üstünde sabitlemektedir. Bu etkisini paratiroid bezindeki kalsiyum reseptörüne bağlanarak yapmaktadır. Bir diğer etkisi; fosfatı yükseltmektedir. Bunu fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu azaltarak yapmaktadır. Bu dolaylı etkisi PTH seviyesinin ilaça düşmesine bağlıdır.

PHPT'li hastalarda paratiroidektomi yapılırken KMD arttığı halde Cinacalcet'in KMD'ye etkisi olmamaktadır. Adenomlu paratiroid bezin çıkarılması hızla iskeletin kalsiyum tutulumunu arttırmaktadır.

Cinacalcet alkalin fosfataz (ALP) düzeyini hafif arttırmaktadır. Bunu kemik *turnover*'ını hafif stimüle ederek yapmaktadır. Bu ise kalsiyum reseptörlerine bağlanmasıyla açıklanmaktadır¹⁰.

Cinacalcet'in 30–60–90 mg'lık tabletleri vardır. Miyalji, artralji, bulantı yan etkileri vardır. Özellikle bulantı erken dönemde olmakta ve tedaviyi sınırlamaktadır. Yan etkiler genellikle 2x50 mg'ı aşınca ortaya çıkmaktadır.

Halihazırda Cinacalcet, PHPT tedavisinde birinci sıra ajan olarak önerilmemektedir. Diyalize giren sekonder hiperparatiroidili hastalarda cerrahi ile kontrol altına alınamayanlarda, cerrahi kontrendike olanlarda ve tamamı çıkarılmayan paratiroid kanserlerinde yararlı bir seçenek olarak durmaktadır¹¹.

Bisfosfonat ile Cinacalcet karşılaştırılması: Bisfosfonatların kalsiyum seviyelerini düşürmesi geçicidir. Akut tedavide kullanılır. Uzun sürede kalsiyum seviyelerini düşürmede etkisizdir. Bunun yanında BMD'yi özellikle trabeküler seviyede anlamlı artırır. Cinacalcet ise bisfosfonatlara karşıt olarak düşürücü etkisini zamanla kaybetmez, fakat BMD üzerine anlamlı bir etkisi yoktur¹².

Kombine tedavi (Alendronate ve Cinacalcet) ümit verici olarak görülmektedir.

Denosumab veya zolendronik asidin PHPT tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışma yoktur.

Primer PHPT gelecekteki tedavisinde Etelcalcitide değerlendirme aşamasındadır.

Netice olarak, Bisfosfonatlar plazma kalsiyum üzerine kısa süreli (altı aydan az) etkide yararlıdır. Fakat, BMD üzerine pozitif etkisi vardır. Karşıt olarak, Cinacalcet plazma kalsiyum üzerine uzun süreli etkilidir. Fakat BMD'yi düzeltmez.

25.8. PREOPERATİF LOKALİZASYON GÖRÜNTÜLEME

- 1- Tc^{99m} sestamibi taraması en iyi lokalizasyon görüntülemesidir. Bilhassa paratiroid adenomlarında yararlıdır. Sensitivitesi %90'ın üzerindedir.
- 2- Paratiroid ultrasonografi, juksta-tiroid ve intra-tiroid paratiroid tümörlerini göstermede yardımcıdır, fakat ektopik servikal (trakeo özofageal aralık) veya mediastinal tümörlerde yararlı değildir (sensitivite %36–75).
- 3- Endoskopik ultrasonografi, posterior paratiroid glandları ve derin servikal mesafedekileri lokalize etmede kullanılır.
- 4- CT (sensitivitesi düşük, %42–78) bilhassa boyundaki retrotrakeal retroözofageal ve mediastindeki paratiroid tümörlerin ameliyat öncesi lokalizasyonunda yararlıdır. Kullanımı, cerrahiden sonra rezistan PHPT'nin lokalizasyonu ile kısıtlanmıştır.
- 5- MR görüntüleme ektopik paratiroid tümörlerin ayırt edilmesinde yararlıdır. Sensitivitesi yüksek (%36–88), non-invasiv ve radyasyondan kaçınıldığı için CT'ye tercih edilir. Buna karşılık spesifitesi düşüktür.

6- Yukarıdaki lokalizasyon görüntüleme teknikleri negatifse veya cerrahiden sonra persistan PHPT olgularında netice çıkmıyorsa, daha sofistike görüntüleme teknikleri kullanılır. Bunlar;

- a- [F¹⁸] (FDG) *flourodeoxy glucose* pozitron emisyon tomografisi (PET).
- b- C¹¹ methionin PET scanning
- c- Boyun ve mediasten damarlarının selektif anjiyografileri
- d- Selektif paratiroid venöz örnekleme (PTH ölçümü) dür.

25.9. İNTRAOPERATİF LOKALİZASYON TEKNİKLERİ

- 1- İO PTH (intra-operatif parathormon), PHPT'nin cerrahi tedavisi için yardımcıdır. Hızlı PTH assayı kullanımı artmaktadır. Patolojik paratiroid dokusunun cerrahi çıkarılmasından önce ve 5–10. dakika da bir periferel venden kan alınır. 10–15 dakika içinde PTH ölçümü yapılır, 10 dakika sonra PTH %50 azalıyorsa başarılıdır.
- 2- İntra-operatif ultrasonografi, tiroid kapsülü içindeki lezyon ve tümörleri lokalize etmede yararlıdır.
- 3- Tc^{99m} sestamibi kullanılarak yapılan IONM (intra-operatif nükleer haritalama) tek paratiroid adenomunu multi-glandüler hastalıktan ayırır.

KAYNAKLAR

1. Shoback D, Sellmeyer D, Burke DD, Metabolic Bone Disease. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA Lange, The McGraw Hill Companies, 2007;281–345.
2. Williams Textbook of Endocrinology Melmed, Polonsky, Larsen, Kronenberg 13. Edition 2016. S:1280.
3. Ghada El-Hajj Fuleihan, Cliffoid J. Rosen. Jean E. Mulder. Patient education: Primary Hyperparathyroidism (Beyond the basic). www.uptodate. com 2017 UptoDate. p.1–5.
4. Bilezikian Jp, Brandi ML, Eastell R, et al, Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab, 99(10):3561–9, 2014.
5. Williams FD, Hyperparathyroidism, Lancet 374:145–158, 2009.
6. Gunn IR, Gaffney D, Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. Ann Clin Biochem 41(Pt 6):441–58, 2004.
7. Iglesias P, Diez JJ, Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. Postgrad Med J 85:15–23, 2009.
8. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al, Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 99:1072–80, 2014.
9. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al, Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab 94:4860–4867, 2009.
10. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al, Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:135–141, 2005.
11. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R et al, Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and International consensus. Osteoporosis Int, 28:1–19, 2017.
12. Leere J. S Karmisholt J. Robaczyk M et al, Contemporary Medical Management of primary hyperparathyroidism:A systematic Review. Front Endocrinol(Lausanne), 8:79, 2017.

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Metin ARSLAN¹, Uzm. Dr. Emre ARSLAN²

¹Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Profesörü

²Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı

ÖZET

Ayaktan ve yatan hastalarda serum kalsiyum yüksekliğini çok sık görmekteyiz. Bunlara neden olan nedenleri ayırt etmek çok önemlidir. Çünkü bir kısmının acil düzeltilmesi gerekmektedir. Kalsiyum ölçümleri arasında farklılıklar bulunabilir. Kalsiyum depoları, serum ölçümleri, kalsiyumun ayarlanması ve tedavisi burada anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, kalsiyum, malignite, paratiroid hormon (PTH), primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP), kalsimimetik, bisfosfonatlar, granümatöz hastalıklar, familial benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FBHH)

Hiperkalsemi total serum kalsiyumun (Bağlı+ionize) 10,6 mg/dL üzerinde olması veya ionize serum kalsiyumun 5,3 mg/dL'den (1,3 mM) yüksek olması olarak tarif edilir. Fakat değerler laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir.

Vücut kalsiyumunun %90'ı kemiklerde depolanır, kalan %10'u hücre dışı (Ekstrasellüler mesafe-ECS) ve hücre içinde (intrasellüler mesafe-İCS)'dir. Şekil 26.1'de total vücut kalsiyumu görülmektedir.

Kemikte depolanmış kalsiyumun %99'u mineral fazdadır, %1 gibi çok küçük bir miktarı değişmek için hücre dışı kalsiyum olarak bulunur.

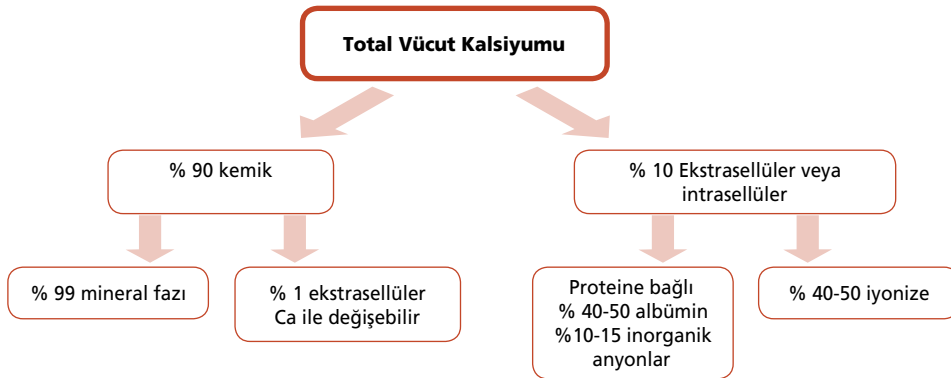
Hücre dışı kalsiyumun başlıca iki formu vardır: Bağlı ve serbest

– Bağlı kalsiyum:

- Proteine (başlıca albümin) bağlı kalsiyum %40–50
- İnorganik anyonlara bağlı kalsiyum (kalsiyum kompleksleri teşkil etmiş kalsiyum: fosfor, fosfat, sülfat, laktat ve sitrat) %10–15

– Serbest kalsiyum: %45–50'yi teşkil eder

Serbest=İyonize=Dolaşan=Aktif aynı anlamdadır.



Şekil 26.1. Total vücut kalsiyumu.

İyonize kalsiyum hormonlardan etkilenmez, paratiroid fonksiyonunu etkileyen, hiperkalsemi ve hipokalsemi semptomlarından sorumlu olan kalsiyum fraksiyonudur.

Total kalsiyum proteine bağlı ve iyonize kalsiyumu içerir. Bu nedenle yüksek ve düşük kalsiyum seviyesi saptamalarında, hiperkalsemi ve hipokalseminin semptom ve belirtileri olan hastalarda iyonize serum kalsiyumu ölçmek gereklidir.

Bağlı kalsiyumun/serbest kalsiyuma oranını değiştiren birçok faktörler vardır, bunlar;

- ✓ Hipoalbuminemi
- ✓ İleri derecede hiperglobülinemi (örnek; multipl miyeloma)
- ✓ Asit baz durumu değişiklikleri
- ✓ Akut hiperfosfatemi
- ✓ Yükselmiş paratiroid hormon (PTH)

Albümünde 1 mg/dL azalma total serum kalsiyumunda 0,8 mg/dL'lik bir azalma yapar fakat iyonize kalsiyum seviyesini etkilemez. Bundan dolayı, hipoalbuminemi semptomatik hipokalsemiye neden olmaz. İleri hiperglobulinemi de total kalsiyumu artırır, fakat iyonize kalsiyum seviyesini değiştirmez.

Alkalemi: Albüminin kalsiyuma bağlanma afinitesini artırır ve bağlı/serbest kalsiyum oranını değiştirir, bu da total kalsiyumda değişiklik olmaksızın iyonize kalsiyumu düşürür. Serum kalsiyumu normal fakat fizyolojik olarak aktif kalsiyum düşük olduğu için semptomatik hipokalsemi olur.

Asidemi: Albüminin kalsiyuma affinitesini azaltır, total kalsiyum değişmemektedir, iyonize kalsiyumu artırır. Bu da hiperkalsemi semptomlarına neden olur.

Fosfor serbest kalsiyuma bağlanan inorganik anyonlardan biridir. Akut hiperfosfatemi iyonize kalsiyumu azaltır.

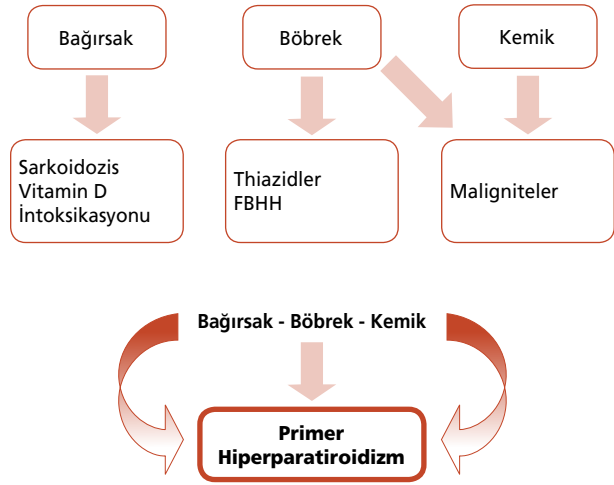
PTH: Kalsiyumun proteine bağlanmasını azaltır, iyonize kalsiyumu artırır.

Dehidratasyon veya damarları zor bulunan hastalarda turnike sıkılması uzatılırsa orada kanda albümin birikir ve psödohiperkalsemi olur. Burada vasküler mesafeden sıvı hareket eder ve yalancı yüksek serum albümin ve neticede yalancı yüksek serum kalsiyumu olur.

Kalsiyum imbalansı teşhisinde iyonize kalsiyum ölçümü yapılmalıdır¹.

26.1. HİPERKALSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Farklı durumlara bağlı hiperkalseminin fizyopatolojisinde barsak, böbrekler ve kemik rol oynar. Şekil 26.2'de hiperkalseminin değişik durumlarının fizyopatolojisi görülmektedir. Sarkoidozis ve vitamin D entoksikasyonunda barsaktan kalsiyum emiliminin artması rol oynarken, tiazid diüretik kullanımı, FBHH'de böbrek kaynaklı hiperkalsemi olur, maligniteler ise kemik



Şekil 26.2. Hiperkalseminin değişik durumlarının fizyopatolojisi.

kaynaklı hiperkalsemiye neden olur. PHPT'de hiperkalsemi hem böbrek hem kemik hem barsak kaynaklıdır².

26.2. HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Hiperkalsemi nedenleri Tablo 26.1'de gösterilmiştir³.

Tablo 26.1a. Hiperkalsemi ile birlikte olan endokrin hastalıklar

1- Aşırı PTH imali ile birlikte olan Endokrin Hastalıklar
a- Primer sporadik hiperparatiroidizm
- Adenoma (85-95%)
- Hyperplasia (10-15%)
- Carcinoma (<1%)
- Primer Hiperparatiroidizmin %80 i asemptomatiktir.
b- Primer Familial HPTH
- Multiple Endokrin Neoplazi, Tip I (MEN1)
- Otozomal dominant, MEN1 mutasyon
- Multiple Endokrin Neoplazi, Type II (MEN 2A)
- Autosomal dominant, RET mutasyon
- Hiperparatiroidizm – Çene Tümör Sendromu
- Otozomal dominant, HRPT2 mutasyon
- Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi
- Yenidoğanda şiddetli primer Hiperparatiroidizm (Neonatal severe primary Hyperparathyroidism (NSHPT) (homozigot) CASR mutasyon)
- Familial izole HPTH
- Genetik sebep bilinmiyor
c) Tersiyer HPTH
Kronik Böbrek Hastalığı
Hipofosfatemik rickets / osteomalazinin Fosfat Tedavisi
2. Aşırı PTH imali ile birlikte olmayan Endokrin Hastalıklar
Hipertiroidizm
Feokromositoma
VİPoma
Hipoadrenalizm
Jansen'in Metafizikal Kondrodizplazisi
PTH/PTHrP reseptör genini etkileyen PTHR mutasyonunun aktivasyonuna bağlı ortaya çıkar

Tablo 26.1b. Malignite ile birlikte olan Hiperkalsemi (MAH) (Malignancy Associated Hypercalcemia)

Hastanede yatan hiperkalsemili hastaların yüzde % 90'ından mesuldür. Hiperkalsemi sıklıkla akut ve şiddetlidir. Ve sıklıkla malignitenin geç bir belirtisidir.
1. Yükselmiş PTHrP ile birlikte MAH
- Solid tümörler (mesela meme, Akciğer,böbrek, Gastrointestinal sistem)
- Hematolojik maligniteler (mesela Non-Hodkin Lenfoma, Erişkin T cell lösemi /lenfoma, kronik myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi).
2. Diğer sistemik faktörlerinin yükselmesi ile birlikte MAH
- 1,25(OH) ₂ D vit (örnek: Hodgkin hastalığı), sitokinler (Multiple myelom ve kemiğe metastaz yapmış maligniteler ve nadiren ektopik PTH imali, mesela over, akciğer, tiroid ve timüs kanseri).

Table 26.1c. Hiperkalsemiye neden olan granülatöz hastalıklar

Böbrekten mononükleer hücre 1,25(OH) ₂ D imaline bağlı olarak ortaya çıkar
1- Noninfeksiyöz (örnek: sarkoidozis, wegener granülatozisi, berilyozis)
2- İnfeksiyöz (örnek: Tbc, histoplazmozis)

26.2.1. Primer Hiperparatiroidi (PHPT)

Hiperkalseminin birçok nedeni vardır. Direkt olarak hiperkalsemi ile ilgili semptomlar etiyolojiden ayır edilmelidir, örneğin PHPT, malignite. Hiperkalsemi semptomları serum iyonize kalsiyumun derecesi ve yükselme hızı ile ilgilidir. Hafif, orta derecede hiperkalsemi genellikle asemptomatiktir. Orta, ileri derecede hiperkalsemi ve maligniteye bağlı hiperkalsemi ekseriya semptomatiktir. GIS, Renal, MSS, iskelet adale sistemi semptomları önde gider. Başlıca halsizlik, kabızlık, karın ağrısı, nefrolityazis, tübüler disfonksiyon (renal tübüler asidoz) veya diabetes insipitus, anksiyete, depresyon, baş ağrısı ve kognitif bozukluklar, letarji ve adale yorgunluğudur. Hiperkalseminin belirti ve bulguları Tablo 26.2'de gösterilmiştir.

Tablo 26.2. Hiperkalseminin belirti ve bulguları

Nörolojik: Adale yorgunluğu Halsizlik Baş ağrısı Uyku hali Şuur bulanıklığı Psikotik davranış Bilinç kaybı Koma	Gastrointestinal: Abdominal ağrı Kabızlık İştahsızlık Bulantı, Kusma Peptik ülser Pankreatit	Renal: Poliüri Noktüri Polidipsi Nefrolithiazis Nefrokalsinozis Renal yetmezlik	Kardiyovasküler sistem: Aritmi Bradikardi Qt kısalması, dal bloğu, 1.°AV blok Hipertansiyon Arrest(nadir) Venöz trombüs Digitalis hassasiyeti
	İskelet sistemi: Sırt ağrısı Artralji		

Tablo 26.1d. Pediyatrik sendromlar

1. Williams Sendromu
2. İdiopatik infantil hiperkalsemi

Table 26.1e. İlaça bağlı hiperkalsemiler

1. Tiazid Diüretikleri
2. Lityum
3. Vitamin D
4. Vitamin A
5. Tamoksifen (meme kanserinin iskelet metastazlarının tedavisi sırasında)
6. Aminofillin/Theofillin
7. Aliminyum İntoksikasyonu
8. Süt-Alkali Sendromu

Table 26.1f. İmmobilizasyon

İmmobilize hastalarda kemik formasyonu inhibe edildiği halde kemik rezorpsiyonu devam eder. Neticede immobilizasyon yüksek kemik turnover olan (büyümekte olan çocuk, Paget's Hastalığı veya primer HPTH veya MAH li) hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi uyandır.

Fizik muayene bulguları altta yatan hastalığın bulgularıdır. Fakat, ilaveten volüm azalması ve hipertansiyon olur. Nadiren korneada kalsiyum depolanmaları (band keratopati) saptanır. EKG de QT kısalması, T dalgasında genişleme ve birinci derece AV blok olur. Hiperkalsemi dijital toksisitesini artırır.

Ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroidizmdir. İnsidansı %0,3 oranındadır, yaşlı kadınlarda daha sık rastlanır. Otomatize kalsiyum ölçümlerinin ortaya çıkması ile erken 1970'lerde PHPT sıklığı dramatik olarak artmıştır. Rutin biyokimyasal ölçümler sırasında kalsiyum yüksek saptanırsa PTH'den şüphelenilerek kanda PTH seviyesine bakılır. PTH yüksek bulunursa tanı konur. Normal şartlarda PTH salgısı ya düşük serum iyonize kalsiyumla ya da hiperfosfatemi ile stimüle edilir. PTH kemikte osteoklastik aktiviteyi artırır, kemikten kalsiyumu

salır, emilmiş kalsiyumun renal reabsorpsiyonunu artırır, fosfatüriyi artırır ve 25 OH Vit D'nin, 1,25 Dihidroksi vitamin D'ye dönmesine yardım eder, bu da GIS'den kalsiyum emilimini artırır.

PHPT'nin %85–95'i dört paratiroid bezinden birinin adenomuna bağlıdır; %10–15'i ise hiperplazi veya multipl adenoma bağlıdır. Paratiroid karsinomu nadiren PHPT veya hiperkalsemiye neden olur. %1 den azdır.

PHPT'li hastaların %80'i asemptomatikdir. %20–25'i ise hiperkalsemi semptomu gösterir. Bunlar böbrek taşları, kemik hastalığı ve nöromusküler disfonksiyondur. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve kardiyak aritmiler de görülür.

Bunlar da KVS mortalitesini artırır. İntakt PTH ölçümü, paratiroid hormon ölçümü yapmak için tek yoldur. İntakt PTH ölçümü paratiroid hormon metabolitleri ile reaksiyona girmeyen bir assay'dir. İntakt PTH, maligniteye bağlı hiperkalsemilerde de PTH ile ilgili protein (PTHrP) ile etkileşmez.

26.2.2. Malignite Hiperkalsemisi

Kliniğe yatan hastalarda hiperkalseminin en sık nedeni malignitedir. Bütün kanserlerin %20–30'unda hiperkalsemi gelişebilir. Maligniteye bağlı hiperkalseminin görülmesi prognozun kötü olduğunu gösterir. Malignite hiperkalseminin nedenleri:

- Osteolitik metastazlar
- Osteoklastik aktiviteyi arttıran faktörlerin salgılanması
- PTHrP yapımı
- Kalsitriol üretimi
- PTH'nin ektojik salınması

Meme, akciğer, böbrek gibi solid tümörler kemiğe metastaz yapar ve tümör dokusundan osteoklastları olgunlaştırarak makrofajların oluşumuna neden olur, bunlar da kemik rezorpsiyonunu artırır. Tümör hücreleri kemik rezorpsiyonunu arttıran ve hiperkalsemiye neden olan osteoklast aktivitelerini aktive eden faktörleri (sıklıkla multipl miyeloma ve lenfomada) salgılar. PTHrP malign hücreler tarafından salgılanır, malignitenin humoral hiperkalsemisi (HHM) nedeni olarak ifade edilir. Malignitelerin çoğunun yaptığı hiperkalsemide HHM sorumludur. Olguların 1/3'ü skuamoz hücreli karsinomadır: akciğer, özofagus, baş boyun, serviks, vulva, cilt.

Diğerleri; renal cell Ca, meme, over, mesane, pankreas Ca,

Nonmetastatik solid tümörler: bazı nonhodgkin lenfomalar, kronik miyeloid lösemi, adult T cell lösemi/lenfoma

PTHrP ve PTH aynı benzer yapıyı paylaşırlar, amino terminallerindeki amino asit sıraları benzerdir. PTHrP'nin yükselmiş olduğu hastalarda malignitenin humoral

hiperkalsemisi PHPT ile birlikte olmadıkça PTH ekseriya normal veya düşüktür. Bu durum da seyrek değildir. İntakt PTH assay'i PTHrP ile reaksiyon vermez, normal veya anormal renal fonksiyonlu hastalarda bakılması uygundur.

26.2.3. Granümatöz Hastalıklar

Granümatöz hastalıklarda da hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüri oluşabilir. Sarkoidozis en siktir. Tablo 26.3'te hiperkalsemi yapan granümatöz hastalıklar görülmektedir.

Hasta dokuda makrofajlar tarafından 1-alfa hidroksilaz enziminin otonom üretimi hiperkalseminin nedenidir. Bu enzim 25-OH Vit D'yi, 1,25 dihidroksi Vit D'ye çevirir. Bu da kalsiyumun GIS absorpsiyonunu artırır. Granümatöz hastalıkların hiperkalsemi tedavisi altta yatan hastalığın antimikrobiyallerle veya endike ise glukokortikoidlerle tedavisidir, bu tedavi de kalsiyumu düşürür.

Tablo 26.3. Hiperkalsemiye neden olan granümatöz hastalıklar

- Sarkoidozis
- Tüberkülozis
- Lepra
- Wegener's granümatozis
- Koksidiomikozis
- Berilyozis
- Histoplazmozis
- Silikozun yaptığı granüloza
- Kandidiazis
- Lenfoma
- Eozinofilik granüloza
- Plazma cell granüloza

26.2.4. Süt-Alkali Sendromu

Süt-alkali sendromu (SAS) fazla miktarda kalsiyum (günde 4 gr'dan fazla) ve alkali alınması sonucu sekonder olarak gelişir ve hiperkalsemi, alkalozis ve renal bozukluğa neden olur. SAS sıklığı artık non-alkali anti ülser tedavisinin kullanımıyla azalmıştır. SAS'den osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hiperfosfateminin tedavisinde kalsiyum karbonat kullanılmasıyla daha sık şüphelenilmelidir. Tedavisinde kalsiyum ve alkalinin tam kesilmesi, ekseriya hiperkalsemi ve alkalozisi düzeltse de renal fonksiyon tam düzelmeyebilir.

26.2.5. İmmobilizasyon Hiperkalsemisi

kemik rezorpsiyon artması ve kemik formasyonunun azalması sonucu olur. Tam mekanizma bilinmiyor. Ekseriya haftalar sonraki yatak istirahatinden sonra olur, astronotlarda görüldüğü gibi ağırsızlıktan dolayı da ortaya çıkar, hiperkalsiüri ve

böbrek taşı da birlikte olabilir. Daha önceden yüksek kemik turnover'ı olan (mesela; Paget hastalığı, PHPT veya malignite) daha sık risk altındadır. PTH ve 1,25 dihidroksi vitamin D'nin düşük olmasıyla şüphelenilir. Aktivite hiperkalsemiyi düzeltir. Bisfosfonatlarda yardımcı olabilir.

26.2.6. Vitamin A ve Vitamin D Toksisitesi

Vit A ve Vit D toksisitesi de hiperkalsemi yapar, her ikisinin de nedeni kemik osteoklastik rezorpsiyonunun artması, ayrıca Vit D'nin kalsiyumun absorpsiyonunu arttırmasıdır. Vit A toksisitesi genellikle uzun bir süre günde 50.000 Ü üzeri doz alınınca olur neticede hiperkalsemi yanında artralji, alopesi ve ciltte kaşıntılı döküntü yapar. Tedavi A vitamininin kesilmesidir.

Gerek 25 dihidroksi Vit D (calcidiol) gerekse 1,25 OH Vit D (calcitrol) yükselmesi de hiperkalsemi yapar. Birincisi sıklıkla Vit D'nin fazla alınmasıyla oluşurken ikincisi hipoparatiroidizm veya renal yetmezlikle beraber olan sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle olur. Tedavi vitamin D'nin kesilmesi, hidrasyon, steroid ve veya bisfosfonatların ilavesidir.

26.2.7. İlaçlara Bağlı Hiperkalsemi

Bazı ilaçlar da hiperkalsemi yapar. Kronik lityum kullanımı kalsiyumun PTH'yi baskılama eşiğini arttırır. PTH adenomu bile görülmüştür. Tedavi lityumun kesilmesi ve cevap alınamaz ise paratiroidektomidir. Kalsimimetik bir ajan olan Cinacalcet de başarıyla kullanılır.

- Tiazidler plazma volümünü azaltır ve kalsiyumun renal tübüler reabsorpsiyonunu arttırır.
- Teofilin toksisitesi de hiperkalsemi yapar ama mekanizması iyi bilinmiyor. Paratiroid bezlerin iyonize kalsiyuma sensitivitesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir, bu da yükselmiş kalsiyumun beta adrenerjik aracılı olduğunu düşündürmüştür.
- Estrojenler, retinoik asit, Büyüme hormonu ve parenteral nütrisyon da hiperkalsemi yapabilir. Fosfarnet (çoğunlukla hipokalsemiyle birlikte), hepatit B aşılması, manganez toksisitesi de hiperkalsemi yapabilir. Tedavi ilacın kesilmesi ve hidrasyondur.

26.2.8. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)

Familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) otozomal dominant geçen kalsiyuma hassas reseptörlerin benign bir hastalığıdır. Hiperkalsemi, hipokalsiüri ve serum magnezyumunda hafif veya orta derecede artma ile kendini gösterir. Benign familial hiperkalsemi diye de bilinir. PHPT'den ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü bunlar kalsiyum

düşürücü tedavi veya paratiroidektomiden yarar görmez. Bu reseptörün genetik mutasyonları kalsiyumun renal reabsorpsiyonu arttırır ve hiperkalsemi yüzünden paratiroid bezlerin uygun supresyonunu önler. Kalsiyum reseptör geni için genetik test vardır. Kalsimimetik ajan Cinacalcet, serum kalsiyum ve PTH seviyelerini normale düşürür.

26.2.9. Hiperkalseminin Diğer Nedenleri

Hiperkalseminin çok daha az görülen nedenleri MEN 1, MEN 2-A, tirotoksikoz, adrenal yetmezlik, akromegali, feokromositoma, kalsiyumun adaleden mobilizasyonuna sekonder rabdomyolizin iyileşme fazı, renal yetmezlikte görülen Tersiyer hiperparatiroidizm, kemiğin Paget hastalığı, Jansen'in metafizyel kondroplazisi ve infantların konjenital laktaz eksikliğidir.

26.3. HİPERKALSEMİNİN NADİR NEDENLERİ

Hiperkalseminin en sık nedenleri yukarıda bahsedildiği gibi primer hiperparatiroidizm ve malignitedir. Bunlardan sonra gelen Vit D intoksikasyonu, sarkoidozis, tüberküloz, bazı mantar enfeksiyonları, Addison hastalığı, tirotoksikozis, süt-alkali sendromu, Vit A intoksikasyonu, lityum karbonat ve tiazid diüretik tedavisi, familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi, uzun süren immobilizasyon, rabdomyoliz ile birlikte olan akut böbrek yetersizliğinin iyileşme fazı sonucu olan hiperkalsemi, bütün hiperkalsemi nedenleri arasında %10'dan azını teşkil eder. Yukarıda sayılan hiperkalsemi nedenlerine ilaveten bazı tek veya küçük grup hastalarda alışılmamış etiyojiye bağlı hiperkalsemi tarif edilmiştir. Birçok hiperkalsemi derlemelerinde hiç rastlanılmayan nadir hiperkalsemi nedenleri aşağıdadır;

26.3.1. Erişkinlerde Nadir Hiperkalsemi Nedenleri

Kalsitriolün yükselmiş seviyelerine bağlı hiperkalsemi Tablo 26.4'te görülmektedir

Tablo 26.4. 1.25 dihidroksi vitamin D'nin yükselmesi ile birlikte olan nadir hiperkalsemi sebepleri

Wegener's granülopatisi
Kedi tırnağı ateşi
Crohn's hastalığı
Akut granümatöz pnömoni
Kronik dializin hepatik granülopatisi
Talk granülopatisi
Silikon granülopatisi
BCG tedavisi
8-CL-cAMP tedavisi
Lipid pnömonisi
Yeni doğanların subkutan yağ nekrozu

- Wegener granülomatosisine bağlı hiperkalsemi üç ayrı olguda tarif edilmiştir. Siklofosamid ve glukokortikoid tedavi ile düzelmiştir.
- On sekiz yaşındaki erkek ikizlerde kedi tırnağı ateşinin hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yaptığı, bakteriyel enfeksiyon tedavi edilince serum kalsiyum ve hiperkalsiürinin normale döndüğü görülmüştür.
- Crohn hastalığı olan iki olguda glukokortikoid tedavi ile hiperkalsemi ve yükselmiş 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyinin düzeldiği saptanmıştır.
- Akut granüloamatöz pnömonitis metotreksat tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Hiperkalsemi ve yükselmiş 1,25 dihidroksi vitamin D seviyeleri olup glukokortikoidle tedavi her ikisini de düşürmüştür.
- Bilinmeyen etiyojili hepatik granülomatosisin kronik diyalizi hiperkalsemi yapmıştır. Glukokortikoid tedaviye cevap vermiştir.
- Talk'ın yaptığı granüloamatöz pnömokonyozda 1,25 dihidroksi vitamin D yüksekliği ile birlikte hiperkalsemi oluşmuştur.
- Kalçalara yapılan silikon enjeksiyonlarına reaksiyon olarak hiperkalsemi görülmüştür.
- Mesane kanseri ile birlikte olan granüloamatöz hepatit tedavisinde kullanılan Calmette-Guerin basiline sistemik bir reaksiyon olarak hiperkalsemi görülmüştür.
- İlerlemiş solid malignitelere tedavi olarak verilen cAMP'nin deneysel bir analogu 8-Cl-cAMP yüksek 1,25 dihidroksi vitamin D ile birlikte hiperkalsemi yapmıştır.
- Mental geriliği olan bir erkek hastada lipoid pnömonide yükselen kalsitriol seviyesi ile birlikte tekrarlayıcı hiperkalsemi görülmüştür.
- Gizli süt-alkali sendromunun neden olduğu hiperkalsemi: kalsiyum ve emilebilir alkalileri fazla miktarda alan süt alkali sendromlu hastalarda hiperkalsiüri ile birlikte hiperkalsemi ve renal disfonksiyon kolayca ortaya çıkar.

Taiwan'da üç hastada çiğnenebilir betel fındığının acı tadını karşılama diye aldıkları istiridye kabuğu tozu hiperkalsemi yapmıştır.

Buffered aspirin tabletleri ile suicide kalkışan iki hastadaki hiperkalsemi, birlikte aldıkları kalsiyum karbonata bağlanmıştır.

Aşırı peynir yiyen bir kadında, tiazid diüretik verilince aşırı kusmanın yaptığı metabolik alkaloz ve dehidratasyon sırasında hiperkalsemi görülmüştür.

Aşırı miktarda kalsiyum karbonatla beraber bir tiazid diüretik kullanılıncaya, bir hemşirede ileri derecede hiperkalsemi gelişmiştir. (Munchausen sendromu)

Tablo 26.5'te süt-alkali sendromunun nadir nedenleri görülmektedir.

Tablo 26.5. Süt alkali sendromunun nadir sebepleri

1- İstiridye kabuğu kalsiyumu (betel fındıkla karıştırılmış)
2- Tamponlanmış aspirinin aşırı dozu
3- Aşırı peynir yeme
4- Munchausen's sendromu

26.3.2. PTHrP'in Neden Olduğu Hiperkalsemi Nedenleri

Maligniteye bağlı olarak tümör tarafından PTHrP salgılanarak ortaya çıkan humoral hiperkalsemiye sık rastlanmaktadır. Her ne kadar çok iyi bilinmese de, benign hastalığa bağlı olarak serum yüksek PTHrP salgısına bağlı olarak hiperkalsemi ortaya çıkabilmektedir. SLE'li bir hastada renal, SSS ve plevral tutulum yanında diffüz lenfadenopati bulunmuştur; bu hastada yüksek PTHrP yanında hiperkalsemi de saptanmıştır.

26.4. HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

26.4.1. Maligniteye Bağlı Hiperkalsemi Tedavisi (MBH)

Maligniteye bağlı hiperkalsemi gelişmiş ise, bu prognozun kötü olduğunu gösterir ve eğer tedavi edilmezse öldürücüdür. MBH tedavisi serum kalsiyum konsantrasyonlarının düşürülmesi ve birlikte bulunan metabolik durumların düzeltilmesidir. Fakat, bunlar esas hastalığı tedavi edici değildir.

Genel prensipler: MBH tedavisinde birinci adım, fizyolojik tuzlu serum ile (%0,9 NaCl) volüm açığının kapatılmasıdır. Hiperkalseminin volüm azalması ve dehidratasyona neden olan potent bir diüretik etkisi vardır. Sodyum kaybını önlemek için böbrekler Na'nın tübüler reabsorpsiyonunu artırır ama bu arada kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonu da artar ve hiperkalsemiyi kötüleştirir. NaCl tedavisi bu durumu önler. Tuzlu serum 24–48 saatte 3–6 litre verilir. Na ve Ca'nın gerek proksimal gerekse distal renal tüplerden her ikisinin de reabsorpsiyonunu sağlayarak, fakat aynı zamanda idrar kalsiyumunun glomeruler filtrasyon hızını arttırarak, idrarda kalsiyum atılımını artırır ve serum kalsiyumunu 1,0–3,0 mg/dL (0,25–0,75 mmol/L) düşürür. Fakat, volüm replasmanı serum kalsiyum konsantrasyonunu tek başına normale getirmek için yeterli değildir, ilave tedavi gerekir. Yaşlı hastalarda aşırı yüklenme yapıp kardiyak veya renal fonksiyonları bozmamaya dikkat edilmelidir.

Diüretikler: Loop diüretikleri özellikle furosemid MBH tedavisinde geleneksel olarak kullanılan ilaçtır. İdrar kalsiyum atılımını artırır. Her ne kadar çoğu kitaplarda loop diüretikleri MBH'nın tedavisinde ilk adım diye yazılıyorsa da bilimsel deliller bu düşüncüyü kısıtlamaktadır⁴. Eğer volüm replasmanı yapılmamış hastalara verilecek olursa, birlikteki natriüretik etkisinden dolayı hiperkalsemiyi kötüleştirmektedir. Bundan dolayı loop diüretik kullanımı volüm yüklenmesi olan hastalara kısıtlanmalıdır.

Bisfosfonatlar: Bisfosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği için hali hazırda MBH tedavisinde seçilecek ilaçtır. Tek iv infüzyonla, verilen bisfosfonatın cinsine bağlı olarak 15 dakika, 4 saat arasında süre ile verilir, etkisi 24–48 saatte görülmeye başlar. Ekseriya serum kalsiyumunu bir haftada normale düşürür. Önerilen dozlar,

Clodronat 300 mg

Pamidronat 90 mg

İbandronat 6 mg

Zolendronat 4 mg tek infüzyon dozlarıdır.

Yaşam kısıtlayıcı hiperkalsemide bisfosfonat yanında, ilk 24 saatte her 6–8 saatte bir parenteral kalsitonin de verilir. Bazı olgular dışında kalsitoninin MBH tedavisinde yeri yoktur.

Aminobisfosfonatların yan etkisi: Akut faz reaksiyonu olarak gribe benzer etkiler ilk kullanımdan sonra olur, asetaminofen veya parasetamole cevap verir.

Renal yetmezliklerde dikkatli kullanılmalıdır.

Hafif kısa süreli hipofosfatemide ve asemptomatik hiperkalsemi de olabilir.

Çene kemiği osteonekrozu (OJN) malign hastalık ve kemik metastazı olup, iv bisfosfonat verilenlerde toplam doz ve toplam süresiyle bağlantılı olarak görülür. Çoğu MBH’de bu komplikasyon muhtemel değildir.

Steroidler: Geçmişte glukokortikoidler bilhassa hematolojik malignitelere bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanıldı. Bugün 1,25 (OH)₂D’nin ektopik üretimi sonucu olan hiperkalseminin tedavisi ile kısıtlıdır. Solid tümörlerin hiperkalseminde nadiren etkilidir. Prednizone 30 mg/gün veya hidrokortizon 120 mg oral veya parenteral, ekseriya 1,25 (OH)₂D’nin endojen üretimi sonucu ortaya çıkan hiperkalsemi tedavisinde kullanılır. Genellikle üç günde kalsiyum ve serum 1,25 (OH)₂D konsantrasyonları azalır.

Deneysel Tedaviler: MBH’nin deneysel tedavileri RANKL’ye karşı monoklonal antikolar gibi RANKL sinyal yolunu karıştıran ajanlar ve osteoprotogerindir. (RANKL’nin bir alt reseptörü). Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

PTHrP’e karşı monoklonal antikolar da kullanılmıştır.

Hemodiyaliz: Az bir miktar kalsiyum içeren veya hiç içermeyen diyalizata karşı böbrek replasman tedavisi şiddetli MBH ve böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılmıştır.

Antitümör tedavi: MBH’lı hastalarda antihiperkalsemik tedavinin etkisi geçicidir. Üstelik olguların çoğunda hiperkalsemi tümör ilerlemesinin bir göstergesidir ve özel antitümör tedavi derhal uygulanmalıdır. Kalsiyumun

kontrolü antitümör tedavinin etkisini göstermesi için gerekli zamanı sağlar.

26.4.2. Benign Hiperkalsemiler

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT)

Klasik olarak hiperparatiroidizm primer, sekonder, ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Klinik pratikte; kalsiyum yüksekliği ile birlikte serum PTH değerleri yüksekse primer veya tersiyerdir. Normal (veya düşük) kalsiyum ile birlikte PTH yüksekse sekonder hiperparatiroididir. PHPT benign hiperkalsemilerin en sık nedenidir. En sık görülen endokrinopatilerden birisidir. 1/500’den 1/1000’e kadar sıklıkta görülür. Her yaşta olmakla beraber 6. dekatta daha sıktır. Kadın: erkek oranı 3:1’dir. genç yaşlarda ortaya çıkarsa Multipl endokrin neoplazi (MEN) 1 veya 2 düşünülür. %85–95’inde tek adenom, %10–15’inde dört gland hiperplazisi görülür. Paratiroid karsinomu %1’den azdır.

PHPT klinik bulguları nefrolityazis, kemik hastalığıdır. Önceleri tarif edilen osteitis fibroza sistika şimdi olguların %5’den azında görülürken, böbrek taşı sıklığı 1/3 ile 1/5 arasında değişir. Osteoporoz artık en sık olgulardan biridir.

Asemptomatik hiperkalsemi halihazırda hiperparatiroidinin en sık ortaya çıkan şeklidir ve olguların çoğunda hiperkalsemi rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfi olarak saptanır. İlave olarak normokalsemik hiperparatiroidi olguları artık artmış sıklıkta rapor edilmektedir. Böyle olgularda vitamin D eksikliği/yetmezliği (1,25 (OH)₂D’nin 50 nmol/L-20 ng/mL) altı olması ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Vitamin D replasmanından sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

Asemptomatik hastanın ne olduğu hakkında görüş birliği de yoktur. 1990’da Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensus konferansında, asemptomatik PHPT, PHPT’nin sık semptom ve bulguları olan kemik, böbrek, gastrointestinal veya nöromusküler bozuklukların yokluğu olarak tanımladı. Kalsiyum düzeyi 12 mg/dL veya daha düşük olan hastaları kapsayan birkaç gözlemsel çalışmada zamanla serum kalsiyum, renal taş oluşumu ve böbrek fonksiyonu yönüyle stabilizasyon olduğu için bu grup hastalara non-operatif takip önerdi. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar gerçek asemptomatik hiperparatiroidinin nadir olduğunu göstermektedir. Klasik semptomu olmayan hastalarda sıklıkla zayıflık, yorgunluk, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, konstipasyon ve diğer semptomlar vardır. Paratiroidektomi sıklıkla yalnızca klasik semptomları değil aynı zamanda yukarıda tanımlanan nonspesifik semptomları da düzeltir. Ayrıca, paratiroidektomi hem asemptomatik hem de semptomatik hastalarda artmış sağkalımla ilişkilidir. Aynı zamanda, maliyet-etkinlik açısından uzun dönem takibe göre daha avantajlıdır ve minimal komplikasyon oranıyla (<%1) hastaların %95’inde başarılıdır⁵.

Primer hiperparatiroidinin tedavisi

Semptomatik Hiperparatiroidide tedavi cerrahidir. Asemptomatik PHPT olgularında cerrahi tedavi endikasyonu kriterleri ilgili konuda belirtilmiştir.

PHPT'li olgularda ameliyat öncesi 25 (OH) Vit D₃ 30 ng/ml altı olanlarda bir ay süreyle 0,5 µgr Vit D 2x1 verilir. Bu ameliyat sonrası aç kemik sendromunu önlemek için uygun bir yaklaşımdır⁷.

Bazı yazarlar, hiperkalsiüriyi cerrahi endikasyon olarak kabul etmemekte, buna karşılık dakikada 60 ml'nin altında kreatinin klirensi cerrahi endikasyon olarak kabul etmektedirler. Yirmi dört saatlik idrar kalsiyum atılımı son *workshop*'ta asemptomatik PHPT'de operasyon kriteri olarak kabul edilmektedir. Fakat, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ile PHPT'nin ayırımında oldukça yararlıdır. Çoğu klinisyen önce 24 saatlik idrar kalsiyum atılımını istemekte eğer anlamlı yüksekse (Günde 400 mg üstü) kalsiyum taşı riski araştırılmakta, bu da mevcutsa cerrahi endikasyon olarak kabul etmektedir⁸.

PHPT'nin cerrahi tedavisinde deneyimli bir paratiroid cerrahı ilk defa boyun cerrahisi yapılacak olanlarda %95'inden fazlasında anormal paratiroid dokuyu ayırt eder ve çıkarır. Anormal paratiroid dokusunun ameliyat öncesi lokalizasyonu daha önce boyun cerrahisi yapılanlara saklanmalıdır. Başarılı cerrahiye takiben ilk birkaç günde geçici, hafif ve sıklıkla asemptomatik hipokalsemi görülür, ekseriya özel tedavi gerektirmez. Her ne kadar kalsiyum ve fosfatın kemiklere süratle çekilmesi sonucu ortaya çıkan (aç kemik sendromu) uzamış semptomatik hipokalsemi bugün nadir görülse de, vitamin D'nin aktif metabolitleri (alpha calcidiol, calcitriol) ile birlikte oral veya parenteral kalsiyum verilmesini gerektirmektedir⁹.

Primer hiperparatiroidinin ilaç tedavisi

Genel Öneriler: PHPT hastaların çoğu cerrahi için aday değildir ve konservatif olarak tedavi edilirler. Vücutta lomber vertebra, kalça ve önkol KMD yıllık olarak yapılır, serum kreatinin ve kalsiyum altı ayda bir yapılır¹⁰. Uygun su alımı yapılmalı ve tiazid, lityum gibi serum kalsiyumunu arttıran ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hiperparatiroidili hastalarda günlük alınacak kalsiyum miktarı tartışmalıdır. Günlük 800–1000 mg kalsiyum alımı en uygundur, çünkü düşük kalsiyum alımı PTH salgısını arttırır. Yüksek kalsiyum alımı ise bilhassa yükselmiş 1,25 (OH)₂D olanlarda serum kalsiyum miktarını arttırır. Vitamin D eksikliği/yetmezliği olanlarda günde 400–800 U D vitamini verilmelidir¹¹.

Bisfosfonatlar:

Etidronat etkisizdir.

Klodronat kalsiyumda geçici azalma yapar.

Alendronat en çok kullanılan ilaçtır.

Risedronat da kullanılır.

İv bisfosfonatların (Pamidronat, Zolendronat) kullanımı sadece akut hiperkalsemi tedavisi ile sınırlıdır.

Paratiroid krizi serum kalsiyumu genellikle 15 mg/dl (3,75 mmol/L) üzerinde olduğu zaman olur, SSS, kardiyak, gastrointestinal ve renal fonksiyonlarda süratli bozulma vardır. Böyle olgular ölümle sonuçlanabilir, bundan dolayı mümkün olduğu kadar çabuk boyun cerrahisi gereklidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan yıllık zolendronat infüzyonlarının burada etkinliğine dair yeterli veri yoktur.

Estrogenler, Raloksifen: Estrogenler bisfosfonatlar gibi postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu düzeltir, fakat PTH seviyeleri üzerine etkisi yoktur. Kalsiyumu da az miktarda (yaklaşık 0,5 mg/dl-0,12 mmol/L) düşürür. Estrogen kullanımının riskleri, onların PHPT'li postmenopozal kadınlarda uzun süre kullanımını kısıtlar. Raloksifen de estrogenlere benzer etki gösterir.

Kalsimimetikler: PTH salgısının kalsiyumla dakika dakika ayarlanması paratiroid hücre plazma membranı kalsiyum *sensing* reseptör (CaSR) aracılığı ile olur. Serum kalsiyumunun artması paratiroid CaSR sinyalini baskılar, neticede PTH salgısı azalır bu da distal nefron CaSR'yi etkiler, renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu azalır, neticede serum kalsiyum konsantrasyonu düşer.

Kalsimimetikler dolaşan kalsiyuma paratiroid hücrelerindeki CaSR sensitivitesini arttırlar, intrasellüler kalsiyum artar, PTH salgısı azalır. Cinacalcet oral kalsimimetik ajandır, renal yetmezliğe bağlı sekonder hiperparatiroidide PTH salgısını ve sekonder hiperparatiroidinin bulgularını azaltır. Halihazırda sadece bu durum için ve paratiroid karsinomalarının medikal tedavisinde endikasyonu vardır.

Cinacalcet PHPT'de de denenmiştir. Yan etkiler bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. 30–50 mg olarak günde iki kez, bir yıl süre ile verilir. Olguların %90'ında günde iki kez 30 mg verilmesi serum kalsiyumunu normale düşürmeye yeterlidir. PTH seviyesini etkilemez. İdrar kalsiyum atılımı hafifçe azalır.

26.4.3. Diğer Hiperkalsemilerin Tedavisi

Granüloma tipindeki hastalıklar: Bu tip hastalıklarda makrofajlarda 1,25 (OH)₂D'nin ekstra renal üretimi ortaya çıkar. Sarkoidoziste hem hiperkalsemi hem de hiperkalsiüri olguların %10–50'sinde görülür. Tedavilerinde glukokortikoidler temeldir.

Tirotoksikozis: Tirotoksik hastaların yarısında 10,5 ile 11,5 mg/dL (2,62 ile 2,87 mmol/L) arasında değişen hafif hiperkalsemi olur. Kemik rezorpsiyonu artar ve dolaşıma kalsiyum verilmesi hiperkalseminin fizyolojik mekanizmalarındandır. PTH ve 1,25 (OH)₂D düşük olur. Tedaviyle tiroid fonksiyonları normale dönünce hiperkalsemi düzelir.

Feokromositoma: Hiperkalsemi ile feokromositomanın birlikteliği sıklıkla MEN 2A'da olur. Nedeni bilinmiyor, fakat feokromositoma çıkarıldıktan sonra hiperkalsemi düzeldiği için tümör kaynaklı faktörler veya katekolaminlerin hiperkalsemiden sorumlu olduğu düşünülmüştür. İlaveten nöroendokrin orijinli diğer tümörlerde olduğu kadar feokromositomali birkaç hastada PTHrP artması ve bunu takiben hiperkalsemi rapor edilmiştir.

Adrenal yetmezlik: Adrenal yetmezlikte, özellikle Addison krizinde hiperkalsemi olur. Nedeni çok muhtemelen hipovolemi ve hemokonsantrasyondur. Sıvı replasmanı ve steroid replasmanı ile hiperkalsemi düzelir.

Süt-Alkali Sendromu (SAS): Önceleri peptik ülser tedavisinde süt ve alkali verildiği için sık görülürdü. Günde 5 gr'dan fazla kalsiyum karbonat alınırsa olur. SAS'nin klasik triadı; Sistemik alkalozis, hiperkalsemi ve renal yetmezliktir. Hiperkalsemi, rehidrasyon ve tedavinin kesilmesiyle ekseriya düzelir.

Vitamin D entoksikasyonu: Günde 50000 IU'den fazla dozda alınacak olursa, serum 25 (OH) Vit D konsantrasyonunun 150 ng/ml (374 nmol/L) üzerine çıkması ve hiperkalsemi olur. Tedavi kesilince ekseriya hiperkalsemi düzelir, fakat şiddetli olgularda rehidrasyon ve kısa süre glukokortikoid gerekebilir. 25 (OH) Vit D'nin plazma yarı ömrünün uzun olmasından dolayı hiperkalseminin düzelmesi yavaştır, 25 günü bulur. Karşıt olarak aktif vitamin D metabolitlerinin (alfa calsidiol veya calcitriol) plazma yarı ömürleri kısa olduğundan, tedavi kesilince çabukça geri döner¹².

26.5. AKUT HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ³

- 1- Övolemiyi sağlamak için hidrasyon 0,9 NaCl (saatte 200–300 ml) başlanır. Saatte 100–150 ml idrar çıkacak şekilde devam edilir. KV ve renal fonksiyonları bozuk olanlarda dikkat edilir.
- 2- Kemik rezopsiyon inhibisyonu
 - a- Zolendronate 4 mg iv, 5 ml SF veya Dextroz içinde veya pamidronate 90 mg %0,9 NaCl 500 ml veya %5 dextroz içinde dört saatte verilir. Dört gün sonra pik serum kalsiyum azalması olur. Sekiz hafta sonra grip benzeri durum veya miyalji ortaya çıkabilir.
 - b- Kalsitonin 4–8 µg/kg im veya sc her 6–12 saatte verilir. Serum kalsiyumda pik azalma 2–6 saatte olur. 24–48 saat sonra taşiflaksi ortaya çıkabilir.

- 3- Kalsiürezis: Rehidrasyondan sonra, loop diüretik furosemide 10–20 mg iv verilir.
- 4- Glukortikoidler (endike ise) hidrokortizon 200–300 mg iv 24 saatte bir 3–5 gün verilir. (lenfoma veya miyeloma gibi hematolojik malignitelerde ve vitamin D entoksikasyonu (1,25OH/2D vit artması) veya ganülostatik hastalıklarda).
- 5- Diyaliz diğer tedavilere cevap vermeyenlerde ve renal yetmezliği olanlarda yapılır. Peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz etkilidir.
- 6- Kalsimimetikler: Cinacalcet 30 mg 2x1 paratiroid kanserine bağlı hiperkalsemi tedavisinde ve diyalize giren sekonder hiperparatiroidili hastalarda başlanır. Günde 90 mg 4x1'e kadar çıkarılır.
- 7- Mobilizasyon: akut nöbetten sonra mümkün olduğu kadar süratli hareketlendirilir.

KAYNAKLAR

1. Shepard MM, Smith JW 3rd, Hypercalcemia. Am J Med Sci 334:381–5, 2007.
2. Shoback D, Sellmeyer D, Burke DD, Metabolic Bone Disease. Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;281–345.
3. Goltzman D. In De Groot Endocrinology 2016 seventh Edition. Edition. Editors: De Groot LJ Crousos G, Dungan K et al.
4. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I, Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. Ann Intern Med 149:259–63, 2008.
5. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology: Eighth Edition. Çeviri Editörü Arslan M 1. Baskı 2009;921.
6. Bilezikian Jp, Brandi ML, Eastell R, et al, Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab, 99(10):3561–9, 2014.
7. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr, Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Commentary on the Revised Guidelines. Endocrine Practice 15:494–498, 2009.
8. Bilezikian J, Silverberg S, Primary hyperparathyroidism. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th ed. (Eds. Favus M). Washington, American Society for Bone and Mineral Research, 2006;181–185.
9. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ, Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 82:351–355, 2007.
10. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL III, Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. Arch Surg 141:696–699, 2006.
11. Makras P, Papapoulos SE, Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones (Athens)8:83–95, 2009.
12. Williams Textbook of Endocrinology Melmed, Polonusky, Larsen, Kronenberg 13. Edition. 2016. s. 1283.

KALSİYUM VE PARATHORMON RESEPTÖR MUTASYONLARI

Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) serum iyonize kalsiyum düzeylerinde küçük değişikliklere duyarlıdır ve buna yanıt olarak paratiroid bezler ve böbreklerde fonksiyonel değişikliklere neden olur. CaSR'nin inaktive mutasyonları ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), neonatal şiddetli hiperparatiroidizm ve bazen ailesel izole hiperparatiroidizmin bir formuna neden olur. CaSR'nin aktive mutasyonları otozomal dominant hipokalsemi ve Bartter sendromunun özellikleri ile otozomal dominant hipokalseminin bir formuna neden olur. CaSR'nin herediter ve kazanılmış hastalıklarının tedavisinde klinik kullanım için CaSR aktivatörleri (kalsimimetikler) ve antagonistleri (kalsilitikler) bulunmaktadır.

Tip 1 paratiroid hormon reseptörü (PTH1R), G protein reseptör süper ailesinin bir üyesidir, PTH ve PTHrP'e eşit ilgiyle bağlanır. İki nadir genetik hastalıkta (Jansen'in metafizyel kondrodisplazisi ve Blomstrand'ın kondrodisplazisi) PTH1R mutasyonları saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kalsiyum duyarlı reseptör, ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi, reseptör mutasyonları, otozomal dominant hipokalsemi, kalsimimetikler, kalsilitikler, parathormon reseptör mutasyonları, kondrodisplazi

27.1. KALSİYUM-DUYARLI RESEPTÖR MUTASYONLARI

Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) bazen kalsiyum reseptörü (CaR) olarak da isimlendirilir. Paratiroid bez, böbrekler, kemik iliği, osteoklastlar ve osteoblastlar, meme, tiroid C-hücreleri, midede gastrin salgılayan hücreler, barsak, beyin bazı bölgeleri ve diğer birçok dokuda ekspres edilir^{1,2}. Esas fonksiyonlarından biri kalsiyum dengesini düzenlemektir. CaSR serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunda küçük değişikliklere duyarlıdır. Buna yanıt olarak, CaSR, serum kalsiyum konsantrasyonunun normalizasyonunda direkt etkili olan paratiroid bezler ve böbreklerin fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Bu reseptör magnezyum ve bazı aminoasitler tarafından da aktive edilir. Böylece, ekstrasellüler çevrenin diğer bileşenlerinde değişikliklere hücrese yanıtta da rol alır^{3,4}.

27.1.2. Paratiroid Bez

CaSR paratiroid bezlerin esas hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda ekspres edilir. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki

düşme PTH salınımının potent uyarandır. PTH kemik rezorpsiyonunu arttırmak, böbrekte kalsitriol oluşumunu arttırmak ve renal kalsiyum ekskresyonunu azaltmak yoluyla kalsiyum konsantrasyonunu normale yükseltir. Kronik hipokalsemi, CaSR yoluyla, homeostatik olarak PTH gen ekspresyonunu artırır ve paratiroid hücrese proliferasyonu uyarır. Kalsiyum konsantrasyonu yükseldiği zaman ise, PTH sentez ve sekresyonu inhibe edilir.

Serum kalsiyum konsantrasyonunun harika bir şekilde sıkı regülasyonunu sürdürmede CaSR'nin açıkça PTH'ye bağımlı olmayan rolü vardır. PTH veya CaSR'nin herhangi birinin olmadığı *mice*'larda serum kalsiyum düzeyleri belirgin bir şekilde değişmiştir. İlaveten, normal kişilerde serum kalsiyum konsantrasyonunda gözlenen değişikliklerin bazısının altında CaSR polimorfizmi yatabilir⁵⁻⁷.

27.1.2. Böbrek

İdrar kalsiyum ekskresyonu: CaSR idrar kalsiyum ekskresyonunun önemli regülatörüdür^{5,6}. Hiperkalseminin, Henle kulpunda kalsiyum ve sodyum transportunu için

azalttığını açıklar. Reseptörler Henle kulpunun kalın çıkan kolunun hücrelerinde bazolateral membranda eksprese edilir⁸.

Kalsiyum alımı arttırıldığı zaman, aşırı kalsiyumun bir kısmı absorbe edilir, sistemik dolaşıma geçer ve serum kalsiyum konsantrasyonu hafifçe yükselir. PTH salınımının supresyonu ile distal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu azalır ve kalsiyum ekskresyonu artar. Bu uygun değişiklik Henle kulpunun çıkan kolunda CaSR'ye hiperkalseminin direkt etkisi ile oluşur:

- Reseptöre kalsiyumun bağlanması bir arşidonik asit metabolitinin oluşumuna yol açar, sonra luminal membranda potasyum kanalını ve bazolateral membranda sodyum-potasyum ATPaz pompasını inhibe eder⁹.
- Potasyum resiklusunun inhibisyonu sodyum klorid reabsorpsiyonunu azaltır, lümen-pozitif elektrik gradientinin oluşumu ve böylece kalsiyum ve magnezyumun pasif reabsorpsiyonu azalır.
- Sodyum pompasının inhibisyonu tübüler sıvıdan sodyum ve klor geçişini azaltır.
- CaSR ayrıca sellüler cAMP seviyelerini azaltır¹⁰.

İdrar konsantrasyonu: Akut olarak, konsantrasyon yeteneğinde CaSR aracılı azalma kalsiyum tuzlarının kristalizasyon riskini ve artan idrar volümünde kalsiyumun dilüsyonu nedeniyle taş oluşumu ihtimalini azaltarak kalsiyum ekskresyonunun artmasına izin verir. Kronik olarak, hiperkalsemi ile birlikte nefrojenik *diabetes insipidus*'tan sorumlu olabilir¹¹.

27.1.3. Kemik

CaSR kondrositler, osteoblastlar ve osteoklastlarda eksprese edilir. CaSR *knockout mice*'larda deneyler, CaSR'nin iskeletin embriyonik gelişiminde, postnatal kemik formasyonu ve osteoblast farklılaşmasında rol oynadığını gösterir. İskelet homeostazisinde CaSR'nin rolünü açığa çıkaracak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır¹².

27.2. İNAKTİVE MUTASYONLAR

CaSR geninde aktive veya inaktive mutasyonlar kalsiyum duyarlılığında değişme ve böylece serum kalsiyum konsantrasyonuna göre uygunsuz PTH salınımı ile sonuçlanır. İnaktive mutasyon kalsiyum-PTH eğrisini sağa kaydırır ve PTH salınımını baskılamak için daha yüksek kalsiyum konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulduğundan, hiperkalsemi oluşur.

CaSR geninin inaktive mutasyonları familial hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH) ve neonatal şiddetli primer

hiperparatiroidizm (NSHPT) gibi kalıtsal hiperkalsemik hastalıklarda rapor edilmiştir. AHH heterozigotların, CaSR fonksiyonunun parsiyel kaybından dolayı hafif hiperkalsemileri vardır. Karşıt olarak, homozigot CaSR gen defekti olan hastalar, NSHPT ile ortaya çıkan daha belirgin hastalığa sahiptirler^{13,14}.

27.2.1. Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi yüksek penetranslı otozomal dominant kalıtım ile karakterize benign bir hiperkalsemi nedenidir. Etkilenmiş heterozigot hastalar, tipik olarak çocuklukta tesadüfen teşhis edilir. Hafif hiperkalsemi, hipokalsiüri, normal PTH seviyesi ve yüksek-normal veya hafifçe yükselmiş serum magnezyum seviyeleri ile tanı konur. Olguların çoğunda 3. kromozomun uzun kolunda yerleşen CaSR geninde inaktive mutasyon sorumludur. İlaveten, iki ailenin birinde 19. kromozomun kısa kolu ve diğerinde aynı kromozomun uzun kolu ile ilişkili durum tanımlanmıştır. Bu iki lokustan kaynaklanan AHH'nin iki formunun moleküler patogenezi henüz bilinmiyor^{14,15}.

Yüzden fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar reseptör fonksiyonunda azalma veya daha az sıklıkla fonksiyon kaybı ile sonuçlanır, dolayısıyla inaktif CaSR oluşur¹⁵.

AHH'de CaSR'nin inaktive mutasyonları paratiroid bezi kalsiyuma daha az duyarlı yapar. Bu defektin anlamı, PTH salınımını azaltmak için normalden daha yüksek serum kalsiyum konsantrasyonuna ihtiyaç olmasıdır. Bu defekt, böbrekte tübüler kalsiyum ve magnezyum reabsorpsiyonunda artışa yol açar¹⁵.

Klinik bulgular: AHH'de serum PTH konsantrasyonları, hafif hiperkalsemi varlığında tipik olarak uygunsuz bir şekilde normal veya yüksektir (olguların yaklaşık %20'sinde). Hastalarda konstipasyon, poliüri, böbrek yetmezliği veya nöropsikiyatrik hastalık gibi hiperkalseminin semptom ve bulguları hafif bir şekilde bulunabilir, bazen pankreatit veya kondrokalsinozis gelişebilir¹⁶.

Kromozom 19 ile ilişkili AHH'de serum PTH konsantrasyonları yaş ile artar ve 30 yaşından sonra anormal olur. İlaveten dört hastada osteomalazi, muhtemelen eşlik eden hipofosfatemiyeye bağlı olarak saptanmıştır¹⁷.

İdrar kalsiyum ekskresyonu düşüktür ve tipik olarak 200 mg/gün (5 mmol/gün) altındadır. Hipokalsiüriye neden olan vitamin D eksikliği ve/veya çok düşük kalsiyum alımı, hafif renal yetersizlik, tiazidler veya lityum ile tedavi gibi diğer faktörlerin dışlanması önemlidir¹⁸.

AHH tanısı için, Ca/kreatinin klirensi oranının hesaplanması gerekir. Bu oran, 24 saatlik idrar toplanması ve eş zamanlı

serum ve idrar kalsiyum, kreatinin konsantrasyonlarının tayini ile hesaplanır:

Ca/kreatinin klirensi oranı: (idrar Ca x serum kreatinin)/ (serum Ca x idrar kreatinin)

Ca/kreatinin klirensi oranı, AHH'li hastaların yaklaşık %80'inde 0,01'den azdır. Hiperkalseminin varlığına rağmen filtre edilen kalsiyumun %99'dan fazlasının reabsorbe edildiğini gösterir. Hiperparatiroidizmlı hastalarda, yine de, Ca/kreatinin klirensi oranı daha sıklıkla >0,02'dir^{15,18}.

Primer hiperparatiroidizmden ayırıcı özellikleri: Asemptomatik primer hiperparatiroidizmi AHH'den ayırt etmek önemlidir. Her bir hastalığın tipik biyokimyasal bulguları olan hastaları ayırmak zor olmasına rağmen, atipik seyirli hastaların ayırıcı tanısı güç olabilir.

CaSR mutasyon analizi, mevcut olmasına rağmen, rutin olarak yapılmaz. Yine de, mutasyon analizinin bazı klinik durumlar için yapılması yararlı olabilir¹⁹:

- Ailesel izole hiperparatiroidizmlı aileler,
- Ca/kreatinin klirensi oranı 0,01 ve 0,02 arasında olan hastalar,
- Ebeveynlerinin her ikisi normokalsemik olan AHH fenotipi olan hastalar,
- Hiçbir aile üyesi, test için mevcut olmayan atipik olgular,
- 10 yaşın altındaki infant veya çocuklar.

Klinik gidiş ve takip: AHH'nin benign doğal gidişi ve subtotal paratiroidektominin hastalığı iyileştirmemesinden dolayı, bu hastaların büyük çoğunluğuna boyun eksplorasyonu veya her hangi diğer agresif girişim uygulanmaz. Etkilenmiş aile üyeleri teşhis edilmeli ve bu durumun benign özelliği ve paratiroid cerrahisinden kaçınmanın önemi anlatılmalıdır^{15,18}.

27.2.2. Neonatal Şiddetli Hiperparatiroidizm

CaSR geninde homozigot inaktive mutasyon sonucu oluşur. En yaygın olarak otozomal resesif bir durumdur. Daha hafif ve neonatal hiperparatiroidizm olarak isimlendirilen bir durum tanımlanmıştır. Kalıtsal veya CaSR'nin de novo heterozigot inaktive mutasyonları neden olur¹⁴.

CaSR defekti için homozigot olan infantlarda şiddetli neonatal hiperparatiroidizm (serum PTH düzeyi normalden 10 kat daha yüksek), şiddetli hiperkalsemi (serum Ca >15 mg/dL) ve rölatif hipokalsiüri saptanır^{13,15}. Sıklıkla raşitik değişiklikler oluşur ve direkt kemik grafilerinde belirgin demineralizasyon ve multiple fraktürler ile subperiosteal rezorpsiyon görülebilir. Bu hastalık, acil paratiroidektomi yapılmazsa fatal olabilir. Bir olgu raporunda, cerrahi

öncesi stabilizasyon sağlamak için kurtarıcı tedavi olarak pamidronat kullanımı tanımlanmıştır²⁰.

27.3. AKTİVE MUTASYONLAR

CaSR geninin aktive edici mutasyonu kalsiyum-PTH eğrisini sola kaydırır ve CaSR'nin ayar noktasını azaltır, böylece PTH salınımını tetikleyen serum kalsiyum konsantrasyonunda PTH salınmaz, böylece hipokalsemiye neden olur¹⁵.

27.3.1. Otozomal Dominant Hipokalsemi

CaSR'nin aktive edici mutasyonlarının bazısı transmembran domainde oluşmasına rağmen, çoğu ekstrasellüler domain'de oluşur¹⁵. Nokta mutasyonlara ilaveten, bir Fransız ailede, CaSR'nin karboksil terminal uzantısından 181 amino asit delesyonu rapor edilmiştir²¹. CaSR'de sporadik de novo mutasyonlar da teşhis edilmiştir. Böyle hastalar sıklıkla idiyopatik hiperparatiroidizm olarak sınıflandırılır²².

Klinik görünüm: Otozomal dominant hipokalsemi hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve bu nedenle erişkin yaşa kadar teşhis edilmez. Bir kısım hastanın yine de semptomatik hipokalsemiye olur¹⁵.

Biyokimyasal bulgular:

- Serum kalsiyum konsantrasyonu ekseri 6–8 mg/dL'dir, fakat bazı ailelerde 5 mg/dL kadar düşük olabilir.
- Serum PTH konsantrasyonları normal veya sadece hafifçe düşüktür.
- İdrar kalsiyum ekskresyonu yüksek veya yüksek normaldir.
- Tekrarlayan nefrolitiazis öyküsü vardır.
- Serum magnezyum konsantrasyonunda düşme saptanabilir.

Bu sendromun tanısı için, ailesel özelliği ve hastaların kalsiyum ve vitamin D ile tedavi sırasında renal komplikasyonların gelişmesine eğilimi klinik ipuçlarıdır. Teşhis, CaSR geninde mutasyon analizi ile doğrulanabilir²³.

Tedavi: Tanı konulduğunda, sadece semptomatik hastalarda, serum kalsiyum konsantrasyonunu, semptomların görülmediği noktaya kadar yükseltmek için tedavi edilir. Asemptomatik hastalarda tedaviye gerek yoktur, hatta vitamin D ilavesi ile serum kalsiyum düzeyinde yükselme riski vardır. Serum kalsiyum konsantrasyonu arttığında, Henle kulpunda CaSR'de aktive edici mutasyon idrar kalsiyum ekskresyonunda belirgin bir artışa yol açar, dolayısıyla böbrek taşları, nefrokalsinozis ve renal yetersizliğe neden olabilir²³.

Otozomal dominant hipokalsemili hastaların çoğu, neyse ki asemptomatiktir ve tedaviye ihtiyaç yoktur. Otozomal dominant veya sporadik hiperkalsiürlü hipokalsemisi olan asemptomatik hastalarda tedavinin amacı semptomları ortadan kaldırmaya yetecek serum kalsiyumunu sürdürmektir^{21,23}.

Hiperkalsüriye rağmen semptomatik kalan hastalarda idrar kalsiyum ekskresyonunu azaltmak ve serum kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmek için tiazid diüretik verilir²⁴.

Rekombinant PTH özellikle otozomal dominant hipokalsemi ve refrakter hiperkalsiürlü hastalarda yararlı olabilir²⁵. Alternatif olarak, CaSR'yi inhibe eden, gelişmekte olan ilaç grubu kalsilitikler, gelecekte kullanışlı terapötik yaklaşım sağlayabilir.

27.4. PTH RESEPTÖR MUTASYONLARI

Memelilerde PTH'nun iki reseptörü vardır. Tip 1 parathormon reseptörü (PTH1R), GNAS ($G\alpha$) ile etkileşen G-protein ailesinin plazma membran reseptörüdür. PTH ve PTHrP olmak üzere iki ligandı vardır. Tip 2 parathormon reseptörü (PTH2R) ise yalnızca PTH tarafından aktive edilir²⁶. Dolayısıyla, PTH1R'de zararlı mutasyonlar, PTHrP etkisine defektin bir kanıtı olduğu gibi, PTH'ye rezistansı gösterebilir. PTH1R'nin kan kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesi ve iskelet gelişimindeki öneminden dolayı, mineral iyon homeostazisindeki ve endokondral kemik formasyonundaki çeşitli bozukluklar, PTH1R genindeki mutasyonları öngördürür. Bu durum, iki nadir genetik hastalıkta altta yatan moleküler defektlerin saptanmasına yol açmıştır.

Üç farklı heterozigot PTH1R mutasyonu, Jansen'in metafizyel kondrodisplazili hastalarının genomik DNA'sında bulunmuştur. Nadir otozomal dominant bir hastalıktır, endokondral kemik formasyonunun anormal regülasyonuna bağlı kısa kol ve bacak ile karakterize cücelik, PTH ve PTHrP bağımlı olmayan şiddetli hiperkalsemi ve kemik döngüsünde artış söz konusudur. Bu mutasyonların her birinin reseptörün agonist-bağımlı olmayan aktivasyonunun esas nedeni olduğu gösterilmiştir. Mutasyon taşıyan insan PTH1R'lerinin eksprese edildiği COS-7 hücrelerinde, "wild" tip reseptör eksprese eden hücreler ile karşılaştırıldığında, bazal intrasellüler cAMP seviyelerinin 5–8 kat arttığı gösterilmiştir. Bazal inositol trifosfat seviyeleri "wild" tip veya mutant reseptörleri eksprese eden hücreler için farklı değildir. Mutant aktif PTH1R'leri ile *in vitro* ve *in vivo* bulgular, Jansen hastalığında görülen iskelet bozuklukları için akla uygun açıklamalar sağlamıştır²⁷.

PTH1R fonksiyonunu bozan mutasyonlar, Blomstrand kondrodisplazisi olan ilişkisiz iki olguda tanımlanmıştır. Nadir otozomal resesif ve erkenden öldürücü bir hastalıktır. Kondrosit farklılaşmasında hızlanma ile kemik matürasyonunda artış

ve mineral iyon homeostazisinde muhtemel defekt ile karakterizedir. Kraniyofasyal malformasyonlar, hidrops, hipoplastik akciğerler ve aort koarktasyonu saptanır. Etkilenmiş infantların birinde 11-aminoasid delesyonu, diğerinde Pro¹³²-Leu mutasyonu saptanmıştır. Bu, PTH ve PTHrP'ün reseptöre bağlanmasında bozulmaya ve cAMP yanıtında belirgin azalmaya neden olur²⁸.

Eiken sendromu olarak bilinen, resesif olarak geçen iskelet displazisinin hafif formu da PTH1R mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir²⁹.

KAYNAKLAR

1. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 20:303, 1997.
2. Hebert SC, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium* 35:239–247, 2004.
3. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 42:35–70, 2005.
4. Hofer AM, Curci S, Doble MA, et al. Intercellular communication mediated by the extracellular calcium-sensing receptor. *Nat Cell Biol* 2:392–398, 2000.
5. Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, et al. The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 111:1021–1028, 2003.
6. Tu Q, Pi M, Karsenty G, et al. Rescue of the skeletal phenotype in CaSR-deficient mice by transfer onto the Gcm2 null background. *J Clin Invest* 111:1029–1037, 2003.
7. Scillitani A, Guarnieri V, De Geronimo S, et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5634–5638, 2004.
8. Riccardi D, Lee WS, Lee K, et al. Localization of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor and PTH/PTHrP receptor in rat kidney. *Am J Physiol* 271: F951–F956, 1996.
9. Schwartzman M, Ferreri NR, Carroll MA, et al. Renal cytochrome P450-related arachidonate metabolite inhibits (Na⁺-K⁺)ATPase. *Nature* 314:620–622, 1985.
10. de Jesus, Ferreira MC, Helies-Toussaint C, Imbert-Teboul M, et al. Co-expression of a Ca²⁺-inhibitable adenylyl cyclase and of a Ca²⁺-sensing receptor in the cortical thick accumulation by extracellular Ca²⁺. *J Biol Chem* 273:15192–15202, 1998.
11. Sands JM, Naruse M, Baum M, Jo I, et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 99:1399–1405, 1997.
12. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal* 1(35): ra1, 2008.
13. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 93:1108–1112, 1994.
14. Pearce SHS, Trump D, Wooding C, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 96:2683–2692, 1995.
15. Brown EM. Clinical lessons from calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:122–133, 2007.
16. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: Recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 92:351–356, 1980.
17. McMurtry CT, Schranck FW, Walkenhorst DA, et al. Significant developmental elevation in serum parathyroid hormone levels in a large kindred with familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia. *Am J Med* 93:247–258, 1992.
18. Law WM Jr, Heath H III. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia)-clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 102:4511–4519, 1985.

19. Christensen, SE, Nissen, PH, Vestergaard, P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:713–720, 2008.
20. Waller, S, Kurzwinski, T, Spitz, L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 163:589–594, 2004.
21. Lienhardt, A, Bai, M, Lagarde, JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5313–5323, 2001.
22. De Luca, F, Ray, K, Mancilla, EE, et al. Sporadic hypoparathyroidism caused by de novo gain-of-function mutations of the Ca²⁺-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2710–2715, 1997.
23. Egbuna, OI, Brown, EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:129–148, 2008.
24. Sato, K, Hasegawa, Y, Nakae, J, et al. Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3068–3073, 2002.
25. Theman, TA, Collins, MT, Dempster, DW, et al. PTH(1–34)replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. *J Bone Miner Res* 24:964–973, 2009.
26. Gensure RC, Gardella TJ, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 328(3):666–678, 2005.
27. Schipani E, Kruse K, Jüppner H. A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 268:98–100, 1995.
28. Blomstrand S, Claesson I, Save-Söderbergh J. A case of lethal congenital dwarfism with accelerated skeletal maturation. *Pediatr Radiol* 15:141–143, 1985.
29. Duchatelet S, Ostergaard E, Coes D, Lemainque A, Julier C. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet* 14:1–5, 2005.

Prof. Dr. Berrin ÇETİNDARSLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Hipoparatiroidizm, parathormon eksikliğine bağlı olarak, hipokalsemi, hiperfosfatemi ile karakterize heterojen bir durumdur. Cerrahi, otoimmün, ailevi ya da idiyopatik ve daha nadir görülen genetik nedenlerden oluşur. Semptom ve bulguları hipokalsemi ile ilişkilidir. Tedavinin amacı, akut semptomları azaltmak ve kronik hipokalsemi komplikasyonlarını önlemek için, serum kalsiyumunu yeterince yükseltmek, düşük-normal sınırdaki sürdürmektir. Bu oral kalsiyum ve vitamin D preparatları ile sağlanır. Sentetik paratiroid hormon ve kalsilitik ilaçlar alternatif tedavi seçenekleridir.

Psödohipoparatiroidiler hedef organın paratiroid hormona yanıt vermediği kalıtsal bir bozukluktur. Hipoparatiroidide olduğu gibi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi vardır, ancak paratiroid hormon düzeyleri yükselmiştir. Paratiroid hormon uygulamasına verilen yanıt belirgin olarak düşüktür. Tip IA ve Tip IB olmak üzere iki farklı klinik formu belirlenmiştir.

Tip IA, psödohipoparatiroidizmin biyokimyasal özelliklerine ilaveten Albright herediter osteodistrofisi (AHO) olarak bilinen somatik bir fenotipe de sahiptir. Psödohipoparatiroidinin olduğu bazı ailelerde, AHO fenotipine sahip bireylerin bazılarında kalsiyum metabolizmasında bozukluk görülmektedir. Bu durum psödopsödohipoparatiroidizm (psödo-PHP veya PPHP) olarak adlandırılır. Psödohipoparatiroidide tedavinin esasını oral kalsiyum ve vitamin D metabolitleri oluşturur. Tedavinin amacı, hiperkalsiüriden kaçınmak ve PTH seviyelerini normale baskılamaktır.

Anahtar kelimeler: Hipoparatiroidi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, paratiroid hormon, tetani, Chvostek bulgusu, Trousseau belirtisi, kalsiyum-duyarlı reseptör geni, ailesel hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi, Albright herediter osteodistrofisi, psödopsödohipoparatiroidi, uyarıcı G protein α alt ünitesi, kalsiyum, vitamin D metabolitleri, hiperkalsiüri

28.1. PRİMER HİPOPARATİROİDİZM

Primer hipoparatiroidizm, parathormon (PTH) sekresyon eksikliğinin sonucu olarak hipokalsemi ve hiperfosfatemi oluşturan bir grup heterojen durumdur.

28.1.1. Etiyoloji

En sıklıkla paratiroid bezlerin cerrahi olarak çıkarılması veya hasarına bağlı olarak oluşur. Otoimmün hastalık ve hipoparatiroidizmin genetik formları daha nadir nedenlerdir (Tablo 28.1).

28.1.2. Ameliyat Sonrası Hipoparatiroidizm

Edinsel hipoparatiroidizmin en sık nedeni boyun bölgesine uygulanan cerrahi girişimdir. Operasyon sırasında paratiroid bezlerin tümünün istenmeden çıkarılması veya hasarlanması sonucu ya da daha sıklıkla kan akımının kesilmesi nedeniyle oluşur. Özellikle total tiroidektomiler veya boyun disseksiyonları sonrasında gelişebilir. Total tiroidektomilerden sonra geçici hipoparatiroidizm %10 oranında görülebilir. Kalıcı hipoparatiroididen söz edebilmek için, operasyondan altı ay sonra hipoparatiroidizmin devam etmesi gerekir^{1,2}.

Paratiroid cerrahisinden sonra, özellikle paratiroid adenomu için yapılan operasyondan sonra, kalan paratiroid

Tablo 28.1. Primer hipoparatiroidizmin nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Kazanılmış hipoparatiroidizm<ul style="list-style-type: none">– Cerrahi hipoparatiroidizm– İdyopatik hipoparatiroidizm• Genetik temelli olan hipoparatiroidizm formları<ul style="list-style-type: none">– Otoimmün nedenler<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1– Paratiroid rezistans sendromları<ul style="list-style-type: none">• Psödohipoparatiroidizm• PTH reseptör defektleri• Hipomagnezemi ve diğer metabolik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">– Familial izole hipoparatiroidizm<ul style="list-style-type: none">• PTH gen mutasyonu (OD, OR)• CaSR'ün aktive mutasyonu (OD)• GCMB (Glial hücre missing-2 gen mutasyonu) (OR)– Konjenital sendromlar<ul style="list-style-type: none">• DiGeorge Sendromu• Barakat/HDR• Kenny-Caffey ve Sanjad-Sakati– Metabolik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Mitokondrial nöromiyopatiler• Uzun-zincir hidroksiasil-CoA dehidrogenaz eksikliği• Ağır metal depo hastalıkları
---	--

glandlarının baskılanmış olması ya da aç kemik sendromu nedeniyle, sıklıkla geçici hipoparatiroidi gelişebilir.

28.1.3. İdyopatik Hipoparatiroidizm

Bu terim geleneksel olarak, aşikar bir nedeni ve aile öyküsü olmayan izole glandüler hipofonksiyon olgularını tanımlamak için kullanılmıştır. Hipoparatiroidizm, dismorfik yüz, immün yetmezlik, lenfödem, nefropati, sinirsel sağırlık veya kardiyak malformasyon gibi konjenital anomaliler ile veya bu anomaliler eşlik etmeksizin konjenital hipoplazi/aplazi nedeniyle oluşabilir. Böylece, hipoparatiroidizimli hastalarda, sendromik olguları dışlamak için, kraniyofasyal görünüm ve endokrin, kardiyak ve renal sistemler dikkatli incelenmelidir. Benzer olarak, otoimmün hipoparatiroidizm izole endokrin bir durum olarak veya diğer glandüler yetersizlikler ile birlikte olabilir.

İdyopatik hipoparatiroidizimli ve hiperkalsiürlü fakat diğer anomalileri olmayan anlamlı sayıda hastada yeniden aktive olan kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) gen mutasyonları bulunabilir. Tedavi etkinliği nedeniyle bu hastaların moleküler taraması uygun olabilir³.

28.1.4. Familial İzole Hipoparatiroidizm

Familial izole hipoparatiroidizm otozomal dominant, otozomal resesiv veya X'e bağlı geçiş gösterebilir. Otozomal dominant hastalığın bazı örneklerinde, PTH geninde mutasyon bulunmuştur. Bir ailede, preproPTH prekürsörünün sinyal sekansında missens mutasyon saptanmıştır. Bu, hormon üretiminde azalma ve kronik hipokalsemiye neden olduğu düşünülen, preproPTH'nın proPTH'ya dönüşümünde defektle sonuçlanır. Otozomal resesiv hipoparatiroidizimli bir ailede, PTH geninin exon 2/intron 2 bileşkesinde donör bağlantı yeri mutasyonu saptanmıştır. Bir diğer ailede, sinyal sekansında yeni bir mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon yeni proteinin oluşumu sırasında sinyal peptidin uygun bölünmesini önleyebilir. X'e bağlı resesif hipoparatiroidizimli iki multijenerasyon ailede, mutant gen X kromozomunun distal ucuna lokalize olmuştur. Paratiroid bez gelişiminde

bu genin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalardan birinde otopside paratiroid agenezisi ve neonatal başlangıçlı hipokalsemi saptanmıştır^{4,5}.

CaSR geninde mutasyonlar, klinik olarak teşhis edilmiş otozomal dominant hipokalsemi, otozomal dominant hipoparatiroidizm ve hipokalsemik hiperkalsiürlü birçok ailede saptanmıştır. Paratiroid bezde, aktive CaSR, PTH sekresyonunu baskılar ve böbrekte, hipokalsemiye katkıda bulunabilen hiperkalsiüriye neden olur³.

28.1.5. Çok Sayıda Malformasyonlar ile Birlikte Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, DiGeorge sendromunun yaygın nedeni olarak saptanan 22q11 mikrodelsiyonu sonucu oluşabilir. İzole konjenital kalp hastalığı, velokardiyofasyal sendrom klinik görünümü oluşturur. Hipoparatiroidizme bağlı neonatal hipokalsemik nöbetler, timik hipoplaziye bağlı ciddi enfeksiyonlar bulunabilir. Yarık damak, faringeal yetersizlik ve hafif dismorfik yüz görünümü olabilir. Adolesan ve erişkinlerde psikotik hastalıklara güçlü yatkınlık vardır⁶.

Hipoparatiroidizm, GATA3 transkripsiyon faktörünün bir kopyasının kaybı sonucu oluşan Barakat veya HDR sendromu (hipoparatiroidizm, sinirsel sağırlık ve renal displazi)'nin bir komponenti olarak bulunur⁷.

Kenny-Caffey sendromu, Sanjad-Sakati sendromu hipoparatiroidizmin eşlik ettiği diğer konjenital hastalıklardır⁸.

28.1.6. Metabolik Hastalıklara Bağlı Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm mitokondrial gen defektlerinin neden olduğu nöromiyopatilerin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Kearns-Sayre Sendromu (oftalmopleji, retina dejenerasyonu, kardiyak ileti defektleri), Pearson kemik iliği pankreas sendromu (laktik asidoz, nötropeni, sideroblastik

Tablo 28.2. Hipoparatiroidi tanısı ve değerlendirme

<ul style="list-style-type: none">• Kişisel öykü<ul style="list-style-type: none">– Boyun bölgesine cerrahi öyküsü– Diğer endokrin hastalık öyküsü• Aile öyküsü<ul style="list-style-type: none">– Hipoparatiroidizm varlığı– Diğer endokrin hastalıkların varlığı• Fizik muayene<ul style="list-style-type: none">– Boyunda cerrahi skarı– Chvostek veya Trousseau bulgusu– Ektopik kalsifikasyonlar– Tırnak yatağında fungal enfeksiyon– Mukozal kandidiazis– Ciltte vitiligo	<ul style="list-style-type: none">• Biyokimyasal değerlendirme<ul style="list-style-type: none">– Kalsiyum, PTH– Fosfat– Magnezyum– 25 OH Vitamin D, 1,25(OH)₂ Vit D– BUN/kreatinin– 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, kalsiyum ekskresyonu• Target organ görüntülemesi<ul style="list-style-type: none">– Kafa grafisi– Renal USG veya BT– Kemik mineral dansitesi• Genetik çalışma (şüphe varsa)<ul style="list-style-type: none">Genç yaş, aile öyküsü, multiple endokrin yetmezlik
---	--

anemi, pankreas ekzokrin disfonksiyonu) ve mitokondrial ensefalopati bu durumun örnekleridir⁹.

Paratiroid bezlerinde aşırı demir (Talasemi, Diamond-Blackfan anemi, hemokromatozis) ve bakır (Wilson hastalığı) birikimi de hipoparatiroidizme neden olabilir.

28.1.7. Hipomagnezemi ve Diğer Metabolik Durumlar

Hipomagnezemi, insanlarda PTH salınımının supresyonuna ve periferik rezistansa yol açar. Altta yatan mekanizma bilinmiyor. Hipokalsemili olgularda PTH seviyesinde azalma varsa, özellikle yenidoğanlarda serum magnezyum ölçümü yapılmalıdır¹⁰.

In utero paratiroid rezistansının nadir durumu I-hücre hastalığı veya mukolipidozis II'li infantlarda görülebilir. İlerleyici ve tedavi edilemez bir durumdur, ikinci dekattan önce ölüme yol açar¹¹.

28.1.8. Otoimmün Hastalık

İzole hipoparatiroidizmi olan hastaların %30'undan, diğer endokrin yetersizliklerin eşlik ettiği hipoparatiroidizmi hastaların %40'ından fazlasında paratiroid dokusuna karşı antikolar saptanmıştır. Paratiroid CaSR'ün ekstrasellüler parçasına karşı antikoların Tip 1 otoimmün poliglandüler sendromlu hastaların veya otoimmün hipotiroidizm ile birlikte olan kazanılmış hipoparatiroidizmi hastaların yarısından fazlasında bulunduğu rapor edilmiştir¹².

Otoimmün poliglandüler sendrom Tip 1'de hipoparatiroidizmle birlikte mukokutanöz kandidiazis ve Addison hastalığı bulunur. İlaveten pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, alopesi, keratit, gonadal yetersizlik, tiroid hastalığı, pankreas yetersizliği ve diyabetes mellitus eşlik edebilir. Fenotip değişkendir. Hastalık infantlarda ekseri kandidiazis ile ortaya çıkar, ilk dekatta hipoparatiroidizm eklenir ve ardından üçüncü dekatta adrenokortikal yetersizlik takip eder. İlginç olarak, kadınlarda

hipoparatiroidizmin yaklaşık %100 penetransı vardır, fakat erkeklerde bu %60'dan azdır. Adrenal hipofonksiyon her iki cinsi eşit olarak etkiler. Sorumlu gen kromozom 21q22'dedir ve otoimmün regülatör olarak isimlendirilir^{12,13}.

28.2. SIKLIK

En iyi prevalans tahminleri Amerika Birleşik Devletlerinde 60,000 ila 150,000 olup, Amerikan toplumunda 200,000'den az kişide görüldüğü için, bu hastalık "orphan"(nadir) hastalıklar sınıflamasına alınmıştır. Danimarka'dan bildirilen prevalans tahminleri de bu hastalığın çok düşük prevalansını doğrulamıştır. Genelde, anterior boyun operasyonlarının %0,12–4,6'sında kalıcı hipoparatiroidizm oluşur^{14–16}.

28.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipoparatiroidizm tanısı, eş zamanlı ölçülen serum albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize kalsiyumun normalin altında olması ve PTH düzeylerinin düşük veya düşük-normal düzeylerde saptanması ile konur. Hastaların iyi bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilip, uygun biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri, gerekirse genetik testlerle irdelenmesi gerekir (Tablo 28.2)

Hipoparatiroidizmin semptom ve bulguları hipokalsemiye bağlı latent veya aşikar nöromusküler hipereksitabilite ile ilişkilidir. Hiperkalemi veya hipomagnezemi tabloyu ağırlaştırabilir, ancak semptomların şiddeti geniş bir varyasyon gösterir. Hastalar, ağız çevresinde uyuşukluk, distal ekstremitelerde parestezi veya karpopedal spazm ve tetaniye kadar ilerleyebilen kas kramplarından yakınabilirler. Laringospazm veya bronkospazm ve nöbet de oluşabilir. Yorgunluk, iritabilite ve kişilik değişikliği diğer spesifik olmayan semptomlardır. Nöromusküler iritabilitede artış Chvostek veya Trousseau işareti ile gösterilebilir¹⁷.

Şiddetli hipokalsemi elektrokardiyografide QT_c intervalinde uzamaya neden olur, tedavi ile düzelir. Daha ciddi



Şekil 28.1. Bazal ganglion kalsifikasyonu.

kardiyomiyopatik değişiklikler, özellikle erişkinlerde bazen görülür. Bu, göğüs ağrısı, enzimlerde (CPK) yükselme, sol ventrikül yetmezliği, T-dalga inversiyonu gibi belirti ve bulgulara neden olur¹⁸. Kronik hipokalsemili hastalarda kafa grafisi veya tomografide bazal ganglionlarda veya intrakraniyal kalsifikasyon saptanabilir (Şekil 28.1). Ekstrapiramidal nörolojik semptomlar, subkapsüler katarakt, band keratopati ve dişlerde anormallik de görülebilir (Şekil 28.2).

Hipoparatiroidizmde, serum kalsiyum konsantrasyonları azalmış ve serum fosfat seviyeleri artmıştır. Serum PTH düşük veya tespit edilemez düzeylerde. Serum $1,25(OH)_2D$ ekseriya düşüktür, fakat alkalen fosfataz aktivitesi normaldir.

Ellsworth-Howard testi, glandüler hipofonksiyondan paratiroid rezistansını ayırt etmek için kullanılmıştır. Psödohipoparatiroidizmli hastalarda, biyolojik olarak aktif PTH'nin parenteral verilmesi plazma ve idrar cAMP ve inorganik fosfatta yetersiz artışa neden olur¹⁹. Paratiroid gland rezervinin azalmış olduğu etilendiamintetraasetat (EDTA) infüzyon çalışması ile teşhis edilebilir, fakat bu test dikkatli takibin yapılabildiği ve uzman gözlemcilerin olduğu metabolik merkezlere sınırlıdır²⁰.

28.3.1. Hipoparatiroidizmin İskelet Sistemi ile İlgili Etkileri

Kalsiyumun fraksiyonel ekskresyonunda artışa rağmen, intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonunun her ikisi de baskılıdır. Kemik mineral dansitesi (KMD) tüm ölçüm bölgelerinde tipik olarak ortalamanın üstündedir. Periferik kantitatif ve yüksek rezolüsyonlu



Şekil 28.2. Dişlerde anormallik.

periferik kompüterize tomografi ile görüntülemeye kemiğin her iki kompartmanının (kortikal ve trabeküler) etkilendiği gösterilmiştir. Düşük kemik döngüsünün bu hastalık için karakteristik olduğu, kemik biyopsisinin dinamik histomorfometrik çalışmaları ile saptanmıştır. Hipoparatiroidizmde bu durumun hipermatür kemik oluşumuna neden olduğu ve hipoparatiroid kemiğin öparatiroid kemikten fraktürle daha fazla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, nadir bir hastalık olduğu için fraktür verisi yetersizdir. Danimarka'da kayıta dayalı bir seride, hipoparatiroid hastalar ile kontrol grubu arasında fraktür oranlarında fark olmadığı gösterilmiştir²¹.

28.3.2. Hipoparatiroidizmin Renal Etkileri

PTH yokluğuna bağlı olarak, PTH'nin tübüler fonksiyonlara etkisi olamayacağından, hiperkalsiüri ve hipofosfatüri beklenir, ancak hipoparatiroidizmde genel olarak bu görülmez. Çünkü, filtre edilen kalsiyum yükü normalden düşüktür, benzer olarak hiperfosfatemi de artmış fosfat ekskresyonuna neden olur. Renal kalsiyum filtrasyonu ve 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonu azalmıştır, nefrojen "cyclic adozin monofosfat" (cAMP) ekskresyonu düşüktür ve renal tübüler fosfat reabsorpsiyonu yükselmiştir. Tedavi edilmemiş hipoparatiroid kişilerde üriner kalsiyum ve fosfat ekskresyonu normal olabilir. Tedavi edilmiş bireylerin çoğunda, kan kalsiyum düzeylerini normal tutmak için alınan kalsiyum ve aktif D vitamini nedeniyle hiperkalsiüri saptanır, dolayısıyla renal kalsiyum depozisyonu ve renal fonksiyonlarda bozulma riski vardır¹.

28.3.3. Yaşam Kalitesi

Hipoparatiroidizmli hastaların yaşam kalitelerini bozan en sık şikayetlerinden biri "beyin bulanıklığı" olarak tanımlanan durumdur. Standardize ölçümler kullanarak dökümanite edilen yaşam kalitesi tayinlerinde, skorlar beklenen normalden düşük bulunmuştur. Çalışmalarda

düşük yaşam kalitesinin hastalığın etiyojisi, süresi ve biyokimyasal kontrolü ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir^{1,22}.

28.4. TEDAVİ

28.4.1. Akut Hipokalsemi

Tedavinin amacı, akut semptomları azaltmak ve kronik hipokalsemi komplikasyonlarını önlemek için, serum kalsiyumunu yeterince yükseltmektir. Bunun için, kalsiyum konsantrasyonunun genellikle düşük-normal sınırdaki tutulması gerekir. Akut veya ciddi semptomatik hipokalsemi en iyi intravenöz kalsiyum infüzyonu ile tedavi edilir. Başlangıç dozu 2–5 mmol elemental kalsiyum, glukonat tuzu olarak 10–20 dakikada verilebilir, takiben 2 mmol/saat elementel kalsiyum idame doz olarak semptomlara ve biyokimyasal cevaba göre ayarlanarak verilir. İnfüzyon dozunun damar dışına çıkmadığından emin olunmalıdır ve iyonize veya total kalsiyum seviyeleri gözlenmelidir. 5–14 yaş çocuklarda doz vücut ağırlığına göre ayarlanırken, yenidoğan ve infantlarda yaş-spesifik doz tablolarına ihtiyaç duyulur. Erişkinlerde, intravenöz vitamin D tedavisine ihtiyaç duyulmaz. Hiperfosfatemi, alkaloz ve hipomagnezemi uygun şekilde düzeltilmelidir, eğer hasta dijital benzeri ilaç alıyorsa, serum kalsiyumunda yükselme dijital toksisitesini kolaylaştırabilir, bunu önlemek için elektrokardiyografik takip yapılmalıdır²².

28.4.2. Kronik Hipokalsemi

Kalsiyum ve vitamin D:

Kronik tedavinin başlıca dayanağı oral kalsiyum ve vitamin D'dir. Elemental kalsiyum 1,5–3 gram/gün bölünmüş dozlarda verilmelidir. Vitamin D tercihan kalsitriol olarak 0,25–0,50 mikrogram/gün verilmelidir, fakat pahalı olması bir dezavantajdır. Kolekalsiferol, ergokalsiferol ve kalsidiolün farmakolojik dozları daha ucuz ve eşit etkinliktedir. Kolekalsiferol ve ergokalsiferol uzun etki süresinden dolayı toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle 25 000 IU/gün dozunda başlanıp, hasta asemptomatik olsa bile, 6–12 ayda bir serum ve idrar kalsiyum düzeyleri takip edilerek, doz 100 000 IU/gün'e kadar titre edilir. Hiperkalsiüri, tedavinin başlangıcında, henüz serum kalsiyum normalizasyonu sağlanmamışken bile oluşabilir, renal ultrasonografi ile nefrokalsinozis dışlanmalıdır. Serum kalsiyum düzeylerinin düşük-normal düzeyde (8,5–9,2 mg/dL) tutulması yeterlidir. Daha düşük seviyeler semptomlara neden olduğu gibi, fosfat düzeyleri de yüksekse katarakt oluşumuna eğilimi artırır. Yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişmemesi için serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri çarpanlarının 55'ten az olması istenir^{22,23}.

Tiazid diüretikler:

Renal tübül kalsiyum retansiyonunu artırır ve hiperkalsiüri saptandığında kullanılır. Tiazid kullanımı renal kayıp yoluyla hipokalemi ve hipomagnezemiye yol açabileceğinden, serum potasyum ve magnezyum düzeylerinin takibi önemlidir. Bartter Sendromunun eşlik edebildiği otozomal dominant hipoparatiroidizm Tip 1'in bazı formları ve adrenal yetmezliğin eşlik ettiği otoimmün poliendokrin sendrom Tip 1'li hastalarda tiazid diüretikler kullanılmamalıdır^{1,2}.

Fosfat bağlayıcılar:

Serum kalsiyumu normal düzeylere ulaştığında, yükselmiş fosfat düzeyleri genellikle azalır. Alüminyum hidroksit gibi fosfat bağlayıcı jeller hiperfosfatemiye azaltmada çoğu kez yardımcıdır, sadece serum fosfat düzeyleri normalin üzerinde (>6,5 mg/dL) olduğu durumda kullanılır. Fosfattan fakir diyet önerilmelidir^{1,2}.

28.4.3. Hipoparatiroidizmin Kronik Tedavisinde Gelişmeler

PTH peptidler:

Kalsiyum ve aktif vitamin D'nin geleneksel kullanımı ile hipoparatiroidizmlili hastalar kontrol edilebilmesine rağmen, hiperkalsiüri, renal taş, renal kalsinozis, renal fonksiyonlarda bozulma ve ektopik kalsifikasyon gibi istenmeyen komplikasyonlara sahip hastaların sıklıkla çok yüksek dozlara ihtiyacı olabilir. Bazı hastalar ise yüksek doz kalsiyum ve aktif D vitamini almalarına rağmen, serum kalsiyum düzeylerinde ciddi oynamalara semptomlar da eşlik edebilir. Her iki durum da hastaların yaşam kalitesini bozar. Hipoparatiroidizm için onaylanmış replasman tedavisi olarak PTH'nun kullanılması, özellikle bu tür hastalar için uygun bir tedavi seçeneği sağlayabilir. rhPTH (1-84), 2015 yılında bu amaçla kullanım için ABD'de FDA onayı almıştır. rhPTH (1-84)'ün hipoparatiroidide kullanımı için endikasyonlar Tablo 28.3'te özetlenmiştir. Teriparatide olarak bilinen PTH (1-34)'ün günlük subkutan enjeksiyonunun ve daha sonra yapılan bir diğer çalışmada pompa ile sürekli subkutan verilmesinin hipoparatiroid hastalarda etkin olduğu,

Tablo 28.3. Hipoparatiroidizm tedavisinde rhPTH(1-84) endikasyonları

- Serum kalsiyum düzeylerinin normal sınırlar içinde tutulamaması
 - Araya giren hastalık
 - Uyum
 - Absorbsiyon bozukluğu
 - Kalsiyum ve aktif vit D ihtiyacında intrinsek değişiklik
- Yüksek doz oral kalsiyum (>2.5 gr) ve aktif D vit (>1.5 mcg) ihtiyacı
- Hiperkalsiüri, renal taş, nefrokalsinozis
- Azalmış kreatinin klirensi veya eGFR (<60 ml/dak)
- Hiperfosfatemi ve/veya serum kalsiyum fosfor çarpanının>55 olması
- Malabsorbsiyon ile birlikte gastrointestinal sistem hastalığı
- Azalmış yaşam kalitesi



Şekil 28.3. Psödohipoparatiroidizmde (Albright Hereditör Osteodistrofisi) kısa metakarpaller ve tipik somatik yapı.

hastaların yaşam kalitelerinin düzeldiği ve pompa ile daha düşük doza ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir^{24,25}.

Kalsilitik ilaçlar:

Kalsilitik ilaçlar, intakt fakat hipofonksiyone paratiroid bezi olan hastalarda, CaSR'ü antagonize edip PTH sekresyonunu artırarak alternatif bir tedavi seçeneği olabilir²⁶.

28.5. TAKİP

Konvansiyonel tedavi ile takip edilen hastaların, serum kalsiyum, fosfat, magnezyum, BUN, kreatinin düzeyleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin tayini ve eGFR ile yılda bir kontrolü yapılmalıdır. Nefrolitiazis/nefrokalsinozis açısından asemptomatik hastalarda 5 yılda bir, klinik bulgu varsa daha sık aralarla renal görüntüleme yapılmalıdır. İntrakraniyal kalsifikasyonlu hastalarda, izlem konusu açık değildir, ancak kronik nöropatik değişikliklere bağlı nöbetler oluşabilir, bu durumda uygun antiepileptik ilaç tedaviye eklenmelidir. Bütün kronik hipokalsemili hastalarda periyodik olarak oküler muayene yapılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğunun standart takibi tavsiye edilmektedir^{1,2}.

Bazı çalışmalarda, hipoparatiroid hastalarda ciddi enfeksiyon, depresyon ve bipolar bozukluk, kardiyovasküler hastalık ve üst ekstremitte fraktür riskinin artmış olduğu gösterilmiştir²¹.

28.6. PARATİROİD REZİSTANS SENDROMLARI

28.6.1. Psödohipoparatiroidizm

Parathormona "end-organ" rezistansı ile karakterize klinik durumlar psödohipoparatiroidizm (PHP) olarak tanımlanmıştır. Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH düzeyleri saptanır fakat hormona *target* doku cevapsızlığı vardır. PTH verilmesine cAMP ekresyonunda artış yoktur²⁷.



Şekil 28.4. AHO'de kısa metakarpal ve metatarsal kemiklerin radyolojik görünümü.

Psödohipoparatiroidizmin (PHP) iki farklı klinik formu belirlenmiştir:

- PHP Tip IA
- PHP Tip IB

PHP Tip IA, psödohipoparatiroidizmin biyokimyasal özelliklerine ilaveten Albright hereditör osteodistrofisi (AHO) olarak bilinen somatik bir fenotipe de sahiptir.

28.6.2. Albright Hereditör Osteodistrofisi (PHP Tip IA)

Fuller Albright, PHP'de hipoparatiroid durumun nedeninin *target* doku cevabının yokluğu olduğunu ilk kez tanımlamıştır. Tipik olarak hastaların boyu kısadır, yuvarlak yüz, brakidaktili, obezite, ektopik yumuşak doku veya dermal ossifikasyonlar vardır. İntrakraniyal kalsifikasyonlar, katarakt, band keratopati, subkütan kalsifikasyonlar ve dental hipoplazi de yaygındır fakat uzun süren hipoparatiroid hipokalseminin sonuçları gibi görünür. Brakidaktili asimetrik olabilir veya olmayabilir, eller veya ayakların biri veya her ikisini içerebilir. Kısıklık ilk distal falanksı tutma eğilimlidir (Şekil 28.3 ve 4)²⁸.

Etkilenmiş hastalar genellikle erişkin olarak kısa olmasına rağmen, çocuklukta kemik yaşı ilerlemiş ve büyüme hızlanmış olabilir. Kemikte PTH yanıtı olmadığı hastalarda, hiperparatiroid kemik hastalığı bulguları (osteitis fibroza sistika) gözlemlenebilir. İnfantlar ve genç çocuklarda, raşitik değişiklikler seyrek değildir²⁹. Yuvarlak yüz, kısa boyun, basık burun kökü sıklıkla santral obeziteye eşlik eder. Hipertansiyona eğilimlidirler ve sensorinöral işitme kaybı, spinal anomalilere bağlı kord basısı, bazal gangliyon kalsifikasyonuna bağlı hareket bozukluğu olabilir. G-protein olfaktor reseptör fonksiyon kaybı ile anosmi olduğu düşünülmüş, bütün olgularda görülmez³⁰.

PHP Tip IA uyarıcı G proteininin alt birimi olan G α (GNAS1)'nin bir allelinde oluşan fonksiyon kaybından kaynaklanır ve G α alt ünitesi yapımında %50 azalma olduğu sanılmaktadır. Gs, PTH reseptörü dışında, başka reseptörlerle adenilsiklazın etkileşimini de sağladığından, primer hipotiroidizm ve primer hipogonadizmle sonuçlanan TSH ve FSH, LH'ya yanıtızsızlık beklenebilir. Diğer hormonlara yanıt genellikle normaldir³¹.

PHPTipIA otozomal dominant bir kalıtımla geçer. Mutant allel anneden alınır, hormon rezistansı ve fenotipik bozukluk oluşacak, babadan alınır, hormon direnci görülmezken somatik fenotip oluşacaktır. Böbrek korteksinde anneden alınan allelin ekspresyonu yapılırken, babadan gelen allel baskılanır. Ancak, AHO'nin karakteristik fenotipinin ortaya çıkışı baskılama mekanizmalarına bağlı değildir. Bu nedenle hem PHP Tip IA'da hem de psödopsödohipoparatiroidizm'de (psödo-PHP) görülmektedir³².

28.6.3. Psödopsödohipoparatiroidizm

PHP'nin olduğu bazı ailelerde, AHO fenotipine sahip bireylerin bazılarında kalsiyum metabolizmasında bozukluk görülmemektedir. Bu durum psödopsödohipoparatiroidizm (psödo-PHP veya PPHP) olarak adlandırılır. Bu hastalarda da G α geninde mutasyon vardır. Ancak, mutant gen babadan alınmışsa ve bu nedenle baskılanmışsa PPHP ortaya çıkacaktır³³.

28.6.4. PHP Tip IB

PTH'a bir direnç vardır, ancak AHO'deki somatik fenotip görülmez. GNAS1'in kodlama bölgesindeki mutasyonlarla ilişkili değildir. Olguların yaklaşık yarısında, GNAS1 lokusundan sentromere doğru 200 kb uzaklıktaki bir bölgede DNA dizisi delesyonu bulunmaktadır ve bu nedenle köken alır. Bu delesyon GNAS1 eksonunda bir metilasyon kaybına yol açar. Bu metile olmamış promotör tarafından gerçekleştirilen transkripsiyon, renal kortekste yeterli G α proteinini üretmez. Dolayısıyla, PHP Tip IB patogenezinde GNAS1 düzenleyici dizilerindeki anormal metilasyonun rol oynadığı düşünülmektedir³⁴.

28.7. SIKLIK

Amerika Birleşik Devletlerinde prevalansla ilişkili herhangi bir bilgi yoktur. 1998'de, Japonya'da 1997 yılı hastane vizitlerine dayandırılan periyod prevalansın 1 milyon kişide 3,4 olgu olduğu bildirilmiştir³⁵. Dünyadaki prevalansla ilgili herhangi bir bilgi ise yoktur.

Irksal veya etnik farklılık rapor edilmemiştir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki kat sıklıkta oluşur. İnfantlardan yaşlılığa kadar her yaşta hasta vardır.

28.8. AYIRICI TANI

Sekonder hiperparatiroidizm, otoimmün poliglandüler sendromlar ve vitamin D eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

28.9. TEDAVİ

Şiddetli semptomatik hipokalsemi bütünü hastalar başlangıçta intravenöz kalsiyum ile tedavi edilmelidir. Tedavinin esasını oral kalsiyum ve vitamin D metabolitleri oluşturur. Tedavinin amacı, hiperkalseüriden kaçınmak ve PTH seviyelerini normale baskılamak için, total ve iyonize kalsiyum seviyelerini referans sınırlar içinde sürdürmektir. Bu önemlidir, çünkü PHP'li hastalarda yüksek PTH seviyeleri kemik "remodeling"inde artış ve hiperparatiroid kemik hastalığına yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Brandi ML, Bilezikian JP, Khan A, Potts JP Jr. Guidelines for the management of hypoparathyroidism: Summary statement from the First International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 101:2273–2283, 2016.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 173: G1-G20, 2015.
- Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, Kottler ML, Brown EM, and Garabedian M. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin. Endocrinol. Metab* 86:5313–5323, 2001.
- Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, and Kronenberg HM. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest* 86:1084–1087, 1990.
- Sunthornthepvarakul T, Churesigaew S, and Ngongarmratana S. A novel mutation of the signal peptide of the preproparathyroid hormone gene associated with autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 84:3792–3796, 1999.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 112:101–107, 2003.
- Nesbit MA, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C, et al. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J. Biol. Chem* 279:22624–22634, 2004.
- Teebi AS. Hypoparathyroidism, retarded growth and development, and dysmorphism or Sanjad-Sakati syndrome: an Arab disease reminiscent of Kenny-Caffey syndrome. *J Med Genet* 37:145, 2000.
- Tengan CH, Kiyomoto BH, Rocha MS, Tavares VL, Gabbai AA, and Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J. Clin Endocrinol Metab* 83:125–129, 1998.
- Konrad M., Schlingmann KP, and Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 286: F599-F605, 2004.
- Unger S, Paul DA, Nino MC, McKay CP, Miller S, Sochetti E, Braverman N, Clarke JT, Cole DE, and Superti-Furga A. Mucopolidiosis II presenting as severe neonatal hyperparathyroidism. *Eur J Pediatr* 164:236–243, 2005.
- Eisenbarth GS, and Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *New Engl J Med* 350:2068–2079, 2004.
- Gylling M, Kaariainen E, Vaisanen R, Kerosuo L, Solin M-L, Halme L, Saari S, Halonen M, Kampe O, Perheentupa J, and Miettinen A. The hypoparathyroidism of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy: protective effect of male sex. *J Clin. Endocrinol Metab* 88:4602–4608, 2003.

14. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res* 28:2570–2576, 2013.
15. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res* 30:1738–1744, 2015.
16. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 101:2282–2299, 2016.
17. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 336:1298–1302, 2008.
18. Fisher NG, Armitage A, McGonigle RJ, Gilbert TJ. Hypocalcaemic cardiomyopathy; the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *Eur J Heart Failure* 3:373–376, 2001.
19. Tomlinson S, Hendy GN, and O’Riordan, JHA simplified assessment of response to parathyroid hormone in hypoparathyroid patients. *Lancet* 1:62–64, 1976.
20. Gidding SS, Minciotti AL, and Langman CB. Unmasking of hypoparathyroidism in familial partial DiGeorge syndrome by challenge with disodium edetate. *N. Engl. J. Med* 319:1589–1591, 1988.
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 29:2504–2510, 2014.
22. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, and Allolio B. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 146:215–222, 2002.
23. Okano K, Furukawa Y, Morii H, and Fujita T. Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 55:238–243, 1982.
24. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1–84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3694–3699, 2014.
25. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, and Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4214–4220, 2003.
26. Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL, Miller MA, Lambert LD, Conklin RL, Gowen M, Gleason JG, Bhatnagar PK, and Fox J. Calcilytic compounds: potent and selective Ca²⁺ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 299:323–331, 2001.
27. Levine MA. The molecular basis for parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*, (Ed. Econs MJ). Totawa NJ, Humana Press, 2000;179–209.
28. Albright F, Burnett CH, and Smith PH. Pseudohypoparathyroidism: An example of ‘Seabright-Bantam syndrome’. *Endocrinol* 30:922–932, 1942.
29. Murray TM, Rao LG, Wong MM, Waddell JP, McBroom R, Tam CS, Rosen F, and Levine MA. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res* 8:83–91, 1993.
30. Koch T, Lehnhardt E, Bottinger H, Pfeuffer T, Palm D, Fischer B, Radeke H, and Hesch RD. Sensorineural hearing loss owing to deficient G proteins in patients with pseudohypoparathyroidism: results of a multicentre study. *Eur J Clin Invest* 20:416–421, 1990.
31. Namnoum AB, Merriam GR, Moses AM, and Levine MA. Reproductive dysfunction in women with Albright’s hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:824–829, 1998.
32. Zheng H, Radeva G, McCann JA, Hendy GN, and Goodyer CG. Galphas transcripts are biallelically expressed in the human kidney cortex: implications for pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4627–4629, 2001.
33. Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, and Spiegel AM. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright’s hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 62:497–502, 1986.
34. Liu J, Litman D, Rosenberg M J, Yu S, Biesecker LG, and Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Invest* 106:1167–1174, 2000.
35. Duchatelet S, Ostergaard E, Cores D, Lemainque A., and Julier C. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet* 14:1–5, 2005.

Prof. Dr. Berrin ÇETİNDARSLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Ekstrasellüler kalsiyum iyonu, çok sayıda hormonun sekresyonunda intrasellüler sinyalizasyon, kas kontraksiyonu ve koagülasyon kaskadını içeren, çeşitli biyolojik olayın düzenli işleyişini sağlar. Bu nedenle serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarını çok dar sınırlar içinde sürdürmek önemlidir. Bu, esas olarak serum iyonize kalsiyum ile PTH ve vitamin D arasındaki yakın ilişki ile sağlanır. Serum kalsiyum konsantrasyonu normalde 8,5–10,5 mg/dl arasında olup, bu düzeyin altındaki serum kalsiyum konsantrasyonları hipokalsemi olarak adlandırılır; birçok nedeni vardır. Yetersiz parathormon sekresyonu, parathormon rezistansı, vitamin D eksikliği veya rezistansı, magnezyum metabolizmasında bozukluk, kalsiyumun ekstrasellüler depolanması gibi klinik durumlarda oluşabilir. Hipokalseminin nedenleri arasında ameliyat sonrası hipoparatiroidizm, otoimmün hipoparatiroidizm ve vitamin D eksikliği en yaygın görülenleridir. Kronik hipokalsemi nöromusküler irritabilite, kardiyovasküler değişiklikler, ekstrapiramidal nörolojik semptom ve bulgular, cilt lezyonları, düz kas tutulumuna bağlı semptom ve bulgular, psikoz, organik beyin sendromu, yaşlı popülasyonda oryantasyon bozukluğu gibi klinik belirti ve bulgulara neden olur. Tedavi altta yatan nedene ve hipokalseminin şiddetine bağlı olarak değişir. Çok şiddetli semptomatik hastalarda intravenöz kalsiyum ile hızlı bir şekilde kalsiyum düzeylerinin düzeltilmesi gerekir. Hafif semptomlu ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri >7,5 mg/dl olan hastalarda, tedaviye oral kalsiyum ile başlanır. Magnezyum eksikliği eşlik eden hastaların hipokalsemilerini etkin bir şekilde tedavi etmek için önce hipomagnezemi düzeltilmelidir. Hipokalsemi nedeni hipoparatiroidizm veya vitamin D eksikliği ise, kalsiyum tedavisine vitamin D metaboliti eklenmelidir. Rekombinant human-PTH alternatif tedavi seçeneği olabilir, ancak uzun dönem kullanımının emniyeti ile ilgili veriler yetersizdir ve pahalı bir tedavidir. Bu nedenle inatçı hiperkalsiüresi olan hastalarda düşünülebilir. Hiperkalsiüri saptandığında kalsiyum ve vitamin D dozları azaltılır, bazı hastalar tiazid diüretiklerine ihtiyaç duyabilir.

Anahtar kelimeler: Hipokalsemi, paratiroid hormon, vitamin D, hipoparatiroidi, hipomagnezemi, nöromusküler irritabilite, kalsiyum, kalsitriol, rekombinant human-PTH, hiperkalsiüri, kalsiyum-duyarlı reseptör

29.1. TANIMLAMA

Serum kalsiyum konsantrasyonu normalde 8,5–10,5 mg/dl arasında olup, bir çok intra- ve ekstrasellüler kalsiyum düzenleyici mekanizmanın optimal çalışması ile, çok dar bir aralıkta tutulur. Bu düzeyin altındaki serum kalsiyum konsantrasyonları **hipokalsemi** olarak adlandırılır.

Total serum kalsiyum konsantrasyonunun yaklaşık %45'i plazma proteinlerine, özellikle albümine, %15'i fosfat ve sitrat gibi anyonlara bağlı olarak bulunur. Yaklaşık %40'ı ise serbest veya iyonize kalsiyumdur. Metabolik olarak aktif olan sadece iyonize kalsiyum olup, normal serum konsantrasyonu 4,65–5,25 mg/dl arasındadır¹.

29.2. NEDENLERİ

Serum kalsiyum konsantrasyonunu etkileyen majör faktörler parathormon (PTH), vitamin D ve fosfattır. Tablo 29.1'de hipokalsemi nedenleri sınıflandırılmıştır. Hipoalbuminemi ve asid-baz dengesindeki bozukluklar da kalsiyum homeostazisinden sorumludur.

Hipoalbuminemi: Protein, özellikle albümin konsantrasyonu değiştiğinde, hormonal olarak regüle edilen iyonize kalsiyum düzeyleri stabil kalırken, total kalsiyum konsantrasyonları değişir. Serum protein konsantrasyonunu azaltan, volüm artışına neden olan malnütriyon ve nefrotik sendrom gibi kronik hastalıklarda serum total kalsiyumu, gerçek durumu

Tablo 29.1. Hipokalsemi nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Düşük PTH ile hipokalsemi<ul style="list-style-type: none">– Cerrahi– Otoimmün– Diğer nadir nedenler (hemokromatozis, Wilson hastalığı, metastatik kanser, HIV enf.)– Paratiroid bez gelişiminde defekt<ul style="list-style-type: none">• X'e bağlı veya otozomal dominant hipoparatiroidi• Konjenital sendromlar (DiGeorge sendromu,..)– PTH regülasyonunda değişme<ul style="list-style-type: none">• preproPTH'nun sinyal peptid sekansında mutasyonlar• CaSR'ün aktive mutasyonları– Fonksiyonel hipoparatiroidi<ul style="list-style-type: none">• Hipomagnezemi• Akut şiddetli hiperparatiroidizm	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek PTH ile hipokalsemi<ul style="list-style-type: none">– PTH rezistansı (psödohipoparatiroidizm)– Vitamin D eksikliği veya rezistansı– Kalsiyumun ekstrasvasküler birikimi<ul style="list-style-type: none">• Hiperfosfatemi• Osteoblastik metastazlar• Akut pankreatit– Sepsis veya ciddi hastalıklar– Cerrahi– İlaçlar<ul style="list-style-type: none">• Kalsiyum şelatörleri• Bisfosfonatlar• Cinacalcet• Kemoterapi• Fosfarnet• Florid zehirlenmesi– Psödohipopalsemi
---	---

yansıtmaz. Serum albümin düzeyinde 1 gram azalma, serum total kalsiyum düzeyini yaklaşık 0,8 mg düşürür. Bu nedenle hipokalsemi hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu, düzeltilmiş olarak değerlendirilmelidir¹.

Asid-baz dengesindeki bozukluklar: Serum albümin düzeyi normal olsa da, kan pH değişiklikleri albümin-kalsiyum kompleksinin sabit dengesini değiştirir. Asidozda bağlanma azalırken, alkalozda artar. Bu nedenle kritik hastalarda veya cerrahi sonrası hastalarda, albümine göre düzeltilmiş total kalsiyum düzeyleri gerçek durumu yansıtmaz. Dolayısıyla, kan pH'sında ciddi değişiklik olduğunda, hipokalsemiyi göstermek için direkt iyonize kalsiyum düzeyini ölçmek gerekir².

Hormonlar: Serum kalsiyumunu düzenleyen en önemli iki hormon PTH ve vitamin D'dir. Etkilerini gastrointestinal sistem (GİS), kemik ve böbrek üzerinden gösterirler. Kalsiyumun kendisi, kandaki düzeyine göre, PTH sekresyonunu inhibe etmek için paratiroid bezde, böbrek kalsiyum atılımını uyarmak için Henle kulpundaki kalsiyum-duyarlı reseptörler (CaSR)'i etkileyerek bu hormonları düzenler.

Serum iyonize kalsiyum düzeyinde çok küçük bir azalmaya yanıt olarak PTH salgılır ve PTH üç yol ile serum kalsiyum konsantrasyonunu normale getirir (Şekil 29.1):

- Distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu uyarak üriner kalsiyum atılımını azaltır.
- Vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25 (OH)₂Vit D'nin renal üretimini artırarak, intestinal kalsiyum emilimini artırır.
- Kemik rezorpsiyonunu artırır.

PTH yetersizliğinde hipokalsemi oluşacaktır. Ancak, vitamin D eksikliğinde olduğu gibi, paratiroid bez fonksiyonları normal olduğunda da hipokalsemi oluşabilir, bu durumda PTH düzeyi yüksektir (sekonder hiperparatiroidi) (Şekil 29.2).

Dolayısıyla, hipokalsemiyi düşük ve yüksek PTH koşullarında irdelemek yararlı olacaktır (Tablo 29.1)¹.

29.2.1. Düşük PTH İle Birlikte Hipokalsemi

Hipoparatiroidizmin en sık nedeni cerrahidir. Paratiroid bezin otoimmün harabiyeti ve gelişme bozukluğu hipoparatiroidizmin daha nadir nedenleridir. Ayrıca, PTH sentez ve salınımındaki değişiklikler de düşük PTH düzeylerine neden olur (Tablo 29.2).

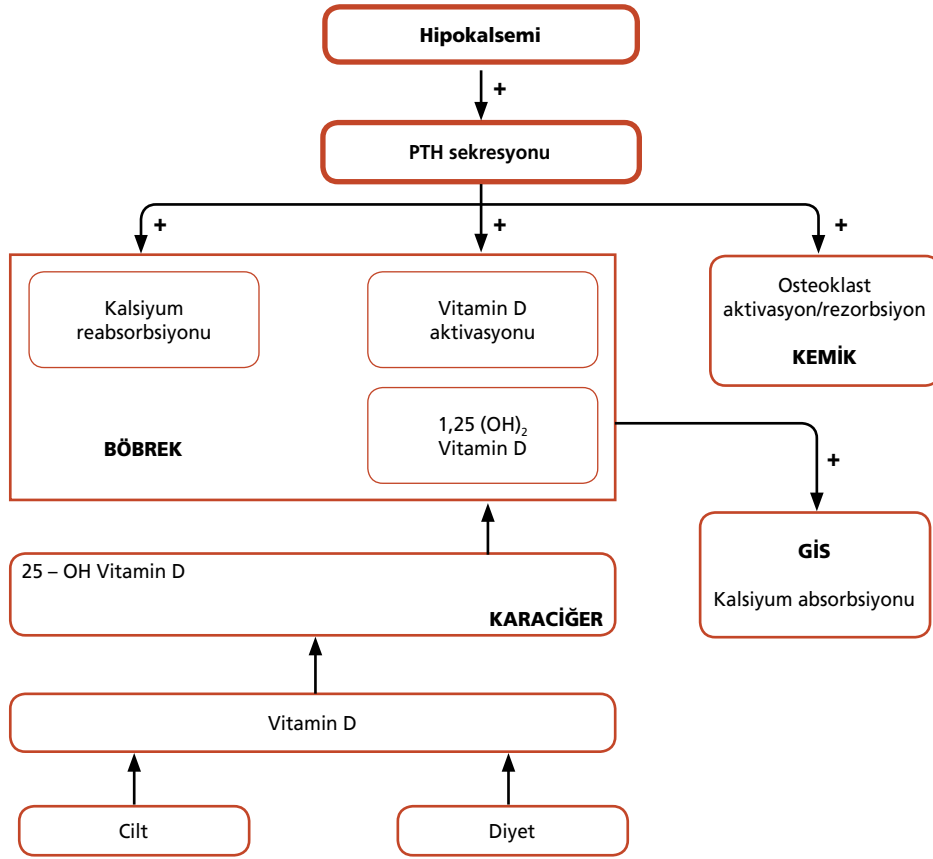
Cerrahi hipoparatiroidizm

Tiroid, paratiroid cerrahisi veya baş-boyun kanserleri nedeniyle uygulanan radikal boyun cerrahisi sonrasında geçici, kalıcı veya intermittant olabilir³.

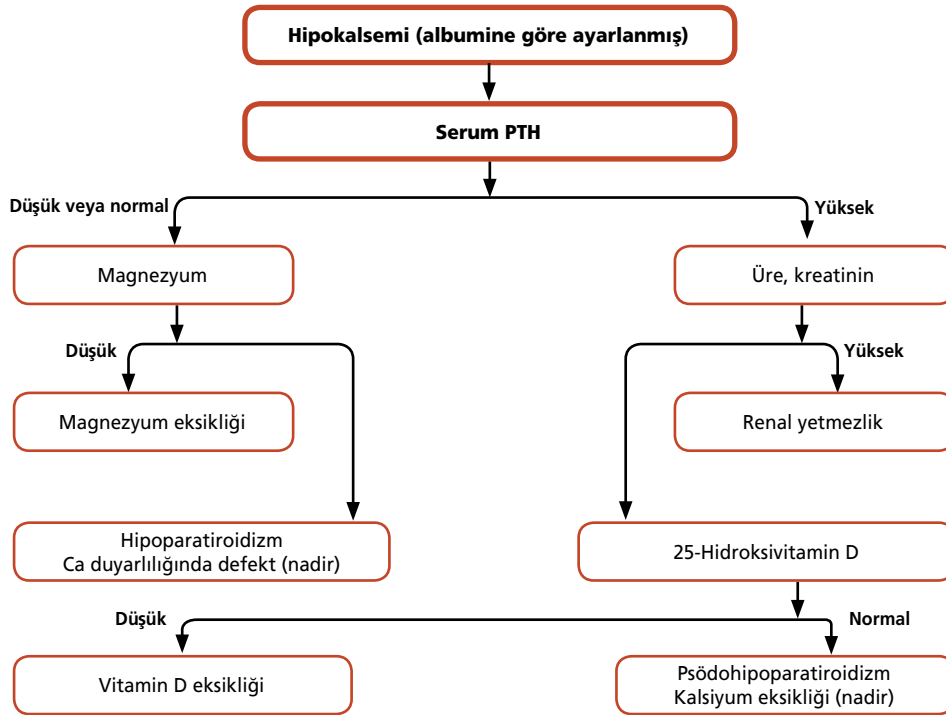
Geçici hipoparatiroidizm, tiroid kanser cerrahisi sonrası hastaların %20'sinden fazlasında oluşur. Kalıcı hipoparatiroidi, total tiroidektomi sonrası, özellikle guvatr çok büyük ve yaygın olduğunda, anatomik sınırlar bozulduğunda %0,8–3 hastada görülür⁴.

Geçici hipoparatiroidi, bir veya daha fazla paratiroid bezin cerrahi olarak çıkarılması sırasında kanama kontrolü için yapılan manipülasyonlara bağlı olabilir. Paratiroid rezervlerinin azalması ise intermittant hipoparatiroidiye neden olabilir. Primer hiperparatiroidizmde, hiperkalsemi nedeniyle baskılanmış olan adenom dışı paratiroid glandın, operasyon sonrası uyanması zaman alabilir ve hipokalsemi uzun sürebilir. Ameliyat sonrası dönemde, kemikte oluşan rekalsifikasyon, kemik "remodeling"inde hızlı artışa bağlı olarak gelişen "aç kemik sendromu" hipokalsemiye neden olabilir⁵.

Primer hiperparatiroidizm nedeniyle yapılan cerrahi, kalıcı hipokalsemi ile sonuçlanabilir⁶. Beş yüz hastalık bir seride, kalıcı hipokalsemi %2 olarak bildirilmiştir.



Şekil 29.1. Serum kalsiyumunun regülasyonu.



Şekil 29.2. Hipokalsemi nedeninin saptanmasında izlenen algoritm¹.

Tablo 29.2. Hipokalseminin laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	PTH	Düzeltilmiş serum Ca	P	Mg	25 (OH) D	1,25 (OH)2D	Kreatinin
Hipoparatiroidizm	D	D	Y	N	N	N, D	N
CaSR'ü aktive eden mutasyon	N, D	D	Y	N	N	N	N
Hipomagnezemi	N, D	D	N	D	N	N	N
PTH rezistansı (Psödohipoparatiroidizm)	Y	D	Y	N	N	N	N
Vitamin D eksikliği	Y	D,N	D, N	N	D	N, Y	N
Kronik böbrek hastalığı	Y	D	Y	Y, N	N, D	D	Y

N: Normal D: Düşük Y: Yüksek

Otoimmün hipoparatiroidizm

Paratiroid bezlerin immün aracılı harabiyeti sonucu gelişir ve edinsel hipoparatiroidinin, cerrahi dışında en sık nedenidir. Alternatif olarak, CaSR'e karşı oluşan antikörlerin PTH sekresyonunu azaltmasıyla gelişebilir. Antikörler destrüktif değildir ve izole edinsel ve poliglandüler otoimmün sendrom ile birlikte olan hipoparatiroidili hastalarda saptanmıştır^{7,8}.

Paratiroid bezlerin harabiyetine bağlı hipoparatiroidizmin diğer nedenleri çok nadirdir. Radyasyon, paratiroid bezlerin depo veya infiltratif hastalıkları (hemokromatozis, Wilson hastalığı, granüloma veya metastatik kanser), HIV enfeksiyonu semptomatik hipoparatiroidiye neden olabilir^{9,10}.

Paratiroid bezin gelişme bozukluğu

X'e bağlı veya otozomal resesif geçişli genetik defektler, paratiroid bezlerin anormal gelişimine neden olarak hipoparatiroidizme yol açar. Transkripsiyon faktör "glial-cell missing" B (GCMB)'deki mutasyonlar da neden olur. İlave olarak, hipoparatiroidizm DiGeorge Sendromu gibi kompleks konjenital sendromlar ile birlikte olabilir¹¹.

Parathormon regülasyonunda bozulma

Otozomal dominant veya otozomal resesif hipoparatiroidizm, preproPTH'nin sinyal peptid dizisindeki mutasyonlara bağlı olabilir ve preproPTH'nin PTH'ye normal dönüşümünü bozar^{12,13}.

Kalsiyum-duyarlı reseptörün ayar noktasını azaltan aktive edici mutasyonların varlığında, PTH salınımı gerektiren serum kalsiyum konsantrasyonu olsa bile, PTH salınımı olmaz. Bu mutasyonlar ailesel, otozomal dominant veya sporadik olabilir. Diğer hipokalsemi nedenlerinden farklı olarak, idrar kalsiyum atılımı normal veya yüksektir (muhtemelen böbrekte CaSR'nin aktivasyonunda artışa bağlı)¹⁴.

Ayrıca, hipomagnezemi ve akut şiddetli hipermağnezemi fonksiyonel hipoparatiroidizme neden olabilir¹⁵.

29.2.2. Yüksek PTH ile Birlikte Hipokalsemi

Düşük serum kalsiyum konsantrasyonlarına yanıt olarak PTH düzeyleri artmıştır. Bu, kemik ve böbrekten kalsiyumu mobilize etmek ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini arttırmak suretiyle serum kalsiyum düzeylerinin normale gelmesini sağlar. Ancak, yetersiz kalırsa kronik hipokalsemi oluşur (Tablo 29.2).

PTH rezistansı

Psödohipoparatiroidizm, PTH'ye hedef organ (böbrek ve kemik) yanıtızsızlığı olarak tanımlanan heterojen hastalıkların bir grubunu oluşturur. Çocukluk yaş grubunda ortaya çıkar. Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH düzeyleri ile karakterize bir hastalıktır¹⁶.

Vitamin D eksikliği veya rezistansı

Hipokalsemi nedeni olarak vitamin D'nin yapımı veya etkisinin azalması, PTH etkisi ile ilgili hastalıklardan daha yaygındır. Vitamin D eksikliğinin nedenleri ultraviyole ışınlarından yeterince yararlanmamanın eşlik ettiği kötü alım veya malabsorpsiyon, karaciğerde vitamin D'nin 25-hidroksilasyonunda azalma (kalsidiol), inaktif metabolitlere dönüşüm metabolizmasında artış, böbrekte kalsidiolün kalsitriole 1-hidroksilasyonunda azalma ve kalsitriol etkisinde azalma olarak sıralanabilir^{17,18}.

Ekstravasküler birikim

İyonize kalsiyum düzeyi, vasküler alanda bağlanma ile veya dokularda depolanma ile ekstrasellüler sıvıda azalabilir.

Hiperfosfatemi: Bozulmuş renal atılım veya akut renal yetersizlikli hastalarda, artmış fosfat alımı (aşırı oral verilmesi veya fosfat lavmanı) veya aşırı doku yıkımı (rabdomyolizis, tümör lizisi) akut hipokalsemiye neden olabilir.

Hiperfosfatemide, kalsiyum çoğunlukla kemikte depolanır, fakat iskelet dışı dokuda da birikebilir. Kronik hiperfosfatemi hemen daima kronik böbrek hastalığında azalmış fosfat

klirensine bağlıdır. Böbrek yetersizliğinde kalsitriol sentezinin bozulması intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına yol açar, daha sonra hipokalsemiyi şiddetlendirir.

Osteoblastik metastazlar: Bazen yaygın osteoblastik metastazlı, özellikle meme veya prostat kanserli, hastalarda hipokalsemi gelişir. Olası neden, tümör çevresinde yeni oluşan kemikte kalsiyum depozisyonudur. Bir çalışmada, ilerlemiş prostat kanserli 131 erkeğin %34'ünün serum PTH konsantrasyonları yüksek ve bunların %56'sında serum iyonize kalsiyum düzeyleri düşük saptanmıştır. Böyle kemik metastazlı hastalarda, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm ortak özelliktir^{19,20}.

Akut pankreatit: Hipokalsemi akut pankreatitli hastalarda da sık görülür. Abdominal kavitede kalsiyum çöktürülmesi oluşur. Gerçek mekanizma açık değildir. PTH konsantrasyonu değişken olsa da, hipokalsemiye yanıt olarak genellikle yükselir²¹.

Sepsis veya şiddetli hastalıklar

Hipokalsemi insidansı, kritik hastalığı olanlar veya ameliyat sonrası hastalarda %80–90'a yaklaşır. Sepsis ve ciddi yanıklarda da klinik olarak önemli hipokalsemi oluşabilir. Bozulmuş PTH sekresyonuna, kalsitriol üretiminde azalma ve PTH etkisine end-organ rezistansının eşlik ettiği görülür. Altta yatan muhtemel mekanizmalar, hipomagnezemi, inflamatuvar sitokinlerin paratiroid bezlere, böbrekler ve kemiğe etkilerini içerir^{22,23}.

Hipokalsemi toksik şok sendromunda yaygındır. Yukarıdaki mekanizmalara ilaveten, bazı hastalarda serum kalsitonin konsantrasyonlarının yüksek olduğu bulunmuştur²⁴.

Cerrahi

Cerrahi sırasında veya cerrahiden hemen sonra, sıklıkla fazla miktarda kan transfüzyonu yapılan hastalarda hipokalsemi oluşabilir. Kanın içine antikoagülan olarak ilave edilen sitratın kalsiyum ile şelat oluşturmaya bağlıdır. Bu olgularda, iyonize kalsiyum, sitrat bağlanmasının bir sonucu olarak azalırken, total kalsiyum normaldir²⁵.

Transfüzyon almayan hastalarda da, majör cerrahi sırasında ve sonrasında hipokalsemi oluşabilir. Serum kalsiyumundaki azalmanın çoğu volüm ekspansiyonu ve hipoalbuminemiye bağlıdır ve iyonize kalsiyum konsantrasyonu etkilenmez. Ancak bazı hastalarda iyonize hipokalsemi olabilir²⁶.

29.2.3. Magnezyum Metabolizması Bozuklukları

Magnezyum düzeylerinin azalması, PTH direnci oluşturarak hipokalsemiye neden olur. Serum magnezyumu 0,8 mEq/L (1 mg/dL veya 0,4 mmol/L) altına düştüğünde PTH sekresyonu

azalır. Bu durumda hipokalsemi, kalsiyum ile değil, magnezyum verilerek düzeltilir¹⁵.

Hipomagnezeminin en sık nedenleri, malabsorpsiyon, kronik alkol kullanımı ve cisplatin tedavisidir. Diğer nedenler uzamış parenteral sıvı tedavisi, diüretik ve aminoglikozid tedavisidir.

Şiddetli hipermagnezemi nadir bir bozukluktur. PTH sekresyonunu baskılayarak hipokalsemiye neden olabilir. Serum magnezyum konsantrasyonu 5 mEq/L'nin (6 mg/dL veya 2,5 mmol/L) üzerinde olduğunda hipokalsemi oluşur. Genellikle eklampsi durumunda kadınlara magnezyum verildiğinde görülür. Ancak, magnezyumun yarı ömrü kısa olduğu için ve hipermagnezeminin antagonistik nöromusküler etkileri olduğu için, semptomatik hipokalsemi nadirdir. Anevrizmal subaraknoid hemorajili hastalarda, magnezyum tedavisi sırasında asemptomatik hipokalsemi rapor edilmiştir^{27,28}.

29.2.4 İlaçlar

Birçok ilaç hipokalsemiye yol açabilir. Bisfosfanatlar, kalsitonin ve denosumab gibi kemik rezorpsiyon inhibitörleri bu ajanların başında gelir. Pamidronat ve zoledronik asit gibi intravenöz (iv) bisfosfanatlar ile hipokalsemi sık değildir, ancak oluşursa, özellikle vitamin D eksikliği olan hastalarda uzayabilir. Denosumaba bağlı hipokalsemi riski ise, özellikle altta yatan kronik böbrek hastalığı varsa artar²⁹.

Kalsiyum şelatörleri, cinacalcet, bazı kemoterapötik ilaçlar, foscarnet, flor zehirlenmesi hipokalsemiye neden olabilir²⁹.

29.2.5. Psödohipokalsemi

Manyetik rezonans görüntüleme kullanılan gadolinium içeren iki ticari form olan gadodiamide ve gadoversetamide, laboratuvarlarda kalsiyum için kullanılan kolorimetrik tayinde karışabilir. Bu etki diğer gadolinium preparatları ile gözlenmez. Kan örneği, görüntüleme hemen sonra alınırsa, kalsiyum konsantrasyonu 6 mg/dL'ye kadar düşebilir. Hipokalsemi semptom ve bulguları olmaksızın, gadolinium böbrekten atıldığı için, bu etki hızla geri döner. Hipokalseminin bu tipinin tedavi edilmesi gerekmez^{30,31}.

29.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipokalsemi asemptomatik bir laboratuvar bulgusu olarak veya ciddi, hayatı tehdit eden bir durum olarak bulunabilir. Akut hipokalseminin hızlı bir şekilde tedavisi gerekirken, aksine kronik hipokalsemi iyi tolere edilebilir, fakat uzun dönem komplikasyonların önlenmesi için tedavi edilmesi gerekir.



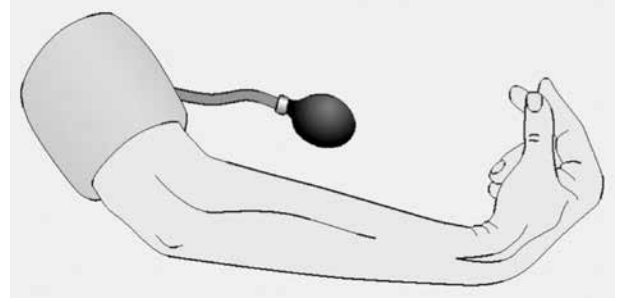
Şekil 29.3. Chvostek bulgusu¹.

Akut hipokalseminin belirtisi nöromusküler irritabilitedir. Hastalar el ve ayak parmak uçlarında, peroral bölgede hissizlik ve uyuşmadan yakınır. Yorgunluk ve anksiyete ile birlikte ekstremitelerde parestezi oluşabilir. Kas krampları çok ağrılıdır ve karpal spazm veya tetaniye kadar ilerler. Hipokalsemili nadir olguda bronşial veya laringeal spazm oluşabilir. Kas semptomları, kasla ilişkili izoenzimlerin yükselmesi ile birlikte polimiyozit şeklinde ciddi olabilir. Bu semptomlar kalsiyum replasmanı ile düzeltilebilir.

Klinik olarak, nöromusküler irritabilite, Chvostek veya Trousseau işareti ile gösterilebilir. Chvostek işareti kulağın hemen önüne yanağa hafif vurmaya cevap olarak fasyal kasın uzamış refleksi kontraksiyonudur (Şekil 29.3). Normal bireylerin %20'sinde hafif pozitif reaksiyon görülebilir. Trousseau işareti, kan basıncı manşonunun üst kola sarılıp sistolik kan basıncının 20 mmHg üzerinde şişirilip üç dakika tutulmasıyla karpopedal spazmin oluşmasıdır (Şekil 29.4)³².

Kardiyovasküler değişiklikler hipokalseminin semptom veya bulgusu olarak bulunabilir. Elektrokardiyogramda (EKG) ST-segmentinin uzamasına bağlı T-intervali uzar ve hastaların yaklaşık %50'sinde anormaldir. İnfarktüs olmaksızın EKG'de akut anteroseptal incüri paterni saptanabilir. Nadiren konjestif kalp yetmezliği oluşabilir. Hipokalsemiye bağlı reversibl kardiyomyopati rapor edilmiştir. Hafif, asemptomatik hipokalsemili hastalarda, kardiyak *output*, kan akımı pik velositesi, egzersiz toleransı ve çıkan aortada rezistans kalsiyum replasmanı ile düzelmiştir³³.

Kronik hipokalseminin farklı klinik bulguları olabilir. İdyopatik hipoparatiroidizm veya psödohipoparatiroidizmi hastalarda bazal gangliyonlarda kalsifikasyon ve ekstrapiramidal nörolojik semptomlar gelişebilir. Grand mal, petit mal veya fokal nöbetler tanımlanmıştır. İntrakraniyal



Şekil 29.4. Trousseau işareti¹.

basınç artışı ve papil ödem bulunabilir. Subklinik epilepsisi olan hastalarda, hipokalsemi nöbet için eksitasyon eşliğini düşürebilir³⁴.

Kronik hipokalsemili hastalarda sıklıkla kuru cilt, kaba ve kalın saçlar, kırılğan tırnaklar gibi epidermal değişiklikler bulunur. Hipokalsemi beş yaşından önce oluşursa, dental bozukluklar oluşabilir. Otoimmün hipoparatiroidizm ve ameliyat sonrası hipoparatiroidizmde alopesi bildirilmiştir. Atopik egzama, eksfoliatif dermatit, impetigo herpetiformis ve psöriazis rapor edilen diğer cilt lezyonlarıdır. Bu cilt lezyonları, normokalseminin sağlanması ile düzelir.

Hipokalsemide, düz kas tutulumu otonom gangliyon irritabilitesine bağlı olabilir. Bu, disfaji, abdominal ağrı, bilier kolik, wheezing ve dispne ile sonuçlanabilir. Hipokalsemide subkapsüler katarakt oluşur. Hipoparatiroidizmi olguların %50'sinde paravertebral bağ ossifikasyonu olduğu bildirilmiştir. Kronik hipoparatiroidizmi bazı olgularda psikoz, psikonevroz, organik beyin sendromu ve subnormal zeka bildirilmiştir. Yaşlı popülasyonda oryantasyon bozukluğu veya konfüzyon hipokalseminin yansıması olabilir (Tablo 29.3)³².

29.4. TEDAVİ

29.4.1. Akut hipokalsemi

Akut hipokalsemili hastanın tetani, nöbet veya laringeal spazm semptomları, intravenöz kalsiyum verilmesi ile agresif tedavi gerektirir.

İv kalsiyum olarak, kalsiyum klorid lokal irritasyona neden olduğu için kullanılmaz, kalsiyum glukonat tercih edilir. 10 ml ampulleri 90 mg elementel kalsiyum içerir. 50–100 ml %5 dekstroz içinde 1–2 ampul 10 dakikada infüze edilir. Bu, hastanın semptomları düzelineye kadar tekrarlanabilir. Amaç, 4–6 saatte 15 mg/kg elementel kalsiyum verilmesi ile serum kalsiyumunu 2–3 mg/dl yükseltmek olmalıdır. Kalsiyum düşük-normal sınırdaki sürdürülmelidir. Eş zamanlı oral kalsiyum 1–2 gram elementel kalsiyum

Tablo 29.3. Hipokalseminin klinik belirti ve bulguları

<ul style="list-style-type: none">• Nöromusküler iritabilite<ul style="list-style-type: none">- Yorgunluk- Anksiyete- Kas krampları- Polimiyozit- Parestezi- Chvostek işareti- Trousseau bulgusu- Tetani- Nöbetler- Laringeal spazm ve bronkospazm• Mental durum değişikliği<ul style="list-style-type: none">- Konfüzyon- Oryantasyon bozukluğu- Psikoz ve psikonevroz• Oftalmolojik bulgular<ul style="list-style-type: none">- Subkapsüler katarakt- Papilödem	<ul style="list-style-type: none">• Nörolojik belirti ve bulgular<ul style="list-style-type: none">- Bazal ganglion kalsifikasyonuna bağlı ekstrapiramidal bulgular- Serebral korteks veya serebellum kalsifikasyonları- Kişilik değişiklikleri- Entelektüel kapasitede bozulma- İntrakranial basınç artışı- Parkinsonizm• Ektodermal değişiklikler<ul style="list-style-type: none">- Kuru cilt, kaba saç- Tırnaklarda kırılma- Psöriazis, atopik ekzema, dermatit• Düz kas tutulumu<ul style="list-style-type: none">- Disfaji- Abdominal ağrı, bilier kolik- Dispne, wheezing• Kardiyak bulgular<ul style="list-style-type: none">- EKG'de uzamış QT- Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopati
--	---

olarak ve mümkünse, 1,25 dihidroksivitamin D ile birlikte başlanmalıdır (Şekil 29.5).

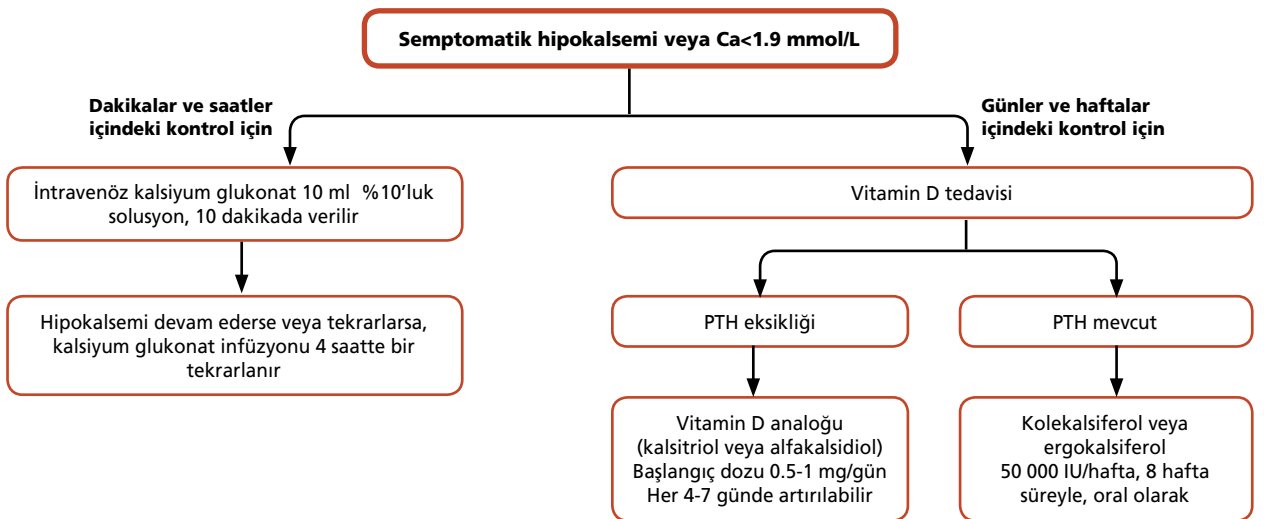
Kalsiyumun iv verilmesi problemsiz değildir. Dijital alan hastaların iv kalsiyuma hassasiyetleri artmıştır. Hızlı verilmesi aritmiye neden olabilir, bu nedenle dikkatli takip edilmelidir. >200 mg/100 mL elementel kalsiyum solüsyonu ile lokal ven irritasyonu oluşabilir. Yumuşak dokuda kalsiyum fosfat kristallerinin presipitasyonu ile kalsifikasyon oluşabilir. Kalsiyum fosfat depozisyonu, tümör lizis sendromunda olduğu gibi, yüksek serum fosfat seviyelerinin varlığında, herhangi bir organda (akciğer, böbrek, ...) oluşabilir.

Hipokalsemik olan bir hastada serum magnezyumunu ölçmek esastır. Serum kalsiyumu normale dönmeden

önce PTH rezistansını yenmek için hipomagnezeminin düzeltilmesi gereklidir³⁵.

29.4.2. Kronik Hipokalsemi

Asemptomatik veya hafif semptomatik hipokalsemili hastalar oral kalsiyum ve vitamin D ile tedavi edilebilir. Oral kalsiyum karbonat en yaygın kullanılan tipidir. 1–3 gram elementel kalsiyum 3–4'e bölünmüş dozlarda, optimal absorpsiyonu sağlamak için öğünler ile alınır. Kalsiyum karbonat %40 elementel kalsiyum içerir ve rölatif olarak ucuzdur. Kalsiyumun diğer tipleri daha düşük miktarlarda elementel kalsiyum (kalsiyum laktat %13, kalsiyum sitrat %21, kalsiyum glukonat %9) içerir. Kalsiyum karbonatın likit formları veya 10 mL'de 230 mg kalsiyum içeren kalsiyum



Şekil 29.5. Akut hipokalsemi tedavi algoritması¹.

glubionat gibi likit kalsiyum preparatları vardır. Aklorhidrili hastalarda, %10 kalsiyum klorid solüsyonunun 8 saatte bir 1–30 ml ilave edilmesi kalsiyum düzeylerini etkin bir şekilde yükseltebilir. Kalsiyum fosfat tuzlarından kaçınılmalıdır.

Tedavide hedef, serum kalsiyumunu düşük-normal sınırdaki sürdürmektir. Serum kalsiyumu 3–6 ayda bir test edilmelidir. Potansiyel yan etki nefrokalsinozis ve/veya nefrolitiazis ile birlikte hiperkalsüridir. En az yılda bir kez 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi tayin edilmeli ve <4 mg/kg/24 sa. olmalıdır. Hastalar, katarakt için oftalmolojist tarafından değerlendirilmelidir¹.

Hipoparatiroidizmli hastalar için vitamin D veya vitamin D analoglarına ihtiyaç vardır. Vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol hızlı etkili fizyolojik tedavidir ve sıklıkla başlangıç tedavi için kullanılır. Hızlı doz ayarı gerekli olduğunda, (çocuklarda, büyüme devam ettiği için) bu en uygun tedavi şeklidir. İhtiyaç duyulan kalsitriol dozları 0,25 mg günde iki kez ile 0,50 mg günde dört kez şeklinde olabilir. Günlük çoklu doz ve pahalı olmasından dolayı, sıklıkla diğer uzun etkili ve daha az pahalı vitamin D preparatları kullanılır. Ergokalsiferol en az pahalı ve uzun etki süresine sahip bir seçenektir, uygun doz 50.000–100.000 IU/gün'dür. Akut tedavi ihtiyacı duyulursa, ilk üç hafta süreyle kalsitriol verilir, sonra doz giderek azaltılıp kesilir ve ergokalsiferol dozu verilir³⁶.

Tiazid diüretikler hipoparatiroidizmli hastalarda renal kalsiyum absorpsiyonunu arttırabilir ve idrar kalsiyumunu <4 mg/kg/gün'e titre etmek için kullanılabilir. Furusemid ve diğer loop diüretikleri serum kalsiyum seviyelerini baskılayabilir, bu nedenle kullanımından kaçınılmalıdır. Glukokortikoidler vitamin D ve analoglarının etkisini antagonize edebildiğinden, hipokalsemiye neden olabilirler^{36,37}.

Egzोजen estrogen verilmesi veya kesilmesi de kalsiyum ve vitamin D replasman tedavisini etkileyebilir. Estrogen kalsiyum absorpsiyonunu barsak seviyesinde ve indirekt olarak renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini uyararak arttırır. Estrogen tedavisindeki değişikliklerden sonra, kalsiyum homeostazisinde değişikliğe bağlı olarak, doz ayarına ihtiyaç duyulabilir³⁶.

Hipoparatiroidizmde, ideal replasman hormonun kendini replase etmektir. Az sayıda klinik çalışmada replasman için parathormon kullanılmıştır. Bir seride, PTH (1-34)'ün günde bir kez verilmesi serum ve idrar kalsiyumunu normale getirmiş, fakat etki sadece 12 saatte sonlanmıştı. Günde iki kez verilmesi ile CaSR mutasyonu olan hastalarda serum kalsiyum seviyeleri korunmuştur³⁸. rhPTH (1-84), 2015 yılında hipoparatiroidide kullanım için ABD'de FDA onayı almıştır, endikasyonlar "Hipoparatiroidi" bölümünde Tablo 29.3'te özetlenmiştir³⁹.

KAYNAKLAR

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 336:1298–1302, 2008.
2. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr* 28:133–141, 2004.
3. Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism. *Endocrinology*. Third Edition. (Eds. DeGroot, LJ). Philadelphia, Saunders 1995;1123–1135.
4. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22:718–724, 1998.
5. Westerdaal J, Lindblom P, Valdemaşsson S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 135:142–147, 2000.
6. Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: Experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. *Br J Surg* 69:244–247, 1982.
7. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1:119–128, 1996.
8. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 60:355–362, 1981.
9. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:291–293, 2002.
10. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, et al. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med* 245:69–73, 1999.
11. Conley ME, Beckwith JP, Mancner JFK, et al. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 94:883–890, 1979.
12. Winter WE, Silverstein JH, Maclaren NK, et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism with variable, age-dependent severity. *J Pediatr* 103:387–390, 1983.
13. Sunthornthepvarakul T, Churesigaew S, Ngowngarmratana W. A novel mutation of the signal peptide of the preproparathyroid hormone gene associated with autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3792–3796, 1999.
14. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: Management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5313–5323, 2001.
15. Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. Hypomagnesemic hypokalemia and hypocalcemia: Clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 23:105–112, 1997.
16. Levine MA. The molecular basis for parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*. (Ed. Econs MJ). Totawa NJ, Humana Press, 2000;179–209.
17. Outila TA, Karkkainen MU, Seppanen RH, et al. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc* 100:434–441, 2000.
18. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 23:173–177, 2000.
19. Smallridge RC, Wray HL, Schaaf M. Hypocalcemia with osteoblastic metastases in a patient with prostatic carcinoma: A cause of secondary hyperparathyroidism. *Am J Med* 71:184–188, 1981.
20. Murray RM, Grill V, Crinis N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4133–4138, 2001.
21. McKay C, Beasall GH, Imrie CW, Baxter JN. Circulating intact parathyroid hormone levels in acute pancreatitis. *Br J Surg* 81:357–360, 1994.
22. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: A pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 37:689–698, 2001.
23. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis: Studies of the PTH-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 107:36–41, 1987.
24. Sperber SJ, Blevins DD, Francis JB. Hypercalcitonemia, hypocalcemia, and toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis* 12:736–739, 1990.

25. Lepage R, Legare G, Racicot C, et al. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2654–2658, 1999.
26. Cairns CB, Niemann JT, Pelikan PC, Sharma J. Ionized hypocalcemia during prolonged cardiac arrest and closed-chest CPR in a canine model. *Ann Emerg Med* 20:1178–1182, 1991.
27. Choltz IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310:1221–1225, 1984.
28. van den Bergh WM, van de Water JM, Hoff RG, et al. Calcium homeostasis during magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 8:413–417, 2008.
29. Schafer AL, Shoback D. Hypocalcemia: Definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. In: Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V., eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* 8th ed Ames, IA. American Society of Bone and Mineral Research; 572–578, 2013.
30. Gandhi MJ, Narra VR, Brown JJ, et al. Clinical and economic impact of falsely decreased calcium values caused by gadoversetamide interference. *Am J Roentgenol* 190: W213–217, 2008.
31. Prince MR, Erel HE, Lent RW, et al. Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. *Radiology* 227:639–646, 2003.
32. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth Edition. (Eds. Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS) USA, Elsevier Science, 2003;1303–1371.
33. Fisher NG, Armitage A, McGonigle RJ, Gilbert TJ. Hypocalcaemic cardiomyopathy; the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *Eur J Heart Failure* 3:373–376, 2001.
34. Illum F, Dupont E. Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 27:32–37, 1985.
35. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist* 6:10, 1996.
36. Shoback, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391–403, 2008.
37. Santos F, Smith MJ, Chan JC. Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol(1, 25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide. *Am J Dis Child* 140:139–142, 1986.
38. Winer, KK, Yanovski, JA, Sarani, B. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3480–3486, 1998.
39. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1–84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:3694–3699, 2014.

30

OSTEOPOROZ

Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Osteoporoz günümüzde en sık görülen metabolik kemik hastalıklarından birisidir. Osteoporoz, kemik mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize olup kemik kırılabilirliğinde artış (frajilite) ve kırıklarla sonuçlanabilmektedir. Hastalık kırıklar ortaya çıkıncaya kadar ağrısızdır. Kırıklarla birlikte artmış morbidite ve mortaliteye neden olması osteoporozu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Osteoporoz prevalansı yaş ile artmaktadır. Bu artış kadınlarda 50 yaş sonrası, erkeklerde ise 70 yaş sonrası olmaktadır. Yaşam süresinin uzaması ile her yıl daha fazla sayıda hasta kırık riski ile karşı karşıyadır. Osteoporozu olan hastalarda, kırıklar ortaya çıkmadan tanının konulması, kırık riskinin azaltılmasına yönelik önlem ve tedavilerin uygulanması temel hedef olmalıdır. Osteoporoz tedavisinde kullanılacak birçok farmakolojik ajan ile birlikte temel yaklaşım yaşam tarzı değişikliklerini içermelidir. Düşme riskini azaltan önleyici tedbirlerle, osteoporozu azaltan beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, osteoporozu neden olan alışkanlıkların ve ilaçların bırakılması osteoporoz ve buna bağlı gelişecek kırıklardan korunma ve kemiğin kırılabilirliğini azaltan tedavilerin uygulanması en önemli adımlardır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, osteopeni, kemik mineral yoğunluğu, doruk kemik kütlesi, kemik döngüsü belirteçleri, kemik kırıkları, kalsiyum tedavisi, bisfosfonatlar, teriparatid, denosumab

30.1. TANIM

Osteoporoz, 1993 yılında uluslararası yapılan anlaşma toplantısında "The Consensus Development Conference" düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik kırılabilirliğinde ve sonuçta kemikte kırılma riskinde artış meydana getiren bir hastalık olarak tanımlandı. Osteoporoz kemik dokusunun yoğunluğunun azalması ve mikro yapısının bozulması sonucu kırılabilirliğinin arttığı ve minör travmalarla bile kırıkların oluşabileceği, bir diğer ifade ile kırık riskinin arttığı klinik bir durumdur. Kemiğin endosteal alanları genişlemiş ve kortikal porozitesi artmıştır. Kemik matriksinin mineralize ve mineralize olmayan kısımlarının oranında değişiklik olmaksızın kemiğin birim volümünün mutlak hacminde bir azalma vardır. Kemiğin dansitesi azalmasına karşın kemiği oluşturan elementlerin oranları normal sınırlar içerisinde. Her yaşta görülmekle beraber genellikle erişkinlerde görülür ve ileri yaşlarda bireylerin karşılaştıkları en önemli problemlerden birisidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda yaşlı nüfusun artışı ile problem önemli bir boyut kazanmıştır.

Osteoporozla ilgili kırıklar en çok vertebra, femur, radius, humerus ve tibiada görülmektedir. Vertebra kırıkları diğer kırıklara göre daha sık görülmesine rağmen çoğu asemptomatik olduğundan klinikte femur kırıkları daha ön plandadır ve bu nedenle de epidemiyolojik araştırmalarda femur kırıkları kullanılmaktadır. Femur kırıklarının kadınların %15'ini, ileri yaş erkeklerin %5'ini etkilediği düşünülmektedir¹. Osteoporozla ilgili oluşan femur kırıklarından sonraki ilk yılda mortalite oranlarının %12-20 arasında olduğu bildirilmektedir². İngiltere ve Fransa gibi gelişmiş ülkelerde bile femur kırıkları için önemli miktarda sağlık harcaması yapıldığı bildirilmektedir. Ayrıca hasta ailelerinin manevi kaybı dışında aile fertlerinin iş ve maddi kaybı da göz önüne alındığında boyut daha da genişlemektedir.

Günümüzde kadınlar ömürlerinin üçte birini postmenopozal dönemde geçirmektedirler. Ayrıca yaşam boyu yapılan fiziksel aktivitelerin teknolojik gelişmeler ile giderek azalması, süt yerine şekerli içeceklerin tercih edilmesi, sedatif ilaçların kullanımının artması, sigara ve alkol tüketimi gibi nedenler osteoporozun artışı nedenleri arasında görülmektedir.

Tablo 30.1. Osteoporoz Nedenleri⁸

1. Primer osteoporoz	• Post menopozal • Senil
• Endokrinopatiler – Tirotoksikoz – Hiperprolaktinemi – Primer hiperparatiroidi – Hipogonadizm – Cushing Sendromu	• İlaçlar – Glukokortikoidler – GnRH analogları – Antikonvülzanlar – Aşırı tiroid hor. – Glitazonlar – Heparin
• Gastrointestinal/nütrisyonel – Vitamin D eksikliği – Kronik KC hastalığı – Çölyak hastalığı – Malabsorbsiyon	• Diğer: – Alkolizm – Osteogenezis imperfekta – Romatoid artrit – Multipl myelom – KOAH – Post-transplantasyon – Uzamış immobilizasyon

Osteoporozun sadece postmenopozal kadınların bir hastalığı olmadığı aynı zamanda ileri yaştaki erkeklerde de yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir. Kadınların yarısı erkeklerin üçte biri hayatlarının bir dönemlerinde osteoporozla bağlı kırık geçirmektedirler².

Birey, ister yaşlı olsun ister genç olsun kırık yapmayacak şiddette bir travma sonucu meydana gelen kemik kırıklarında osteoporotik nedenli bir kırık olabileceği düşünülmeli ve bu yönden incelenmelidir. Bütün kemiklerde osteoporozla bağlı kırık görülebilmekle beraber osteoporotik bireylerde kalça kırığı bütün dünyada hastaneye yatmayı gerektirecek, en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip kırık olarak kabul edilmektedir. Osteoporozda olduğu gibi kalça kırık insidansı da ülkeler arasında oldukça geniş farklılıklar gösterir. Çeşitli araştırma gruplarında en yüksek oranlar beyaz ırkta daha az olarak sarı ırk ve İspanyol ırkında en düşük olarak ta siyah ırkta bulunmuştur³.

Endüstrileşip şehirleşen Asya ülkelerinde kalça kırığı oranı hızla yükselmektedir, örneğin Hong Kong ve Singapur'da 1960'tan beri oran iki katına çıkmıştır, ancak halen beyaz ırktan daha düşüktür⁴. Batılaşmış ülkelere İskandinavya'da hem Kuzey Amerika hem de Avustralya'dan daha yüksek kalça kırık oranı bildirilmektedir (5). Bu geniş bölgesel farklılıklar kültürel, çevresel, fiziksel aktivite ve diyet farklılıkları kadar genetik farklılıklara da bağlıdır. Kemik mineral yoğunluğu referans değerleri etnik gruplar arasında, değişik toplumlarda ve cinsiyette farklılıklar göstermektedir. Batılı ülkelerde kalça kırığının 50 yaşın üzerinde kadın-erkek oranının 2/1 olduğu bildirilmektedir⁵.

30.2. SINIFLANDIRMA

Osteoporoz ilk defa 1885 yılında Pommer tarafından tanımlanmıştır. Bu dönemde osteoporoz ile osteomalazi arasında klinik ayırım henüz yapılmamıştı ve Pommer'in tanımlamasında da yoktu⁶. 1940 yılında Fuller Albright ilk defa osteoporozla osteomalaziyi net bir şekilde birbirinden

ayrı olarak tanımladı⁷. Albright kemik matürasyonundan sonra ileri yaşlarda bu durumun varlığını bir eğilim olarak kabul etti ve postmenopozal kadınlarda daha sık olduğunu gösterdi⁷.

Daha sonraki gözlemlerle osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırıldı. Primer osteoporoz grubuna senil, postmenopozal ve juvenil osteoporoz dahil edildi. 1983 yılında Riggs ve Melton kadınlarda postmenopozal dönemde olan osteoporozu Tip 1, senil olanı Tip 2 olarak tanımladılar. Postmenopozal osteoporoz, Tip 1 primer osteoporoz; senil osteoporoz, Tip 2 primer osteoporoz; diğer osteoporoz nedenleri ise sekonder osteoporoz olarak sınıflandırıldı (Tablo 30.1)⁸.

30.2.1. Tip 1 Primer Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz)

Esas olarak trabeküler kemiği etkiler ve hızlanmış kemik kaybı ile birliktedir. Bu durum sıklıkla vertebralarda kırıklar ve ezilme (vertebral crush fracture syndrome) ile distal radiusta kırıklara neden olur. Aynı zamanda paratiroid fonksiyonlarında hafif bir azalma görülebilmekte ve bunun da osteoporoz gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla 51–65 yaşları arasında postmenopozal dönemde östrojen düzeylerinin normalin altına düşmesi ile ortaya çıkmaktadır.

30.2.2. Tip 2 Primer Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Genellikle 65 yaşından sonra ortaya çıkan ve hem kadın hem de erkekleri etkileyen osteoporozdur. Daha çok kadınlarda görülmekte olup kadın erkek oranı 5,7/4'tür⁸. Hem trabeküler hem de kortikal kemik eşit derecede etkilenmekte ve sıklıkla kalça kırığı görülmektedir. Paratiroid bezin fonksiyonlarında hafif bir artış saptanabilmektedir.

Postmenopozal osteoporozun kemik rezorpsiyonu artışı sonucu olduğu düşünülürken senil osteoporozun kemik formasyonunda azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Her iki durumun aynı bireyde birlikte bulunduğu durumlar nadir değildir. Her iki durumun bir arada bulunduğunu ifade etmek için bu osteoporoz tipine iç içe geçmiş anlamında involüsyonel veya karışık osteoporoz denilmektedir. Bunların fizyopatolojileri tam olarak açıklanamadığından bu hastalar sıklıkla primer osteoporoz olarak tanı alır. Karışık osteoporozun fizyopatolojisi osteoporoz gelişiminde etkili olduğu kabul edilen faktörlerin bir kombinasyonu gibi kabul edilmektedir. Bu faktörler beş grup içerisinde (genetik, gelişimsel, besinsel, hormonal ve lokal) incelenmektedir. Birbirinden farklı bu beş faktörün her biri diğerinden bağımsız osteoporoz oluşturabilir. Bunlar aynı zamanda ayrı ayrı yaptıkları bu çıkıntıta birlikte de yer alabilirler.

30.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz ve kırığın fizyopatolojisi sadece kemik kütledeki değişimle ilgili olmayıp iskeletin kırılabilirliğinin yanında kırığa yol açan iskelet dışı diğer faktörleri de içine almaktadır. Fizyopatolojinin çok faktörlü olması daha yakın ve çok yönlü yaklaşımı gerektirmektedir. Patojenetik faktörlerin incelemesinde kemik kütle kadar kütle dışı faktörlerin önemleri de değerlendirilmelidir. Kemikteki kırılabilirlikleri etkileyen en önemli faktör olarak kemik kütle kabul edilmekle beraber bu her şeyi açıklamamaktadır. Simülasyon incelemelerinde, basınçla görülen kırıkların ancak yarından daha azı kütledeki eksilmeye bağlı olarak görülmektedir. Yaşa bağlı kırık riskindeki artış önkol kemik mineral yoğunluğu incelemeleri ile değerlendirilen bir araştırmadır ve başlıca 3 faktöre bağlı olduğu görülmüştür:

1. Kemik mineral yoğunluğunun azalışı,
2. Yaşın ilerlemesi (kemik mineral yoğunluğu değişmeden aynı düzeyde kalsa bile kırık riski ileri yaşlarda gençlere göre daha yüksek bulunmuştur),
3. Postmenopozal dönem (osteoporoz gelişimi ile postmenopozal dönem arasında pozitif ilişki vardır).

Klinik çalışmalar, daha önceden vertebral kırığın olmasının daha sonra kırık olacağı konusunda çok kuvvetli bir ön belirleyici olduğunu göstermektedir.

30.3.1. Major Risk Faktörleri

Düşük Kemik Yoğunluğu

Kemiğin yoğunluğu kemiğin dayanıklılık faktörleri arasında en önemlisi ve en çok incelenmiş olanıdır. Yoğunluk ve yapısal konfigürasyon kemiğin sağlamlığını belirler. Bu nedenle kemik yoğunluğunu azaltan herhangi bir faktörün kemik sağlamlığını azaltacağı açıktır. Yapılan

hesaplamalarda yoğunlukta %30'luk bir azalma %50'lik bir sağlık kaybına neden olmaktadır. Geniş epidemiyolojik veriler kemik yoğunluğundaki 1 Standart deviyasyonluk her düşmenin kırık riskini 2-3 kat arttırdığını göstermektedir. Yaş ile de kemik yoğunluğunda değişiklikler olmaktadır. Kırık riski yönünden değerlendirilirken her birey kendi yaş gurubu içinde de incelenmelidir.

Düşük kemik yoğunluğu çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Bunlar arasında genetik predispozisyon, büyüme sırasında genetik olarak potansiyel eksikliği, aşırı zayıflık, kullanılmama (uzun süreli hareketsizlik, fiziksel hareket eksikliği), gonadal hormon eksikliği, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, yaşam şekli (sigara, alkol kullanımı gibi), medikal faktörler (gastrektomi, kortikosteroid tedavi, antikonvülzan tedavi, hiperparatiroidi, tirotoksikoz gibi), yeniden yapılanma hataları, malabsorpsiyon, biliyer siroz, transplant sonrası problemler ve sınıflanamayan diğer faktörler vardır. Bu faktörlerin her biri tek başına etkili olabilirken bazıları beraber olarak yer alabilir. Örneğin aşırı zayıflık genellikle ovaryan disfonksiyon ve düşük kalsiyum alımı ile beraber olabilir. Perimenopozal kadınlarda bu risk faktörlerinin bulunmaması bunlarda hızlanmış kemik kaybının hiç olmayacağını göstermez. Osteoporozla ilgili risk faktörlerinin tamamını bilemememiz bu hastalığı anlamamızdaki eksikliğimizdir.

30.3.2. İskelet Dışı Faktörler

Hemen hemen bütün osteoporotik kırıklar kemiğin dayanıklılığından daha fazla güç uygulanmasına neden olan bir kaza (incinme) sonucu meydana gelmektedir. Yaş ile hem düşmelerin sıklığı hem de mekanik olarak pozisyonel durum değişmektedir. Bu değişiklikte yaşla postüral stabilitenin bozulması, kas kuvvetinin azalması, beslenme bozukluğu, yaşlılıkta ortaya çıkan diğer hastalıklar ve çeşitli ilaç kullanımının rolü vardır. Postüral hipotansiyon yapan psikotrop ve/veya antihipertansif ilaçların kullanımı genellikle nedenler arasındadır. Düşmede, düşülen yan ve düşme şekli özellikle önemlidir. Kolların ve reflekslerin kullanımı öne doğru düşmenin şiddetini azaltır, yan düşmelerde bu refleks genellikle uygulanamaz çünkü kalça koldan daha önce yere çarpar. Gençler genellikle öne düşerler, vücutlarını yumuşak yere kaydırırlar veya kolları ile düşmenin şiddetini azaltırlar. Yaşlılarda refleksler yavaştır, refleks süresi daha uzundur ve genellikle doğrudan kalça üzerine düşerler. Fiziki analizlerde düşmelerde gençlerde refleks süresi daha kısa olmasına rağmen büyük trokanter kırığının oldukça sık olduğu görülmüştür.

30.3.3. Dinamik Enerjinin Emilmesi

Düşmenin meydana geldiği yüzeydeki yumuşak kısım (halı vb.), kalça üzerindeki yumuşak doku (cilt altı yağ birikimi) darbenin bir noktadan daha geniş alana yayılmasına

(enerjinin yumuşak cisimler ve bölgeler tarafından emilmesine) ve birim alana düşen enerji yüklenmesinin azalmasına neden olur. Kalça kırığı ile vücut ağırlığı arasındaki ters ilişki bu faktörler ile açıklanmaktadır. Bu bilgiden hareketle yaşlılarda yapay kalça koruyucular geliştirilmiştir. Kırılgan iskeleti olan yaşlıların osteoporozun bu patogenetik komponentine dikkat etmeleri risk ve kırık sayısını azaltma bakımından önemlidir.

30.3.4. Kemik Geometrisi

İnsan kemiği ve vücut geometrisi incelendiğinde kalça kırıklarında rol oynayan önemli faktörlerden birinin trokanterin yan yüzeyinden pelvis iç yüzeyi boyunca femur boynunun aksına olan uzaklık (kalça mesafesi) olduğu görülmüştür. Kısa kalça mesafesi yapısal olarak daha güçlüdür. Eldeki veriler kemik dansitesi sabit kalmak koşulu ile kalça mesafesindeki her bir standart deviyasyon artışının kırık riskini iki kat arttırdığını göstermektedir. Bu bulgu kemik mineral dansitesi ile kemik kütlesi dışı osteoporotik kırılabilirliği belirleyen faktörlerin önemini hemen hemen aynı düzeye getirmektedir. Bu geometrik farklılık Kafkas ırkında, Japon ve diğer Doğululardan yarı yarıya daha az kalça kırığı görüldüğünü açıklayabilir.

Aynı vücut yapısında fakat daha geniş vertabral gövde yapısına sahip bireylerde eğilme ve kompresyon kırığına daha sık rastlanmaktadır. Vertabral gövdeleri küçük olanlarda kama ve kompresyon kırıkları daha fazla görülmektedir. Düşme sırasında bir kemiğe gelen kuvvet vücut ağırlığının, boyun (düşme sırasında çarpan kemiğin yerden yüksekliğinin) bir fonksiyonudur. Diğer faktörleri eşit olan uzun bir bireyin kısa bireye göre düşme ile kalça yan yüzeyinde kırığa sahip olma riski daha yüksektir. Bu tür geometrik faktörler halk arasındaki kırık oranları arasındaki dağılım farkını açıklayabilir.

30.4. FİZYOPATOLOJİ

Osteoporoz çok faktörlü bir hastalıktır. Bazı risk faktörleri kemik kütlesini etkilerken, bazıları kemik kalitesini değiştirmekte, bazıları ise kemik dışı mekanizmalarla kemik fragilite artışına neden olmaktadır⁹.

30.4.1. Kemiğin Dinamiği

Çocukluk döneminden erişkin çağa gelinceye kadar olan kemikteki makroskopik değişikliklere şekillenme (*modelling*) adı verilmektedir. Büyüme tamamlandıktan sonra kemikte belirgin makroskopik değişiklik görülmemekte ancak kemiğin yüzeyinde büyüme ve erişkin çağda da rezorpsiyon ve yeniden formasyon devam etmektedir. Yeniden şekillenme (*remodelling*) denilen bu süreç iskeletin mekanik

bütünlüğünü korumak amacı ile hayat boyu devam eden bir yenilenme sürecidir. Sürekli olan yeniden şekillenmeye rağmen büyüme tamamlandıktan sonra kemik kütlesinde değişiklik olmaz. Yani kemik rezorpsiyonu ve formasyonu birbirini etkileyip, dengeleyen bir sistem içinde çalışır. Kemiğin ekstrasellüler kalsifiye matriksi kemik dokusunun mekanik yeterliliğini sağlar ve bunu devam ettirebilmek için devamlı olarak yenilenmesi gerekir. Bu yenilenme iki hücre gurubu (osteoklast ve osteoblast) tarafından gerçekleştirilir. Kemik matriksinin içerisinde gömülü olan, birbiri ile ve kemik yüzeyi-kemik iliği ile haberleşme sağlayan osteositler (osteoblastların kemik matriksinde kalan hücreleri) *remodeling*'in düzenlenmesi ve devamında önemli rol oynamaktadır. Kemik matriksin %95'i kollajen-1 geri kalan kısmı ise non-kollajenöz proteinler olan proteoglikanlardan oluşmaktadır. Kemiğin matriksi bol miktarda büyüme faktörlerini [*transforming growth factor-beta* (TGF- β), *fibroblast growth factor* (FGF), *insulin like growth factor I-II* (IGF I-II), *bone morphogenic factors*] içeren bir depodur. Non-kollajenöz proteinler osteoblastlar tarafından sentezlenerek osteoblast ve matriksin yenilenmesinde aktif rol oynarlar. Parathormon, D vitamini, kalsitonin, seks hormonları, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve daha başka pek çok faktör kemiğin yeniden şekillenme süreci üzerinde etkilidir. Ancak yeniden şekillenmenin esas olarak lokal faktörlerin kontrolü altında olduğu görülmektedir. Bunlar arasında interlökin-1 ve 6 (IL-1 ve IL-6), TGF- β , prostoglandin-E2 (PG-E2), tümör nekrozis faktör (TNF), IGF-I, IGF-II sayılabilir⁹. Osteoporozun en temel özelliği kemik rezorpsiyonu ile formasyonu arasındaki dengeyin bozulması sonrasında kemik kütlesinin azalmasıdır.

Yeniden şekillenme sadece yaşlı, ölü ve zarar görmüş bölgelerin değiştirilmesi olmayıp yüklenmeye (yeni şartlara göre) göre kemiğin şekil ve dansite değişikliğini de içerir. Yeniden şekillenmede düşük kemik kütle ve dansitesinin oluşması ve kemiğin gücünü kaybetmesi ve/veya uygulanan tedavi ile kazanması rezorpsiyon ve formasyon komponentleri arasındaki dengeye bağlıdır.

Kemiğin yenilenmesi sadece dokunun değişimi olmayıp optimal kemik yoğunluğunun da düzenlenmesidir. Bu işlem kemiğin bir bölgesine yüklenmenin artmasına duyarlı ve içinde daha çok osteositlerin yer aldığı bir sistem tarafından düzenlenir. Kemikteki sinyallere duyarlı bölge formasyon ve rezorpsiyon arasındaki dengeyi düzenleyerek lokal olarak kemik kütlesini arttırıp azaltarak bölgesel eğilmeler veya şekillenmeler ortaya çıkar. Kemik yoğunluğunun genetik potansiyele ulaşmada yetersiz kalması büyüme döneminde en çok yetersiz beslenme, egzersiz ve kalsiyum alımı ile ilgilidir. Optimal basıncın altındaki yüklenmeler kemikte normalden daha az uyarı ve kemik depozisyonunda eksiklik oluşturur. Bunun sonucu kemik kütlesi genetik sınırın altında kalır. Hareketsizliğin çocuk ve erişkinde azalmış kemik kütlesine neden olduğu iyi bilinmektedir. Uzun süreli yatak istirahati ve ekstremitelerdeki paralitik durum devamlı ilerleyen kemik kaybına neden olur¹⁰. Sahip olduğu fiziksel kapasitenin altında fonksiyon gören kemik

kullanılmakta olduğu sınıra gelinceye kadar inceler. Birçok kişi yaş ile fiziksel aktivitenin yoğunluk ve sürecini azaltır. Bu kişilerin kiloları aynı kalsa bile, kemik kütleleri yaptıkları egzersiz düzeyine düşecektir.

Eğer fiziksel aktivite azalması ile birlikte kilo artışı olursa sistem farklı çalışmaktadır. Kilo erişkinde kemik dansitesinin düzenlenmesinde geniş etkiye sahip bir faktördür. Obezlerde kilo ile kemik dansitesi arasında daha iyi bir korelasyon vardır. Orta yaşlarda kilo artışı bu yaş döneminde yaşla ilgili meydana gelen kemik kaybını azaltır ve hatta ortadan kaldırır¹¹. Kilo artışı ile kemik kaybındaki azalma, artmış mekanik yüklenmeden farklı bir davranış göstermektedir. İki ayaklı olan insanın el ve önkol kemiklerinde de artış görülmektedir¹¹. Büyüme döneminde adipositler tarafından sekrete edilen leptin ile kemik kütlesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir². Burada da leptinin rolünün olabileceği öngörülmektedir.

Vücut ağırlığı ile iskeletin sağlığı arasındaki ilişki obez kadınlarda normal ağırlıklılara göre kırık riskinin üçte bir oranında olması ile de açık olarak görülmektedir. Bu kısmen artmış durumdaki kemik dansitesi, kısmen de artmış ekstra koruma (kemik dışı yağ dokusu) ile açıklanabilmektedir. Aşırı zayıf kadınlar düşük kemik kütlesine sahiptir ve menopoz döneminde kemik kayıpları daha yüksek olup fazla kırık riski taşımaktadırlar.

30.4.2. Doruk Kemik Kütlesi

İnsandaki kemik kütlesi kızlarda puberte sırasında 12–13, erkeklerde ise 16–17 yaşlarında en üst düzeye ulaşır. Bu ulaşılan düzeye doruk kemik kütlesi (*peak bone mass*) adı verilmektedir. Bireyin daha sonraki yıllarda osteoporoz için riskli grupta olup olmamasında ulaştığı bu doruk kemik kütlesi çok önemlidir. Doruk kemik kütlesi 20–30'lu yaşlarda aynı düzeylerde muhafaza edilirken daha sonra kayıplar başlar. Bu azalmada osteoblastik aktivitenin azalması ön plandadır. Kadınlarda menopoz, erkeklerde andropoz ile kayıp 10 kat kadar artabilmektedir. Gonadal fonksiyonların yitilmesi ile özellikle osteoklastik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesi ile bireyin kemiklerinin kırılma riskindeki artış kemik kütlesinin ulaştığı doruk kemik kütlesi ve çeşitli faktörlerin etkisi ile kemik kütlesindeki kaybın hızına bağlıdır.

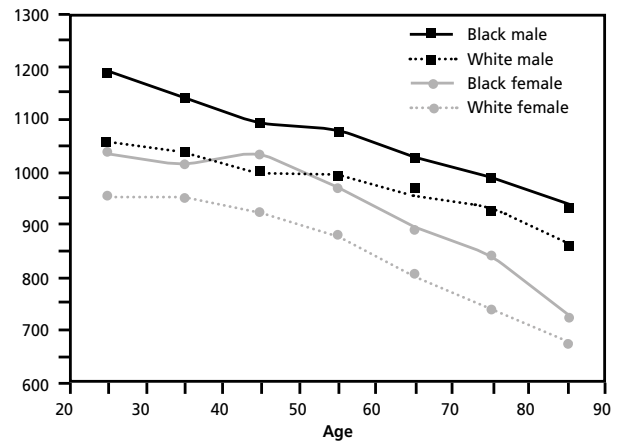
Doruk kemik kütlesi osteoporoz olasılığını belirlemede önemli bir indekstir. İskelet olgunluğunda daha yüksek doruk kemik kütlesi, bireyde osteoporoz gelişme riskinin daha düşük olduğunu gösterir. Doruk kemik kütlesi, genetik, mekanik, besinsel ve hormonal gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler arasında genetik predispozisyon ilk sıradadır. Örneğin, siyah ırktaki kadınlarda, doruk kemik yoğunluklarının düzeyleri beyaz kadınlardan fazladır ve siyah ırktaki kadınlarda osteoporozun az görülmesi ile yakın ilişkisi olduğu kabul edilmektedir⁹. Erkeklerde de doruk kemik kütlesi kadınlardan %25–30 daha yüksektir, kadın erkek

arasındaki osteoporoz insidans farkında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Doruk kemik kütlesini gebelik ve bebeklik döneminde etkileyen faktörler besinsel ve hormonal nedenli olup bu dönemde uygun gelişme için gereklilik ve aracılık arz ederler. Yerçekimi ve fiziksel aktiviteye bağlı etki gibi mekanik faktörler puberte ve erken gençlik döneminde daha etkilidir. Kemik formasyonunun uygun olmasına neden olan temel beslenme faktörleri, kemiğin %80–90'ını teşkil eden, kalsiyum ve fosfordur. Doruk kemik kütlesinin sağlanmasında diyetle yeterli kalsiyum alımı oldukça önemlidir. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda kalsiyum desteği yapılan çocuk ve adolesanlarda ılımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kemik mineral yoğunluğunda artış olduğu görülmüştür¹². Ayrıca, manganez, bakır, çinko gibi bazı eser elementlerin de kemik kompozisyonunda az da olsa rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre doruk kemik kütlesinin benzer olduğu gösterilmiştir¹³. Hangi genin daha önemli olduğu halen bilinmemektedir. Morrison ve ark. tarafından tek yumurta ikizlerinde vitamin D reseptör gen polimorfizminin doruk kemik kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁴. Başka çalışmalarda bu ilişki konfirme edilememişse de diğer bazı çalışmalarda östrojen reseptörü, IL-6, TGF- β , Tip 1 kollajen gen mutasyonlarının doruk kemik kütlesinin belirlenmesinde etkili olabileceği saptanmıştır¹⁵.

30.4.3. Yaşla İlgili Kemik Kaybı

Doruk kemik kütlesi 20–30'lu yaşlara kadar muhafaza edilirken, kadın ve erkekte bu yaşlardan sonra kayıp yavaş yavaş başlar (Şekil 30.1). Bu kaybı etkileyen önemli bir faktör sedanter yaşam şekli nedeni ile mekanik zorlanmanın azalmasıdır. Diğer faktörlerin etkisi daha çok kemiğin yeniden şekillenmesinde reabsorpsiyonun ön plana çıkarak formasyon faaliyetinin değişmeden kalmasını etkileyerek kemik döngüsünde değişikliğe yol açmaları ile olmaktadır.



Şekil 30.1. KMD'de yıllar içerisinde ortaya çıkan değişiklik.

Yaşla ilgili gelişen diğer bir faktör artmış paratiroid fonksiyonudur. Paratiroid fonksiyonunun artış nedenleri arasında yaşla ilgili kalsiyum emiliminde azalmanın olabileceğini gösteren bulgular vardır⁹. Yaşlılardaki artmış paratiroid aktivitesi kemikte yeniden şekillenmeyi arttırmakta, böylece iskelet kemiklerinde formasyonu azalmış, rezorpsiyonu artmış birçok uyarılmış yeniden şekillenme ünitesi ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucu kemik kaybında artış görülmektedir. Erişkinde D vitamini eksikliğinde osteomalazi görülür. Ancak, yaşlılarda görülen osteoporozda genellikle osteomalazi bulguları olmadan D vitamini düşüklüğü ve D vitamini tedavisine cevap verme gözlenir. Yaşlılarda deri tarafından gerçekleştirilen D vitamini üretimindeki azalma, böbreklerde 25 hidroksi vitamin D'nin [25 (OH) D] 1,25 dihidroksi vitamin D'ye [1,25 (OH)₂] dönüşümünün azalması ve barsaklarda kalsiyum emiliminin azalması plazma iyonize kalsiyum miktarının azalmasına neden olur ve parathormon (PTH) düzeylerinde bunu telafi etmek için artış saptanır². PTH kemikler üzerine etkileri ile kandaki kalsiyum düzeylerinin belli bir seviyede kalmasını sağlar. Ancak bu kemik kaybını da beraberinde getirmektedir.

Düşük kemik kütlesinin bir tek beslenme faktörü eksikliği sonucu olmadığı açıktır. Doktorlar hastaların tüm diyetlerinin yeterli besin faktörlerini içermesinin gerektiğini unutmamalıdır. Beslenme türü ile ilgili faktörler de yaşa bağlı olarak ortaya çıkan kemik kaybını etkiler. Kalsiyum ve D vitamini eksikliği kemik yoğunluğunun ve kütlesinin azalmasına neden olan en önemli besinsel faktörlerdir. İskelet kemikleri doruk kemik kütlesine ulaştıktan sonra da kemiğin yeniden şekillenmesi döneminde kalsiyuma gereksinim duyar. Bu gereksinim besinlerle alınan kalsiyum ve iskelet dışı kalsiyum homeostazisi ile dengelenir. Besinlerle yeterli kalsiyum alınıp barsaktan kana geçmediği durumlarda sistem tersine çalışır ve kalsiyum homeostazisi kemik dışı kalsiyum açığını kemikten temin ederek kapatır. Birey idrar ve feçesle kaybettiği kadar kalsiyumu besinler yolu ile alamazsa osteoporoz riski artmaktadır.

Erişkinler için günlük 1000 mg olan kalsiyum ihtiyacı kadınlarda menopoza sonrasında günlük 1200 mg'a çıkmaktadır. Hamilelikte ve emzilikte ihtiyaç günde 1200 mg civarındadır. Kollajen biyosentezinde vitamin C'nin de rolü vardır. Şiddetli C vitamini eksikliğinde osteoporoz görülebilir. Genel beslenmenin iyi olması da kemik kütlesinin gelişimi ve sağlamlığının devamı yönünden önemlidir buna yeterli protein ve çinko alımı da dahildir. Her iki besin türünde de eksiklik olduğu zaman büyümede duraklama görülür. Çinko eksikliği erişkinde, kuvvetli osteotrofik hormon olarak bilinen, serum IGF-1 aktivitesi ile kuvvetli korelasyon gösteren bir faktördür⁹.

30.4.4. Postmenopozal Kemik Kaybı

Osteoporozun en sık görülen klinik formu postmenopozal osteoporozdur. Tipik olarak menopoza 10 yıl sonra

el bileği fraktürü, 15–20 yıl sonra vertebral fraktür ve 70 yaş sonrasında kalça fraktürü gelişebilmektedir⁹. Kalça kırıkları diğer kırıklara göre daha fazla morbidite ve mortalite riski taşımakta ve kırık öncesi dönemde hastaların yarısından azında kırıklar önenebilmektedir⁹. Postmenopozal dönemde östrojen düzeylerinin azalması osteoporozun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Genç yaşta oofektomi yapılan premenopozal yaştaki kadınlarda da menopoza takiben görülen hızlanmış kemik kaybına benzer kemik kaybının ortaya çıkması bu durumun over yetmezliği ile ilgili olduğunu göstermektedir. Erken yaşlarda oofektomi sonrası östrojen eksikliğinde spinal-trabeküler kemik kaybı görülürken postmenopozal dönemde kortikal kemik kaybı görülmektedir. Bazı çalışmalarda postmenopozal dönemde hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı olduğu bildirilmektedir. Östrojen eksikliği başta osteoklast öncüllerinin çoğalmasını sağlayan IL-6 olmak üzere sitokin üretimi ve aktivitesini sınırlayarak kemik yeniden yapılanmasını stimüle eder. Östrojen eksikliği durumunda osteoprotegerin (OPG) salgısı düşüktür ve osteoklast aracılı kemik döngüsü hızlanmıştır. Kemik döngüsünün hızlanması ile kana geçen kalsiyum miktarı artar. Bunun sonucunda plazma kalsiyum düzeylerinde görülen hafif artış PTH salgısını baskılar; kalsiüri artar, renal 1,25 (OH)₂D üretimi baskılanır ve barsaktan kalsiyum emilimi azalır. Mineral dengesindeki bu değişiklikler on yıl içinde normalde 1000 gr olan total vücut kalsiyumunda azalma ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde 2–3 katlık bir artış ortaya çıkar². Menopozdan sonraki beş yıl içinde kemik kütlesinde yaklaşık %5–8'lik bir azalma görülmektedir. Menopozda meydana gelen bu değişikliklerin minimuma indirmek için günlük kalsiyum alımının 1200–1500 mg'a çıkarılması önerilmektedir. Menopozda görülen kemik kaybı kalsiyum alımının artırılması ile azaltılabilirse de tamamen ortadan kaldırılamamaktadır.

34.4.5. Sistemik Hastalıklarda Sekonder Kemik Kaybı

Primer etiyolojilere ilave olarak bireyde birçok medikal hastalık, endokrinopati, ilaç kullanımı ve yaşam koşullarına ait faktörler gibi nedenlerle önemli bir kemik kaybı ve kırık risk artışı olabilir (Tablo 30.1). Bu faktörler tamamen veya kısmen bireyin osteoporoz veya kırığından sorumlu olabilir. Postmenopozal osteoporozlu kadınların yaklaşık %20'sinde ayırt edilebilen sekonder nedenler gösterilebilirken bu oran genç kadın ve erkeklerde %50'nin üzerindedir.

Osteoporoz birçok durumda, birkaç fizyopatolojik mekanizmanın aynı zamanda etkilenmesi ile olmaktadır. Bu değişim için potansiyel osteoporotik olan postmenopozal kadının küçük bir yüzdesini içine alır. Daha önce tarif edilmiş fizyopatolojik mekanizmaların ağır kemik kayıplarına neden olduğuna inanılmakla beraber, tabii olarak, iyatrojenik nedenler de kemik kaybında rol alabilmektedir.

Osteoporozun sekonder nedenleri osteoporoz riski altında olanlara ek risk faktörleri gibitanımlanabilir. Bazı durumlarda sekonder nedenler primer rol oynayarak osteoporozu yol açabilir. Bir kişide osteoporozun gelişmesinde rol oynayan başlıca şu şekilde özetlenebilir:

1. Kemiğin doruk kemik kütlesini azaltan nedenler.
2. Yaşla ilgili kemik kaybı.
3. Post menopozal kemik kaybı.
4. Sekonder nedenler.

30.4.6. Glukokortikoid ilişkili Osteoporoz

Birçok çalışmada glukokortikoidlerin osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek kemik formasyonunu engellediği gösterilmiştir¹⁶. Osteoblastlardan sentezlenen Tip I kollajen, osteokalsin ve alkalin fosfataz düzeyleri azalmakta, glukokortikoidler tarafından IGF-1 ve IGF-2 inhibe edilmektedir. Kortikosteroidlerin kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri çok açık olmamakla birlikte özellikle yüksek dozlarda kullanıldıklarında kemik rezorpsiyonunu arttırdığı bilinmektedir. Kortikosteroidler kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltmakta, aynı zamanda böbrek üzerine direkt etki ile kalsiyum ve fosfor çıkışını arttırmakta ve böylece sekonder hiperparatiroidizm oluşturarak kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. Kortikosteroidlerin seks steroidleri üzerine baskılayıcı etkileri de bilinmektedir. Bu yolla da osteoporozu yol açabilir.

Kortikosteroidleri uzun süre kullananlarda femur kırığı riski en az iki kat, vertebral kırık riski yaklaşık dört kat artmaktadır¹⁷. Kortikosteroidlere bağlı kemik kaybının yıllık %5–15 arasında olduğu saptanmıştır. Kemik kaybı tedavi başlangıcından sonraki ilk 3–6 ayda belirgin, sonrasında daha yavaştır. Steroid kullananların hepsinde kemik kaybı gözlenmemektedir, ayrıca kortikosteroidlere bağlı kemik kaybının bazen geri dönebilir olduğu gösterilmiştir. Dolaşımda kortikosteroid yüksekliği ile sonuçlanan herhangi bir durumda kemik kaybı hızlanacak ve kırık riski artacaktır. Bu durum, endojen kortikosteroid yüksekliği olan Cushing sendromunda belirgin olarak görülmektedir. Terapötik amaçlı alınan uzun süreli kullanılan ekzojen kortikosteroidlere bağlı sekonder osteoporoz izlenmektedir. Kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporozun yol açtığı kırıkların incelenmesinde appendiküler iskelet yerine daha çok aksiyel kırıklar görülmüştür. Aksiyel iskelet primer olarak trabeküler kemikten, appendiküler iskelet ise kortikal kemikten oluşmaktadır. Trabeküler kemik kortikal kemikten çok daha fazla damarlanmaya sahiptir ve bundan dolayı metabolik olarak daha aktiftir.

30.4.7. Endokrinopatiler

Hipogonadizm

Gonadal fonksiyon kaybı hem erkek hem de kadında osteoporoz riskini artırır. Hipogonadizm kadınlarda

premenopozal dönemde osteoporoz gelişimi için primer bir faktördür. Kadınlarda doğal primer over yetmezliği olan menopoz osteoporozun bilinen en genel nedeni olması ile beraber hipogonadizmin birçok diğer türlerinde de kemik kaybı ve kırıklar görülür. Primer veya sekonder amenoreye neden olan hastalık ve durumlar, yeterli kemik kütlesinin devam ettirilememesine veya osteoporoz oluşturacak düzeyde kemik kaybına yol açar. Amenoreye neden olamayacak kadar az bir östrojen eksikliği bulunan kadınlarda femoral boyun kemik dansitesi yaş gurubundaki diğer kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Normal menstruasyonu olan kadınlar arasında çeşitli fiziksel aktivite durumlarına göre yapılan incelemede vertebral kemik dansitesinin aktivite ile ilgili olmayıp, ovulatuvar düzensizliklerle özellikle kısalmış luteal fazlar ve anovulatuvar sikluslarla ilgili olduğu gösterilmiştir⁹.

Kadınlarda postmenopozal hipogonadizm yaşın ilerlemesi ile birlikte olduğu için osteoporoz involüsyondur. Herhangi bir nedenle (cerrahi oofektomi, prematüre overyan yetmezlik, hiperprolaktinemi, anoreksi nervoz) ortaya çıkan amenore erken yaşlarda osteoporoz oluşumuna neden olmaktadır. Turner sendromu veya overyan agenezis ile birlikte görülen osteoporozda kemik matürasyonunda kemik kaybı için bir takım genetik anormalliklere ait bazı bulgular olmakla beraber daha çok hipogonadizme bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Genç kız ve kadınlarda görülen anoreksiya nervoz ve ileri düzeyde profesyonel olarak atletizm yapan kadınlardaki hipotalamik sekonder amenorenin osteoporoz için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Her iki durumda da gonodotropin ve östrojen düşüklüğü beraberdir. Anoreksiya nervozaya bağlı kırıklarla birlikte görülen osteoporoz birçok araştırmada gösterilmiştir. Anorektiklerin az bir kısmı erkek veya çocuktur, bunlarda da osteoporoz ve kemik kırıkları vardır. Erkeklerde görülen atletik nedenlerle oluşmuş hipogonadotropik hipogonadizmde de azalmış kemik kütlesi bildirilmiştir. Yaşla azalan testosteronun erkeklerde osteoporoz yapıcı yapmadığı iyi bilinmemektedir. Buradaki osteoporozun etiyojisi multifaktöriyeldir. Bu faktörler arasında günlük kalori gereksiniminin kötü beslenme nedeni ile besinlerden karşılanamaması, düşük vücut ağırlığı, protein ve kalsiyum eksikliği, hipogonadizm ve amenore, hiperkortizolemî ve hiperkortizolüri yer almaktadır. Bu hastalarda kilo alma sonucu osteoporoz riski düzeltilebilmektedir. Hiperprolaktinemide hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte osteoporozu neden olmaktadır.

Hipogonadizm, erkeklerde osteoporoz ve kemik kırıklarının en sık nedenlerinden biridir. Bu hipogonadal osteoporozlu kadınlar içinde doğrudur; testosteron eksikliği kemik kaybına yol açabilir. Pubertel gelişimi iyi olmayan; izole gonadotropin eksikliği olan 47, XXY sendromları ve onların testiküler gelişim bozukluğu olan hastalarda kemik kütlesinin kortikal ve trabeküler bölümlerinde azlık vardır.

Erkeklerde gonadal fonksiyonlar, kadınların aksine, yaşlılıkla azalmakla beraber hayat boyu devam eder. İleri yaşlarda gonadal fonksiyonlardaki bu azalma yaşlı erkeklerde görülen senil osteoporoza katkıda bulunabilir. Gonadal fonksiyonların tam kaybı erkeklerde vertebral kırıkları arttıran bir osteoporoz meydana getirebilir.

Hipertiroidi

Tiroid hormonu kemikte hem rezorpsiyonu hem de formasyonu hızlandırmaktadır. Ancak, net sonuç rezorpsiyon yönündedir. Hipertiroidi artmış kemik *turnover*'ı ile birliktedir⁹. Bu bulgu, tiroid hormonunun serum düzeyinin artışı ile doğrudan ilişkilidir. Tiroid hormonunun hem aktif formu tiroksin hem de triiyodotironin, doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunu stimüle eder. Tiroid hormonlarının uyarısı ile osteoklast-aktive edici faktörlerde ve/veya interlökinde bir artış oluşarak kemik rezorpsiyonunda artış ve hiperkalsemi oluşur. Paratiroid fonksiyon ve D vitamini düzeylerinin azalması ve alkali fosfataz düzeylerinin yükselmesi ve kemik Gla proteinin osteoblastik aktivitesine reaktif artması olur. Bu zincir hipertiroidili hastalarda artmış kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu gösterir. Aşırı tiroid hormonunun kemik üzerine etkisi aksiyel iskelette appendiküler iskelete göre daha fazladır ve klinik olarak yaşlı kadınlarda genç erkek ve kadınlara göre klinik olarak daha belirgindir. Bu basitçe postmenopozal kadında primer hormonal nedenden çok kemik kaybına predispozisyonun varlığını düşündürmektedir.

Hipotiroidi

Hipotiroidik hastalarda tiroid hormon açığını kapatmak için uygulanan L-T4 tedavisi sırasında iyatrojenik olarak fazla hormon verilmesi ile oluşan hipertiroidide kemik kaybında artış görülmektedir. Hipotiroidide normal dozdaki hormon replasmanı bile kemik kaybını hızlandırabilmektedir. İdeal replasman dozu serum hormon düzeylerini normal aralıkta tutan ve klinik olarak tirotoksikoz yapmayan dozdur.

Tiroidektomi

Tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması kalsitonin eksikliğine neden olarak kalsiyumun kemiğe girip bağlanmasında kayba yol açabilir. Kalsitonin çoğunlukla her iki tiroid lobunun merkezinde yerleşmiş olan C hücrelerinden sekrete edilir. Kalsitonin eksikliğinin hipertiroidili hastalarda tiroidektomi uygulanması ile kemik kaybı üzerine olan rölatif etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabetli hastaların önemli bir kısmında kortikal kemik kaybına uyan bulgular görülmektedir. Diyabetiklerde kemik mineral dansitesinin azalmasından sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber hiperglisemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatüri, hipokalsemi ve vitamin D metabolizma bozukluğu bunlar arasında düşünülmektedir.

Tip 2 diyabetiklerde Tip 1 diyabetiklerin aksine kemik mineral dansitesi normal hatta artmıştır⁹. Kemik kütlesi artmış olan diyabetikler genellikle obezdir. Obez bireyleri kemik kaybından ve kırıkta koruyan mekanizmanın periferik yağ tarafından testosteronun estrodiol, androstenedionun östrona dönüştürülmesinin artması olduğu düşünülmektedir. Ancak, kırık riski Tip 2 diyabetik hastalarda da yüksektir. Kemiğim mikromimarisi her ikisinde de bozulur. Diyabet süresinin uzaması ve komplikasyonların gelişmesi bu bozulmayı hızlandırabilir.

Primer Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidili hastalarda primer iskelet bozukluğu osteitis fibroza olmakla beraber hastaların %5-10'unda trabeküler kemik kütlesinde de azalma bulunmuştur. Hiperparatiroidide trabeküler kompresyon kırığı bulunan postmenopozal kadınlarda genellikle osteopeni saptanır. Şiddetli osteopeni hiperkalseminin derecesini yansıtır. Serum kalsiyumu 11 mg/dL'den daha az olan hastalarda osteopeni nadiren görülür. Paratiroidektomi uygulanan hastalarda progresif kemik kaybı iyileşir. Kemik yoğunluğu ölçümlerinde distal radius değerlerinde düşüklük saptanabilir. Primer hiperparatiroidisi olan hastalarda patolojik kırıklar, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon radyolojik olarak görülebilecek bulgulardandır.

30.4.8. Renal Hastalıklar

Evre 3-5 kronik böbrek yetersizliği (KBY) düzeyinde olan hastalarda görülen kemik yapı ve fonksiyon bozukluğudur. Kronik renal yetmezlik, D vitaminin renal hidroksilasyonunun azaldığı ve sonuçta buna bağlı oluşan sekonder bir hiperparatiroidi ile seyreder. Bu nedenle barsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalmıştır. Fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize mineral metabolizması bozukluğu ve kemik yapısında bozulma ile birlikte vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları bileşenlerinden oluşan klinik tablodur. 'Renal Osteodistrofi' yerine artık 'Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları' [*chronic kidney disease mineral and bone disorders* (CKD-MBD)] terimi kullanılmaktadır⁹.

30.4.9. Epilepsi ve Antikonvülzan Tedavi

Fenobarbital ve difenilhidantoin gibi antikonvülzan ilaçların uzun süreli kullanımı sırasında azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kırık riski görülür. Burada oluşan osteomalazi ile birlikte hızlanmış kemik kaybına bu ajanlar tarafından etkilenen karaciğer enzim sistemi ile artmış vitamin D degradasyonu neden olmaktadır. Bundan başka nörolojik defisit nedeni ile inaktif olan ve antikonvülzan kullanan hastalarda osteoporoz görülmektedir. Epilepsi

hastalığının kendisinde de düşme ve nöbet riskinin artması yüzünden, antiepileptik ilaç kullanan kişilerde KMY'de azalma ve kırık riskinde artış önemli bir sorun olabilir. Uzun tedavi süresi olan ve osteoporotik kırık açısından başka risk faktörlerine de sahip olan hastalarda, KMY'nin değerlendirilmesi ve yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği yapılması önerilir.

30.4.10. Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrointestinal sistemin bazı hastalıkları metabolik kemik bozukluklarına neden olabilmektedir. Parsiyel gastrektomi, gluten duyarlılık enteropatisi, reyonel enteritis veya kolestatik karaciğer hastalığı osetopeniden osetomalaziye kadar değişen geniş spektrumlu bir klinik tabloya yol açabilmektedir.

Post Gastrektomi

Peptik ülser nedeni ile gastrektomi uygulanan kişilerde kırık riskinin arttığı iyi bilinmektedir. Anamnezinde geçirilmiş gastrektomi öyküsü olanlar daha düşük kemik mineral dansitesine sahiptirler ve bunlarda gastrektomi uygulanmamış peptik ülserli hastalara göre femoral ve vertebral kırık prevalansı daha yüksektir. Bu hastalarda artmış kırık riski hem kortikal hem trabeküler kemiklerde mineral dansite azalmasından dolayıdır. Gastrektomi sonrası kemik kaybının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Azalmış olan D vitamini absorpsiyonu kalsiyum emiliminin azalmasına ve osteomalaziye neden olabilmektedir. Ayrıca aklorhidriye bağlı olmadan duodenal emilim yüzeyinin kaybına bağlı olarak kalsiyum malabsorpsiyonu ve sekonder hiperparatiroidi de osteoporoz gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Karaciğer Hastalıkları

Sirotik ve non-sirotik karaciğer hastalıklarında metabolik kemik hastalıkları sık görülür. Primer biliyer sirozlu hastalarda osteopeni ve fraktürlerin görülme sıklığı artmıştır. Bu olgularda osteoporoz osteomalaziden daha sık ortaya çıkar ve özellikle de postmenopozal dönemde vertebral ve nonvertebral kırıklara neden olarak, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Kronik karaciğer hastalarında vertebra kırıkları femur boyun ve ekstremitte kırıklarına göre daha sık görülür. Bunun en önemli gerekçesi, beklenen yaşam süresinin femur kırığı gelişecek kadar olmamasıdır. Kronik tıkanma sarılığı ile ortaya çıkan enterohepatik dolaşım bozuklukları da osteoporoz, osteomalazi veya her ikisine de yol açabilir.

Birçok ağır karaciğer hastalığında D vitamini metabolitlerinin enterohepatik dolaşımının kaybolmasına rağmen kalsitropik hormonlarda, kalsiyumda veya fosforda herhangi bir bozukluk saptanmamaktadır. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması nedeniyle gelişen malnütrisyon,

malabsorpsiyon ve D vitamini sentezindeki bozukluk temel etkenler olarak düşünülmektedir. Bilirubin osteoblast fonksiyonunun kaybından sorumlu olabileceği hipotezi de vardır. Ayrıca D vitamini taşınmasında rol alan albümin ve bağlayıcı globulinlerin eksikliği de mekanizmaya katkıda bulunur. Kronik karaciğer hastalıklarında sıkça görülen K vitamini eksikliği ve hipogonadizm de hepatik osteodistrofi gelişmesinden sorumlu faktörler arasındadır. Diğer karaciğer hastalıkları ve belli bazı ilaçların (tolbutamid, metiltestosteron) kullanımı primer biliyer siroza benzer klinik tablo oluşturmaktadır.

Malabsorpsiyon sendromları

Malabsorpsiyon sendromları gastrointestinal sistemden D vitamini ve kalsiyum emilim eksikliği ile birlikte ve osteomalaziye neden olur. Eğer malabsorpsiyon sendromu orta derecede ise iskelette görülecek primer bozukluk osteoporoz olabilir. Kalsiyum malabsorpsiyonu sekonder hiperparatiroidi ile sonuçlanmakta ve osteoporozu neden olmaktadır⁹. D vitamini absorpsiyonunun yetersizliği, D vitamini metabolizmasındaki düzensizlikler veya D vitamini metabolitlerinin enterohepatik sirkülasyonun bozulması osteomalaziye yol açabilmektedir⁹.

Gluten-Enteropatisi

Çocukluk döneminde ve erişkinde çölyak hastalığının rikets ve osteomalaziye neden olduğu eskiden beri bilinmektedir. Hastalarda steatore oldukça önemli bir bulgu olmasına rağmen hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. Hastalarda görülen malabsorpsiyon osteoporoz ile sonuçlanabilmektedir. Biyokimyasal parametrelerden kalsiyum, fosfor, PTH ve 25 (OH) D genellikle normaldir, bazen 25 (OH) D hafif düşük, PTH nispeten yüksek olabilir. Yapılan çalışmalarda idiyopatik osteoporozlu hastalarda anti-gliadin antikor pozitifliğinin %10-15 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir.

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Reyonel enteritiste osteoporoz ve osteomalazi görülmesine rağmen ülseratif kolitte glukokortikoid kullanılmadığı sürece osteoporoz görülmemektedir. Ergo-kalsiferol ve kole-kalsiferol primer olarak ince barsağın proksimal kısmında (bilhassa jejunum ve proksimal ileum) absorbe olur. Bu bölgede ortaya çıkan inflamasyon, rezeksiyon, enterosit disfonksiyonu, D vitamininin entero-hepatik sirkülasyon bozukluğu veya gastrik veya pankreatik enzimlerin yokluğu malabsorpsiyona yol açabilir. Eğer bozukluk hafif ise sadece kalsiyum malabsorpsiyonu ve osteoporozu neden olur. İnflamasyon veya cerrahi gibi emilim yüzeyinde önemli kayıplara neden olan durumlarda D vitamini eksikliği ve osteomalazi görülür. Glukokortikoid kullanımı osteoporoz gelişmesine yardımcı olan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

30.4.11. Romatolojik Bozukluklar

Romatoid artritli hastalarda osteoporoz oldukça sık olarak görülmektedir. Eklem bozuklukları ile birlikte olan diğer kemik bozuklukları ve sekelle ilişkili ikinci fenomen ve romatoid artrit tedavisi kemik kaybına yardımcı olur. Romatoid artritte primer iskelet bozukluğu inflamasyonlu ekleme yakın olan alanda lokal kemik erozyonlarıdır. Romatoid artritte bu osteolitik lezyonlar artmış kırık riskinden sorumlu olmakla beraber, kemikteki kırıkların çoğu eroziv değişiklikler olmadan olur. Osteoporotik değişiklikler gösteren romatoid artritli hastalarda yapılan birçok çalışmada kemik mineral dansitesini azaltan yaş, hareket kısıtlılığı, kortikosteroid kullanımı gibi faktörlerin bir arada olduğu saptanmıştır. Romatoid artritte kullanılmama nedenli osteoporozun kırık riskinin artmasında primer neden olduğu düşünülmektedir. Konnektif doku bozukluğu ile osteoporozun beraber olduğu bir diğer hastalık da osteogenezis imperfektadır. Bu konjenital hastalık, herediter olup otozomal dominant geçişlidir, mavi sklera, sağırılık, ince cilt ve Tip I kollajenin biyosentezinde kayıp ile beraberdir. Hastalığın görünüşü ve herediter geçişi farklılıklar göstermekle beraber bütün formlarında kemik mineral dansitesi düşük ve kırık riski yüksektir. Osteoporozla birlikte olan diğer konnektif doku hastalıkları arasında Ankilozan spondilit, Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu ve homosistinüri sayılabilir.

30.4.12. Merkez Sinir Sistemi Hastalıkları

Günlük aktivitede fonksiyonel kayıp yapan merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları olan kişilerde hızlanmış kemik kaybı ve kırıklar görülür. Patolojik süreçten zarar görmüş uçlarda kullanılmamaya bağlı osteoporoz gelişimi vardır. Kullanılmamaya bağlı osteoporoz yapan MSS hastalıkları arasında inme (stroke), hemipleji, hemiparazi, parkinson ve demans (Alzheimer) sayılabilir.

30.4.13. Pulmoner Hastalıklar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda osteoporoz ve artmış kırık riski vardır. Buradaki fizyopatoloji tam olarak değerlendirilememektedir, çünkü kronik akciğer problemi olan hastaların çoğunda sigara, alkol kullanımı, düşük fonksiyonel kapasite ve kortikosteroid kullanımı gibi diğer bağımsız faktörler de vardır.

30.4.14. Neoplastik Hastalıklar

Multipl miyeloma ile osteoporoz arasında kural olmamakla beraber çok sıkı bir ilişki vardır. Multipl miyelomada mevcut olan plazma hücrelerinin osteoklast aktive edici faktör üretmesi osteoporoz gelişiminden sorumlu olabilir. Göğüs, akciğer, prostat gibi metastatik kanserlerin kemik metastazları da

osteoporoz olmaksızın patolojik kırıklara neden olmaktadır. En çok kullanılan kemoterapötiklerden metotreksat kırık riskini arttırarak osteoporozu neden olmaktadır. Radyoterapiye bağlı olarak da kemik mineral dansitesinde azalma ve radyasyon bölgesinde kırık riski artışı vardır.

30.4.15. Kullanılmama Osteoporozu

Genellikle fiziksel inaktiviteye yol açan sistemik hastalıklar fonksiyonel durumu azaltır. Psikiyatrik hastalıklardan depresyon ve benzerleri normal fonksiyonları azaltarak kullanılmamaya bağlı osteoporoz olmasına neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda inaktiviteye bağlı kemik kaybı veya daha doğrusu kemik üzerine yerçekimi etkisinin sınırlanmasına bağlı uyarılmış kemik kaybı bildirilmiştir. Yatak istirahatine bağlı kemik kaybı idrardaki kalsiyumun, fosfor ve hidroksirolinin anlamlı artışı ile birlikte dir. Yerçekiminin azalmasına ve kullanılmamaya bağlı osteoporoz astronotlarda yapılan çalışmalarda görülmüştür. Kullanılmama osteoporozu ağırlık uygulayarak veya fiziksel aktiviteler ile önlenir. Ayrıca, antikonvülzan ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar, heparin ve kafeinin belirgin osteoporozu yol açtığı bilinmektedir.

30.4.16. Transplant Sonrası Gelişen Osteoporoz

Günümüzde organ transplantasyonu yapıma sıklığı giderek artmakta, geliştirilen yeni tedavi seçenekleri ile hastaların yaşam süreleri giderek uzamaktadır. Bu nedenle hastalar, kullanılan tedavilere de bağlı olarak osteoporoz gibi bazı hastalıklarla daha sık karşılaşmaktadırlar. Transplantasyonu öncesi ve sonrası dönemdeki hastalarda osteoporoz riski yüksektir. Transplantasyonu sonrası görülen osteoporozun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik kaybı transplantasyonu öncesinde altta yatan kronik hastalığa bağlı olarak gelişebilir. Kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer gibi organların transplantasyonu öncesi yetmezliklerinin mineral ve kemik döngüsü üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklara eşlik eden beslenme yetersizlikleri, immobilizasyon, kilo kaybı, gonadal disfonksiyon gibi faktörler osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilecek diğer faktörlerdir. Transplantasyonu sonrasında özellikle ilk altı ayda kemik kaybı, artmış kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu nedeniyle artmaktadır. Bu hastalarda KMD yüksek olduğu halde kemik kırıkları görülebilmektedir. Transplantasyonu sonrası kullanılan başta glukokortikoidler ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri osteoporoz gelişime riskini arttırmaktadır. Hastaların transplantasyonu öncesi osteoporoz açısından değerlendirilmeleri, gerekli ise kalsiyum ve vitamin D replasmanının yapılması önerilmektedir. Hastalarda transplantasyonu sonrası mümkün olan en düşük dozda glukokortikoid veya siklosporin kullanımı, kalsiyum ve vitamin D replasmanının uygun şekilde yapılması ve gerektiğinde bisfosfonat gibi antirezorbtif ajanların kullanımını ile osteoporoz ve gelişecek kırık riski azaltılabilecektir.

30.4.17. Diğer Durumlar

Sigara kullanımı ile osteoporoz gelişmektedir. Sigara kullanımı osteoblastlar üzerine doğrudan etki ederek kemik formasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca, sigara içenlerin daha erken menopoza girmeleri, daha az kilolu olmaları, östrojen düzeylerinin daha düşük olması gibi faktörler osteoporoz gelişim riskini arttırmaktadır. Aşırı alkol (ethanol) kullanımında osteoblast fonksiyonlarını baskılar. Alkol kullanımı ile ilgili diğer bir veri de çeşitli besinsel eksikliklerin yanında D vitamini metabolizmasının bozulmasıdır. Yapılan çalışmalarda kafein tüketiminin de kemik kütlelerinin azalması ve kalça kırık riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Medroksi progesteronun uzamış kullanımında hipoöstrojenemi meydana gelmekte ve kemik mineral yoğunluğunda yaklaşık %10'luk bir azalma olmaktadır⁹.

30.5. KLİNİK

Osteoporozun en önemli klinik bulgusu kırıklardır. Osteoporoz erken dönemde tanınabilirse kırık oluşumları önlenir. Bu nedenle klinisyen, sadece osteoporozlu hastayı değil, daha sonra osteoporoz gelişecek risk faktörlerini taşıyan hastayı ayırt etmek için gerekli ipucu bilgilerini anamnez ve klinik muayene ile elde etmeye çalışmalıdır. Bazı incelemeler bu tanıyı kesinleştirmeye ve derecelerini belirlemeye yardımcı olabilir.

30.5.1. Anamnez

Yaş: Kemik kütlesi 30–40'lı yaşlardan sonra yavaş yavaş azalmaya başlar. Hasta yaşlandıkça, osteoporoz olma ihtimalide artacaktır. Menopozdan sonra kadınlarda kemik kaybı hormonal imbalans nedeni ile erkeklerden çok daha hızlıdır. Bu nedenle yaşlı kadınlarda osteoporoz riski daha yüksektir.

Cinsiyet: Menopoz sonrası kadınlarda kemik kaybı süratlendiği için ve kadınların doruk kemik kütleleri erkeklerden daha az olduğu için osteoporoz riskleri daha yüksektir.

İrk: Beyaz ve Asyalı'lar osteoporozu siyah ırktan daha duyarlıdır⁸. Siyahların doruk kemik kütleleri beyazlardan biraz daha yüksektir. Fetüste siyahlarda kemik kütlesi beyazlardan daha yüksektir. Diğer taraftan siyah ırkta laktaz eksikliği daha yüksek oranda bulunur ve bu genellikle diyetle daha az kalsiyum alınmasına neden olur ve osteoporoz riskini yükseltecek bir predispozisyon teşkil eder.

30.5.2. Diyetle Kalsiyum Alınması

Erken erişkin dönem ve adolesan döneminde yeterli miktarda kalsiyum alımı doruk kemik kütlelerinin sağlanması

için oldukça önemlidir. Epifizlerin kapanmasından ve lineer (uzunlamasına) büyümenin oluşmasından sonra bile 30'lu yaşlara kadar kemik kütlelerinin artışı devam eder. Epidemiyolojik çalışmalar yüksek kalsiyum alımının yüksek kemik kütlesi ile birlikte olduğu, osteoporozu karşı koruduğu ve kırık insidansını azalttığını göstermiştir⁹. Bu nedenle adolesan dönemde düşük kalsiyum alanlar yeterli kalsiyum alanlara göre daha yüksek osteoporoz riskine sahiptir. Yaşlılarda kalsiyumun gastrointestinal absorpsiyonu daha az olduğundan günlük kalsiyum alımının artırılması önerilmektedir. Hastaların çoğu yağ diyeti yaptıklarından yeterli kalsiyum alamazlar düşüncesi yanlıştır, yağ oranı düşük kalsiyum oranı yüksek birçok besin vardır. Bunlar arasında kaymağı alınmış süt, yoğurt gibi süt ürünleri de vardır. Diğer yandan laktöz intoleransı olan ve vejeteryanların kalsiyum alımı yetersiz olacaktır. Bu durumlarda kalsiyum tedavisi önerilmektedir.

30.5.3. Fizik Egzersiz

Fizik egzersiz kemik kütlelerini artırır ve osteoporozu karşı korur¹⁸. Fizik egzersizin şeklini, miktarını sıklığını ve düzenliliğini sorgulamak önemlidir. Rezistif (gerdirme) veya ağırlık çalışma egzersizlerinin diğer egzersizlere göre daha etkin olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analizde 699 postmenopozal kadın hasta değerlendirilmiş, egzersiz yapan kadınlarda yapmayanlara göre lomber kemik mineral yoğunluğunun %2 arttığı saptanmıştır¹⁹. Hastalar günlük aktiviteleri ve yaptıkları egzersizler yönünden sorgulanmalı ve gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

30.5.4. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara içimi osteoporoz riskini artırır. Bunun esas mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak endojen östrojenlerin artmış metabolizması veya kadmiyumun kemik metabolizması üzerine direkt etkileri sigara içenlerde osteoporoz gelişiminde rol oynuyor olabilir¹⁸. Ayrıca sigara içenlerin diyetle kalsiyum alımlarının az olması ve egzersiz kapasitelerinin daha düşük olması da etkili olabilecek diğer faktörlerdir. Sigaranın kesilmesi ile kemik kırık riskinin azaldığı tam olarak gösterilmemişse de sigara içenlerde sigarayı bırakanlara göre kırık riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır²⁰. Hastalar, sigara içiciliği yönünden sorgulanmalı, hastalık üzerine etkileri hakkında bilgi verilerek sigarayı bırakma konusunda desteklenmelidirler.

Artmış alkol içimi azalmış kemik kütlesi ile birlikte. Alkol kullanımı osteoporoz gelişimine düşmeye eğilim yaratarak, kalsiyum eksikliği ve kronik karaciğer hastalığı gelişimine yol açarak neden olmaktadır¹⁸. Kronik karaciğer hastalığı vitamin D eksikliğine neden olarak da osteoporoz gelişimine katkıda bulunmaktadır.

30.5.5. Kafein Tüketimi

Birçok gözlemsel çalışmada fazla kahve kullanımı ile azalmış kemik kütlesi arasında ilişki olduğu görülmüştür^{21,22}. Aşırı kafein tüketimi intestinal kalsiyum emiliminin azalmasına ve idrar kalsiyum atılımının artmasına neden olmaktadır.

30.5.6. İlaçlar

Bazı ilaçlar osteoporozu uyarır. Hekimlerin hastaların aldıkları ilaçları, ister bir hekim tarafından verilmiş olsun ister reçetesiz alınmış olsun, göz önüne almaları gerekir. Özellikle kortikosteroidler suçlananların başında gelir. Uzun süreli heparin kullanımı da osteoporoz meydana getirir. Loop diüretikleri, antikonvülzanlar, antikoagülanlar, difenilhidantoin osteoporozu neden olacak ilaçlardan bazılarıdır. Vitamin D eksikliği bilhassa besinlerle ağızdan D vitamini alımının azalması ve güneş ışığına çıkılmaması sonucu oluşur. Florid uygun dozlarda kemik kütlesini arttırmasına rağmen yüksek dozlarda florozis oluşturarak kemik kütlesi ve dansitesi artmasına rağmen kemiğin kırılabilirliğini artırır.

30.5.7. Güneş Işığı ile Temas

Güneşin ultraviyole ışınları cilt dokusundaki prekürsör maddelerden kolekalsiferol yapımını uyarırlar, bu nedenle güneş ışığı ile yeteri kadar temas edilmemesi kolekalsiferol miktarını azaltacaktır. Bu durum günlük besinlerle yeteri kadar kolekalsiferol alan bir kişi için çok önemli olmayabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde süt, peynir ve yağ gibi besinlere rutin olarak güçlendirilmektedir ama birçok Avrupa ülkesinde katkı işleme yapılmamaktadır. Güneş ışığı ile temas etmeyen ve süt-benzeri günlük gıdaları yemekten kaçınanlarda D vitamini eksikliği ve iskeletin demineralizasyonu ile kombine bir osteomalazi meydana çıkacaktır.

Osteoporoz genellikle sessiz gidişli bir hastalıktır ve en önemli sonucu frajilite kırıklarıdır²³. Osteoporoz ilişkili kırıklar herhangi bir kemikte görülebilirse de, özellikle düşük mineral dansitesi olan kemiklerde görülmekte ve genellikle bir travmayı takiben ortaya çıkmaktadır. Vertebral çökme kırıkları günlük normal yaşamda herhangi bir travma olmaksızın görülebilmektedir. Osteoporoz ilişkili en ciddi komplikasyon ise kalça eklemi kırıklarıdır²³. Kalça eklemi kırığı geçiren hastaların yaklaşık yarısı kırık gelişmesinden sonraki bir yıl içinde bağımsız olarak yürüyememektedir¹⁸. Kadınlarda kalça kırığı gelişimini takip eden iki yıl içerisinde mortalite oranları %12'den %20'e yükselmekte, erkeklerde ise iki kat artmakta, hastaların %50'den fazlasında uzun süreli olacak şekilde başkasının bakımına ihtiyaç duymaktadırlar¹⁸. Bunun dışında fraktürlere bağlı gelişen ağrı, deformiteler, yetersizlik, inaktiviteye bağlı fiziksel engellilik ve öngüvende azalma osteoporozu bağlı kırıklar

sonrasında gelişebilecek diğere önemli komplikasyonlardır. Vertebral çökme fraktürleri genellikle hastanın dinlenmesini gerektirecek şiddetli ağrıya neden olur. Ağrı genellikle sırt-bel bölgesinde lokalizedir ve sinir basısına bağlı bacak ağrısı çok nadir olarak görülür. Bacak ağrısının eşlik ettiği durumlarda metastaz, miyeloma gibi diğer nedenler mutlaka ekarte edilmelidir. Fraktür gelişmesi sonrası ağrı genellikle 6–8 hafta sonra hafifler ve daha sonra kaybolur. Vertebral fraktürlerin yaklaşık üçte ikisi non-spesifik sırt ağrısı olduğu düşünülerek tanı alamamaktadır⁹. Vertebral çökme fraktürlerine bağlı olarak hastalarda boylarında kısalma olabilir, bu nedenle hastaların genç erişkin dönemdeki boyları sorgulanmalıdır. Hastaların boylarından 1 cm ve üzerinde azalma olması hekimi yeni gelişen vertebral fraktür açısından uyarmalıdır. Vertebral fraktürler semptomatik olmasalar da daha sonra gelişecek yeni fraktürler için 3–5 katlık riski de beraberinde taşıdığından, klinik olarak dikkate alınmalıdır. Multipl torasik vertebral fraktürü olan hastalarda restriktif tipte akciğer hastalıkları daha sık görülmektedir²³.

30.6. TANI

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik kırılabilirliğinde ve sonuçta kemikte kırılma riskinde artış meydana getiren bir hastalıktır. Kırıkların ortaya çıktığı hastaların tanısı kolayca konulsa da henüz kırığın görülmediği yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kemik mineral yoğunluğunu belirleyen non-invaziv yöntemlerin kullanılması gereklidir. Kırıklar gelişmeden önce tanı konulması son derece önemlidir. Bu amaçla birçok yöntem geliştirilmiştir ancak Dual Enerji X-ray Absorpsiyometre (DXA) günümüzde en sık kullanılan yöntemdir²⁴.

Osteoporoz açısından 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınların taranması, postmenopozal dönemdeki kadınların ise osteoporoz açısından riskli olanların taranması önerilmektedir¹⁸. Ayrıca, 70 yaş üzerindeki tüm erkeklerin taranması önerilmektedir⁹. Tablo 30.2'de kemik mineral dansitesi incelenmesi önerilen durumlar özetlenmiştir.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik mikromimaride bozulma ve kemik frajilitesi ile karakterize bir durumdur. Kemik dayanıklılığının azalması sadece kemik mineral dansitesinde azalma ile değil, kemik formasyon ve rezorpsiyon değişiklikleri, kemik geometrisi (kemik boyutu ve şekli) ve mikro-mimari ile de ilişkilidir. Kemik mikro-mimarinin değerlendirilmesi kemik biyopsisinin yapılmasını gerektirir. Ancak, günlük klinik uygulamada kemik biyopsisinin rutin olarak yapılması uygun değildir. Bu nedenle, kemik mineral yoğunluğu (KMY) osteoporoz tanısında altın standart olmuştur. Öte taraftan, bir kişide var olan frajilite kırıkları ile osteoporoz tanısı konulabilir; böyle durumlarda tanı için başka bir yöntem gerektirmez.

Tablo 30.2. Kemik mineral yoğunluğu incelenmesi önerilen durumlar⁸

Tüm popülasyonun KMY açısından taranması önerilmemektedir.

- 65 yaş ve üzerindeki tüm kadın hastalar, 70 yaş ve üzerindeki erkek hastalar
- Aşağıdaki özelliklerden birini içeren postmenapozal kadınlar
 - 40-45 yaş sonrası majör bir travma olmaksızın ortaya çıkan fraktür anamnezi
 - Radyolojik olarak saptanan osteopeni
 - Uzun süreli sistemik GK tedavisi başlanılan hastalar (3 ay)
- Osteoporoz açısından riskli olan ve farmakolojik tedavi planlanan perimenapozal veya postmenapozal kadınlarda aşağıdaki özellikleri içerenler
 - Düşük vücut ağırlığı olanlar (beden kütle indeksi < 20 kg/m²)
 - Uzun süreli sistemik GK tedavisi kullanılacak olanlar (3 ay)
 - Osteoporotik fraktür için aile öyküsü olanlar
 - Sigara içicisi olanlar
 - Fazla miktarda alkol kullanımı olanlar
- Sekonder osteoporoz

30.6.1. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik mineral yoğunluğu (*bone mineral density*, BMD) ölçümleri doğru ve tekrarlanabilir, non-invaziv bir yöntem olup kırık riskini önceden belirleyebilmektedir. KMY kemik gücü ile yakından ilişkilidir, çalışmalarda KMY azalması ile kırık riskinin arttığı gösterilmiştir. DXA kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan metoddur. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü yaş, cins ve ırk düzenlemesi yapıldıktan sonra standart sapma olarak da belirtilebilmektedir. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir²⁵. Ayrıca, aort kalsifikasyonu, dejeneratif faset sklerozu, dejeneratif kemik hastalıklarına bağlı eklem aralarındaki daralmalar ön-arka incelemelerde kemik mineral yoğunluğunun yanlış olarak yüksek olarak bulunmasına neden olabilir. Bu hatalar lateral ölçümlerle giderilebilmektedir. Ancak, lateral pozisyonda sadece L3 ve L4 görüntülenebilir ve pozisyon sağlamak oldukça güçtür. Özellikle dejeneratif kemik hastalıkları olan 65 yaş ve üzerindeki hastalarda yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir. Obez hastalarda doğruluk oranları daha düşüktür. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²)²⁵. T skoru ile genç erişkin popülasyona göre karşılaştırma yapılırken, Z skoru ile aynı yaş grubu popülasyona göre karşılaştırma yapılmaktadır. Z skorunun -2 SD'den düşük olması yaşa göre beklenenin altında olmasıdır, bu durumda osteoporozu neden olabilecek ek faktörler (glukokortikoid kullanımı gibi) dikkatle değerlendirilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kemik mineral dansitesine göre osteoporoz riskini belirleme sınırlarını şöyle tanımlamıştır²⁶:

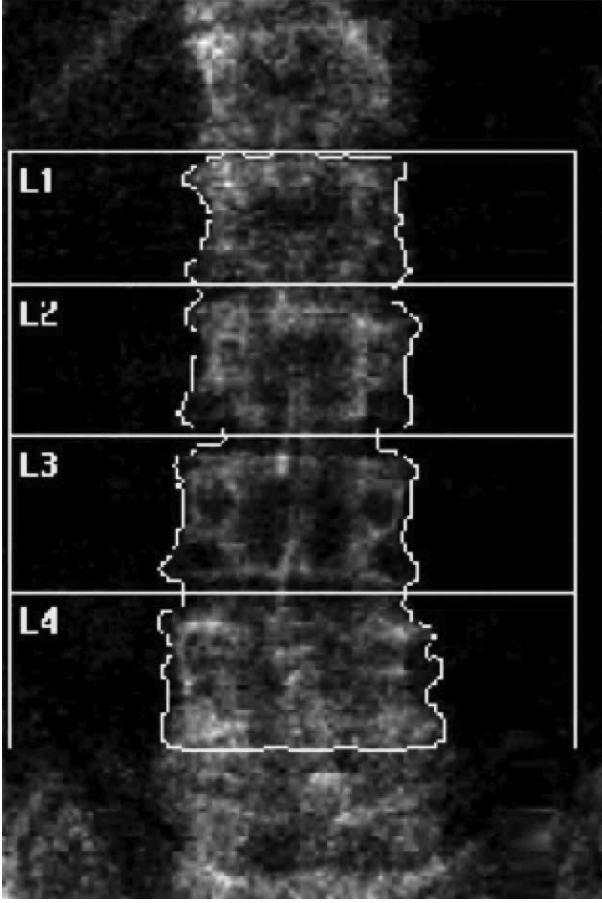
- Normal: KMY genç erişkinden 1 SD daha yüksek (T skoru +1 SD ile -1 SD arasında),
- Düşük Kemik Kütlesi (osteopeni): KMY genç erişkinden 2,5 SD daha az, 1 SD daha yüksek (T skoru -1 SD ile -2,5 SD arasında)
- Osteoporoz: KMY genç erişkinden 2,5 SD daha çok azalmış (T skoru \leq -2,5 SD)
- Ciddi veya yerleşmiş osteoporoz: KMY genç erişkinden 2,5 SD daha çok azalmış ve eşlik eden frajilite kırığı.

DSÖ'nün belirlediği bu değerler postmenopozal beyaz kadınların değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Oldukça kullanışlı olsa da, bu değerlerin erkekler, genç erişkinler ve beyaz olmayan ırklardaki geçerliliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır⁹. Yaşlı erkeklerde kemik yoğunluğundaki SD azalması başına kırık riskinde görülen artış, yaşlı kadınlardakine benzerdir²⁷. Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği (*The International Society for Clinical Densitometry*, ISCD) DSÖ tarafından belirlenen kriterlerin postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde kullanımını önermekte, premenopozal ve 50 yaş altındaki erkeklerde KMY ile kırık riski ilişkisi aynı olmadığından kullanımı önerilmemektedir²⁸. Premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skoru osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru -2 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" bahsedilir. Diğer yandan KMY, klinik durum ve kırıkla ilişkili diğer risk faktörleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Tanı için sadece KMY standardına bağlı kalındığında kemik kırılabilirliğine katkı sağlayan diğer faktörlerin etkisi değerlendirilmemiş olacaktır. Dansitometrenin primer tanısız değeri spesifik osteoporoz tanısı koymak değil, uzun vadede kemik kırık riskinin ortaya konulmasıdır.

İskelet sisteminde herhangi bir bölgenin kırık riski o bölgenin KMY ölçümü ile belirlenir. KMY ölçümleri için lomber (L1-L4), proksimal femur tercih edilse de tüm vücut ve periferik alanlar da (kalkaneus, önkol gibi) kullanılabilir (Şekil 2a,1b). Herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması osteoporotik kırık gelişebileceğinin göstergesidir. Ancak, kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, osteoporoz tanısında en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır. Postmenopozal tedavi almayan kadınlarda ve 70 yaş üzeri erkeklerde DXA ölçümü iki yılda bir, tedavi alan hastalarda yılda bir, teriparatid tedavisi alanlarda altı ayda bir, sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda altı ay veya yılda bir tekrarlanmalıdır⁸. Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir.

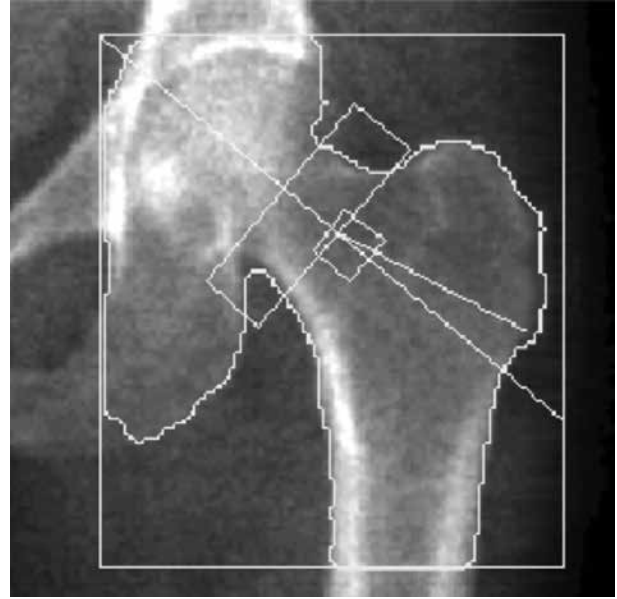
30.6.2. Direkt Kemik Grafileri

Osteoporotik kemikte, direkt grafilerde kemik yoğunluğunun azaldığı görülür. Kemik yoğunluğunun



Şekil 30.2a. Osteoporozu olan hastanın lomber DXA görünümü (L1-4).

azalması osteopeni olarak isimlendirilir. Osteopeni nedenleri arasında osteoporozun yanında osteomalazinin de olabileceği unutulmamalıdır. Osteoporozda kemikteki osteopenik görünümün yanında kemiğin kortikal tabakasında incelme, kemik iç yüzeyinin eğik görünüm vermesi, intrakortikal tünelleşme, vertebralarda çerçeve görünümü (boş kutu görünümü veya resim çerçevesi görünümü) ayırt edilebilir (Şekil 30.2a,b, 30.3a,b). Bu bulgular osteoporoz varlığını düşündürse de kemik mineral durumunu değerlendirmede yetersiz kalacaktır. Ayrıca, direkt grafilerin değerlendirmeleri çekimin kalitesine, kişinin yağ dağılımına göre çok değişkenlik göstermektedir. Lomber ve torasik vertebraların uygun olarak değerlendirilebilmesi için, hem anteroposterior hem de lateral görüntülemelerinin yapılması gerekmektedir. Direkt grafilerde kama deformitesi, bikonkav deformiteler ve kompresyon fraktürleri görülebilmektedir (Şekil 30.4). Belirgin olmayan vertebral fraktürler normal vertebral yapı korunacağından her zaman seçilememektedir. Ayrıca vertebral fraktürler sıklıkla asemptomatik olduğundan tanı uzun süre gecikebilmektedir. Osteoporotik vertebral fraktür saptandığında, osteoporoz tanısı konur ve bu bulgu başka kırıkları önlemek amacıyla farmakolojik tedaviye



Şekil 30.2b. Osteoporozu olan hastanın proksimal femur DXA görünümü, dikdörtgen kutuda femur boynu, kare kutuda Ward's alanı, trokanter, gövde, total izleniyor.

başlanmasını gerektirir. Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini, diğer kırık risklerini artırır.

Vertebral torasik ve lomber omurga radyolojik görüntüleme veya lateral vertebral kırık değerlendirilmesi birçok modern DXA aletlerinde mevcuttur. KMY çekilirken yapılabilir. KMY çekilmesinin mümkün olmadığı durumlarda vertebra grafisi çekilebilir. Vertebralateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. VFA, DXA ile aynı anda yapılabilen, T4'ten L4 vertebraya kadar olan kısımdaki deformiteleri tespit edebilen bir metoddur. Tablo 30.3'te vertebral görüntülemenin yapılmasının önerildiği hastalar görülmektedir. Vertebral görüntüleme yapıldıktan sonra yeni gelişen boy kısalması, sırt ağrısı ya da postür değişikliği saptanırsa görüntüleme tekrarlanması önerilmektedir.

Tablo 30.3. Vertebral görüntüleme endikasyonları*

- Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.0 olan tüm >70 yaş kadınlar ve ≥ 80 yaş erkekler
- Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler
- Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa
 - o Düşük travmalı kırık öyküsü
 - o Boy kısalması (o anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması)
 - o Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)
 - o Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması



Şekil 30.3a. Vertebra korpuslarında radyolusensi artışı, yükseklik kaybı, primer trabeküllerde kalınlaşma, korpuslar dens bir korteksle çevrelenmiş.



Şekil 30.3b. Normal lumbosakral yan grafi.



Şekil 30.4a. Sağ femur boynunda radyolusensi artışı ve primer trabeküllerde kalınlaşma.



Şekil 30.4b. Normal kalça eklem grafisi.

Tablo 30.4. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri^{8,18}

Formasyon Belirteçleri	Resorpsiyon Belirteçleri
Serum Osteokalsin Serum kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP) Serum prokollajen tip I N propeptid (s-PINP)	Serum tip I kollajen C-terminal telopeptid bağları (s-CTX) İdrar N telopeptid (NTX)



Şekil 30.5. Skolyozu ve belirgin osteoporozu olan bir hastanın lomber anteroposterior direkt grafisinde vertebra korpuslarında radyolüseni artışı, yükseklik kaybı, dens bir korteksle çevrelenmiş korpuslar, çökme fraktürü görülmektedir.

30.6.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

Trabeküler kemik dokusunun küçük miktarlarda bulunduğu vertebra gibi kemiklerin mineral dansitelerini ölçmede etkilidir. İncelenecek vertebrada trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı ölçebilmektedir. Tek enerji (*single photon*) kaynağı kullanıldığından kemik iliğindeki yağ nedeni ile %10–30 oranında dansiteyi yüksek ölçülebilirken, spinal çıkıntı ve osteofitlerden etkilenmez. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde kabul edilebilir sonuçlar alabilmek için çeşitli teknik ayrıntıya dikkat etmek gerekmektedir. Bu ayrıntılara dikkat edildiğinde çok güvenilir sonuçlar alınabilir. Yöntemin pahalı olması, daha fazla süre gerektirmesi, yüksek radyasyon kullanması kullanımını sınırlandırmaktadır⁸.

30.6.4. Biyokimyasal Ölçümler

Osteoporoz saptanan hastalar postmenopozal dönemde olsalar bile osteoporozu neden olabilecek ikincil nedenler açısından sorgulanmalıdırlar¹⁸. Asemptomatik postmenopozal osteoporozu olan kadınların önemli bir kısmında da eşlik eden ikincil nedenler olduğu gösterilmiştir²⁸⁻³⁰. Anamnezinde, fizik muayenesinde ve değerlendirmelerinde sekonder osteoporoz düşündürülecek

bulgular yoksa hastalardan aşağıdaki tetkiklerin yapılması önerilmektedir¹⁸:

- Tam kan sayımı,
- Serum biyokimyası (kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, karaciğer enzimleri, alkalen fosfataz, kreatinin ve elektrolitleri de içeren),
- Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum, sodyum, kreatinin atılımları,
- Serum 25-hidroksi vitamin D.
- Klinik olarak endike olması halinde sekonder nedenlere yönelik testler.

Kemik değerlendirmesi için kemik döngü belirteçleri de kullanılabilir. Bu maddelerin ölçümü yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında fikir sahibi olunur. Bu belirteçler osteoporoz tanısı için kullanılamazlar, ancak kemik kayıp hızı hakkında bilgi verebilir^{30,31} ve artmış düzeyleri KMD'den bağımsız olarak menopoz ve sonraki dönemdeki kadınlarda artmış kırık riski ile ilişkilidir³². Ayrıca, bu belirteçler tedaviye kemik yanıtını ve kırık riskindeki azalmayı hızlı bir şekilde göstermeleri yönünden de yararlıdır¹⁸. Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda kırıkları, tedavi almayan hastalarda kemik kayıp hızını, tedavinin 3–6 ayında tekrarlanarak kırık riskinin derecesini, hastanın tedaviye uyumunu ve uygun kullanıp kullanmadığını saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını tayin etmede kullanılabilir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)/Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu (IFCC) tedavinin etkinliğini değerlendirme ve kırık riskini belirlemede standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile kemik yapım belirteci olarak serum PINP, kemik yıkım belirteci olarak ise serum CTX ölçülmesini önermektedir^{33,34}. Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak iki kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz tam anlaşılmamıştır³⁵. Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri Tablo 30.4'te özetlenmiştir⁹.

30.6.5. Kırık riskinin değerlendirilmesi

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi, özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde yapılmalıdır. Osteoporozu olan kişiler fraktür gelişimi için yüksek risklidir, bununla birlikte osteopenisi veya düşük kemik mineral yoğunluğu olanlarda da risk mevcuttur. Hem erkek hem kadınlarda fraktürlerin çoğu DXA ile osteoporozu saptanmamış kişilerde olmaktadır. Bu nedenle kırık riskinin değerlendirilmesi için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 2008

Tablo 30.5. Klinik şüphede halinde ilgili etiyolojik taniya yönelik (sekonder osteoporoz için) ayırtıcı testleri¹⁸

- Serum tirotropin
- Serum paratiroid hormon düzeyi
- Çölyak hastalığı için transglutaminaz antikorları
- İdrar serbest kortizol düzeyi, diğer adrenal hormon hipersekresyon şüphesi halinde gereken testler
- Serum triptaz, idrar N-metilhistamin veya mastositozis için diğer testler
- Serum protein elektroforezi ve myelom şüphesi halinde serbest kappa ve lambda hafif zincirleri
- Nadir metabolik kemik hastalığı şüphesi olan durumlarda genetik testler
- Kemik iliği hastalıkları açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
- Osteoporozda kemik biyopsisi önerilen durumlar;
 - Kemik hastalığı ve renal yetmezliği olanlarda doğru tanı ve tedavi yaklaşımı için
 - Aşağıdaki durumlardan birine sahip olanlarda,
 - Osteomalazi veya mastositozis şüphesi olup laboratuvar sonuçlarının tanı için yetersiz olduğu durumlar,
 - Normal veya yüksek kemik dansitesi olduğu halde majör travma olmaksızın fraktür gelişenler,
 - Vitamin D dirençli osteomalazi ve benzer hastalığı olup tedaviye yanıtın belirlenmesi gereken durumlar

yılında tedavi almayan kadın ya da erkekte kolayca elde edilebilen klinik risk faktörlerinin kullanımı ile 10 yıllık kalça kırık riski ya da majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, omuz ya da önkol) riskini öngören, kırık risk değerlendirme aracı olan (*Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX) FRAX'ın kullanılmasını önermiştir. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/web> adresinden FRAX değerlendirme aracına ücretsiz olarak ulaşılarak hastaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için adapte edilmiş olan FRAX değerlendirme aracına ise <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> web adresinden ulaşılabilir³⁶⁻³⁸. FRAX'ta bazı önemli kırık risk faktörlerinin göz önüne alınmaması, bazı faktörlerin ise sadece var olup olmadığı değerlendirmeye alınarak doz ve süre gibi etkilerin göz ardı edilmesi, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde lomber vertebra ölçümlerinin dikkate alınmaması, kırık riskinin olduğundan daha fazla ya da daha az tahmin edilebilir olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. FRAX bilgisayar programı, postmenopozal kadın ve 40 yaşından yaşlı erkekte valide edilmiştir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik vertebra, önkol, kalça ya da omuz kırığı) geçirme olasılığını göstermektedir. FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edilmektedir. FRAX ile elde edilen olasılık değeri kimi tedavi edeceğinin hakkında bilgi vermez, farmakolojik tedavi kararı klinik yargı ile birlikte verilmelidir.

30.6.6. Sekonder Osteoporoz Tanı

Osteoporozun ikincil nedenleri özellikle premenopozal kadınlarda ve 70 yaşından genç erkeklerde göz ardı edilmeden araştırılmalıdır. İlaç anamnezi, hipogonadizm, hipertiroidi, hiperparatiroidi, malabsorpsiyon, düşük kalsiyum alımı sorgulanmalıdır. İkincil nedenlerin araştırılması için tam kan sayımı, serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalin fosfat (kemik spesifik),

osteokalsin, Tip 1 kollajen propeptitleri, deoksipridinoline, protein elektroforezi, karaciğer enzimleri, PTH, T4, TSH, Testosteron, vitamin D, osteokalsin, 24 saatlik idrarda hidroksiprolin, kalsiyum, kreatinin, kortizol ölçümleri yapılabilir (Tablo 30.5).

Osteoporozun yaşam kalitesine etkisi, oluşturduğu maliyetler, morbiditesi ve mortalitesi nedeni ile özellikle postmenopozal kadınlarda riskin tespiti ve önlenmesi konusunda gereken titizlik gösterilmelidir. Bu nedenle östrojen eksikliği olan kadınlarda, vertebral deformite varlığında, minör travma ile oluşan kırıklarda, radyografik olarak osteopeni tespit edildiğinde, sekonder osteoporoz yapan nedenlerin varlığında, uzun süreli glukokortikoid kullanımında kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılarak takip edilmelidir. İnsan ömrünün herhangi bir döneminde yapılan kemik kütlesi ölçümü kırık riski açısından önemli bilgiler verir. Değişik bölgelerde trabeküler ve kortikal kemik yoğunlukları farklı ve ölçümler arasında fark olmasına karşın elde edilen sonuçlar kırık riski konusunda fikir verebilmektedir. Kırık riskinin artmasında tek başına doruk kemik kütlesi değil, postmenopozal kemik kaybının hızı da önemli rol oynar. Kırık riski konusunda daha kesin bilgi elde edebilmek için tekrar ölçümler gerekebilir.

30.7. TEDAVİ

Osteoporoz saptanan hastaların düşmemesi için olası risk faktörleri minimuma indirilmelidir. Böylelikle kolayca oluşan kırıklardan korunmaya çalışılır. Açıktaki kablo ve telefon telleri gizlenmeli, kaygan zeminler örtülmeli, halılar sabitleştirilmeli, görme keskinliğini arttıracak gerekli önlemler alınmalıdır. Yeterli D vitamini için güneş ışığından yararlanmalıdır. Sigara ve alkol kullanımı yasaklanmalı, kafein tüketimi azaltılmalıdır. Psikotrop ve sedatif ilaçlar başta olmak üzere düşme riskini arttıran ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Osteoporozda tedavi ile;

- Kemik dayanıklılığının artırılması, travma-düşme riskinin azaltılması ile fraktürlerin önlenmesi,
- Fraktürlere ve deformitelere bağlı semptomların azaltılması,
- Fiziksel fonksiyonun maksimum artırılması amaçlanmaktadır.

Osteoporozdan korunmak için optimal bir diyet uygun kaloride olmalı ve yeterli kalsiyum ve vitamin D'yi içermelidir. Postmenopozal kadınlar ve yaşlı erkeklerin günlük kalsiyum alımlarının 1200 mg olması önerilmektedir^{9,18}. Sodyum, protein, kafein, lifli gıda, ve vitamin D gibi birçok nütrisyonel faktör kalsiyum gereksinimini etkilemektedir. Protein ve sodyum, idrarla kalsiyum atılımını etkileyebileceklerinden önemlidir. Protein alımının kemik dansitesi üzerine etkileri konusunda farklı çalışma sonuçları olması nedeniyle genel öneri protein alımının normal olmasıdır. Yaşlılarda hem alım azalması hem de güneş ışığı ile temasın az olması nedeniyle vitamin D genellikle eksiktir. Bu nedenle postmenopozal ve yaşlı hastalarda 800–1200IU vitamin D alınması önerilmektedir^{9,9}.

Hareketsiz yaşam biçimi, düzenli veya yeterli egzersiz yapılmaması osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır. Özellikle ağırlık kaldırmaya egzersizler doruk kemik kütlesi düzeylerini olumlu etkilemekte ve kemik kaybını azaltmaktadır. Ağırlık kaldırmaya egzersiz osteoporozu azaltıcı etkisi yanında kas kuvvetlendirici etkisi ile düşme olasılığını da azaltmaktadır. Ancak ağırlık kaldırmaya egzersizin ileri yaşlarda yapılması önerilmemektedir. Aşırı ve yoğun egzersizin düşme ihtimalini arttırdığı gibi kemik kaybına yol açtığı unutulmamalıdır. Altmış bir bin postmenopozal hastanın incelendiği ileriye dönük bir çalışmada haftada dört saat ve üzerinde yürüyüş yapan kadınlarda, haftada bir saatten az yürüyüş yapanlara göre kalça kırık riskinin %40 daha az olduğu görülmüştür³⁹. On sekiz randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde postmenopozal kadınlarda aerobik, ağırlık kaldırmaya egzersiz ve direnç egzersizlerinin vertebral kemik dansitesini arttırdığı, yürüyüşün ise hem vertebral hem de kalçada kemik dansitesini arttırdığı saptanmıştır⁴⁰.

30.7.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi, kalça veya vertebral kırıkları olan hastalarda (klinik vertebral kırık veya radyolojik olarak saptanan kırık), vertebral, femur boyun veya total kalça T skorunun -2,5 ve altında olan hastalarda farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir. T skoru -1 ile -2,5 arasında olan hastalarda, FRAX ile 10 yıllık kalça kırık riski $\geq 3\%$ veya 10 yıllık osteoporoz ile ilişkili kırık riski $\geq 20\%$ olanlarda veya fraktür için ilave risk faktörü olan hastalarda da ilaç tedavisi düşünülebilir¹⁸. Hekim her hastayı ayrı ayrı değerlendirmeli ve tedavi kararını verirken KMD ile birlikte diğer risk faktörlerini de göz önünde bulundurmalıdır.

30.7.2. Kalsiyum ve Vitamin D

Doruk kemik kütlesinin yeterli seviyede olması için yeterli kalsiyum ve D vitaminine ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaçlar, hızlı büyüme çağında, hamilelikte, emzicilikte ve yaşlılıkta artmaktadır. Ancak, ihtiyacın üzerinde alınan kalsiyumun ve D vitamininin doruk kemik kütlesi oluşumunda tek başına rolü olmadığı kanaati yaygındır. İleri yaşlarda böbrekte 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin ve barsak duvarında D vitaminine duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, idrarla ve fekal yolla kalsiyum kaybı artmaktadır. Yaşlılıkta kalsiyum suplementasyonu ile yapılan çalışmalarda kemik yoğunluğundaki azalmanın yavaşladığı gösterilmiştir. Kalsiyum ve D vitamininin yeterli miktarda alınması, osteoporoz tedavisi veya osteoporozdan korunma için temel bir yaklaşımdır. Günlük önerilen kalsiyum miktarı 50 yaşına kadar olan erişkinlerde 1000 mg, 50 yaş üzerindeki kişilerde ise 1200 mg'dır². Kalsiyum ilavesi 500–1500 mg/gün dozlarında güvenlidir. Başta konstipasyon olmak üzere bazı gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Hiperkalsiüriye bağlı böbrek taşı çok nadiren gelişebilir. Kalsiyum demir ve L-tiroksin absorpsiyonunu etkileyebileceğinden bu ilaçlardan ayrı olarak alınmalıdır.

D vitamini için de günlük ihtiyacın karşılanması gerekmektedir. D vitamini suplementasyonunun bilhassa güneş ışığını yeterince alamayan hastalarda gerekli olduğu bildirilmektedir. D vitamini yetersiz veya sınırdaki hastalarda vitamin D takviyesi barsaklarda kalsiyum emilimini artırır, PTH düzeylerini baskılar ve kemik kütlesini artırır². Yapılan birçok çalışmada vitamin D 800–1200IU dozlarında verildiğinde kırık riskinde azalma sağlamıştır^{8,9}. Kalsitriolün D vitamini etkisi yanında osteoblast aktivitesini artırıcı etkisi olduğu öne sürülmüştür ve bu amaçla yaygın olarak bazı ülkelerde kullanılmış ancak yeterince kabul görmemiştir. Kalsitrol özellikle glukokortikoid ilişkili osteoporoz ve post-transplant osteoporozda etkili olabilir⁴¹. D vitamini özellikle de kalsitrol tedavisinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinosis ve renal fonksiyonlar üzerine yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

30.7.3. Östrojen Tedavisi

Östrojen yerine koyma tedavisi ile postmenopozal kemik kaybının önlenmesi kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Östrojenin bu etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Osteoklastlardaki östrojen reseptörlerini etkileyerek kemik yeniden yapılanmasını azalttığı ve bu şekilde kemik kaybını yavaşlattığı, ayrıca tedavinin ilk aylarında az da olsa kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Östrojenin dolaylı bir etki ile osteoklastların PTH'ya duyarlılığını azalttığı, barsaktan kalsiyum emilimini arttırdığı gösterilmiştir. 2002 yılında Kadın Sağlığı Girişimi (*Women's Health Initiative*, WHI) tarafından yapılan 16000'i aşkın hastanın dahil edildiği, randomize - plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 50–79 arası kadınlar, ortalama 5,2 yıl süre konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat

verilerek takip edilmişlerdir⁴². Bu çalışma sonucunda kalça fraktürü ve kolon kanser riskinde azalma saptanırken, koroner arter hastalığı (non-fetal miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığına bağlı ölüm), inme, meme kanseri ve demans riskinde artış olduğu görülmüştür. Üstelik bu çalışmada östrojen + progesteron tedavisinin yaşam kalitesinde (uyku bozuklukları, vazomotor semptomlar gibi) klinik olarak anlamlı iyileşme yapmadığı da saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra östrojen replasman tedavisi osteoporozun önlenmesinde veya tedavisinde birinci seçenek tedavi olarak önerilmemektedir. Amerika Yemek ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından östrojenin postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır; ancak postmenopozal osteoporozdan korunma için, şu koşulu sağlayan hastalarda kullanımı onaylanmıştır: 'osteoporoz açısından yüksek riskli olan ve östrojen dışı tedavilerin hasta için uygun olmadığı durumlar'¹⁸.

30.7.4. Selektif Östrojen Reseptör Düzenleyicileri

Selektif östrojen reseptör düzenleyicileri (*selective estrogen receptor modulator*, SERM) bazı dokularda östrojen, bazı dokularda ise anti-östrojen etki göstermekte ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Onaylanmış tek SERM raloksifendir. Bu molekül kemiklerde ve karaciğerde östrojen agonisti olarak görev yaparken, meme bölgesinde güçlü bir anti-östrojen etki göstermektedir. Kemik mineral dansitesini arttırmakta ve vertebral kırık riskini azaltmaktadır⁴¹. Raloksifen endometrial hiperplazi veya vajinal kanamaya neden olmazken, serum total kolesterol ve düşük dansiteli kolesterol (*low-density-lipoprotein*, LDL) düzeylerini azaltmaktadır. Venöz tromboembolizm riskinde artışa neden olurken, koroner arter hastalık gelişimi üzerine etkisi görülmemiştir⁴¹. Raloksifenin postmenopozal osteoporozda vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiş olduğundan kırığı olmayan, bisfosfonatları tolere edemeyen veya bisfosfonatlar için kontrendikasyonu bulunan ve invaziv meme kanseri riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde bir seçenek olabilir. Ancak, premenopozal hastalarda kemik kaybını arttıracığından kullanımı kontrendikedir.

Tamoksifen diğer bir SERM olup başlıca meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanılmamakla birlikte meme kanseri olup tamoksifen tedavisi alan hastalarda kemik korumasının da yapılmış olacağı düşünülebilir.

30.7.5. Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar kemiğin hidroksi-apatit kristallerine kuvvetle bağlanan sentetik pirofosfat analoglarıdır. Bunlar, amorf kalsiyum fosfatın hidroksi apatit içine transforme

olmasını bloke ederek daha büyük bileşimlerin içine apatit kristallerinin agregasyonunu geciktirir, aynı zamanda kristallerin çözülmesini de yavaşlatır ve bu yolla yeni kristal formasyonunu geciktirir. Diğer taraftan, osteoklastların rezorpsiyon için kullandıkları asitlerin sekresyonunu inhibe etmektedir; böylelikle kemik rezorpsiyonunu baskılar. Ayrıca osteoklast apoptozisini de artırır. Bunlar, kemik rezorpsiyonunun fazla olduğu Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemilerde başarı ile kullanılmıştır. Osteoporoz tedavisinde onaylanmış tüm bisfosfonatların vertebral kırıkları %50'e varan oranlarda azalttığı gösterilmiştir². Osteoporozun tedavisinde ve korunmasında alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit kullanımı onaylanmış ajanlardır. Alendronat, risedronat ve zoledronik asit glukokortikoid ile indüklenen osteoporozda ve erkeklerde osteoporoz tedavisi için onay almıştır¹⁸. Yapılan çalışmalarda, alendronatın kalça kırıklarını %50 oranında, risedronatın ise yaklaşık %40 oranlarında azalttığı saptanmıştır². Bununla birlikte, ibandronatın vertebra dışı kırıkları azaltıcı etkisi gösterilememiştir².

Oral olarak alınan bisfosfonatların %1'den daha az oranlarda emildiği bilinmektedir¹⁸. Bu nedenle hastalar, ilaçları sabah kalktıklarında aç olarak ve bol su ile almalıdırlar. Alendronat ve risedronat alınması sonrasında en az 30 dakika ve ibandronat alınması sonrasında ise en az 60 dakika başka bir şey yenmemelidir. İlaç alınması sonrası dik bir pozisyonda durulmalı ve yatılmamalıdır. En önemli yan etkileri özefagus tahrişi olması nedeniyle bu uyarılar hastaya dikkatle anlatılmalıdır. Bisfosfonatlar hipersensivite reaksiyonlarında ve hipokalsemide kontrendikedir. Risedronat ve ibandronat için glomerul filtrasyon hızı ≤ 30 mL/dk, alendronat ve zoledronat için ≤ 35 mL/dk olduğunda dikkatli olunmalıdır¹⁸. Önemli derecede renal yetmezliği olan hastalarda genel olarak bisfosfonat kullanımından kaçınılması önerilmektedir⁹. Oral verilen bisfosfonatlar özellikle aktif üst gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda veya anatomik-fonksiyonel özefagus anormalliği olan hastalarda çok dikkatle kullanılmalıdır. İntravenöz (iv) olarak uygulanan ibandronat ve zoledronatın ilk doz uygulamasında %30-40 oranlarında akut faz reaksiyonu görülebilir¹⁸. Asetaminofen bu reaksiyonun semptomlarının azaltılmasında kullanılabilir. Oral veya iv olarak kullanılan bisfosfonat tedavisi sırasında bazı hastalarda kemik, eklem ve kas ağrıları görülebilmekte, ancak ilaç kesilmesi sonrası çoğunlukla düzelmektedir. Çene osteonekrozu osteoporoz nedeniyle bisfosfonat kullanan hastalarda çok nadir olarak bildirilmiştir. Olgular incelendiğinde, çene osteonekrozunun daha çok malign tümörü olan hastalarda iv bisfosfonat kullanımı ile ilişkili olduğu görülmektedir².

Alendronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde 10 mg/gün veya 70 mg/hafta dozlarında, menopozal osteoporoz tedavisinde 5 mg/gün veya 35 mg/hafta dozlarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir¹⁸. Risedronat osteoporoz önlenmesinde ve tedavisinde 5 mg/gün veya

35 mg/hafta dozlarında önerilmektedir. Ayrıca, 150 mg/ay olacak şekilde kullanımda onaylanmıştır. Ülkemizde ayda bir kez, üst üste 2 gün 75 mg'lık formu bulunmaktadır. Alendronata benzer şekilde vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir¹⁸. İbandronat oral olarak 2,5 mg/gün veya 150 mg/ay olacak şekilde, iv olarak 3 mg - 3 ayda bir olacak şekilde postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılabilir. İbandronatın vertebral kırık riskini azalttığı gösterildiği halde non-vertebral kırık riskini azalttığı ileriye dönük çalışmalarla gösterilememiştir¹⁸. Zoledronat iv olarak 5 mg - yılda bir kez olarak kullanılabilir. Zoledronatın da vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Pamidronat 30 mg üç ayda bir iv olarak kullanılabilir, ancak FDA tarafından kullanımı onaylanmamıştır. İv fosfonat tedavisi planlanan hastalarda bugün için FDA onayı olmadığından pamidronat dışındaki diğer iv kullanılabilir fosfonatların kullanımı önerilmektedir.

30.7.6. Kalsitonin

Kalsitonin, osteoklastların fırçamsı yüzeyinde bulunan spesifik kalsitonin reseptörünü etkileyerek osteoklastik aktiviteyi baskılayıp kemik rezorpsiyonunu azaltmakta ve kemik mineral dansitesinde artış meydana getirmektedir. Bu etkilerinin yanında, kemik iliğindeki progenitör hücreleri etkileyerek osteoklast oluşumunu önlemekte ve osteoklastların yaşam sürelerini kısaltmaktadır. Kalsitoninler bu etkileri nedeni ile hipokalsemi ve hipofosfatemi yapabilir. Pahalı olması, kırık riskini azaltmadaki başarısının diğer ilaçlara göre azlığı ve son yıllarda gösterilen nonspesifik kanser riskindeki artışlar nedeniyle, osteoporoz tedavisinde bir alternatif değildir. Yan etki olarak hipersensitiviteye yol açabildiği unutulmamalıdır.

30.7.7. Paratiroid Hormon (Teriparatid, PTH 1-34)

PTH yüksek dozda sürekli verildiğinde kemik rezorpsiyonunu arttırmakta daha düşük dozlarda aralıklı verildiğinde ise kemik yapımını arttırmaktadır. PTH günlük enjeksiyon şeklinde verildiğinde hem hayvanlarda hem de insanlarda KMY'yi arttırdığı gösterilmiştir. Postmenopozal kadınların incelendiği plasebo kontrollü bir çalışmada teriparatidin 20 µg/gün dozunda ortalama 21 ay kullanılması ile vertebral kırık riskinde %65, periferik kırık riskinde %53 oranında azalma olduğu saptanmıştır⁴³. Tedavi iyi tolere edilmiş, serum kalsiyumunda hafif yükselme hastaların %10'undan azında görülmüştür. Teriparatid kırık açısından yüksek riskli olup, diğer tedavileri tolere edemeyen veya yanıt vermeyen postmenopozal osteoporozda; hipogonadal veya idiyopatik osteoporozu olan, kırık açısından yüksek riskli ve diğer tedavileri tolere edemeyen veya yanıt vermeyen erkek hastalarda; glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporozda

kullanım için onaylanmıştır¹⁸. Tedavi başlanması öncesinde, serum kalsiyum, PTH, vitamin D ölçümleri yapılmalıdır.

Teriparatid ratlarda yüksek dozlarda (insanlarda kullanılan dozların yaklaşık 3-58 katı kadar) ve ratların tüm yaşam sürelerince (yaklaşık olarak insanda 75 yaşa kadar denk gelen süre) kullanıldığında osteosarkom gelişimine neden olmuştur⁴⁴. Bu nedenle osteosarkom geliştirme riski olan hastalarda (Paget hastalığı gibi) kullanımı kontrendikedir. Ancak, insanlarda osteosarkom gelişimine neden olduğuna ait bir veri bulunmamaktadır. Primer hiperparatiroidi veya tedavi edilmemiş veya açıklanamamış sekonder hiperparatiroidi durumlarında da teriparatid kullanımından kaçınılmalıdır. Teriparatide bağlı yan etkiler hafif hiperkalsemi, bulantı, ortostatik hipotansiyon ve kramplardır. Genellikle bu yan etkiler ılımlı ve geçicidir, ilaç bırakılması genellikle gerekmez. Teriparatid tedavisi iki yıl ile sınırlandırılmıştır. Teriparatid kesilmesi sonrası takip eden yılda kemik dansitesinde hızlı bir azalma olacağından bisfosfonatlarla tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Teriparatid ile bisfosfonatların kombine kullanımı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte alendronat ile teriparatid birlikte kullanıldığında teriparatidin etkinliğinde azalma saptanmıştır⁹. Bu nedenle elimizdeki verilerle kombine kullanımları önerilmemektedir.

30.7.8. Denosumab

Denosumab "Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. Kemik mikro-çevresinde RANKL azalmasına neden olarak öncü hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünü, aktive osteoklastların fonksiyon ve survisini azaltmaktadır¹⁸. Denosumabın postmenopozal kadınlarda kırık açısından yüksek riskli olanlarda ve diğer tedavileri tolere edemeyen veya yanıt vermeyen hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Önerilen doz 60 mg - 6 ayda bir olacak şekildedir. Denosumab ayrıca, yüksek kırık riskine sahip erkeklerde, meme kanserli aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda da kemik kütlelerini arttırmak amacıyla onaylanmıştır. Yine, dev hücreli kemik kanseri tedavisinde 120 mg'lık preparatı mevcuttur. Denosumabın vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir⁴⁵. Tedavi başlanmadan önce hipokalsemi düzeltilmelidir. Dermatit, cilt döküntüleri, egzema, selülit başlıca yan etkileridir. Çene nekrozu da denosumab kullanımında bildirilmiştir. Bu konuda EMA ilaç kutusuna osteonekroz için uyarı kartı konması konusunu 2015'te gündeme almıştır. Denosumab da atipik femur kırıklarına (subtrokanterik) yol açabilmektedir. Bisfosfonat tedavilerinden farklı olarak, denosumab tedavisi kesildiğinde KMY kaybı hızla gerçekleşir ve eğer kırık riski azalmasının devamı arzulanıyorsa, başka bir ilaçla tedaviye devam etmek gerekir altı ayda bir 60 mg sc uygulama şeklinde güvenliği üç yıla kadar gösterilmiştir.

30.7.9. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat, non-radyoaktif stronsiyum atomu içermektedir. Kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik kütlesinde artış sağlamaktadır. Yapılan insan çalışmalarında vertebral kırık riskini %40 oranlarında azalttığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁹. Stronsiyumun osteoporoz tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylı değildir. Yan etki olarak, diyare ve trombo-embolik hastalık riskinde artış görülmektedir. 2012 yılında Fransa'da AFSSAP tarafından stronsiyum ranelat kullanan hastalarda üç yıl içinde 199 önemli istenmeyen olay yaşandığı (%52'si trombo-embolik olay ve %26'sı DRESS sendromunu da içeren cilt sorunları ve MI dahil ciddi sorunlar) ve bu nedenle kullanımında dikkatli olunması gerektiği beyan edilmiştir. AFSSAP'ın önerisi, bu ilacın, bisfosfonat kullanamayan, 80 yaş altı ve yüksek kırık riskine sahip hastalarda kullanılmasıdır. Daha sonra 2013 yılında EMA da bu yönde deklarasyonda bulunmuştur. Bu açıklamalar sonrasında ilacın Fransa'daki kullanımının azaldığı gözlenmiştir⁴⁶.

30.7.10. Florid

Metabolik olarak aktif olan kemik dokusu tarafından alınır ve kalsiyum fosfat kristallerinin hidroksiapatit ve hidroksifloroapatit kristallerine dönüşünü hızlandırır. Ancak, yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunu arttırmasına karşın kırık riskinde azalma yapmadığı gösterilmiştir. Florid tedavisi ile oluşan kemik kalitesinin dayanıklılığı konusunda da şüpheler vardır. Florid kullanımının osteomalaziye yol açabileceği de bildirilmektedir. Önemli yan etkileri arasında gastrik irritasyon ve gastrointestinal kanamalar ve artraljiler vardır. Günümüzde eldeki kanıtlarla postmenopozal osteoporozda kullanımı önerilmemektedir⁹.

Alendronat, ibandronat, risedronat, zolendronat, kalsitonin, denosumab, raloksifen ve teriparatid gibi osteoporoz tedavisinde kullanılan bu ajanların yeni vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. İleriye dönük çalışmalarda alendronat, risedronat, zolendronat, denosumab ve teriparatid tedavilerinin aynı zamanda nonvertebral kırık riskini de azalttığı saptanmıştır¹⁸. İleriye dönük kontrollü çalışmalarda alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab tedavilerinin kalça kırık riskini de azalttığı gösterilmiştir. 2016 Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği'nin (*American Association of Clinical Endocrinologists, AACE*) yayımladığı kılavuzda alendronat, risedronat, zoledronat veya denosumab birincil seçenek tedavi olarak, ibandronat ikincil tedavi seçeneği, raloksifen ikincil veya üçüncül tedavi seçeneği, kalsitonin ise son tedavi seçeneği olarak önerilmektedir¹⁸. Teriparatidin vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. AACE'nin aynı kılavuzunda, teriparatid kullanımı, bisfosfonat tedavisinin etkili olmadığı ve kırık riskinin yüksek olduğu hastalarda önerilmektedir¹⁸.

KAYNAKLAR

1. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al; EU Review Panel of IOF, Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8:137, 2013.
2. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD, Metabolic bone disease. Basic and Clinical Endocrinology. Eighth Edition (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;320–331.
3. Compston J, Osteoporosis: social and economic impact. *Radiol Clin North Am* 48:477–482, 2010.
4. Woo J, Lau E, Swaminathan R, et al, Association between calcium regulatory hormones and other factors and bone mineral density in elderly Chinese men and women. *J Gerontol* 49: M189–94, 1994.
5. Melton LJ III, How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10:175–177, 1995.
6. Silver JJ, Einhorn TA, Osteoporosis and aging. Current update. *Clin Orthop* 316:10–20, 1995.
7. Barrett-Connor E, The economic and human costs of osteoporotic fracture. *Am J Med* 98(2A):35–8S, 1995.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2017;1–119.
9. Delmas PD, Chapurlat RD, Osteoporosis. Endocrinology. Fifth Edition. (Eds. DeGroot LJ, Jameson JL). USA, Elsevier Saunders, 2006;1751–1769.
10. Peacock M, Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 54(Suppl 1):261S–265S, 1991.
11. Bronner F, Calcium and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 60:831–836, 1994.
12. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al, Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Eng J Med* 327:82–87, 1992.
13. Smith DM, Nance WE, Kang KW, et al, Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 52:2800–2808, 1973.
14. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al, Prediction of bone density from vitamin D alleles. *Nature* 367:284–287, 1994.
15. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP, Association of collagen I alpha 1 Sp 1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 16:1586–1592, 2001.
16. Dempster DW, Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 4:137–141, 1989.
17. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C, The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 13:777–787, 2002.
18. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al, AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 22(Suppl 4):1–42, 2016.
19. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV, Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57: M599–M604, 2002.
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al, Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155–162, 2005.
21. Hallström H, Wolk A, Glynn A, et al, Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 17:1055–1064, 2006.
22. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, et al, Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 132:675–684, 1990.
23. Becker C, Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clinical Cornerstone* 8:19–27, 2006.
24. Kleerekoper M. Screening for osteoporosis. Uptodate, (Ed. Rosen CJ, Schumaker KE), Waltham, MA, 2017.
25. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008.
26. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 25:2359–2381, 2014.
27. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al, Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20:1185–1194, 2005.

28. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 11:75, 2008.
29. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4431–4437, 2002.
30. Barzel US. Recommended testing in patients with low bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1404–1405, 2003.
31. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 102:29–37, 1997.
32. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 11:1531–1538, 1996.
33. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis *Clin Chem Lab Med* 49(8):1271–1274, 2011.
34. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 22:391–420, 2011.
35. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry*, 2012.
36. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res* 24:975–979, 2009.
37. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom* 11:473–477, 2008.
38. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al. Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos* 7:229–235, 2012.
39. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 288:2300–2306, 2002.
40. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
41. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Uptodate, (Ed. Rosen CJ, Schmader KE), Waltham, MA, 2017.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333, 2002.
43. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434–1441, 2001.
44. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone(1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 30:312–321, 2002.
45. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765, 2009.
46. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 April 2013: Outcome of periodic safety update report assessment leads to recommendation to restrict use of a medicine. April 12, 2013.

A) VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE OSTEOMALASI

Prof. Dr. Refik TANAKOL

İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı İstanbul

ÖZET

D vitamini tedavisinin kırıkları önleyici etkisi özellikle yataklı bakımevlerinde / huzurevlerinde yaşayan yaşlı kişilerde gösterilmiştir. D vitamini kas fonksiyonlarında düzelleme yaparak, düşmeleri ve dolayısıyla kırıkları azaltmaktadır. Bundan sonra yapılan pek çok plasebo kontrollü çalışma da günde 700-1000 IU'lık D vitamini suplementasyonunun kas fonksiyonlarını düzelttiğini, düşme riskini azalttığını ortaya koymuştur. Daha yüksek D vitamini suplementasyonunun kanserlerde azalma sağlayabileceğini bildiren birçok çalışma vardır. Bunun yanı sıra multipl skleroz, infeksiyonlar, diyabet, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartritten korunmada D vitamini yararları gösterilmiştir. ABD'de yılda 3000 saatten fazla güneşli gün bulunan bölgelerde dış çürükleri, yılda 2200 saat güneşli gün görülen bölgelere göre daha az bulunmuştur. Burada gene insan cathelicidin (LL-37) üretiminin D vitamini ile artması ve bu maddenin antibakteriyel özellikleri rol oynamaktadır. D vitamini nöroprotektif etkileri de gösterilmiş, düşük 25OHD düzeylerinin vasküler demans ve Alzheimer hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir. UV-B ve vitamin D septisemi riskini de modüle edebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteomalasi, raşitizm, sekonder hiperparatiroidi, kalsitriol, alfa kalsidol, kalsiyum, fosfor, kolekalsiferol, dihidroksikolekalsiferol, parathormon, psödofraktür

31.1. TANIM

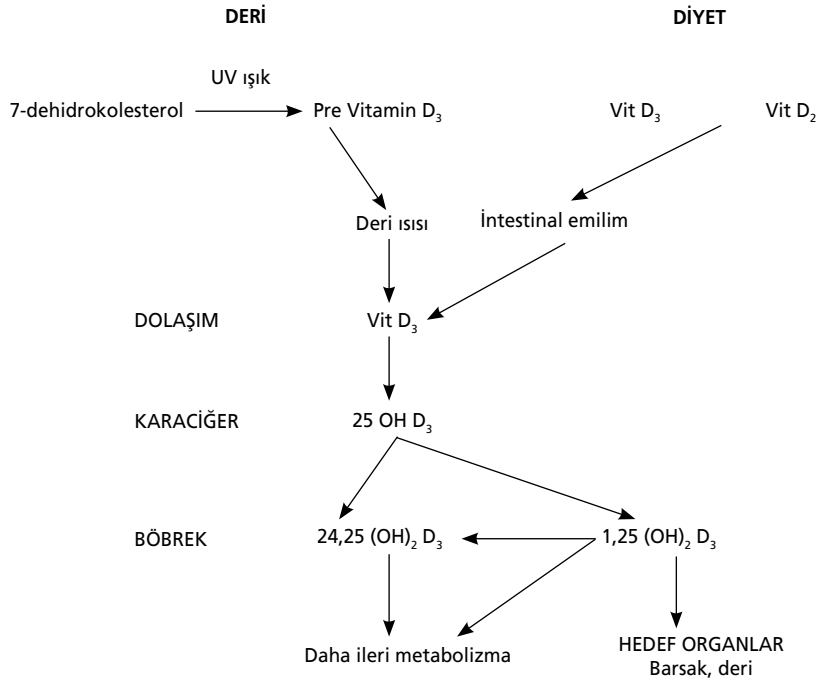
Osteomalasi erişkinde yeni oluşan kemik matriksinin (osteoid) mineralize olamamasıdır. Bunun sonucunda kemiğin yeniden yapılandığı bölgelerde mineralizasyon eksikliği ile karakterize kemik adacıkları görülür. Osteomalasinin ana nedenleri, kalsiyum ve D vitamini alım eksikliği, D vitamini ve fosfor metabolizmasının genetik bozuklukları, güneş ışığından yeterince yararlanamamak, tümörlere bağlı renal edinsel fosfat kaybı ve ilaç etkileridir. Büyüme çağında epifiz büyüme plağının mineralize olamamasına raşitizm (rikets) denir. Pediatrik yaşlarda raşitizm ve osteomalasi aynı kişide görülebilir. Ancak büyüme plağı kapanıp büyüme durduktan sonra erişkinlerde sadece osteomalasiye rastlanmaktadır.

Günümüzde hipokalsemi ve hipofosfatemi ile seyreden aşikar D vitamini eksikliğine bağlı osteomalasi sıklığı azalmıştır. Buna karşılık subklinik D vitamini eksikliği (D vitamini yetersizliği) son derece yaygındır. 25OHD düzeyleri 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) olduğunda D vitamini yetersizliği, 20 ng/ml altında

(50 nmol/l) olduğunda D vitamini eksikliği, 10 ng/ml (25 nmol/l) ve altında olduğunda ciddi vitamin D eksikliği vardır. Raşitizm ve osteomalasinin klinik tanısı güç olduğundan en ufak bir şüpheye bile ilgili biyokimyasal tetkikler yapılmalıdır. Mineralize olamayan kemik sertleşemez. Bu sebeple kemikler yumuşar ve deforme olur. Kemik ve kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, depresyon ortaya çıkar.

31.2. TARİHÇE

Whistler, DeBoot ve Glisson daha 17. yüzyılda raşitizmin bulgularını tanımladılar. Raşitizmin en göze çarpan bulguları olan bacaklarda eğilme, uzun kemik epifizlerinde genişleme, kosta kartilajlarında düzensizlik (rachitic rosary) pelvis deformasyonu, kafada büyüme, omurgada eğilme, dişlerin bozukluğu, ince ve güçsüz bacaklar daha o zaman tarif edilmiştir. Endüstri devrimi sırasında Avrupa



Şekil 31.1. D vitamini metabolizması. Derinin güneş ışınlarına maruz kalmasıyla UV ışık epidermiste ulaşarak 7 -dehidrokolesterolün (Provitamin D3) fotolizine sebep olarak previtamin D3 sentezini sağlar. Previtamin D3 termal izomerizasyona uğrayarak D3 vitaminine dönüşür. Epidermiste D3 vitamini oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı protein aracılığı ile dermal kapiler yatağa taşınır; karaciğer ve böbrekte ileri hidroksilasyonlara uğrar.

şehirlerinde raşitizm endemik olarak görülmeğe başlamıştır. 19. yüzyıl sonlarında kalabalık şehirlerde yaşayanlarda çevre şartlarına bağlı olarak raşitizmin sık görüldüğü buna karşılık beslenmesi hiç de iyi olmayan taşrada yaşayan kişilerde raşitizme rastlanmadığı farkedildi. Polonyalı bir doktor olan Sniadecki, daha 1822 tarihinde maddi durumu uygun olan anne ve babalara, raşitizimli çocuklarını şehir dışına götürüp orada mümkün olduğu kadar uzun süre açık havaya maruz bırakmalarını önerdi. Palm isimli araştırmacı 1890 yıllarında sağlıklı yaşam için toplumun güneşe maruz kalmasının önemini vurguladı. 19. yüzyılda raşitizmin tedavisinde morina karaciğeri yağı kullanılmaya başlanmıştır.

31.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Epidermiste, 7-dehidrokolesterol (proD3 vitamini) güneş ışınlarının etkisi ile previtamin D3 ve D3 vitaminine dönüşür (Şekil 31.1). Güneşe bir süre maruz kaldıktan sonra proD3 vitamini uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak günlerce D3 vitamini sentezlenir¹. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden proD3 vitamininden biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz yan ürünleri meydana gelir. Bu ürünler biyoaktif değildir. Şu halde ProD3 vitamini hem termal enerjiye hem de ultraviyole ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin

D3 olduğu zaman ya D3 vitaminine ya da inaktif metabolitlere dönüşür. Bu da sonsuz D vitamini sentezini önleyerek canlıyı D vitamini intoksikasyonundan korur. Deride D vitamini sentezini etkileyen en önemli faktörlerden biri de yaştır. İleri yaşlarda epidermiste, previtamin D3 azalmaktadır. Pek çok faktör güneş ışınlarının etkisini, süresini ve gücünü değiştirmektedir. Bunlar ülkenin coğrafi konumu, mevsimler, hava durumu, güneşe direkt olarak ya da cam arkasından maruz kalınması, derideki melanin yoğunluğu, kullanılan koruyucu kremler ve giyinme tipi olarak özetlenebilir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, proD3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Sonuç olarak vücutta D vitamini ya güneş ışınları ile oluşmakta veya gıda ile alınmaktadır. D vitamini düzeyleri az sayıda gıdada yeterli seviyeye ulaşmaktadır. Bunlardan biri olan yağlı balıkların karaciğerleri önemli ölçüde D vitamini içerdiği için, örneğin morina karaciğeri rahitisin tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca yumurta sarısı ve yağlı balıklarda da D vitamini bulunur. Somon, uskumrunun etinde; tuna balığı, köpek balığı ve morinanın karaciğerinde D vitamini düzeyleri yüksektir. Balık karaciğeri ve diğer hayvansal gıdalarda bulunan D vitamini formu, kolekalsiferol (D3); buna karşılık bitkiler ve mantarlarda bulunan ise ergokalsiferoldür (D2). Böylece gıda ile her iki D vitamini formu da alınabilir. Her ikisi de aktiflenmek için aynı

metabolik yollardan geçtikleri için "D vitamini" denildiğinde her ikisinin de anlaşılması gerekmektedir. Süt ürünlerinde tabii olarak bulunan D vitamini miktarı çok düşüktür. Çeşitli ülkelerde süte, margarin ve ekmeğe D vitamini eklenerek gıdalar D vitamininden zenginleştirilmektedir. D3 vitamini karaciğerde CYP27 enzimi aracılığı ile 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşür. Mineral metabolizmasının hastalıklarında, 25-hidroksivitamin D ölçümleri bize çok önemli bilgi sağlar. Yarılanma zamanı 15-20 gündür. Karaciğerde sentezlenmiş olan 25OHD vitamini, "1 α -hidroksilaz" enzimi aracılığı ile böbrekte 1,25(OH)₂D₃'ye (kalsitriol) çevrilir. D vitamininin bütün etkilerini gösteren asıl aktif metabolit budur. CYP27B1 (1 α -hidroksilaz) PTH, kalsiyum, fosfor, FGF23 ile kontrol edilir. Böbrek dışında da CYP27B1 gen ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Ekstrerenal CYP27B1 sistemik hormonların kontrolü altında değildir. Lokal 1,25 OH₂D oluşumu için kan 25OHD düzeylerinin yeterli olması gerekir. Bu sebeple 25OHD eksikliğinin iskelet dışı etkilerini kontrol edebilecek hiçbir mekanizma mevcut değildir. Proksimal tubulusta 1-hidroksilaz enzimini sentezleyen CYP1 geni 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları "vitamin-D-bağımlı rahitis tip 1"den sorumludur. Kalsitriol, yani 1,25(OH)₂D₃, CYP24A1 geni tarafından sentezlenen 24-hidroksilaz enzimi aracılığı ile inaktif form olan, 24-25(OH)₂D₃'ye çevrilir. D vitamininin dolaşımda bulunan yaklaşık 30 çeşit metabolitine rastlanmıştır. 25OHD ve 1,25(OH)₂D₃ vitamini dolaşımda, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile birlikte dolaşır. Proksimal tubulusa geldiğinde DBP epitelyum hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanarak, transmembran bir protein olan megalin aracılığı ile renal tubulus hücresi içine alınarak hücre içinde aktif olan şekli 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriole) dönüşür. Kalsitriol de VDR'ye (vitamin D reseptörü) bağlanıp, RXR/VDR heterodimerizasyonu oluştuktan sonra hormona duyarlı genlerin promoter bölgesine bağlanırlar. Bundan sonra D vitamininin etkileri görülür. Kalsitriolün en önemli etkisi büyüme ve kemiğin yeniden modellenmesinde kalsiyum ve fosforun belli seviyelerde tutulmasını sağlamaktır. Kalsitriol düzeyleri, başlıca PTH, FGF-23 ve klotho tarafından düzenlenir. Kalsiyumun diyetle azalması ile serum kalsiyumunda hafif bir düşme olur. Buna cevap olarak derhal PTH düzeylerinde bir artış görülür ve 1,25(OH)₂D₃ sentezi uyarılır. İnce barsaklardaki 1,25(OH)₂D₃ reseptörleri, direkt olarak 1,25(OH)₂D₃ etkisi ile artar. 1,25-dihidroksivitamin D'nin en önemli etkisi barsaklar üzerinde görülür ve intestinal epitelden kalsiyum emiliminin artmasına neden olarak mineral metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olur. 1,25(OH)₂D₃ barsak epiteline birçok proteinin sentezlenmesine yol açar. Bunlar içinde en iyi bilineni, kalsiyum bağlayıcı bir protein olan calbindin'dir (CaBP). D vitamini eksikliği olan hayvanlara 1,25(OH)₂D₃ uygulandıktan hemen 2 saat sonra barsaktan kalsiyum emiliminin arttığı gözlemlenir. 1,25(OH)₂D₃ başka bir mekanizma ile ince ve kalın barsaklardan fosfor ve magnezyum emilimini de artırır. Kalsiyum transportunun 1,25(OH)₂D₃ tarafından uyarılışı bifaziktir. 1,25(OH)₂D₃ verildikten 6 saat sonraki ilk fazda emilim artarken, ikinci faz

24-48. saatte zirveye ulaşır ve kalsiyum transportu günlerce devam eder. 1,25(OH)₂D₃ vitamini, PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25(OH)₂D₃ arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Paratiroid bezler üzerinde D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein, 1,25(OH)₂D₃ reseptörleri bulunmaktadır. 1,25(OH)₂D₃'ün, çeşitli diferansiyasyon kusurları gösteren hücrelerin gelişim programı üzerine etkileri vardır. Örneğin derideki bazal epidermis hücrelerinin keratinosit şeklini alması hemen hemen fizyolojik konsantrasyonlardaki 1,25(OH)₂D₃ ile sağlanır. Kıl folikülünün gelişiminde 1,25(OH)₂D₃'ün rolü vardır. D vitamini reseptörleri vücutta çok yaygın olarak bulunmaktadır. Fibroblastlarda, deride, beyinde, parotiste, hipofizde, midede, testiste, ovaryum ve plasentada, meme ve diğer dokularda D vitamini reseptörleri vardır. Çeşitli dokulara dağılmış D vitamini reseptörleri göstermektedir ki; 1,25(OH)₂D₃ hormonunun, gelişim ve organogenez dönemlerinde birçok görevi vardır. Çeşitli dokularda 1,25(OH)₂D₃'ün fizyolojik fonksiyonları regüle ettiği anlaşılmıştır. Pankreasın 1,25(OH)₂D₃'ün hedef organları arasında olduğu varsayılmaktadır. Adacık β hücrelerinde vitamin D reseptörü (VDR) ve vitamin D'ye bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein bulunduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliği olan sıçanların insülin sekresyonunun bozulduğu, 1,25(OH)₂D₃ uygulaması ile glikoz intoleransının düzeldiği anlaşılmıştır. Buna karşılık glukagon sekresyonunda fazla bir değişiklik görülmemektedir.

31.4. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN İNSİDENS VE PREVALANSI

D vitamini eksikliği gelişmiş ve gelişmekte olan ülke halklarının en temel sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. 2 Kanada Sağlık Ölçümleri Gözlemsel Çalışmasında genel popülasyonda 25OHD düzeyinin 50 nmol/l (20 ng/ml) altında olma oranı %32 bulunmuştur. Dünya çapında D vitamini yetersizliği toplumları oluşturan bireylerin %50'sinden fazlasında görülmektedir³. Tüm dünyada yaşlıların %40-90'ında D vitamini yetersizliği bulunduğu ileri sürülmektedir⁴. Avrupa'da 225 milyon kişide D vitamini yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Türkiye'den çalışmalarda 4-16 yaş arası çocuk ve adolesanlarda 25OHD düzeyi ortalama 21-24 nmol/l arasında bildirilmiştir. Bu yaş aralığında 25OHD<25 nmol/l olanlara bakıldığında Türkiye'de %38 D vitamini eksikliği saptanmaktadır. Türkiye'de erişkinlerde 25OHD< 50 nmol/l (20 ng/ml) olanların oranı %75 olarak belirlenmiştir. Güneşli bir bölge olan Güney Avrupa'dan bir meta-analizde 25OHD<50 nmol/l %16; 25OHD<25 nmol/l ise %27 oranında bildirilmiştir⁵. Bunun yanı sıra başka hastalıklar nedeniyle takip edilen hastaların önemli bir bölümünde D vitamini eksikliği saptanmaktadır. D vitamini depoları yaşın ilerlemesiyle ve kış aylarında boşalmaktadır. D vitamini eksikliği riskini artıran faktörler arasında ileri yaş, endüstrileşme, obezite, deri rengi vardır. 6 Boston ve Edmonton gibi ılıman sayılabilecek bir iklime sahip bölgelerde dahi

kişin D vitamini sentezi durmaktadır. İngitere ve ABD'ye göç eden Hintliler ve Asyalılarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bir çalışmada genel dahiliye yataklarına yatırılan 290 hastanın %57'sinde 25OHD düzeyleri 15 ng/ml altında bulunmuştur. Hastaların %22'sinde D vitamini 8 ng/ml'nin altında çıkmıştır. Daha da önemlisi hastaların %43'ü alınması önerilen miktarda D vitamini suplementasyonunu bu sırada almaktaydı. Bir başka çalışmada hastanede yatmayan 1536 postmenopozal kadında 25OHD düzeyleri ölçülmüştür. Bunların %52'sinde 25OHD konsantrasyonları 30 ng/ml altında, %18'inde 20 ng/ml altında bulunmuştur. Günde 400 İÜ'den daha az D vitamini alanlarda, D vitamini yetmezliği %63 oranında saptanmıştır. Chapuy yaptığı gözlemsel çalışmada, 1569 Fransız erişkinin %75'inde Kasım-Nisan ayları arasında 25OHD vitamini düzeylerini 30 ng/ml altında bulmuştur. Gebelerde de D vitamini eksikliği sıktır. Hollanda'daki göçmen gebe kadınların %50'sinde 25OHD düzeyleri 25 ng/ml altında saptanmıştır. ABD'de gebelerde D vitamini eksikliği %40 olarak bildirilmiştir. Bu durum annenin sağlığı kadar, fetüsün kemik gelişimini de etkilemektedir. D vitamini eksikliği inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda ve çölyak hastalığında sıktır. Kistik fibrozlu hastalarda D vitamini yetersizliği %76, kronik böbrek yetersizliği olanlarda %32 oranındadır. Boston'da adolesanların %42'sinde 25OHD seviyesi 50 nmol/l altında, %24'ünde 37 nmol/l altında, %4'ünde 20 nmol/l altında bulunmuştur. Osteoporotik fraktürlerle başvuran kadınların %97'sinde 25OHD düzeyi 75 nmol/l altında, %21'inde 20 nmol/l'nin altındadır. Bazedoksifen çalışmasında 7441 hastanın D vitamini düzeyleri ölçülmüş, % 5,9'unda 25 nmol/l altında saptanmıştır. D vitamini eksikliği yaş, cinsiyet, coğrafik bölge, obezite, beslenme durumu, deri pigmentasyonu, öğrenim durumu, göçmenlik ve gelir ile çok ilgili bulunmaktadır.

31.5. ETİYOLOJİ

Osteomalasi, erişkin D vitamini eksikliğinin temel bulgusudur. D vitamini eksikliğinin sebepleri ya deride az sentez edilmesi, ya da emilim bozukluğudur.7 Ağır kolestatik veya parenkimal kronik karaciğer hastalıkları genellikle 25(OH)D eksikliğine neden olur. Hem D₃ vitamininin, 25(OH)D vitaminine dönüşümü bozulmuştur hem de barsaktan emilim kusurunun katkısı vardır. Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında 25-hidroksivitamin D düzeylerinin azalmasından, D vitamini-bağlayıcı proteinin azalması da sorumludur. Nefrotik sendromda da serum 25 OHD düzeyleri azalır. Çünkü albüminle aynı molekül ağırlığına sahip olan "D vitamini bağlayan protein" de böbreklerden atılmaktadır. Antikonvülsif tedavilerden (fenitoin, fenobarbital) sonra görülen 25-hidroksivitamin D düzeylerindeki azalmanın sebebi, bu ilaçların hepatik mikrozomal enzimleri uyararak D vitamini ve metabolitlerinin inaktivasyonuna yol açmalarıdır. Ancak bu ilaçların direkt olarak barsaktan kalsiyum emilimini

baskılamak gibi bir etkileri de söz konusudur. D vitamini eksikliğinin nedenlerine daha detaylı bakacak olursak:

1. Güneş ışınlarına yeterince maruz kalmama: Sağlıklı bir insanda D vitamininin en önemli kaynağı güneş ışınlarıdır. Evden dışarı çıkmayan yaşlılar ve çocuklar, bakımevlerinde kalanlar, hastanede uzun süre yatan hastalar, tüm vücudu örten giysiler giyen insanlar D vitamini eksikliği bakımından risk altındadırlar.
2. Nütrisyonel D vitamini eksikliği: Birçok insan için D vitamininin ana kaynağı güneş ışınlarıdır. Böyle bir imkan bulamayanlar için diyetdeki kalsiyum ve D vitamini önem kazanmaktadır. D vitamininden fakir gıdalarla beslenme D vitamini eksikliğine yol açabilir. Ülkemizde D vitamini katkılı besinlerin az olması bu açıdan önemlidir.
3. Gastrointestinal hastalıklar: Malabsorbsiyon hem kalsiyum, hem de D vitamini eksikliğine neden olarak osteomalasiye yol açar. Yağda eriyen vitaminlerin emiliminin bozulduğu durumlarda, D vitamini eksikliği ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra D vitamini metabolitlerinin entero-hepatik dolaşımının bozulması da D vitamini eksikliği yapabilir. Çölyak sprue, kısa barsak sendromu, rejyonel enterit, ülseratif enterit, total ve subtotal gastrektomi, intestinal bypass ameliyatlarından sonra D vitamini yetersizliği olmaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası D vitamini yetersizliği %77, paratiroid hormon yüksekliği ise %41 oranında saptanmıştır.
4. Hepatik ve hepatobilier hastalıklar: Karaciğerin parenkimal hastalıklarında ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferolün (D3), 25OHD'ye dönüşümünde bozukluk ortaya çıkar. Alkolik hepatit, kronik aktif hepatit, otoimmün hepatit, alkolik siroz düşük D vitamini düzeyleri ile karakterizedir. Ancak ağır malnütrisyon olmadıkça aşikar osteomalasi görülmez. Kolestatik karaciğer hastalığı ve bilhassa bilier sirozda da osteomalasi görülür.
5. Antikonvülsif ilaçlar: Antikonvülsif ilaçlar alanlarda D vitamininin metabolik klirensi artmaktadır. Fenobarbital ve fenitoinin 25OHD'yi inaktif metabolitlere çevirdiği gösterilmiştir. Bu ilaçları uzun süre alanlarda osteomalasi gelişir.
6. Protein kaybettiren hastalıklar: D vitamini metabolitleri kanda proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Protein kaybettiren enteropatiler ve nefrotik sendromda plazma 25OHD düzeyleri azalır.
7. Genetik olarak D vitamini metabolizmasında bozukluklar olabilir. Doğumsal 1,25(OH)₂D₃ reseptör gen mutasyonları veya 1α-hidroksilaz gen mutasyonu sonucunda 25(OH) D₃ den 1,25(OH)₂D₃ sentezlenememektedir. Her iki durumda da nütrisyonel D vitamini eksikliğine benzer bir tablo meydana gelir. Renal tubuler 25OHD-1α-hidroksilaz gen mutasyonunda Tip 1 vitamin D-bağımlı raşitizm/osteomalasi meydana gelmektedir. Tip 1 vitamin D-bağımlı raşitizm/osteomalasi, otozomal resesif bir hastalıktır. Genellikle hayatın ilk 2 yılında ortaya

çıkmaktadır. Kalsiyum ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyeleri düşük, 25OHD düzeyleri normaldir. PTH artmış bulunur. Bu hastalık $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tedavisine yanıtlıdır. Buna karşılık D vitamini reseptör mutasyonuna, Tip 2 vitamin D-bağımlı raşitizm/osteomalasi denir. Burada $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etkilerine direnç vardır. Kanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri yüksek, 25OHD düzeyleri normal veya düşüktür. PTH artmıştır. Nadiren yüksek doz kalsitriol tedavisi (30-60 µg/gün) gerekir.

8. Hipofosfatazya: Dokuya nonspesifik alkali fosfatazi kodlayan gendeki bir mutasyondan olur. Çeşitli klinik formları vardır. Bunlar perinatal, infantil, çocukluk ve erişkinlik çağında ortaya çıkabilir. Otozomal resesif ve otozomal dominant geçiş gösterebilir. Perinatal form en ağır olup, in utero ölümlerle sonlanır. En hafif formu, erişkinde görüleni olup, bazen minör kemik anomalilerine yol açabilir. Hastalarda düşük serum alkali fosfataz, yüksek veya normal kalsiyum ve fosfor seviyeleri, artmış serum piridoksal 5-fosfat, inorganik pirofosfat ve üriner fosfoetanolamin düzeylerine rastlanır. Erişkinde tekrarlayıcı stres fraktürleri, ağırlı kalça veya psödofraktürler ile karşımıza gelebilir. Kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu yapılmamalıdır. Zarar verebilir. Neonatal formda asfotase alfa tedavisi ile hastalığın belirtileri düzelir.
9. Onkojenik osteomalasi: Genellikle mezenkimal kökenli tümörler onkojenik osteomalasiye yol açarsa da, epidermal ve endodermal kökenli meme, prostat kanserleri, küçük hücreli akciğer kanserleri, multipl myelom, kronik lenfoblastik lösemi de bu tabloya sebep olabilir.8 Mezenkimal tümörlerden hemanjioperisitoma, hemanjiomlar ve osteoid tümörler de onkojenik osteomalasiye yol açabilirler. Nörofibromatoziste de benzer bir durum saptanmıştır. Onkojenik osteomalasili hastalarda hipofosfatemi, hiperfosfatüri, düşük $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri, artmış alkali fosfataz, normal kalsiyum ve normal PTH konsantrasyonları saptanır. Çok ağır bir myopati, kemik ağrıları ve kırıklar görülür. Bu tümörler genellikle çok küçük olup saptanmaları zordur. MRİ, teknesyumlu kemik sintigrafileri, somatostatin reseptör sintigrafileri tümör lokalizasyonunda yardımcı olmaktadır. Tümör çıkartılınca bütün semptomlar düzelir. Tümör bulunmadığı takdirde fosfat ve aktif D vitamini tedavisi yapılır. Bu tümörlerin aşırı miktarda fibroblast growth factor 23 (FGF23) ürettikleri anlaşılmıştır. Tümörlerde FGF23 ve bunun mRNA'sı saptanmıştır. Bu sebeple tubuluslardan fosfat Emilimi bozulmaktadır. Tedavide tümörün çıkarılması, kalsitriol ve fosfat verilmesi düşünülebilir. Bu tümörlerde somatostatin reseptörleri saptandığından, somatostatin analogları görüntüleme yararlı olabilir.
10. İlaçlar: Güneş kremleri ve kolestramin, D vitamini eksikliğine yol açarlar. Fenobarbital, pirimidon, fenitoin, rifampin, İNH gibi ilaçlar P-450 enzim indüksiyonu yaparak D vitamini hızla metabolize olmasına yol açmaktadır. Fenitoin ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ direnci

yaratmaktadır. Kadmiyum ve ketokanazol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini azaltarak, alüminyum içeren antiasitler fosfor Emilimini bozarak, kadmiyum ve kurşun, idrarla fosfat atılımını artırarak osteomalasiye neden olurlar. Alüminyum, etidronat ve florür kemikte mineralizasyon bozukluğu yaparak osteomalasiye yol açan ajanlardır.

11. Fanconi Sendromu: Değişik patolojilerden kaynaklanan renal tübüler defektlerin bir kombinasyonudur. Fanconi sendromunda fosfat, bikarbonat, glukoz ve amino asitler renal yoldan kaybedilmektedir. Proksimal renal tübüler asidoz ortaya çıkar. Renal proksimal tubulus hasarı genetik veya çevresel nedenlerle olabilir. Renal tübüler asidoz ile birlikte hipofosfatemi sıkça görülür. D vitamini metabolizmasının bozulup bozulmamasına bağlı olarak farklı şekilleri olabilir. Eğer renal $1-\alpha$ hidroksilasyon defekti varsa, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e hidroksilasyonu da bozulduğu için osteomalasi daha da ağırlaşır. Bu hastalara fosfat, kalsitriol, alkali solüsyonlar vermek gerekir. Buna karşılık aktif D vitamini sentezi bozulmamışsa idrarla fosfat atılmasına bağlı olarak gelişen hipofosfatemiye yanıt olarak beklenen şekilde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi artar. Bu hastalarda hiperkalsiüri görülür ve çocukluktan itibaren kemik ağrıları ve deformiteler ortaya çıkar. Her iki tip hastalıkta fosfat replasmanı, asidozun düzeltilmesi hedeflenir. Buna karşılık $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliği olan hastalara kalsitriol verilmeli, hiperkalsiürik hastalarda ise kalsitriol kullanılmamalıdır.

31.6. PATOGENEZ

D vitamini esas olarak kalsiyumun barsaklardan Emilimini artırır. D vitamini varlığında kalsiyum Emilimi %65 daha iyi olur. Bilindiği gibi D vitamini eksikliğinde serum kalsiyum düzeyleri düşmekte, parathormon artarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyleri artmaktadır. Buna rağmen 25OHD düzeyleri düşük olduğunda kalsiyum Emilimi ciddi şekilde bozulmaktadır. D vitamini eksikliği olup olmadığını saptamak için $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ değil, 25OHD düzeyleri ölçülmelidir. Eskiden sadece özel araştırma laboratuvarlarında 25OHD vitamini düzeyleri ölçülebiliyordu. O zaman D hipovitaminozu tanısı ancak raşitizm veya osteomalasi varlığında konulabiliyordu. Fakat günümüzde yaygınlaşan 25OHD ölçümleri ile D vitamini yetersizliği erkenden tanınmakta, hafif şekillerden ağır formlara kadar klinik bir spektrum içinde incelenebilmektedir. Parfitt isimli araştırmacı histomorfometrik çalışmalarıyla 25OHD yetersizliğinin 3 safhasını göstermiştir.9 Kendisi ilk defa olarak D Hipovitaminoz Osteopatisi (DHO) terimini kullanmış ve 3 safhada incelenmesi gerektiğini ileri sürmüştür Tablo 31.2. Birinci safhada esas bozukluk kalsiyum absorpsiyonunun azalmasıdır. Bu durum negatif kalsiyum dengesine yol açarak kemik kaybına sebep olur (osteoporoz). Bunun yanı sıra fizyolojik cevap olarak PTH artar ve kemik döngüsü hızlanır. 10 İkinci evrede mevcut bulguların üzerine hipofosfatemi eklenir. Çünkü hem mineral absorpsiyonu azalmış,

Tablo 31.2. D Hipovitaminoz Osteopatisi (DHO)

- **Birinci evre:** kalsiyum absorpsiyonunun azalması, PTH artışı ve kemik döngüsünün hızlanması, kemik kaybı (osteoporoz).
- **İkinci evre:** Hipofosfatemik (Histolojik osteomalasi)
- **Üçüncü evre:** Osteomalasinin klinik ve laboratuvar bulguları
- Evre 1 ve 2 osteoporoz ile karakterizedir. Evre 2'de osteomalasinin sadece histolojik bulguları vardır.

hem de çok yükselen PTH'nin fosfatürik etkisi ortaya çıkmıştır. Artık serumda mevcut olan minerallerin konsantrasyonu, yeni oluşan osteoid matriksin mineralizasyonu için yeterli değildir. Bu dönemde kemik biyopsisi, histolojik olarak osteomalasiye işaret etmektedir. Kemik yüzeylerinde mineralize olamamış osteoid birikintileri arttıkça ve kanda 25OHD düzeyleri düşük kaldıkça kemiğin yeniden yapılanması yavaşlar. Üçüncü evreye girildiğinde kemiğin yeniden yapılanması subnormaldir ve osteomalasinin klinik ve laboratuvar bulguları çok belirginleşir. Görülüyor ki; D vitamini eksikliği sonuçta iki değişik hastalığa yol açar. Bunlar osteomalasi ve osteoporozdur. Genellikle evre 1 ve 2, osteoporoz ile karakterizedir. Bu dönemde osteomalasinin klinik ve laboratuvar bulguları olmamakla birlikte evre 2'de osteomalasinin histolojik bulguları vardır. D vitamini eksikliğinin en ağır şekli osteomalasidir. Osteomalaside etiyoloji ne olursa olsun kemiğin mineralizasyon bölgelerinde, minerallerin eksikliği görülmektedir. Osteoblast çevresindeki ortamda fosfat eksikliği olduğunda çok daha ciddi bir osteomalasi oluşmaktadır. Osteoblastlar kemik matriksini sentezledikten sonra hemen mineralizasyon meydana gelmemektedir. Bu hücreler birçok enzimi ortama salgılamakta ve matriksin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Salgılanan en önemli enzim, kemiğe özgü alkalin fosfatazdir. Daha sonra mineraller, hidroksiapatit kristali üzerine çökmektedirler. Böylece normal osteoid üzerinde 8-10 µm kalınlığında bir mineralizasyon odağı oluşarak, genişleyip ilerlemeğe başlamaktadır. Osteoid matriksin oluşup, bunun üzerine mineralin çökmesi arasında geçen süre yaklaşık 20 gündür. Kristal nüve olmazsa, pH ve pCO₂'nin fizyolojik düzeylerinde, kan kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları normal bile olsa, asla çökmezler. Fakat bir kristal nüve mevcutsa fizyolojik seviyelerdeki kalsiyum ve fosfor bu çekirdek etrafında çökecektir. Mineralizasyonun devam edebilmesi için kan damarlarının kemik dokusuna yeni kalsiyum ve fosfor taşıması gerekir. Kemiğin kanlanması çok yüksek düzeydedir. Bir milimetre küp kemik dokusunda 100 ml kanda bulunan kadar kalsiyum vardır. Kalsiyum ve fosfor kanda 1,2 mmol/l düzeyinde bulunurlar (Ca x P = 1,44 mmol²). Kemik matriksi üzerinde 0,7-0,75 mmol² gibi bir konsantrasyonda bile mineralizasyon olur. Mineralizasyon bir kere başladıktan sonra daha düşük kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarında bile mineralizasyon devam eder. Fakat fosfor kanda 1,5-1,8 mg/dl seviyelerinde ise mineralizasyon hiç başlayamaz. Gıda ile alınan fosforun neredeyse %60-80'i barsaktan emilir. Normal fosfor alımında kan düzeyi 1 ile 1.1 mmol (3,1-3,4 mg/dl) seviyesinde olup kan fosforu bu seviyenin üzerine çıkarsa, böbrekten fosfor atılımı artar¹¹. Ancak düşük fosfor alımında böbrek tubuluslarından

fosfor emilimi hızlanır. Bunu düzenleyen dolaşımdaki PTH düzeyleridir. PTH arttığı zaman maksimal tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TmP) azalmaktadır. Nutrisyonel D vitamini yetersizliğinde PTH artarak serum fosfor düzeyleri azalmakta osteomalasinin tipik kemik bulguları ortaya çıkmaktadır. Fakat serum fosfor düzeylerini etkileyen başka faktörler de vardır. Bunlara genel olarak fosfatoninler denilmektedir. Bunların en iyi bilineni FGF23 olup, bu protein renal proksimal tubulus hücrelerinin fırçamsı membranındaki sodyum/fosfat ko-transporter'ini etkiler¹². X'e bağlı geçiş gösteren hipofosfatemik raşitizmin (XBH) sebebi, endopeptidazlara benzer fosfat düzenleyici gendeki (PHEX) inaktive edici mutasyonlardır. PHEX geni, FGF23'ü parçalayan çinko-metallopeptidaz sentezini sağlamaktadır¹³. Bu durumda FGF23 kanda yüksek düzeylerde bulunarak fosfatın atılmasına sebep olmaktadır. TmP, bu şekilde birbirine karşıt iki mekanizma ile regüle edilmektedir.

1) Aşırı FGF23 sentez edilmesi onkojenik osteomalaside, 2) PHEX veya diğer endopeptidazlara dirençli FGF23 sentez edilmesi, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizmde 3) PHEX'in kendisinde mutasyon olması XBH'de aşırı fosfatonin aktivitesini ortaya çıkarmakta, böylece TmP ve serum fosfatı azalmaktadır.

31.7. OSTEOMALASİDE KLİNİK BULGULAR

D vitamini eksikliği osteoporoz, düşme ve kırık riskinde artışa neden olmaktadır. D vitamini eksikliğini saptayarak tedavi etmek, iskelet-kas sistemi sağlığını korumak kadar, iskelet dışı sistemlerin, özellikle de kardiovasküler ve immün sistem sağlığı bakımından son derece önemlidir¹⁴. D vitamini yetersizliği tanısını koyabilmek için en önemli şart şüphelenmektir. Özellikle D vitamini eksikliği riski taşıyanlar bilinirse bu grupların taranması ile osteomalasi yakalanabilir (Tablo 31.3). Özellikle başka hastalıkları olanlarda veya osteomalasiye yol açabilen ilaçlar kullananlarda D vitamini eksikliği, mevcut durumun şiddetlenmesine yol açabilmektedir (Tablo 31.4). Özellikle malabsorpsiyonu olanlar, antikövsülf kullananlar, mevcut hastalıkları sebebiyle güneşe çıkmayanlar risk altındadır ve primer hastalıklarına

Tablo 31.3. D vitamini yetersizliği riski altında olan kişiler:

- Güneş ışınlarına az maruz kalınması
- Diyetin düşük D vitamini içermesi
- Diyetin fitat ve lifli gıdalardan zengin olması
- Malabsorpsiyon sendromları
- Karaciğer ve böbrek hastalıkları
- Gebelik ve laktasyon
- Yaş > 65
- Koyu renk deri
- Antiepileptik ilaçlar
- D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaçlar

Tablo 31.4. D Vitamini eksikliği ile birlikte olan hastalıklar

<ul style="list-style-type: none">• Osteoporoz• Hiperparatiroidi• Kronik böbrek hastalığı• Hepatik yetmezlik• Malabsorpsiyon sendromları• Kistik fibroz• İnflamatuvar barsak hastalığı• Crohn hastalığı• Bariatrik cerrahi• Radyasyon enteriti• Sarkoidoz• Tüberküloz	<ul style="list-style-type: none">• Nontravmatik fraktür hikayesi olan yaşlılar• Coccidiomycosis• Berilyoz• Obezite• Antiepileptikler• Glukokortikoidler• AIDS ilaçları• Antifungal ilaçlar (ketokonazol)• Kolestiramin• Düşme hikayesi olan yaşlılar• Histoplazmoz
--	---

atfedilen bazı semptomlar D vitamini eksikliğinden kaynaklanmış olabilir. Yaşlılar, siyah derililer, tropik bölgelerden daha kuzeyde yer alan ülkelere göç edenler, kültürel veya dini nedenlerle örtünenler risk altındadırlar. Yaygın ağrısı olan herkeste D vitamini eksikliği akla gelmelidir. D vitamini eksikliği sonucu gelişen osteomalasinin en önemli belirti ve bulguları şunlardır: Kemik ağrıları, deformite, fraktürler ve proksimal myopati. Hastalarda difüz kemik ağrıları mevcut olup, ağrılar bilhassa sırt, göğüs kafesi, pelvik kavşak ve omuzlara lokalizedir¹⁵. Bu sebeple fibromyalji, polimyalgia rheumatika, ankilozan spondilit, myozit gibi hatalı tanılar sıkça konulmaktadır. Ayakta tekrarlayıcı stres fraktürleri, oligoartiküler eklem sıvısı, sinovit görülür. Hipofosfatemik osteomalasi, hipofosfatazya ve sekonder hiperparatiroidi durumlarında kondrokalsinozis veya entezopatiler ile karşılaşılır. Hastalığın ileri safhalarında kifoz, skolyoz, protruzyo asetabuli ve kemiklerin yumuşamasına bağlı alt ekstremitelerde eğrilme görülür. Ağır vakalarda kavşak myopatileri meydana gelerek tipik ördekvari yürüyüş ortaya çıkar. Hastalar ağrı ve myopati sebebiyle hareket edemez bir hale gelebilirler. Eğer hipokalsemi belirgin hale gelirse nöromüsküler iritabilite (tetani, parestezi, kramplar, konvülsiyon, organik beyin sendromu gibi) ortaya çıkar. Genel belirtiler olarak yorgunluk, intellektüel yetersizlik, anksiyete görülebilir. Nöromüsküler iritabilitenin hafif derecede arttığı hipokalsemi durumlarında (7-9 mg/dl) latent tetani (Chvostek ve Trousseau belirtileri ile) saptanabilir. Kan 25OHD düzeyleri 50 nmol/l altında olanlarda 3 yıllık takipte relatif kırık riski 2,04'dür (%95 CI: 1,04-4,04). WHI çalışmasında 39795 kadında D vitamini düzeyi düşük olanlarda kalça kırığı riski yüksek bulunmuştur. NHANES III çalışmasında 25OHD'nin 100 nmol/l altında olması halinde kas fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir.

31.8. PRİMER HİPERPARATIROIDİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Önemli derecede D vitamini eksikliği olan kişilerde sekonder hiperparatiroidi gelişmesi beklenir. Bu hastalara D vitamini verilirse PTH normale iner. Bu hastalarda kalsiyum normal veya normalin alt sınırına yakındır. Bazı hastalarda D vitamini eksikliği ile birlikte primer hiperparatiroidi vardır¹⁶. Ancak bu hastalarda D vitamini verilmeğe başlanınca,

hızla kalsiyum yükselmeğe başlar. D vitamini eksikliği olan bir hastada hiperparatiroidinin primer mi sekonder mi olduğu aşık değilse idrar kalsiyumu yol gösterici olabilir. D vitamini eksikliği olan hastalarda idrar kalsiyumu son derece düşüktür. D vitamini tedavisi ile idrar kalsiyumunun normalleşmesi çok uzun zaman alır. Buna karşılık primer hiperparatiroidide D vitamini tedavisi ile idrar kalsiyumu hızla artar. Primer hiperparatiroidisi ve D hipovitaminozu olan hastaların paratiroid adenomları çok daha büyük olmaktadır. D vitamini eksikliği olan ve opere edilen primer hiperparatiroidili hastalarda ameliyat sonrası aç kemik sendromu çok daha belirgin olmaktadır. Bu durumda operasyona verilecek hastalara mutlaka D vitamini replasmanı yapılması önerilmektedir. Bir çalışmada, primer hiperparatiroidisi ve D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den az olan 21 hastaya (kan kalsiyum düzeyi < 12 mg/dl) 1 ay boyunca haftada 50000 Ü ve daha sonra ayda 50000 Ü kolekalsiferol 1 yıl boyunca verilmiştir. Çalışma boyunca kalsiyum 12 mg/dl üzerine çıkmamış, PTH düzeyleri 6 ayda %24, 12 ayda %26 azalmıştır (p<0,001). Sadece 2 hastada hiperkalsiüri gelişmiştir.

31.9. D VİTAMİNİ VE KEMİKLER

25OHD düzeyleri azaldıkça parathormon artmağa başlar¹⁷. 25OHD düzeylerine göre PTH'nin maksimum baskılandığı seviye 32-35 ng/ml'dir (75-80 nmol/l). 25OHD düzeyleri 28-40 ng/ml (70-99 nmol/l) seviyesine çıkarılabildiği zaman kırık riskinde azalma görülmektedir¹⁸. PTH'nin baskılandığı seviyeyi 100-120 nmol/l olarak bildiren çalışmalar da vardır. D vitamini düzeyleri yazın en yüksek, kışın en düşüktür. Çift kör randomize çalışmalar seçilerek yapılan bir meta-analizde 700-800 IU D3 vitamin suplemantasyonu kalça kırıklarının %26, vertebra fraktürlerini %23 azaltmıştır. Buna karşılık 400 IU D vitamini suplemantasyonunun herhangi bir yararı saptanamamıştır. Randomize kontrollü bir çalışmada 2686 hastaya 100000 IU D vitamini her 4 ayda bir uygulanmış, fraktürler ve mortalite anlamlı şekilde azalmıştır. Bu çalışmada tedavi grubunda 25OHD düzeyi 74 nmol/l olmuş, plasebo grubunun 25 OHD düzeyi 53 nmol/l olarak kalmıştır. Buna karşılık İsveç'te yapılan bir çalışmada 60689 hasta 11 yıl takip edilmiş, bazal kalsiyum ve D vitamini ile fraktür riski arasında bir ilişki saptanamamıştır. Avrupa Kansere Beslenme prospektif çalışmasında da bazal 25OHD düzeyleri 80-83 nmol/l olan vakaların 5 yıllık takibinde kırıklarla bir ilişki saptanamamıştır. Almanya'da kaza ile ölen 20-90 yaş arası 675 kişide yapılan otopsi çalışmasında mineralize olmamış osteoid dokusu dikkate alınarak 25OHD düzeyi 30 ng/ml altında olan kişilerde osteomalasi olduğu ve kemik sağlığının bozulduğu gösterilmiştir¹⁹. Bu çalışma 25OHD sınır değerinin belirlenmesinde birçok rehber ışık tutmuş çok önemli bir çalışmadır. Ancak randomize kontrollü bir çalışma olan WHI ve son bir meta-analiz kalsiyum ve D vitamininin kırıkları önlemediğini göstermiştir.

31.10. D VİTAMİNİ VE KASLAR

Serum D vitamini seviyeleri ile kas gücü arasında pozitif bir ilişki vardır. D vitamini eksikliğinde nonspesifik kas ağrıları olmaktadır. Çift kör randomize çalışmaların incelendiği bir meta-analizde 1237 vakada D vitamini suplementasyonu, kalsiyum veya plaseboya nazaran düşme riskini %22 azaltmıştır²⁰. Randomize çalışmaların meta-analizinde 1237 yaşlı hastada (ortalama 60 yaş) D vitamini kullanımı düşme riskini %22 azaltmıştır. Bir hastanın düşme riskini azaltabilmek için en az 15 hastanın tedavi edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Beş çalışma daha meta-analize katıldığında toplam 10001 hasta değerlendirilmiş, düşme riskindeki azalma gene anlamlı bulunmuştur (OR: 0,87). Kan 25OHD seviyeleri 22 nmol/l altında olanlarda kas fonksiyonlarının ve gücünün daha az olduğu, düşmelerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir²¹.

31.11. D VİTAMİNİNİN KEMİK DIŞI ETKİLERİ

Vitamin D hipovitaminozunun total mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Örneğin 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Takip çalışmasında 25(OH)D₃ < 44 nmol/l olduğunda tüm sebeplere bağlı mortalite %26 artmıştır. Buna karşılık D vitamini suplementasyonu genel mortaliteyi azaltmaktadır. D vitamini tedavisi total mortalitede %7 azalma sağlamaktadır. Bu azalma sadece osteoporoz veya osteomalasidedeki düzelleme ile açıklanamaz. İnsan genomunu oluşturan genlerin %3'ü direkt veya indirekt olarak D vitamininin etkisi altındadır. Bu da D vitamininin sanıldan daha büyük oranda insan yaşamını ilgilendirdiğini düşündürmektedir. Bağımsız 2 araştırmada yaşlı kişilerde tüm mortalitede %5 ve %11 düzeyinde azalma saptanmıştır. D vitamini suplementasyonunun doğum ağırlığı ve diş çürüklerine etkisi gösterilmiştir. Danimarka'da 95000 kişide yapılan bir çalışmada 25OHD vitamininin sentezinde yer alan dehidrokolekalsiferol redüktaz (DHCR7) ve 25 hidroksilaz (CYP2R1) enzim polimorfizmleri sonucunda ortaya çıkan düşük D vitamini düzeyleri ile tüm mortalitede %30; kanser mortalitesinde %43 artış olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık kardiyovasküler mortalitede artış saptanamamıştır. Bütün bu çalışmalara rağmen D vitamini suplementasyonu ile ilgili yapılan randomize çalışmaların meta-analizlerinde sebebspesifik mortalitede herhangi bir azalmayı gösteren bulguya rastlanmamıştır. Bu yüzden bu konuda bir sonuca varabilmek için daha çok sayıda randomize prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü D vitamininin iskelet dışı yararlı etkiler sağlayacağı sınır değer konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Bu sebeple çalışmalar arasında bir heterojenite ortaya çıkmaktadır. Değerlendirilen çalışmaların bazılarında bazal D vitamini değerleri yoktur. Bu değer şu yüzden önemlidir: D vitamini suplementasyonu, D vitaminin düzeyi en düşük olanlarda daha fazla yarar sağlamaktadır. Çalışmaların bazılarında da suplementasyon yapıldıktan sonra hangi hedef değere ulaşıldığı belirtilmemiştir. Bu sebeplerle yapılan çalışmaların yeterli olduğunu söylemek için henüz erkendir.

31.12. D VİTAMİNİ VE KANSER

D vitamini etkisiyle, kanser hücrelerinde proliferasyon, invazyon, anjiogenez ve metastaz yapma potansiyelinin azaldığı in vitro olarak gösterilmiştir. D vitamini hücrel diferansiyasyonu artırmaktadır²². Gözlemsel çalışmalarda D vitamininin kolon kanseri (30 çalışma), meme kanseri (13 çalışma) ve prostat kanserini azalttığı (26 çalışma) bildirilmiştir. Gönüllü 25620 kişide yapılan 8 yıllık bir çalışmada 25OHD düzeyleri 50 nmol/l üzerinde olduğunda kolorektal kanser riski azalmıştır²³. Bir başka çalışma 25OHD seviyelerinin 82,5 nmol/l üzerinde olması ile kolorektal kanserlerin %50 oranında azaltılabileceğini göstermiştir. Meme kanseri riski 25OHD seviyelerinin 130 nmol/l üzerinde olması ile %50 oranında azalabilir ki, bu düzeyi yakalayabilmek için günde 4000 IU D vitamini almak gerekir. Kanserlerin azaltılmasında randomize kontrollu bir çalışmada günde 1100 IU D vitamini ve 1400-1500 mg kalsiyum postmenopozal kadınlarda tüm kanserlerde %77 oranında azalma sağlamış ve kanser riskinin azalmasının %35'ini D vitamini tek başına gerçekleştirmiştir. Bunun sebebi D vitamininin angiogenezisi azaltması ve metastazları önlemesidir. D vitamini, kalsiyum ile birlikte intersellüler aralıklardaki bütünlüğü korumakta, böylece ikisi bir arada anti-neoplastik özellikler sağlamaktadırlar. D vitamini insan cathelicidin (LL-37) üretimini artırmaktadır. Bu sayede bazı virus enfeksiyonlarının ve özellikle de Epstein Barr virusunun gelişimini önlemektedir. Birçok kanserin mortalitesinin kuzeyde yer alan bölgelerde artması, ekvatora yaklaştıkça kanserlerin mortalitesinin azalması güneş ışınlarının etkisi ve D vitamini sentezinin artması ile açıklanmaktadır. Buna karşılık melanom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinomlar UV-B radyasyonu ile artmaktadır. Güneşli ülkelerde dudak ve deri kanserleri hariç tutulursa tüm kanserlerin insidensi 0,86 (%95 GA 0,80-0,92) şeklinde azalmış olarak bulunmaktadır. Pankreas kanseri ile D vitamini arasında ters korelasyon saptanmıştır. Kanser insidensini azaltmak için alınması gereken en düşük D vitamini dozu 1100-1500 IU/gün olarak bildirilmektedir. Over kanserleri, 25OHD düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması ile %48 azalmaktadır. Meme kanseri ile ilgili Toronto'da yapılan bir çalışmada 25OHD düzeyleri 30 ng/ml üzerinde olan kadınlarda tüm sebeplere bağlı mortalite %17 iken, 20 ng/ml altında olanlarda mortalite %34 bulunmuştur. Böylece D vitamini kansere yakalanmayı önlediği gibi, yakalandıktan sonra mortaliteyi de azaltmaktadır denilmektedir. Meme kanser hücreleri üzerinde D vitamini anti-proliferatif etki göstermektedir. Hemşireler sağlık çalışmasında 88691 kadın 17 yıl boyunca takip edilmiş, günde 800 mg kalsiyum ve 500 IU'den fazla D vitamini alanlarda meme kanserinin premenopozal kadınlarda azaldığı gösterilmiştir. Lenfoma ve prostat kanseri de D vitamini alımı ile azalmaktadır. Fakat çok fazla UVB ışını almak da prostat kanseri riskini artırmaktadır. Helsinki Kalp Çalışmasında 19000 kişi 13 yıl takip edilmiş, prostat kanseri riskinin 25OHD düzeyleri ile ters orantılı olduğu ortaya konulmuştur. Serum 25OHD düzeylerinin 25 nmol/l üzerinde olması ile özefagus

kanserleri azalmakta, ancak ilginç bir bulgu olarak fazla D vitamini alanlarda larinks kanseri riski artmaktadır.

Kolon kanserinde sağ kalım, teşhisin konduğu mevsim ile ilgili bulunmuştur. Yaz aylarında sağkalım uzamaktadır. Büyük bir çalışmada 34702 kadında 9 yıllık takip sonucunda kalsiyum ve D vitamini alımının kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir meta-analizde 18 çalışma incelenmiş, 25OHD düzeyinin 82,5 nmol/l üzerinde olmasının veya günde 1000 IU D vitamini almanın kolorektal kanser riskini %50 azalttığı saptanmıştır. Bütün bunlara karşılık D vitamini ile kanserler arasında ilişkinin bulunmadığını düşünenler vardır. Örneğin vitamin D reseptörleri yok edilmiş (VDR knockout) farelerde spontan tümör gelişimi görülmemektedir. Bu farelerde inflamatuvar barsak hastalığı ve interferon gama azalması saptanabilmiştir. Nadir bir hastalık olan D vitamini bağımlı raşitizmde kanser, otoimmün hastalık veya tansiyon riskinde artma saptanmamaktadır. Kanserler ile D vitamini eksikliği arasında nedenselliğe dayanan bir ilişkinin bulunduğu dair henüz netleşmiş kanıtlar ne yazık ki mevcut değildir.

31.13. D VİTAMİNİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Düşük D vitamini düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkları artırdığı bildirilmektedir. Düşük D vitamini düzeyleri ile obezite, hipertansiyon, diyabet, periferik arter hastalığı, kronik böbrek hastalıkları, miyokard infarktüsü arasında ilişki olduğu savunulmaktadır²⁴. D vitamini düşüklüğü sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidi vasküler etkilere yol açarak mortaliteyi artırmaktadır. ABD’de ülke bazında yapılan bir çalışmada en düşük 25OHD çeyreğinde (kuartil) yer alan hastaların kardiyovasküler ölüm riski 1,40 (%95 GA 1,16-1,70) bulunmuştur. Siyah ırkta ölüm riski daha da yüksektir, çünkü zencilerin D vitamini düzeyleri daha düşüktür. D vitamini kardiyovasküler sistemi direkt olarak renin-angiotensin sistemi üzerinden etkilemektedir. D vitamini reseptörü yok edilmiş farelerde renin-angiotensin-aldosteron aksının aktive olduğu görülmüştür. Bu farelerde arteriyel hipertansiyon, miyokard hipertrofisi meydana gelir ve kalsiyum homeostazi düzeltildikten sonra bu bozukluklar düzelir. Vasküler düz kaslarda proliferasyon, inflamasyon, tromboz gibi olaylar D vitamini eksikliği ile ilgilidir²⁵. CRP ile 25OHD düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğu anlaşılmıştır. Reseptörüne bağlanan D vitamini “cAMP-response element bağlayıcı proteine” (CREB) bağlandıktan sonra renin baskılanır. Paratiroid hormonun da kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. İntravenöz PTH uygulamaları sağlıklı kişilerde kan basıncını yükseltir. Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon meydana gelerek, vasküler duvarın gerginliği artar. Özellikle böbrek hastalarında aterosklerotik değişiklikler daha belirgin hale gelir. 1,25(OH)₂D₃ ileri glikozillenme ürünlerinden vasküler yatağı korumaktadır. 1,25(OH)₂D₃ endotelial adezyon moleküllerini azaltır, nitrik oksid sentezini artırır, anti-inflamatuvar bir etki gösterir.

Bunun yanı sıra 1,25(OH)₂D₃, vasküler düz kas hücrelerinden prostasiklin üretimini de artırarak vazodilatasyona sebep olur. D vitamini eksikliğinde insülin direnci meydana gelmekte, bu da aterosklerotik olayı hızlandırmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini ile tedavi edilenlerde sistolik kan basıncının azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Altı hafta süreyle haftada 3 kez UVB ışınına maruz bırakılanlarda sistolik ve diastolik kan basıncının 6 mmHg azaldığı gösterilmiştir. NHANES III çalışmasında sistolik kan basıncı ve nabız basıncının kan 25OHD düzeyleri ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bir Alman çalışmasında da 4030 kişide D vitamini düşüklüğü ile arteriyel hipertansiyon arasında bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Kan 25OHD düzeylerinin 15 ng/ml altında olması halinde hipertansiyon riski 3,18 (%95 GA 1,39-7,29) bulunmuştur. Vitamin D reseptör (VDR) polimorfizmlerinin de hipertansiyon riskini artırdığı, D vitamini eksikliğinde preeklampsi insidensinin arttığı ortaya konulmuştur. Tip 2 DM’li hastalarda D vitamini brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonu düzeltmektedir. ABD’de 28886 kadın hastada yapılan Kadın Sağlığı Çalışmasında 10 yıllık takip sonucu D vitamini alımının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Hemşireler Sağlık Çalışmasında 25OHD seviyelerinin 37 nmol/l altında olmasının 4-8 yıllık takipte hipertansiyon riskini 6.13 kat artırdığı gösterilmiştir. Sağlık Çalışanları Çalışmasında 10 yıl takip edilen 18225 erkekte 25OHD düzeyinin 37 nmol/l altında olmasının yarattığı myokard infarktüsü riski 2,42 olarak bulunmuştur. Milli Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışmasının sonuçlarına göre 4809 katılımcıda 25OHD düzeylerinde her 25 nmol/l azalma, periferik arter hastalığında 1,35 kat risk yaratmaktadır. Koroner anjio yapılan 3258 hasta 7,7 yıl takip edilmiş, 25OHD düzeyleri en düşük çeyrekte (kuartil) yer alan hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite riski 2,08 ve kardiyovasküler mortalite riski 2,22 bulunmuştur. Meta-analizlerde gösterildiği üzere, kan basıncındaki düzeltilmeleri diğer aktif D vitamini türevlerinin (örneğin kalsitriol gibi) sağlayamadığı, sadece kolekalsiferolün bunu başardığı anlaşılmıştır²⁶. D vitamini vasküler kalsifikasyonları önlemekte, proinflamatuvar sitokinleri inhibe edip, anti-inflamatuvar sitokinleri up-regüle etmektedir. VDR’si yok edilmiş farelerde renin-angiotensinojen sistem aktivasyonuna bağlı yüksek tansiyon görülmektedir.

31.14. D VİTAMİNİ VE İMMÜNİTE

D vitamini immün hücrelerde dendritik hücre cevaplılığını, inflamasyonu, antijen sunumunu, sitokin üretimini azaltmakta; buna karşılık süpresör T hücre fonksiyonunu, bakterileri öldürme potansiyelini, monosit diferansiyasyonunu artırmaktadır. D vitamini eksikliğinde üst solunum yolu infeksiyonlarının ve tüberkülozun arttığı, astımda FEV1’in (zorlu ekspiratuvar volüm) azaldığı gösterilmiştir. Astma bronşiyale ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli delillerden birisi VDR

polimorfizmlerinde artmış astım riskidir²⁷. Glukokortikoidlere dirençli astım vakalarında D vitamini verilerek bu direnç kırılabilmektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ insan hava yolu düz kaslarında proliferasyonu önleyici bir etki yapmaktadır. Hücrel immünitenin en önemli oyuncusu olan antijen sunan hücrelerin D vitamini tarafından baskılandığı bilinmektedir. MHC sınıf II ekspresyonu ve ko-stimülatör reseptörler, IL-1 α ve β , TNF, IL-12 gibi inflamatuvar sitokinler, D vitamini tarafından inhibe edilerek T-helper tip 1 ve tip 2 hücrelerin çoğalması önlenir. Aynı şekilde B hücrelerin antikör sentezi de durdurulur. En önemli $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etkilerinden biri de regülatör T hücrelerinin aktivasyonunun önlenmesi ve bu sayede Tip 1 DM veya multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların meydana gelmemesidir. Finlandiya'da 1966 yılında doğmuş 10366 çocukta D vitamini suplementasyonu hayatın ilk 30 yılında tip 1 DM'a yakalanma oranını %88 azaltmıştır. Dünyanın 51 farklı bölgesinde yapılan bir çalışmada güneşli bölgelerde tip 1 DM insidansının daha düşük olduğu görülmüştür. Avrupa'da yapılan bir çalışmada da çocuklukta D vitamini suplementasyonunun 15 yaşına kadar olan dönemde tip 1 DM çıkma olasılığını azalttığını düşündürmektedir. Sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların da D vitamini ile ilişkisi ortaya konmuştur. D vitamininin tüberkülozdaki önemi 100 yıldır bilinmektedir. Düşük D vitamini düzeyleri aktif tüberküloz meydana gelmesini kolaylaştırır. Standart tüberküloz tedavisinin 6. haftasından sonra tedaviye D vitamini eklenmesi ile radyolojik düzelleme ve balgamda basil kaybolması %100 gerçekleşir. Halbuki plasebo verilenlerde bu oran %76'da kalır. Virulan M. Tüberkülozis ile infekte makrofajlara $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eklendiğinde canlı bakteriler azalır. Makrofajlar Toll-like reseptörler aracılığı ile patojen mikroorganizmaları, örneğin M.tüberkülozisi tanımaktadır. Bundan sonra makrofajlardan salgılanan IL-15, CYP 27'yi aktive ederek 25OHD'yi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e çevirmektedir. Bu da cathelicidin (LL-37) denen antibakteriyel proteini salgılatmaktadır. Böylece intrasellüler mikroorganizmalar öldürülmektedirler. Bunun yanı sıra her tür viral enfeksiyonda da D vitamini aktive olmakta, cathelicidin üretimi artmaktadır. Yara içindeki keratinositler, transforming growth faktör β (TGF- β) aracılığı ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentez ettirirler. İmmun hücrelerde D vitamini inflamasyon, dendritik hücre olgunlaşması, sitokin üretimi, antijen sunumunu azaltmaktadır.

31.15. D VİTAMİNİ VE MULTİPL SKLEROZ

Askeri personel arasında yapılan bir çalışmada 7 milyon kişi incelenmiş, 25OHD seviyesinin 99 nmol/l üzerinde olması halinde multipl skleroz riskinin %62 azaldığı saptanmıştır. Hemşirelerin Sağlık çalışmasında günde en az 400 IU D vitamini alanlarda multipl skleroz almayanlara göre %42 daha az bulunmuştur.

31.16. D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN SEKRESYONU VE İNSÜLİN HASSASİYETİNE ETKİLERİ

Tip 2 DM'li hastaların 25 OHD düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Pankreas β -hücreleri üzerinde D vitamini reseptörleri (VDR) bulunduğu gösterilmiştir²⁸. Pankreas β -hücreleri, $1-\alpha$ hidroksilaz aktivitesine de sahiptir. Bu sayede 25OHD, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşebilmektedir. İnsan insülin geninin promotör bölgesinde D vitaminine cevap elemanı bulunmaktadır. İnsanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ insülin reseptör geninin ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör- δ 'nın transkripsiyonunu indüklemektedir. D vitamini eksikliği olan farelerde insülin sekresyonu bozulmuştur. D vitamini suplementasyonu ile bu durum düzeltilebilmektedir. Bunun yanı sıra VDR mutasyonu olan farelerde de insülin sekresyonu ve glukoz toleransı bozulmaktadır. Sıçan pankreas adacık hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in vitro olarak insülin sentezini aktive etmektedir. Aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ serbest yağ asitlerinin meydana getirdiği insülin direncini azaltmaktadır. D vitamini eksikliğinde PTH artmakta, böylece intrasellüler kalsiyum düzeyleri yükselmektedir. Artmış intrasellüler kalsiyum, insülinin post-reseptör etkilerini ve GLUT-4'ü azaltmaktadır. Devamlı olarak artmış kalsiyum, hedef hücrelerde insülin etkisinin azalmasına sebep olur. Pankreas β -hücreleri de insülin salgılamak için akut intrasellüler kalsiyum artışına ihtiyaç duyarlar. Halbuki sitozolik kalsiyum zaten yüksek olunca insülin salgılanması yavaşlar. Yüksek intrasellüler kalsiyum düzeyleri, kalmodulinin IRS-1'e bağlanmasına yol açarak tirozin fosforilasyonu ve PI3-kinazın aktivasyonunu önler. Artmış PTH düzeyleri ile insülin hassasiyetinin ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) insülin salgılanması ile 25OHD düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OHD düzeyleri ile Tip 2 DM riski arasında ters korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Kan 25OHD düzeylerinin en yüksek olduğu vakalarda Tip 2 DM riski azalmış olarak (RR:0,36) bulunmuştur. Medikal Araştırma Konseyi Ely Prospektif Çalışmasında 10 yıla kadar takiplerde bazal 25OHD seviyelerinin açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR ile ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Mini Finlandiya Çalışmasında 75. persantil ve üzerindeki 25OHD düzeylerinin erkeklerde Tip 2 DM riskini %82 oranında azalttığı, kadınlarda anlamlı bir fark meydana gelmediği gösterilmiştir. Aktif D vitamini metabolitleri ile karşılaştırıldığında, konvansiyonel D vitamininin insülin sekresyonunu daha iyi düzelttiği anlaşılmıştır. Ancak bir kere β -hücreleri tükendikten sonra D vitamini etkisini kaybetmektedir. HOMA-IR genelde karaciğerin insülin hassasiyetini göstermektedir. Toplam 3 yıl boyunca günde 700 IU D vitamini ve 500 mg kalsiyum sitrat suplementasyonu yapıldıktan sonra bozulmuş açlık glicemisi bulunan bireylerde HOMA-IR'nin düzeldiği gösterilmiştir. Genel olarak D vitamini eksikliği bulunan kişilere D vitamini suplementasyonu yapıldığında insülin

sekresyonu ve insülin direnci düzeltilmektedir. D vitamini depoları yeterli olan kişilerde ilave D vitamini verilmesi bir yarar sağlamamaktadır. Hemşireler sağlık çalışmasında 83779 kadın 20 yıl boyunca takip edilmiş, günde 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini suplementasyonunun Tip 2 DM riskini %33 azalttığı ortaya konmuştur. Mini Finlandiya sağlık izlem çalışmasında, 4097 kişi 17 sene izlenmiş, bazal 25OHD seviyeleri ile Tip 2 DM ortaya çıkma sıklığı arasında ters korelasyon bulunduğu gösterilmiştir.

31.17. GEBELİK VE D VİTAMİNİ

Gebeliğin ilk trimestrinden itibaren anne kanında 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri artmaktadır. Bunun kökeni plasentadır. Yapılan çalışmalar gebelikte D vitamini eksikliğinin sık olduğunu düşündürmektedir²⁹. İngiltere’de gebelerde %35, Almanya’da gebelerde %50, Hollanda’dan bir çalışmada %21 civarında D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Türkiye’den bildirilen 3 çalışmada 54, 97 ve 258 anne taranmış, 25OHD düzeyleri 12-29 nmol/l gibi düşük düzeylerde saptanmıştır. Boston’da yapılan prospektif bir çalışmada 40 kadın tüm gebelik boyunca günde 600 İÜ D vitamini tüketmiş, buna rağmen annelerin %76’sında, bebeklerin %81’inde kan 25OHD düzeyleri 20 ng/ml altında bulunmuştur. Gebelikte D vitamini eksikliği annede preeklampsi, seksiyon oranlarında artış, hipertansiyon, proteinüri, plasentada inflamasyon, gestasyonel diyabet riskini artırmaktadır. Öte yandan bebekte diş çürükleri, astmatiform hastalık artmaktadır. D vitamini eksikliğinin belirtileri bebek doğar doğmaz görülmeyebilir, fakat bir süre sonra kendisini belli edebilir. Annenin ciddi osteomalasisi olduğunda fetüste kemik malformasyonları görülmekte, daha hafif durumlarda çocuğun ilerleyen yaşlarında kemik oluşumunda gecikmeler ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada 198 kadın gebeliğin 34.haftasında D vitamini durumları bakımından değerlendirilmiş, bu kadınların çocukları ortalama 9 yaşında incelendiğinde kemik yapılarının annenin gebeliğinden etkilendiği anlaşılmıştır. Meta-analizlerde annenin D vitamini düzeyleri ile bebeğin doğum tartısı arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Gebelikteki düşük D vitamini ile bebeğin Tip 1 diyabet riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği genomda metilasyon değişiklikleri yaparak epigenetik sonuçlara da yol açmaktadır.

31.18. LABORATUVAR BULGULARI

Henüz 25OHD ölçümlerinin tüm toplumda tarama amaçlı kullanılmasını destekleyen bulgular yoktur. Sadece risk düzeyi yüksek gruplarda 25OHD düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (Tablo 31.3). Osteomalaside laboratuvar bulguları çok değişkendir. Klasik olarak görülen, kalsiyumun düşük veya normalin alt hudutlarında olmasıdır.

Genellikle alkali fosfataz yüksek, fosfor düşüktür. Ancak aşık osteomalasi hallerinde bile bazen alkali fosfataz normal bulunabilir. D vitamini yetersizliği durumlarında 25(OH)D düzeyleri düşüktür. PTH yüksek bulunur. Gluten enteropatisi yönünden doku antitransglutaminaz antikoru bakılmalı, gerekirse malabsorbsiyon testleri yapılmalıdır. Patogeneze bahsedilen Parfitt’in DHO sınıflamasına göre evre 1’de 25OHD düzeyleri 80 nmol/l (32 ng/ml) altına inmiştir. Evre 3 DHO demek için 25OHD düzeylerinin 10 nmol/l altında olması gerekir. Buna karşılık evre 2’den, evre 3’e geçiş için 25OHD düzeylerinin ne olması gerektiği kesin değildir. Sonuçlar SI üniteye (nmol/l)= 2,5 x ng/ml olarak dönüştürülebilir. Halen kullanılan D vitamini ölçümlerinde farklı sonuçlar alınabilmektedir. Tandem mass spektrometri, HPLC, kemilüminisan ve radyoimmun assay yöntemleri vardır. Ne yazık ki birçok rehberde verilen D vitamini sınır değerleri DiaSorin RIA sonuçlarına göredir. Günümüzde altın standart olan LC-MS/MS yöntemi ile RIA arasındaki korelasyon maalesef çok zayıftır. Ticari ölçümlerde kullanılan yöntemler D vitamini metabolitlerinden örneğin C3-epimerleri, 24,25(OH)₂D, fosfolipidler, heterofilik antikorlardan etkilenir. Çeşitli kurumlarca referans ölçüm yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır ancak halen laboratuvarlar arası farklılıklar çözümlenmiş değildir. Bunun yanı sıra DBP’nin değiştiği durumlarda yapılan total 25OHD ölçümleri dokulara ulaşan serbest D vitamini hakkında fikir verememektedir³⁰. İnfeksiyonlar, karaciğer hastalıklarında, nefrotik sendromda, gebelikte DBP düzeylerinin dikkate alınması gerekmektedir. Bunu dikkate alarak günümüzde en yaygın kullanılan D vitamini ölçümleri ve HPLC tayinlerinde 30 ng/ml (75 nmol/l) alt sınır olarak bildirilmektedir. 25OHD düzeyleri 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) olduğunda D vitamini yetersizliğinden, 20 ng/ml altında (50 nmol/l) olduğunda D vitamini eksikliğinden, 10 ng/ml (25 nmol/l) altında olduğunda ciddi D vitamini eksikliğinden söz etmek mümkündür³¹. Amerikan Tıp Enstitüsü ve Amerikan Milli Osteoporoz Derneği kemik sağlığı bakımından 25OHD düzeyinin 20 ng/ml üzerinde olmasını yeterli görürken Amerikan Endokrin Derneği yeterli D vitamini düzeylerinin 30 ng/ml (75 nmol/l) üzerinde olması gerektiğini savunmaktadır. Amerikan Endokrin Derneği Rehber Hazırlama Komitesi’nin yaptığı detaylı araştırmalar sonucunda düşme riskinin azaltılabilmesi için gerekli olan 25OHD düzeyinin 30 ng/ml ve üzeri olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar Uluslar arası Osteoporosis Kurumu (IOF) ve Milli Osteoporoz Kurumu (NOF), Amerikan Geriatri Topluluğu tarafından da onaylanmıştır. Sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemi nedeniyle 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri genellikle normaldir. Primer hiperparatiroidi ve vitamin D’ye bağımlı raşitizm tip II vakalarında 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri artmıştır. Buna karşılık 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri vitamin D’ye bağımlı raşitizm tip I vakalarında düşüktür. Ticari olarak ölçülen 25OHD düzeyleri ile rapor edilen sonuçlar, vitamin D bağlayıcı protein (DBP- %90) ve albümin (%9.9) ile bağlanmış total D vitamindir. Kanda çok az miktarlarda serbest D vitamini bulunmaktadır. DBP, kalsitriolden daha çok 25OHD’ye afinite göstermektedir. Bu yüzden DBP

vücuttaki ve dokularda bulunan D vitamininin etkilerini önemli derecede değiştirmektedir. Böbrek DBP ile ilişkileri megalin aracılığı ile düzenlemektedir ama diğer dokularda böyle bir mekanizma olmadığı için DBP dokulara ulaşabilen serbest D vitamini düzeylerini etkileyebilmektedir. Bu yüzden serbest D vitamini ve DBP ölçülmesi gittikçe önem kazanmaktadır. DBP polimorfizmleri dokulardaki biyoyararlı D vitamini üzerinde önemli etkiye sahiptir. Zencilerde D vitamini, beyaz ırka göre daha düşüktür ama DBP düşük olduğundan dokuya ulaşan D vitamini konsantrasyonları her iki ırkta aynıdır. Erişkinde ortaya çıkan hipofosfatemi ve osteomalasiye eğer D vitamini eksikliği saptanamıyorsa, o zaman onkogenik osteomalasi düşünülmelidir. Serum FGF 23 düzeylerinin kanda ölçülmesi tanıyı doğrulayacaktır. Onkogenik osteomalasi nadir bir hastalık olmakla beraber önemli morbiditeye ve mortaliteye yol açabilecek bir durumdur. Üstelik tedavi edilebilme imkanı olabilir. Tümörler genellikle mezenkimal orijindir. Malign veya selim olabilirler. Sıklıkla anjiomatöz kaynaklıdır ve sinsi oldukları için her zaman kolay bulunamayabilirler. Tümörün başarılı bir şekilde çıkarılabildiği vakalarda serum FGF23 düzeyleri çok hızlı düşer ve serum fosforu yükselir.

31.19. RADYOLOJİK BULGULAR

Osteomalasinin erken evresinde radyolojik tetkikler normaldir. Daha sonra yaygın bir mineralizasyon kaybı görülür. Trabekül kaybı, periost düzensizlikleri saptanır. İlk belirtiler uzun kemiklerde görülür. Karakteristik radyolojik bulgu kemiklerde Looser zonlarıdır (psödofraktür). Kemik shaftına dik olan, ince, kortikal, radyolüsent çizgiler halinde görülürler. Bunlar kemiğe doğru dik açıyla uzanan 2-5 mm kalınlığında etrafı sklerotik radyolüsent çizgi veya bantlar şeklinde görünürler. Sıklıkla femur boynu, femur shaftı, medialinde, küçük trokanterin altında, ramus pubis, skapula, radius, ulna ve fibulada görülürler. Kemiğin korteksinde incelleme, shaftda erime, çocuklarda kemik uçlarında genişleme ve kadeleşme şeklinde tipik bir görünüm ortaya çıkar. Kemik sintigrafilerinde fraktür ve psödofraktür bölgelerinde aktivite artışı dikkati çeker. Örneğin, prostat kanserine ilaveten hastada osteomalasi de varsa, kemik sintigrafisinde sanki kanser metastazı varmış gibi yanılgılara yol açabileceğinden çok dikkatli olmak gerekir.

31.20. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Osteomalaside, kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, düşük kemik yoğunluğu saptanır. Bu durum klinikte sıklıkla osteoporoz ile karıştırılmasına yol açar. NHANES III çalışmasında kemik mineral yoğunluğu (KMY) 13432 hastada ölçülmüş, 25OHD düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Kalsiyum ve D vitamini suplementasyonunun

kalçada kemik kaybını %0,54; vertebrada %1,19 azalttığı 2007 de yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir.

31.21. HİSTOMORFOMETRİ

Çift tetrasiklin işaretlemesinden sonra yapılan dekalsifie edilmemiş kemik biopsisi, mineralize olmamış osteoid dokusunu gözler önüne serer. Genellikle osteomalaside biopsi gerekmez ama şüpheli atipik vakalarda tanı koydurucudur. Mineralize olamamış osteoid genişliğinin 15 µm ve üzerinde olması, matriks sentezinden mineralizasyona kadar geçen sürenin 100 günden daha uzun olması, tetrasiklin ile işaretlenmenin olmayışı osteomalasi tanısını koydurur. Osteoid genişliği yüksek döngülü hiperparatiroidi, Paget hastalığı ve tirotoksikoz gibi bazı durumlarda da artabilir ancak bunlarda tetrasiklin işaretlemesi normal kemik mineralizasyonunu gösterir.

31.22. AYIRICI TANI

Tek başına osteomalasi tanısı koyduran bir bulgu yoktur. Kesin osteomalasi tanısı koyabilmek için Tablo 31.5'de gösterilen bulguların varlığı gerekir. PTH ve 1,25(OH)₂D₃ gibi hormonlar kan kalsiyumunu normal sınırlarda tutmağa çalışırlar. Hipokalsemi, bu adaptif mekanizmalardaki bozukluk sonucunda meydana gelir. PTH'nin salgılanmasında bir bozukluk, D vitamini eksikliği veya D vitaminine cevapsızlık gibi durumlar kronik hipokalsemiye yol açar. Buna karşılık akut hipokalsemi genellikle rabdomyoliz gibi ani fosfor açığa çıkan durumlarda görülür. Hipofosfatemi veya hipokalsemi ile birlikte yüksek alkali fosfataz bu hastalığı düşündürür. Tablo 31.6'da hipofosfatemi nedenleri gösterilmiştir. Osteomalasi tanısı konulduktan sonra bu hastalığın etiyojisine yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Düşük 25OHD düzeyleri osteomalasiye yol açan birçok durumda görülebilir. Nutrisonel osteomalasi tanısı konulmadan önce ayırıcı tanıdaki hastalıklar gözden geçirilmelidir. Özellikle FGF-23 ile ilişkili hastalıklar, vitamin D bağımlı tip 1 ve tip 2 raşitizm/osteomalasi akla gelmelidir. FGF-23 düzeyleri 30 pg/ml üzerinde ise bu kitapta ilgili bölümde anlatılan D vitaminine dirençli osteomalasi hastalıkları düşünülür³². FGF-23 düşüğe malnütrisyon, kısa barsak sendromu, emilim bozuklukları dşlanmalıdır. Fanconi sendromu açısından proteinüri,

Tablo 31.5. Osteomalasi tanısı

1. Hipofosfatemi veya hipokalsemi
2. Yüksek kemik alkali fosfataz
3. Klinik semptomlar (kas güçsüzlüğü veya kemik ağrıları)
4. Düşük kemik mineral yoğunluğu
5. Anormal görüntüleme bulguları (kemik sintigrafisinde multipl tutulum alanları radyolojik olarak Looser zonları- Milkman fraktürleri)

Tablo 31.6. Hipofosfatemi nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• BÖBREK DIŞI NEDENLERLE HİPOFOSFATEMİ• Eğer glukoz veya insülin veriliyorsa P hücre içine girer (diyabetik ketoasidoz tedavisi, refeeding)• Septisemi• Akut respiratuvar alkaloz• Kronik diyare• D vitamini eksikliği• Kronik antiasit kullanımı• Total parenteral nütrisyon	<ul style="list-style-type: none">• BÖBREKLERDEN FOSFAT KAYBI• Primer veya sekonder hiperparatiroidi• İlaç veya toksine bağlı tübüler hasar (diüretikler, tenfovir)• Kortikosteroidler, kalsitonin aminoglikozidler)• Ağır metal maruziyeti (kadmium, kurşun, arsenik)• Kemoterapötik (sis-platin)• Fanconi sendromu• Multipl myelom, hematolojik maligniteler (Fanconi)• Organ transplantasyonları• XLH, ADHR, ARHR,• Ağırı alkol alımı
--	--

aminoasidüri, glikozüri, asidoz araştırılır. 25OHD düzeyini normal olan vakalarda 1,25 (OH)2D düzeyleri ölçülür. Osteomalasi ile birlikte hiperkalsiüri varlığında herediter hipofosfatemik raşitizm-hiperkalsiüri ile birlikte olan form ayırıcı taniya girer. Normofosfatemik hastalarda mineralizasyonu inhibe eden ilaçlar iyi sorgulanmalıdır. Kalsiyum ve fosfat düzeylerini değiştirmeksizin mineralizasyonu önleyen ilaçlar osteomalasi yapabilirler. Multipl kemik metastazları bazı yönleri ile osteomalasiye benzeyebilir. Osteoblastik kemik metastazları yüksek alkali fosfataz, hipokalsemi veya hipofosfatemi, kemik ağrıları, kemik sintigrafisinde multipl tutulumlar yapabilir. Osteomalasi tanısı konulmadan önce mutlaka bu tanının dışlanması gereklidir. Bazan düşük D vitamini olan primer hiperparatiroidi normal kalsiyum düzeyleri, düşük fosfatemi, kemik ağrıları, yüksek alkali fosfataz, kemik sintigrafisinde tutulumlar ile başvurabilir. Renal osteodistrofinin de ayırıcı tanıda yer alabileceği düşünölmelidir. Ancak bu durumda serum fosforu düşük değil yüksek bulunacaktır. Hipofosfatazyanın çeşitli formları raşitizm veya osteomalasi yapabilir, fakat osteomalaside görölen yüksek alkali fosfataz değerlerinin aksine düşük alkali fosfataz değerleri ile karakterizedir. Dent hastalığı düşük moleköler ağırlıklı proteinüri, hipofosfatemi ve nefrolityaz ile karakterlidir. CLC5 klor kanal mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

31.23. TEDAVİ

31.23.1. D Vitamini Eksikliğinden Korunma

D vitamininin deride sentezi yaşla ve ekvatorдан uzaklaştıka azalmaktadır. Üstelik yaşlılarda D vitamini alımı azdır³³. Yaşlı kadınların %50'sinden fazlası günde 137 U'den, %25'i ise 65 üniteden daha az D vitamini almaktadırlar. Yaşları 19-50 arası olanlar için alınması gereken D vitamini dozu 600 İÜ/gün, 70 yaş üzeri için 800 İÜ olarak bildirilmektedir. Bu düzeyde alım 25OHD düzeyinin 50 nmol/l olmasını sağlar. Ancak ortalama bir yetişkinin 75 nmol/l düzeyini tutturabilmek için günlük alımı 1500-2000 İÜ/gün olmalıdır³⁴. Yaşlılarda bu düzeyde bir alım bile 25OHD düzeylerini istenen seviyeye yükseltmemektedir. Yaşlılarda da deride D vitamini sentezi azalmaktadır³⁵. Günde 1000 İÜ D vitamini alındığında kan

25OHD düzeyleri 10 ng/ml artabilecektir. Osteomalasinin önlenbilmesi için 25OHD düzeyinin 12 ng/ml üzerinde olması yeterli bulunurken, kırıkların önlenbilmesi için 24 ng/ml, ve sekonder hiperparatiroididen korunmak için 30 ng/ml gerekli olmaktadır³⁶. Bu sebeple özellikle osteoporoz tedavisi sırasında 25OHD düzeylerini 30 ng/ml üzerinde tutmak gereklidir. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda 3700-7000 İÜ suplementasyonunun ancak istenen düzeyde 25OHD sağlayabildiğini göstermektedir.

Klasik nütrisyonel ve giyinme şekline bağlı osteomalasinin tedavisi ve korunmasında kolekalsiferol (D3) ve ergokalsiferol (D2) kullanılmaktadır. Ancak ergokalsiferolün gücü kolekalsiferolün dörtte biri kadardır, çünkü D3 vitamininin metabolizmasını hızlandırarak bizzat D2'nin kendisi kanda D vitamini düzeylerinin azalmasına sebep olmaktadır. D2 vitamininin yarılanma süresi kısa olduğu için takviye daha çok D3 vitamini olarak yapılmalıdır. D2 vitamini haftada 3 kez 50000 IU verilerek bu durum önlenebilir. Ergokalsiferolün bir başka dezavantajı monitörizasyon zorluğudur. Çünkü birçok 25OHD ölçümü kanda D2'nin metaboliti olan 25(OH)D2'yi ölçmemektedir³⁷. Osteomalasiden korunma amacıyla kullanılan birçok multivitamin preparatında 400 İÜ D vitamini bulunmaktadır. Fakat bu düzeyin yetersiz olduğu artık anlaşılmıştır. Eve veya bir yataklı sağlık kuruluşuna bağımlı olanlar, malabsorpsiyon şüphesi olanlar ve osteoporoz açısından araştırılanlarda 25OHD düzeylerini ölçmek zorunludur³⁸. Güneş ışınlarına maruz kalmayan bir kişinin serum 25OHD seviyelerini 75 nmol/l civarında tutabilmek için günde 1000 İÜ civarında D vitamini alması gerekmektedir. Bununla birlikte 100 İÜ D vitamini kan 25OHD düzeyini ancak 0.6-1 ng/ml yükseltmektedir. Kan 25OHD düzeyi 20 ng/ml olan bir kişinin günde 1000 İÜ D vitamini alarak, düzeyini 30 ng/ml'ye çıkarması oldukça zordur. Bu yüzden 2 ay boyunca günde 5000 İÜ D vitamini verilip daha sonra 1500-2000 İÜ D vitamini tedavisine geçmek önerilebilir. şişman kişilerde D vitamini eksikliği daha sık göröldüğünden normal dozlardan 2-3 kat fazlasına ihtiyaç duymaktadırlar. Endocrine Society bir yaş altı çocuklara 400-1000 İÜ, 1-18 yaş arasındakilere 600-1000 İÜ, erişkinlere 1500-2000 İÜ D vitamini önermektedir. IOM (Tıp Enstitüsü) isimli kuruluş D vitamini alımının üst sınırını 4000 İÜ/gün olarak belirlemiştir. Obez kişiler için D vitamini alımının üst sınırı 10000 İÜ/gün olmalıdır. Cilt kanseri, lupus,

organ transplantasyonu yapılanlar gibi güneş ışığından yararlanmanın kısıtlandığı durumlar D hipovitaminoz riskini artırmakta, bunlarda günlük D vitamini takviyesi yapılması gerekmektedir³⁹. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini malabsorpsiyon durumlarında enterohepatik dolaşıma girdikten sonra tekrar emilemeyeceği için günlük ihtiyaç artmaktadır.

Gebelere verilmesi gereken D vitamini dozları tartışmalıdır. Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı gebelerin, gebe olmayanlar kadar D vitamini almalarını önermiştir. IOM ise günde 600 İÜ D vitamini üzerindeki alımı gebeler için sakıncalı görmektedir. Özellikle D vitamininin epigenetik etkileri tedirginliğe yol açmaktadır. Endokrin Derneği gebelere günde 600 İÜ D vitamini desteğini önermekte ancak 25OHD düzeylerinin 30 ng/ml olması isteniyorsa günlük 1500-2000 İÜ D vitamini takviyesi yapılmasını önermektedir. Gebelere günde 4000 İÜ D vitamininin verilmesi hiçbir toksisiteye yol açmadığı gibi kan 25OHD düzeylerini 50 ng/ml'ye getirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Basit bir şekilde güneşe veya UV-B ışınlarına maruz kalmakla da D vitamini sentezi artırılabilir. Bu şekilde intoksikasyon gelişme riski yoktur, çünkü D3 vitamininin fazlası inaktif metabolitlere dönüşür. İlkbahar, yaz ve sonbaharda 10-15 saatleri arasında haftada 2 kez 5-30 dakika her 4 ekstremiteyi güneşe maruz bırakılması da önerilmektedir. Bir günde minimal eritem dozunda güneşe maruz kalmak 20000 IU D vitamini sağlayabilmektedir. Zenciler UV-B ışına maruz kaldıklarında, sanki 15 koruma faktörlü krem kullanıyor gibi daha az etkilenmektedirler. Güneş ışınlarına maruz kalmanın en önemli riski malign melanomdur. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal infeksiyonlar gibi durumlarda D vitamini intoksikasyon ihtimali artacağından bu hastalıklarda suplementasyon yapılırken dikkatli olunmalıdır.

31.23.2. Osteomalasi Tedavisi

Absorpsiyon sorunu olmayan hastalarda 40 IU (1 mikrogram) D3 vitamini serum 25OHD düzeyini 0,3-0,4 ng/ml (0,7-1 nmol/l) artırır. Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde sorun yaşamayan hastalar oral olarak kolekalsiferol ile tedavi edilerek kan 25OHD düzeyleri 80 nmol/l üzerine çıkarılmaya çalışılır. Yaşlı ve şişman kişilerin daha yüksek dozlara ihtiyaçlarının olduğu bilinmektedir. Altı haftalık bir çalışmada 25OHD düzeylerinin 50 nmol/l altında olduğu bir grupta günde 2000 IU D vitamini tedavisi ile kan 25OHD düzeyleri 42-90 nmol/l seviyesine çıkarılabilmektedir. Altı aylık bir çalışmada 4600 IU kolekalsiferol ile 75-220 nmol/l düzeyleri elde edilebilmiştir⁴⁰.

Hemodiyaliz hastalarında 25OHD düzeyi 30 ng/ml altında olduğunda bu düzeyin üzerine yükseltilmelidir. Osteoporoz tedavisi görenlerde, kronik renal yetersizliği olanlarda 30 ng/ml'lik bu düzeylerin elde edilmesi gereklidir. Bariyatrik cerrahi tekniğine bağlı olarak üzere malabsorptif cerrahi sonrası D vitamini eksikliği ve buna bağlı fraktür artışı

beklenir. Bu hastalarda mutlaka 25OHD düzeylerinin monitorizasyonu gerekir⁴¹.

1. Nutrisyonel D vitamini eksikliği olan hastalar (25OHD düzeyi < 20 ng/ml) başlangıç tedavisi olarak 6-8 hafta boyunca haftada bir 50000 IU D3 vitamini aldıktan sonra, günde 1500-2000 IU D vitamini almalıdırlar⁴².
2. Eğer 25OHD düzeyleri 20-30 ng/ml düzeylerinde ise, yani D vitamini yetersizliği varsa, günde 800-1000 IU D vitamini oral olarak verilir. Bu tedavi ile 25OHD düzeyleri 3 ay içinde 30 ng/ml düzeyine getirilebilir. Bundan daha iyisi TEMD ve Endocrine Society Klavuzlarının D vitamini yetersizliğindeki önerisi olan günde 1500-2000 İÜ D vitamini verilmesidir.
3. Gebelerde henüz D vitamininin yüksek dozları ile yeterli çalışmalar yapılmadığından günde 800-1000 İÜ D3 tedavisi ile yetinmek gereklidir. Gebelerde idrarla kalsiyum atılımı arttığından, özellikle böbrek taşı hikayesi olanlarda dikkatli olmak gerekir. Aghajafari'nin 31 çalışmadaki 18869 vakayı kapsayan meta-analizinde, serum 25OHD düzeyleriyle gestasyonel diyabet, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, bakteriyel vaginosis arasında ilişki saptamıştır. Plasentada 1 α -hidroksilaz enzimi bulunmakta 25OHD'yi kalsitriole çevirmektedir. Böbrek tubuluslarından farklı olarak plasental enzim herhangi bir intrinsik kontrol altında değildir. Bu yüzden haftalık veya aylık D vitamini replasman dozlarından kaçınmak gerekir.
4. Eğer obezite, gastrektomi veya malabsorpsiyon gibi durumlar varsa, 19 yaş ve üzeri erişkinlere D vitamini günde 6000-10000 IU gibi yüksek oral dozlarda verilmelidir. Serum 25OHD düzeyi 30 ng/ml ye çıktıktan sonra günlük 3000-6000 İÜ D vitamini suplementasyonu ile devam edilebilir. Bu hastalıklarda emilimi daha kolay olan hidroksile aktif D vitamini metabolitleri de tercih edilebilir.
5. Hastalara D vitamininin yanı sıra 31-50 yaş arasında olanlara hergün 1000 mg, 51 yaşından daha büyük olanlara 1200 mg elementer kalsiyum verilmelidir. Malabsorpsiyon durumlarında 4 grama kadar varabilen kalsiyum vermek gerekebilir. Tedaviyi takiben miyopati ve hipokalsemi semptomları düzelmekte, fakat kemik ağırları ve biyokimyasal bozukluklar aylarca devam etmektedir. Hatta osteoid mineralizasyonunun artması ile alkali fosfataz tedavisi altında daha da yükselebilir. Nutrisyonel osteomalaside kalsitriol veya 1- α hidroksivitamin D gibi pahalı D vitamini türevleri ile tedaviye gerek yoktur. D vitamini tedavisine başlandıktan 3 ay sonra kanda D vitamini düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir.
6. Antikonvülsif tedavi (özellikle fenobarbital) gibi D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, ketokanazol ve glukokortikoid alanlarda D vitamininin metabolik klirensi arttığı için D vitamini en az 2-3 kat daha yüksek dozlarda verilmelidir (3000-6000 İÜ/gün). Tedaviye başlamadan önce kemik mineral

yoğunluğu DXA ile ölçülürse, 3-6 aylık tedavi ile dahi ne kadar dramatik sonuçlar elde edildiği görülecektir. Bazal olarak kemik yoğunluğu ölçülmesi önemlidir. Çünkü bu hastaların birçoğunda osteoporoz da vardır. Osteomalasinin tedavisinden sonra osteoporozun tedavisi de başlatılmalıdır. D vitamini eksikliği bulunanlarda diğer besinsel elemanların da eksiklikleri bulunabilir. Bu durum beslenme ile ilgili olabileceği gibi, birlikte bulunan malabsorpsiyon sendromlarından (özellikle gluten enteropatisi) kaynaklanabilir.

7. Kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığında alfa-kalsidol veya kalsitriol tercih edilmelidir.
8. D vitamini rezistan osteomalasi/raşitizm olgularında uygulanan yüksek dozlarda D vitamini, 1,25(OH)₂D₃ reseptörünü direkt olarak uyarabilmektedir. Bu tedavi sırasında sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri normalin 3-4 katına çıkabilir ve birkaç hafta bu seviyede kalabilir. Bu sebeple D vitamini intoksikasyonu meydana geldiğinde düzelme çok gecikmekte ve irreversibl hasar oluşabilmektedir. Bundan dolayı bu vakalarda aktif D vitamini metabolitlerini kullanmak daha uygundur. Çünkü bu ilaçlar kesildiğinde daha çabuk metabolize edilebilmektedirler.
9. Hipofosfatazya: Günümüzde perinatal ve infantil hipofosfatazyanın tedavisinde Asfotase alfa ile enzim replasman tedavisi gündeme gelmiştir. Asfotase alfa bolus şeklinde 2 mg/kg şeklinde verildikten sonra haftada 3 gün 1 mg/kg dozunda devam edilebilir. Klinik ve radyolojik düzelme çok belirgindir. Henüz bu ilaç erişkin hipofosfatazya hastaları için onay almamıştır. Hipofosfatazya tanısı konulan hastalara mecbur kalmadıkça kalsiyum veya fosfor verilmemelidir, çünkü kolaylıkla hiperkalsemi ve hiperkalsiüri meydana gelebilir⁴³.
10. Vitamin D'ye bağımlı raşitizm tip I, günde 0.25-1 µg dozunda 1,25(OH)₂D₃ (Kalsitriol) verilerek kolayca tedavi edilir. Vitamin D'ye bağımlı raşitizm tip II durumunda günde 30-60 µg gibi çok yüksek dozda 1,25(OH)₂D₃ ve 3 g/gün civarında kalsiyum kullanmak gerekir.

31.23.3. D Vitamini Türevleri

Kolekalsiferol ve Ergokalsiferol

Fizyolojik dozu 2.5-10 µg (1µg = 40 ünite), farmakolojik dozu 0.625-5 mg'dır. Yağda eriyen bir vitamin olduğu için etkisi 1-3 ay devam eder. D vitamini malabsorpsiyonu durumlarında parenteral formu kullanılabilir.

Kalsitriol (1,25(OH)₂D₃)

Kalsitriolün 0.25 ve 0.50 µg'lık kapsülleri vardır. 25(OH)D₃'ün 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümünde bozukluk olduğu durumlarda, örneğin kronik böbrek yetmezliğinde, hipoparatiroidide, VDDR-I (D vitamini bağımlı tip I raşitizm) gibi hastalıklarda

kullanılmalıdır. Hipofosfatemik raşitizm ve akut hipokalsemi durumlarında da verilebilir. Fizyolojik dozu 0.25-0.50 µg, farmakolojik dozu 1-3 µg olup, yarılanma süresi 6 saat, etki süresi 2-5 gündür. D vitamini bağımlı raşitizm tip II de çok yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunu artırabilme özelliğine sahiptir⁴⁴.

Kalsifediol (1α-Hidroksivitamin D3)

1,25(OH)₂D₃'ün önemli bir agonistidir. 1α-hidroksikolekalsiferol sadece 25 pozisyonunda hidroksillendikten sonra tam aktivasyon gösterir. Bu analog karaciğerde hızla 1,25(OH)₂D₃'e dönüşmekte ve özellikle Avrupa ve Japonya'da renal osteodistrofi, hipoparatiroidi ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Günlük dozu 0.25-1 µg arasındadır.

Dihidrotakisterol

D vitamini A halkası 180° döndürülerek geometrik pozisyonu 1,25(OH)₂D₃'e benzer bir hal alır. Bu psödo-1α-hidroksi analog, karaciğerde 25-dihidroksitakisterole çevrilerek, D vitamini reseptörü tarafından tanınır bir hale gelir ve 1,25(OH)₂D₃ benzeri etkiler meydana getirir.

31.23.4. D vitamini Tedavisinin Yan Etkileri

D vitamini intoksikasyonunun ilk belirtileri hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Bu belirtiler kan 25OHD düzeylerinin 88 ng/ml (220 nmol/l) veya bazı kaynaklara göre 320 nmol/l üzerinde olduğu durumlarda görülür. National Academy of Science günlük emniyetli D vitamini alım sınırını 2000 IU/gün olarak belirlemiştir. Ancak yeni veriler bunun çok daha üzerindeki dozların herhangi bir yan etkiye yol açmadan aylarca alınabileceğini göstermektedir. Örneğin 5 yıl boyunca günde 10000 IU gibi yüksek dozlar alanlarda istenmeyen bir etkiye rastlanmamıştır. Bu yüzden 10000 IU/gün dozunun emniyetli günlük dozun üst sınırı olduğu bildirilmiştir. Tıp Enstitüsü (IOM) kan 25OHD düzeylerinin 50 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda mortalitede hafif bir artış olduğunu bildirmektedir.

Sonuç olarak D vitamini insan sağlığı üzerine çok sayıda etkisinin olduğu anlaşılmaktadır. Dünyanın gelişmiş ülkelerinde bile D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin sık görülmesi endişe uyandırmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini eksikliği osteoporoz, raşitizm ve osteomalasiye yol açabilir. Bunun yanı sıra D vitamini eksikliği ile multipl skleroz, kanserler, diyabet arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Adams JS, Hollis BW, Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. Disorders of bone and mineral metabolism. 2nd Edition (Eds: Coe FL, Favus MJ). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 157-174.
2. Holick MF, The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention, Rev Endocr Metab Disord 18:153-165, 2017.
3. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al, Prevalance of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 158: 531-537, 2004.
4. Wang S, Epidemiology of vitamin D in health and disease. Nutr Res Rev 22: 188-203, 2009.
5. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou CP, et al., Systematic review of vitamin D status in southern European countries, Eur J Nutr DOI 10.1007/s00394-017-1564-2, 2017.
6. Holick MF, Vitamin D deficiency. N Eng J Med 357: 266, 2007.
7. Audran M, Briot K, Critical reappraisal of vitamin D deficiency, Joint, Bone Spine 2010, e-pub.
8. Zimerin MB, Calderella FA, White KE, Econs MJ, Persistent tumor induced osteomalacia confirmed by elevated postoperative levels of serum fibroblast growth factor-23 and 5-year follow-up of bone density changes. Endocr Pract 11: 108-114, 2005.
9. Parfitt AM, The evolution of vitamin D-related bone disease: the importance of an early stage of increased bone turnover without impaired mineralization. Nutritional aspects of osteoporosis. (Eds. Burchardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP). San Diego, Academic Press, 2001; 197-208.
10. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al, Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover an bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis in global respect. J Bone Miner Res 24: 693-701, 2009.
11. Friedman PA, Tenenhouse HS. Renal handling of calcium and phosphorus. Disorders of bone and mineral metabolism. 2nd Edition. (Eds: Coe FL, Favus MJ). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 3-33.
12. Bielez B, Klaushofer K, Oberbauer R, Renal phosphate loss in hereditary and acquired disorders of bone mineralization. Bone 35: 1229-1239, 2004.
13. Blumsohn A, What we have learnt about the regulation of phosphate metabolism? Curr Opin Nephrol Hypertens 13: 397-401, 2004.
14. Parfitt AM, Osteomalacia and related disorders. Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders. 3rd Edition. (Eds: Avioli LV, Krane SM). San Diego, Academic Press, 1998; 327-386.
15. Plotnikoff GA, Quigley JM, Prevalance of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc 78: 1463-1470, 2003.
16. Grey A, et al, Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 90: 2122-2126, 2005.
17. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. Histochemistry and Cell Biology (149):305-312, 2018.
18. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al, Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation, to prevent bone fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 370: 657-666, 2007.
19. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 26: 523-537, 2012.
20. Bisschoff-Ferrari HA, dawson-Hughes B, Willert WC, et al, Effect of vitamin D on falls: a meta- analyses. 291: 1999-2006, 2004.
21. Karkkainen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, et al, Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population based trial (OSTPRE-FPS). Maturitas, 2010 (epub).
22. Grant WB, A critical review of Vitamin D and cancer: A report of the IARC Working Group. Dermato-Endocrinology 1: 25-33, 2009.
23. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al, Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention : a quantitative meta-analyses . Am J Prev Med 32: 210-216, 2007.
24. Fiscella K, Franks P, Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. Ann Fam Med 8: 11-18, 2010.
25. Pitz S, Tomasschitz A, Ritz E, Pieber TR, Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nature reviews Cardiology 6: 621-630, 2009.
26. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD, Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta- analysis. J Hypertension 27: 1948-1954, 2009.
27. Hughes DA, Norton R, Vitamin D and respiratory health. Clin Exp Immunol 158: 20-25, 2009.
28. Alvarez JA, Ashraf A, Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol e-pub, 1-18, 2010.
29. Von Websky, K. Hasan AA, Reichetzeder C Tsuprykov O, Hocher B, Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.008>, 2017.
30. Sempos DT, , Annemieke C. Heijboer AC, Bikle DD, et al.Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. Br J Clin Pharmacol 84: 2194-2207, 2018
31. Gittoes NJL, Vitamin D – what is normal according to latest research and how should we deal with it? Clinical Medicine 6: s54-s57, 2015.
32. Jonsson K, et al, Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and x-linked hypophosphatemia. N Eng J Med 348: 1656-1663, 2003.
33. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R, Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 16: 713-716, 2005.
34. Vieth R, Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. J Nutr 136: 1117, 2006.
35. Luisella Cianferotti , Subclinical vitamin D deficiency, Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 26 (4): 523 – 537, 2012.
36. Dawson-Hughes B, heaney RP, Holick MF, Estimates of optimal vitamin D status. Osteopor Int 16: 713, 2005.
37. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP, Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 89: 5387-5391, 2004.
38. Maeda SS, Borba VZC, Brasilio M, et al., Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D, Arq Bras Endocrinol Metab 58 (5): 411-33, 2014.
39. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al, Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr 85: 6-18, 2007.
40. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, et al, Summary of evidence based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 88: 5135-95, 2008.
41. Osteoporoz ve Metabolik Kemik HastalıklarıTanı ve Tedavi Klavuzu. 8.baskı 119-143,TEMD, 2016.
42. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice GuidelineJ Clin Endocrinol Metab 96: 1911-1930, 2011.
43. Deal C, White M, Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. J Bone Miner Res 20: S1-S10, 2005.
44. Tanakol R, Gül N, Üzüm AK, Aral F. Calcitriol treatment in patients with low vitamin D levels. Archives of Osteoporosis 13: 114, 2018.

B) VİTAMİN D REZİSTANSI VE RAŞİTİZM (RİKETS)

ÖZET

D vitamini yetersizliği olmadan, sadece serum fosfor konsantrasyonunun düşük olması ile karakterize bazı tür osteomalasiler görülebilmektedir. Eskiden hipofosfatemik raşitizmlere, "D vitaminine dirençli raşitizm" denilmekteydi. Raşitizmin altında yatan nedenler aydınlatıldıkça raşitik sendromlara daha rasyonel isimler verilmektedir. Günümüzde "renal raşitizm" deyimi artık terk edilmelidir. Daha önce bu terim, uygun nütrisyonel dozlarda D vitaminine cevapsızlık görüldüğünde veya renal fonksiyonlarda defektler olduğunda kullanılırdı. Ancak günümüzde etiyojoloji ile bağlantılı terimler tercih edilmektedir.

Anahtar kelimeler: D vitaminine dirençli raşitizm, hipofosfatemik raşitizm/osteomalasi, FGF23

31.24. HİPOFOSFATEMİK RAŞİTİZM

Vitamin D eksikliği olmaksızın görülen raşitizmler içinde en sık rastlanılan hipofosfatemik olanlardır. Bu hastalıklarda optimal iskelet mineralizasyonu için gerekli olan ekstrasellüler fosfat konsantrasyonu düşüktür. Diyetle fosfor eksikliği, kompleks proksimal renal tübül fonksiyon bozuklukları (Fanconi sendromu), fibröz tümörler, McCune-Albright sendromu hipofosfatemiye yol açabilir. Bu tür raşitizmler içinde en sık rastlanılan X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmdir. Bunun yanı sıra otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ADHR), onkogenik osteomalasi, otozomal resesif hipofosfatemik raşitizmden de söz etmek gerekir.

31.25. X KROMOZOMU İLE GEÇEN HİPOFOSFATEMİK RİKETS

Dominant bir hastalık olan X'e bağlı hipofosfatemide (XBH) erkek hastalar, boykısallığı, altekstremit deformiteleri, raşitizm, el bilekleri ve dizlerde büyüme, kemik ağrıları, diş apseleri, prematür kranial sinostoz, entezopati (tendon, ligaman, ve eklem kapsüllerinin kireçlenmesi) ile başvururlar¹. Diğer raşitizm nedenlerinden farklı olarak bu grup hastada kas güçsüzlüğü bulunmamaktadır. Aynı ailenin farklı bireylerinde değişik klinik bulgulara rastlanmaktadır.

31.26. SIKLIĞI

Familiyal X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm hayatın ilk yılında ortaya çıkan dominant bir hastalıktır. Prevalansı 1/20000 olarak bildirilmektedir.

31.27. PATOGENEZ

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm/osteomalaside, PHEX (phosphate regulating gene with homologies to Endopeptidases on the X chromosome) geninde mutasyonlar saptanmıştır². Bu gen Xp22.1 lokusunda yer alır (Tablo 31.7). Fosfatürik bir hormon olan fosfatoinleri inaktive etmek PHEX'in görevidir³. Günümüzde fosfat reabsorpsiyonunu inhibe eden başlıca fosfatoinin, FGF23 olduğu düşünülmektedir⁴. PHEX geni sodyum fosfat ko-transporter (Npt2a ve Npt2c) ekspresyonunu azaltmaktadır. Proksimal tübülüste Tip I, Tip IIa ve Tip IIc şeklinde sodyum-fosfor taşıyıcıları bulunmaktadır⁵. Fosforun %85'i proksimal tübülüste reabsorbe edilmektedir. Na/K+ATPase sodyumu hücreden atmakta, NaP taşıyıcıları ile tekrar sodyum hücre içine alınırken beraberinde fosforu da hücre içine taşımaktadır⁶. FGF23, fibroblast büyüme faktör ailesinin en büyük üyesi olup 251 amino asitten oluşmaktadır⁷. FGF23, osteoblastlar ve osteositlerde üretilmektedir. FGF-23 molekülü C ve N-terminallerden meydana gelir. C-terminal peptidi Klotho ile bağlanır. Klotho, bir FGF23 düzenleyicisidir. Ayrıca serum fosfat ve aktif vitamin D (kalsitriol) FGF-23 düzeylerini değiştirebilirler. Bunlar arttığı zaman FGF-23 salgılanarak fosfat ve kalsitriolü azaltır. Bunun yanı sıra FGF-23'ü kontrol eden faktörler PHEX, DMP-1, "matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein, asidik serin aspartattan zengin MEPE ile ilgili motif" (ASARM) ve ENNP1 olarak sayılabilir⁸. FGF-23, NaP (Npt) IIa ve IIc inhibitörüdür. Bu nedenle fosfatürik etki göstermektedir⁹. Bunun yanı sıra FGF23, böbrek 1- α -hidroksilaz aktivitesini de azalttığı için 1,25(OH)₂D düzeyleri de azalmaktadır. FGF23, FGF reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler, tip 1 transmembran fosfotirozin kinaz ailesine mensuptur. PHEX mutasyonu olunca kanda fosfatoinler biriktirmektedir. PHEX gen defektleri %80 vakada

Tablo 31.7.

Gen	Kromozom	Major Semptom	Kalıtım
SLC34A1	5q35	Hipofosfatemik nefrolityazis	Otozomal dominan
SLC34A3	9q34	Hipofosfatemi	Otozomal resesif
NHERF1	17q25.1	Hipofosfatemi nefrolityaz	Otozomal dominan
FGF23	12p13.3	ADHR	Otozomal dominan
Klotho	13q13.1	Hipofosfatemi, HPT, kalsifikasyon, artmış FGF23	Otozomal resesif
PHEX	Xp22.2-p22.1	Hipofosfatemi, yüksek FGF23	X-linked hipofos -fatemik rikets
GNAS1	20q13.2	Hiperfosfatüri, yüksek FGF23, McCune Albright	Otozomal dominan
FGFR1	8p11.2-p11.1.	Osteoglikofonik displazi, hipofosfatemi	Otozomal dominan
DMP1	4q21	Otozomal resesif hipofosfatemik rikets	Otozomal resesif

saptanabilmektedir¹⁰. Kadınlarda da hastalığın daha hafif olan heterozigot formu görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde FGF23 sentez artışına sebep olan bir mekanizma da vardır. Bazı laboratuvarlarda PHEX'in FGF23'ü parçaladığı gösterilememiştir. Bu sebeple de PHEX'in bir ara ürün olan MEPE'yi parçalayamadığı, bu sebeple FGF23'ün arttığı ileri sürülmektedir. MEPE (matrix extracellular phosphoglycoproteins) ve FRP4 (frizzled related protein 4) en çok araştırılmış fosfatonilerdendir. MEPE direkt olarak kemik metabolizmasını etkileyebilir. MEPE denilen proteinler SIBLING ailesinden (short integrin binding ligand interacting glycoproteins) olup, osteositler tarafından sentezlenir¹¹. Kemik mineralizasyonunu proteaza dirençli MEPE-ASARM peptid (minhibin) aracılığı ile modüle eder. Serbest ASARM ise tübüler fosfat reabsorpsiyonunu direkt veya indirekt olarak FGF23 aracılığı ile inhibe eder. Bunların etkileri Npt II aracılığı ile olur. Dentin matriks protein-1 (DMP-1) kemiğin nonkollajen proteinlerinden biridir. DMP-1, fosfatonin regülatörü olup, SIBLING ailesindedir. DMP-1 mutasyonlarının otozomal resesif hipofosfatemik raşitizme yol açtığı saptanmıştır. DMP-1 mutasyonunda FGF23 düzeyleri çok artmakta, hipofosfatemi meydana gelmektedir¹².

Klotho, FGF reseptörlerine bağlanır. FGF23 afinitesini artırır. Eğer fonksiyon kaybettirici bir mutasyona uğrarsa tümöral kalsinosis görülür. FGF-7'nin de bir fosfatonin olarak görev yaptığına dair deliller vardır.

Sonuç olarak FGF23, kemik metabolizmasında santral bir role sahiptir. Böbrek-kemik-barsak hormonal aksında en önemli düzenleyicidir. PHEX, MEPE aracılığı ile FGF23'ün düzeylerini ayarlar, DMP-1 ise FGF23'ü direkt olarak baskılamaktadır.

31.28. KLİNİK BULGULAR

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm hayatın ilk yılında ortaya çıkar. X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde erkeklerde

büyüme gelişme geriliği ve deformiteler olur. Kadınlarda tabii seyir daha değişikendir¹³. Bazılarında erkeklerdekine benzer bulgular, bazılarında ise sadece kısa boy veya sadece biyokimyasal bulgular saptanır. X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde psödofraktürler, kemik ağrıları, bacaklarda eğrilmeler, epifiz kaymaları, entezopati ve dental abseler görülebilir. Kasların yapıldığı yerlerde meydana gelen kemik büyümeleri hareketleri kısıtlayabilir¹⁴. Kraniosostenoz ve konvülsiyonlar olabilir. Nütrisyonel D vitamini eksikliğinde pelvis ve vertebrada görülen değişikliklere X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde çok nadiren rastlanır. Nütrisyonel raşitizmde rastlanan kostokondral birleşim yerlerindeki palpabl kabartılar (raşitik rozari), proksimal miyopati veya kraniotabes görülmez. Bu hastalardaki ördekvari şekilde sallanarak yürüme alt ekstremitte deformitelerine bağlıdır. Bilateral coxa vara, genu valgum veya varum, alt 1/3 tibiada torsiyon veya mediale deviasyon sıklıdır. Buna karşılık frontal bossing ilk 6 ayda ortaya çıkar. Bacakların gövdeye göre kısa kalması dikkat çekicidir. Orta yaşlarda başka sorunlar eklenir. Spinal ligamanlar mineralize olur ve nöral arklar kalınlaşır. Omurga, omuzlar, dirsekler ve kalçalarda hareket kaybı ortaya çıkar. Lomber vertebra sertleşerek birkaç seviyede spinal stenoz oluşur. Kalça ve dizlerde ağrılı osteoartrit meydana gelir. Tendon ve ligamanların yapıma yerlerinde, eklem kapsüllerinde dışa doğru uzantı yapan kalsifikasyonlar (entezopati) oluşur. Bu durum en çok ellerde ve sakroiliak eklemlerde görülür.

31.29. AYIRICI TANI

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm tanısı, alkali fosfatazın artması ve fosfat reabsorpsiyonunun azalması ile hayatın 6. ayından sonra konulabilmektedir¹⁵. X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm ile karışabilecek hastalıklar aşağıda sayılmıştır (Tablo 31.8):

Tablo 31.8. Hipofosfatemik genetik hastalıklar

Hastalık	Sebebi	Kalıtım	Klinik	Mekanizma
XLH	PHEX	X-bağılı dominant	Çocuklukta P kaybı, entezit	FGF23 degradasyonu azalması
ADHR	FGF23	Otozomal dominant	Raşitizm, düşük 1,25D	Mutasyonlu FGF23'ün degradasyonu azalması
ARHR1	DMP-1	Otozomal resesif	XLH'ye benzer	FGF23'ün DMP1 ile inhibisyonunun olmaması
ARHR2	ENPP1	Otozomal resesif	XLH gibi, arteriyel kalsifikasyon, arka spinal ligaman kalsifikasyonu	Membran pirofosfataz artışı
Nörofibromatozis	NF1	Otozomal dominant	Fosfatüri, skolyoz, cafe au lait,	FGF23 etkisi
HRHPT	Cloho	Cloho geninde translokasyon	Hipofosfatemik rikets ve hiperparatiroidi	FGFR koreseptöründe devamlı aktivasyon
Epidermal nevus sendromu	FGFR3	Edinilmiş, mozaik	Epidermal nevus, fosfat kaybı	Devamlı aktif FGFR3

D vitaminine bağımlı raşitizm: Vitamin D reseptöründeki mutasyonlar sonucu meydana gelen otozomal resesif bir hastalık olan "D vitaminine bağımlı raşitizm Tip I ve II"de hipofosfatemi çok belirgin değildir. Tetani ve konvülsiyonlar ise çok sıktır. Omurga ve pelviste raşitizm bulguları sık görülür, halbuki X'e bağılı hipofosfatemik raşitizmde bu durum hemen hiç görülmez. X'e bağılı hipofosfatemik raşitizmin klinik bulguları, D vitaminine bağımlı raşitizmde çok benzer. Fakat D vitaminine bağımlı raşitizmde kalsiyumun düşük olması en önemli farktır.

Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm: Klinik ve biyokimyasal olarak X'e bağılı hipofosfatemik raşitizmde çok benzemekle beraber, X'e bağılı hipofosfatemik raşitizmin aksine kızlarda da erkekler kadar ağır bulgulara yol açar¹⁶. Gene bir farklılık olarak, daha çok hayatın daha ileri dönemlerinde, yani hayatın 2-4. dekadında ortaya çıkar. Erişkin başlangıçlı form kendini, osteomalasi, kemik ağrıları, kas güçsüzlüğü ve fraktürlerle gösterir, fakat deformiteler yoktur. Kemik ağrıları, psödofraktürler, kas güçsüzlüğü belirgindir. Bazı vakalarda otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm puberte ile birlikte spontan olarak düzelebilir. İntakt FGF-23 normalde Arg 179 ve Ser180 arasından kesime uğrar. Bu bölgedeki mutasyonlar FGF-23 inaktivasyonunu önler¹⁷. Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ADHR), FGF23 geninde bu kesim yerindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Bu hastalıkta FGF23'ün doğal dizisi kaybolduğundan, proteazlara karşı dirençli hale gelmektedir. Sonuç olarak kanda FGF23 düzeyleri artmaktadır. Mutant FGF23, doğal FGF23'e göre Npt-II için daha güçlü bir inhibitördür. Bu sebeple hiperfosfatüri ve hipofosfatemi meydana gelmektedir.

Hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik raşitizm (SLC34A3 (NAPI-IIc): Herediter hiperkalsiürik hipofosfatemik raşitizm (HHRH) veya diğer adıyla "hiperkalsiüri ile birlikte olan otozomal resesif

hipofosfatemik raşitizm" çok nadir bir hastalık olup başlıca özelliği hipofosfatemi ile birlikte hiperkalsiüri olmasıdır. Hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik raşitizm klinik olarak diğer hipofosfatemik durumlardan idrarda artmış olan kalsiyum düzeyleri, kanda artmış kalsitriol konsantrasyonları ve baskılanmış FGF23 düzeyleri ile ayırt edilir. Bu hastalık 9q34 bölgesindeki SLC34A3 mutasyonu sonucu "NptIIc sodyum, fosfat ko-transporter"ın aktivitesinin azalması sonucu meydana gelmektedir. Normal insanda diyetle ve kanda fosfor arttığı zaman PTH ve FGF23 artarak hücre membranındaki ko-transporter sayısını azaltmakta, fosfor atılmasını sağlamaktadır. Hiperkalsiüri ile birlikte olan herediter hipofosfatemik raşitizmde fosfor düzeyleri düşük olduğu için FGF23 gerektiği şekilde baskılanmış, "25-hidroksivitamin D 1 α -hidroksilaz" aktivitesi artmış, 1,25(OH)₂D sentezi hızlanmıştır. Bunun sonucu barsaktan kalsiyum emilimi ve kemik rezorpsiyonu artar ve hiperkalsiüri olur. PTH düzeyleri normaldir. Hastalarda çok yüksek kalsitriol düzeyleri olduğu için bu hastalara sadece fosfor verilmelidir. D vitamini tedavisi nefrolitiazis riski nedeniyle kontrendikedir. Herediter hipofosfatemik raşitizm (hiperkalsiüri ile birlikte olan) otozomal resesif paternde geçiş gösterir. Bazı vakalarda iki değişik mutasyon sebebiyle birleşik heterozigot patern saptanmıştır. Tek

Tablo 31.9. Hipofosfatemik raşitizm/osteomalasi ile birlikte artmış FGF23

- FGF23 proteoliz bozukluklarına bağılı
 - Mutant PHEX sebebiyle artmış FGF23 (X'e bağılı hipofosfatemi)
 - Mutant FGF23 sebebiyle yıkımının azalması (ADHR)
- FGF23'ün fazla üretilmesi
 - Mezenkimal tümörlerden aşırı FGF23 üretimi (onkojenik osteomalasi)
 - Osteoblast ve osteoprogenitor hücrelerin fazla FGF23 salgılaması (fibröz displazi, McCune Albright sendromu)
 - Diğer nedenlerle artmış FGF23 (epidermal nevus sendromu, tip I nörofibromatozis)

allelede mutasyon taşıyanlarda fosfor metabolizması normaldir ancak hiperkalsiüri görülür.

Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm: Nadir bir raşitizm tipidir. Bu hastalıkta osteoblast ve osteoklastlarda yer alan dentin matris protein-1 (DMP-1) geninde inaktive edici mutasyon vardır. X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmdekine benzer fenotip söz konusudur. Fosfor ve $1,25(OH)_2D_3$ düzeyleri düşük, FGF23 yüksektir. Doğumda klinik bulgular mevcut değildir. Belirtiler ileri çocukluk yaşlarında ve erişkin dönemde çıkar. Normal DMP-1, FGF23 seviyelerini azaltırken, bu hastalarda mutasyon sebebi ile FGF23 inaktive edilememektedir.

SLC34A1 (NAPI-IIa): Hipofosfatemik nefrolityazis-1 Fanconi renotubuler sendrom: SLC34A1 (NAPI-IIa) gen mutasyonu olan hastalarda ürolityaz ve kemik demineralizasyonu olmaktadır. A48F ve V147M mutasyonları otozomal dominant olarak geçişe neden olmakta, NAPI-IIa enziminin fosfata afinitesini azaltmaktadır. Otozomal resesif geçiş de bildirilmiştir. Kırıklar ve çocukluk çağında büyüme duraklaması saptanır. Hastaların $1,25(OH)_2D_3$ düzeyleri yüksek olduğu için hiperkalsiüri ve taş görülebilmektedir. Fanconi sendromuna benzer şekilde daha yaygın tubulus fonksiyon bozukluklarına da sebep olabilir.

SLC9A3R1 (NHERF1): Na/H exchanger regüle edici faktör 1: hipofosfatemik nefrolityazis/osteoporosis 2: Düşük fosfor düzeyleri, TMP/GFR azalması ile kendini gösteren bir durumdur. Şimdiye kadar 8 hasta bildirilmiştir. Sodyum fosfat transporter IIa stabilitesinde bozulmaya yol açan bir mutasyondur.

Epidermal Nevüs sendromu ve Nörofibromatozis Tip I: Bu hastalıklar nadiren hipofosfatemik raşitizm ve hiperfosfatüri ile başvururlar. Burada nevüs hücreleri veya nörofibromlardan aşırı FGF23 salgılanması söz konusudur.

Fibröz displazi: Fibröz displazi, aktive edici GNAS1 gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan adenil siklazın sürekli aktif durumda bulunduğu bir hastalıktır. Osteoprogenitör hücreler ve farklılaşmış osteoblastlar kemik iliğini infiltre ederek fibrozise neden olmaktadır. Yeni oluşan kemik dokusunun trabekülleri, kollajen yerleşimi ve biyokimyasal yapısı anormal olmaktadır. Fibröz displazi tek başına olabileceği gibi, McCune Albright sendromu şeklinde de görülebilir. G reseptörler aracılığı ile etki gösteren PTH, ACTH, gonadotropinler, TSH, GnRH gibi hormonlarda da aşırı fonksiyonlar ortaya çıkabilir. En sık görülen klinik tablo gonadotropinlerden bağımsız gelişen püberte prekokstur. Gigantizm, Cushing sendromu, tirotoksikoz ve hastaların %50'sinde kemikte demineralizasyon ile birlikte hipofosfatemi görülmektedir. Fibröz displazide, osteoprogenitör hücrelerden FGF23 üretimi artmakta, hiperfosfatüri ve 1α -hidroksilaz inhibisyonu olmaktadır.

Onkojenik osteomalasi: Onkojenik osteomalasi, paraneoplastik bir sendrom olup, edinsel hipofosfatemiye

yol açmaktadır. Bu tümörler mezenkimal veya mikst konnektif dokudan kaynaklanmaktadır. Bu tümörler sıklıkla iyi huylu olup, en çok baş boyun bölgesinden, daha nadiren kemik ve diğer dokulardan çıkmaktadırlar¹⁸. En sık görülenler, vasküler tümörler (hemanjioperistoma), fibroma, kondrosarkoma, histiositoma, nöroblastoma ve prostat kanserleridir. Klinik olarak kas güçsüzlüğü ve kemik demineralizasyonu ön plandadır. Osteomalasi çok şiddetlidir. Bu tümörler aşırı miktarda FGF23 üretmekte, PHEX kalsitoninleri yıkmakta yetersiz kalmaktadır. Bu arada 1α hidroksilaz da baskılanmaktadır¹⁹. Bu tümörlerin sekrete ettiği başka maddeler de vardır. MEPE (matrix ekstrasellüler fosfoglikoprotein) ve sFRP-4 (excreted frizzled related protein) bunların başlıcalarıdır. Başlangıçta MEPE'nin de PHEX tarafından inaktive edildiği sanılmıştı. Ancak daha sonraki çalışmalar MEPE etkisinin PHEX aracılıklı mineralizasyon olduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık sFRP-4 Wnt sinyalinin ekstrasellüler antagonistidir ve Npt II'yi inhibe etmektedir.

Fanconi sendromu: Fanconi sendromu proksimal tubulus disfonksiyonu yapan bir hastalıktır²⁰. İlk semptomları halsizlik ve myaljidir. Fanconi sendromu, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmden farklı olarak renal tübüler asidoz, renal tübüler disfonksiyon ile karakterizedir. Fosfat reabsorpsiyonunun azalmasının yanı sıra, böbrekten amino asitlerin, bikarbonatın, glukozun atılımı artmıştır. Kan ürik asit ve fosfat düzeyleri düşüktür. İdrar tahlilinde proteinüri ve glukozüri görülür. Psöriasis tedavisinde kullanılan fumarik asit esterleri ile Fanconi sendromu bildirilmiştir.

Tablo 31.10. Fanconi Sendromu ve Diğer Proksimal Tübülopatiler

GENETİK	EDİNSEL
<ul style="list-style-type: none">SistinozisLoweglikojen depo tip 1fruktoz intoleransıWilson hastalığıTirozinemi Tip 1Respiratuvar zincir hastFanconi-Bickel sendromuLizinürik protein intoleransı	<ul style="list-style-type: none">Kadmiyum (0-1.7 µg/l)Civa (0-5 µg/l)Kurşun (0-90 µg/l)Bakır (11-22 µmol/l)ValproatCisplatinİfosfamidTenofovirtoluen

Fanconi Sendromu Yapabilen İlaçlar
Deepak, 2016, Clin Kidney J, 9: 82

<ul style="list-style-type: none">Adefovir (HBV)Aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin)AspirinAzasitidin (sitostatik)Carboplatin sitostatikCidofovir CMV retinitCisplatin sitostatikValproik asittetrasiklin	<ul style="list-style-type: none">ferasiroks (Fe şelasyon)Didanosin (HIV)Dimetil fumarat (psoriyazis, MS)İfosfamid sitostatikİmatinib TKIMerkaptopurinRanitidinStreptozosin sitostatikSuramin (tripanasoma)Tenofovir (HIV, HBV)
--	--

31.30. LABORATUVAR

X'e bağı hipofosfatemide, onkojenik osteomalaside, ADHR'de serumda kalsiyum normal, fosfor düşüktür²¹. Hiperfosfatüri mevcut olup, alkali fosfataz genellikle artmıştır. Normokalsemi bulunur ve idrarla atılan kalsiyum düşük veya normaldir. Tedavisiz vakalarda PTH düzeyleri artmamıştır. Bu hastalarda hipofosfatemi olduğundan $1,25(OH)_2D_3$ düzeylerinin yüksek olması beklenirdi. Buna karşılık hipofosfatemik raşitizm/osteomalaside normal $1,25(OH)_2D_3$ seviyeleri bile anormal kabul edilmelidir. Maksimal tübüler fosfat reabsorpsiyonunun, glomerüler filtrasyona oranı (TmP/GFR) daima düşüktür. Bazı hastalarda fosfatüriye ilave olarak renal glikozüri de görülebilir. Fanconi sendromu düşünülüğünde kan ve idrar pH'si, idrarda bikarbonat ve amino asit tayini, normal kan şekere karşılık glukozüri olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer bakılabiliyorsa kanda FGF23 tayini yapılması önerilmektedir. FGF23'ün tüm molekülünü tayin eden yöntemler, sadece karboksi terminal ucunu tayin eden yöntemlere nazaran daha hassastır. Adolesanda veya erişkinde hipofosfatemi görüldüğünde ve özellikle ailede hipofosfatemik raşitizm yoksa diğer hiperfosfatürik hastalıklar, örneğin ADHR, onkojenik osteomalasi, fibröz displazi, Fanconi sendromu araştırılmalıdır²²(Tablo 31.10).

31.31. RADYOLOJİ

X'e bağı hipofosfatemik raşitizmde ilk 1-2 yaşından itibaren radyolojik bulgular ortaya çıkar. Radyolojik bulgular daha çok tibia, distal femur, radius ve ulnada görülür. Metafizlerde genişleme ve kadehleşme, tüm iskeletin kaba trabekülasyonu söz konusudur. Bu bulgular alt ekstremitelerde daha belirgindir. Bununla birlikte radyolojik bulgular D vitamini eksikliğine bağı raşitizme nazaran daha az belirgindir. Onkojenik osteomalasiden şüphelenildiği zaman kraniyal BT, fasiyal sinüsler ve mandibulanın MRİ tetkiki yapılmalı, gerekirse oktreotid sintigrafisine başvurulmalıdır. Kemiğin fibröz displazisinden şüphelenildiği zaman ⁹⁹Tc kemik sintigrafisi istenmelidir.

31.32. HİSTOLOJİ

Kemik histolojisinde D vitamini yetersizliğinde bahsedilen osteomalasi bulguları mevcuttur. X'e bağı hipofosfatemik raşitizmde kortikal kemiğin, periosteositik bölgelerinde hipomineralize alanlar bulunur.

31.33. TEDAVİ

X'e bağı hipofosfatemik raşitizmde kemik hastalığının ilerlemesini ve kemiklerin bükülmesini durdurmak, büyüme

ve gelişmenin devamını sağlamak gerekir. Bu hastalara hem fosfor, hem de aktif D vitamini vermek gerekir. D vitaminin asıl rolü, fosfat tedavisinin yol açacağı sekonder hiperparatiroidiyi önlemektir. Bu hastalarda tercih edilmesi gereken D vitamini kalsitrioldür. Çünkü yarılama süresi kısa olduğu için hiperkalsemi riski daha azdır. Kalsitriol ($1,25(OH)_2D_3$) günde 0.75 µg (bazan 1-3 µg gerekebilir) ve fosfor (Fosfat Sandoz, reduktö-spesial) 1-3 g dozunda başlanır. Sodyum ve potasyum fosfatın nötral tuzları tercih edilmektedir. Verilmesi gereken elementer fosforun dozu 30-60 mg/kg/gün olarak bildirilmektedir. Fosfor sütle birlikte verilmemelidir. Süt ürünlerinde bulunan kalsiyum, fosfor ile birleşerek, fosforun emilimini azaltır. Fosforun tablet veya kapsül formları, likid formlarına göre daha az emilir. Fosfor alan hastalarda karın ağrısı ve ozmotik diyare meydana gelebilir. Tedaviye erken başlanması esastır ve tedavi sırasında kanda ve idrarda kalsiyum, kanda fosfor, alkali fosfataz, PTH ve kreatinin takip edilir. Böbrek ultrasonografisi yaparak nefrokalsinoz gelişip gelişmediğini takip etmek gerekir. Tedavi ile plazma fosfatı artar, alkali fosfataz azalır, raşitizm iyileşir ve büyüme hızlanır. Eğer tedaviye hayatın ilk aylarında başlanırsa alkali fosfataz daha belirgin şekilde düşer. İlk 2 yıldan sonra tedavi başlanıldığında alkali fosfataz hiç normalleşmeyebilir. Cerrahi girişimlerden 1 hafta önce fosfor tedavisinin kesilmesi gerekir. Çünkü immobilizasyon sırasında meydana gelebilen hiperkalsemi sebebiyle metastatik kalsifikasyonlar oluşabilir. Hasta mobilize olduktan sonra tekrar fosfor tedavisi başlanmalıdır. X'e bağı hipofosfatemik raşitizmde büyüme hormonu tedavisi denenmiştir. Özellikle çok erken dönemde fosfor tedavisine başlanan olgularda büyüme hormonu ile iyi sonuçlar alınmıştır. Buna rağmen büyüme orantısız olmuş, üst gövde yarısı, alt yarıya göre daha fazla uzamıştır. Sistemik taramalarda büyüme hormonunun hedef boya ulaşmada veya mineral metabolizmasını düzenlemede etkinliği gösterilememiştir. Hipofosfatemik raşitizmde "24,25 dihidroksi vitamin D" tedavisi de önerilmektedir. Çünkü bu metabolit, PTH'u baskılayabilir ve tedavi sırasında kemik histolojisini düzeltebilir. FGF23'ün arttığı diğer durumlarda da, örneğin ADHR'de tedavi prensipleri, X'e bağı hipofosfatemik raşitizmden farklı değildir. Onkojenik osteomalaside tümörün eksizyonu temel prensiptir. Başarılı bir operasyon sonrasında serum fosfat düzeyleri saatler veya günler içinde düzelmektedir. Hiperkalsiüri ile birlikte olan hipofosfatemik raşitizmde (HHRH) sadece elementer fosfor verilmelidir. Bu hastalarda hiperkalsiüri bulunduğu için ve kan $1,25(OH)_2D$ düzeyleri yüksek olduğundan, kalsitriol tedavisi kontrendikedir.

31.34. TEDAVİ TAKİBİ

X'e bağı hipofosfatemik raşitizimli hastaların başlangıçta her ay, daha sonra her 3 ayda bir kontrolü önerilmektedir. Kanda kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, kreatinin, 24 saatlik idrarda kalsiyum değerleri bakılmalıdır. Her 6 ayda bir PTH,

6-12 ayda bir böbrek ultrasonografisi değerlendirilmelidir. Kalsitriol dozu PTH'ye göre ayarlanmalı, fakat hiperkalsiüriye neden olunmamalıdır. Günlük kalsiyum atılımı 4 mg/kg/gün veya kalsiyum/kreatinin oranı bir yaşına kadar 0,7 veya diğer yaşlarda 0,3 üzerinde olduğunda kalsitriol dozu azaltılmalıdır. HHRH dışındaki diğer hipofosfatemik raşitizmlerde de aynı prensipler izlenir.

31.35. KOMPLİKASYONLAR

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde komplikasyonlar genellikle tedavi ile ilgilidir. Fosfat ve kalsitriol dozlarının ayarlanmasında sorunlar çıkmakta, sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi veya hiperkalsiüri ve sonucunda nefrokalsinozis gelişebilmektedir. Günlük 50 mg/kg üzerinde fosfat dozları sekonder hiperparatiroidiye yol açmaktadır. Hiperparatiroidinin uzun süreler devam etmesi otonominin kazanılmasına, böylece gelişen tersiyer hiperparatiroidi de daha fazla kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Tedaviye ne kadar erken başlanır ve tedavi ne kadar uzun sürerse, PTH seviyeleri ne kadar yüksekse ve fosfor yüksek dozlarda veriliyorsa, tersiyer hiperparatiroidi riski o kadar artmaktadır. X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde apendiküler kemik yoğunluğu azalmakta, lomber kemik yoğunluğu artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Martin Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets *Pediatr Clin N Am* 66: 179–207, 2019.
2. Tenenhouse HS, Phosphate transport: molecular basis, regulation, and pathophysiology. *J Ster Biochem Mol Biol* 103: 572-577, 2007.
3. Fukumoto S, Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism- Pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Inter Med* 47: 337-343, 2008.
4. Ramon I, Kleynen P, Body J, Karmali R, Fibroblast growth factor and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 162: 1-10, 2010.
5. Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, Miyamoto K, The role of sodium dependent phosphate transporter in phosphate homeostasis, *J Nutr Sci Vitaminol* 61: S119-S121, 2015.
6. Quarles ID, Evidence for bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest* 112: 642-646, 2003.
7. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al, Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Eng J Med* 348: 17: 1656-63, 2003.
8. Qin C, Souza RD, Feng JQ, Dentin matrix protein (DMP-1) : New and important roles for mineralization and phosphate homeostasis. *J Dent Res*, 86: 1134-1141, 2007.
9. Carsten AW, Isabel R; Jürg B, Nati H, Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 29 Suppl:iv45-iv54 2014.
10. Schiavi SC, Kumar R, The phosphatonin pathway: new insights into phosphate homeostasis. *Kidney Int* 65: 1-14, 2004.
11. Aisha S, Berndt T, kumar R, Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 23: 1203-1210, 2008.
12. Pettifor JM, What's new in hypophosphataemic rickets. *Eur J Pediatr* 167: 493-499, 2008.
13. Marcucci G, Masi L, Ferrari S, D. Haffner D, M.K. Javaid MK, P. Kamenický P, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML. Phosphate wasting disorders in adults *Osteoporosis International* 29:2369–2387, 2018.
14. Menezes F, Castro LCG, Damiani D, Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50: 802-813, 2006.
15. Bielez B, Klaushofer K, Oberbauer R, Renal phosphate loss in hereditary and acquired disorders of bone mineralization. *Bone* 35: 1229-1239, 2004.
16. Econs MJ, McEnery PT, Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 674-81, 1997.
17. Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC, The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem* 278: 9843-9849, 2003.
18. Johnson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi H, Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Eng J Med* 348: 1656-1663, 2003.
19. Dey B, Gochhait D, Subramanian H, Ponnusamy M, Oncogenic Osteomalacia: An Approach to Diagnosis with a Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11(4): ED05-ED07, 2017.
20. Balak DMW, Bavinck JNB, de Vries APJ, Hartman J, Hendrik A. Martino Neumann HAM, Zietse R, Thio HB, Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: a case series. *Clinical Kidney Journal* 9 (1): 82–89, 2016.
21. Bastepe M, Jüppner H, Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 9: 171-180, 2008.
22. White KE, Jonsson KB, Carn G, et al, The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 497-500, 2001.

C) ONKOJENİK OSTEOMALASI

ÖZET

Onkojenik osteomalasi, bir tümör sebebiyle gelişen ve kendine özgü klinik ve biyokimyasal özellikleri olan paraneoplastik bir sendromdur. Onkojenik osteomalasi, fosfopenik bir hastalık tablosuna yol açmaktadır. Onkojenik osteomalaside proksimal renal tübülüs defektleri ortaya çıkmakta, inorganik fosforun renal klirensi artarak, hastada hipofosfatemi meydana gelmektedir.

Anahtar kelimeler: Onkojenik osteomalasi, FGF23, hipofosfatemi, PHEX

31.36. ETİYOLOJİ

Onkojenik osteomalasiye neden olan tümörlerin büyük kısmı mezenkimal kökenlidir^{1,2}. Bir kısmı mikst konnektif dokudan kaynaklanmaktadır. Yumuşak doku tümörlerinin çoğu vaskülerdir ve bol miktarda içsi ve dev hücrelerden meydana gelmişlerdir. Bununla birlikte epidermal ve endodermal kökenli tümörleri bulunan hastaların kemiklerinde sıklıkla rastlanan Looser çizgileri, diğer tümörlerin de onkojenik osteomalasi yapabileceğini düşündürür. Meme, prostat kanserleri, küçük hücreli kanserler, multipl myelom ve kronik lenfositik lösemide de tümörün indüklediği osteomalasi görülmesi bu görüşü destekler. Kemiğin fibröz displazisi, nörofibromatozis, lineer nevüs sebace sendromunda da onkojenik osteomalasi ile karşılaşılabilir. Onkojenik osteomalasi ile ilgili mezenkimal orijinli tümörler arasında sklerozan anjioma, selim anjiofibroma, hemanjioperisitoma, kondrosarkoma, primitif mezenkimal tümör, kondroma benzeri tümör (yumuşak kısımları mevcut olan), dev hücreli kemik tümörü yer almaktadır. Şimdiye kadar 500 civarında onkojenik osteomalasi vakası bildirilmiştir. Geniş bir yaş aralığında görülmelerine rağmen 40-45 yaş en sık görülme çağıdır. Hücre tipinden bağımsız olmak üzere bu tümörler küçük ve yavaş büyüyen tiptedirler. Bu tümörlerin lokalizasyonları nedeniyle, ulaşılabilirliği kolay değildir. Genellikle tibia ve femur gibi kemiklerin derinliklerinde, nazofarinks, mandibula veya sinüslerde yer almaktadırlar. Ayrıca popliteal fossa, kasık, suprapatellar bölge ve beyinde de bulunabilmektedirler. Bu tümörlerin yerinin belirlenebilmesi için uzun ve yorucu araştırmalar, ayrıca BT ve MRI tetkikleri gerekir. Bazen tanı uzun yıllar konulamamakta ve periyodik tetkikler gerekmektedir. Fakat yılmadan, sabırla araştırmalara devam etmek gerekir. Çünkü

hayatı tehdit eden bazı habis tümörler çok erken dönemde bile onkojenik osteomalasiye yol açabilmektedirler.

31.37. ONKOJENİK OSTEOMALASİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Onkojenik osteomalasi, tümörlerden salgılanan ve fosfatoninler denilen bazı maddelerin proksimal renal tübülüs fonksiyonlarını değiştirmesi ile meydana gelmektedir³. Tümörün indüklediği osteomalasi saptanan hastalarda, tümör ekstrelerinin fosfatürik olduğu saptanmıştır. Bu tümörlerin transplante edildiği atimik "çıplak" farelerde hiperfosfatüri ve hipofosfatemi meydana getirilebilmiştir⁴. Tümör kültürlerinden elde edilen ekstre, oposom böbrek hücrelerinin fosfor alımını inhibe etmiştir. Aynı tümör ekstresi, böbrek kültür hücrelerinde renal 25-hidroksivitamin D 1- α hidroksilaz aktivitesini bloke eder. Bazı onkojenik osteomalasili hastalarda fosfatüriye ilave olarak glikozüri ve aminoasidüri de görülmesi, tümörlerden salgılanan maddelerin proksimal tübülüs hücrelerinde çok farklı fonksiyonlar üzerine etki yapmakta olduğunu düşündürmüştür. Bu tümörlerden elde edilen ve fosfatonin olarak adlandırılan peptidin, glukoz ve alanin transportunu etkilemediği, sadece sodyum-bağımlı fosfat transportunu etkilediği kanısına varılmıştır. Bu bağlamda hastalardan elde edilen tümör ekstrelerinde 56 ve 58 kDa'lık 2 protein elde edilmiştir. Bir hastanın tümöründen elde edilen mRNA'nın 430 kalıntılı N-glikozilasyon motifleri ve glikozaminoglikan bağlanma bölgeleri içeren bir peptid sentezlediği gösterilmiştir. Fosfatoninlerin, PTH veya PTHrP olmadığı gerçektir^{5,6}. Bununla beraber bu maddenin, bir hastada böbrekten cAMP atılımını artırdığı gösterilmiştir. Bundan anlaşılıyor ki, PTH/PTHrP reseptörü fosfatoninlerin

aktivitesini modüle edebilir. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) geni, 2000 yılında izole edilmiş ve daha sonra onkojenik osteomalasiye yol açan tümörlerdeki fosfatoninlerden birinin, FGF-23 olduğu gösterilmiştir⁷. Rekombinan FGF-23, in vivo fosfat kaybına sebep olur. FGF-23 ilk olarak 251 aminoasitli bir prekürsör olarak sentez edilir ve bunun 1-24. amino asitleri sinyal peptid olarak davranır⁸. FGF-23 reseptörüne mutlaka Clotho ile birlikte bağlanmak zorundadır. Onkojenik osteomalasiye neden olan tümörler en az 2 değişik moleküler formda FGF-23 üretirler (32 ve 12 kD fragmanlar). FGF-23, furin tipinde proprotein konvertaz tarafından parçalanmaktadır. FGF-23, bu enzimden başka bir de PHEX (X kromozomu üzerinde bulunan endopeptidazlarla homoloji gösteren fosfat regüle eden protein) denilen bir enzim için substrat olabilir⁹. Bilindiği gibi X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde PHEX geninde mutasyon vardır¹⁰. Onkojenik osteomalaside, FGF-23 ile ilgili çeşitli mekanizmalar mevcut olabilir:

- Tümör tarafından aşırı FGF-23 üretimi
- Tümörün mutant bir FGF-23 üreterek furin tipinde enzimler tarafından parçalanamaması
- PHEX aktivitesinin azalmasına bağlı olarak FGF-23 degradasyonunun bozulması.

FGF-23'ün ölçümü için karboksi terminaline karşı iki yönlü ELISA yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle ölçülen FGF-23 sağlıklı çocuklarda 69 ± 36 RU/ml ve erişkinlerde 55 ± 50 RU/ml bulunmuştur. Onkojenik osteomalasili hastalarda FGF-23 düzeyleri, 426-7970 RU/ml'ye kadar ulaşmaktadır¹¹. FGF-23 molekülünün tamamını tanıyan assay daha güvenilirdir. Onkojenik osteomalaside tümörün kendisi FGF-23'ün asıl kaynağı olarak gözükmemektedir. Tümörün bulunmasının zor olduğu vakalarda bile FGF-23, kanda yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Tümörün rezeksiyonundan sonra bazı onkojenik osteomalasili vakalarda FGF-23 düzeyleri düşmektedir. Bu sebeple tümörün bulunmasının zor olduğu vakalarda selektif venöz örnekleme yapılarak tümörün yeri saptanabilir. Ayrıca FGF-23 tümör belirteci olarak kullanılarak cerrahi ve medikal tedavinin takibi mümkün olabilir. FGF-23'den başka faktörlerin de fosfatürik aktiviteye sahip olabileceği düşünülmektedir¹². Bu bağlamda yapılan araştırmalarda "frizzled-related protein-4 (FRP-4)" ün de bir fosfatonin olduğu anlaşılmıştır¹³. FRP-4, 25-hidroksivitamin D 1- α hidroksilaz sitokrom P450 mRNA düzeylerinde meydana gelen artışı da önleyerek, serum 1,25 dihidroksivitamin D düzeylerini azaltmaktadır¹⁴. Ayrıca FRP-4'ün böbrekte Wnt sinyalinin antagonisti olduğu, FRP-4 verilmesiyle total β -catenin'in azaldığı ve fosforile β -catenin'in arttığı bildirilmiştir. Wnt sinyal yolları kalp, böbrek ve kemik gelişiminde önemli role sahiptir. Eğer Wnt, FRP'lere bağlanırsa aktivitesinde değişiklikler meydana gelmektedir. FRP-4 sıçanlara infüze edildiğinde, üriner fosfat ekskresyonunu artırmaktadır. Buna karşılık üriner fraksiyonel kalsiyum ekskresyonu ve üriner cAMP konsantrasyonları artmamaktadır. Buna dayanarak diyebiliriz ki; FRP-4, PTH ile ilgili yolları kullanmaksızın

fosfatüriyi artırmaktadır¹⁵. Ancak bunun dışında başka bazı faktörler de onkojenik osteomalasili hastaların tümörlerinden elde edilmiştir. Bunlar, matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein (MEPE), dentin matriks protein-1 (DMP-1), FGF-7 ve mahiyeti tam anlaşılamamış moleküllerdir^{16,17}. DMP-1'in tanıda kullanılabileceği savunulmaktadır.

Hematojen habis hastalıklar sonucunda gelişen onkojenik osteomalasinin nedeni tamamen farklıdır. Hafif zincir proteinürisi sonucu gelişen nefropati, renal tübüler fosfat reabsorpsiyonunu önlemektedir. Böbrekte biriken hafif zincirler ve başka immunoglobulin derivelere böbreklerde toksik etki göstermektedirler.

31.38. KLİNİK ÖZELLİKLER

Onkojenik osteomalasi, yeni oluşan kemikte mineralizasyon defektlerine ve osteomalasinin klinik bulgularına yol açar. Onkojenik osteomalasi geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu durum, edinsel bir hipofosfatemiye yol açar. Halbuki X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm daha hayatın ikinci yılında belirtilerini verecektir. Bununla birlikte otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir¹⁸. Tümörün indüklediği osteomalasi bulunan hastalar uzun zamandan beri devam eden belli belirsiz şikayetler, kemik ve kas ağrıları, kas güçsüzlüğü ve bazan tekrarlayıcı uzun kemik kırıkları ile baş vururlar. Daha genç hastalarda halsizlik, yürüyüş bozuklukları, büyüme-gelişme geriliği, iskelet anomalileri ve alt ekstremitelerde eğrilme görülür¹⁹. Onkojenik osteomalasili hastalarda kemik kırık ve ağrıları, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizme göre daha sık görülür. Onkojenik osteomalasinin bir özelliği de kas güçsüzlüğünün belirgin oluşudur²⁰. Bu son semptom, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde çok nadiren görülür. Hastalığın ortaya çıkışı genellikle 6. dekada olmakla beraber, 7 yaşından 74 yaşına kadar bildirilen vakalar vardır. Başvuru sırasında vakaların %20'si 20 yaşından küçüktür. Semptomların başlangıcından tanı konulana kadar geçen sürenin, 2.5 aydan 19 yıla kadar uzayabileceği bildirilmiştir. Literatürde bildirilen birçok vakada, ayrıntılı ve yıllarca sürebilen araştırmalar sonucunda sebebin açıklanabildiği görülmektedir. Tümörlerin çoğunun alt ekstremitelerde olduğu ve kemiklerin içinde gizli kalabilecekleri bilinmelidir. Bu nedenle kemik sintigrafileri yararlı olabilir. Vakaların %50'sinde lezyonlar vaskülerdir. Kafa ve boynun çok iyi incelenmesi gerekmektedir. Ancak tümör bulunana kadar geçen sürede geri dönüşümsüz deformite ve kırıklara yol açmamak için uygun tedavinin de yapılması çok önemlidir. Ayrıca tümörlerin çoğunun kapsülsüz olması tümör rezeksiyonunu güçleştirmekte, ameliyat sonrası nüksler görülebilmektedir. Multipl tümörlerin bulunabileceği de unutulmamalıdır.

31.39. BİYOKİMYASAL BULGULAR

Hastalığın biyokimyasal bulguları arasında hipofosfatemi ve düşük renal tübüler fosfat reabsorpsiyonu vardır. Erişkinlerde serum fosforu 0.7-2.4 mg/dl arasında değişmekle beraber, çocuklarda fosfor düzeyleri daha yüksektir. Hipofosfatemi saptandıktan sonra tübüler maksimal fosfat reabsorpsiyonunun glomerüler filtrasyon hızına oranı (TmP/GFR) saptanmalıdır²¹. TmP/GFR oranı fosfatın tubuluslarda nasıl düzenlendiğinin en iyi göstergesidir²². Bir gecelik açlıktan sonra 2 saat idrar toplanır. Bu sürenin tam ortasında hastadan kan alınır. Sonra nomogram aracılığı ile TmP/GFR bulunur. Hastaların 25-hidroksivitamin D düzeyleri normal olmakla beraber, 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri ya düşüktür; ya da hipofosfateminin derecesine göre daha yüksek olması beklenirken, uygunsuz şekilde normaldir²³. Bazen barsaklardan da fosfor emilimi bozulmuş olabilir. Serum alkali fosfatazı genellikle yüksek olup, aminoasitüri (en sık glisinüri) ve glikozüri saptanabilir. PTH ve kalsiyum düzeyleri normaldir. Kemik yıkım belirteçlerinde (marker) belirgin bir artış saptanmamaktadır veya hafifçe yükselmişlerdir. Hidroksiprolin hafifçe artmış olmakla birlikte, daha yeni kemik döngü belirteçleri ile ilgili veriler azdır. Küçük bir hasta grubunda kemik döngüsünün arttığı, piridinyum çapraz bağlarının ve hidroksiprolinin arttığı bildirilmiştir. Kemik yapım belirteçleriyle ilgili veriler çok daha sınırlıdır.

31.40. RADYOLOJİK BULGULAR

Radyolojik bulgular, genellikle difüz osteopeni, psödofraktürler, trabeküllerde kabalaşma, çocuklarda epifiz plaklarının genişlemesi şeklinde özetlenebilir.

31.41. HİSTOPATOLOJİ

Onkojenik osteomalasiye neden olan tümörlerin %70-80'i "fosfatürik mezenkimal tümör- mikst konnektif doku varyantı"dır (PMT-MCT). Bu tümörler fibronektin (FN-1) ve FGFR1 translokasyonu sonucu oluşan bir füzyon geninin otodimerizasyonu ve FGF-23 tarafından aşırı uyarılma ile oluşmaktadır. Ayrıca FN1-FGF1 translokasyonu da fibroblastlar için mitojen olarak davranmakta bir gelişme potansiyeli, morfogenez ve anjiogeneze yol açmaktadır. FN1/FGF1 füzyon proteini tüm FGF reseptörlerine bağlanabilmekte ve tümör oluşturabilme potansiyeline sahip bulunmaktadır. Bu tümörde yıldız şekli içi hücreler, hyalinize mikromiksoid matriks, miksoid-miksokondroid matrikse gömülmüş, kondroid veya osteoide benzer şekilde kalsifie olmuş yapılardan oluşur²⁴. Osteoklast benzeri multinükleer dev hücreler, olgun yağ dokusu, lamellar kemik dahi görülebilir. Çöken kalsiyum sebebiyle dev hücreli reaksiyon meydana gelmekte, osteoklast benzeri

hücreler artmaktadır. Tümör hücrelerinin, vimentin ve FGF-23 ile boyanma gibi özellikleri vardır. Hemanjioperistom benzeri kapiller ağ yapısı tüm tümörlerde görülmektedir. Mitoz figürleri yoktur. PMT-MCT tipi tümörlerin %13 kadarı nükseder veya habis potansiyel taşıyır. Onkojenik osteomalasi yapan diğer tümör tipleri osteoplastoma benzeri varyant, non-ossifie fibroma benzeri varyant ve ossifie fibroma benzeri varyanttır. Bu son sayılan 3 tümör tipine PMT-MCT dışı tümörler denilir ki; vasküler tümörler, sarkomalar, osteosarkom, enkondrom, hemanjiomlar bu gruba girer. Yumuşak doku hemangiopericytomaları ise PMT-MCT olarak adlandırılmalıdır. Onkojenik osteomalasi hastaların trabeküler kemiklerinin histolojik tetkikinde düşük döngülü osteomalasi saptanmaktadır. Bu bağlamda kemik biyopsilerinde osteoblastik kalsifikasyon hızının düştüğü, mineralizasyon süresinin uzadığı, formasyon süresinin geciktiği belirlenmiştir. Ayrıca osteoblastların bulunduğu osteoid dokunun ve tetrasiklinle çift işaretlenmiş alanların azaldığı, kemik yapan aktif odakların sayısının düştüğü ve bu nedenle yeni kemik metabolik üniterlerinin ortaya çıkışının gerilediği bildirilmektedir. Osteoklastik yüzeyler ve osteoklast sayıları normaldir veya hafifçe artmıştır. Ancak bunun sebebi osteoklastik aktivitenin artmasından çok, rezorpsiyon süresinin uzaması olsa gerektir. FGF-23 proteininin çeşitli bölgelerine karşı geliştirilen antikorlarla, FGF-23 mRNA'sının onkojenik osteomalasiye yol açan tümörlerde fazla miktarda bulunabileceği in situ hibridizasyon tekniği ile gösterilmiştir. Bu yöntem cerrahi veya biyopsi örneklerinde, tümörün indüklediği osteomalasiyi teşhis etmede yararlı olabilir. Fosfatürik mezenkimal tümörleri diğer mezenkimal tümörlerden ayıran özellikler, içlerinde kemik veya osteoid benzeri matriksin bulunması ve malign formlarının olmasıdır²⁵. Onkojenik osteomalasiye sebep olan diğer neoplaziler, meme, prostat kanserleri, küçük hücreli kanserler, multipl myelom ve kronik lenfositik lösemidir. Ayrıca sklerozan anjioma, selim anjiofibroma, kondrosarkoma, primitif mezenkimal tümör, kondroma benzeri tümör, dev hücreli kemik tümörü, kemiğin fibröz displazisi, fibröz kemik lezyonları, nörofibromatozis, epidermal nevüslerden multifokal FGF-23 salınımı, lineer nevüs sebase sendromu onkojenik osteomalasiye neden olabilir.

31.42. AYIRICI TANI

Tümörün indüklediği osteomalasinin tüm biyokimyasal ve radyolojik bulguları diğer hipofosfatemik osteomalasi formlarından farklı değildir²⁶. Bu sebeple tümörün indüklediği osteomalasi tanısının konulabilmesi için diğer bütün hipofosfatemi nedenlerinin dışlanması gerekir (Tablo 31.11). Kişisel ve aile hikayesinin iyi alınması, hastalığın başlangıç yaşı, diş apselerinin ve enamel hipoplazisinin sorgulanması önemlidir. Ayrıca kısa boy, nefrokalsinöz veya nefrolityaz hikayesinin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Monoklonal gammopatiler, aminoglikozid antibiyotikler,

Tablo 31.11. Hipofosfatemi Nedenleri

Barsaktan fosfor emiliminin azalması
Fosfat bağlayıcı antiasitler
Malabsorpsiyon, malnütrisyon
Renal kayıpların artması
Hiperparatiroidi (primer, sekonder)
Renal tübüler defektler
Fanconi sendromu
X'e bağlı hipofosfatemi
Onkojenik osteomalasi
Aşırı alkol alımı
KontROLSUZ diabetes, diabetik ketoasidoz
Asidoz
İlaçlar
Diüretikler
Kortikosteroidler
Kalsitonin
Hücre içine kayma
Septisemi
İnsülin tedavisi
Glukoz uygulaması
Salisilat zehirlenmesi

kemoterapötik ajanlar, tenofovir gibi retroviral ilaçların kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır. Fakat FGF-23'ün X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde de arttığı akılda tutulmalıdır²⁷. Eğer tümör bulunmazsa o zaman sporadik, erişkin başlangıçlı hipofosfatemik osteomalasi veya Fanconi sendromu düşünülmelidir. Fanconi sendromu edinsel veya genetik nedenlerle meydana gelebilir ve ortaya çıkış yaşı çok değişik olabilir. Biyokimyasal bulguları tümörün indüklediği osteomalasiden çok farklı değildir. İdrarda sodyum, bikarbonat, potasyum, amino asitlerin mevcudiyeti, renal tübüler asidoz Fanconi sendromunu düşündürür. Bu nedenler dışlandıktan sonra çok dikkatli bir şekilde tümör araştırmasına girilmesi gerekir. Çünkü bazen okült kanserler saptanarak hastanın hayatı kurtarılabilir. Potansiyel toksik maddelere maruz kalınıp kalınmadığı sorgulanmalıdır. Eğer anamnezden bir sonuç alınmazsa benign veya malign bir tümör aranmalıdır. Bazı vakalarda kemik belirtilerinin çıkışından çok daha öncesinde tümör mevcudiyeti saptanmaktadır²⁸. Buna dayanarak herhangi bir tümörün mevcudiyetinde o tümör çıkarılmaya çalışılmalı ve belirtilerin düzelip düzelmediği izlenmelidir. Tümörün rezeksiyonu mümkün olmadığında tanı şüpheli kalmakla beraber şu bulgular onkojenik osteomalasiye işaret edebilir:

- 1) Normal serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri
- 2) Selektif düşük serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri
- 3) Hafif zincir proteinürisinin mevcudiyeti

Bu tümörlerin baş-boyun bölgesinde yerleşebileceği bilinmelidir. Bazı vakalarda İndium-¹¹¹pentetrotid veya oktrotid sintigrafisi ile tümörün yeri saptanabilmiş, bazı vakalarda oktrotid sintigrafisi ile tümör lokalizasyonu belirlenememiştir. Bu durumlarda Ga-68 DOTA-NOC olarak

bildirilen değiştirilmiş oktrotid molekülünün tümördeki sst-2 reseptörleri için daha yüksek afinite göstereceği bildirilmiştir^{29,30}. Bazan ¹¹¹I-pentetrotid sintigrafisi ile lokalize edilemeyen tümörler, ⁶⁸Ga-DOTATOC veya ⁶⁸Ga-DOTATATE kullanılarak çekilen PET-CT tetkikinde gösterilebilmektedir. Onkojenik osteomalasiye yol açan tümörlerin metabolik aktiviteleri düşüktür. Bu sebeple ¹⁸Floro-deoksi glukoz PET-CT ile bu tümörlerin saptanması çok düşük olasılıklıdır. Teknesyum-99-metilen difosfonat sintigrafisi de yararlı olabilir, ancak aktif osteomalasi bölgelerinde de radyoizotop tutulabileceği için yanıltıcı olabilir. Literatürde bildirilen bir vakada onkojenik osteomalasiden şüphelenilmiş, ancak boyun, göğüs ve batin BT'de tümör saptanamamıştır. Bu vakada 201-Tl sintigrafisi ve ^{99m}Tc MIBI Spect sağ diz bölgesinde tutulum göstermiştir. Bu bölgede MRI tetkiki ile küçük bir tümör saptanmış ve buradaki tümörün bir hemanjioperisitoma olduğu anlaşılmıştır. Tümör rezeksiyonundan sonra hastada bütün belirtiler kaybolmuştur. Onkojenik osteomalasi düşündürülen bulguları olan hastalarda FGF-23 düzeylerinin yüksek olması tanı koydurucudur. Bunun ötesinde venöz örnekleme yapılarak FGF23 gradiyent farkı saptanırsa tümör lokalizasyonu yapılabilmektedir. Venöz örneklemede periferik kana göre 1.6 katlık gradyan bulunursa anlamlı kabul edilmelidir³¹. Sonuç olarak hipofosfateminin genetik bir nedeni saptanamıyorsa, hasta uzun dönemde bir tümör mevcudiyeti bakımından gözlem altında tutulmalıdır.

31.43. TEDAVİ

Onkojenik osteomalasinin asıl tedavisi, tümörün rezeksiyonudur. Böyle bir müdahale sonucunda hastalık günler veya haftalar içinde düzelecektir. Ameliyatın uygun olmadığı hastalarda radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon yapılabilir. Eşlik eden osteomalasinin düzelmesi birkaç ayı alabilir. Osteokalsin ve alkali fosfataz gibi kemik döngüsü belirteçleri aylarca yüksek kalmaktadır. Bununla beraber bazı mezenkimal tümörlerin nüksetme eğiliminin olması, prostat karsinomu gibi bazı malign tümörlerde tam rezeksiyonun mümkün olmaması gibi nedenlerle onkojenik osteomalaside bazı ilave medikal önlemlere gereksinim vardır³². Tarihsel olarak onkojenik osteomalaside farmakolojik dozlarda D vitamini kullanılmış, ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Bu tedavinin, hastalığın osteomalasik/raşitik komponentini tedavi etmediği kesindir. Buna karşılık tek başına veya fosfor suplementasyonu ile birlikte verilen kalsitriol daha etkili bulunmuştur. Kalsitriol 2-3 µg/gün dozunda verildiğinde biyokimyasal ve radyolojik bozuklukları düzeltmiştir. Bu tedavi ile düşük fosfor düzeylerinin normale geldiği bildirilmiştir. Aynı şekilde tübüler fosfat reabsorpsiyon eşiği de normal düzeylere yükselmekte, kemik biyopsileri de iyileşmeyi göstermektedir. Bununla beraber başka araştırmacılar, kalsitriol ile meydana gelen semptomatik,

biyokimyasal ve histolojik değişikliklerin o kadar da belirgin olmadığını bildirmişlerdir. Özetle, günde 1.5-3 µg kalsitriol ve 2-4 g fosfor tedavisi, az da olsa klinik bir düzelmeye sağlamaktadır. Ancak bu tedaviler sırasında hiperkalsemi, nefrolitiyazis ve nefrokalsinozis riskinin olduğunu akıldan çıkarmamak gerekir. Oral fosfat tuzlarına tolere edemeyen hastalarda uzun süreli intravenöz fosfat tedavisi, oral kalsiyum ve D vitamini tedavisi ile birlikte yararlı olabilmektedir. Ancak bu tedavi santral venöz kateter yardımı ile yapılabileceğinden kateter enfeksiyonlarına yol açabilir³³. Uzun süre fosfor verilen hastalarda sekonder hiperparatiroidi gelişebileceği ve paratiroidlerin otonomi kazanarak hiperkalsemiye yol açabileceği hatırlanmalıdır. Bu vakalarda kalsimimetikler (cinacalcet) PTH düzeylerini %70 azaltmakta, tübüler fosfat reabsorpsiyonunu %50'den %70-80'e çıkararak, verilmesi gereken fosfat dozlarını %65-75 azaltabilmektedir. Bu sebeple zaman zaman paratiroid fonksiyonlarının, serum ve idrar kalsiyumu ve böbrek fonksiyonlarının araştırılması gerekmektedir. Kısa süreli tedavi olarak oktreotid günde 100-200 µg günde 3 defa olarak verildiğinde, bazı vakalarda fosfor ve alkali fosfataz düzeylerini hızla düzeltebilir. Oktreotide yanıtız vakalarda kalsitonin, FGF23 düzeylerinde anlamlı azalmalar sağlamıştır³⁴. Dipiridamolün renal fosfat atılımını önlediği bilinmektedir. Günde 300 mg dipiridamol ile 3 haftalık tedavinin renal fosfat atılımını azalttığı, bazen bu etkinin görülebilmesi için 3-6 ay süresince tedaviye devam edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Fosfatürinin azaltılması amacıyla kalsimimetik bir ajan olan cinacalcet ile PTH'nin baskılanması ve fosfatürinin kontrol edilmesi düşünülebilir. Fosfatürik mezenkimal tümör patogenezinin anlaşılması ile birlikte yeni moleküler tedaviler devreye girebilecektir. FGFR inhibitörleri FGFR ile ilgili kanserlerde denenmeye başlamıştır. Bir Pan-FGFR inhibitörü olan BGJ398 metastatik bir onkojenik osteomalasi vakasında etkili olmuştur. Bunun yanı sıra mTOR inhibitörü rapamycin FN1/FGFR1 translokasyonu bulunan bir tümörde FGF-23 üretimini %80 oranında azaltmıştır. Bir başka ümit veren gelişme FGF-23 monoklonal antikorunun (KRN23) geliştirilmesi olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Zuo Q, Wang H, Li W, Niu X, Huang Y, Chen J, You Y, Liu B, Cui A, Deng W, Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 18:403-412, 2017.
2. Ghorbani-Aghbolaghi A, Darrow AM, Wang, Phosphaturic mesenchymal tumor (PMT): exceptionally rare disease, yet crucial not to miss, *Autops Case Rep* 7(3):32-37, 2017
3. Dadoniene J, Miglinas M, Miltiniene D, et al., Tumour-induced osteomalacia: a literature review and a case report, *World Journal of Surgical Oncology* 14:4, 2016.
4. Baylink D, Stauffer M, Wegedal J, Rich C, Formation, mineralization and resorption of bone in vitamin D deficient rats. *J Clin Invest* 49: 1122-1134, 1970.
5. Rowe PSN, Ong ACM, Cockerill FJ, Goulding JN, Hewison M, Candidate 56 and 58 kDa Protein(s) responsible for the mediating the renal defects in oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Bone* 18: 159-169, 1996.

6. Carpenter TO, Oncogenic osteomalacia-a complex dance of factors. *N Eng J Med* 348: 17: 1705-1708, 2003.
7. Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB, Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol* 148: 269-76, 2003.
8. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al, Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 6500-6505, 2001.
9. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al, FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 284: 977-81, 2001.
10. Ramon I, Kleynen P, Body J, Karmali R, Fibroblast growth factor and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 162: 1-10, 2010.
11. İmel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al, Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 2055-2061, 2006.
12. Shaikh A, Berndt T, Kumar R, Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 23: 1203-1210, 2008.
13. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, Vassiliadis J, Reczek D, Finnegan R, et al, Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 112: 785-94, 2003.
14. Hannan FM, Athanasaou NA, The J, Gibbons CLMH, Shine B, Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia: biomarker roles of fibroblast growth factor 23, 1,25 -dihydroxyvitamin D3 and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor. *Eur J Endocrinol* 158: 265-271, 2008.
15. Jan de Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, et al, Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 17: 1002-10, 2002.
16. Hayashibara T, Hiraga T, Yi B, Nomizu M, Kumagai Y, Nishimura R, Yoneda T, A synthetic peptide fragment of human MEPE stimulates new bone formation in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 19: 455-62, 2004.
17. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, et al, MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin. *Bone*, 34: 303-19, 2004.
18. White KE, Jonsson KB, Carn G, et al, The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 497-500, 2001.
19. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R. Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia, *N Eng J Med*; 330: 1645- 1649, 1994.
20. Bastepe M, Juppner H, Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 9: 171-180, 2008.
21. Tenenhouse HS, Cellular and molecular mechanisms of renal phosphate transport. *J Bone Miner Res* 12: 159-164, 1997.
22. Tenenhouse HS, Cellular and molecular mechanisms of renal phosphate transport. *J Bone Miner Res* 12: 159-164, 1997.
23. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT, Tumor induced osteomalacia. *Bone Repots* 7: 90-7, 2017.
24. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al, Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 28: 1-30, 2004.
25. Wu H, Marilyn M. Bui MM, Zhou L, Dongmei Li D, Zhang H, Zhong D. Phosphaturic mesenchymal tumor with an admixture of epithelial and mesenchymal elements in the jaws: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 22 cases with literature review *Modern Pathology* <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0100-0>, 2018.
26. Dey B, Gochhait D, Subramanian H, Ponnusamy M, Oncogenic Osteomalacia: An Approach to Diagnosis with a Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11(4): ED05-ED07, 2017.
27. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al, Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Eng J Med* 348: 17: 1656-63, 2003.
28. Drezner MK, Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocrin Metab Dis* 2: 175-186, 2001.

29. Müssig K, Öksüz MÖ, Pfannenber C, Adam P, Zustin J, Beckert S, Ptersenn S, Somatostatin receptor expression in an epitheloid hemangioma causing oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4123-4124, 2009.
30. Yang M, Doshi KB, Krupa B, Roarke MC, Ngyen D. Molecular Imaging in Diagnosis of Tumor-induced Osteomalacia. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 00 1-8, 2018.
31. Van Boekel G, Koerts JR, Joosten F, Dijkhuizen P, van Sorge A, de Boer H, Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Eur J Endocrinol* 158: 431-437, 2008.
32. Clunie GPR, Fox PE, Stamp TCB, Four cases of acquired hypophosphaetemic (oncogenic) osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long term management. *Rheumatology* 39: 1415-21, 2000.
33. Yeung SJ, McCutcheon IE, Schultz P, Gagel RF, Use of long-term intravenous phosphate infusion in the palliative treatment of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 549-55, 2000.
34. Seufert J, Ebert K, Müller J , et al, Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Eng J Med* 345: 1883-8, 2001.

Prof. Dr. Refik TANAKOL

İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Paget Hastalığı ilk defa 1877 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır. Sık olarak bir veya daha fazla iskelet bölgesinde klinik bulgu vermeksizin saptanabilmektedir. Ancak bazen çok yaygın ve şiddetli olabilir, deformitelere yol açabilir. Paget hastalığı bazı kemiklerde lokal olarak artmış kemik döngüsü ve organize olamamış kemik dokusu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu bölgelerdeki kemiklerde, normal mimari bozulmakta, hastalığa bağlı çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hastalıklı bölgelerdeki kemiklerin yerini, daha sonra yumuşamış ve genişlemiş, düzensiz bir kemik dokusu alır. Paget hastalığında kemik ağrıları, deformite, patolojik fraktürler ve sekonder osteoartrit gelişebilir. Günümüzde Paget hastalığının tedavisi artık mümkün hale gelmiştir.

Anahtar kelimeler: Paget hastalığı, alkali fosfataz, kalsitonin, bisfosfonat, zoledronat

32.1. EPİDEMİYOLOJİ

Paget hastalığının yaşla çok belirgin ilişkisi vardır. 50 yaşından önce görülmesi çok enderdir, fakat yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır¹. İnsidensi 100000 de 7-12,7 olarak bildirilmektedir². İngiltere’de 80 yaşındaki erkeklerde %8, kadınlarda %5 oranında görülmektedir. Paget hastalığı İngiltere, Batılı ülkeler, Güney Avrupa ve Avrupa’dan göç alan Yeni Zelanda, Güney Afrika’da daha sık görülmektedir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde daha nadirdir. Bu durum hastalığın patogenezinde genetik faktörlere işaret etmektedir. Ancak çevresel faktörlerin de önemli olduğuna dair bulgular vardır³. Hastalık İngiltere ve Yeni Zelanda’da azalmakta, İtalya’da artmaktadır. Paget Hastalığı’na 50 yaş üzerindeki popülasyonda %3-4.5 oranında rastlanır. Erkek:kadın oranı 3:2 gibidir. Afrika ve Asya ülkelerinde nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 100000 de 7-12.7 olarak bildirilmektedir⁴. Bu hastalığa yakalanan kişilerin %15-30’unun ailesinde Paget hastalığı bulunmaktadır. Hastalık genellikle asemptomatik olup tesadüfen alkali fosfataz düzeylerinin yüksek olması ile dikkati çeker. Genellikle bir veya iki kemik lokalize olarak tutulmuştur. Fakat çok yaygın multifokal tutulumlar belirgin kemik ağrılarına, deformite ve sakatlığa yol açmaktadır. Hastalık bazan inaktif halde kalabileceği gibi, alevlenme-remisyon dönemleri ile seyredebilir. Bazen de devamlı ilerleyici bir karakter kazanabilir.

32.2. ETYO-PATOGENEZ

Paget hastalığının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler üzerinde durulmaktadır. Hastalık ilk olarak, kemiğin lokalize bir bölgesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artması ile dikkati çeker. Büyük bir osteoklast dalgası kemikte, ilerleyici bir osteolizise yol açar⁵. Bunu takiben düzensiz ve aşırı bir osteoblastik aktivite artışı olur. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı olur. Yeni yapılan kemik embriyodakine benzer örgü (woven) yapısındadır. Bu kemikte aşırı vaskülarite artışı vardır ve daha sonra abartılı bağ dokusu reaksiyonu görülür. Pagetik kemikteki vaskülarite ve derideki vazodilatasyon deri üzerinde ısı artışına neden olur. Yeni oluşan kemik ağır ve serttir. Havers sistemleri bulunmaz. Hastalığın bazı formlarında sadece osteoliz görülür, fakat buna eşlik eden osteoblastik aktivite yoktur. Bu sebeple litik lezyonlar tanıda karışıklığa sebep olur. Kemik rezorpsiyonu 10-20 kat artabilmektedir. Sonunda osteoblastik aktivite azalarak, hastalık inaktif faza girer. Ancak poliyostotik hastalık formlarında değişik iskelet bölgelerinde farklı hastalık evrelerine rastlanabilir.

Osteoklastik aktiviteyi tetikleyen sebep tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörlerin çok önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Ailesinde Paget hastalığı bulunanlarda riskin 7-10 kat arttığı gözlemlenmiştir⁶. Hastaların %15’inde aile hikayesi vardır. Birçok ailede geçiş otozomal

dominandır. Bağlantı analizi çalışmalarında ilk bulunan Paget ile ilgili bölge, PDB1 lokusudur. Daha sonra PDB7'ye kadar birçok bölge tanımlanmıştır. Paget hastalığına yakalanan hastaların önemli bir kısmında PDB3'de yer alan sequestosome 1 (SQSTM1) geninde mutasyon bulunmuştur. Ailevi vakaların %10-50'sinde, sporadik vakaların %5-30'unda bu bölgede mutasyon saptanmaktadır. SQSTM1 geni p62 adı verilen bir proteini sentezletirir. Bu bölgenin özelliği ubiquitin bağlayabilmesidir (UBA)⁷. Bu proteinin ubiquitin ile bağlanmasını takiben osteoklastlardaki RANK-NFκB sinyali uyarılır ve NFκB sinyalinin ilerlemesine sebep olur. SQSTM1 mutasyonları p62 proteininin ubiquitin ile bağlanmasını bozar. Bu durumda aberan bir RANK-NFκB sinyali ortaya çıkar. Sonuç olarak osteoklastogenesis hızlanır. Bunun dışında SQSTM1 geninin ubiquitin bağlamayan bölgelerindeki mutasyonlarının da Paget hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. TNFRSF11A polimorfizmi de Paget hastalığı riskini artırmaktadır. Paget hastalığı saptanan bireylerin lenfosit ve monositlerinde interferon yolağının aktive olduğu gösterilmiştir. SQSTM1 mutasyonları hastalığın klinik özelliklerini etkilemektedir. Bu mutasyonları taşıyanlarda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmakta (<50 yaş), daha ciddi fenotipik özellikler göstermekte, penetrans yüksek olmaktadır (%80). Germline SQSTM1/p62 mutasyonu olsun veya olmasın Paget'li bireylerin 1.derece akrabalarının %12-40'ında hastalık çıkmaktadır.

Hastalığın etyo-patogenezinde viral hastalıkların da bulunduğu ileri sürülmüştür. Genetik yatkınlık zemininde paramiksovirusların, hastalığı başlattığı öne sürülmüştür. Paget Hastalığı'nda, osteoklastlarda paramiksovirusların inklüzyon cisimciklerine benzer yapılar görülmüştür. Moleküler klonlama yöntemiyle lezyonlardan kızamık virus DNA'sı elde edilmiş ve gene lezyonlarda köpeklerden geçen bazı virusların inklüzyon cisimcikleri saptanmıştır. Bazı araştırmacılar köpek besleyenlerde Paget hastalığının daha sık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Fakat henüz etiolojide virüslerin kesin rolünden bahsetmek mümkün değildir. Çünkü bazı araştırmacılar virüs ile ilgili delil elde edememişler, diğer araştırmacıları eleştirerek PCR kontaminasyonunu sorumlu tutmuşlardır. Bununla birlikte paramiksoviruslar ve diğer virus proteinleri osteoklast fonksiyonlarını değiştirebilirler. Kızamık virusu osteoklast sayısında artışa yol açabilir. Bununla beraber genetik ve viral teoriler neden hastalığın sadece birkaç bölgede görüldüğünü açıklayamamaktadır. Paget hastalarında TAFII-17 aktivasyonu osteoklastların 1,25(OH)2D3 vitaminine daha abartılı cevap vermelerini sağlar. Paget hastalığında IL-6 ve reseptörünün arttığı gösterilmiştir. Paget hastalığının patogenezinde, osteosarkomda olduğu gibi c-fos aktivasyonu da ileri sürülmüştür. IL-6, osteoklast üretimini desteklemektedir. Kemik lezyonlarının olduğu bölgelerdeki osteoklastlar daha fazla IL-6 reseptörü bulundurmakta, parakrin-otokrin etkilerle daha fazla osteoklast üretimi desteklenmektedir. Böylece osteoklast havuzu artmaktadır. Paget lezyonlarının bulunduğu bölgelerde kemik döngüsü ileri derecede artmıştır. Tutulan kemiklerin boyutlarında

ve hacimlerinde bir artış görülür. Bu kemiklerin yapıları düzensiz olduğundan, kırılmaya ve deforme olmağa eğilimlidirler.

32.3. PATOLOJİ

Paget hastalığında kemikte lokal olarak artmış osteoklastik aktivite, düzensiz kemik yapımı görülmektedir. Büyük bir osteoklast dalgası kemikte, ilerleyici bir osteolizise yol açar. Bunu takiben düzensiz ve aşırı bir osteoblastik aktivite artışı olur⁸. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı görülür. Yeni yapılan kemik embriyodakine benzer örgü (woven) yapısındadır. Bu kemikte aşırı vaskülarite vardır ve burada daha sonra abartılı bağ dokusu reaksiyonu gelişir. Pagetik kemikteki vaskülarite ve derideki vazodilatasyon, deri üzerinde ısı artışına neden olur. Yeni oluşan kemik ağır ve serttir. Havers sistemleri bulunmaz. Hastalığın bazı formlarında sadece osteoliz görülür, fakat buna eşlik eden osteoblastik aktivite yoktur. Bu sebeple litik lezyonlar tanıda karışıklığa sebep olur. Kemik rezorpsiyonu 10-20 kat artabilmektedir. Sonunda osteoblastik aktivite azalarak, hastalık inaktif faza girer. Ancak poliyostotik hastalık formlarında değişik iskelet bölgelerinde farklı hastalık evrelerine rastlanabilir. Hastalıklı bölgelerdeki kemiklerin yerini, yumuşamış ve genişlemiş, düzensiz bir kemik dokusu alır⁹.

Histolojik özellikler olarak, kemikte lokal olarak artmış osteoklastik aktivite ve düzensiz kemik yapımı görülür. Lezyon bölgesindeki osteoklastlar, normal kemikte olduklarından daha iri ve daha çok nükleusludur. Osteoklastlar büyük ve garip şekilli olup, bazen her hücrede 100 kadar nükleus bulunabilir. Ayrıca içlerinde tipik intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulundurlar. Bunların eskiden paramiksovirus nükleokapsidleri olduğuna inanılırdı. Bunlar muhtemelen proteazomal degradasyona uğrayamamış denatüre protein kalıntılarıdır. Histolojik incelemede artmış metabolik aktivite ile ilgili olarak, kemikte artmış sellülarite ve vaskülarite dikkati çeker. Hatta kemiğin görünürde tutulmadığı bölgelerde bile sinsi bir döngü artışı vardır. Paget'de yeni yapılan kemik organize olmamıştır ve lamellar yapılardan yoksundur. Daha sonra lezyonlarda fibrozis gelişmekte ve bu dönemde vaskülarite azalmaktadır. Bunu takiben sklerotik faza geçiş olmaktadır.

32.4. SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Kemiğin Paget hastalığı vakalarının birçoğunda asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik olduğunda (vakaların %30'u) derin ve zonklayıcı bir ağrı söz konusudur¹⁰. Ağrı devamlıdır ve gün içinde devam etmektedir, dinlenmekle geçmez. Ağrı %50 vakada kemik lezyonunun kendisinden kaynaklanmaktadır. Ağrının en sık sebeplerinden biri de sekonder artrozdur. Gerçek

Paget ağrısının osteoartrozdakinden ayırıcı bir özelliği, ağrının geceleri artmasıdır¹¹. Eğer bir kemiği tutmuşsa monostotik, birkaç kemiği tutmuşsa poliyostotik olarak adlandırılır. Paget hastalığı her kemiği tutabilirse de, en çok tutulan sakrum ve pelvis (%60-67), vertebra (% 34-50), femur (%32) ve kafatası (% 23-40), tibia (%25), humerus (%11), kostalar (%11) ve klavikulada (%20) görülür. Eller (%2), ulna (%2), ayaklar, skapula (%2), mandibula (%1), sternumdur (%1)¹². Eller, ayaklar ve yüz kemikleri çok nadiren tutulur. Vakaların üçte ikisi semptomsuzdur. Genel semptomlar olarak baş dönmesi, halsizlik, çabuk yorulma, tutukluk, eklem hareketlerinde kısıtlanma görülebilir. Restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkabilir. Kifoz nedeniyle boy kısalması görülebilir. Paget lezyonlarının bulunduğu kemik bölgesindeki lokal ağırlar, mikrofraktürlerden kaynaklanabilir¹³. Tutulan kemiklerin üzerinde lokal sıcaklık artışı olur. Lezyonun üzerine basmakla veya lezyonun üzerine yük binmesiyle tipik Paget ağrısı ortaya çıkar. Kranyum tutulumu baş ağrılarına sebep olabileceği gibi, vertebra tutulumu sırt ağrılarına yol açar¹⁴. Kasların gerilimi ve hızlanmış osteoartrit sebebiyle postür bozulur; tibia ve femurdaki eğilmeler de postür bozukluğunu artırır. Periartiküler kemiğin hastalığı sebebiyle özellikle kalçada eklem deformiteleri meydana gelebilir. Femur başları, yumuşamış pelvis içine doğru kayarak (protrusio acetabuli), kalçada fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir. Uzun kemikler yumuşadığı için eğilmeğe başlar (bowing). Kollardaki deformiteler günlük aktiviteleri engelleyebilir. Pagetik kemiklerde kırılma olasılığı artmıştır. Kırıklar ani olarak gelişir. Bu hastalıkta genellikle osteoporoz da birlikte bulunmaktadır. Özellikle femur, tibia, pelvis, vertebral ve humerus risk altındadır. Kırık kaynaması da sorunlu olabilir. Kronik fissür kırıkları uzun kemiklerin konveks yüzlerinde görülür. Daha sonra tam kırık meydana gelir. Vertebra büyümesi sonucu sinir köklerinde baskı semptomları ortaya çıkar. Medulla spinalis giderek sıkışabilir. Vertebra tutulumlarında vasküler çalma sendromları, ağrı, disestezi, felçler, radikülopatiler meydana gelebilir. Kranyumdaki ostiumların daralması ile kraniyal sinirler baskı altında kalır (özellikle 2 ve 8. sinirler). Ototokleroz meydana gelirse, duyma kaybına yol açar¹⁵. Fizik muayene sırasında kafatasında büyüme dikkati çekebilir. Kafa derisi venleri dıştan görülür hale gelir. Zigoma, mandibula ve maksillanın büyümesi, yüze özel bir görünüm kazandırabilir. Bazen kafada lokal tutulumlar kafatası üzerinde boğum boğum deformitelere yol açar. Çene kemiklerinin tutulması ile diş etleri şişer ve enfekte olabilir. Protezler zarar görür. Özellikle diş çekimleri sorun yaratır. Kafatası tutulumu olan vakaların %50'sinde nörolojik problemler ortaya çıkmaktadır. Sakatlıklara bağlı immobilizasyon durumlarında hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülür. Kafa tabanı tutulumunda platibazi meydana gelerek uzun traktuslarda hasar görülebilir. Bunun yanı sıra obstrüktif hidrosefali, vertebroziler yetersizlik, beyin sapı sıkışması ortaya çıkabilir. Karpal tünel, tarsal tünel sendromlarına rastlanabildiği bildirilmiştir. Tutulan kemiklerde kanlanmanın aşırı artışı ile yüksek debili kalp yetmezliği meydana gelebilir. Kalp büyümesi

ve yetmezliği çok yaygın iskelet sistemi tutulumlarında görülür. İskelet sisteminin %35'inden fazlasının tutulduğu vakalar, kalp yetmezliği riski ile karşı karşıyadır. Çok uzun süre devam eden yaygın Paget lezyonlarında, osteojenik sarkoma dönüşüm olabilir. Sarkoma dönüşüm %0,2 vakada görülmektedir. Günümüzde, böyle bir komplikasyon çıkana kadar tedavisiz beklenmiş olması kabul edilemez. Osteojenik sarkomun en çok görüldüğü yer proksimal humerus olup, bu bölgede yeni ve şiddetli bir ağrının ortaya çıkması ile dikkati çeker. Osteosarkom dışında fibrosarkom, kondrosarkom ve retikülosarkom da görülebilir. Uzun süre devam eden Paget hastalığında ağrının giderek şiddetini artırması, yeni kemiklerin tutulması, yumuşak dokuyu infiltrate eden kitlelerin çıkması, birden ortaya çıkan kırıklar malign dönüşümün ipuçlarıdır. Paget Hastalığında yüksek kemik döngüsüne bağlı olarak ürik asit artışı ve gut hastalığı görülebilir.

Paget hastalığının kardiyovasküler komplikasyonları: Tutulan kemiklerde kanlanmanın aşırı artışı ile yüksek debili kalp yetmezliği meydana gelebilir. Damarlarda media kalsifikasyonları veya aterosklerotik kalsifikasyonlar, aort kapağı ve interventriküler septumun kalsifikasyonu, endokard kalsifikasyonu gibi durumlar Paget Hastalığına eşlik edebilir¹⁶. Sternum tutulumu olduğunda by-pass zorlukları ve mamma internayı kullanma güçlükleri bildirilmiştir.

32.5. KLİNİK BENZERLİĞİ OLAN HASTALIKLAR

Paget Hastalığı ile benzerlik gösteren hastalıklar şu şekilde sıralanabilir: Familial ekspansil osteoliz, ekspansil iskelet hiperplazisi, erken başlangıçlı Paget hastalığı, juvenil Paget hastalığı (idiyopatik hiperfosfatasya), herediter inklüzyon cisimli miyopati, frontotemporal demans ile birlikte olan Paget hastalığı. Familial ekspansil osteoliz, Paget hastalığına benzemekle beraber, daha genç hastalarda görülmektedir. Daha şiddetli bir klinik tabloya yol açmaktadır. NFκB geninde aktive edici bir mutasyon gösterilmiştir. Juvenil Paget hastalığı yaygın osteolitik lezyonlarla karakterizedir ve 8. kromozom üzerindeki osteoprotegerin geninin homozigot delesyonu söz konusudur.

32.6. BİYOKİMYA

Serumda alkali fosfataz artışı, Paget Hastalığı'nın en önemli laboratuvar bulgusudur¹⁷. Hastalığın aktivitesini ve tedaviye cevabını takip etmede en yararlı parametredir. Osteoporosis circumscripta döneminde alkali fosfataz artışı daha da belirgindir. Karaciğer hastalıkları gibi total alkali fosfatayı artıracak başka hastalıklar varsa, kemik alkali fosfatayı bakılmalıdır. Monostotik Paget formlarında kemik kökenli alkali fosfataz, total alkali fosfatadan daha

çok işe yarar¹⁸. Çünkü böyle durumlarda hastalığın aktif döneminde bile total alkali fosfataz normal bulunabilir. Serum ve idrar kalsiyumu genellikle normaldir. Ağır vakalarda hasta yatağa bağımlı hale gelirse, immobilizasyon hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu yansıtan hidroksiprolin, piridinolin ve deoksipiridinolin çapraz bağları, tip I kollajenin karboksit terminal (CTx) ve aminoterminal (NTx) telopeptidleri gibi kollajen metabolitleri kan ve idrarda artar¹⁹. Buna paralel olarak osteoblastik kemik formasyonu da uyarıldığından alkali fosfataz da artmaktadır. Bir başka formasyon belirteci olan osteokalsin, alkali fosfataz kadar yükselmemiştir. Çünkü osteokalsin hızlı metabolize olur. Serumda multipl fragmanlar şeklinde bulunur. Osteokalsin, Pagetik kemik lezyonlarının yapısına girip kullanılabilir. Ayrıca osteokalsin geni 1,25 OH₂D ile regüle olur. Antirezortif tedavinin başlangıcında kalsitriol arttığı için osteokalsin seviyelerinde değişiklikler görülebilir. Tedavinin monitorizasyonunda osteokalsin işe yaramaz. Bir kısım vakada asemptomatik ürik asit artışı olabilir.

32.7. RADYOLOJİ

Paget Hastalığının direkt radyografilerde karakteristik bir görünümü vardır. Düz grafilerde skleroz, lizis, kalınlaşmış trabeküller ve kortikal kalınlaşma, kemiklerin irileşmesi ile tanı kolayca konulabilmektedir²⁰. Hastalığın başlangıcında kranyum tutulduğunda, osteoklastik aktivitenin artışı gösteren lokal bir radyolüsent alan görülür (osteoporosis circumscripta). Genellikle oksipital ve frontal bölgelerde yer alır. Osteolitik faz her tür kemik lezyonunda olabilir. Tübüler kemiklerde osteoliz subkondral bölgelerde başlar. Alt ekstremitelerde metafizde başlayan rezorpsiyon alanı V şeklinde aşağıya doğru iner. Nadiren kemiğin alt ve üst ucunda aynı anda başlayabilir. Daha sonra yer yer radyodens ve radyolüsent alanların iç içe olduğu, trabeküllerin kabalaştığı bir görünüm ortaya çıkar. Kemikler zamanla irileşir ve eğilme meydana çıkar. Bu döneme osteoblastik faz adı verilir. Pelviste iliopektineal çizgi belirginleşip, kalınlaşır. Vertebra cisimleri bir resim çerçevesi görünümü kazanıp büyür veya homojen yoğunluk artışı gösterirler. Birlikte osteoartroz da görülür. Eğer Paget lezyonları üzerinde osteojenik sarkom gelişirse tipik 'güneş patlaması' görünümü ortaya çıkar. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemesi, PET gibi tetkikler bazı özel durumlarda, özellikle habis değişim gösteren Paget lezyonlarının incelenmesinde yararlı olabilir.

Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde 99mTc kemik sintigrafilerinde uptake artışı Paget Hastalığı tanısı koydurucudur. Uzun kemiklerde Paget hastalığı, daima kemiğin bir ucundan başlayarak metafize doğru yayılır. Bazen radyolojik olarak tipik Paget görünümü olan bölgeler, sintigrafik ajanı tutmamaktadır. Bu durumda inaktif hastalıktan bahsedilebilir. Bunun tersine Paget hastalığı'na

bağlı artmış kemik aktivitesi, henüz direkt grafilerde belirgin hale gelmeden önce sintigrafide görülebilir. Hastalığın fibrotik fazında radyolüsent alanlar daha ağırlıktadır. Arada radyodens alanlar da bulunur. Sklerotik fazda ise tüm tutulan bölgeler radyodens hale gelmiş, kemik korteksi kalınlaşmıştır. Radyolüsent alanlar hiç görülmemektedir. Paget Hastalığını fibröz displaziden ayırt etmek kolaydır. Fibröz displazi lüsent, sklerotik, buzlu cam manzarasındaki lezyonları ile tipiktir. Paget hastalığında medüller kavite normal olduğu halde, fibröz displazide keskin sınırlı lezyonlar medüller kaviteyi doldurur. Bunlara rağmen şüphe varsa MRI iki lezyonu birbirinden ayırt etmek için kullanılabilir.

Kemik Sintigrafisi: Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde 99mTc kemik sintigrafilerinde uptake artışı olur. Paget lezyonlarının saptanmasında kemik sintigrafisi, direkt kemik grafilerinden daha sensitiftir. Ayrıca tüm iskeletin bir kerede taranması ve hastalığın yaygınlığının araştırılması mümkün olmaktadır. Buna karşılık kemik sintigrafisi direkt grafilerden daha az spesifiktir. Bu yüzden sintigrafik tutulum bölgeleri direkt grafi ile incelenmelidir.

32.8. TEDAVİ

Paget Hastalığı 1970'li yıllara kadar tedavi edilemeyen bir hastalıktı. Kalsitonin bu yıllarda birçok ülkede hastalığın tedavisi için onay aldı. Bununla birlikte kalsitonin birçok vakada etkisiz kalmaktaydı. Günümüzde Paget hastalığının tedavisi bisfosfonatlarla yapılmaktadır. Tedavinin amaçları, ağrının kesilmesi, kemik döngüsü ve histolojinin normalleşmesi, litik Paget lezyonlarının iyileşmesi (çünkü bu lezyonlar sağlam kemik bölgelerine ilerler) hayat kalitesinin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi (nörolojik yetersizlik, kırık, osteoartrit, osteojenik sarkom), ameliyat öncesi kanlanmanın azaltılmasıdır²¹. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kemik sintigrafisi ile yapılmamalıdır. Özellikle ağırlık taşıyan uzun kemikler ve eklemler, yaygın osteoliz gösteren kemikler kırılma riski altındadır²². Kafatasının yaygın tutulumu nörolojik komplikasyonlara yol açabileceğinden bir an önce tedaviye başlanmasını gerektirir. Paget lezyonlarının bulunduğu bölgelere uygulanacak operasyonlardan önce hipervaskülarizasyonu azaltmak için 2-3 aylık antirezortif tedavi gerekebilir. Nörolojik komplikasyonlar ortaya çıktığı zaman da acil medikal tedavi indikasyonu vardır; çünkü birçok semptom gerileyebilir. Bunun yanı sıra ağrı, tedavi indikasyonlarının başında gelir.

Genel Önlemler: Uygun hidrasyon ve hastanın mobilizasyonu önemlidir. Ağrının Paget hastalığı ile mi yoksa osteoartrit lezyonlarla mı ilgili olduğunu anlamak kolay değildir. Bu durumda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve analjezikler hatta opioidler verilebilir²³. Fonksiyonel bozuklukları önlemek için atel uygulaması, rehabilitasyon tedavisi ayakkabı yükseltmeleri ve eklem protezleri

gibi ortopedik girişimler düşünülebilir. Bunun yanı sıra akupunktur, transkutanöz lektriksel sinir uyarısı, fizyoterapi uygulanabilir. Paget hastalığı genellikle yaşlılarda teşhis edilmektedir. Bu yaş grubunda D vitamini eksikliği de çok siktir. Bu hastalara bisfosfonat başlanınca hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi gelişebileceğinden, 500-1000 mg kalsiyum suplementasyonu ve 800-2000 Ü D vitamini verilmesi gerekir. Tek doz 100 000 Ü oral kolekalsiferol verilmesi de yeterli görülmektedir²⁴. Paget hastalarının %12-18'inde aşırı PTH salgılanması görülür. Bu durum, hastalığın aktif dönemlerinde lezyonlu kemiklerin aşırı kalsiyum almalarından kaynaklanmaktadır. Bilhassa intravenöz bisfosfonatların uygulanmasını takiben kemik rezorpsiyonu baskılanmakta, kemik formasyonu arttığından kalsiyum ihtiyacı belirginleşmektedir. Böyle durumlarda hipokalsemi gelişme riski yüksektir. Hipokalsemi paratiroid hormon sekresyonunu uyarmaktadır.

Bisfosfonatlar: İlk tercih edilecek ilaçlar bisfosfonatlardır. Bisfosfonatlar pirofosfat analogları olup, osteoklast aktivitesini baskırlar²⁵. Özellikle yüksek kemik döngüsü olan bölgelerde yoğunlaştıkları için Paget tedavisinde özel bir yere sahiptirler. Kemik döngüsünün baskılanması ile ağrı azalır, nörolojik komplikasyonlar azalır, osteolitik lezyonlar geriler. Ağırılık taşıyan kemiklerde, ekleme yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranyum tutulumunda

semptomlar beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Oral bisfosfonatlardan alendronat, risedronat, tiludronat ve etidronat; parenteral bisfosfonatlardan pamidronat Paget Hastalığı tedavisinde kullanılabilir^{26,27}. Bisfosfonatlar ağrıyı da geçirmektedir. Bisfosfonatlarla beraber kalsiyum ve D vitamini de verilerek hipokalsemi önlenir. Risedronat 2 ay süreyle günde 30 mg olarak verilebilir. Alkali fosfatazda yeterli supresyon olmazsa tedavi 1-2 ay daha uzatılabilir. Alendronat günlük 40 mg dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Vakaların %70-80'inde alkali fosfataz baskılanmaktadır. İlaç kesildikten 1 sene sonrasına kadar remisyon devam etmektedir. Hafif vakalarda tiludronat 400 mg dozunda 3 ay verilebilir. Bisfosfonatlar ağrıyı da geçirmektedir. Sinir basısı gibi acil cevap alınması gereken vakalarda veya oral bisfosfonatları alamayan hastalarda intravenöz pamidronat 60 mg olarak serum içinde en az 4 saatte infüze edilir. Ağır vakalarda bu doz her hafta olmak üzere 3-4 kez tekrarlanır. Vakaların %20'sinde ateş, myalji ile gribe benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Pamidronat ile vakaların %50'sinde alkali fosfataz normalleşmektedir. Etidronat 5 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Vakaların %60'ında alkali fosfataz baskılanmaktadır. Fakat etidronat kemik mineralizasyonunu bozabildiği için bazı hastalarda ağrılar şiddetlenebilir. Bisfosfonatların kesilmesini takiben etkileri aylar hatta bazen yıllarca devam edebilir.

Paget hastalığı tedavisinde ilk seçenek zoledronat olmalıdır. Zoledronat 5 mg, tek seferde 15 dakikalık infüzyon ile verilmiş ve çift kör randomize aktif kontrollü çalışmada risedronat (2 ay süreyle günde 30 mg oral) ile karşılaştırılmıştır²⁸. Altı

ay sonunda zoledronat kullananlarda alkali fosfataz %96 vakada, risedronat kullananlarda %74 vakada normalleşmiş veya alkali fosfataz konsantrasyonu başlangıç düzeyine göre %75 oranında azalmıştır. Cevap alınana kadar geçen süre, zoledronatta 64 gün, risedronatta 89 gün olmuştur. Ağrı skorları her iki tedavide de azalmakla birlikte, genel sağlık durumunda düzleme zoledronat ile daha iyi olmuştur. Zoledronat uygulamasından sonraki 3 günde grip benzeri bir durum ortaya çıkmaktadır. Aminobisfosfonatlarla, özellikle de zoledronat ile çene osteonekrozu görülebileceğini akılda tutmak gerekir. Zoledronat böbrek fonksiyonları açısından emniyetli bulunmakla beraber GFR'nin 30 ml/dakikanın altında olduğu vakalar çalışmaya alınmamıştır. Hipokalsemi, zoledronat grubunda 8; risedronat grubunda ise 1 vakada görülmüştür. Bu da bisfosfonat kullananlarda kalsiyum ve D vitamini verilmesinin önemini vurgulamaktadır. Zoledronat ile hem total alkali fosfatazın baskılanması 18 aya kadar uzamakta, hem de hasta uyumu daha iyi olmaktadır. Zoledronat ile tedaviden sonra hastalığın nüks edip etmediği 1-2 yıllık aralarla takip edilmelidir²⁹. Risedronat tedavisinden 6 ay sonra alkali fosfataz giderek lineer artış göstermektedir. Bu yüzden zoledronat, Paget hastalığı tedavisinde ilk seçenek olmalıdır. Herhangi bir ekleme yakın Paget hastalığı'nın yaptığı ağır bir harabiyet sonucunda eklem protezi takılması kararı verildiğinde, ameliyat sırasındaki aşırı kanamayı önlemek ve ameliyat sonrası protez gevşemesinin önüne geçmek için ameliyattan 1-2 ay önce parenteral bisfosfonat yapılmalıdır. Paget hastalığı'na bağlı ilerleyici işitme kaybı varsa bisfosfonat kullanılmalıdır. Omurga tutulumuna bağlı parapleji geçiren hastalarda derhal intravenöz bisfosfonat tedavisi yapılmalı, beyin cerrahisi ile konsülte edilerek, ağır yapısal hasar oluşmamışsa cerrahi tedaviden önce, bisfosfonata yanıtı değerlendirmek için bir süre beklenmelidir. Osteosarkom veya dev hücreli tümör için cerrahi planlandığında, komşu kemikteki Paget lezyonunun aşırı kanamasını önlemek için ameliyat öncesi bisfosfonat tedavisi önerilir. Konjestif kalp yetmezlikli Paget Hastaları bisfosfonat ile tedavi edilmelidir. Daha önce tedavi görmüş Paget hastasında alkali fosfatazın, normal referans değerleri içinde kalsa bile %25 oranında artışı, hastalığın nüksü olarak kabul edilmelidir. Hastalık nüksü kararı verirken, semptomlardan ziyade biyokimyasal parametrelere önem verilmelidir. Paget hastaları tedavi edildikten 3-6 ay sonra kontrol edilmeli, alkali fosfatazın tamamen normal sınırlara indiği gösterilmelidir. Takipte kemik yapım belirteçleri kullanılmalı, 6 ay sonra tedaviye yanıtız vakalar tekrar tedavi bakımından değerlendirilmelidir.

Kalsitonin: Parenteral salmon kalsitonin Paget hastalığının tedavisinde geçmişte kullanılan ilk ilaçtır. Yüz kızarması, bulantı, kusma, diyare ve injeksiyon yerinde ağrıya yol açmaktadır. İntranazal kalsitonin etkisinin zayıflığı yüzünden Paget hastalığının tedavisinde artık kullanılmamaktadır. Kalsitonin parenteral olarak hergün 50-100 iÜ dozunda semptomlar düzeleneye kadar kullanılabilir. Daha sonra haftada 3 gün 50-100 iÜ kalsitonin idame tedavisine geçilmekte ve tedaviye 3-6 ay devam edilmektedir. Ağrılar 2-6 haftada

azalmakta, 3-6 aylık tedavi ile alkali fosfataz ve kemik rezorpsiyon belirteçleri vakaların %50'sinde düşmektedir. Kalsitonin tedavisi, bisfosfonatları kullanamayan hastalarda tercih edilmelidir. Vakaların %20'sinde tedavi sırasında kalsitonine cevapsızlık gelişmektedir. Kalsitonin, ancak bisfosfonat kullanımının kontrendike olduğu veya bisfosfonatlara cevapsızlık görüldüğü durumlarda kullanılmalıdır. Bunun yanı sıra kalsitonin dozu ve süresi hakkında tam bir fikir birliği oluşmuş değildir.

Asemptomatik, fakat aktif Paget hastalığında ilerdeki komplikasyonları önleyebilmek için tedavi indikasyonu vardır³⁰. Fakat bazı otoriteler bu durumda tedavi yapılmasını kabul etmemektedir. Çünkü aktivite durdurulsa bile deformiteler devam etmektedir. Fakat ağırlık taşıyan kemiklerde, ekleme yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranyum tutulumu olduğunda tedavi yapılması konusunda fikir birliği vardır. Bilhassa bu durumdaki genç hastaların tedavi edilmesi zorunludur. Asemptomatik vakalarda lezyonun yeri ve hastalığın aktivitesi dikkate alınarak tedavi indikasyonu konulabilir. Özellikle alkali fosfatazın 2 kattan fazla arttığı olgular, asemptomatik de olsa, tedavi edilmelidir³¹. Yaşlılarda bile eklemler ve sinir köklerine yakın lezyonlarda tedaviden kaçınılmalıdır. Kemik alkali fosfatazının normal bulunmasına rağmen fokal semptomlar varsa tedavi yapılmalıdır. Bisfosfonatlarla tedavi sonrasında kemik rezorpsiyon belirteçleri hızla düşmektedir ancak bunlarla tedavi izlemi önerilmemektedir. Çünkü kemik rezorpsiyon belirteçlerinin varyasyonu fazladır. Buna karşılık kemik yapım belirteçleri ile takip önerilir. Bunlar daha yavaş düzelmekte, en düşük seviyelere tedaviyi takip eden 6 ayda inmektedirler. Bu amaçla yeni yapım belirteçlerinden kemiğe özgü alkali fosfataz, tip 1 kollajenin N-terminal ve C terminal propeptidi (P1NP ve P1CP) kullanılabilir. Daha önceki yıllarda alkali fosfatazın %30'dan daha fazla azalması tedavinin başarısı olarak kabul ediliyordu. Ancak günümüzde yeni ilaçların kullanılması ile alkali fosfatazın tamamen normal sınırlara indirilmesi hedeflenmektedir. Tedavinin bitmesini takiben 3. ayda biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Yeni tedavi planı ilk tedavinin üzerinden 6 ay geçmeden yapılmamalıdır. Nörolojik komplikasyonları olan hastalarda yeniden tedavi başlanması, birçok nöroşirürjikal ve ortopedik girişimi önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Ralston SH, Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 43: 819-825, 2008.
2. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ, et al., Paget's disease of bone: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 4408-4422, 2014.
3. Naot D, Paget's disease of bone: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18(6):352-8, 2011.
4. Hahn TJ, Metabolic bone disease. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 3.baskı. (Eds: N. Lavin). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 325-345.
5. Ralston SH, Langston AL, Reid IR, Pathogenesis and management of Paget's disease of bone (seminar). *Lancet*; 372: 155-63, 2008.
6. Singer, F. R, Paget's disease of bone- genetic and environmental factors. *Review. Nat. Rev. Endocrinol* 11: 662-671, 2015

7. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V, Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1) /p62 in Paget's disease of bone. *Am J Hum Genet* 70: 1582-1588, 2002.
8. Altman RD, Paget's disease of bone. *Disorders of bone and mineral metabolism*. 2.baskı. (Eds: Coe FL, Favus MJ), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 985-1020.
9. Singer FR, Krane SM, Paget's disease of bone. 3.baskı. (Eds: Avioli LV, Krane SM), San Diego, Academic Press, 1998; 545-605.
10. Falchetti A, Masi L, Brandi ML, Paget's disease of bone : there's more than the affected skeletal- a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 22: 410-23, 2010.
11. Cundy T, Bolland M, Paget disease of bone (review). *Trends in Endocrinol Metab* 19 (7): 246-53, 2008.
12. Seton M, Moses AM, Bode RK, Schwartz C, Paget's disease of bone : the skeletal distribution, complications, and quality of life as perceived by patients. *Bone*; doi: 10.1016/j.bone.2010.09.021, 2010.
13. Alonso1 N, Calero-Paniagua I, del Pino-Montes J. Clinical and Genetic Advances in Paget's Disease of Bone: a Review *Clinic Rev Bone Miner Metab* (2017) 15:37-48
14. Colina M, Corte RL, Leonardi FD, Trotta F, Paget's disease of bone (review). *Rheumatol Int* 28: 1069-75, 2008.
15. Merchant SN, Rosowski JJ, Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol* 29: 282-89, 2008.
16. Hultgren HN, Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol* 81: 1461-1464, 1998.
17. Cundy T, Reid RR, Paget's disease of bone. *Clin Biochem*; 45: 970-5, 2012.
18. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Metabolic bone disease. *Basic & Clinical Endocrinology*. 7.baskı. (Eds: FS Greenspan, DG Gardner). New York, Chicago, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004; 295-361.
19. Appelman-Dijkstra NP, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 32: 657-668, 2018.
20. Rolvien T, Butscheidt S, Zustin J, Amling M. Skeletal dissemination in Paget's disease of the spine *European Spine Journal* 27: (Suppl 3) S453-S457, 2018.
21. Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism Clinical and Experimental*, 80: 5-14, 2018.
22. Brown JP. Treating Paget's disease: when matters more than how. *Nat Rev Rheumatol* 5: 663-65, 2009.
23. Langston AL, Ralston SH, Management of Paget's disease of bone. *Rheumatol* 43: 955-9, 2004.
24. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW, 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 87: 1738-1742, 2008.
25. Reid IR, Hosking DJ, Bisphosphonates in Paget's disease (review). *Bone* doi: 10.1016/j.bone.2010.09.002, 2010.
26. Devogelaer JP, Bergmann P, Boutsens BY, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Rozenberg S, Boonen S, Management of patients with Paget's disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International* 19: 1109-1117, 2008.
27. Silverman SL, Paget disease of bone. *Therapeutic options (Review)*. *J Clin Rheumatol* 14: 299-305, 2008.
28. Reid I, Miller P, Lyles K, et al., Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 353:898-908, 2005.
29. Reid IR, Lyles K, Sue G, et al., A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget's disease : data to 6.5 years. *J Bone Miner Res* 26: 2261-2270, 2011.
30. Singer FR, Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 5: 483-9, 2009.
31. Tuck SP, Layfield R, Walker J, Mekkayil B, Francis R. Adult Paget's disease of bone: a review *Rheumatology* 2017;56:2050_2059

Uzm. Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ¹, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU²

¹Bursa Muradiye Devlet Hastanesi, Endokrinoloji kliniği, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Emekli Öğretim Üyesi

ÖZET

Tedavi amaçlı ya da bilmeden yüksek dozlarda D vitamini alımına bağlı oluşan intoksikasyon; geciktirilmeden tanınması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

Anahtar kelimeler: D vitamini, intoksikasyon, hiperkalsemi

D vitamini hormon benzeri fonksiyonları olan bir steroidür. Tedavi amaçlı ya da bilmeden yüksek dozlarda D vitamini alan bireylerde hiperkalsemi oluşabilir. D vitamini intoksikasyonun prezentasyon bulgu ve semptomları halsizlik, letarji, baş ağrısı, bulantı ve poliüri olup bu durumların hepsi de hiperkalsemi ve hiperkalsüriye bağlanabilir. Özellikle böbreklerde ektoptik kalsifikasyonlar oluşabilir ve bu durum nefrolitiyazis ya da nefrokalsinozis ile sonuçlanabilir^{1,2}. Onun dışında kan damarları, kalp, akciğer ve deride de ektoptik kalsifikasyonlar gözlenebilir. İnfantlar D vitamini intoksikasyonuna oldukça duyarlıdır ve dissemine ateroskleroz, supravavüler aortik stenoz, renal asidoz geliştirebilirler³.

D hipervitaminozisi çok yüksek serum 25 (OH) D değerleriyle tanı alır, çünkü D vitaminin 25 (OH) D'ye dönüşümünün sıkı bir düzenlemesi yoktur. Buna karşın 1,25 (OH)₂D düzeyleri sıklıkla normaldir ve baskılanma beklenmez. Bu durum artan kalsiyum ve azalan PTH değerlerinin, 1,25 (OH)₂D üretimindeki beklenen negatif feedback etkisinin yansımalarıdır. Serbest 1,25 (OH)₂D ölçüldüğünde düzeyi artmış olarak bulunur⁴⁻⁷. Bunun nedeni artan 25 (OH) D'nin, bağlı durumdaki 1,25 (OH)₂D'yi vitamin D bağlayıcı proteinden uzaklaştırmasıdır. Böylece serbest/total 1,25 (OH)₂D oranı artacaktır. 1,25 (OH)₂D'nin artan serbest konsantrasyonu, buna ek olarak artan 25 (OH) D konsantrasyonu ile intrinsek biyolojik etkileri, barsaklardaki kalsiyum emilimini ve kemik rezorpsiyonunu arttırır. Bu durumda kaçınılmaz

olan hiperkalsüri, hipostenüri gelişimine yol açacak ve bunun sonucunda dehidratasyon, koma, prerenal azotemi ve varolan hiperkalsemi tablosunun daha da ağırlaşması söz konusu olacaktır^{8,9}.

Toksositeye yol açan vitamin D dozu hastalar arasında farklılık gösterir. Bu farklılık vitamin D emiliminin, depolanmasının, metabolizmasının ve hedef dokunun aktif metabolitlere yanıtındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Örneğin yaşlı hastalarda azalmış intestinal kalsiyum transportu ve azalmış renal 1,25 (OH)₂D üretimi görülebilir. Herhangi bir birey günlük 50000–100000 ünite vitamin D'yi tolere edebilir¹⁰. Bununla beraber hiperparatiroidizm şüphesi olmayan hastalar osteoporoz tedavisi için benzer dozlarda tedavi alırsa hiperkalsemi ile karşılaşma riski yüksektir. Bu durumda tedavi, vitamin D tedavisinin bırakılması, sıvı açığının yerine konması, kalsiyum alımının azaltılması ve glukokortikoid verilerek 1,25 (OH)₂D'nin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu stimüle edici etkisinin antagonize edilmesidir⁵. Vitamin D fazlalığı vücuttan yavaş temizleneceğinden tedavisinin uzun sürmesi gerektiği hatırlanmalıdır. D vitamini intoksikasyonundan korunabilmek için laboratuvar yöntemleriyle kanıtlanmadan depo D vitamini tedavisinden kaçınılması gerekir. Yüksek doz D vitamini kullanımının sakıncaları anlatılmalı ve eczanelerde depo D vitamini preparatlarının reçetesiz satılması engellenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D, Disorders of mineral metabolism, Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology 13th Edition. (Eds. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS). Philadelphia, Saunders, 2016;1218–1243.
2. Morgan SL, Weinsier RL Fundamentals of clinical nutrition. Mosby, St Louis 1998;3.
3. Jacobs TP, Bilezikian JP, Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 90:6316–6322, 2005.
4. Evron E, Goland S, von der Walde J, et al, Idiopathic calcitriol-induced hypercalcemia. A new disease entity? Arch Intern Me 157:2142–2145, 1997.
5. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB, Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. Clin Endocrinol (Oxf)43:531–536, 1995.
6. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED, Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. J Am Diet Assoc 105:119–121, 2005.
7. Jones G, Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 88:582–586, 2008.
8. Lee KW, Cohen KL, Walters JB, Federman DG, Iatrogenic vitamin D intoxication: report of a case and review of vitamin D physiology. Conn Med 63:399–403, 1999.
9. Koutkia P, Chen TC, Holick MF, Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med 345:66–67, 2001.
10. Veith R, Do we really need ≥ 100 μg vitamin D/d, and is it safe for all of us? Am J Clin Nutr 74:862–864, 2001.

Prof. Dr. Alparslan ERSOY¹, Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nefroloji Kliniği, Bursa

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kalsiyum, fosfor, parathormon ve vitamin D metabolizmasında oluşan değişiklikler, önemli metabolizma bozukluklarını kapsayan sistemik bir klinik tabloya yol açar. Bu çeşitli kemik hastalıklarına son yıllarda kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozuklukları denilmektedir. Tedavisinde temel amaç diyalize girmeyen hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmek, diyalize giren hastalarda diyaliz yeterliliğini arttırmaktır. Mineral bozukluklarının farklı tedavilerle kontrolü amaçlanır. İlk basamak diyet kısıtlaması ve/veya fosfat bağlayıcılar ile hiperfosfateminin azaltılmasıdır. Sekonder hiperparatiroidizm; eski ve yeni kuşak vitamin D analogları ve/veya kalsimimetikler ile tedavi edilir. Günümüzde cerrahi tedavinin yeri kısıtlıdır. Son yıllarda düşük parathormon ve alkalin fosfataz düzeyleri ile karakterize olan adinamik kemik hastalığındaki artış dikkat çekmektedir. Bu yazıda kronik böbrek hastalıklarında ortaya çıkan kemik ve mineral metabolizma bozuklukları ile ilgili temel bilgiler sunulmuştur. Ayrıca, sistemik ve mortaliteyi etkileyen bir hastalık olarak mineral ve kemik bozukluklarının yol açtığı vasküler kalsifikasyonlar gibi komplikasyonlar ve güncel tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, kalsiyum, fosfor, parathormon, vitamin D, üremik kemik hastalıkları, mineral ve kemik bozuklukları, renal osteodistrofi, sekonder hiperparatiroidizm, adinamik kemik hastalığı, osteoporoz, fosfat bağlayıcılar, vitamin D reseptör aktivatörleri, kalsimimetikler

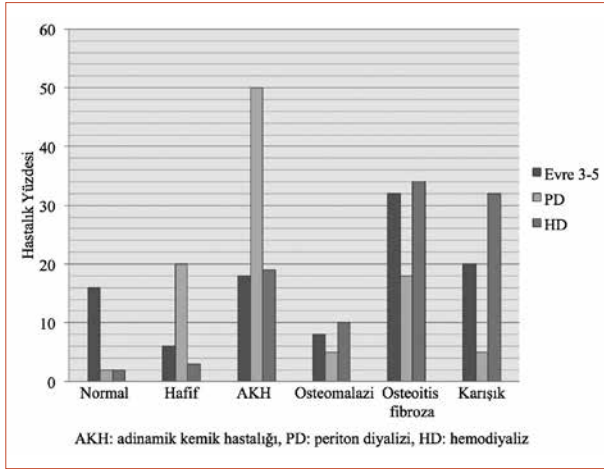
34.1. TANIM

Kronik böbrek hastalığının (KBH) seyri boyunca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düştükçe, kalsiyum (Ca)-fosfor (P), parathormon (PTH) ve vitamin D metabolizmasında oluşan değişiklikler hastalarda çeşitli kemik hastalıklarına ve mineral metabolizma bozukluklarına yol açar. Bu hastalıkların tamamı renal osteodistrofi (ROD), sekonder hiperparatiroidizm, renal kemik hastalığı veya renal osteopati olarak adlandırılmaktaydı. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) çalışma grubu 2006'da, ROD yerine kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozuklukları (KBH-MKB) teriminin kullanılmasını tavsiye etti. Çünkü bu durum, artık hasta morbidite ve mortalitesi üzerinde önemli bir etkisi olan birçok organı etkileyen sistemik bir metabolik bozukluk olarak kabul görmektedir. Bu anormallikler ele alınmadığı ve tedavi edilmediği sürece ciddi komplikasyonlara yol açar¹. Üremik hastalarda görülen kemik bozuklukları ve KBH-MKB'nin komponentleri Tablo 34.1'de gösterilmiştir^{1,2}.

Tablo 34.1. Üremik hastalarda kronik böbrek hastalığı – mineral ve kemik bozuklukları (KBH-MKB) tanımı ve kemik hastalıklarının tipleri

- KBH-MKB
 - Ca, P, PTH veya vitamin D metabolizması anormallikleri
 - Kemik döngüsü, mineralizasyon, volüm, lineer büyüme veya anormallikleri
 - Vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonu
- Renal osteodistrofi
 - Osteitis Fibrosa
 - Osteomalazi
 - Adinamik kemik hastalığı
 - Mikst (karışık) lezyon
- Diyaliz ilişkili amiloidoz
- Osteoporoz

ROD terimi KBH olan hastalardaki kemik biyopsisine dayalı kemik patolojisini tanımlamaktadır ve KBH-MKB'nin bir komponentidir². KBH-MKB sınıflandırması, tanımındaki aşağıdaki üç temel komponentten biri veya daha fazlasında anormallik olup olmamasına göre yapılır: kemik metabolizması belirteçlerindeki (Ca, P, PTH veya vitamin D) laboratuvar anormallikleri (L), kemik



Şekil 34.1. Değişik evrelerdeki kronik böbrek hastalarında kemik hastalığının farklı tiplerinin prevalansı.

yapısındaki (kemik döngüsü, mineralizasyon, doğrusal hacim büyümesi veya mukavemette anormallikler) değişiklikler (B) ve vasküler veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonları (C). Bu durumda hastalar 4 grup içinde yer alır (L, LB, LC, LBC)².

KBH-MKB'de görülen farklı tipteki kemik döngüsü hızı prevalansları son yıllarda değişim göstermiştir. Önceden hiperparatiroidik kemik hastalığı ön planda iken, günümüzde hasta popülasyonundaki değişiklik, tedavi ve diyaliz tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle adinamik kemik hastalığı (AKH) daha fazla görülmektedir^{3,4}. KBH'de kemik hastalığının farklı tiplerinin prevalansı, 1983 ve 2006 yılları arasında yapılan çalışmaların analizi sonrası ortaya konulmuştur (Şekil 34.1)³. Farklı tiplerdeki kemik döngüsü hızına bağlı patolojilerin prevalansı sadece diyaliz hastalarında değil KBH'nin tüm seyriinde bile tam olarak bilinmemektedir. KBH evrelemesi Tablo 34.2'de verilmiştir. Merkezler ve coğrafik bölgeler arasında farklılıklar söz konusudur⁴. AKH prevalansı; KBH Evre 3 ve 4'te %5–40, Evre 5 diyaliz hastalarında %10–50 arasında bildirilmektedir. Oran periton diyalizi (PD) hastalarında (%40–70), hemodiyaliz (HD) hastalarına göre (%20–50) daha yüksektir⁵.

34.2. PATOGENEZ

KBH-MKB böbrek, kemik, barsak ve damar yapıları arasındaki birkaç geri bildirim döngüsünü içeren karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Genellikle sistemin diğer bileşenlerinde anormallikler pahasına, Ca ve P dengesinin korunması amaçlanır. Kemik hastalığı, KBH Evre 2'de erkenden gelişebilir. Düşük ve yüksek döngülü kemik hızına bağlı kemikte oluşan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 34.2. Revize KBH Evrelemesi: National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) 2002 ve Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2013

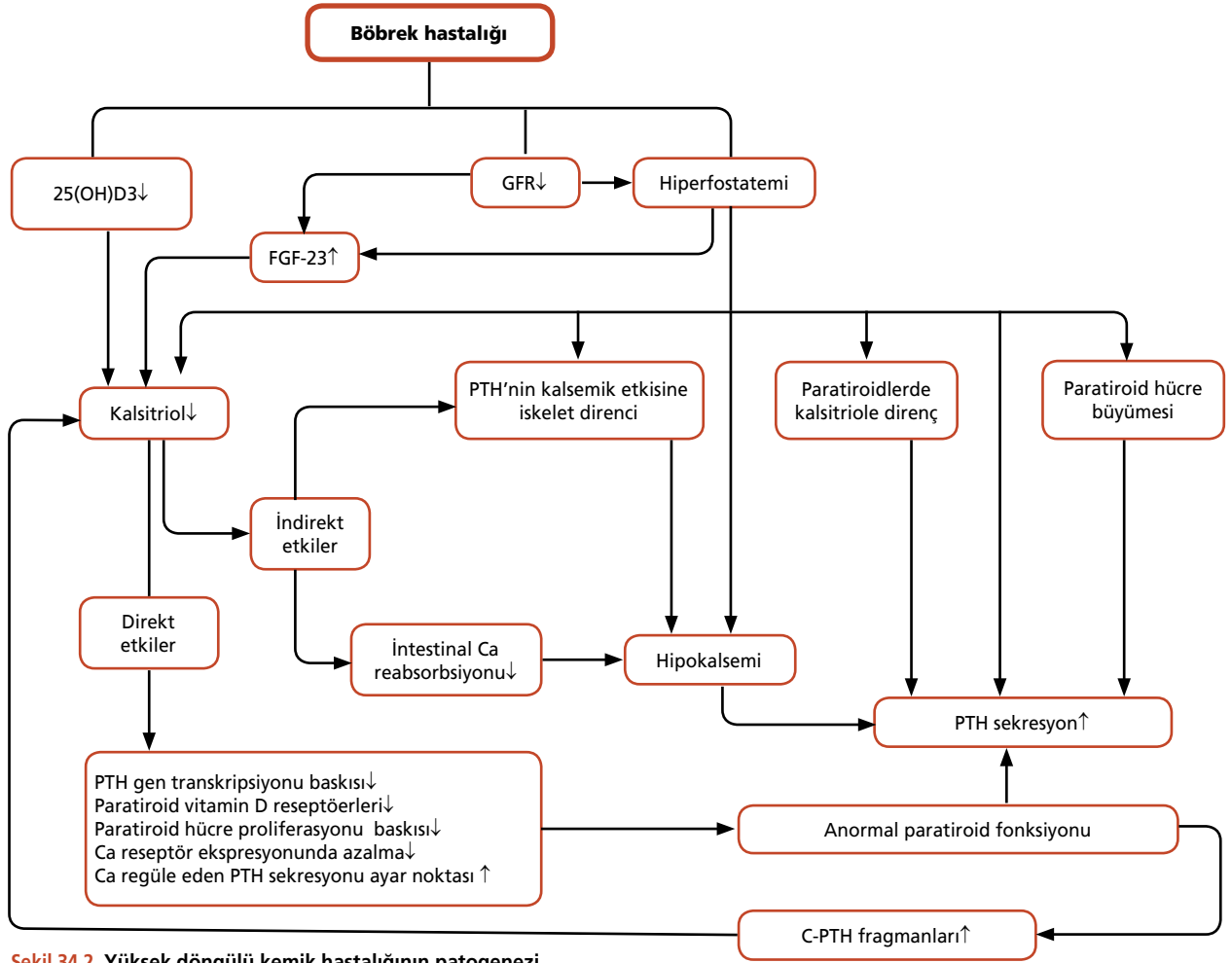
Evre	GFR (mL/dk/1.73 m ²)	Terim
1	≥90	Normal veya yüksek
2	60-89	Hafif GFR azalması
3a	45-59	Hafif - orta düzeyde GFR azalması
3b	30-44	Orta - ciddi düzeyde GFR azalması
4	15-29	Ağır GFR azalması
5	<15	Böbrek yetmezliği (D: diyaliz)

34.2.1. Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı (YDKH)

Ca, fosfat, vitamin D, PTH ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) birbirine bağımlıdır. Bu nedenle, KBH'li hastalarda paratiroid bezi fonksiyon bozukluğunun nedenlerini aydınlatmak zordur. Moleküler olarak, paratiroid bezi işlevini düzenleyen olası dört büyük hedef vardır: G proteine bağlı Ca duyarlı reseptör (*G-protein-coupled calcium-sensing receptor*: CaSR), vitamin D reseptörü (VDR), kabul edilen (*putative*) hücre dışı fosfat sensörü ve FGF reseptörü (FGFR)/klotho kompleksleri⁶.

Kemik dokuda, osteoklast-osteoblast sayı ve aktivitesi, yeni osteoid madde artışı ile rezorptif bölgelerin çoğalması yüksek döngüye yol açarak osteoitis fibroza gelişimini sağlar. Bu durumun nedeni esas olarak fosfat retansiyonu ve hiperfosfateminin tetiklediği sekonder hiperparatiroidizmdir. Fosfat retansiyonu ve serum P düzeylerinde artış hipokalsemiye neden olur ve PTH sekresyonu artar. Bu hormonun fosfatürik etkisi, P düzeylerini normale döndürür, normokalsemi sağlar^{1,7,8}. Tahmini GFR 60 mL/dk'nın altına düştüğünde, PTH düzeylerinde artış ilk kez aşikar olur. Bu aşamada serum Ca ve P düzeyleri normal aralıktadır. Fonksiyonel nefronların aşamalı olarak kaybedilmesiyle fosfat atılımı, PTH ve FGF23 aracılığıyla geri kalan nefronlardan filtre olan fosfatın tübüler yeniden emiliminin azaltılması ile sürdürülür. İleri derecede düşük GFR'li hastalarda PTH, filtre olan fosfatın proksimal tübülde yeniden emilimini normalde %80–95'ten %15 kadar düşük düzeye baskılar. KBH'nin erken döneminde FGF23'ün fosfat atılımı üzerindeki etkileri, klotho eksikliğinden dolayı körleşebilir. Bu noktada PTH, serum P düzeyinin korunmasında birincil faktör olabilir. Tahmini GFR 20–30 mL/dk'nın altına düşene kadar serum Ca ve P düzeyleri normal kalır⁷⁻¹⁰. Daha sonra PTH ve FGF23 düzeylerinde kompensatuvar artış yetersiz kalır ve hiperfosfatemi gelişir. Böbrek tübülleri tarafından fosfat reabsorpsiyonu minimum eşiğin altına düşürülemediği için, PTH ile kemikten fosfat salınımının sürmesi hiperfosfatemiye daha da kötüleştirilebilir¹¹.

GFR 70 mL/dk'nın altına düşünce kalsitriol aktivitesi azalır. Sağlam böbrek dokusunun azalması ve fosfat retansiyonu

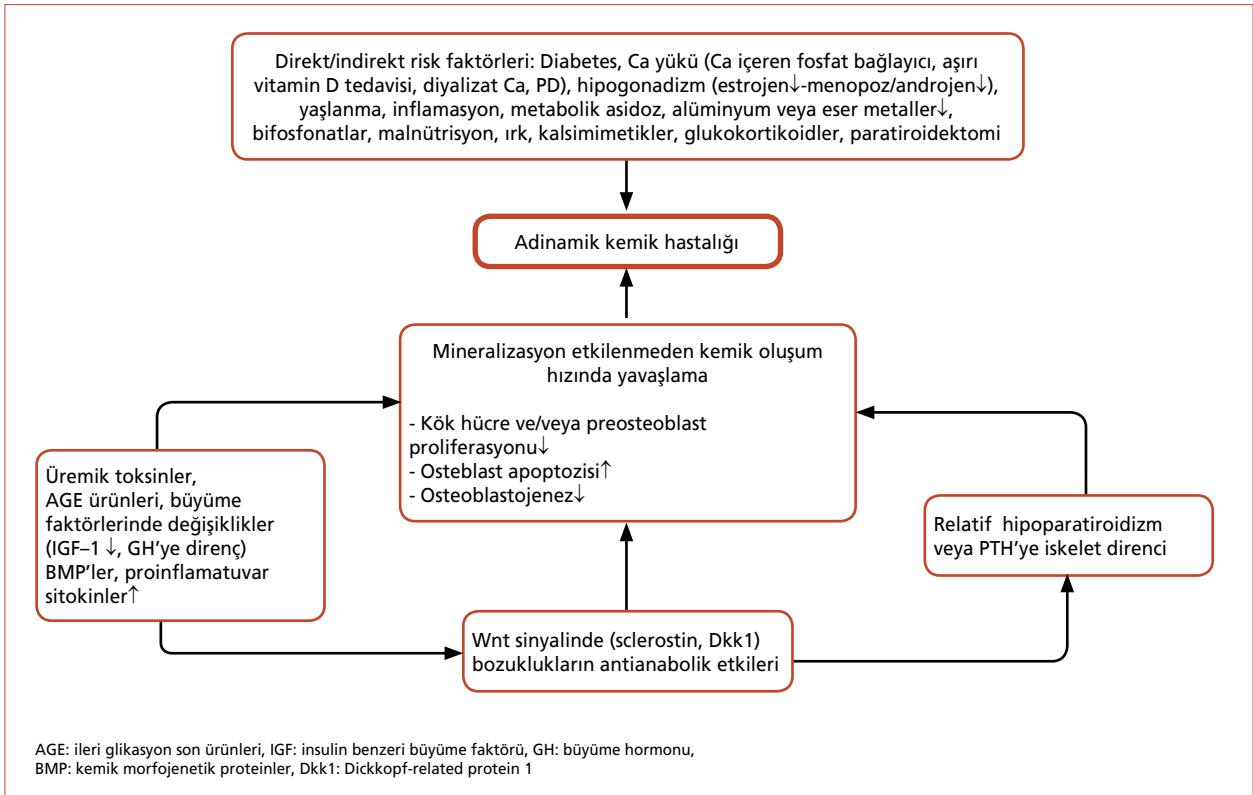


Şekil 34.2. Yüksek döngülü kemik hastalığının patogenezi.

direkt olarak kalsitriol yapımını azaltır. Ancak, KBH'de kalsitriol düzeyinin düşmesinin başlıca nedeni FGF23 artışı olabilir. Kalsitriol normalde PTH sekresyonunu değil paratiroid bezindeki VDR üzerinde PTH transkripsiyonunu baskılar. Direkt etki ile PTH gen ekspresyonu artışı hiperparatiroidizme katkıda bulunur¹². Devam eden sekonder hiperparatiroidizm kalsitriol sentezini artırır. Ancak, tüm PTH fragmanları 1-alfa-hidroksilaz'ı uyarmaz ve kalsitriol sentezini arttırmaz. Bir hayvan modelinde, PTH fragmanı (1-34) kalsitriol düzeylerini arttırırken, PTH (1-84) kalsitriol düzeylerini arttırmamıştır¹³. Paratiroid bezde VDR ve CaSR sayısı azalır, hiperparatiroidizm indirekt olarak hipokalsemiye katkıda bulunur. Kalsitriol eksikliği ve reseptör sayısında azalma potansiyel nongenomik etkilerle paratiroid esas hücre hiperplazisini ve nodül oluşumunu başlatabilir (Şekil 34.2). Diğer faktörler; yüksek PTH düzeylerine karşı gelişen reseptör sayısının azaltılarak düzeltilmesi, kalsitriol eksikliği ve hiperfosfatemi ile gelişen PTH etkisine olan direnç ve yüksek düzeydeki PTH fragmanlarının [PTH-(7-84)] antagonistik etkisidir^{1,12,14}. Mikst üremik osteodistrofi, yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyon ile karakterizedir.

34.2.2. Fibroblast Growth Faktör 23

FGF23 yakın zamanda tanımlanmış FGF ailesinden bir peptittir ve fosfat metabolizmasında anahtar rol oynar. Kalsitriol, diyet fosfat yükü artışı, Ca ve PTH'ye yanıt olarak osteositler ve osteoblastlar tarafından yüksek serum P düzeylerinde salgılanır. FGF reseptörüne (FGFR) ve onun ko-reseptörü klotho'ya bağlanarak, proksimal tübülde lümen membran sodyum inorganik fosfat (Na/Pi IIa ve muhtemelen Na/Pi IIc) taşıyıcısının aktivasyonunu baskılar. Böylece idrardan fosfat geri Emilimi azalır ve atılımı artar. Aynı zamanda 1-alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tübül ekspresyonunu inhibisyonu ile kalsitriol düzeyini düşürerek dolaylı olarak intestinal fosfat Emilimini azaltır. Normal serum P düzeylerini korur. Katabolik 24-hidroksilaz'ı uyarır. KBH'li hastalarda, serum Ca, P veya PTH düzeylerindeki değişikliklerden önce FGF23 düzeyleri yükselir. Paratiroid bezinden PTH sentezini ve salınımını baskılar. Buna rağmen yüksek PTH düzeylerine sahip olan son dönem hastalarda FGF23 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Pi retansiyonu ve sekonder hiperparatiroidizm gelişimine



Şekil 34.3. Adinamik kemik hastalığının nedenleri ve olası mekanizmalar.

karşı kompanse edilebilir bir mekanizma olabilir. Üremideki FGF23 direnci de etkili olabilir^{12,14,15}.

FGF23 reseptör aktivasyonu için osteositler tarafından üretilen transmembran proteini olan klotho'ya ihtiyaç vardır. FGF23'ün reseptör kompleksine bağlanmasını tek başına FGFR'den daha yüksek bir afinite ile artırır. Klotho ekspresyonu KBH'de erkenden ve daha sonra GFR düştükçe azalmaktadır¹⁶. KBH'li hastalarda FGF23 düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkilidir¹⁷.

34.2.3. Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (DDKH)

Diyabetiklerde ve PD hastalarında daha sık görülmektedir⁴. Osteoklast-osteoblast sayısı ve aktivitesi azalmıştır. Hem osteoblastlar tarafından kollajen sentezi oranı hem de mineralizasyon normal değildir. Osteomalazide görüldüğü gibi, osteoid oluşumunda herhangi bir artış yoktur. Osteomalazide, AKH'den farklı olarak artmış osteoid maddenin mineralizasyonunda gecikme bulunur¹². AKH'nin altında yatan temel faktör; ya yüksek dozlarda vitamin D analogları ve Ca içeren fosfat bağlayıcılar ile uyarılan PTH salınımının aşırı baskılanması ya da PTH'nin kemik üzerindeki etkilerine dirençtir. Baskılanmış PTH düzeyleri nedeniyle, kemik döngüsüne katılmayan Ca ve P kemik dışı dokularda birikmeye eğilimlidir. KBH'de meydana gelen

direnç, PTH'nin etkilerini normal düzeyinden daha yukarı düzeylerde göstermesine yol açar. Bu nedenle 2003 Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi (KDOQI) ve 2009 KDIGO kılavuzları, KBH Evre 5'te hedef intakt PTH (iPTH) düzeylerinin 150–300 pg/mL olmasını önermektedir^{3,18}. PTH'nin 100 pg/mL'nin altında olduğu durumlarda DDKH'den bahsedilebilir. PTH'yi düşürmeye yönelik tedavilerin kullanımları sırasında (aktif vitamin D preparatları ve fosfat bağlayıcılar) DDKH meydana gelebilir^{3,19}. 2017 yılında güncellenen KDIGO kılavuzunda, diyalize girmeyen KBH Evre 3a-5'te rutin olarak kalsitrol ve vitamin D kullanımından kaçınılması önerilmiştir. Buna gerekçe olarak; bu dönemde kullanılan bu ajanların klinik iyileşmeye katkıda bulunduğunun gösterilememesi ancak hiperkalsemiye neden olmaları gösterilmiştir¹⁸. Klinik ve deneysel çalışmalar, KBH-MKB'nin ilk aşamasında üremik toksinlerin osteosit Wnt [*wingless type MMTV (mouse mammary tumor virus) integration site family member*]/beta-katenin sinyalini bastırılmasına yol açtığını ve sklerostin, Dkk1 (Dickkopf-related protein-1) ve SFRP4 gibi Wnt antagonistlerinin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu bulgular, PTH etkisine direnç, kalsitriol düzeylerinin azalması, seks hormonlarının eksikliği, diyabet ve osteosit Wnt/beta-katenin sinyal yolağının baskılanmasını içeren kemik döngüsünü baskılayıcı faktörlerin sonucu olarak AKH'nin KBH Evre 2'nin erken döneminde başladığını düşündürmektedir²⁰⁻²².

Tablo 34.3. Yüksek (YDKH) ve düşük (DDKH) döngülü kemik hastalıklarının karakteristikleri

	YDKH	DDKH
Klinik	kemik hassasiyeti, kaşıntı, akut periartirit, myopati, spontan tendon rüptürü, yumuşak doku kalsifikasyonları, kalsifikaksi, kornea ve konjunktivada kalsifikasyon, band keratopatisi	asemptomatik, spontan kırık, ciddi kemik ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü, anemi, ensefalopati, eritropoietin direnci
PTH	↑	↓, N, hafif ↑
ALP	↑	↓, N, ↑
Ca	N, ↓, ↑	N, ↑, ↓
P	↑	N, ↓, ↑
Osteokalsin	↑	N
Radyoloji	subperiostal kemik rezorpsiyonu, osteoskleroz, brown tümörleri, yumuşak doku opasitesi, damarlarda metastatik kalsifikasyon	kırık, kemik dansitesinde azalma, raşitizm bulguları, psödofraktür

Alüminyum birikimi, osteoblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini azaltarak etki gösterir. Her iki tip DDKH'ye neden olabilir, ama osteomalazi daha sık görülür. HD'de kullanılan su sistemlerinin geliştirilmesi ve alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımlarının azalması ile hastalarda alüminyum birikimi sıklığı belirgin azalmıştır. Alüminyum birikimi serum alüminyum düzeyi ölçülerek ya da desferoksamin testi ile tanınır. Serum alüminyum düzeyi <20 µg/L, desferoksamin testinde alüminyum artışı <50 µg/L altında olmalıdır²³. Diğer nedenler; diyabet, ileri yaş, üremik toksinler, büyüme hormonu ve sitokin düzeylerinin değişmesi, yüksek Ca içeren PD solüsyonları ve PTH direncidir (Şekil 34.3)^{1,24}. Diyabetli KBH hastalarında relatif hipoparatiroidizm ve AKH daha sık görülmektedir. Bu hastalarda tüm KBH evrelerinde daha yüksek bir CaxP ürünü, erken ve ileri evrelerinde ise daha düşük serum FGF23 ve kalsitriol düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca P yükü sonrası FGF23 salgılanması da bozulmuştur. İleri glikasyon son ürünleri bu hastalarda, osteoblastik aktiviteyi ve hipokalsemiye yanıt olarak PTH sekresyonunu inhibe ederek DDKH'ye yol açabilir. Diyabetli hastalarda dolaşımdaki sklerostin düzeyleri artmıştır²⁴.

34.2.4. Osteoporoz

AKH olan hastalarda osteoporoz (OP) daha sıktır. DDKH, hafif osteoklast artışı ve mikroyapıda değişiklikler ile karakterizedir. Bu hastalarda kırık riski artışı ile kemik bulguları uyumludur²⁵. Hiperparatiroidik kemik hastalığı ön planda olanlarda OP sıklığı daha düşüktür. PTH'nin kemik üzerine koruyucu etkisi ile ilişkili olabilir. Diyaliz hastalarında kalça ve vertebra kırığı sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir ve düşük PTH düzeyleri ile ilişkili görünmektedir. Gonadal eksiklik, malnütrisyon, diabetes mellitus ve vitamin D eksikliği de OP ile birlikte bu yüksek insidense katkıda bulunabilir. Değişken osteoskleroz, yumuşak doku kalsifikasyonu ve osteomalazi bulguları nedeniyle yanlış sonuç verebileceği için KBH Evre 3 ve üzerindeki hastalarda, kemik mineral dansitesi (KMD,

dual-energy X-ray absorptiometry: DEXA) ölçümünün rutin olarak yapılması önerilmemektedir³. Ancak KDIGO 2017 kılavuz güncellemesiyle bu öneri değiştirilmiş ve OP risk faktörü olan hastalarda tedavi kararını etkileyecek ise KMD ölçümlerinin yapılması önerilmiştir¹⁸.

34.2.5. Metabolik Asidoz

KBH'de metabolik asidoza bağlı hidrojen iyon yükü artışı tamponlamak için meydana gelen fizyokimyasal süreçte kemiklerdeki karbonat kullanılmaktadır. Bu durumda Ca salınımı olmakta ve tedricen total kemik Ca miktarı azalmaktadır. Ayrıca metabolik asidoz osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik yıkımını hızlandırmaktadır^{7,12}.

34.2.6. Amiloidoz

Diyaliz ilişkili β_2 mikroglobulin (β_2M) amiloidozu diyaliz yaşı 5–7 yılı aşan hastalarda ortaya çıkar. PD alan ve diyalize girmeyen ileri evre hastalarda da bildirilmiştir. β_2M sıklıkla osteoartiküler dokularda birikir. Osteoartiküler dokunun zedelenmesine bağlı olarak karpal tünel sendromu, kistik ve litik kemik lezyonları ile seyreden destrüktif artropatiye neden olabilir^{7,14}.

34.3. KLİNİK

Semptomlar spesifik değildir. Genellikle hastalığın geç döneminde ve ağır olgularda ortaya çıkar. Semptomlara bakarak ayırım yapmak genellikle mümkün olmamakla birlikte bazı tiplerinde bazı bulgular daha sık olabilir (Tablo 34.3). Kemik ağrısı en sık rastlanan semptomdur ve genellikle bel, sırt ve kalçada daha sık olur. Kilo alımı ile şiddeti artabilir. Belirgin hiperfosfatemili hastalarda Ca-P birikimi sonucu akut periartirit ve spontan tendon yırtıkları

Tablo 34.4. KBH evrelerine göre Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) ve iPTH hedef değerleri ve ölçüm aralıkları

		Evre 3a ve 3b	Evre 4	Evre 5 (+5D)
Ca	Ölçüm sıklığı	6–12 ayda bir	3–6 ayda bir	1–3 ayda bir
	Hedef (mg/dL)	8.4–10.2	8.4–10.2	8.4–9.5
P	Ölçüm sıklığı	6–12 ayda bir	3–6 ayda bir	1–3 ayda bir
	Hedef (mg/dL)	2.7–4.6	2.7–4.6	3.5–5.5
CaxP	Hedef (mg ² /dL ²)	<55	<55	<55
ALP	Ölçüm sıklığı	geremez	12 ayda bir veya yükselmiş PTH varlığında daha sık	
iPTH	Ölçüm sıklığı	başlangıç seviyesine ve KBH ilerlemesine göre	6–12 ayda bir	3 ayda bir
	Hedef (pg/mL)	35–70	70–110	150–300

görülebilmektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü tüm tiplerde olur. Alüminyum ilişkili kemik hastalığında daha sık olmakla beraber kemik kırıkları nadir değildir. Özellikle çocukluk yaş grubunda büyüme-gelişme geriliği ve kemik deformiteleri görülür. İskelet sistemi dışında da bulgulara rastlanabilir. Sekonder hiperparatiroidizm olan hastalarda inatçı kaşıntılar olabilir. CaxP ürünü >55 mg²/dL² olan hastalarda metastatik kalsifikasyonlar olabilir. Kalsifikasyon, aktif olarak düzenlenen ve vasküler hücrelerin osteoblast benzeri rol oynadığı bir süreçtir. Üremik hastalarda Ca ve P metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak damarlarda, yumuşak dokularda, periartiküler alanlarda, kalp, akciğer, böbrek, kas, mide, göz gibi viseral organlarda metastatik kalsifikasyon gelişebilir^{1,3,4,7,14}. Distrofik kalsifikasyon, Ca ve P bozukluğu olmadan hasarlı ya da nekrotik dokularda ve aterosklerotik plaklarda oluşan birikimlerdir. Üremik hastalarda kalsifikasyon süreci muhtemelen iki tipi de kapsamaktadır. Myokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm riski ve periferik arter hastalığı gibi komplikasyonlarla ilişkilidir³.

34.3.1. Kalsiflaksi

Kalsifik üremik arteriopatide, cilt altı doku ve küçük damarların metastatik kalsifikasyonuna bağlı oluşan ve cilt ülserasyonları ile karakterize ilerleyici nadir bir komplikasyondur¹⁴. İskemik nekroz bacakları ve karını etkiler. Ülserasyondan önce hassasiyet, ağrı, cilt altı nodül ve eritematöz renk değişikliği görülür. Enfekte ülserler, sepsise bağlı mortaliteye neden olabilir. Vaskülit, kriyoglobulinemi ve antikoagülanlara (varfarin) bağlı cilt nekrozu ayırıcı tanıda yer alır. Özellikle diyabetiklerde parmak uçları tutulabilir⁷.

34.4. TANI YÖNTEMLERİ

Tanı amacıyla serum Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), PTH ve alüminyum düzeyleri ölçülebilir. Alüminyum

dışındakiler, KBH Evre 3'ten itibaren izlenebilir. İzlem sıklığı bozukluğun varlığına ve derecesine, KBH'nin ilerleme hızına göre ayarlanmalıdır (Tablo 34.4)^{18,19}. Bu biyokimyasal parametrelerin ayırıcı tanıda kullanımı sınırlı olmakla birlikte farklı tiplerde görülen değişiklikler Tablo 34.3'te özetlenmiştir. Ca ve P düzeyleri diyetten ve hastaların kullandıkları vitamin D ve fosfat bağlayıcılardan çok fazla etkilenirler. Ca, P ve PTH düzeyleri tüm tiplerde yüksek, düşük ya da normal olabilir.

PTH'nin ALP ile birlikte değerlendirilmesi doğruluk payını artırır; 350 pg/mL üzerindeki değerler, yüksek ALP değerleri ile birlikte YDKH'yi düşündürür. Osteoblastik aktiviteyi göstermesi nedeniyle kemik yapım hızının arttığı YDKH'de kemiğe özgü ALP düzeyinde artış beklenir. DDKH'de ise normal ya da düşük düzeydedir. Kırığı olan hastalarda YDKH olmasa bile düzeyi yüksek olabilir. PTH ile birlikte değerlendirilmesi daha uygundur^{1,4,7,26}.

100 pg/mL altındaki PTH değerleri normal veya düşük ALP ile birlikte DDKH lehinedir. Diyaliz hastalarında özellikle hiperkalsemi de varsa, sürekli düşük serum PTH (<100 pg/mL) düzeyleri AKH'yi düşündürür. Ancak, diyalize girmeyen hastalarda, özellikle serum Ca ve P düzeyleri normal ise sürekli <100 pg/mL bir PTH düzeyi AKH'yi göstermez. Böyle hastalarda, başlangıçta yüksek olan ve aktif vitamin D analogları tedavisiyle normalin üst sınırına düşen bir PTH düzeyi (genellikle 65 pg/mL) AKH'yi düşündürür. PTH düzeyleri 100–450 pg/mL arasında olduğunda, diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında AKH'yi dışlamak daha zordur. Bu hastalarda kemik ağrısı belirtileri veya açıklanamayan hiperkalsemi veya hipofosfatemide varsa, kemiğe özgü ALP düzeyi ölçümü yapılabilir. Düşük serum PTH ile düşük düzeyi (<7 ng/mL) AKH'yi desteklerken, yüksek düzeyi dışlatır²⁷.

KBH Evre 3 ve üzerindeki hastalarda, 25 (OH) vitamin D (kalsidiol) düzeyleri ölçülebilir. Bazal değer ile tedavi yaklaşımlarına göre ölçümler tekrarlanabilir. Vitamin D eksikliği veya yetersizliğinde tedavi yaklaşımları genel

popülasyonla benzerdir. Kollajen sentezi (prokollajen Tip I C-terminal propeptid gibi) ve yıkımının (Tip I kollajen çapraz bağlı telopeptid, piridinolin veya deoksipiridinolin gibi) kemik kökenli döngü belirteçlerinin günlük uygulamada bakılması önerilmemektedir^{3,18}.

Görüntüleme yöntemlerinden direkt grafi, pek çok radyolojik değişiklik gösterebileceği için tanıda tercih edilmez. Düz grafilerde Looser-Milkman zonları osteomalaziye düşündürür. YDKH'de el grafilerinde ve akromiyoklaviküler bölgede subperiostal kemik rezorpsiyonu ve kafa grafilerinde tuz-biber manzarası tipiktir^{1,4,7,26}. Kemik kırıklarını ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını göstermede yararlı olabilir. KBH Evre 3 ve üzerindeki hastalarda, vasküler kalsifikasyon varlığını saptamak için yan abdominal grafi ve valvüler kalsifikasyon varlığını saptamak için ekokardiyografi kullanımı, bilgisayarlı tomografik görüntüleme yöntemlerine göre daha makul alternatifler olarak önerilmektedir^{3,18}.

34.4.1. Kemik Biyopsisi

Tanıda altın standart tetrasiklin ile işaretlenmiş kemik biyopsisidir. Kemik biyopsisi yapılmadan yaklaşık 3 hafta önce hastaya tetrasiklin başlanır. Böylece yeni kemik yapım hızı hakkında bilgi sahibi olunur^{4,26}. Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından 2006 yılında yayımlanan durum değerlendirme bildirisinde kemik biyopsilerinde karmaşayı önlemek için; döngü (turnover; düşük, normal veya yüksek), mineralizasyon (düşük, normal veya anormal) ve volüm (düşük, normal veya yüksek) değerlendirilmesinden oluşan TMV sistemi önerilmiştir²⁸. Ancak bu sınıflama şu an için tüm dünyada kabul görmüş değildir.

KBH evre 3 ve üzerindeki hastalarda açıklanamayan kırıklar, sürekli kemik ağrısı, hiperkalsemi ve/veya hipofosfatemi, şiddetli-ilerleyici vasküler kalsifikasyon, serum PTH düzeyi <100 pg/mL olan semptomatik hastalarda AKH'nin tanısında, desferoksamin şelasyon tedavisinden önce kemik alüminyum birikiminin derecesinin tayininde, paratiroidektomi öncesi alüminyum toksisitesi şüphesi varlığında ve bifosfonat tedavisine başlanmadan önce kemik biyopsisi düşünülebilir^{3,24,28}. Ancak, son kılavuzda KBH evre 3a-5D'li hastalarda ROD'nin tipi tedavi kararlarını etkileyecekse, kemik biyopsisi yapılmasının mantıklı olacağı vurgulanmaktadır¹⁸.

34.5. TEDAVİ

Tedavide temel amaç; hastalarda kemik ağrıları, kırıklar ve yumuşak doku kalsifikasyonları gibi olumsuz bulguların gelişmesini engellemektir. Bu noktada serum Ca, P ve PTH düzeylerinin seri ölçümle birlikte değerlendirilmesi ve hedef değerler arasında tutulması oldukça önemlidir (Tablo 34.4)¹⁸. KBH Evre 3a-5D erişkin hastalarda yüksek P

düeyleri normal aralığa düşürülmeli ve hiperkalsemiden kaçınılmalıdır. Öncelikle diyaliz etkinliği artırılarak, diyetle fosfat kısıtlaması yapılarak ve uygun fosfat bağlayıcılar kullanılarak GFR'deki düşüşün başlattığı hiperfosfateminin önlenmesine çalışılır.

Hiperfosfatemi tedavisi, sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinin önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. KDOQI kılavuzu, PTH düzeyi hedefin üzerinde olan KBH Evre 3-5 hastalarda diyetdeki fosfat içeriğinin 800-1000 mg olmasını önermektedir. Süt-süt ürünleri, et, balık, baklagiller tahıllar fosfattan zengindir. Kısıtlama yapılan hastaların serum P düzeyleri aylık olarak izlenmelidir¹⁹. Diyetdeki fosfat kısıtlaması tek başına yeterli olmaz. Fosfat içeren gıdaların hemen tamamının protein içeriğinin yüksek olması nedeniyle diyet kısıtlaması yapılırken negatif nitrojen balansına yol açılmamalıdır. Kısıtlama, öncelikle et ve yumurta gibi yüksek biyolojik değere sahip olmayan gıdaları değil, fosfat içeren gıda katkı maddelerini, süt ürünlerini, bazı sebzeleri, işlenmiş yiyecekleri ve kolaları içermelidir. Gıda katkı maddeleri (işlenmiş gıdalardaki gibi) diyetle fosfat için önemli bir kaynaktır. Yüksek oranda fosfat içeriğine sahip olmanın yanı sıra, işlenmiş gıdalar, taze işlenmemiş gıdalarla karşılaştırıldığında daha kolay emilen fosfat formunu sağlar. Çünkü, işlenmemiş gıdalardaki bitki kökenli fosfat, fitat P (phytate phosphorus) formundadır ve insan bağırsağı emilim için gerekli olan fitaz (*phytase*) enzimini salgılamaz²⁹. Fitaz enzimi fitatı hidrolize etme yeteneği ile karmaşık yapıları parçalar, Ca ve P kullanımını artırır. Fitat sindirilemeyen protein-fitat kompleksleri oluşturarak proteinlerin de sindirilebilirliğini düşürebilir. Hastalar gıda etiketlerini okumalı ve fosfat içeren katkı maddelerini tanımalıdır³⁰. Diyetle protein alımının 0,8 g/kg/gün'e sınırlanması malnütrisyon riski olmaksızın fosfat kısıtlamasını sağlamak için yeterli olacaktır. Biyolojik değeri yüksek proteinler tercih edilmelidir. Ortalama standart diyaliz seansı yaklaşık 900 mg fosfat uzaklaştırır. Standart diyaliz (haftada üç kez dört saat) yeterli olmayabilir. Sürekli hiperfosfatemi olan diyaliz hastalarında P diyaliz yolu ile daha fazla uzaklaştırılmalıdır³. Aynı zamanda metabolik asidoz ile mücadele edilmeli ve biyo-uyumluluğu yüksek diyaliz membranları kullanılarak daha az immün sistem yanıtı sağlanmalıdır.

34.5.1. Fosfat Bağlayıcı Ajanlar

KBH Evre 3a-5D erişkin hastalarda fosfat düşürücü tedavi kararı, ilerleyici veya kalıcı olarak yükselmiş serum P düzeylerine göre verilmelidir. Ca içeren fosfat düşürücü tedavi gören erişkin hastalarda doz sınırlaması önerilmektedir¹⁸. Metal bazlı olanlar ve olmayanlar olarak iki ana gruba ayrılabilirler (Tablo 34.5)³¹.

Diğerleri ile karşılaştırıldığında, Ca karbonatın gastrointestinal yan etkileri daha az, hiperkalsemi yapma sıklığı daha fazladır. Ca tuzları aynı zamanda vitamin D

Tablo 34.5. Oral kullanılan fosfat bağlayıcıları

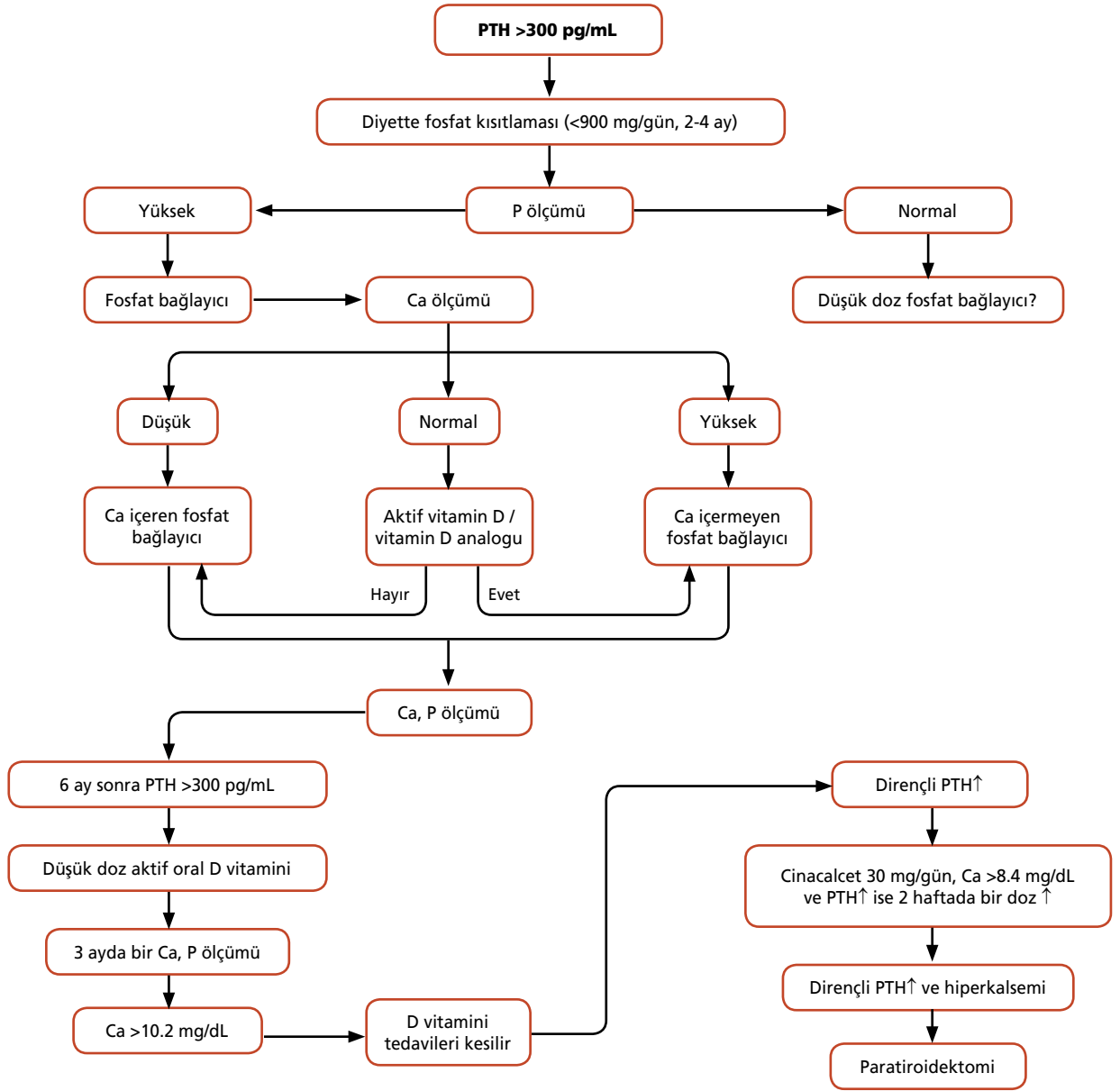
	Günlük dozlar	Avantajlar	Yan etkiler ve dezavantajlar
Ca içerenler			
Ca karbonat	500–1250 mg (3–6 tb)	ucuz ve etkili	Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, epigastrik ağrı, kaşıntı, ciltte kuruma, peritonit, kramp, hiperkalsemi, vasküler kalsifikasyon
Ca asetat	667 mg (6–12 tb)	ucuz ve etkili	
Ca içermeyenler			
Mg hidroksit	311 mg (1–6tb)	ucuz ve etkili	Diyare, konstipasyon, hipermagnezemi, demir emiliminde bozulma
Mg karbonat	63 mg (2–6 tb)	ucuz ve etkili	
Sevalemer hidroklorit	800 mg (6–12 tb)	etkili, LDL kolesterolü ↓	Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, şişkinlik, peritonit, metabolik asidoz, hiperkalsemi, vasküler kalsifikasyon, yüksek maliyet
Sevalemer karbonat		etkili, LDL kolesterolü ↓, metabolik asidoza eğilim yaratmaz	
Lantanyum	250–1000 mg (3–6 tb)	etkili	Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi, hiperkalsemi, kramp, ödem, miyalji, peritonit, kemik ve diğer dokularda birikim?, yüksek maliyet
Demir sitrat	1200–2400 mg (6–12 tb)	etkili	Demir birikimi, ishal, bulantı, kabızlık, koyu renkli dışkı, yüksek maliyet
Sükroferrik oksihidroksid	1500–3000 mg (3–6 tb)		

tedavisi alan hastalarda Ca yükünü artırarak özellikle vasküler kalsifikasyon riskini artırır. Bu nedenle K/DOQI, Ca tuzları ile alınan elementer Ca düzeyinin günlük 1500 mg (diyetle birlikte 2000 mg) ile sınırlandırılmasını önermiştir¹⁹. Diyaliz hastalarında, diyalizat Ca konsantrasyonu 1,25 ve 1,50 mmol/L (2,5 ve 3,0 mEq/L) arasında olmalıdır^{3,18}.

Alüminyum hidroksit, Ca asetat ve karbonata göre daha iyi fosfat kontrolü sağlar ve daha az hiperkalsemi yapar. Alüminyum tuzları yan etkileri nedeniyle (mikrositer anemi, myopati, osteomalazi, demans vb.) özellikle de PTH düzeyi hedefin altında (normalin üst limitinin üç katından az) ve/veya DDKH (çocuklar gibi) olan hastalarda önerilmemektedir. P düzeyi >7 mg/dL olan hastalarda hiperkalsemi, yaygın vasküler kalsifikasyon ve kalsifilaksi gibi Ca içeren fosfat bağlayıcılarının kullanımını sınırlayan durumlarda sadece kısa süreli (tek bir kez ≤4 hafta) kullanılabilir^{1,19}. Doz, 40–45 mg/kg/gün'den fazla olmamalıdır. Magnezyum tuzları Ca içeren fosfat bağlayıcılarla hiperkalsemik hale gelen hastalarda etkili olabilir. Ancak hipermagnezemi riski ve diyare yan etkisi nedeniyle tercih edilmemektedir^{1,7}. Etkinlikleri kısa süreli (altı aya kadar) çalışmalarda Ca karbonat ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Diyaliz hastalarında, diyalizat magnezyum konsantrasyonunu azaltarak hipermagnezemi önlenabilir ve magnezyum karbonat (200–500 mg/gün elemental magnezyum) verilebilir. Ca karbonat dozunun yarıya kadar azaltılmasına da izin verir¹. Son zamanlarda kullanıma sunulan Ca asetat ve magnezyum karbonat kombinasyonu ile yüksek serum P ve CaxP ürünü etkili bir şekilde düşürülmüştür. Aynı zamanda günlük Ca alımı azaltılmıştır.

Normal diyet ile 1000 mg/gün Ca alınır. Ca içeren fosfat bağlayıcılar ile her öğünde 500 mg elemental Ca (1250 mg Ca karbonat) verilmesi, KBH Evre 3 veya 4 hastalarda pozitif Ca dengesi oluşturabilir. Ama pozitif net kemik dengesi, tüm pozitif Ca dengesinden daha düşük bulunmuştur ve serum P düzeyleri etkilenmemiştir³². KBH Evre 3–5 hastalarda rezidüel böbrek fonksiyonunun olması, fazla Ca'nın atılmasını ve aşırı Ca yüklenme riskinin düşmesini sağlayabilir. Bu hastalarda idrar Ca düzeyleri düşük olma eğilimindedir ve Ca desteği ihtiyacı olabilir; 1500 mg/gün sınırı aşılsa ve hasta Ca içeren bir fosfat bağlayıcı kullanıyorsa, Ca aşırı yüklenmesini sınırlamak gerekir. Serum ve idrar Ca düzeyleri seri olarak ölçülmeli ve gerekliyse Ca içermeyen fosfat bağlayıcılara geçilmelidir¹⁹.

Alüminyuma benzeyen üç değerlikli bir metal olan lantanyum karbonat, Ca bazlı olmayan serum P ve PTH düzeylerini ve CaxP ürününü etkin bir şekilde azaltan bir fosfat bağlayıcıdır. Kemik dönüşüm hızında düzelme ve kemik konsantrasyonunda artış bildirilmiştir. Lantanyum minimum absorbe edilir ve hepatobiliyer yolla ortadan kaldırılır. Hastaların karaciğer enzimi veya bilirubin düzeylerinde klinik açıdan önemli değişikliklere rastlanmamıştır. Bulantı, diyare, gaz, periferik ödem ve miyalji gibi yan etkileri bildirilmiştir³³. Uzun dönemde emniyeti bilinmemektedir, kan ve dokularda birikme riski taşıyabilir. İki yıllık tedavi sonrası kemik biyopsisi ile lantanyum birikimi değerlendirilmiş ama alüminyum benzeri toksisite kanıtı bulunamamıştır³⁴. Eşleştirilmiş kemik biyopsilerini içeren randomize ileriye dönük çalışmalar, lantanyum karbonat ile tedavi edilen

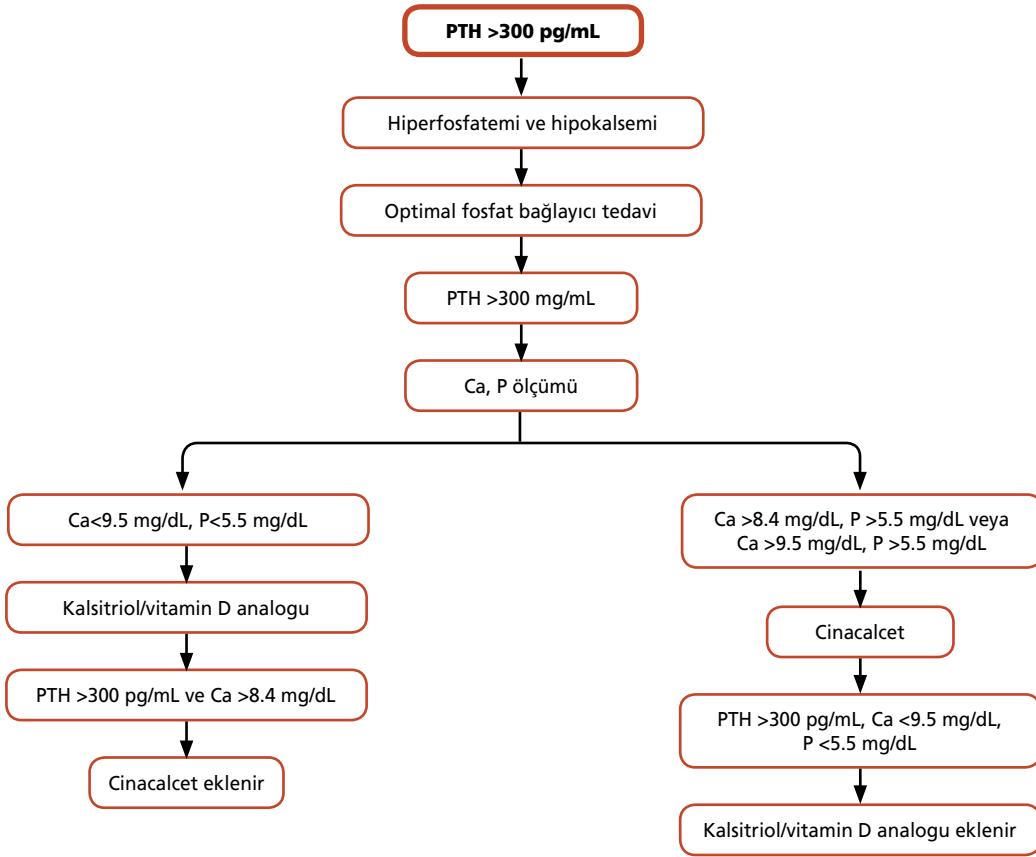


Şekil 34.4. Prediyaliz Evre 3–5 KBH’li hastalarda YDKH’nin tedavisi.

hastalarda alüminyum benzeri birikim, toksisite veya mineralizasyon kusuru bulgusu bulunmadığını bildirmiştir³³.

Çapraz bağlı polialilamin hidroklorid olan sevalemer metal bazlı olmayan bir anyon bağlayıcıdır. Fosfat bağlama kapasitesi Ca karbonat ile benzerdir ve hiperkalsemi daha az görülür. Sevalemer de Ca tuzları gibi kabızlık, şişkinlik, dispepsi, bulantı ve kusma yapabilmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein ve total kolesterol düzeyini düşürür, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini artırır. Ca bazlı olmadığından CaP ürününü arttırmaz, bu nedenle daha az vasküler kalsifikasyona neden olur. Koroner arter kalsifikasyonu daha az derecede ilerler. Bu etkileri nedeniyle kardiyovasküler mortaliteyi olumlu etkileyebilir^{1,7,25}.

Ca içermeyen fosfat bağlayıcıların potansiyel olumlu yönlerinin KBH’li tüm hastalarda gözleneceği açık değildir ve bunlar çok daha pahalıdır. Bu nedenle, Ca içeren veya içermeyen fosfat bağlayıcıları kullanırken, serum Ca düzeyi, AKH ve vasküler kalsifikasyon varlığı ile eşlik eden diğer hastalıklar birlikte değerlendirilmelidir. Ülkemizde sevalemer ve lantanyum kullanımı ile ilgili şartlar “Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)” ile belirlenmiştir. Sevalemer yemekle beraber bütün alınmalı, çiğnenmemelidir. Hipofosfatemide veya barsak obstrüksiyonu varsa kontrendikedir. Antiaritmik-antiepileptik ilaçlarla etkileşebilir. Diğer ilaçlardan (oral) bir saat önce ya da üç saat sonra kullanılmalıdır.



Şekil 34.5. Diyaliz hastalarında YDKH'nin tedavisi.

Sükroferrik oksihidroksit, GFR <15 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda hiperfosfatemi tedavisi için FDA onaylı çiğneme tableti şeklinde bir fosfat bağlayıcıdır. Başlangıç dozu öğünlerle birlikte günde üç kez 2,5 g'dır (elementar demir olarak günde üç kez 500 mg). Randomize, çok merkezli, açık etiketli 154 HD hastasında yapılan bir çalışmada sükroferrik oksihidroksit (5, 7,5, 10 ve 12,5 g/gün 6 hafta süreyle) serum P düzeylerini azaltmıştır. 5 ve 7,5 g/gün dozlarında 4,8 g/gün dozunda sevelamer benzer şekilde etkili olmuştur ve yan etkiler açısından iki ilaç arasında fark bulunmamıştır³⁵. Ancak başka bir faz III çalışmasında diyaliz hastalarında, sükroferrik oksihidroksit (üç tablet) serum P düzeylerini düşürmede sevelamerden (sekiz tablet) daha az etkili bulunmuştur. Yan etkiler (gastrointestinal; diyare, bulantı, anormal ürün tadı, kabızlık ve kusma) nedeniyle daha fazla hasta ilaç almayı bırakmıştır (%15,7'ye karşılık sevelamer için %6,6)³⁶. Ferrik sitrat prediyaliz ve HD hastalarında serum P düzeylerini etkili azaltmıştır. Sevelamer ve Ca asetat kadar etkili bulunmuştur³⁷. Ancak, sitrat emilimini arttırarak alüminyum toksisitesine neden olabilir. Bu nedenle, KBH'li olanlarda veya diyaliz hastalarında sitrat içeren ürünlerin kullanılması riskli olabilir.

Günlük P alımı 1000 mg'dır (7000 mg/hafta). Bunun %60'ı emilir (4200 mg/hafta). HD ile 2400 mg/hafta (3x800 mg

P uzaklaştırılır. Nötral P balansı için kalan miktarın (1800 mg/hafta) fosfat bağlayıcılar ile bağlanması gerekir ((257 mg/gün). HD hastalarında fosfat bağlayıcı ilaçların 1 g'nın yaklaşık potansiyel bağlama kapasiteleri; Ca karbonat 40 mg, Ca asetat 45 mg, sevelamer 36 mg, lantanyum 93 mg ve alüminyum hidroksid (sıvı) 25 mg'dır¹.

34.5.2. Anormal Paratiroid Hormon Düzeylerinin Tedavisi

Paratiroid bez fonksiyonlarının kontrolünde başlıca üç ana nokta hedeflenir. Bunlar CaSR, VDR ve muhtemel hücre dışı P sensörüdür. KDIGO 2017 kılavuzunda sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi ile ilgili öneriler gözden geçirilmiştir¹⁸. KBH Evre 3a-5 hastalarda optimal PTH düzeyi bilinmemektedir. Ancak iPTH düzeyleri, normal değerlerin üst sınırının üzerinde ve kademeli olarak artıyorsa veya ısrarla yüksekse, hastalar hiperfosfatemi, hipokalsemi, yüksek fosfat alımı ve vitamin D eksikliği de içeren değiştirilebilir faktörler için değerlendirilmelidir. Diyalizde olmayan bu erişkin hastalarda, kalsitriol ve vitamin D analoglarının rutin kullanımı önerilmemektedir. Kalsitriol ve vitamin D analogları, şiddetli ve ilerleyen hiperparatiroidizmi KBH Evre 4-5 hastalarda

Tablo 34.6. Vitamin D reseptör aktivatorleri

Selektif VDR aktivatorleri
- Aktif olanlar 1,25-(OH)2D3 (calcitriol)
- Aktivasyonu gerekenler Vitamin D2 (ergocalciferol)* Vitamin D3 (colecalfiferol)* 25(OH)D3 (calcifidiol)** 1 α -(OH)D2 (doxercalciferol)*** 1 α -(OH)D3 (alfacalcidol)***
Non-selektif VDR aktivatorleri
19-nor-1,25-(OH)2D2 (paricalcitol) 1,25(OH)2-26,27-F6-D3 (falecalcitriol) 22-oxa-1,25(OH)2D3 (maxacalcitol)

Aktivasyonu: * karaciğer ve böbrek, ** böbrek, *** karaciğer

kullanılmalıdır. KBH Evre 5D hastalarda iPTH düzeylerinin, normalin üst sınırının yaklaşık 2-9 katı olması önerilmektedir. Bu aralığın dışındaki düzeylere ilerlemeyi önlemek için, PTH düzeylerinde bu aralıktan herhangi bir yöne belirgin değişiklik olması durumunda tedaviye başlanır veya değişiklik yapılır. PTH düşürücü tedavi gerektiren KBH evre 5D hastalarda; tek başına kalsimimetikler, kalsitriol veya vitamin D analogları ya da kalsitriol veya vitamin D analogları ile kalsimimetiklerin kombinasyonu önerilir. Tıbbi veya farmakolojik tedaviye cevap vermeyen şiddetli hiperparatiroidizm olan KBH evre 3a-5D hastalarda paratiroidektomi düşünülmelidir¹⁸. Prediyaliz ve diyaliz hastalarında YDKH'de tedavi yaklaşımları Şekil 34.4 ve 5'te verilmiştir.

35.5.3. Vitamin D Reseptör Aktivatorleri

Vitamin D ve yeni çıkan analoglar (Tablo 34.6)³⁸, hiperfosfatemi ve hiperkalsemi olmayan hastalarda VDR üzerinden PTH sekresyonunu azaltmada etkilidir. Vitamin D eksikliği KBH'de oldukça yaygındır. Mineral metabolizma bozukluğunun yanında vitamin D eksikliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde ve kardiyovasküler morbidite-mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir. iPTH düzeyleri yüksek prediyaliz (KBH Evre 3-5) hastalarda beslenme ilişkili vitamin D eksikliği [25 (OH) D (kalsidiol) düzeyi <30 ng/mL], ergokalsiferol (vitamin D2) veya kolekalsiferol (vitamin D3) ile tedavi edilebilir. 25 (OH) D düzeyi <30 ng/mL ise, sekiz hafta süreyle haftalık 50,000 IU ergokalsiferol verilir. Kalsidiol düzeyi hala 30 ng/mL'nin altında ise aynı tedavi tekrarlanır. Kalsidiol düzeyi 30 ng/mL'nin üzerine çıkarsa 50,000 IU/ay ergokalsiferol ile idame tedaviye geçilir. 30 ng/mL'den biraz daha düşükse kolekalsiferol (1000-2000 U/gün) ile devam edilebilir. Tedavi süresince serum Ca ve P üç ayda bir ölçülmelidir. Ergokalsiferol tedavisinin devamı her yıl yeniden değerlendirilmelidir. Serum düzeltilmiş Ca düzeyi 10,2 mg/dL'yi geçerse tedavi kesilir³⁹.

Kalsitriol veya vitamin D analogları, diyaliz hastalarının çoğunda PTH düzeylerinin baskılanmasında tek başına Ca

desteğinden daha üstündür. Diyaliz hastalarında beslenme ile ilgili vitamin D eksikliği [25 (OH) D <30 ng/mL] yaygın olduğu halde, genellikle ergokalsiferol verilmez. 25 (OH) D'nin, vitamin D'nin en aktif formu olan ve PTH üretimini azaltan 1,25-(OH)₂D'ye renal dönüşümü azalmıştır. Natif vitamin D böbrek hastalığı ilerledikçe PTH düzeylerini düşürmede daha az etkili olur. Ayrıca 25 (OH) D'nin kemik etkileri aktif (1,25-dihidroksivitamin D) ve inaktif (24,25-dihidroksivitamin D) metabolitlerinden ayrıdır. Bu nedenle ergokalsiferol, kalsitriol veya sentetik vitamin D analogları ile birlikte kullanılabilir. 25 (OH) D'yi en aktif biçime dönüştüren enzim böbrek dışında diğer dokularda da bulunur ve bu organlar tarafından kullanılmak üzere 1,25 (OH)₂D'ye dönüştürülür. Natif vitamin D böbrek hastalığı olan ve olmayan hastalarda hipertansiyon, Tip 2 diyabet, myokard enfarktüsü ve inme gibi durumların önlenmesine yardımcı olabilir. Diyaliz hastalarında düşük vitamin D düzeyleri erken mortalite artışı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle PTH baskılanması ile ilgili olmayan nedenlerle KBH'li hastalara natif vitamin D verilebilir. 25 (OH) D eksikliği olan HD hastalarında kolekalsiferol (25,000 IU/hafta veya 50,000 IU/ay) veya ergokalsiferol (50,000 IU/hafta veya ay) tedavileri ile serum Ca, P ve CaxP ürününde herhangi bir artış olmadan 25 (OH) D düzeyleri yükselir^{6,40-42}.

Alfakalsidol karaciğerden geçtiği, farklı yollardan metabolize olabildiği ve metabolize olmadan da atılabildiği için kan aktif vitamin D düzeyini kalsitriol kadar yükseltmez. Kalsitriolün hiperkalsemik etkisi daha fazladır. Alfakalsidol aynı etkiyi sağlamak için 1,5-2 kat daha yüksek dozlarda verilmelidir. Alfakalsidol, kalsitriole dönüşmeden de serum PTH düzeylerini kalsitriole eşdeğer şekilde düşürebilmektedir. Kontrolsüz çalışmalar kalsitriolün aralıklı İV uygulanmasının oral yoldan daha etkili olduğunu ve daha iyi tolere edildiğini bildirmiştir. Özellikle İV yüksek dozda kullanıldıkları zaman vitamin D bileşikleri, öncelikle ağır sekonder hiperparatiroidizmde oral uygulamaya göre PTH düzeylerini daha etkili baskırlar. İV vitamin D uygulaması; hipertrofik paratiroid bezlerinin ve PTH düzeyinin etkin kontrolünü, yüksek serum vitamin D düzeylerine ulaşılmasını ve kontrollü ilaç kullanımını sağlamak amacıyla tercih edilebilir⁷. Sonraki çalışmalar aralıklı oral ve İV bolus tedavilerinin eşit derecede etkili olduğu yönündedir. Kronik HD hastalarında çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, diyaliz sonunda haftada üç kez aralıklı oral (daha fizyolojik plazma kalsitriol düzeyleri) ve İV bolus (geçici farmakolojik kalsitriol düzeyleri) kalsitriol tedavileri, PTH düzeylerini benzer baskıladı ve yan etkiler farklı değildi⁴³. Kronik PD hastalarında, aralıklı bolus veya günlük oral tedavi tercih edilir.

Kalsitriolün Ca ve fosfatın gastrointestinal emilimini ve dolayısıyla CaxP ürünü de arttırması mortaliteye neden olmaktadır. Bu riski azaltabilmek için daha seçici vitamin D analogları geliştirilmiştir. Bu ilaçlarla tedavinin kesilmesini gerektiren en önemli neden olan hiperkalseminin daha az görüldüğü bildirilmektedir. Bunun nedeni intestinal Ca emilimine olan pozitif etkilerinin kalsitriolden daha az

olmasıdır. Gerçi yüksek dozlarda serum Ca ve P düzeylerini yükseltme potansiyelleri vardır. Ama kalsitriol ve vitamin D analogları KBH Evre 3–4 hastalarda benzer etkinliğe sahiptir⁴⁴. Kalsitriolün tolere edilen maksimal aralıklı dozu genellikle yaklaşık 7–8 mcg/hafta'dır. Fizyolojik veya düşük dozda kalsitriol veya sentetik vitamin D analogları, kalsimimetikler ile birlikte verilirse hiperkalsemi ve hiperfosfatemi daha az görülebilir ve hedef PTH düzeylerine ulaşılabilir⁴⁵. Kalsimimetik ile birlikte kullanıldığında her diyaliz seansında önerilen fizyolojik dozlar; kalsitriol için 0,5 mcg, paricalcitol için 2 mcg ve doxercalciferol için 1 mcg'dir. Yüksek PTH düzeylerini baskılamak için her diyaliz seansında önerilen yüksek dozlar ise sırasıyla 1,5, 6 ve 3 mcg'dir. Doz ayarlamaları, serum Ca düzeylerindeki artışa göre 4–8 hafta aralıklarla yapılır. Yanıt veren hastalarda tedavinin ilk 3–6 ayı boyunca PTH düzeyleri belirgin azalır. Kalsitriol veya sentetik vitamin D analogu dozu, %50 oranında azaltılır. Ancak, Ca düzeyleri üst normal aralıkta ve yukarı doğru yükseliyorsa (9,5–10,2 mg/dL) kesilir. Aşikar hiperkalsemi (>10,2 mg/dL) durumunda kalsitriol veya sentetik vitamin D analogu kesilir. Hiperkalsemi geliştiğinde tedavi kesildiğinde, al fakalsidol ile 5–7 gün, kalsitriol ile 10–15 gün içinde düzelmeye sağlanır. Hiperkalsemi düzeline, kalsitriol orijinal dozun yarısı oranında başlatılabilir veya cinacalcet tedavisi başlatılır ya da dozu arttırılır. Kalsitriol veya sentetik vitamin D analogları; serum P düzeyi <5,5 mg/dL ve serum Ca <9,5 mg/dL olana kadar başlanmamalıdır. Hiperfosfatemi düzeltilmeden serum Ca düzeyinin yükseltilmesi metastatik kalsifikasyona neden olabilir. PTH <150 pg/mL olan hastalarda AKH riski nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir¹⁹.

Paricalcitol, serum Ca ve P düzeylerini arttırmadan kalsitriole göre PTH'yi daha iyi baskılamıştır^{14,46}. Çalışmalar kalsitriolün plaseboya, paricalcitolün kalsitriole kıyasla daha iyi sağkalmı avantajı olduğu gösterilmiştir^{46,47}. Bu olumlu gözlem, Ca-P dengesinden bağımsız olarak pleotropik etkileriyle açıklanmaya çalışılmıştır⁴⁶. 2007 yılında 76 çalışmayı (çoğu diyalize bağımlı 3667 katılımcı) içeren bir meta-analiz vitamin D bileşiklerinin yararlarını değerlendirdi⁴⁸. Alfakalsidol ve kalsitriol, sürekli olarak PTH düzeylerini düşürmeden hiperkalsemi ve hiperfosfatemi riskini arttırmışlardır. Daha yeni sentetik analoglar (22-oxacalcitriol, doxercalciferol, paricalcitol ve falecalcitriol) ise PTH düzeylerini düşürmüş ve hiperkalsemi riskini arttırmamışlardır. Kalsitriolü doğrudan paricalcitol ile karşılaştıran tek büyük ileriye dönük randomize bir çalışmada, PTH düzeylerinin düşürülmesinde ve tek bir hiperkalsemi insidensi veya yüksek CaxP ürününde herhangi bir fark gözlenmemiştir⁴⁹. Paricalcitol SUT talimatlarına göre kullanılmaktadır. Yeni analogların kalsitriole üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Kemik ağrısı, kırık, paratiroidektomi ihtiyacı, KBH'nin ilerlemesi ve tüm nedenlerden mortalite gibi kriterler göz önüne alındığında vitamin D bileşikleri uygulamanın anlamlı bir yarar sağladığı henüz gösterilememiştir.

34.5.4. Kalsimimetikler

CaSR, paratiroid bezinde PTH sekresyonunu ve hiperplaziyi düzenleyen başlıca faktördür. Kalsimimetikler (cinacalcet, İV etelcalcetide), CaSR düzeyinde Ca etkisini taklit eden ya da CaSR'nin görevini düzenleyen küçük organik moleküllerdir. Bunlar, reseptörün Ca duyarlılığını arttırır. Daha düşük serum Ca düzeyi bile negatif sinyal oluşturabilir. Diyalize giren hasta grubunda sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde onay almıştır. CaSR üzerinden PTH sekresyonunu oldukça güçlü bir şekilde azaltıp PTH, Ca ve P düzeylerini düşürür. Diyalize girmeyen ve hipokalsemi (<8,5 mg/dL) olan hastalarda kullanılmaları uygun değildir. Etkileri saatler içinde başlar. Oral doz sonrası 20 dakikada PTH düzeyini azaltır ve bu etki 24 saat sürer. Vitamin D analogları aynı etkiyi 1–2 günde yapar. Vitamin D bileşikleri gibi intestinal Ca ve P emilimini arttırmaz. CaxP ürününü etkilemez¹⁴. Bulantı-kusma sıkıdır. Cochrane sistematik taramasında kalsimimetiklerle tedavi sonunda PTH, serum Ca ve P değerleri plaseboya göre anlamlı düşük bulunmuştur⁵⁰. Yüksek Ca ve/veya P düzeyleri nedeniyle yeterli miktarda vitamin D kullanamayan hastalarda da etkilidir. Ancak PTH düzeyleri 800 pg/mL'nin üstünde olan hastalarda, tek başına kullanımı yeterli olmayabilir. Kombinasyon tedavisi daha etkili olabilir.

Ülkemizde oral formu SUT talimatlarına göre reçete edilmektedir. Serum Ca düzeyleri temelinde paratiroidektomi endike olduğu halde (ilgili tedavi kılavuzlarında tanımlandığı şekilde) paratiroidektominin klinik açıdan uygun olmadığı veya kontrendike olduğu primer hiperparatiroidili hastalarda hiperkalseminin düşürülmesi endikasyonunda; ASA-IV grubu hastalar veya opere olmuş ancak nüks olan hastalardan; bifosfonatlar ile hiperkalsemi kontrol altına alınamamış ve albümin ile düzeltilmiş serum Ca değeri $\geq 10,5$ mg/dL olan hastalar için üçüncü basamak sağlık hizmeti sunucularında, bu durumların belirtildiği endokrinoloji, genel cerrahi ve anestezi uzman hekimlerinin bulunduğu altı ay süreli sağlık kurulu raporuna istinaden cinacalcet endokrinoloji uzman hekimlerince reçetelenebilir.

34.5.5. Dirençli Hiperfosfatemi

Hiperfosfateminin diyet kısıtlaması ve fosfat bağlayıcı maddelere dirençli olması, diyaliz hastalarında nadir görülür. Bu hastalar daha uzun süreli HD istemez veya tolere edemezler. İlaç ve diyet uyumsuzluğu sorunu olabilir. Diğer nedenler; yüksek dozda aktif vitamin D analogları (fosfatın gastrointestinal absorpsiyonunu arttırır) tedavisi ve yüksek PTH düzeyleridir (kemikten fosfat akışını arttırır). Bu durumda, serum P düzeyleri kalsimimetikle PTH'yi düşürerek veya paratiroidektomi yaparak ya da aktif vitamin D dozları azaltılarak azaltılabilir⁷.

34.5.6. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Refrakter (inatçı) hiperparatiroidizm genellikle tedavide gecikme ve/veya yetersizlik, sürekli hiperfosfatemi veya

paratiroid bezlerindeki edinsel anormallikler (poliklonal paratiroid hücre proliferasyonuna bağlı diffüz hiperplazi ve adenom benzeri monoklonal doku büyümesi) nedeniyle gelişir. Bu hastalarda serum PTH düzeyleri sıklıkla >800 pg/mL'dir. Hiperkalsemi de mevcutsa tersiyer hiperparatiroidizm terimi kullanılır²⁶. Medikal tedaviye cevap vermeyen hiperkalsemi ile seyreden (>12 mg/dL), metastatik kalsifikasyonları, CaxP ürün yüksekliği olan, şiddetli kaşıntısı, kalsiflaksisi, şiddetli artriti, spontan tendon yırtıkları ve nedeni açıklanamayan ciddi myopatisi olan olgularda düşünülmelidir⁷. Ciddi hiperparatiroidizmi hastaların %50'sinde PTH, Ca yüksek, P yüksek veya düşüktür. Artık serum Ca düzeylerine yeterince cevap vermeyen otonom PTH sekresyonuyla birlikte şiddetli paratiroid hiperplazisi söz konusudur. CaSR ve VDR ekspresyonu azalır. Nodüler hiperplazi gelişir. Bu durumda vitamin D tedavisine direnç söz konusudur. Yeni vitamin D analogları, kalsimimetikler denenmelidir. Son aşamada paratiroidektomi düşünülmelidir.

34.5.7. Paratiroidektomi

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların halen yaklaşık %10'u sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi olmaktadır. Ciddi hiperparatiroidizmi KBH hastalarında hiperkalsemi ve/veya hiperfosfatemi ile birlikte sürekli yüksek PTH düzeyleri (>800 pg/mL) medikal tedaviyle düzeltilemezse endikedir (Tablo 34.7)⁵¹. Büyük bezler genellikle medikal tedaviye cevap vermezler. Cerrahi ve medikal tedavinin uzun dönem etkilerinin karşılaştırıldığı yeterli veri yoktur; 24,048 katılımcıda 15 kohort çalışmasını kapsayan son bir meta-analiz, standart tedavi ile karşılaştırıldığında, cerrahi paratiroidektominin sekonder hiperparatiroidizm biyokimyasal ve/veya klinik bulguları olan son dönem böbrek hastalığı hastalarında, tüm nedenlerden mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını bildirdi. Yaklaşık 10.000 hastayı içeren altı gözlemsel çalışmada da kardiyovasküler mortalitenin azaldığı görüldü⁵². Paratiroidektomiden önce, alüminyum birikimi ve alüminyum ile ilişkili olmayan AKH dışlanmalıdır⁵¹. Paratiroidektomi, özellikle hipoparatiroidizm de gelişirse AKH semptomlarını kötüleştirebilir. Bazı merkezler bu nedenle subtotal paratiroidektomi yapar. Diğer bir yaklaşımda total paratiroidektomi ile birlikte otoimplantasyondur⁷. Özellikle cerrahi riski yüksek şiddetli hiperparatiroidizmi hastalarda paratiroid bezleri veya adenom içerisine ultrason eşliğinde etanol ya da kalsitriol enjeksiyonu alternatif bir başka yöntemdir^{1,7,19,53}. Enjeksiyondan bir hafta sonra PTH düzeyi hala >200 pg/mL ise, PTH düzeyleri <200 pg/mL düşene kadar aynı beze veya sonraki en büyük beze bir hafta ara ile enjeksiyona devam edilebilir. Bu tedavi oral kalsitriol veya cerrahi ile birlikte uygulanabilir^{51,53}.

Aktif böbrek nakli bekleme listesindeki dirençli hiperparatiroidizmi ve orta-şiddetli semptomları olan hastalar için paratiroidektomi önerilmektedir. Çünkü nakil

Tablo 34.7. Paratiroidektomi endikasyonları

- Yüksek PTH düzeyleri ile birlikte bilinen başka bir etioloji bulunamamış aşağıdaki belirtiler ve semptomlar
- Alüminyum toksisitesinin dışlandığı kontrol edilemeyen şiddetli hiperkalsemi
 - Histolojik veya radyografik olarak gösterilmiş ilerleyici yüksek döngülü kemik hastalığı
 - Ultraviyole dahil medikal tedaviye veya diyalize cevap vermeyen dirençli kaşıntı
 - Tüm girişimlere rağmen hiperfosfatemi ile birlikte ilerleyici iskelet dışı kalsifikasyon veya kalsifilaksi
 - Açıklanamayan semptomatik myopati
 - Eritopoetine dirençli anemi

sonrası hiperkalsemi ve kalıcı hiperparatiroidizm, greft fonksiyonunu olumsuz etkiler. Ayrıca paratiroidektomi, transplantasyondan önce uygulanırsa daha güvenli olabilir⁵¹.

34.5.8. Aç Kemik Sendromu

Paratiroidektomi sonrası erken dönemde normal veya hatta yükselmiş PTH düzeylerine rağmen ameliyat sonrası ciddi ve uzamış hipokalsemi gelişimi "aç kemik sendromu" olarak adlandırılır. Osteotis fibrozanın şiddetine bağlıdır. Riskli hastalarda ameliyat öncesi erken vitamin D uygulamaları ve oral Ca desteği yararlı olabilir. Ameliyat sonrası hastalarda oral alım başladığında uygun dozda oral Ca başlanması hastayı katastrofik hipokalsemiden koruyabilir. Aşkar ya da gizli tetani (Chovostek ve/veya Trousseau işaretlerinin pozitif olması) ve serum Ca düzeyinin 7,5 mg/dL'nin altına düşmesi halinde ise İV Ca tedavisi muhakkak gereklidir⁵⁴.

Başlangıçta, 50 mL %5'lik dekstroza içinde 1–2 g Ca glukonat kalbin sistolde durma riski nedeniyle 10–20 dakika boyunca İV infüze edilir. Serum Ca düzeyi yalnızca 2–3 saat yükselineceği için kalıcı hipokalsemili hastalarda yavaş Ca infüzyonu yapılmalıdır. 1000 mL %5'lik dekstroza 100 mL %10 Ca glukonat eklenerek 50 mL/saat hızında infüzyona başlanır. İyonize Ca düzeyini normal aralığın alt sınırında (4–5,6 mg/dL veya 1,1–1,4 mmol/L) tutacak şekilde doz ayarlanır. Bunun yanında kalsitriol (0,5–4 mcg/gün) ve eksikliği durumunda magnezyum yerine konulmalıdır.

34.5.9. Kalsifilaksi Tedavisi

Kalsifik üremik arteriolopati (kalsifilaksi), ilerlemiş KBH ve diyalizin ciddi bir komplikasyonudur ve mortalite oranı yüksektir. Vitamin D bileşiği kesilir. Erken dönemde paratiroidektomi düşünülebilir. Enfeksiyon ve varsa sepsis tedavi edilmelidir. Hiperbarik oksijen tedavisi ülserli hastalarda yararlı olabilir^{7,55}. Sodium thiosulfate etkili olabilir⁵⁶. Genellikle iyi tolere edilir ve diyaliz ile temizlenir. Bu nedenle, dozların her diyaliz sonrasında (bir saat boyunca

Tablo 34.8. AKH'nin tedavisi

Kaçınılması gerekenler
- Alüminyum veya eser metallere maruziyet - Bisfosfonatlar ve diğer antirezorptif ajanlar (denosumab) - Aşırı Ca yükü: Ca içeren fosfat bağlayıcılar↓, aktif vitamin D formları↓ - Aşırı PTH baskılanması: vitamin D↓, kalsimimetikler↓
Müdahaleler
- Ca içermeyen fosfat bağlayıcılar - Natif vitamin D kullanımı (hedef kalsidiol düzeyi >20-30 ng/mL) - Parikalsitol > kalsitriol
PTH düzeylerinin artırılması
- Önceki diyalizat Ca içeriğini↓ - Düşük diyalizat Ca (1.25 mmol/L)
Diğer (?)
- Rekombinant PTH - Paratiroid allotransplantasyonu - Antisclerostin monoklonal antikorları

İV 25–50 g) verilmesi gerekir. En sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma ve artmış anyon gap asidozudur. Ancak bikarbonatlı diyalizat, bu metabolik asidozu çözebilir⁵⁷.

34.5.10. Dinamik Kemik Hastalığı Tedavisi

AKH tedavisinde ilk yaklaşım, PTH salınımının artırılmasıdır (Tablo 34.8)^{24,57}. Bu, Ca içeren fosfat bağlayıcılarının dozlarının azaltılması veya Ca içermeyen fosfat bağlayıcıların kullanılması, aktif vitamin D analoglarının azaltılması veya kesilmesi ve diyaliz hastalarında düşük Ca içeren diyalizat kullanılması ile sağlanabilir. Biyopsi ile kanıtlanmış AKH'si olan tüm hastalarda Ca içermeyen fosfat bağlayıcılar kullanılmalıdır. Sevelamer ile kemik oluşum hızında artış bildirilmiştir⁵⁸.

AKH'li diyaliz hastalarında aktif vitamin D analoglarının azaltılması veya kesilmesinin, kemik oluşum hızı üzerine etkisini inceleyen büyük bir çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmalar düşük PTH düzeylerinde bile vitamin D tedavisine bağlı sağkalım yararı bildirmiştir⁴⁷. Bu nedenle tartışmalı olmakla birlikte, AKH'li hastalarda bile fizyolojik bir vitamin D dozu (örneğin; her diyaliz seansında İV 1–2 mcg paricalcitol) uygulanması yararlı olabilir. Düşük Ca içeren diyalizat kullanımı, serum iyonize Ca'nın azalmasına ve PTH düzeyinin yükselmesine neden olur.

34.5.11. Osteoporoz Tedavisi

OP ve/veya kırık riski yüksek olan KBH Evre 1–2 hastalara ve normal aralıkta PTH'li Evre 3a-3b hastalara, genel populasyon için tanımlanan Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre tedavi yaklaşımı uygulanması önerilmektedir. KBH-MKB biyokimyasal anormallikleri ve düşük KMD ve/veya kolayca oluşan kırıkları bulunan KBH Evre 3a-5D hastaların tedavisinde; biyokimyasal anormalliklerin büyüklüğü ve geri dönüşümlülüğü ve KBH'nin ilerleme hızı dikkate alınmalı ve kemik biyopsisi düşünülmelidir¹⁸.

Genel popülasyonda OP tedavisinde antirezorptif ajanlar [bifosfonatlar, raloksifen (selektif östrojen reseptör modülatörü: SERM), denosumab], anabolik kemik ajanı teriparatid ve diğerleri (kalsitonin, östrojen ve anabolik steroidler) kullanılır. Amaç osteoklastik rezorptif aktiviteyi ve kemik döngüsü hızını baskılamaktır. Bisfosfonatların sadece İV formülasyonları ile hayvan çalışmalarında ve sonra insanlarda olgu sunumlarında akut böbrek hasarı riski bildirilmiştir. Bu nedenle GFR <30 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Raloksifenin KBH Evre 3–5 hastalarda kullanımıyla ilgili bir uyarı bulunmamasına rağmen, herhangi bir popülasyondaki kalça kırığını önlediği gösterilememiştir. Denosumab, böbrek tarafından temizlenmediği için KBH'li hastalarda birikimiyle ilgili bir endişe yoktur. Denosumab KBH-MKB'ü olmayan KBH Evre 3–5 hastalarda kontrendike değildir. Ancak KBH'li hastalarda özellikle diyaliz hastalarında ağır ve hayatı tehdit eden hipokalsemi riski olduğu için serum Ca düzeyleri yakın izlenmelidir. Bu ilaçların KBH'de kullanımındaki risk, onların kemik döngüsü hızını azaltarak AKH veya osteomalazi gelişimini arttırmalarıdır. Sonuçta kırık riski ve vasküler kalsifikasyon artabilir^{1,57,59}. Teriparatid, KBH'de ve sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda kontrendikedir⁵⁹. FREEDOM (*Following Rehabilitation, Economics and Everyday-Dialysis Outcomes Measurements*) çalışmasının yeni bir alt analizi, KBH Evre 2–4 hastalarda KBH evresinden bağımsız olarak plaseboyla karşılaştırıldığında denosumab tedavisi ile kırık riskinin önemli ölçüde azaldığını gösterdi⁶⁰. Aksine KBH-MKB olan KBH Evre 3–5 hastalarda, bu ilaçların herhangi birinin güvenilirliği ve etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır. Kemik biyopsisinde osteoporozun varlığı kanıtlanmadıkça, günümüzde bu hastalarda bu ilaçların hiçbiri uygun değildir.

34.6. SONUÇ

KBH olan hastalarda üremik kemik hastalığının ortaya çıkması ve ilerlemesi önlenmelidir. Bu amaçla sıkı serum P kontrolü, serum Ca düzeylerinin normal sınırlarda tutulması, alüminyum gibi eser elementlerin birikimine izin verilmemesi, iPTH'nin baskılanması ve paratiroid hiperplazisinin önlenmesi önemlidir. Bu hedeflere ulaşılması için diyet, fosfat bağlayıcıları, vitamin D bileşikleri, kalsimimetikler ve yeterli diyaliz tedavisi uygun kombinasyonlarla uygulanmalıdır. KBH Evre 3 ve üzerindeki hiperfosfatemili hastalarda, kalıcı veya tekrarlayan hiperkalsemi varlığında Ca içeren fosfat bağlayıcıların ve/veya kalsitriol veya vitamin D analoglarının dozlarının kısıtlanması gerekir. Vasküler kalsifikasyonlar KBH'de erken gelişir ve GFR azaldıkça prevalansı artar. Diyaliz hastalarında ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle gerçekleşir. Arteriyel kalsifikasyon ve/veya AKH varsa ve/veya serum PTH düzeyi sürekli düşükse, Ca içeren fosfat bağlayıcıların dozu kısıtlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Martin KJ, Floege J, Ketteler M, Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fifth Edition. (Eds. Johnson RJ, Feehally J, Floege J). USA, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015;984-999.
2. Svára F, Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): a new term for a complex approach. *J Ren Care* 35(Suppl 1):3-6, 2009.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 76(Suppl 113): S1-S130, 2009.
4. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al; Bone Turnover Work Group, Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 43(3):558-565, 2004.
5. Andress DL, Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(12):1345-1354, 2008.
6. Quarles LD, Berkoben M. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. *UpToDate*. (Eds. Goldfarb S, Sheridan AM), Oct 2017.
7. Yıldız A, Öztürk Ş, Hemodiyaliz hastalarında mineral metabolizması bozuklukları ve renal osteodistrofi. Hekimler için Hemodiyaliz Kaynak Kitabı. (Editörler; Nurol Arık, Kenan Ateş, Gültekin Süleymanlar, H. Zeki Tonbul, Süleyman Türk, Alaattin Yıldız). Ankara, Güneş Kitabevi, 2009;223-236.
8. Llach F, Velasquez Forero F, Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38(Suppl 5): S20-S33, 2001.
9. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al, Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16(7):2205-2215, 2005.
10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M, Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(4):913-921, 2011.
11. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al, Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 79(12):1370-1378, 2011.
12. Qunibi WY, Henrich WL, Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *UpToDate*. (Eds. Berns JS, Sheridan AM), Oct 2017.
13. Usatii M, Rousseau L, Demers C, et al, Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1, 25(OH)2D synthesis. *Kidney Int* 72(11):1330-1335, 2007.
14. Tanenbaum ND, Quales LD, Bone disorders in chronic kidney disease. *Primer on kidney diseases*. Fifth Edition. (Eds. Arthur Greenberg). USA, Saunders Elsevier, 2009;487-498.
15. Liu S, Gupta A, Quarles LD, Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(4):329-335, 2007.
16. Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, et al, Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney Int* 90(3):648-657, 2016.
17. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al, Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22(1):124-136, 2011.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 7:1-59, 2017.
19. National Kidney Foundation, 14. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42(4 Suppl 3): S1-S201, 2003.
20. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al, CKD-induced wingless/integration 1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol* 25(8):1760-1773, 2014.
21. Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V, Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int* 88(2):235-240, 2015.
22. Drüeke TB, Massy ZA, Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 89(2):289-302, 2016.
23. McCarthy JT, Milliner DS, Johnson WJ, Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. *Q J Med* 74(275):257-276, 1990.
24. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, et al, Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 34(6):626-640, 2014.
25. Gal-Moscovici A, Sprague SM, Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 20(5):423-430, 2007.
26. Quarles LD, Bone biopsy and the diagnosis of renal osteodystrophy. *UpToDate*. (Eds. Berns JS, Sheridan AM), Oct 2017.
27. Frazão JM, Martins P, Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18(4):303-307, 2009.
28. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69(11):1945-1953, 2006.
29. Uribarri J, Calvo MS, Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 16(3):186-188, 2003.
30. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al, Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(6):629-635, 2009.
31. Tonelli M, Pannu N, Manns B, Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 362(14):1312-1324, 2010.
32. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al, Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 83(5):959-966, 2013.
33. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology (Carlton)* 21(12):987-994, 2016.
34. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al, Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 21(8):2217-2224, 2006.
35. Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA, Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(2):280-289, 2013.
36. Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al; PA21 Study Group, A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 86(3):638-647, 2014.
37. Van Buren PN, Lewis JB, Dwyer JP, et al; Collaborative Study Group, The phosphate binder ferric citrate and mineral metabolism and inflammatory markers in maintenance dialysis patients: results from prespecified analyses of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 66(3):479-488 2015.
38. Andress DL, Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 18(4):315-321, 2005.
39. Quarles LD, Berkoben M, Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in adult predialysis patients with chronic kidney disease. *UpToDate*. (Eds. Goldfarb S, Sheridan AM), Oct 2017.
40. Massart A, Debelle FD, Racapé J, et al, Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results from the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis* 64(5):696-705, 2014.
41. Saab G, Young DO, Gincheran Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW, Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 105(3): c132-138, 2007.
42. Bhan I, Dobens D, Tamez H, et al, Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(4):611-619, 2015.
43. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, et al, Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45(6):1710-1721, 1994.
44. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM, A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(9):1620-1626, 2014.
45. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al; CONTROL Investigators, Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(2):305-312, 2006.

46. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349(5):446–456, 2003.
47. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al, Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 16(4):1115–1125, 2005.
48. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al, Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 19(1):179–184, 2004.
49. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D, Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63(4):1483–1490, 2003.
50. Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC, Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD006254, 2006.
51. Berkoben M, Quarles LD, Indications for parathyroidectomy in end-stage renal disease. UpToDate. (Eds. Schwab SJ, Sheridan AM), Oct 2017.
52. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al, Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)- A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12(11): e0187025, 2017.
53. Meola M, Petrucci I, Cupisti A, Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol* 26(5):848–855, 2013.
54. Berkoben M, Quarles LD, Hungry bone syndrome following parathyroidectomy. UpToDate. (Eds. Goldfarb S, Sheridan AM), Oct 2017.
55. Nigwekar SU, Multidisciplinary approach to calcific uremic arteriopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24(6):531–537, 2015.
56. Malbos S, Ureña-Torres P, Bardin T, Ea HK, Sodium thiosulfate is effective in calcific uremic arteriopathy complicating chronic hemodialysis. *Joint Bone Spine* 83(1):89–92, 2016.
57. Chen NC, Hsu CY, Chen CL, The strategy to prevent and regress the vascular calcification in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2017:9035193, 2017.
58. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, et al; Sevelamer Study Group, Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 19(2):405–412, 2008.
59. Nyman H, Pippitt K, Hansen A, Gunning K, Bone disease in patients with kidney disease:A tricky interplay. *J Fam Pract* 65(9):606–612, 2016.
60. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman–Breen C, et al, Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 26(8): 1829–1835, 2011.

KISIM: 6

PUBERTE

A) NORMAL PUBERTAL GELİŞİM VE PUBERTE ENDOKRİNOLOJİSİ

Doç. Dr. Gül YEŞİLTEPE MUTLU, Prof. Dr. Şükrü HATUN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bölümü, İstanbul

ÖZET

Puberte, birçok gen, biyolojik faktör ve hormonun rol aldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Pubertenin kızlarda en erken sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşında başlaması beklenir. Pubertenin başlaması sekonder cinsiyet karakterleri adı verilen (kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma; erkeklerde testislerin büyümesi ve pubik kıllanma) bulguların görülmesi ile anlaşılır. Kişilere göre değişmekle birlikte genel olarak puberte 4 yılda tamamlanır. Bu dönemde üreme yeteneğinin kazanılması yanı sıra hızlı büyüme ve cinsel özgü vücut yapısı gibi fiziksel değişiklikler de olur. Pubertenin kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce başlaması erken; kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından sonra başlamaması gecikmiş puberte olarak tanımlanır. Erken ve geç puberte çocukluk döneminin önemli klinik sorunlarından birisidir ve bu tür olguların çocuk endokrinoloji uzmanlarınca değerlendirilmesi önerilir. Son yıllarda kızlarda meme gelişim yaşında erkene kayma ve bunun klinik anlamı konusunda tartışmalar vardır.

Anahtar kelimeler: Puberte, adolesan, ergenlik, puberte yaşı, gonadotropinler, puberte prekoks, gecikmiş puberte, gonadarş, adrenarş, prematür telarş, prematür pubarş.

35.1. NORMAL PUBERTE

35.1.1. Tanım ve Genel Özellikler

Puberte, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanabilir. Bu dönemde büyüme gibi niceliksel (ölçülebilir) değişikliklerin yanı sıra üreme yeteneğinin kazanılması ve cinsel yönelim (erotik ilgi) gibi niteliksel/gelişimsel değişiklikler olur¹. Birçok gen ve hormonun rol aldığı bu dönem, insan yaşamının bebeklik dönemi gibi kritik (aynı zamanda incinebilir) dönemlerinden birisidir. Puberte terimi, daha çok bu dönemdeki hormonal/biyolojik ve buna eşlik eden fiziksel (kız ve erkeklerde farklı şekilde oluşan cinsel özgü bedensel değişiklikler) belirtileri anlatır. Buna karşın "adolesan" terimi fiziksel değişikliklerin yanı sıra psikososyal değişiklikleri de kapsayan bir yaşam dönemini tanımlamak için kullanılır. Türkçe'de puberte dönemi ergenlik sözcüğü ile ifade edilir; "buluş" ve "delikanlılık" gibi kavramlar ise adolesan terimini karşılamak için kullanılır. Puberte başlama yaşı zamanla değişmekle birlikte birlikte kızlarda en erken sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşında başlamaktadır.

Pubertenin 'gonadarş' ve 'adrenarş' olmak üzere iki ayrı bileşeni vardır². Gonadarş, kızlarda ve erkeklerde hipotalamus/hipofiz bölgesinden salgılanan gonadotropinler [Follükül sitümüle edici hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH)] etkisi ile başlar. Bu hormonlar kızlarda over, erkeklerde testis dokusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. FSH, erkeklerde sertoli hücrelerini etkileyerek spermatogenezi başlatır, LH ise leydig hücrelerinde testesteron sentezini uyarmasının yanı sıra spermatogenezin devamından sorumludur³. Kızlarda ise LH, teka hücrelerinden androstenedion ve testesteron salgılanmasını, FSH ise granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatisasyonu yoluyla östrojen oluşumunu sağlar³. Erkeklerde seks steroid üretimi için LH yeterli iken, kızlarda LH ve FSH'ın ortak etkisine ihtiyaç vardır⁴. Bu nedenle de örneğin LH reseptör aktive edici mutasyonla giden bozukluklarda kızlarda erken puberte meydana gelmez.

Adrenarş ise adrenal korteksin aktivasyonu ve androjenlerin salgılanması ile ve genellikle gonadarştan önce başlar. Androjenler, pubik ve aksiller tüylenme gelişiminin yanı sıra ter bezlerinin matürasyonu ve buna bağlı olarak erişkin

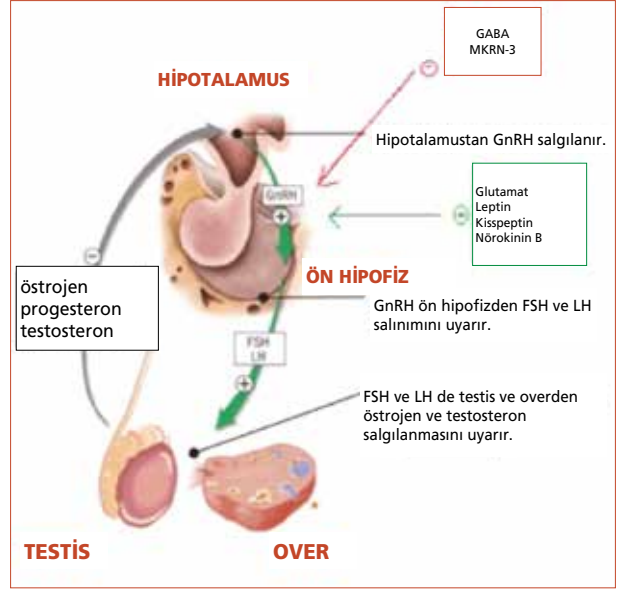
türü ter kokusu ve akne gibi deri bulgularının gelişiminden sorumludur. Pubik tüylenme gelişimi erkeklerde esas olarak testislerden, kızlarda ise adrenal bezden salgılanan androjenlerle olmaktadır. Adrenal androjen salgılanması büyük ölçüde hipotalamus/hipofiz/gonad aksının matürasyonundan bağımsız olduğundan kızlarda pubik tüylenme hipofiz/over matürasyonu konusunda bilgi vermez^{5,6}, bu nedenle puberte terimi aslında daha çok gonadarş ile ilişkili değişiklik ve bulguları kapsar. Seks steroidleri doğrudan ve büyüme hormonu sekresyonunu uyararak pubertedeki büyüme hızlanmasını sağlarlar. Bu sayede erişkin boyun %15–20'si pubertal dönemde kazanılır.

Hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini fetal yaşamda etkinleştirir, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde "mini-puberte" adı verilen aktif bir dönemden sonra çocukluk dönemi boyunca "uykuya dalar" ve daha sonra puberte ile birlikte yeniden aktive olur, "uyanır"⁷. "Mini-puberte" erkeklerde 6. aya, kızlarda ise 12–24 aya kadar sürebilmekte ve bu dönemde testisler ve overler artan LH ve FSH'a cevap vererek hormon üretmektedir. Bu dönemde üretilen seks steroid düzeyleri hiçbir zaman normal puberte dönemindeki kadar yükselmez. Mini-puberte dönemindeki hormonal aktivasyonun testislerin skrotuma inmesi ve germ hücre matürasyonu gibi etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir⁸. Çocukluk dönemi boyunca minimal LHRH salgılanması olmakta, epizodik gonadotropin özellikle de LH salgılanması azalmaktadır. Bu dönemde kızlarda belirgin olmak üzere FSH düzeyi LH düzeyinden yüksek ölçülmektedir. Çocukluk dönemi boyunca hipofiz ve gonadlar uyarı ile normal fonksiyon görme kapasitesine sahip olmakla birlikte bu dönemde LHRH testi ile hipogonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı yapılamamaktadır.

Puberte ile birlikte hipotalamus düzeyindeki "inhibisyon" kalkmakta ve LH ve FSH düzeyleri artmaktadır. Bu artış LH düzeyleri için daha belirgindir. Rastgele alınan tek kan örneğinde puberte öncesi ve pubertal LH düzeyleri benzer olabildiği için GnRH stimülasyonundan 30–60 dk sonra (40 dk sonraki kan örneği de yeterlidir) alınacak LH düzeyi pubertal matürasyon için en duyarlı göstergedir^{4,7}. GnRH'a FSH artış miktarı puberte öncesi ve sonrası dönemde benzer olduğundan bu test sırasında FSH bakılmayabilir. LH yükselmesi olmadan belirgin FSH yükselmesi pre-pubertal döneme özgüdür. Bu nedenlerle GnRH testinin yorumlanmasında LH/FSH oranı da kullanılmakta ve genel olarak bu oranın >0,66 olması pubertal matürasyonu göstermektedir. Pubertenin başlangıcında, daha çok gece olan epizodik GnRH ve LH salınımı puberte ilerledikçe 24 saat boyunca devamlı bir hal almaktadır.

35.1.2. Pubertenin Genetik ve Moleküler Kontrolü

Puberte başlangıç zamanı genetik (ailesel ve etnik faktörler dahil) ve çevresel faktörlerin birleşik etkisi ile kişiler arasında büyük değişkenlik göstermektedir^{9,10}.



Şekil 35.1. Hipotalamik-hipofizer-gonadal aks.

Genel olarak pubertenin başlama zamanı ve temposunda %50–80 oranında genetik faktörlerin etkisi olduğu kabul edilmektedir¹¹. Pubertenin başlamasında kritik aşama GnRH salgılayan nöronların fonksiyonlarındaki değişim, bir başka deyişle santral inhibisyonun sonlanmasıdır. GnRH üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırıp puberteyi başlatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu süreçte kemik yaşı ve vücut yağ kitlesi ile ilgili matürasyon sinyalleri ve bunları ileten "nörotransmitterler" in yanı sıra, çeşitli kofaktörler, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve genler rol oynamaktadır. Hipotalamik-hipofiz-gonad aksının ve bu akslar üzerinde etkili moleküllerin pubertedeki rolü Şekil 35.1'de şematize edilmiştir.

GnRH sekresyonunu aktive eden moleküller

- **Glutamat:** Hayvan modellerinde GnRH'ın nöronal aktivitesini uyardığı gösterilmiş ancak pubertenin başlaması üzerinde nasıl etki ettiği tam açıklanabilmiş değildir¹².
- **Leptin:** Adipositler tarafından üretilen ve konsantrasyonu yağ kitlesi ile korele olan bir hormon olup eksikliğinde pubertenin gerçekleşmediği, ancak leptin tedavisinden sonra pubertenin başladığı gösterilmiştir¹³. Son yıllarda obezite prevalansındaki artış ile pubertenin erkene kayması arasındaki ilişki obez çocuklardaki yüksek leptin düzeyleri ile açıklanabilir. Nitekim, serum leptin düzeyindeki her 1 ng/ml'lik artışın menarş yaşında 1 ay, vücut yağ kütleindeki her 1 kg'luk artışın da menarş yaşında 13 gün erkene kaymaya yol açtığı gösterilmiştir¹⁴.
- **Kisspeptin:** Hipotalamik nöronlardan salgılanır ve muhtemelen hipotalamik GnRH sekresyonunu uyarır. G proteini ile birleşen Resepör 54 (GPR54) ve bu reseptörün

ligandı Kisspeptini kodlayan *Kiss1* genidir¹⁵. KISS-1/GPR54 sinyal sisteminin hipotalamus/hipofiz/gonad ekseninin düzenlenmesi/fonksiyonunda kritik rolü olduğu ilk kez 2003 yılında idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi hastalarda *GPR54*'de inaktive edici mutasyona neden olan delesyonun rapor edilmesiyle anlaşılmıştır¹⁶⁻¹⁸. *KISS1* geni hipotalamusta Kisseptinlerin sentezini sağlamakta, bu proteinler de GPR54 reseptörü ile bağlanarak pubertenin başlamasını sağlamaktadır. Bu sistem üzerindeki çalışmalar leptin ve seks steroidlerinin de KISS-1/GPR54 sistemi üzerinden pubertenin başlamasında etkili olduğunu göstermektedir. Bu sistemle ilgili aktive edici mutasyonlar idiyopatik santral erken puberte, inaktive edici mutasyonlar ise koku duyusu korunmuş idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır. Bu bilgiler temelinde KISS-1/GPR54 sisteminin farmakolojik ajanlarla etkilenecek değişik tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır¹⁵.

- *Nörokinin B*'nin de puberteyi başlatan sinyallerden biri olduğu düşünülmektedir¹⁹. *Nörokinin B* preprohormonunu kodlayan *TAC3* ve *TACR3* genindeki mutasyonlar hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır²⁰. Bu mutasyonu taşıyan bazı bireylerde fertilitenin spontan olarak ortaya çıkışı *Nörokinin B* molekülünün reproduktif işlevler üzerinde önemli bir etkisi olmadığını ancak pubertenin başlamasında spesifik bir rol oynadığını düşündürmektedir²¹.
- Yine son yıllarda Kallmann sendromu olgularının bir kısmından (yaklaşık %20) sorumlu olan *KAL-1* ve *fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)* genlerinin yanı sıra "*prokineticin receptor-2*" (*PROKR2*) ve "*prokineticin-2*" (*PROK2*) genlerinin de puberte üzerindeki etkisi üzerinde durulmaktadır¹¹.

GnRH üzerinde inhibe edici etkisi olan moleküller

- *GABA*: Hayvan çalışmaları hipotalamusta *GABA* sekresyonunun pubertal geçişi baskıladığını göstermiş ve *GABAa* sinyalizasyonunun farmakolojik olarak kesintiye uğratılması santral erken puberteye yol açmıştır²².
- Son yıllarda, *MKRN3* geninin kodladığı *makorin ring finger protein 3*'ün puberte öncesinde reproduktif endokrin fonksiyonu supresse edici bir rol oynadığı ve bu genin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının ailesel santral puberte prekoksya neden olduğu gösterilmiştir²³.

35.1.3. Puberte Yaşındaki Değişimler ve Ülkemizdeki Durum

Son yıllarda literatürde ve ülkemizdeki ergenlikle ilgili önemli tartışma konularından birisini kızlardaki puberte başlama yaşındaki erkene kayma, bunun nedenleri ve özellikle de nihai boy üzerinde olumsuz etkileri konusu oluşturmaktadır. Ergenlik başlama yaşı konusunda günümüzde de kullanılan yaş sınırları (kızlarda en erken 8, ortalama 10,5, en geç 13; erkeklerde en erken 9, ortalama 11,5, en geç 14) Marshal ve

Tanner'ın 1968 deki araştırmaları ile elde edilmiştir ve bu veriler çocukların %95'nin bu yaş aralıklarında ergenliğe gireceği anlamına gelmektedir²⁴. Bu noktada normal ile ortalamanın farklı kavramlar olduğu, ortalama ile en erken ve en geç yaş arasındaki dönemlerde ergenlik başlamasının da normal sınırlarda kabul edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Bir başka deyişle örneğin kızlarda 8-10,5 yaş arasında ergenliğin başlaması da "normal erken" (*early*) olarak kabul edilmelidir.

Beslenme koşullarının düzelmesi ve çevresel uyarıların etkisiyle ABD ve Avrupa'da 20. yüzyıl başlarından ortalarına kadar ergenlik yaşı her 10 yılda bir 2-3 ay kadar öne gelmiş (buna "*secular trend*"-çağın eğilimi denmektedir), ancak 1970'lerden bu yana önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir^{25,26}. ABD'de ortalama menstruasyon yaşı 1973'te 12,8, 1985'te 12,7, 1997'de 12,9, 2001'de 12,5 bulunmuş, ortalama meme gelişim yaşı ise 1985'te 10,9, 1997'de 10,0, 2001'de 9,7 olarak saptanmıştır²⁶. Danimarka'da 1966'da meme gelişimi ortalama 10,6, menstürasyon 13,4 yaşında başlarken, 1992'de meme gelişimi 10,9, menstruasyon yaşı yine 13,4 olarak, son olarak 2006'da ise meme gelişim yaşı 9,86, menstruasyon yaşı ise 13,13 olarak saptanmıştır²⁷. Benzer şekilde Hollanda'da 1965'de ortalama meme gelişim yaşı 11,0, menstruasyon yaşı 13,5; 2001 de ise 10,7 ve 13,2 olarak saptanmıştır²⁸.

Ergenlik yaşınının erkene kayması ile ilgili tartışmalarında başlamasında 1997 yılında ABD'deki çocuk hekimlerinin ofislerindeki verilere dayanan ve meme gelişiminde beklenmeyen/açıklanamayan erkene kayma olduğunu ileri ileri süren araştırma etkili olmuştur²⁹. Bu araştırma ve sonrasındaki tartışmalarda ergenlik başlama yaşının siyah kızlarda altı, beyazlarda ve diğer etnik gruplarda yedi yaşa çekilmesi önerilmiş, daha sonraki yıllarda bu öneri genel kabul görmemiş ve günümüzde ABD'de ve diğer ülkelerdeki çocuk endokrinoloji uzmanları erken ergenlik için kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaş sınırını kabul etme konusunda uzlaşmışlardır³⁰. Sonuç olarak ergenlik sürecinin en kesin göstergesi olan menstruasyon yaşında bir erkene kayma olmadığı gibi, meme gelişim yaşındaki küçük miktarlardaki erkene kaymanın klinik bir anlamı yoktur. Erkeklerdeki ergenlik yaşı ile ilgili bir erkene kayma tartışması yapılmamaktadır.

Ülkemizdeki verilere göre ise 1975'te İstanbul Tıp Fakültesinde Profesör Neyzi'nin yaptığı çalışmada üst gelir grubu kızlarda ilk adet görme yaşı 12,8 yaş iken, 1992 de Kolukisa ve Günöz 12,6, 2005'te Gerçek ve ark.12,5 ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2002'de yapılan üst-orta ve alt gelir grubunun karışık olarak alındığı çalışmada 12,8 olarak saptanmıştır²⁶. Ersoy ve ark. 2004 menarş yaşını 12,7 olarak saptamıştır³⁰. Bundak ve ark.'nın yeni çalışmasında meme gelişim yaşı 10,3, pubik kıllanma başlangıcı 11,2 ve ortalama menarş yaşı 12,2 bulunmuş³¹, Denizli'de yapılan bir çalışmada kızlarda ortalama meme gelişim yaşı 10,16, menstruasyon yaşı 12,4; erkeklerde Evre 2 testis gelişim yaşınının (puberteye giriş) 12,81 yıl olduğu saptanmıştır³². Yine 2011 yılında yayımlanan geniş kapsamlı bir çalışmada ülkemizde puberteye giriş yaşınının erkene

Tablo 35.1. Kız çocuklarında puberte gelişim evreleri

Evre	Pubik kıllanma	Meme Gelişimi	Eşlik eden diğer gelişmeler
1	Yok	infantil, gelişme yok	
2	Labiaların medial kenarında seyrek, hafif kıvrıkcık tüyler	Meme ve papillada tomurcuklanma, areola çapında artma	Büyüme hızında artma
3	Koyu renkte, kaba ve kıvrıkcık kıllanma, kıllar seyrek olarak pubis üzerine yayılmış	Meme ve areola belirgin olarak büyümüş ama henüz areola ve papilla ikinci bir yükselti yapmamış (sınırı belirgin değil)	Zirve büyüme hızı, vaginal mukozada kalınlaşma, aksiller kıllanma
4	Kaba, kıvrıkcık, miktarca erişkinden daha az kıllanma	Meme daha büyümüş, areola ikinci bir tepe yapmış	Menarş (Evre 3-4), Büyüme hızlanmasına yavaşlama
5	Erişkin dişi tipi bacakların medial kısmına da yayılmış kıllanma	Erişkine yakın büyüklük, areoladaki kabarık gerilemiş, papilla belirgin	

kayma eğiliminde (telarş başlangıç yaşı ortalama 9,65 yaş) olduğu saptanmasına rağmen³³ kızlarda menarş yaşında son 30–40 yıllık zaman diliminde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir^{32,33}. Bütün bu çalışmalar ülkemizde ergenlik başlama yaşında diğer ülkelerdekinden farklı bir durum olmadığını ortaya koymaktadır.

35.2. PUBERTEDE MEYDANA GELEN HORMONAL VE FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ/ EVRELENDİRİLMESİ

Kızlarda ve erkeklerde puberteye giriş ve pubertal gelişimin değerlendirilmesi Tanner evrelendirme sistemi ile yapılmaktadır. Kızlarda puberteye giriş kararı meme gelişimi ile, erkeklerde ise testis hacminde (4 mL ve üzeri) veya testisin uzun çapında (22–25 mm ve üzeri) artma ile verilmekte; her iki cinstede puberte gelişimi 5 evrede değerlendirilmektedir (Tablo 35.1 ve 2; Şekil 35.2)^{4,34,35}.

35.2.1. Kızlarda Normal Puberte

Kızlarda ortalama FSH, LH ve estradiol düzeylerinin yükselmesi ile birlikte puberteye ait fiziksel değişiklikler başlar. Kızlarda estradiolün etkisi ile oluşan meme tomurcuklanması (Telarş) pubertenin ilk bulgusudur. Meme gelişimi tek taraflı olabilir ve başlangıç döneminde ağırlıdır. Tek taraflı ve/veya ağırlı meme gelişimi bazı ailelerde endişeye neden olabilir ve bazen hekimler de bu endişe ile görüntüleme yöntemlerine başvurabilir. Bu durumların ikisi de normal ve geçidir. Yine estradiolün etkisi ile özellikle labia minora olmak üzere genital gelişme (mons pubiste yağ depolanması, klitoriste hafif büyüme) vaginal mukoza matürasyonu (mukoza kalınlaşması ve renginin parlak kırmızıdan donuk pembeye dönmesi), uterus ve endometrium boyutlarında artma ve kadınlara özgü yağ dağılımı gibi vücut kompozisyon değişiklikleri olur. Adrenarş, adrenal androjen sekresyonunun başlaması olarak tanımlanır ve adrenal hormonal aktivasyon genel olarak altı yaş civarında, yani gonad aktivasyonundan önce olur. Bununla beraber, adrenarşa bağlı pubik ve aksiller tüylenme meme

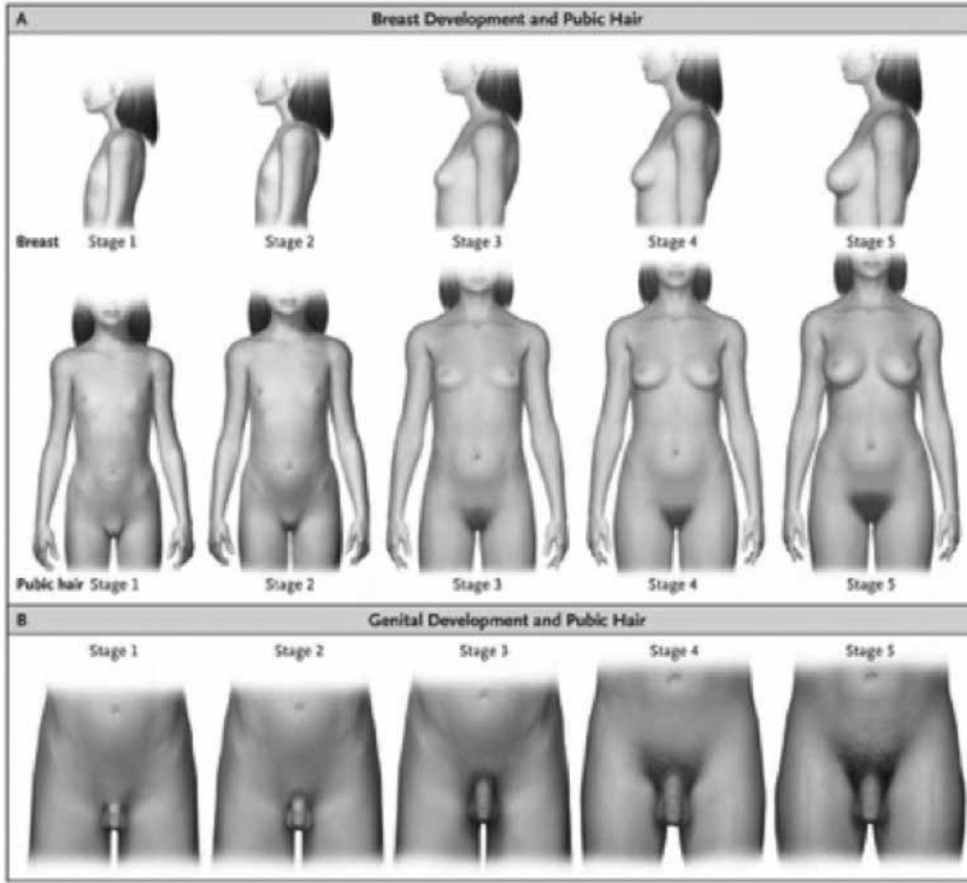
gelişiminden 6–9 ay sonra olmaktadır⁴. Olguların %20'sinde pubik tüylenme puberte başlangıcının ilk bulgusu olabilir.

Kızlarda pubertenin başlaması ile birlikte büyüme hızlanır ve meme gelişiminden sonraki 1 yılda "büyüme hızlanması doruğu" oluşur. Kızlar puberte süresince 20–25 cm boy kazanırlar. Her iki cinstede önce ektremite distalden proksimale doğru uzar, gövde uzaması ise daha sonra olur. Kızlarda meme gelişiminden ortalama iki yıl sonra menarş başlar. Menarş yaşı doğrudan kemik matürasyonu ile ilgilidir. Normal zamanda menarş başlayan kızlarda menarş sonrası 4–6 cm kadar boy uzaması olurken, erken menarş olanlarda 10 cm kadar uzama olabilmektedir. Kızlarda puberte, her evre 12–15 ay sürmek üzere 3–4 yılda tamamlanır.

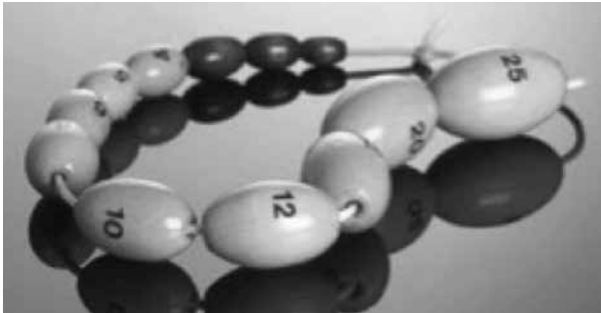
35.2.2. Erkeklerde Normal Puberte

Erkeklerde puberte başlangıcında FSH etkisi ile sertoli hücre kitlesindeki artmaya bağlı testis hacmi de artar. Bu nedenle erkeklerde puberteye giriş kararı testis hacminin 4 mL ve üzerinde olması ya da testis uzun çapının 25 mm ve üzerinde olması ile verilir. Testis hacmi Prader Orşidometresi (Şekil 35.3) ile kıyaslama yapılarak değerlendirilir. Bununla birlikte pubertenin ilk fark edilen bulgusu genellikle pubik tüylenmedir. Pubik ve aksiller tüylenme kızlarda olduğu gibi erkeklerde de adrenal androjenlere bağlıdır.

Erkeklerde puberteye özgü fiziksel değişiklikler büyük ölçüde testosteron salgısındaki artışa bağlıdır. Genel olarak zirve büyüme hızlanması, ses değişiklikleri, akne ve aksiller tüylenme puberte ortasında meydana gelir. Erkek çocuklarda zirve boy hızlanması kızlardakinden ortalama iki yıl daha geç olmaktadır, bununla beraber puberte döneminde yıllık büyüme hızı erkeklerde kızlara göre daha fazladır (10,3'e 9,3 cm/yıl)². Erkeklerde puberte evrelerine göre olan değişiklikler Tablo 35.2'de gösterilmiştir. Genel olarak erkeklerde ses kalınlaşması 14, yüz kıllanması 14,5 yaşta başlamaktadır. Erkeklerde aksiller kıllanmadan sonra androjene bağımlı vücut bölgelerinde (yüz, göğüs, sırtın üst kısmı, karın ve bacakların üst kısmı) kıllanma olur.



Şekil 35.2. Kızlarda ve erkeklerde puberte bulgularının gelişim evreleri²⁶.



Şekil 35.3. Prader orşidometresi.

Kıllanmanın yoğunluğu genetik faktörlere bağlıdır. İlk ejakülasyon ve sperm oluşumu 13,5–14 yaş civarlarında Tanner Evre 4 puberte döneminde olmaktadır.

Erkeklerde ve kızlarda kemik mineral dansitesinde belirgin artış olur. Her iki cinsiyette de kemik matürasyonu estradiol üzerinden olmakta ve erkeklerde puberte ortasındaki estradiol düzeyi kızlardaki puberte başlangıcı düzeyine ulaşmaktadır.

Tablo 35.2. Erkek çocuklarda puberte gelişim evreleri

Evre	Genital gelişme	Pubik kıllanma	Eşlik eden gelişmeler	Prader orşidometre (ml)
1	Prepubertal	Pigmente kıl yok	Uzun çap <15 mm	1-3
2	Erken testis, penis ve skrotal gelişim	Penis kökünde seyrek hafif pigmente düz veya kıvrık uzunca tüyler	Ses değişikliği başlaması, uzun çap 25-33 mm	4-6
3	Penis boy ve kalınlığında artma, skrotum ve testislerde büyüme	Kıllanma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrımlı	Üst dudakta beyaz tüyler, akne, maksimum büyüme hızı, testis çapı 33-40 mm	8-12
4	Peniste büyüklüğünde (eni dahil) artma, skrotumda pigmentasyon	Erişkinlere benzer kıllanma dağılımı ama miktarı az	Favorilerin çıkmaya başlaması, testis çapı 40-45 mm	>12
5	Erişkin büyüklük ve şeklinde	Erişkin tipi, bacakların medial yüzüne yayılmış	Sakal gelişimi, testis çapı >45 mm	>15

Puberte döneminde görülebilecek sorunlar

- **Anemi ve demir eksikliği:** Adolesan kızlarda nispeten sık görülen bir problemdir. Erkeklerde testosteronun eritropoetik etkisi, kızlarda yetersiz demir alımı ve menstruel kanamalarla meydana gelen kayıp her iki cins arasındaki bu farklılığın en önemli nedenleridir.
- **Jinekomasti:** Adolesan erkeklerin %20'sinde görülebilen bir tablo olup ortalama 13 yaş civarında görülür ve 6–18 ay sürer. Her ne kadar terminolojide 'idiyopatik pubertal jinekomasti' kullanılsa da altta yatan çeşitli nedenler olabilir. İlaçlar, hipogonadizm (sıklıkla Klinefelter sendromu), testis tümörleri, hipertiroidi bunlardan bazılarıdır. Jinekomasti gelişimine yol açan asıl mekanizma östrojenik/androjenik uyarı imbalansıdır.
- **Akne:** her iki cinstede pubertal matürasyon ile akneiform lezyonların sayısında artış olur. Kızlarda aknelerin şiddeti DHEAS düzeyleri ile ilişkilidir ve özellikle diğer androjenik değişikliklerle birlikte bulunuyorsa non-klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrin bozukluklar akla gelmelidir.
- **Kas-iskelet yaralanmaları:** Spor faaliyetelerindeki artış sonucu sık görülebilecek bir problemdir. Epifizyel büyüme plaklarını etkileyebilecek yaralanmalar ve distal radius kırıkları için en riskli dönemler sırasıyla kemik mineral yoğunluğunun en çok arttığı ve zirve uzama hızının görüldüğü yaşlardır. Osgood-Schlatter hastalığı da aşırı kullanıma bağlı adolesan erkeklerde sık karşılaşılan, tibia tüberkül apofizisinde inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır.
- **Miyopi:** Gözün aksiyel çapındaki artıştan kaynaklanır, pubertede insidansı artar.
- **Skolyoz:** (Adolesanın idiyopatik skolyozu) Aksiyel iskelette hızlı uzama sonucu ortaya çıkan bir tablodur.

KAYNAKLAR

1. Sisk CL, Foster DL, The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7:1040–1047, 2004.
2. Biro MF, Chan YM, Normal puberty 2015. <https://uptodate.com>.
3. Nebesio TD, Eugster EA, Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 37:50–72, 2007.
4. Lee PA, Houk CP, Puberty and Its Disorders. In: Lifshitz F eds. *Pediatric Endocrinology*, 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:298–329.
5. Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM, Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 51:548–556, 1980.
6. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, et al, The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4536–4542, 2001.
7. Grumbach MM, The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res Suppl* 2:2–14, 2002.
8. Zivkovic D, Hadziselimovic F, Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. *Urol Int* 82:89–91, 2009.
9. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al, The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24:668–693, 2003.
10. Palmert MR, Hirschhorn JN, Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab* 80:1–10, 2003.
11. Kaminski BA, Palmert MR, Genetic control of pubertal timing. *Current Opinion in Pediatrics* 20:458–464, 2008.
12. Kasuya E, Nyeberg CL, Mogi K, et al, Role of gamma-amino butyric acid (GABA) and glutamate in control of puberty in female rhesus monkeys: effect of an antisense oligodeoxynucleotide for GAD67 messenger ribonucleic acid and MK801 on luteinizing hormone-releasing hormone release. *Endocrinology* 140:705, 1999.
13. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al, Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110:1093, 2002.
14. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al, Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3239, 1997.
15. Öcal G. Normal Pubertede HHG eksen aktivasyonu. V. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Sempozyumu sunum metinleri, 2009:8–9.
16. De Roux N, Genin E, Carel JC, et al, Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10972–10976, 2003.
17. Messenger S, Chatzidakis EE, Ma D, et al, Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1761–1766, 2005.
18. Seminara SB, Messenger S, Chatzidakis EE, et al, The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349:1614–1627, 2003.
19. Lippincott MF, True C, Seminara SB, Use of genetic models of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in mice and men to understand the mechanism of disease. *Exp Physiol* 98:1522, 2013.
20. Topaloğlu AK, Tello AJ, Kotan LD, et al, Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 366:629, 2012.
21. Gianetti E, Tusset C, Noel SD, et al, TAC3/TAC3R mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2857, 2010.
22. Keen KL, Burich AJ, Mitsushima D, et al, Effects of pulsatile infusion off the GABA (A) receptor blocker bicuculline on the onset of puberty in female rhesus monkeys. *Endocrinology* 140:5257, 1999.
23. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al, Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 368:2467, 2013.
24. Marshall WA, Tanner JM, Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44:291–303, 1969.
25. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al, The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24(5):668–693, 2003.
26. Bereket A, Santral erken pubertenin tanı ve tedavisinde karşılaşılan sorunlar. V. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Sempozyumu sunum metinleri, 2009:25–35.
27. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, et al, Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 123(5):e932–939, 2009.
28. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, et al, Pubertal development in The Netherlands 1965–1997. *Pediatr Res* 50(4):479–846, 2001.
29. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al, Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 99:505–512, 1997.
30. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, et al, Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev* 76(2):115–125, 2004.
31. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, et al, Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: No evidence for secular trend. *J Clin Res Ped Endocrinol* 1:8–14, 2008.
32. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, et al, Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21(10):951–961, 2008.
33. Atay Z, Turan S, Guran T, et al, Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics* 128(1):e40–5, 2011.
34. Darendeliler F. Normal puberte: Seyir ve klinik değerlendirme. V. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Sempozyumu sunum metinleri 2009:10–19.
35. Sisk CL, Foster DL, The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7:1040–1047, 2004.

B) ERKEN PUBERTE VE TEDAVİSİ

Puberteye ait fiziksel değişikliklerin (meme gelişimi, testis hacminin 4 mL ve üzerine çıkması, pubik/aksiller tüylenme, somatik gelişimde hızlanma vs) kızlarda sekiz yaşından, erkeklerde dokuz yaşından önce görülmesi normal gelişim dışında bir durum olarak değerlendirilmektedir. Bu durum genel olarak Puberte prekoks (Erken puberte) terimi ile karşılanmakla birlikte aslında üç ana ihtimal söz konusudur:

1. Hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce aktive olmuştur. Bu durumda normal pubertede beklenen hormonal ve fiziksel gelişmeler belli bir sırayla meydana gelecektir. Bu durum 'Santral (Gerçek) erken puberte' olarak tanımlanır. Santral erken puberte genel olarak kızlarda erkeklerle göre 10 kat daha sık görülmektedir^{1,2}. Kızlarda santral erken puberte olgularının çoğunluğunda spesifik bir etiyoloji saptanamaz. Batı ülkelerinde evlat edinilen kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir^{3,4}.
2. Erken puberte bulguları, hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini aktive olmadan gonad ve gonad dışı (adrenal bez gibi) kaynaklardan seks steroidlerinin salgılanmasına bağlı gelişmişse 'Periferik (Yalancı) erken puberte' tanısı konur. Periferik erken puberte erkeklerde daha sık görülür ve hemen daima spesifik bir etiyolojiye bağlıdır⁵.
3. Üçüncü ana ihtimal ise meme gelişimi ve pubik kıllanma gibi pubertenin temel bulgularının tek başlarına ve hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini aktive olmadan görülmesidir. Bu durum 'inkomplet erken puberte' veya 'puberte varyantları' olarak tanımlanır. Meme gelişiminin tek başına olması 'prematür telarş', pubik tüylenmenin tek başına olması 'prematür pubarş' olarak isimlendirilir. Daha önce bu grup içinde değerlendirilen ve bu nedenle de önemsiz meme ihtimali yaratan 'prematür menarş' tümör, vaginal yabancı cisim, tümörler, cinsel kötüye kullanım gibi önemli nedenlere bağlı olabileceğinde ayrıca araştırılması gereken bir sorundur⁶.

Günümüzde erken puberte sözlü/yazılı basında sıkça yer alan ve ailelerin endişeli olduğu konulardan birisidir ve erken ergenlik bulguları ile getirilen çocukların sadece %10'ununda erken puberte kriterleri bulunmaktadır⁷. Bu nedenle de meme gelişimi veya genital tüylenme yakınması ile getirilen kız ve erkek çocukların puberte bulgularının ilerlemesi, büyüme hızlanması ve kemik yaşı ilerliği bakımından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Erken puberte tanısı konan olgularda ise santral veya periferik ayırımı yapıldıktan sonra spesifik etiyoloji araştırılmalıdır.

Erken puberte ayırıcı tanısı Tablo 35.3'de özetlenmiştir. Erken pubertenin klinik önemi, erken başlangıçlı veya hızlı ilerleyici olguların tedavi edilmemesi durumunda nihai boyun kısa kalması (eski serilerde tedavi edilmemiş olgularda nihai boyun erkeklerde 151–156 cm, kızlarda 150–154 cm olduğu ve erkeklerde 20 cm, kızlarda 12 cm boy kaybı olduğu bildirilmektedir) ve erken menüstrasyonun getireceği sosyal/gelişimsel yüklerdir⁸. Bunun dışında erken puberteye neden olan bazı klinik durumlara (tümör vb.) erken tanı konması da önemlidir⁹.

Tablo 35.3. Erken puberte etiyolojisi ve ayırıcı tanısı

GnRH-bağımlı (Santral)
<ul style="list-style-type: none">• İdiyopatik (sporadik veya ailesel) Kız/erkek oranı >10 Evlat edinilen çocuklarda çok daha sık• Santral Sinir Sistemi bozuklukları (Kız/erkek oranı 1:1) Edinilmiş lezyonlar (apse, kemoterapi, granülomlar, inflamasyon, radyasyon, cerrahi, travma) Konjenital anomaliler (araknoid kistler, hidrosefali, hipotalamik hamartomlar, myelomeningosele, septooptik displazi, suprasellar kist)• Tümörler (LH-salgılayan adenom, astrositom, kraniofaringioma, ektopik pinealom, ependimomalar, glioma- optik gliomlar nörofibromatozis ve tuberokleroz ile birlikte olabilir)• Genetik nedenler (Kiss1 fonksiyon artırıcı mutasyonları, MKRN3 fonksiyon kaybı mutasyonları)
GnRH-bağımsız (periferik)
<p>Genetik bozukluklar (mutasyonlar)</p> <ul style="list-style-type: none">Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), erkeklerGonadotropin bağımsız puberte LH reseptör-aktif edici mutasyonlarDAX1 gen mutasyonlarıMcCune-Albright sendromu <p>Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Adrenal seks steroid salgılayanlar (adenoma, karsinoma, jeneralize glukokortikoid direnci)Gonadotropin-salgılayanlar (koriokarsinoma, koriopitelyoma, disgerminom, hepatoblastoma, hepatoma, teratoma)Over kökenli (karsinoma, cystadenoma, gonadoblastoma, granuloza hücreli—Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte olabilir, lipoid, sex kord, theca hücreli)Testiküler (Leydig hücre) <p>Sınırlı veya geri dönebilen nedenler:</p> <ul style="list-style-type: none">Kronik primer hipotiroidizmKAHEksojen seks steroid veya gonadotropin maruziyeti (iatrogenik de olabilir)Over kistleri

35.3. TANI YAKLAŞIMI

35.3.1. Kimler Değerlendirilmeli?

Kızlarda sekiz yaşından küçük, erkeklerde ise dokuz yaşından küçük olup sekonder seks karakterleri ortaya çıkan olgular erken ergenlik açısından incelenmelidir. Başvuru yaşı ne kadar küçükse bu değerlendirme o kadar hızlı yapılmalıdır. 7–8 yaş arasındaki kızlar ve 8–9 yaş arasındaki erkeklerde öykü ve fizik muayenede ek bir patoloji saptanmazsa izlem önerilebilir¹⁰.

35.3.2. Nasıl Değerlendirilmeli?

· Puberte nedeni santral mi periferik mi?

Santral puberte prekoks olgularında normal puberte bulgularının sadece normal zamanından erken ortaya çıkışı söz konusu iken periferik puberte prekoks olgularında normal puberte seyri sapa söz konusudur ve bunların çoğunda periferik bir gonadal hormon kaynağı söz konusudur. Örneğin meme gelişimi başladıktan çok kısa bir süre sonra menstruel kanaması olan bir kız çocuğunda santral puberte prekoks tanıda ziyade ovaryen bir patoloji (kist vb.) düşünülmelidir^{11,12}.

· Puberte bulguları ilerleyici mi?

Boy uzamasının ve iskelet matürasyonunun hızlı oluşu (kemik yaşı ile değerlendirilir) seks steroid aktivitesinin şiddeti ve süresi hakkında fikir verir. 6 ay ve daha uzun bir zaman zarfında puberte evresinde ilerleme olmaması yavaş progresyon olarak kabul edilir. Büyüme hızının yaşa göre 95 persentil üzerinde oluşu hızlı büyümeyi gösterir.

Başlangıç aşamasında önce ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Erken puberte ile başvuran olgularda puberte bulgularının ne zaman başladığı ve nasıl ilerlediği, evlat edinilme gibi sosyal özellikler, aile bireylerinde erken puberte olup olmadığı, eksojen seks steroid maruziyeti, büyüme temposunda ve davranışlarda değişiklikler, şiddetli baş ağrısı, nöbet (örneğin gelastik nöbet) gibi hamartom ve benzeri intrakraniyal patolojilere işaret edebilecek bulgular sorgulanmalıdır. Genel olarak erken puberte tanısı konan kızların %90'ında, erkeklerin ise %50 kadarında santral erken puberte tanısı konmakta; santral erken puberte olgularında erkeklerde daha sık organik/spesifik lezyon saptanmaktadır¹³.

35.3.3. Fizik Muayene

Antropometrik ölçümler, güncel boy-hedef boy ilişkisi, puberte bulgularının değerlendirilmesi, dermatolojik muayene (örneğin *café-au-lait* lekelerinin bulunması Mc Cune Albright sendromu veya nörofibromatozis açısından uyarıcı olabilir) ve göz dibi incelemesi (intrakraniyal basınç artışı), görme alanı muayenesini (merkezi sinir sisteminde yer kaplayıcı lezyon) kapsar.

Gonadların boyutlarının artması gonadotropinlere bağlı olduğundan santral, periferik erken puberte ayırıcı tanısında en önemli bulgu erkeklerde testis hacmi, kızlarda ise over/uterus boyutlarıdır. Erkeklerde testis hacminin 4 mL ve üzerinde veya uzun çapının 25 mm üzerinde olması santral erken puberte lehine kabul edilmelidir (Hipotalamus/hipofiz/gonad aksının sonradan aktive olduğu periferik erken puberte olgularında da testisler büyüyebilir).

35.3.4. Görüntüleme

Kemik yaşı: İskelet matürasyonunun değerlendirilmesinde önemlidir. Kemik yaşının takvim yaşı ile uyumlu olduğu olgularda erken ergenlik olma olasılığı çok düşüktür¹⁰.

Ultrasonografi: Kızlarda over/uterus boyutları ultrasonografi ile değerlendirilir. Over hacminin 2–3 ml'nin üzerinde olması (uzunluk × genişlik × yükseklik × 0,5233), uterus uzunluğunun 34–40 cm üzerinde olması santral erken puberte lehine kabul edilmelidir¹⁴. Endometrial eko özgün ama duyarlılığı düşük başka bir göstergedir.

35.3.5. Laboratuvar

Hormonal değerlendirme için önce bazal LH, FSH, kızlarda estradiol, erkeklerde testesteron ölçümü, adrenarş bulgusu varsa DHEA-S, menstruasyon olan kızlarda progesteron ölçümü yapılmalıdır. Bazal estradiol (>10 pg/ml) ve Testesteron (>25 ng/ml) yüksek olması anlamlıdır ama prepubertal değerlerde olması erken puberteyi ekarte ettirmez^{1,15}. Puberte öncesi LH düzeyi <0,1 IU/L olduğundan ölçümlerde duyarlılık limiti 0,1 IU/L olan yöntemler kullanılmalıdır. Üçüncü jenerasyon LH ölçme yöntemlerinde bazal LH değerinin <0,2 IU/L olmasının prepubertal, pubertal ayrımı için erkeklerde %100 duyarlı ve özgün olduğu, Evre 2 meme gelişimi olan kızların %50'sinde ise bu değere göre prepubertal değerler saptandığı bildirilmektedir¹⁶. Sabah saatlerinde ölçülen bazal LH seviyesinin >0,3 IU/L (daha iyisi >0,5 IU/L) olduğu durumlarda GnRH testine gerek kalmaksızın santral puberte prekoks tanısı konulabilirken bazal LH değerinin belirgin yüksek olmadığı durumlarda tedavi başlanmadan önce GnRH stimülasyon testi yapılması gereklidir^{1,17,18}. Üçüncü nesil yöntemlerle bazal LH ölçülemezken FSH'ın yüksek olması, ya da LH/FSH oranının <1 olması prepubertal olarak yorumlanmalıdır.

GnRH stimülasyon testi için farklı yöntemler uygulanmaktadır. Çoğunlukla GnRH verildikten 30–40 dk sonra tek LH ölçümü yapılması yeterli olmakla beraber bu tek ölçümün 60. dakikada yapılması veya iki saat süreyle her 30 dakikada bir örnek alınması gibi protokoller de kullanılmaktadır¹⁰. Pik LH değerinin >5 IU/L üzerinde olması pubertal cevap olarak yorumlanmaktadır^{16,18,19}. Bu konuyla ilgili unutulmaması gereken önemli nokta bu rakamların laboratuvar yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğidir. Genel olarak puberte değerlendirilmesinde LH değeri FSH

ölçümlerine göre daha fazla bilgi vericidir. Bununla birlikte stimüle LH/FSH oranının yüksek olması (>0,66) ilerleyici santral erken puberte lehine kabul edilmelidir¹⁶. Bazı araştırmacılar estradiol değerinin belirgin şekilde yüksek olmasının MSS lezyonları lehine kabul edilebileceğine dikkat çekmektedir²⁰. İlk üç yaşta prematür telarş ile gelen kızlarda yapılan LHRH testinin yorumlanmasında pik LH değerinin >10 IU/L olabileceği, FSH baskın cevap olan durumlarda bu değerlerden dolayı santral erken puberte tanısı konmaktan kaçınılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

35.3.6. Santral Erken Pubertede MSS Görüntülenmesi

Daha önce belirtildiği gibi santral erken pubertesi olan kızların %5–10'unda, erkeklerin ise %40–80'inde organik lezyon saptanmaktadır²⁰. Bu çocuklarda en sık "tuber cinerium" ve inferior hipotalamustan kaynaklanan hamartomlar saptanmakta ve bu lezyonlara santral erken puberte yanında "gelastik" veya gülme nöbetleri eşlik etmektedir. Bir çalışmada saplı intrahipotalamik hamartom ve "gelastik" nöbetlerin erkeklerde çok daha sık görüldüğü bildirilmiştir²¹. Hipotalamik hamartomlar ya otonom GnRH salgılayarak ya da GnRH salgılanmasını aktive eden "transforming growth factor (TGF-beta)" üreterek erken puberteye neden olmaktadır. LH-salgılayan adenom, astrositom, kraniyofaringioma, ektopik pinealom, ependimomalar, glioma gibi değişik tümörler, hidrosefali gibi lezyonlar santral erken puberteye neden olmaktadır. Neurofibromatosis Tip 1 (NF1) olgularında (özellikle optik glioma olanlarda) %2–16 arasında santral erken puberte görülmektedir.

Bu nedenlerle santral erken puberte tanısı konan çocuklarda MR ile görüntüleme önerilmektedir¹⁶. Ancak hangi olgulara kraniyal görüntüleme yapılması gerektiği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bir olgu serisinde altı yaşından sonra puberte bulguları gelişmiş olan SEP olgularının hiç birinde kraniyal görüntüleme MSS patolojisi saptanmazken başka bir çalışmada puberte başlangıç yaşı 6–9 arasında değişen kız çocuklarının %15 kadarında MSS patolojisi saptanmıştır^{20,22}. Genel olarak önerilen bütün erkek çocuklara ve altı yaşından küçük kız çocuklarına rutin olarak; 6–8 yaş arasındaki kızlarda ise nörolojik bulgu varsa veya hızlı klinik seyir varsa MR inceleme yapılmasıdır¹⁶. Daha önce değinildiği üzere belirgin yüksek estradiol düzeyleri olan olgularda da MR önerilmektedir. Güvenli tarafta kalma açısından ise tedavi başlanma kararı verilen bütün olgularda kraniyal MR inceleme yapılmasının bir sakıncası yoktur.

35.3.7. Santral Erken Puberte Tedavisi

Santral erken puberte tedavisi için en önemli gerekçeler nihai boyun olumsuz etkilenme ihtimali, erken menarş adaptasyon yetersizliği ve psikososyal güçlüklerdir. Günümüzde kullanılan LHRH analog tedavisinin final boya etkisini gösteren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte en

çok boy kazanımı 9–10 cm ile altı yaşından küçük kızlarda olmakta, 6–8 yaş arasında tedavi edilen kızlarda ise 1,6–7,2 cm arasında boy kazanımı bildirilmektedir^{21,23–27}. Nihai boy dışında pubertenin ve menstruasyonun geciktirilmesinin psikososyal yararı açık değildir; eğer amaç yalnızca menstruasyonun geciktirilmesi ise ilk menstruasyon olması beklenip, buna göre karar verilmesi de başka bir seçenektir¹⁶.

Santral erken puberte tedavisinde en önemli aşama erken puberte bulguları ile başvuran olgularda tedavi gerekip gerekmediği kararını vermektir. Puberte bulguları ile başvuran olguların en az %50'sinde bulgular gerilemekte veya ilerlememektedir ve bu olguların tedavisine gerek yoktur¹⁷. Tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken parametreler arasında yaş, pubertenin progresyon derecesi ve erişkin boy tahmini bulunmaktadır.

Öncelikle santral erken puberte tanısı konan ve altı yaşından küçük olan kızlarda ve bütün yaş gruplarındaki erkeklerde tedavi başlanması gereklidir. Altı yaşından büyük ve organik lezyon saptanan kızlarda da tedavi başlanması önerilmektedir. Sorun altı yaşından büyük idiyopatik santral erken puberte tanısı konan kızlarla ilgilidir. Bu olguların 3–6 ay izlenmesi ve ilerleyici erken puberte ve/veya büyüme hızlanmasının dökumante edilmesi önerilmektedir¹. Çünkü 'yavaş ilerleyici puberte prekoks olgularının' çoğunda menarş 11 yaşından sonra gerçekleşmekte ve tedavi edilmeseler bile nihai boyda bir kayıp olmamaktadır²⁸. Klinik tecrübelerimiz, puberte bulgularının altı yaşından sonra başladığı durumlarda puberte progresyonunun yavaş olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte meme gelişimi Evre III ve üzeri olan veya belirgin kemik yaşı ilerliği olan olgularda bu izlem süresine gerek olmadan tedavi başlanabilir. İlerleyici erken puberte kararı Tablo 35.4'deki bulgulara göre verilebilir. İlerleyici santral erken puberte kararı verilen kızlarda da tedavi başlanmalıdır.

Sonuç olarak erken puberte bulguları ile başvuran çocuklar (özellikle de kızlar) heterojen özelliklere sahiptir. Hastaların puberte başlama zamanı yanında puberte tempoları bakımından da değerlendirilmesi en önemli noktadır. Bunun yanında Tablo 35.5'de gösterilen fizik bulgu kombinasyonları ile hormonal durum birlikte değerlendirilmeli ve LH dominant cevabı olan ve birden fazla puberte bulgusu olan olgularda tedavi yanlısı olunmalıdır²⁹.

Günümüzde santral erken puberte tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır. Bu analoglar, hipofizdeki gonadotropin salgılayan hücrelerin sürekli uyarılması yoluyla bir süre sonra "duyarsızlaşmalarına" ve dolayısıyla LH ve daha az olarak da FSH salgılanmasının inhibisyonunu sağlar. Tedavi başlangıcında hipofizer gonadotropin salınımında geçici bir uyarılma olmakla beraber bunu hipofizer-gonadal eksenin geri dönebilir bir şekilde baskılanması takip eder. Birçok çalışma ile GnRH analoglarının puberte bulgularının gerilemesini veya stabilizasyonunu sağladıkları

Tablo 35.4. Kızlarda ilerleyici olan ve olmayan santral erken puberte ayırıcı tanısı (Kaynak 1’den alınmıştır)

Ölçüt	İlerleyici santral erken puberte	İlerleyici olmayan santral erken puberte
Klinik		
Puberte evresinde ilerleme	3-6 ayda bir evre atlamak	Puberte bulgularında gerileme veya stabil kalması
Büyüme hızı	Hızlı (>6cm/yıl)	Genellikle yaşa uygun
Kemik yaşı	Genellikle en az 1 yıl ileri	Genellikle kronolojik yaşa göre 1 yıl içinde
Tahmini erişkin boy	Tahmini erişkin boyun hedef boyun altında kalması veya izlemde tahmini erişkin boyda giderek azalma	Tahmini boy hedef boy sınırları içinde
Uterus gelişimi		
Pelvik USG	Uterus hacminin >2 ml veya uzunluğunun>34 mm olması, armut şeklinde uterus, endometrial eko oluşumu	Uterus hacminin<2 ml veya uzunluğunun<34 mm olması, prepubertal, tubuler şekilli uterus
Hormon düzeyleri		
Estradiol	Ölçülebilir düzeyde estradiol	Ölçülebilir düzeyde değil veya yaşa uygun sınırların içinde
Pik LH	Pubertal düzeyde	Prepubertal düzeyde

Tablo 35.5. Kızlarda puberte bulguları ve gonadotropin cevapları arasındaki ilişki

İzole meme gelişimi İzole meme gelişimi+ KY ilerliliği	FSH dominant cevap
Meme+ pubik kıllanma Meme+KY ilerliliği+hızlı büyüme Meme+pubik kıllanma+KY ilerliliği veya hızlı büyüme	Değişken cevap
Meme+pubik kıllanma+KY ilerliliği+hızlı büyüme	LH dominant cevap

Tablo 35.6 Günümüzde kullanılan GnRH analogları

Depo preparat	Ticari isim	Başlama dozu
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg/ay veya 10.8 mg/3ay
Buserelin	Suprefact depo	6.3 mg/2ay
Leuprolide	Lupron depo Lupron depo PED	3.75 mg/ay, 10.5 mg/3 ay 7.5, 11.25 veya 15 mg/ay (0.2-0.3 mg/kg/ay) veya 11.25 mg/3 ay
Triptorelin	Decapeptyl	3 veya 3.75 mg/ay veya 11.25 mg/3 ay
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant her yıl

gösterilmiştir^{1,16}. Günümüzde kullanılan GnRH analogları ve dozları Tablo 35.6’da gösterilmiştir.

Genel olarak tedaviye 3,75 mg/ay olarak başlanmakta (ABD’de doğrudan 7,5 mg/ay dozunda başlanır) yeterli cevap olmadığı durumlarda doz arttırılmaktadır. Bir çalışmada en etkili doz olarak ayda 7,5 mg Löprolid bulunmuştur³⁰. Tedavi etkinliğinin izlenmesi için en önemli yol 3–6 ayda bir büyümenin ve puberte evresinin, 6–12 ayda bir kemik yaşının değerlendirilmesidir. İzlemde testis hacmindeki artış ve meme gelişim evresinin ilerlemesi tedavi başarısızlığı göstergesidir; buna karşın pubik tüylenmedeki ilerlemenin önemi yoktur, çünkü GnRH analoglarının adrenal androjen üretimi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Büyüme hızı, boy SDS ve KY ilerliliğinin tedavi sürecinde azalması beklenir. İlk dozdan sonra vaginal kanama görülebilmekle birlikte vaginal kanamanın devam etmesi tanı yanlışlığı veya etkisiz tedavi göstergesidir. Büyüme hızında belirgin düşüş veya kemik yaşında belirgin ilerleme tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

Klinik bulgular tedavinin yeterli olduğunu gösteriyorsa rutin olarak gonadotropin ve seks steroid düzeylerinin ölçümü gerekmemektedir. Ancak tedavinin ilk aylarında veya doz değişikliği düşünülen durumlarda LH ve seks steroid düzeyleri ölçülmelidir. GnRH analogu enjeksiyonundan hemen önce ultrasensitif metodlarla ölçülen LH düzeyinin yüksek (prepubertal düzeylerden yüksek) olması yeterli supresyon olmadığını gösterir. Testesteron veya estradiol düzeyleri tedavi izleminde LH kadar yararlı değildir, çünkü zaten tedavi ile bunların serum seviyesi tespit edilemeyen düzeylere düşmektedir. Suboptimal tedavi cevabı olan olgularda GnRH testi ile izlem önerilmektedir. Bir başka seçenek kullanılan depo preparat enjeksiyonundan 30–60 dk sonra alınan tek LH ölçümü ile değerlendirme yapmaktır¹⁰. Bir çalışmada enjeksiyondan 90 dk sonra bakılan LH düzeyinin <2,5 IU/L olmasının %100 oranında sensitivite ve %80 oranına spesifite ile yeterli supresyonu gösterdiği tespit edilmiştir³¹.

GnRH analoglarının kısa dönemde başağrısı, sıcak basması, bulantı ve kusma gibi yan etkileri vardır. Olguların %10'unda lokal yan etkiler (bir kısmı steril abseye ilerleyebilir) görülür.

Tedavi kesilmesi için en uygun yaşın kızlarda 11, erkeklerde 12 olduğu, tedavi kesildikten sonra aylar içinde puberte bulgularının yeniden oluştuğu ve ortalama 16 ay sonra menstruasyonun başladığı bildirilmektedir¹. Uzun dönemde fertilité, obezite ve osteoporozla ilgili olumsuz bir durum söz konusu değildir. Ayrıca GnRH analogları ile tedavinin polikistik over sendromuna ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkiye yol açmadığı gösterilmiştir^{32,33}.

35.4. PERİFERİK ERKEN PUBERTE VE TEDAVİSİ

Periferik erken puberte (PEP) kavramı 'yalancı erken puberte' veya 'gonadotropin bağımsız erken puberte' olarak da bilinir. Erken puberte bulguları olan, seks steroid düzeyleri pubertal olduğu halde bazal veya uyarılmış LH düzeyleri pre-pubertal veya baskılanmış olan olgularda periferik erken puberte düşünülmelidir. Bu olgularda hipotalamus/hipofiz/gonad aksı aktive olmamıştır. Daha önce değinildiği gibi erken puberte olgularının en fazla %20'si bu gruptandır³⁴. Santral erken puberte daima izoseksüel (sekonder seks karakterlerinin çocuğun cinsiyetiyle uyumlu olması) olmasına rağmen periferik erken puberte kontra-seksüel (kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon ile karakterize sekonder seks karakterleri bulunması) de olabilir.

Yalnız kızlarda periferik erken puberteye yol açabilen durumlar aşağıda sıralanmıştır.

- **Over kistleri:** Overin büyük, fonksiyone, foliküler kistleri kızlarda periferik erken pubertenin en sık nedenidir³⁵. İlk bulgusu vajinal kanama olabilir. Bununla birlikte prepubertal kızlarda 8 mm'nin altında over kistleri görülmekte ve bunlar çoğunlukla spontan regresyona uğramaktadır. Fonksiyonel over kistlerinin zaman zaman meme gelişimine neden olabileceği ve kistin regresyonu aşamasında vaginal kanama olabileceği akıldan tutulmalıdır. Tekrarlayan ve tek taraflı over kistlerinde Mc Cune Albright Sendromu (MAS) düşünülmelidir³⁶.
- **Over tümörleri:** Nadir bir PEP nedenidir. Granüloza hücreli over tümörleri izoseksüel PEP'e neden olurken sertoli/leydig hücreli tümörler, saf Leydig hücreli tümörler ve gonadoblastom kontra-seksüel PEP'e de yol açabilir³⁷⁻³⁹.

Yalnız erkeklerde periferik puberteye yol açabilen durumlar

- **Leydig hücreli testis tümörleri:** Asimetrik testis büyümesi olan olgularda akla gelmelidir. Muayenede ve ultrasonda kitle saptanmamış olsa bile izlemde asimetrik büyüme

devam ediyor ve hatta daha da belirginleşiyorsa biyopsi gerekir. Testosteron salgılayan bu tümörler benign karakterdedir. Cerrahi tedavi yeterli olmaktadır⁴⁰.

- **İnsan koryogonadotropini (hCG) salgılayan germ hücreli tümörler:** HCG'nin etkisiyle Leydig hücrelerinde bulunan LH reseptörleri aktive olur ve testosteron sekresyonu meydana gelir. Testiküler büyümenin derecesi ile testosteron düzeyleri korele olmayabilir çünkü aslında testisteki büyümeyi sağlayan elemanlar daha çok tubuler yapılar olup bunlar da FSH etkisi altında matüre olur. Bu tümörlerin histolojisi disgerminomdan koryokarsinoma kadar değişkenlik gösterebilir. Gonadlarda bulunabildiği gibi beyinde (özellikle pineal alan), karaciğer, retroperiton ve arka mediastende de yerleşmiş olabilir. Mediastinal germinomu olan olgularda karyotipleme yapılmalıdır çünkü bu tümörün Klinefelter sendromu ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir⁴¹.
- **Ailesel erkeklere sınırlı puberte prekoks (testotoksikoz):** LH reseptör geninde aktive edici heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir tablodur. Leydig hücrelerinin uyarılmasıyla testosteron sentezi gerçekleşir. Bu olgular dört yaşından önce penis boyutlarında artma, akne, pubik ve yüz kıllanması, mastürbasyon, agresif davranışlar, seste kalınlaşma ile başvururlar; testislerinde hafif bir büyüme olabilir ama bu aşırı virilizasyonla orantılı olmayan bir büyümedir⁴². Otozomal dominant geçiş göstermesine rağmen kızlarda görülmez çünkü kızlarda östrojen sentezi için hem LH hem de FSH reseptörlerinin aktivasyonu gereklidir.

Hem kızlarda hem erkeklerde periferik erken puberteye yol açabilen nedenler:

- **Adrenal nedenler:**

Kızlarda cinsel farklılaşma bozukluğuna yol açan konjenital adrenal hiperplazi (KAH), erkeklerde hızlı boy uzaması, kemik yaşında belirgin ilerleme, pubik kıllanma ve penis boyutlarında artma ile kendini gösteren periferik erken puberteye neden olur. Bu olgularda belirgin androjen etkisine karşın testis boyutları prepubertaldir. En sık görülen KAH tipi 21-hidroksilaz eksikliğine bağlıdır ve tuz kaybı ile gitmeyen erkek olgularda tanı gecikmesi sık görülen bir durumdur. Bazı aileler çocuklarında hızlı gelişmeyi normal karşılayabilmektedir. Tanı gecikmesi olan olgularda final boyun kısa kalma ihtimali yüksektir ve bu olgularda glukokortikoid replasmanından sonra bu kez santral erken puberte gelişmektedir. Bu durumda tedaviye GnRH analogları ve bazı durumlarda aromataz inhibitörleri eklemek gerekebilir. Klasik KAH yanında non-klasik KAH olguları da çocukluk döneminde hem kızlarda hem erkeklerde pubik kıllanma, akne, erişkin tipi ter kokusu bulguları ile gelebilir; bu olgularda Bazal 17-OH progesteron değerlerine göre gerekirse ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır⁶. 11-beta hidroksilaz, 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz Tip 2, PAPSS2 eksikliği de erken pubarş

tablosuna yol açabilir¹⁰. Androjen veya östrojen salgılayan adrenal tümörler ise nadir görülmekle birlikte her iki cinstede pubertal değişikliklere neden olabilir⁴⁴.

- McCune-Albright sendromu (MAS)

İlk kez 1900'lerin başında tanımlanan deride orta hattı geçmeyen düzensiz ve kenarları "tırtıklı" hiperpigmente *café-au-lait* lekeleri, kemiklerde fibröz displazi ve periferik erken puberte ile karakterize bir sendromdur⁴⁵. Bu hastalarda endokrin hücrelerde ve diğer dokularda hücre içi sinyal iletiminde rol alan *GNAS* geninde mutasyon vardır⁴⁶. MAS olgularında daha az sıklıkla hipertiroidizm, Cushing hastalığı, büyüme hormonu fazlalığı, hiperprolaktinemi ve renal fosfat kaybına bağlı hipofosfatemi görülmektedir. MAS olgularında erken puberte erkeklerden çok kızlarda görülmekte ve olgular sıklıkla 2-6 yaş arasında hızlı meme büyümesi ve ani başlayan vaginal kanama ile gelmektedir. Bunun nedeni ultrasonografi ile kolaylıkla gösterilebilen büyük over kistleridir ve bazen estradyol düzeyleri 500 pg/ml düzeyine çıkabilmektedir³⁴.

- *Seks steroidlerine eksojen maruziyet*: Kremler, transdermal spremler, fito-östrojenlere maruziyet, hormonlarla kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi¹⁰.
- *Gonadotropin sekrete eden hipofiz tümörleri* çocuklarda oldukça nadir olup çok yüksek FSH/LH düzeyleri görülür⁴⁷.
- *Tedavi edilmemiş ağır primer hipotiroidizm* olgularında muhtemelen çok yüksek TSH'nun FSH reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak kızlarda meme gelişimi, vaginal kanama ve over kistleri; erkeklerde testis büyümesi ile kendini gösteren erken ergenlik oluşabilmektedir⁴⁸. Bu durum literatürde "*Van Wyk-Grumbach*" sendromu olarak bilinmektedir. Tiroid hormon replasmanından sonra TSH düzeyinin düşmesi ile birlikte pubertal bulgular gerilemektedir.

Periferik erken puberte olgularının değerlendirilmesi

Santral erken puberte olgularında olduğu gibi ayrıntılı öykü, antropometrik ölçümler, puberte bulgularının ve somatik gelişimin değerlendirilmesi öncelikli olarak atılacak adımdır. Laboratuvar tetkiklerinde testosteron, estradiol, FSH, LH, kortizol, DHEA, DHEAS, 17OHP, HCG (özellikle HCG salgılayan mediastinal tümör olasılığı açısından) istenmelidir. Abdominal ve pelvik ultrasonografi olası adrenal, gonadal tümörler ve ayrıca uterus, over büyüklüklerini saptamak için istenmelidir.

Periferik erken pubertenin tedavisi

PEP olguları GnRH analogları ile tedaviye yanıt vermez. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır.

- Adrenal bez, testis ve over tümörlerinde tedavi genellikle cerrahi olup tümörün tipine göre cerrahi ile beraber radyoterapi ve kemoterapi de uygulanması gerekebilir.
- Büyük fonksiyone over kistleri genellikle spontan olarak regrese olduğu içi konservatif yaklaşım önerilir.
- Eksojen seks steroidlerine maruz kalan çocuklarda sorumlu ajan uzaklaştırıldıktan kısa süre sonra puberte bulguları geriler⁴⁹.
- Konjenital adrenal hiperplazi olguları glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir.
- MAS'e bağlı erken puberte tedavisinde medroksiprogesteron, östrojen reseptör antagonistleri (Tamoksifen) ve aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol gibi) kullanılmaktadır. Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri ile sınırlı deneyim vardır; Tamoksifen tedavisinin ise vaginal kanamayı, puberte bulgularında ve kemik matürasyonundaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir^{50,51}. Bununla birlikte çok merkezli bir araştırmanın sonuçları tamoksifenin aromataz inhibitörlerinden daha etkili olmadığını ortaya koymuştur. Son zamanlarda etkinliği gösterilmiş olan başka bir ajan ise saf bir östrojen reseptör antagonisti olan Fulvestrant'tır. Fulvestrant'ın puberte ve kemik yaşındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir⁵².
- Bazı MAS olgularında seks steroidlerine uzun süre maruziyet, kemik yaşının ilerlemesine, iskelet matürasyonunun hızlanmasına ve bunların neticesinde de santral erken puberteye neden olabilir. Bu durumlarda tedaviye GnRH analogu da eklenmelidir⁵³.
- Testotoksikoz ve MAS'a bağlı PEP gelişen erkek çocukların tedavisinde androjen sentezini veya androjen reseptörlerini bloke eden ilaçlarla (spironolakton, testolakton) aromataz inhibitörleri kombine edilir. Ketokonazol de androjen sentezinin güçlü bir inhibitörü olmakla beraber hepatotoksik etkisi yüzünden kullanımı sınırlıdır, adrenal yetersizliğe yol açabilir^{54,55}.

35.5. PREMATÜR TELARŞ/PUBARŞ VE DİĞER SINIR DURUMLAR

Prematür telarş ve pubarş erken puberte bağlamında sık görülen ve bazen tanı güçlüklerine neden olan durumların başında gelmektedir.

Tipik prematür telarş, diğer puberte bulguları olmadan izole meme gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Sıklığı iki dönemde pik yapmaktadır. İlki ilk iki yaş, ikincisi ise 6-8 yaş arasındadır; 6-8 yaş arasındaki olgularda santral erken puberteden ayrımı önemlidir. Prematür telarş tanısı koyarken anahtar bulgular şunlardır:

- İzole meme gelişimi (tek veya iki taraflı olabilir)
- Diğer sekonder seks karakterlerinin yokluğu
- Normal lineer büyüme
- Normal kemik yaşı

Prematür telarş olgularının 1/3'ünde meme dokusu gerilerken, 1/3'ünde ya aynı kalmakta ya da ilerlemektedir. Meme dokusu ilerleyen olgularda meme büyüklüğü Evre III büyüklüğünü aşmamaktadır. Prematür telarşlı çocuklarda daha sonra normal puberte görülmekte ve bu çocukların fertilitite kapasiteleri normal olmaktadır. Preatatür telarşın tam nedeni bilinmemekle birlikte bu iyi huylu durumun bir tür "mini-puberte"nin devamı gibi hafif düzeyde HHG aksı aktivitesi ile ilgili olabileceği, çok duyarlı yöntemlerle saptanan estradiol reseptör duyarlılığı olabileceği ya da GNAS gen mutasyonu gibi açıklamalar yapılmaktadır⁵⁶. Prematür telarşlı çocuklarda ilk aşamada KY incelemesi yapılmalı, KY normal olan olgularda ileri inceleme yapılmadan izlenmelidir. Prematür telarş olgularında meme regresyonu 6 ay – 6 yıl arasında uzun bir sürede olabilmektedir. Prematür telarşlı olguların takibinde %18 oranında santral erken puberte gelişebileceği, bu durumun özellikle başlangıçta meme büyüklüğü Tanner III, uterusu büyük ve meme dokusu gerilemeyen çocuklarda görüldüğü; bu nedenle olguların 3–6 ay ara ile izlenmeleri önerilmektedir^{57,58}.

Prematür pubarş, kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce pubik kıllanmanın başlaması ile karakterizedir. 'Prematür adrenarş' çoğu zaman prematür pubarş yerine kullanılan bir terim olup hafif bir androjen fazlalığı formudur ve kendini prematür pubarş ile gösterir. DHEA ve DHEA-S gibi adrenal androjenlerin erken salgılanmasına bağlı bu durum, 6–8 yaş arasındaki kızlarda ve daha çok siyah ırktan ve obez olanlarda sık görülmektedir. Bu olgularda santral erken puberte ile ilişkili meme gelişimi ya da testis hacminde artma görülmez; buna karşın akne, vücut kokusunda değişiklik, büyümede hafif hızlanma ve hafif kemik yaşı ileriliği görülebilir⁶. Prematür adrenarş olgularında bazal 17OHP, DHEA-S, Testesteron düzeyleri ölçülebilir ve normal bulunan olgular izlenir. Adrenarşın başladığını gösteren en tipik biyokimyasal bulgu serum DHEA-S konsantrasyonunun 40 mcg/dL'nin üzerine çıkmasıdır. Son yıllarda preatür pubarş ile daha sonraki yaşlarda görülen PCOS ve metabolik sendrom arasında etiyolojik bir ilişki olduğu, düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda daha sık prematür adrenarş görüldüğü, bu olguların sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz bakımından uyarılmaları ve insülin direnci bakımından düzenli izlenmeleri gerektiği üzerinde durulmaktadır^{59–62}.

Prematür adrenarş olgularını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir durum da nadiren santral erken puberte olgularında ilk bulgunun pubarş olabileceğidir. Böyle bir durumda pubarş takip eden kısa bir süre zarfında diğer sekonder seks karakterleri (kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testislerin büyümesi) de ortaya çıkar¹⁰.

Pediyatri polikliniklerinde günlük pratikte sık karşılaşılabilecek bir durum olan 'hipertrikoz' tablosunun prematür adrenarştan ayırt edilmesi gereksiz tetkiklerden kaçınmak açısından önemlidir. Hipertrikozda seksüel bölgelerden (genital ve aksiller bölge) farklı olarak tüm vücutta yaygın bir tüylenme

artışı söz konusudur. Genellikle ailesel veya metabolik nedenlerden (anoreksia nervosa, tiroid bozuklukları, porfirri gibi) ve bazı ilaçlardan (dilantin, siklosporin gibi) kaynaklanır⁶³.

Puberte ile ilgili sınır durumlardan birisi de bebeklerde görülen pubik tüylenmedir. Genellikle 4,5–8 ay arasındaki kızlarda mons üzerinde, erkeklerde ise skrotum üzerindeki ince tüylerle karakterize bu durum mini-pubertenin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve ileri araştırma önerilmemektedir⁶⁴.

KAYNAKLAR

1. Carel JC, Léger J, Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 29;358(22):2366–2377, 2008.
2. Berberoğlu M, Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Ped Endo 1(4):164–174, 2009.
3. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, et al, Early pituitarygonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. J Clin Endocrinol Metab 92(7):2538–2544, 2007.
4. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, et al, Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. Pediatrics 118(2), 2006.
5. Eugster EA, Peripheral Precocious Puberty: causes and Current Management. Horm Res 71(suppl 1):64–67, 2009.
6. Nebesio TD, Eugster EA, Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 37:50–72, 2007.
7. Kaplowitz P, Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 89:3644–3650, 2004.
8. Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al, Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004;10:135–147.
9. Lee PA, Houk CP, Puberty and its disorders. In LifshitzF eds. Pediatric Endocrinology, 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:298–329.
10. Saenger P. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty 2015 <http://www.uptodate.com>
11. Heller ME, Dewhurst J, Grant DB, Premature menarche without other evidence of precocious puberty. Arch Dis Child 54:472, 1979.
12. Hill NC, Oppenheimer LW, Morton KE, The aetiology of vaginal bleeding in children. A 20-year review. Br J Obstet Gynaecol 96:467, 1989.
13. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, et al, Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol (Oxf)54:289–294, 2001.
14. De Vries L, Horev G, Schwartz M, et al, Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. Eur J Endocrinol 154:891–898, 2006.
15. Berek A. Santral erken pubertenin tanı ve tedavisinde karşılaşılan sorunlar. V. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Sempozyumu sunum metinleri, 2009:25–35.
16. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 123(4): e752–762, 2009.
17. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, et al, Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr 127:47–52, 1995.
18. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology(4th ed). Philadelphia: Elsevier, 2014.
19. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA, Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. Pediatrics 123(6): e1059–1063, 2009.
20. Chalumeau M, ChemaitillyW, Trivin C, et al, Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. Pediatrics 109:139–141, 2002.
21. Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP, et al, Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. J Clin Endocrinol Metab 88:4590–4595, 2003.

22. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al, Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012;7: e29829.
23. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG, Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 84(12):4583–4590, 1999.
24. Carel JC, Roger M, Ispas S, et al, Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 84(6):1973–1978, 1999.
25. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al, Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 141(2):140–144, 1999.
26. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, et al, Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4711–4716, 2001.
27. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al, Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 80(2):546–551, 1995.
28. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA, Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:415, 1999.
29. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, et al, Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 67(3):474–479, 1988.
30. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al, Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5):1862–1867, 2006.
31. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, et al, Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:126, 2002.
32. Thornton P, Silverman LA, Geffner ME, et al, Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 11:306, 2014.
33. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, et al, Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 149:532, 2006.
34. Eugster EA, Peripheral Precocious Puberty: Causes and Current Management. *Horm Res* 71(suppl 1):64–67, 2009.
35. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 47–1989. A six-year-old girl with sexual precocity. *N Engl J Med* 1989;321:1463.
36. Kaşıfoğlu A. Periferik Erken Pubertede Tanı ve Tedavi. V. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Sempozyumu sunum metinleri, 2009;36–40.
37. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, et al, Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 48:1846, 1981.
38. Young RH, Dickersin GR, Scully RE, Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 8:575, 1984.
39. Arhan E, Cetinkaya E, Aycan Z, et al. A very rare cause of virilization in childhood: ovarian Leydig cell tumor. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:181, 2008.
40. Urban MD, Lee PA, Plotnick LP, et al, The diagnosis of Leydig cell tumors in childhood. *Am J Dis Child* 132:494, 1978.
41. Englund AT, Geffner ME, Nagel RA, et al, Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features. *Am J Dis Child* 145:1294, 1991.
42. Leschek EW, Familial male-limited precocious puberty. *Endocrinologist* 14:148–151, 2004.
43. White PC, Speiser PW, Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245–291, 2000.
44. Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, et al, Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 86:649, 2001.
45. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, et al, Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 22:675–705, 2001.
46. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al, Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 325:1688–1695, 1991.
47. Faggiano M, Criscuolo T, Perrone L, et al, Sexual precocity in a boy due to hypersecretion of LH and prolactin by a pituitary adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 102:167, 1983.
48. Phupong V, Aribarg A, Vaginal bleeding in a young girl due to primary hypothyroidism. *Arch Gynecol Obstet* 268:217–218, 2003.
49. Lee PA, Kerrigan JR. Precocious Puberty. In: *Pediatric Endocrinology*, Pescovitz OH, Eugster EA. (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.329.
50. Eugster EA, Shankar R, Feezle LK, et al, Tamoxifen treatment of progressive precocious puberty in a patient with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:681–686, 1999.
51. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al, Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 143:60–66, 2003.
52. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al, Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012:26, 2012.
53. Haddad N, Eugster E, An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20:653, 2007.
54. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al, Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 84:175, 1999.
55. Soriano-Guillén L, Lahlou N, Chauvet G, et al, Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 90:147, 2005.
56. Codner E, Román R, Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev* 5(3):760–765, 2008.
57. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, et al, Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 116:278–280, 1990.
58. Zhu SY, Du ML, Huang TT, An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21(6):533–538, 2008.
59. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, et al, Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 21:671–696, 2000.
60. Ibanez L, Potau N, Chacon P, et al, Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 41:1057–1063, 1998.
61. Ibanez L, Potau N, Virdis R, et al, Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1599–1603, 1993.
62. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, et al, Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:523–537, 2000.
63. Deplewski D, Rosenfield RL, Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21:363, 2000.
64. Nebesio TD, Eugster EA, Pubic hair of infancy: endocrinopathy or enigma? *Pediatrics* 117:951–954, 2006.

Prof. Dr. Ömer TARIM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Büyüme, çocuk sağlığının en önemli göstergelerinden biridir. Normal büyüme genetik faktörlerin yanında beslenme, hormonlar, aktivite ve hatta psikolojik ortam gibi birçok çevresel faktöre bağlıdır. Büyüme koordine eden hormonlar intrauterin dönemde insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II), erken çocukluk döneminde büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonları, pubertede ise seks hormonlarıdır. Bu faktörlerin normal büyüme koordine eden hormonları çocuğun genel olarak sağlıklı olmasına bağlıdır. Büyüme geriliği, yapısal (konstitüsyonel) büyüme ve puberte gecikmesi veya genetik boy kısalığı gibi normal varyant olarak tanımlanan bir durum olabileceği gibi bütün sistemik hastalıkların komplikasyonu ve hatta ilk bulgusu olabilir. Bu nedenle büyüme geriliğinin ayırıcı tanısı hastaya bütüncül yaklaşımı gerektirir. Büyüme geriliğinin en önemli sonuçlarından biri ise kişinin yaşam kalitesinin ve psikolojik iyilik halinin olumsuz etkilenmesidir. Büyüme geriliğinin tedavisi, her hastalıkta olduğu gibi nedene yönelik olmalıdır. Büyüme geriliği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın konusu olmakla birlikte, nedenleri ve sonuçları erişkin yaşamda da devam edeceği için İç Hastalıkları uzmanları için de önemlidir.

Anahtar kelimeler: Büyüme, büyüme geriliği, büyüme hormonu, nütrisyonel büyüme geriliği, hipotiroidizm, Turner sendromu.

36.1. GİRİŞ

Büyüme, çocukluk çağını simgeleyen en önemli fizyolojik süreçtir. Bu nedenle çocuğun büyümesi çocuk hekimleri ve ebeveynler tarafından sağlığın güvenilir bir göstergesi olarak yakından izlenmelidir. Hatta büyüme geriliğinin sonucu olarak kişinin nihai boyunun kısa olması erişkin hayatında da birtakım sorunlara neden olabilir ve bazı endokrin ya da sistemik patolojiler için iç hastalıkları uzmanına ipuçları verebilir.

Büyüme ve gelişme Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın bütün disiplinlerini ilgilendiren iki temel kavramdır. Buna rağmen bu iki terim karıştırılabilmektedir.

Büyüme çocuğun boy, ağırlık ve baş çevresi gibi fiziksel ölçülerinin artmasıdır. **Gelişme** ise bebeklikten itibaren çocuğun kazandığı motor ve zihinsel becerileri ifade eder. Yani büyüme fiziksel, gelişme ise işlevseldir. Gelişmenin endokrin uzmanlarını ilgilendiren önemli bir ögesi de ergenlik ve cinsel gelişmedir.

Bu bölümde normal fiziksel büyüme ve büyüme sorunları üzerinde durulacaktır.

36.2. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ

Büyüme konsepsiyonla başlayıp epifiz hatlarının kapanması ile sona eren dinamik bir süreçtir. Intrauterin yaşamda büyüme koordine eden en önemli faktör önce sağlıklı bir makro-çevredir. Bu çevre, enfeksiyondan uzak, yeterli oksijen ve besin öğelerini taşıyan sağlıklı bir dolaşım sistemi ve uterusun büyüme için izin veren uygun yapısını içerir. Bu ortamı uygunsuz kılabilecek anneye, bebeğe ve plasentaya ait pek çok sorun olabilir. Fetüsün büyümesini sağlayan en önemli hormon insülinidir. Diyabetik anne çocuklarının iri doğmasının nedeni fetal hiperinsülinizmdir. Büyüme hormonu (BH)-insülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF) sistemi içinde büyüme hormonunun hemen hiçbir rolü olmadığı bilinmektedir; çünkü hipofiz bezi olmayan anensefalik bebekler bile normale yakın boyda

doğmaktadırlar. İntrauterin yaşamda insülin dışındaki en önemli büyüme faktörü IGF-II'dir¹.

Doğumdan sonra büyüme ilk aylarda öncelikle dengeli beslenmeye bağlıdır. Endokrin açıdan önce tiroid hormonları, ilk 1–2 yıldan sonra büyüme hormonu ve ergenlikle birlikte cinsiyet hormonları büyümeye katkıda bulunur¹. Tiroid ve puberte konuları diğer bölümlerde ele alındığı için burada büyüme hormonu fizyolojisine biraz daha yakından bakmakta yarar vardır.

36.2.1. Büyüme Hormonu

İnsanda 17. kromozom üzerinde, 48-kb'lık bir bölgede BH'unu kodlayan iki adet gen vardır: *hGH-N* (veya *GH-1*) ve *hGH-V* (veya *GH-2*). Aynı bölgede üç adet koryonik somatomammotropin (plasental laktojen) geni bulunmaktadır. Bu genler ve 6. kromozomda kodlanan prolaktin homolog özelliktedir ve beş ekson ile onları ayıran dört introndan oluşur. 'hGH subfamily' de denen bu homolog genler muhtemelen aynı ata genden kaynaklanır. *hGH-N* hipofiz somatotrop hücrelerde eksprese olur ve dolaşımdaki BH'unu sentezler. *hGH-V* ise sadece plasentada eksprese olur; fakat fetal fizyolojideki rolü bilinmemektedir^{2,3}.

hGH-N'nin ana protein ürünü 191 aminoasitten oluşan ve dolaşımdaki BH'unun %75'ini teşkil eden 22-kd'luk BH'udur. Aynı genden alternatif 'splicing' ile oluşan ve 14 aminoasit daha küçük olan 20-kd BH ise dolaşımdaki BH'unun %5–10'unu teşkil eder. Geri kalan %15–20'lik bölümü ise son derece değişken BH moleküllerinden oluşur ve bu durum değişik ölçüm yöntemlerinin BH düzeyi ile ilgili çok farklı sonuçlar vermesini izah eder. IFA, RIA, ELISA ve ICMA yöntemleri farklı epitoplara duyarlı olduğu için BH moleküllerinin farklı türlerini (20 kd, 22 kd gibi) ölçebilir⁴.

BH'unun tersiyer yapısı aydınlatılmıştır ve birbiriyle bağlı dört uzun α zincirinden oluştuğu, iki adet de BH reseptörü (BHR) ile bağlanma bölgesi (Bölge 1 ve 2) içerdiği görülmüştür⁵.

36.2.2. BH Salgılanması

BH, 12. gebelik haftasında fetal hipofizde yapılmaya başlar ve BHR mRNA'sı, 16–27. gebelik haftaları arasında 15 misli artış gösterir. Bunun sonucunda fetal kanda BH düzeyi 12. gebelik haftasında 50 ng/mL iken gebelik ortasında 150 ng/mL'ye ulaşır. Üçüncü trimesterde BH düzeyi azalarak doğumda 20 ng/mL'ye kadar düşer. Bu nedenle zamanında doğan bebeklerde prematürlere göre daha düşük düzeydedir. Bu azalma, gebeliğin sonuna doğru artan insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) geri bildirim ile baskılanmaya bağlı olabilir. BH düzeyi yaşam boyunca %300 civarında değişim gösterir. Doğumdan sonra hemen azalan BH düzeyi puberteye kadar sabit olarak devam eder. Ergenlik döneminde zirve sıklığı ve miktarının artmasıyla

BH düzeyi yükselir. Bu dönemde BH düzeyi erkeklerde 2,5 kat, kızlarda 2,3 kat artmaktadır. Ergenlikte uyarı testlerine alınan BH yanıtı da daha yüksektir. Yaşamın 3. veya 4. on yılından itibaren BH düzeyi azalmaya başlar ve 'somatopoz' denen dönemde en alt düzeye iner. BH düzeyi 40 yaşında prepubertal bir çocukla aynı düzeydeyken 60 yaşında puberte öncesinin %68'i, puberte döneminin ise %27'sine düşer. Somatopoz androjen/estrogen düzeylerindeki azalmayla birlikte GHRH tonunun düşmesi ve vücuttaki yağ miktarının artması ile de ilişkilidir^{6–9}.

BH 'pulsatil', yani dalga dalga salgılanır ve normal bir genç erkekte 24 saatte 12 zirve yapar. En fazla gece ve özellikle yavaş-dalga uykunun başlangıcında (evre III ve IV) salgılanır. Bu dönem genellikle uykuya girdikten sonraki 120 dakika içinde gerçekleşir. REM ('rapid eye movement') uykusu sırasında ise BH salgılanması yavaşlar. Bu nedenle, BH'unun değerlendirilmesinde tek serum düzeyi yeterli değildir ve anlamlı sonuçlar elde etmek için 24 saat içinde sık kan örnekleri alınarak değerlendirilmelidir¹⁰. BH salgılanma fizyolojisi GHRH, somatostatin, grelin ve leptin ile ilişkilidir. BH zirve yüksekliğinin GHRH tonuna, sıklığının ise somatostatine bağlı olduğu düşünülmektedir. GHRH reseptörünü inaktive eden bir mutasyona rağmen BH'unun pulsatil olarak salgılanmaya devam etmesi bu düşünceyi desteklemektedir¹¹. BH salgısının gece boyunca ortalama 4,5 zirve yaptığı ve gece boyunca ortalama serum düzeyinin 4,4–5,8 ng/mL olduğu rapor edilmiştir^{12,13}.

Uzun boylu ve hızlı büyüyen çocukların BH düzeyi hem zirve sayısı, hem de zirve yüksekliği açısından daha fazladır. Ancak daha yüksek BH düzeyi, daha yüksek etkin BH anlamına gelmez. BH salgılanmasında görülen anormal ritim, BH yanıtısızlığına neden olabilmektedir. BH salgılanmasının 'pulsatil' kısmı toplam salgının %97'sini temsil etmektedir. Bu nedenle, daha etkin olduğu düşünülen 'pulsatil' kısmın değerlendirilmesi için eğrinin altındaki toplam alan ('area under the curve') değil de, bazal düzeye göre artan kısım dikkate alınmalıdır. Pulsatil özelliğin ritmik olması da önemli olabilir¹⁴.

Birçok fizyolojik ve hormonal faktör BH salgılanmasını etkiler. Cinsiyet hormonları BH salgılanmasını artırır ve ergenlikteki artış buna bağlıdır. Erişkin yaşamda, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Bu durum, androjenlerden çok estradyolün baskın olduğunu göstermektedir. Cinsler arasındaki fark, zirve sıklığından ziyade zirve yüksekliği ve süresi ile ilgilidir. Puberte öncesinde kızların BH düzeyi, erkeklerden %30 daha yüksektir ve bu fark puberte ile birlikte daha da artabilir. Estrojen hem GHRH tonunu, hem de somatostatin tonunu etkileyerek BH salgılanmasını arttırmaktadır. Buna karşın, testosteron GHRH tonunu etkileyerek bazal BH yapımını ve zirve sıklığını azaltmakta, zirve yüksekliğini ve süresini arttırmaktadır. Testosteronun etkilerinin birçoğunun estradyole dönüştürerek gerçekleştiği düşünülebilir; çünkü aromatize edilemeyen androjenler, BH salgılanmasını testosteron kadar arttırmazlar. Hipotiroidizm

ve hiperkortizolizmde spontan ve uyarılmış BH salgısı k ntleŒmektedir. Obesitede ise BH zirve sayısı azalmaktadır. Çocuklarda ve eriŒkinlerde BH düzeyi ile vucut kitle indeksi negatif korelasyon göstermektedir. Açlıkta BH zirvelerinin hem sayısı, hem de miktarı artmaktadır^{15,16}.

36.2.3. Büyüme Hormonunun Salgılanmasının Kontrolü

BH, hipotalamusta arkuat nükleustan salgılanan GHRH ve periventriküler nükleustan salgılanan somatostatinin kontrolu altındadır. GHRH geni 20. kromozomda bulunur ve 44 aminoasitin sentezini sağlayan beŒ eksondan oluŒur. Muhtemelen 44 aminoasitten oluŒan molekülün proteolizisi ile açığa çıkan 40 ve 37 aminoasitten oluŒan iŒlevsel GHRH molekülleri de tanımlanmıŒtır. BH salgılanmasının uyarılması için GHRH molekülünün amino terminaline ihtiyaç vardır¹⁷.

GHRH reseptörü hipofizer somatotrop hücreler üzerinde bulunur ve G proteini ile iliŒkili yedi membran 'domain' reseptör ailesinden sekretin ailesine aittir. Reseptörün yapısı, vazoaktif intestinal peptid, sekretin, kalsitonin ve paratiroid hormon reseptörleri ile kısmi sekans benzerliği gösterir. GHRH'nin reseptörüne bağlanması sonucunda adenilat siklaz uyarılır ve hücre içi siklik adenosin monofosfat yükselerek hücre içi kalsiyum düzeyini yükseltir. Bunun sonucunda ise transkripsiyon düzeyinde BH  retimi artar¹⁸.

Somatostatin 14 aminoasitten oluŒan bir proteindir ve 3. kromozomda kodlanır. Hipofizer somatotrop hücreler üzerindeki etkisini iki G protein inhibitör reseptörü olan reseptör 2 ve 5 aracılığıyla ger ekleŒtirir. Somatostatinin bağlanması hücre içi kalsiyum miktarının ve BH sentezinin azalmasına neden olur¹⁹.

KarmaŒık bir nörotransmitter ve nöropeptid sistemi de fizyolojik olaylar karŒısındaki BH salgılanmasının düzenlenmesini sağlar. Bu sistem içinde bulunan moleküller serotonin, histamin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin,   aminobütirik asit, TRH, vazoaktif intestinal peptid, gastrin, nörotensin, substans P, kalsitonin, nöropeptid Y, vazopressin ve kortikotropin releasing hormondur. Bu maddeler etkilerini genellikle GHRH ve somatostatin üzerinden ger ekleŒtirirler; ama bazı doğrudan etkileri de vardır²⁰.

Grelinin keŒfi BH fizyolojisininin anlaŒılmasına büyük katkı saėlamıŒtır. En fazla midede bulunan bu 28 aminoasitlik peptid iŒlevsel olabilmesi için asetilasyona ihtiyaç duyar ve iŒtah ve enerji alımında önemli rol oynar. Açlıkta grelin düzeyi artar ve grelin verilmesi enerji alımını arttırarak obesiteye neden olur. Ayrıca, grelin BH yapımını ve daha az oranda da prolaktin, ACTH ve kortizol düzeyini arttırır. Bu nedenle, açlıkta BH düzeyinin yükselmesi büyük  l de greline bağlı olabilir. Grelinin Prader-Willi sendromunda artmıŒ olması, hiperfajiden sorumlu olabileceğini d Œ nd rmektedir²¹.

Grelin G protein ile iliŒkili bir reseptör olan BH sekretagog reseptörü (GHS-R) aracılığı ile etkisini gösterir. Bu reseptörün iŒlevsel olan GHS-R Tip 1a ve iŒlevsel olmayan Tip 1b olmak üzere iki tipi vardır. GHS-R Tip 1a asıl olarak hipofiz somatotrop hücrelerde bulunur ve grelinin doğrudan BH salgılanmasını arttırdığını gösterir. GHS-R, grelinin keŒfinden önce bazı sentetik BH sekretagogları tarafından uyarılan bir reseptör olarak tanımlanmıŒtır. Met-enkefalin analogları olarak sınıflanan bu maddelerden heptapeptidler (GHRP-1) ve heksapeptidlerin (GHRP-2, GHRP-6, heksarelin) hayvanlarda ve insanlarda BH salgılanmasını arttırdığı g r lm Œt r. Ayrıca, sentetik sekretagog olarak penta-, tetra- ve psödo-tripeptidler de geliŒtirilmiŒtir²².

Leptin yağ hücrelerinde yapılan sitokin benzeri bir hormondur ve spontan BH salgılanması ve GHRH'ye BH cevabını arttırır. Leptin reseptörü olan OB-R Tip 1 sitokin reseptör süper ailesine mensuptur; insanda hipotalamusta bol miktarda bulunmasına karŒın hipofizde yoktur. Bu nedenle, leptinin BH salgılanması üzerindeki etkisinin GHRH ve somatostatin üzerinden olduğu d Œ n lmektedir²³.

Galanin ve hipofizer adenilat siklaz-aktif edici peptid hipotalamustan salgılanan ve BH fizyolojisinin kontrolunda rol oynayan iki peptiddir. Galanin 29 aminoasitten oluŒur ve kendi reseptörü aracılığıyla BH'nun GHRH'ye cevabını arttırır. Sekretin-glukagon-vazoaktif intestinal peptid ailesine mensup olan hipofizer adenilat siklaz-aktif edici peptid hipotalamus ve hipofiz üzerindeki kendi reseptörüne bağlanarak siklik adenosin monofosfatın ve hücre içi kalsiyumun artmasına ve BH salgılanmasına neden olur²⁴.

Ins lin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) hipofiz düzeyinde BH salgılanmasını inhibe eder²⁵.

36.2.4. BH Reseptörü ve Reseptör Sonrası Sinyal İletimi

BH etkilerini, 620 aminoasitten oluŒan transmembran protein yapısındaki büyüme hormonu reseptörü (GHR) aracılığıyla ger ekleŒtirir. GHR geni 5p13, 1-p12 bölgesinde ve 87 kb geniŒliėindeki dokuz eksondan (ekson 2-10) oluŒur. Ekson 2 sekresyon sinyal peptidini kodlarken, 3-7. eksonlar ekstrasellüler 'domain' i, ekson 8 transmembran 'domain' i, ekson 9 ve 10 ise intarasell ler (sitoplazmik) 'domain' i kodlar. Ekson 10 diğerlerinden çok daha büyüktür ve intrasellüler parçanın çoğunu kodlar²⁶.

Sinyal peptidinin ayrılmasından sonra matür GHR 620 aminoasite ve 65 kd ağırlığa sahiptir. Ekstrasellüler hormon bağlayan parça 246 aminoasitten oluŒur. Bunu izleyen 350 aminoasit bir kez hücre zarını kateder ve hücre içi parçayı da içerir. GHR prolaktin reseptörü ile homologtur ve leptin, eritropoietin, multipl interlökinler, granülosit-makrofaj koloni-stimulan hormon ve interferon gibi 25 ayrı hormonla bazı ortak sekanslara sahiptir ve bunlarla birlikte sitokin/

hematopoietin (veya klas 1 sitokin) reseptör süper ailesini teşkil eder. Bir BH iki molekül GHR'ye bağlanmaktadır. GHR'nin hücre dışı parçası iki sandviç alt parçaya ('subdomain 1 ve 2) ayrılır ve dört rezidü menteşe (*hinge*) bölgesiyle bağlanır. Başlangıçta bir BH molekülü 1. Bölge aracılığı ile bir GHR molekülüne bağlanır. Bundan sonra BH molekülünün bir başka yüzü (2. Bölge) ikinci bir GHR'e bağlanır ve GHR dimerini stabilize eder²⁷.

BH'nun bağlanması ve GHR'nin aktivasyonundan sonra 'Janus-associated' kinaz 2 (JAK 2) GHR ile birleşir. Bu protein 120 kd ağırlığında bir tirozin kinazdır ve daha büyük bir Janus kinaz ailesine mensuptur. 'Box 1' denilen bölge muhtemelen JAK 2'nin bağlanma yeridir; çünkü bu bölgenin mutasyonu veya delesyonu GHR-JAK 2 aktivasyonunu bozar. BH'unun bağlanması ile reseptörde ortaya çıkan şekil değişikliği reseptörün JAK 2'ye afinitesini arttırmaktadır. GHR ye bağlı iki JAK 2 molekülü böylece yakın pozisyonda yerleşerek karşılıklı olarak birbirinin tirozinini fosforiller ve JAK 2'yi aktif bir yapıda kilitletler. Aktif konumdaki JAK 2 tekrar kendini fosforiller ve GHR'nin hücre içindeki başka bölgelerini de fosforilleyerek birçok sinyal proteini için yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri yaratır. BH'unun birçok metabolik etkisi düşünüldüğünde, BH-GHR-JAK 2 kompleksinin birçok sinyal yolağını harekete geçirmesi sürpriz değildir²⁸.

BH sinyal mekanizmaları üzerinde STAT ('signal transducers and activators of transcription') moleküllerinin anahtar rolü vardır. Bu moleküller özellikle gen transkripsiyonunda önemlidir. BH'unun STAT 5a, STAT 5b, STAT 3 ve STAT 1'i fosforile ettiği bildirilmiştir. STAT lar fosforile edildikten sonra dimerize olur, nükleusa geçer ve özel DNA bölgelerine bağlanarak transkripsiyonu başlatır. Sıçan karaciğerinde STAT 5b nin sadece pulsatil BH uyarısı ile aktif ettiği, sürekli uyarıya cevap vermediği görülmüştür. Sıçanlarda BH salgılanması sadece erkekte pulsatil özelliktedir ve STAT 5b 'knockout' deneylerinde BH direnci, büyüme geriliği ve obesite ile birlikte yüksek BH düzeyi ve düşük IGF-1 düzeyi görüldüğü bildirilmiştir. İnsanda da benzer bir STAT mutasyonunun tanımlanması STAT 5b'nin insan GHR sinyal iletiminde hayati öneme sahip olduğunu kanıtlamıştır²⁹.

BH unun akut insülin benzeri etkileri, muhtemelen insülin reseptör substratları 1, 2 ve 3 (IRS-1, -2 ve -3)'ün fosforilasyonu ile kontrol edilmektedir. Bunun sağlanması için JAK 2 aracılığıyla fosfatidilinositol 3-kinaz uyarılmaktadır. IRS molekülleri insülin ve Tip 1 IGF reseptörleri tarafından da aktifleştirilmektedir. Kronik BH fazlalığı ise hem insülin reseptörlerinde azalmaya, hem de insülin uyarısına IRS fosforilasyon cevabında azalmaya neden olmaktadır. BH, ayrıca, glukoz transporter-1 ekspresyonunu da inhibe etmektedir. Bu bulgular da BH unun daha uzun vadedeki anti-insülin etkilerini açıklamaktadır^{28,30}.

Sitokin sinyal baskılayıcıları (*suppressors of cytokine signaling*'-SOCS) yeni tanımlanan bir sitokinlerle-uyarılabilen

gen ailesidir. SOCS-1, -2 ve -3 BH tarafından da uyarılabilir ve BH unu JAK 2'nin kinaz aktivitesini inhibe ederek baskılayabilir. SOCS-2 'knockout' farelerde gigantizm görülürken CIS aşırı ekspresyonu yaratılan farelerde vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür. İnterlökin-1β ve tümör nekrozis faktör-α gibi endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler BH direncine neden olmaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda SOCS proteinlerini de uyarılmaktadır. Bu nedenle, SOCS proteinleri, muhtemelen sitokinlerin salgılandığı inflamatuvar durumlar ve/veya sepsis ile göreceli BH direnci arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır³¹.

BH ile aktifleştirilmiş STAT sinyal mekanizmasının protein tirozin fosfatazların GHR kompleksini etkileyerek defosforilasyonu sonucunda durdurulduğu düşünülmektedir; ama bu mekanizmada rol alan fosfatazlar henüz bilinmemektedir³².

Dolaşımdaki BH'unun %50'si GHR'nin hücre dışındaki parçasının proteolizi ile ortaya çıkan BH bağlayıcı proteinine (GHBP) bağlıdır. Proteolizisten sorumlu olan enzim ise tümör nekrozis faktör-α (TACE) denen bir metaloproteazdır. GHBP 55 kd molekül ağırlığına sahiptir ve BH bağlayıcı afinitesi yüksek, fakat kapasitesi düşüktür. GHBP'nin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen bir rezervuar olarak hareket ederek BH unun plazma yarı ömrünü uzatmaktadır. Ancak, aynı zamanda GHR'ye bağlanmak için BH ile yarışabilir. Genel olarak GHBP ekspresyonu GHR ile paralellik gösterir ve malnütrisyon ya da katabolik durumlar gibi nedenlerle BH direnci varsa, GHBP düzeyi de düşüktür. Ancak bu durumun istisnaları vardır; örneğin Laron sendromu gibi genetik BH dirençlerinde GHBP normal, hatta yüksek bulunabilir. Bu bulgu genetik kusurun GHR'den sonraki bir basamakta olduğunu veya bazı genetik kusurların GHR'yi etkilerken GHBP'yi sağlam bıraktığını düşündürmektedir³³.

36.2.5. Büyüme Hormonunun Etkileri

BH etkileri büyümeyi uyarıcı ve metabolik etkiler olarak iki kısımda incelenebilir; ancak büyüme sağlanmasında da birçok metabolik etkisinin rolü vardır.

BH, longitudinal kemik büyümesi etkisini epifizyel büyüme, osteoklast farklılaşması, osteoblast aktivitesi ve endokondral kemik yapımı ile kemik kitlesini arttırarak gerçekleştirir. Ayrıca, BH dokulardaki hücre büyüklüğünden ziyade hücre sayısını arttırarak büyümelerini sağlar. Salmon ve Daughaday, 1957 yılında sıçan serumu ile sülfat veya timidinin kıkırdak dokusuna katıldığını, fakat sadece BH ile bu etkinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu gözlem somatomedin hipotezini doğrulmuş ve bugün BH unun IGF'ler aracılığı ile yaptığı işlevler tanımlanmıştır. Ancak, 1980'den sonra bu hipotez sorgulanmaya başlanmış ve dokulara doğrudan BH uygulanmasının IGF-1 sentezini uyardığı ve klasik bir endokrin hormon olarak değil, otokrin/parakrin

mekanizmalarla hareket ettiği gösterilmiştir. Prekürsör hücrelerin farklılaşmasının BH tarafından uyarıldığı, ama IGF-1 tarafından uyarılmadığı görülünce 'dual efektör' teorisi ortaya atılmıştır. Dolaşımdaki BH'unun prekürsör hücrelerin farklılaşmasını uyarmasından sonra farklılaşmış hücrelerden lokal IGF'lerin salgılanması klonal genişlemeye yol açmaktadır. Bu nedenle büyüme için hem BH, hem de IGF-1'in gerektiği öne sürülmüştür³⁴.

Sentetik IGF-1'in 1980'den sonra elde edilmesi BH fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Hipofizektomi yapılmış sıçanlara IGF-1 verilmesinin vücut ağırlığını, tibia epifiz genişliğini, longitudinal kemik büyümesi ve trabeküler kemik yapımını arttırdığı gösterilmiştir. GHR eksikliği olan çocuklar da rekombinan IGF-1 tedavisine cevap vermişlerdir. Ancak BH eksikliği olan çocukların BH tedavisine cevabı, GHR eksikliği olan çocukların IGF-1 tedavisine cevaplarından daha yüksektir. Bu sonuçlar, insan büyüme fizyolojisinde IGF-1 etkisinin yanında BH'unun doğrudan etkilerinin de sorumlu olduğunu düşündürmektedir. IGF-1 ve GHR eksikliğinin birlikte görüldüğü fare mutasyonlarındaki büyüme geriliğinin, birinin eksik olduğu mutasyonlara göre daha ağır büyüme geriliğine neden olması da bu düşüncüyü desteklemektedir³⁵.

36.3. NORMAL BÜYÜME VE BÜYÜMENİN İZLENMESİ

Normal büyüme boy ve ağırlığın yaşa uygun standartlara ve kişinin genetik potansiyeline uygun olarak artmasıdır. Miyadında doğan bebeklerin %95'inin ağırlığı 2,5–4,6 kg ve boyu 45–55 cm'dir. Ağırlık 4–5 aylık bebekte doğum ağırlığının iki katına, bir yaşında ise üç katına çıkar. İlk yıl 25 cm büyüyen bebeğin büyüme hızı 2. yılda 12,5, 3. yılda 10, 4. yılda 7,5 ve sonra her yıl 5 cm'dir. Ergenlikte görülen büyüme sıçraması kızlarda menarştan önce (Tanner Evre II-III) görülür ve ortalama yılda 9 cm'ye ulaşır. Erkekler ise Tanner Evre III-IV'te hızlanır ve senelik büyüme hızı ortalama 10,3 cm kadardır. Pubertal büyüme süresi erkeklerde kızlara göre daha uzundur¹.

Büyümenin her zaman lineer olmadığı, hızlanma ve duraklamalar olabileceği hatırlanmalıdır³⁶. Bu nedenle, büyüme hızının kısa aralıklarla değil, daha uzun zaman dilimleri üzerinden hesaplanması uygundur. Büyüme hızı mevsimlere göre değişebilir ve genellikle ilkbahar ve yaz mevsiminde daha fazladır. Büyüme hızındaki bu değişiklikler 2–3 kat olabilir. Bu nedenle büyüme hızının değerlendirilmesi için ideal süre bir yıldır³⁷. Büyümenin izlenmesi için sadece boy uzunluğu yeterli değildir; ağırlıktaki değişiklikler boydaki yavaşlamanın öncüsü olabilir. Büyüme eğrisi üzerinde kesitsel veriler değil, zaman içindeki gidışin görülmesi doğru tanı için çok önemlidir (Şekil 36.1).

Her çocuğun boy ve ağırlığı toplum standartlarına uygun bir büyüme eğrisi üzerinde işaretlenerek izlenmelidir. Türk

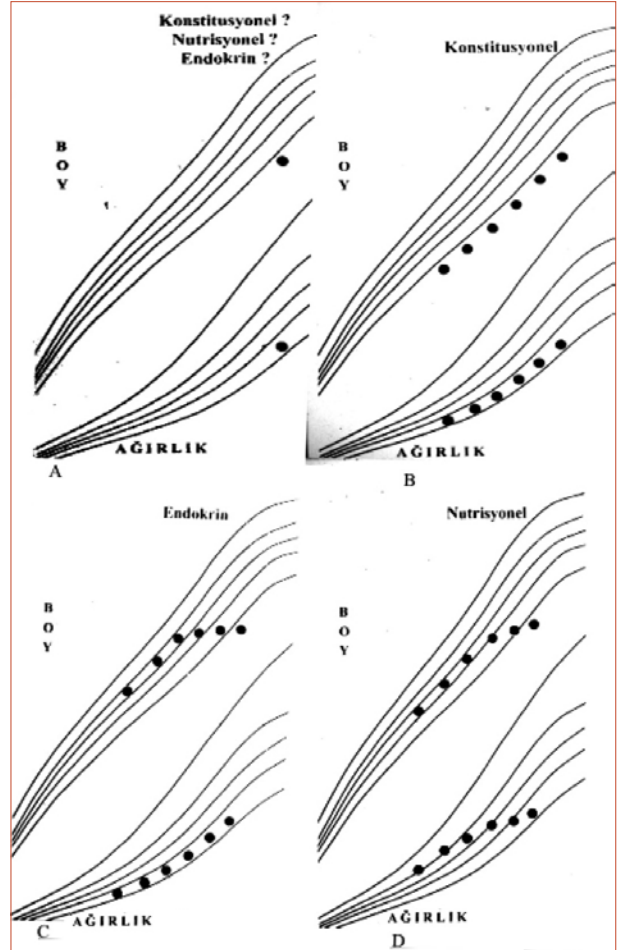
çocukları için standartlar güncellenmiştir³⁸. Bazı hastalık grupları için (Turner sendromu, akondroplazi, Down sendromu gibi) özel büyüme eğrileri mevcuttur^{39–41}.

Çocuğun büyümesinin genetik potansiyeli ile uyumlu olup olmadığının belirlenmesi için önce hedef boyun hesaplanması gerekir:

Erkek çocuklar için (cm): (Anne boyu + baba boyu + 13) ÷ 2

Kız çocuklar için (cm): (Anne boyu + baba boyu - 13) ÷ 2

Ebeveynlerin boyunun ölçülerek kaydedilmesi önemlidir. Hedef boy büyüme eğrisi üzerinde 18 yaş için işaretlenir. Bundan sonra çocuğun halen bulunduğu persentil eğrisinin 18 yaşa projeksiyonu yapılır ve varılan nokta hedef boy ile karşılaştırılır⁴². Eğer hedef boy ile projekte edilen boy arasındaki fark 5 cm'den az ise, çocuk genetik potansiyeline uygun olarak büyümektedir. Eğer fark 5 cm'den fazla ise, patolojik büyüme geriliği nedenleri düşünülmelidir.



Şekil 36.1. Büyüme eğrisinde bulunduğunuz yere nasıl geldiğiniz önemlidir (A). Eğer B'deki gibi geldiyseniz konstüsyonel (yapısal), C'deki gibi geldiyseniz endokrin, D'deki gibi geldiyseniz nutrisyonel (beslenme yetersizliğine bağlı) büyüme geriliğini gösterir. Boy ve ağırlık açısından son noktanın her üç patolojide de aynı olduğuna dikkat ediniz²⁸.

Projekte edilen boy dışında, öngörülen boyun hesaplanması için kemik yaşını da hesaba katan formüller kullanılabilir. Bu yöntemler Bayley-Pinneau, Tanner-Whitehouse ve Roche-Weiner-Thissen yöntemleridir. En sık kullanılan Bayley-Pinneau yöntemi, çocuğun kemik yaşının ulaşacağı erişkin boyu ile orantılı olduğu varsayımına dayanır⁴³.

36.3.1. Büyüme Geriliğinin Nedenleri

Büyüme geriliğinin nedenleri tabloda özetlenmektedir⁴⁴:

- I. Normal varyantlar
 - A. Yapısal büyüme geriliği
 - B. Ailesel (genetik) boy kısalığı
- II. Patolojik boy kısalığı
 - A. Nütrisyonel
 1. Mineral yetersizlikleri
 - a. Çinko eksikliği
 - b. Demir eksikliği
 2. Makro besin öğelerinin yetersizliği
 - a. Alım azlığı
 - i. Hipokalorik diyet
 - ii. Kwashiorkor
 - iii. Anoreksia nervosa
 - iv. Obesite ve hiperkolesterolemi korkusu
 - b. Emilim bozukluğu
 - i. İnflamatuvar barsak hastalığı
 - ii. Çölyak hastalığı
 - iii. Kistik fibrozis
 - iv. Malabsorpsiyon
 - B. Endokrin
 1. Hipotiroidizm
 2. İzole büyüme hormonu eksikliği
 - a. Klasik büyüme hormonu eksikliği
 - b. Nörosekretuvar disfonksiyon
 - c. Büyüme hormonuna duyarsızlık (Laron) sendromu (primer IGF-1 eksikliği)
 3. Hipopituitarizm
 4. Hiperkortizolizm
 - a. İatrojenik
 - b. Cushing sendromu
 5. Puberte prekoks
 - C. Kromozom kusurları
 1. Turner sendromu
 2. Down sendromu
 3. Prader-Willi sendromu
 - D. İntrauterin büyüme geriliği

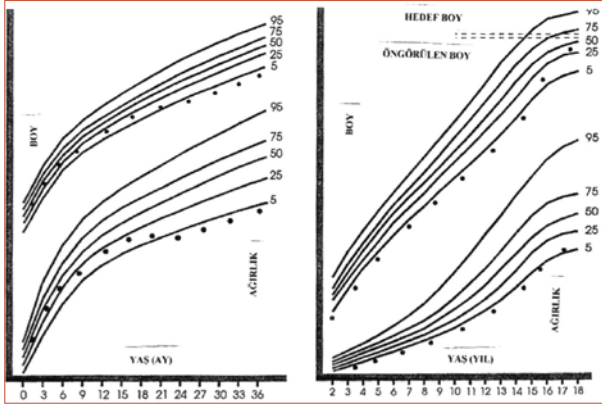
1. Sporadik
2. Sendromik
 - a. Russell-Silver sendromu
 - b. Cornelia de Lange sendromu
 - c. Seckel sendromu
 - d. Dubowitz sendromu
 - e. Bloom sendromu
 - f. Johanson-Blizzard sendromu
- E. Kemik gelişimindeki sorunlar
 1. Akondroplazi, hipokondroplazi
 2. Kondrodistrofiler
 3. Diğer iskelet displazileri
- F. Metabolik
 1. Mukopolisakkaridozlar
 2. Diğer depo hastalıkları
- G. Kronik hastalıklar
 1. Kronik böbrek hastalığı
 2. Kronik karaciğer hastalığı
 3. Konjenital kalp hastalığı (özellikle siyanotik olanlar)
 4. Pulmoner (kistik fibrozis, bronşiyal astım)
 5. Kötü kontrollü diabetes mellitus (Mauriac sendromu)
 6. Kronik enfeksiyonlar (HIV, tuberküloz) konjenital anomaliler ve mental retardasyonla birlikte
 - a. Spesifik sendromlar
 - b. Nonspesifik defektler
- H. Psikososyal yoksunluk
- I. Kronik ilaç alımı
 1. Glukokortikoidler
 2. Yüksek doz estrogenler veya androjenler
 3. Metilfenidat
 4. Dekstroamfetamin

36.4. NORMAL VARYANTLAR

Büyüme geriliği her zaman patolojik olmadığı için normal varyantların ayrılması gereksiz kaygıları ve laboratuvar tetkiklerini önleyecektir.

36.4.1. Yapısal Büyüme Geriliği

Ergende en sık görülen büyüme ve puberte gecikmesinin nedeni yapısaldır. Bu gruptaki çocuklar yavaş büyür ve ergenliğe geç girer. Genellikle hayatın ilk iki yılında büyümelerinde yavaşlama olur ve bu dönemde edindikleri persentil eğrisi üzerinde büyümeye devam ederler. Bu



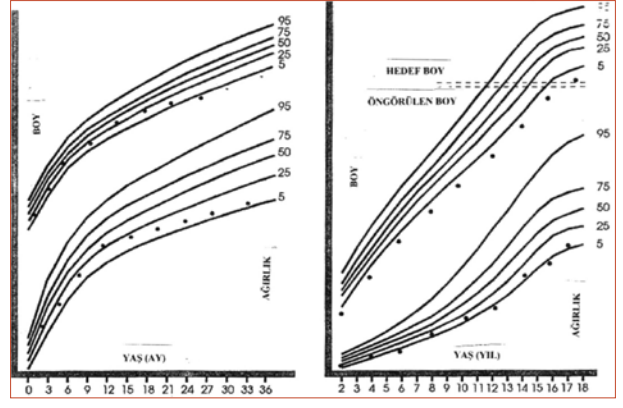
Şekil 36.2. Yapısal büyüme geriliği. A. Erken çocukluk döneminde boy ve ağırlıkta görülen yeniden ayarlamaya dikkat ediniz. B. Ağırlık ve boy 5 persentilin altında, ama ona paralel olarak devam ediyor. Ergenlikte görülen boy sıçaması geç gerçekleşiyor ve öngörülen boy, hedef boyya uygun bir noktada sonlanıyor⁷³.

eğriden daha fazla kayıp olursa büyüme geriliğinin patolojik nedenleri düşünülmelidir. Ancak bu çocukların büyüme sıçraması daha geç görüldüğü için ergenlik döneminde büyümenin yavaşladığı izlenimi doğabilir. Bu durumda kemik yaşının geri olması ve büyüme hızının normal olması rahatlatıcıdır. Ergenlikteki büyüme sıçraması ile genellikle hedef boylarını yakalarlar. Kemik yaşları 2–4 yıl kadar geridir⁴⁵.

Yapısal büyüme geriliğinin patogenezinde erken çocukluk döneminde görülen beslenme yetersizliğinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Boya göre ağırlık, kreatinin-boy indeksi, retinol bağlayıcı protein, serum demir ve transferrin satürasyonunun yapısal büyüme geriliğinde, ailesel boy kısalığı olan çocuklara göre daha düşük bulunması bu düşünceyi desteklemektedir. Beslenme yetersizliği olan dönemden sonra görülen adaptasyon ile çocuk normal eğrilere paralel, ama düşük bir persentil üzerinde büyümeye devam eder (Şekil 36.2)⁴⁵.

Yapısal büyüme geriliğinin patogenezinde öne sürülen diğer mekanizmalar geçici veya kısmi büyüme hormonu eksikliği, kalıcı büyüme hormonu eksikliği ve büyüme hormonunu uyardığı bilinen seks hormonlarının eksikliğidir. Ancak yapısal büyüme geriliği olan çocukların çoğunda büyüme hormonu fizyolojisi normaldir⁴⁶.

Yapısal büyüme geriliği normal bir varyant olarak sınıflandığı için tedavi edilip edilmemesi de tartışmalıdır. Anabolik steroidlerin kemik yaşını ilerleterek erişkin boyunu olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır. Takvim yaşı 12, kemik yaşı 10'dan küçük olan çocuklarda bu seçenek düşünülmemelidir. Tedavi gerekçesi çocuğun psikolojik durumuna bağlıdır. Tedavi puberte gelişimi için uygun psikolojiye sahip olan çocuklar için düşünülmelidir. Beslenmenin desteklenmesi çok daha önemlidir⁴⁷.



Şekil 36.3. Ailevi (genetik) boy kısalığı. A. Erken çocukluk döneminde boy, genetik potansiyele uygun bir kanala yerleşiyor. B. Yeni büyüme kanalı daha fazla düşüş göstermeden korunuyor ve ağırlık boyya uygun seyrediyor. Boy kısalığı ömür boyu devam ediyor ve ergenlikte yakalama gerçekleşmiyor. Öngörülen boy hedef boyya uyumludur⁷³.

36.4.2. Ailesel (Genetik) Boy Kısalığı

Genetik boy kısalığı olan çocuklar yaşamları boyunca kısırdırlar. Erişkin boyları hedef boyları ile uyumludur. Üç yaşından önce boyları genetik potansiyellerine uygun persentile yerleşir. Bu yavaşlama sırasında görülen büyüme eğrisi endişe verebilir. Ancak genetik hedef için ayarlama yapıldıktan sonra büyüme hızları normaldir ve puberteye zamanında girerler. Yapısal büyüme geriliğinin aksine ağırlık artışı da normaldir ve kemik yaşı takvim yaşı ile uyumludur. Çocuğun mevcut boyu ve öngörülen erişkin boyu hedef boy ile uyumlu ise, genetik boy kısalığı tanısı konabilir. İzlem sırasında persentil eğrisinde daha fazla sapma oluyorsa tanı kesinleşir (Şekil 36.3)¹.

Ailesel boy kısalığında tübüler kemik değişikliklerinin normal topluma göre daha sık olduğu bildirilmiştir⁴⁸. Bunlar 5. metakarpal kemikte kısalık, rizomeli ve kollarda ve alt ekstremitelerde kısalıktır. Bu nedenle genetik boy kısalığı olan çocukların bir kısmında tübüler kemiklerin uzamasından sorumlu olan endokondral kemikleşmede genetik bir kusur olduğu düşünülmektedir¹.

36.5. PATOLOJİK BOY KISALIĞI

Yukarıda özetlenen kısaltılmış liste bile büyüme geriliğinin kadar çeşitli patolojilere bağlı olabileceğini göstermektedir. Büyüme geriliğinin patolojik nedenleri neredeyse bir Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ana başvuru kitabının konu listesi ile aynıdır.

Bu grupta, en önemli patolojilerin sorumlu olduğu çocuklar vardır. Çok kısa boylu çocuklar ve boyu ne olursa olsun, büyüme hızı normalin altında olan çocuklar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, çocuk hekimi hedef boy ve

Öngörülen boy arasında fark varsa endişelenmelidir. Boy henüz 3 persentilin altında olmasa bile iki ana persentil eğrisi kaybı tam bir değerlendirmeyi gerektirir. Bu grupta ilk iki yılda persentil kaybı görülen yapısal büyüme geriliği de bulunur. Buna karşın, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar ilk birkaç ayda normal büyüyüp sonra bir platoya ulaşırlar ve giderek normal eğrilerden uzaklaşırlar. Edinsel hipotiroidizmde ağırlık artışı devam ederken büyüme eğrisinde plato görülür. Benzer bir büyüme eğrisi yüksek dozda glukokortikoid tedavisi alan veya endojen Cushing sendromu olan hastalarda da söz konusudur¹.

Patolojik büyüme geriliğinde kemik yaşı genellikle boya göre beklenenden de daha geridir. Cinsel gelişme de gecikmiştir. Boy prognozu altta yatan hastalığa bağlıdır. Büyüme geriliği hastalığın tek bulgusu olabilir. Asıl patoloji ise endokrin departmanında endokrin, metabolik ve nutrisyonel, ilgili yan dal polikliniklerinde ise renal, kardiyak ya da her disiplinin kendine özgü kronik hastalıkları olabilir.

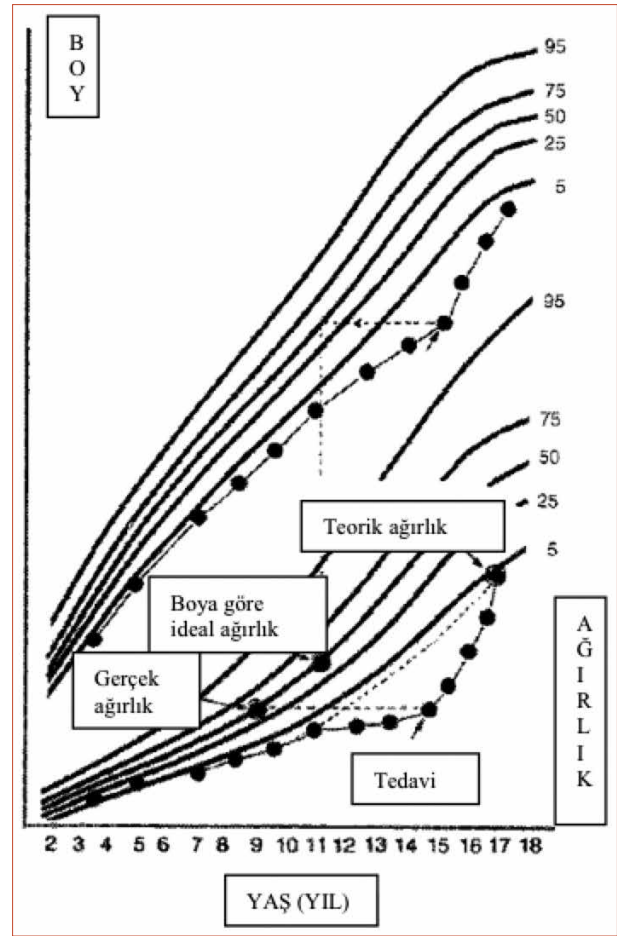
Bu bölümde patolojik büyüme geriliğinin nedenlerinin hepsini tartışmak mümkün olmadığı için önemli birkaç alt başlığa değinmekle yetineceğim.

36.5.1. İntrauterin Büyüme Geriliği

İntrauterin büyüme geriliği, erişkin yaşamda da insülin direnci ve metabolik sendromun bütün öğeleri ve komplikasyonları açısından risk teşkil ettiği için önemlidir. İntrauterin yaşamda enerji yetersizliğine karşı koruyucu bir mekanizma olarak gelişen insülin direncinin sonraki yıllarda obezite, diyabet, koroner arter hastalığı ve dislipidemi gibi sorunlara zemin hazırladığına dair çok sayıda araştırma yayımlanmıştır^{49,50}. Bu nedenle, intrauterin büyüme geriliğinin sonucu sadece boy kısalığı değil, kişinin genel sağlığını ve toplumdaki mortalite ve morbiditeyi de etkilemektedir.

İntrauterin büyüme geriliği ile doğan çocukların boy ve ağırlıkları ilk iki yılda normal yakalamazsa endişelenmelidir. Bu gruptaki çocuklar heterojendir; sorumlu etken çevresel, anne, plasenta ya da fetüse ait olabilir. İntrauterin büyüme geriliğinde perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu, respiratuvar distres, persistan fetal dolaşım, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi gibi birçok morbidite görülebilir⁴⁹.

Bu hastalar başlangıçta çok küçük olduğu için büyüme eğrileri endişe verebilir; ancak doğum ağırlığını 4-5 ayda iki katına, bir yaşında üç katına çıkarıyorsa büyüme hızı normaldir. Büyümede yakalama olup olmaması son boyu belirleyen en önemli etkidir. İntrauterin büyüme geriliğinin çok değişik nedenlerle olması ve gebeliğin farklı dönemlerinde rol oynaması nedeniyle prognozu da çok değişkendir⁴⁹.



Şekil 36.4. Nutrisyonel büyüme geriliği. 1) Yavaşlayan ağırlık artışı ve büyümeyi gösteren longitudinal büyüme eğrisi 2) %90 veya altında teorik ağırlık 3) nutrisyonel rehabilitasyon ile büyüme hızının iyileşmesi görülüyor⁷⁸.

Tedavide büyüme hormonunun yeri tartışmalıdır. Büyüme hormonu tedavisine alınan yanıtın değişken olmasının etiyojideki farklılıklarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle büyüme hormonu eksikliği olan grubun daha iyi yanıt verdiği bildirilmektedir⁵¹.

36.5.2. Nutrisyonel Büyüme Geriliği

Nutrisyonel büyüme geriliği sadece gelişmekte olan ülkeler açısından değil, aynı zamanda obezite ve kolesterol korkusu gibi nedenlerle gelişmiş ülkelerde de en sık büyüme geriliği nedenleri arasındadır.

Nutrisyonel büyüme geriliği, 1-2 yıl süren ağırlık artışındaki yetersizliği izleyen boy uzamasındaki yavaşlamadır. Cinsel gelişme ve kemik yaşı da genellikle geridir. Bu tarz büyüme, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve çölyak hastalığı gibi organik nedenler de dahil, her türlü nutrisyonel büyüme geriliğinde benzerdir. Ancak, en sık neden organik

olmayan beslenme yetersizliğidir⁵². Nedeni ne olursa olsun, nütrisyonel büyüme geriliğinin tanı kriterleri şunlardır⁵³: 1) yavaşlayan ağırlık artışı ve büyümeyi gösteren longitudinal büyüme eğrisi; 2) %90 veya altında teorik ağırlık-teorik ağırlık çocuğun yavaşlama olmadan önceki persentil eğrisi üzerinde devam etseydi, şu anda olması gereken ağırlık olarak tanımlanabilir ve 3) nütrisyonel rehabilitasyon ile büyüme hızının iyileşmesidir (Şekil 36.4).

Nütrisyonel büyüme geriliği, boya göre ağırlık yetersizliği olmasa bile ve hatta boya göre ağırlığın fazla olduğu durumlarda bile hatırlanmalıdır. Bu nedenle, kesitsel veriler tanı için yeterli değildir ve longitudinal boy ve ağırlık izlemine göre karar vermelidir².

36.5.3. Büyüme Hormonu Eksikliği (BHE)

BHE klasik olarak belirgin büyüme geriliği, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken spontan ve farmakolojik uyarılara rağmen büyüme hormonu (BH) salgılanmasının azalması ile karakterizedir. Genetik (BH veya BH salgılatan hormon (GHRH) gen kusurları gibi), anatomik veya konjenital (orta hat kusurları, septooptik displazi, vasküler malformasyonlar gibi) ve edinsel (kraniyofaringioma, glioma, histiositosis gibi) hipotalamus ve hipofiz anomalileri nedenler arasında sayılabilir. Malign hastalıkların tedavisi için kullanılan radyoterapi ve kemoterapi ile travmatik beyin hasarı organik hipofiz hasarına yol açmaktadır. Malign hastalıklarda yaşam süresinin uzaması bu grubun sıklığını da arttırmaktadır. Bununla beraber, BHE olgularının büyük bir kısmı idiyopattır. İdiyopatik grubun manyetik rezonans (MR) ile incelenmeleri hipofizin çok daha hafif morfolojik anomalilerinin tanımlanmasını sağlamıştır^{54,55}. İdiyopatik BHE'de sorun genellikle BH sentezinden çok hipotalamik regülasyon kusurudur.

İdiyopatik BHE genellikle sporadiktir; ancak ailesel de olabilir⁵⁶. Toplumdaki sıklığı 1:4.000 ile 1:60.000 arasında verilmektedir^{57,58}. Bu rakamların net olarak saptanamamasının bir nedeni de BHE'nin genellikle tam değil, kısmi olmasıdır.

BHE tanısında kullanılan eşik değerlerin gerçek BHE'ni ayırmakta ne kadar duyarlı olduğu tartışmalıdır. Testlerin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması, yani aynı testin tekrar yapılması ile farklı sonuçlar alınabilmesi de gerçek fizyolojiyi yansıtmaması ile ilgili şüpheleri arttırmaktadır. Bütün veriler BHE'nin tek bir hadise olmadığı, fakat BH pulsatilitesi ile ilgili sorunlar yelpazesi olduğunu desteklemektedir. Bazı araştırmacılar spontan BH salgılanması ile büyüme hızı arasında pozitif ilişki olduğunu bildirirken⁵⁹, diğerleri böyle bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir⁶⁰. BHE tanısındaki belirsizlikle birlikte, pahalı da olsa, BH tedavisine ulaşılabilmesi yeni olanaklar, belirsizlikler ve aynı zamanda tartışmalar yaratmıştır.

Ağır BHE olan çocuklar hipoglisemi ile karşımıza çıkabilirler. Bu durum genellikle adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği ve hipokortizolizm ile birlikte; fakat glukokortikoid tedavisi verilmesine rağmen hipoglisemi devam edebilir. Bu nedenle BH tedavisi de gecikmeden verilmelidir. Yenidoğanda BHE ile birlikte olan mikropenis gonadotropin eksikliğinin de belirtisi olabilir. Hayatın ilk birkaç ayında penis büyümesinden büyük ölçüde BH sorumlu olduğu için izole BH eksikliği olan çocuklarda bu sorun belirginleşir. Bu sorun BH ve çok düşük dozlarda adrojen tedavisi ile tedavi edilebilir. BHE'nin derecesine ve eşlik eden hormon yetersizliklerine bağlı olarak büyüme hızı hafif veya ağır biçimde etkilenebilir. Kemik yaşı genellikle geridir. İzole BHE'de çoklu hormon eksikliklerine göre, kemik yaşı daha az geridir. BH tedavisi sırasında büyümenin hızlanması ile birlikte kazanılan boya uygun olarak kemik yaşı da ilerler ve kemik yaşının hızlandığı izlenimini verir⁶¹.

Bundan 40 yıl önce BHE'nin en az yarısının izole BH eksikliği olduğu bildirilmiştir⁶¹. Daha fazla sayıda çocuğun kısmi BHE veya nörosekretuar disfonksiyon tanısı alması ile bu oran aşağı yukarı iki katına çıkmıştır. Bu çocukların birçoğunda pulsatil GHRH verilmesi ile BH düzeyinin ve büyümenin hızının artması BHE'nin nedeninin hipotalamik regülasyon kusuru olduğunu göstermektedir⁶². Ancak, BHE sıklıkla ACTH, tirotropin (TSH), luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH) ve antiüretik hormon (ADH) gibi diğer hormon eksiklikleri ile birlikte. Hipopituitarizm, hipofiz bezinin bir veya daha fazla hormonunun yetersiz yapımı veya salgılanması, birincil veya hipotalamik disfonksiyona ikincil olabilir. Diğer hormon eksiklikleri de eşlik ediyorsa, sıklık sırasına göre LH ve FSH, TSH, ACTH eksiklikleri görülür⁶³.

Moleküler genetikteki ilerlemeler hipofiz bezinin organogenezinde rol alan transkripsiyon faktörleri ve BH'na özgül genlerde izole BH eksikliği veya hipopituitarizme neden olan birçok mutasyon saptanmasını sağlamıştır. Lhx3, Lhx4, Prop-1 ve POU1F1 (Pit 1) mutasyonları çoklu hormon eksikliklerine neden olurken Hesx1 (septooptik displazi-SOD), Pitx2 (Rieger sendromu) gibi diğer mutasyonlar spesifik sendromlara yol açarlar. BH geninde BHE'ne neden olan otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı geçiş gösteren birçok mutasyon saptanmıştır⁶⁴.

ADH eksikliği sonucunda görülen diabetes insipidus genellikle kraniyofaringioma, cerrahi travma gibi edinsel veya SOD sendromunun parçası olarak konjenital BHE ile birlikte görülür. ADH hipotalamusta yapıldığı için, diabetes insipidus SOD dışında idiyopatik hipopituitarizm ile nadiren birlikte görülür. Diğer taraftan, hipofiz tümörlerinin tedavisi için yapılan geniş cerrahi işlemlerden sonra diabetes insipidus ve diğer hormon eksiklikleri hemen her zaman gelişir⁶⁵. Bu nedenle, bu hastaların tedavisi için radyoterapi ile birlikte daha az agresif cerrahi girişim veya sadece radyoterapi önerilmektedir. Ancak santral sinir sistemi tümörleri veya lösemi için verilen kraniyal radyoterapiden sonra da yavaş

gelişen BHE görülmektedir⁶⁶. Hipotalamik-hipofizer bögenin irradyasyonundan sonra BH ilk etkilenen hormondur ve BHE'nin derecesi radyasyonun dozuna bağlıdır⁶⁷. Bir çalışmada 3,75–42,5 Gy radyasyon alan hastaların beş yıl sonra hepsinde BHE gelişirken, gonadotropinler %91, ACTH %77 ve TSH %42 oranında eksik bulunmuştur⁶⁸. Adjuvan kemoterapinin de BHE riskini arttırdığı görülmüştür⁶⁹. Bu araştırmada tedaviden beş yıl sonra BHE gelişme olasılığı kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi alanlarda %37,7, cerrahi ve radyoterapi alanlarda %21,1, sadece cerrahi yapılanlarda ise %2,4 bulunmuştur.

Pubertenin başlaması, takvim yaşından ziyade kemik yaşının kızlarda 10–11, erkeklerde 11,5–12,5 olmasıyla ilgilidir. Bu nedenle, BHE'nin geç tanı ve tedavisi pubertenin de gecikmesine yol açmaktadır. Ayrıca tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun normal bir erişkin boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır. Bu çocuklarda, hızlı gelişen puberte kemik yaşını ilerleterek puberte ile kazanılması gereken boy uzamasını sağlayamamaktadır. Pubertenin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılan LHRH agonist veya aromataz tedavisi büyüme için gerekli zamanı kazandırabilir^{70,71}; ancak bu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. İdeal olan, BHE'nin erken tanı ve tedavisinin sağlanarak normal prepubertal büyümenin gerçekleştirilmesi ve pubertenin daha uygun bir zamanda başlayarak pubertal büyüme sıçramasının da avantajından yararlanılmasıdır.

36.6. TANISAL DEĞERLENDİRME

Büyüme geriliği ile başvuran hastanın her dahili sorunda olduğu gibi önce iyi bir öykü ve fizik inceleme ile değerlendirilmesi gerekir. Öykü, prenatal dönem ile başlamalı, doğum öyküsü, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile devam etmelidir. Özgeçmiş öyküsünde perinatal dönemdeki bütün olumsuzluklar değerlendirilmelidir. Geçirilen hastalıklar ve beslenme öyküsü özellikle sorgulanmalıdır. Sistemler gözden geçirilerek bütün sistemik hastalıklar ile ilgili ipuçları aranmalıdır. Soygeçmiş bölümünde ise büyümenin değerlendirilmesi bölümünde açıklanan hedef boy hesaplanmalı ve ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır^{1,44}.

Fizik inceleme, ağırlık ve stadiometre ile boy ölçümüyle başlar. Vücut segmentlerinin oranları da önemli ipuçları sağlar. Simfizis pubisten topuğa olan mesafe vücudun alt segmentidir. Üst/alt oranı yenidoğan bebekte 1,7 iken yedi yaşından sonra bire iner. Eğer erken puberte gibi nedenlerle epifizler erken kapanırsa, vücut oranları çocukta olduğu gibi kalır ve ekstremiteler gövdeye göre kısadır. Diğer taraftan, hipogonadizmde olduğu gibi büyüme uzun süre devam ederse ekstremiteler gövdeye göre daha uzundur ve önikoid vücut yapısı ortaya çıkar. Üst ekstremitelerde, normalde

akromiyon ve olekranon arasındaki mesafe ile olekranon ve 3. metakarpofalangeal eklem arasındaki mesafe eşittir. Üst segment kısa ise rizomeli, alt segment kısa ise mezomeli, el ve ayaklar küçük ise akromeli denir. Bu bulgular genellikle iskelet displazisi ana başlığı altında birçok hastalığa işaret edebilir. Diğer taraftan, gövde, skolyoz, spondiloepifizyel displazi ve total vücut irradyasyonu gibi nedenlerle ekstremitelere göre daha kısa kalabilir^{1,2,44}.

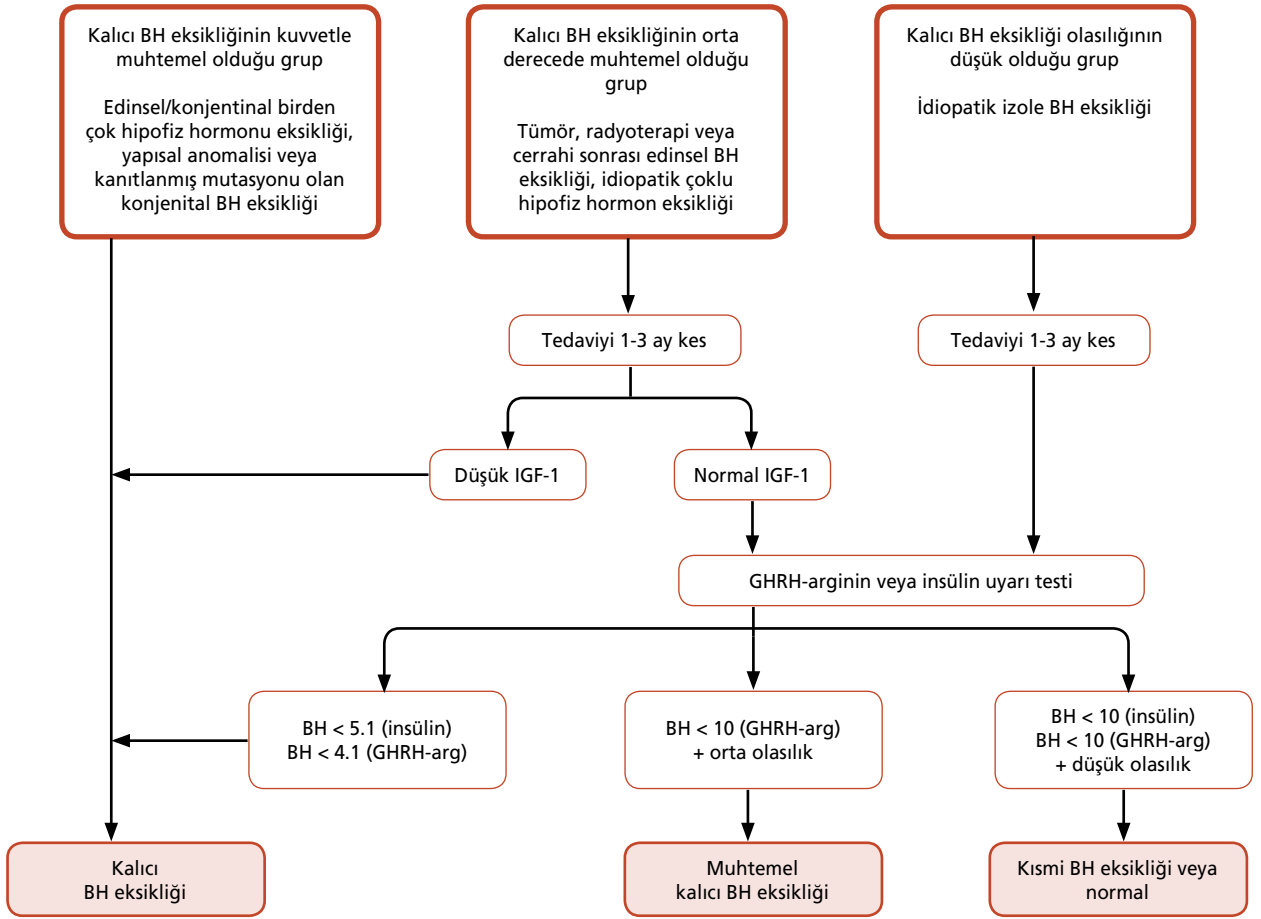
Vücut oranları değerlendirilirken kulaç ölçümü de önemlidir. Normal erişkinde kulaç boyu, boy uzunluğundan erkek için 5,3 cm, kadın için 1,2 cm daha uzundur. Skolyoz ve irradyasyon gibi vertebra büyümesini etkileyen durumlar büyüme geriliğine ve kulaç boyunun orantısız olarak daha uzun olmasına neden olabilir. Orantısız büyüme geriliğinin ayırıcı tanısı, bazı spesifik kemik uzunluklarının ölçümü ile daraltılabilir. Metakarpal kısalık, Tip E brakidaktili, Turner sendromu ve psödopsödohipoparatiroidizm için ipucu olabilir. Metakarpal kısalık en iyi yumruk testi ile gösterilebilir. Normalde, yumruk yapıldığı zaman, 3,4 ve 5. metakarpofalangeal eklemler aynı hizadadır ve üzerine konan bir cetvel üç ekleme de değer. Dördüncü veya 5. metakarpal kemik kısa ise cetvelin üç ekleme birden değmediği görülür⁴⁴.

Laboratuvar değerlendirme ise öykü ve muayene ile toplanan bilgiler ışığında hastaya göre planlanmalıdır. Tanısal yaklaşım için önerilen algoritmalarda en önemli ayırıcı özellik büyüme geriliğinin orantılı ya da orantısız olmasıdır⁷². Orantısız büyüme geriliğinde iskelet displazisinin spesifik tanısı için vertebra, pelvis ve ekstremitte grafileri gerekir. Orantılı büyüme geriliği ise bütün kronik sistemik hastalıklar veya endokrin patolojilere bağlı olabilir¹.

Büyüme hormonu eksikliği tanısı için serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri tarama testi olarak kullanılabilir. Kesin tanı için uyarı testleri kullanılmalıdır. Hastanın ötiroid olduğu görüldükten sonra yapılan iki standard uyarı testine büyüme hormonu yanıtının yetersiz olması tanısaldır. Bu amaçla kullanılan uyarı testleri insülin, klonidin, glukagon, arginin, L-DOPA gibi uyaranlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Çocukluk çağında, uyarı testine yeterli yanıt sınırı 10 ng/mL'nin üzeridir. Erişkin yaşamda büyüme hormonunun metabolik etkilerini sürdürebilmesi için gerekli miktar ise 3–5 ng/mL olarak bildirilmektedir^{1,2,44}. Bu konuya tedavi bölümünde tekrar dönülecektir.

36.7. TEDAVİ

Büyüme geriliğinin tedavisi nedene yöneliktir. Nütrisyonel büyüme geriliğinde beslenmenin rehabilitasyonu gerekir. Eksik olan besin ögesi protein ve/veya enerji olabileceği gibi, demir ve çinko gibi mikro besin öğeleri de olabilir. Eksiğin yerine konması ile elde edilen büyüme yanıtı aynı zamanda tanısaldır^{1,2,44}.



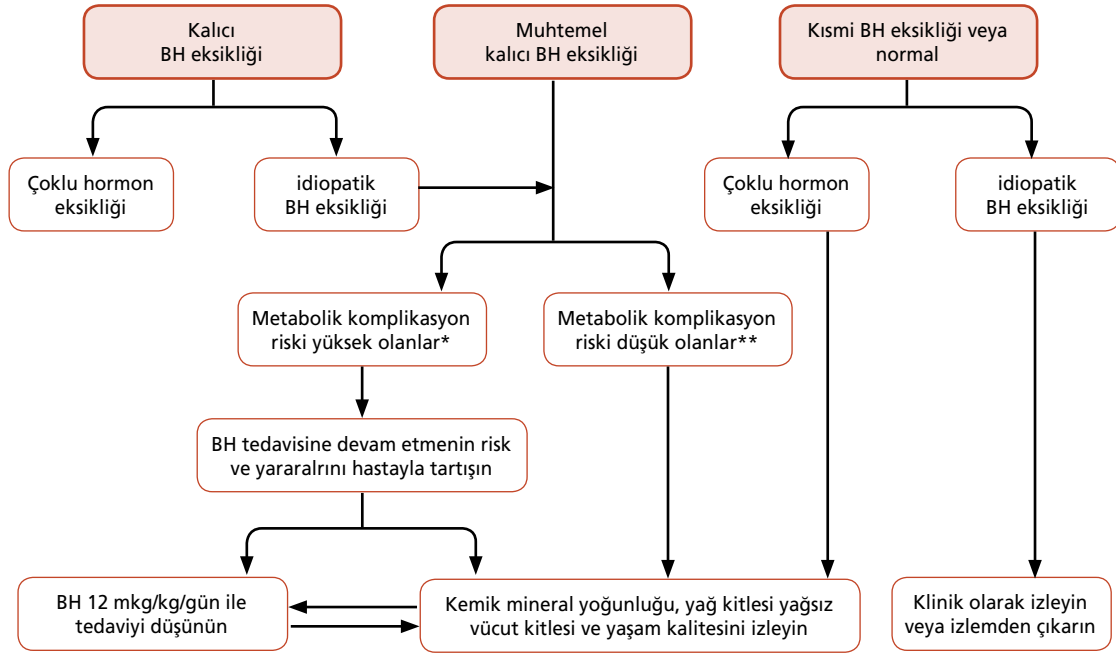
Şekil 36.5. Geçiş hastalarında BH eksikliğinin yeniden değerlendirilmesi⁷⁶.

Eğer büyüme geriliğinin nedeni hormonal hiperfonksiyon ise, yüksek hormonun baskılanması gerekir. Örneğin Cushing sendromunun tedavisi, aynı zamanda büyüme geriliğini de tedavi edecektir. Eğer bronşial astım gibi sistemik bir hastalık nedeniyle kortizol tedavisinin kullanılması gerekiyorsa, kortizolün hipotalamik-hipofizer-periferik büyüme hormonu ve IGF-1 eksenini üzerindeki baskılayıcı etkisinin üstesinden gelebilmek için büyüme hormonu tedavisi kullanılabilir. Konjenital adrenal hiperplazi olduğu gibi, sorun androjen fazlalığı ve buna bağlı kemik matürasyonunun hızlanması ise, eksik olan kortizolün yerine konması androjen sentezini azaltacak ve epifizlerin kapanmasını geciktirerek nihai boyu olumlu yönde etkileyecektir. Santral puberte prekoksun gonadotropin releasing hormon analogları ile tedavi edilmesi aynı şekilde kemik matürasyonunu yavaşlatarak tedavi edici olacaktır. Epifizlerin kapanmasını hızlandıran bu patolojilerde büyüme konusunda zamana karşı yarış söz konusu olduğu için asıl tedaviye büyüme hormonu tedavisi de eklenebilir. Hipertiroidizmde görülen kemik yaşı ilerlemesi primer patolojinin tedavisi ile giderilebilir⁷³.

Eğer büyüme geriliğinin nedeni hormonal yetersizlikler ise, eksik hormonun yerine konması gerekir. Hipotiroidizmin Na-L-tiroksin ile tedavisi, hipogonadizm veya gecikmiş pubertenin seks steroidleri ile tedavisi aynı zamanda büyüme geriliğini de tedavi edecektir⁷³.

Boy kısalığının cerrahi tedavisi ise Ilizarov'un kemik uzatma ameliyatları olarak bilinmektedir. Bu ameliyatlar kesinlikle estetik amaçla kullanılmamalı; kazanılacak 10–20 cm boyun kişinin yaşam kalitesinde çok büyük fark yaratacağı iskelet displazileri gibi ağır boy kısalıklarında düşünülmelidir⁷⁴.

BH tedavisi büyüme geriliğinin en yüz güldürücü tedavilerinden biridir. Ancak tedaviye alınan yanıt özellikle BH eksikliği olan hastalarda iyidir. Hasta ne kadar gençse, BH eksikliği ne kadar ağır ise, ebeveynler ne kadar uzun boylu ise, ağırlık SD ne kadar iyi ise, BH dozu ne kadar yüksekse yanıt o kadar iyidir. Son yıllarda BH tedavisi, klasik BH eksikliği ve nörosekretuar disfonksiyon dışındaki bazı hastalıklarda da onaylanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kabul edilen kullanım alanları aşağıdadır⁷⁵:



Şekil 36.6. Geçiş hastalarında tedavi gereksiniminin değerlendirilmesi. *Yüksek metabolik riskli olan hastalar kemik mineral yoğunluğu düşük, yağ kitlesi yüksek ve yağsız vücut kitlesi düşük olan hastalar. **Metabolik riskli düşük olan hastalar kemik mineral yoğunluğu, yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi normal olan hastalar⁷⁶.

- Büyüme hormonu eksikliği
- Turner ve Noonan sendromu
- Kronik böbrek yetersizliği
- SGA (gebelik yaşına göre küçük doğanlar)
- Prader-Willi sendromu
- İdiopatik boy kısalığı

SHOX yetersizliği: Turner sendromundaki büyüme geriliğine neden olan gen kusuru varsa, Turner tanısı olmasa da büyüme hormonu kullanılabilir.

Bunun dışında yetkili organlarca onaylanmayan, ancak büyüme hormonu tedavisinin deneme aşamasında ve kısmen yararlı olduğu bildirilen hastalık grupları vardır:

Sendromlar

- Down sendromu
- Nörofibromatozis Tip 1
- 18 q delesyon

Kemik displazileri

- Akondroplazi
- Hipokondroplazi
- Hipofosfatemik rikets

Gastrointestinal

- Crohn hastalığı
- Karaciğer transplantasyonu

Pulmoner

- Kistik fibrozis

Hematolojik

- Talassemia major

Endokrin

- Puberte prekoks
- Konjenital adrenal hiperplazi

Travmalar

- Yaralanma
- Yanıklar

Büyüme tamamlandıktan ve tedavi kesildikten bir süre sonra büyüme hormonu testleri tekrarlanmalıdır. Hipofiz bezinin zedelendiği travma veya hastalıklarda, tedaviye daha düşük dozda ömür boyu devam edilmelidir. Erişkin hayatta, daha az miktarda da olsa büyüme hormonuna ihtiyaç vardır; çünkü büyüme hormonunun protein, şeker ve yağ metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Hastanın çocuk doktorundan erişkin doktoruna devredildiği geçiş döneminde bu durum hatırlanmalı ve tedaviye erişkin yaşamda devam edilmesinin gerekip gerekmediği belirlenmelidir. Bu konuda protokol geliştirilmesi için yapılan çalışmalar dünyada ve ülkemizde devam etmektedir. Hastanın erişkin yaşama geçişinde ne zaman ve hangi testle yeniden değerlendirilmesi, hangi hastaların tedaviye devam etmesi gerektiği konuları hala tartışılmaktadır. Yeniden değerlendirme ile ilgili olarak Şekil 36.5'teki akış şeması örnek alınabilir⁷⁶.

Hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği konusunda ise Şekil 36.6'daki akış şeması izlenebilir. Unutulmaması gereken nokta, BH tedavisi alan çocukların en azından bir bölümünün erişkin yaşamlarında da BH tedavisine gereksinim duyabileceği, bu nedenle yeniden değerlendirilmeleri ve BH eksikliğinin metabolik sonuçlarının izlenmesi gerektirir^{76,77}.

KAYNAKLAR

- Günöz H, Büyüme bozuklukları. *Pediatric Endocrinoloji*. (Eds. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.) *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003;65-135.
- Miller WL, Eberhardt NL, Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocr Rev* 4:97-130, 1983.
- Hirt H, Kimelman J, Birnbaum MJ, et al, The human growth hormone gene locus: structure, evolution, and allelic variations. *DNA* 6:59-70, 1987.
- DeNoto FM, Moore DD, Goodman HM, Human growth hormone DNA sequence and mRNA structure; possible alternative splicing. *Nucleic Acids Res* 9:3719-3730, 1981.
- deVos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA, Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 255:306-312, 1992.
- Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL, The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocr Rev* 2:363-395, 1981.
- Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, et al, Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 64:51-58, 1987.
- Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, et al, Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 67:1361-1369, 1981.
- Wajınrajch MP, Physiological and pathological growth hormone secretion. *J Ped Endocrinol Metab* 18:4:325-338, 2005.
- Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML, The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7686-7690, 1987.
- Roelfsema F, Biermasz NR, Veldman RG, et al, Growth hormone (GH) secretion in patients with an inactivating defect of the GH-releasing hormone (GHRH) receptor is pulsatile: evidence for a role for non-GHRH inputs into the generation of GH pulses. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2459-2464, 2001.
- Rogol AD, Breen TJ, Attie KM, National Cooperative Growth Study Substudy II. Do growth hormone levels from serial sampling add important diagnostic information? *J Pediatr* 128: 542-46, 1996.
- Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A, Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 71:932-936, 1990.
- Albertsson-Wikland K, Isaksson O, Rosberg S, Westphal D, Secretory pattern of growth hormone in children of different growth rates. *Acta Endocrinol* 103(Suppl 256):72, 1983.
- Veldhuis JD, Neuroendocrine control of pulsatile growth hormone release in the human: relationship with gender. *Growth Horm IGF Res* 8(Suppl B):49-59, 1998.
- Styne DM, The regulation of pubertal growth. *Horm res* 60(Suppl 1):22-26, 2003.
- Holl RW, Thorner MO, Leong DA, Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotropes: effects of growth hormone releasing factor and somatostatin. *Endocrinology* 122:2927-2932, 1988.
- Mayo KE, Molecular cloning and expression of a pituitary specific receptor for growth hormone-releasing hormone. *Mol Endocrinol* 6:1734-1744, 1992.
- Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, et al, Molecular biology of somatostatin receptor subtypes. *Metabolism* 45:31-38, 1996.
- Frohman LA, Neurotransmitters as regulators of endocrine function. In: Krieger DT, Hughes JC, underland MA, eds. *Neuroendocrinology*. Sunderland, MA. Sinauer Associates, 1980.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al, Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999.
- Smith RG, Palyha OC, Feighner SD, et al, Growth hormone releasing substances: types and their receptors. *Horm Res* 51:1-8, 1999.
- Jequier E, Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann Y Acad Sci* 967:379-388, 2002.
- Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, et al, Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides, growth hormone (GH) releasing peptide and GH releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology* 130:939-944, 1992.
- Rosenfeld RG, Ceda G, Cutler CW, et al, Insulin and insulin like growth factor (somatomedin) receptors for insulin like growth factors-I and-II on rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 114:1571-1575, 1984.
- Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al, Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning, and expression. *Nature* 330:537-543, 1987.
- Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, et al, The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 12:235-251, 1991.
- Herrington J, Carter-Su C, Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab* 12:252-256, 2001.
- Herrington J, Smit LS, Schwartz J, et al, The role of STAT proteins in growth hormone signaling. *Oncogene* 19:2585-2597, 2000.
- Smith TR, Elmendorf JS, David TS, et al, Growth hormone induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-1, GLUT-1, and GLUT-4. *Am J Physiol* 272: E1071-E1079, 1997.
- Krebs DL, Hilton DJ, SOCS. physiological suppressors of cytokine signaling. *J Cell Sci* 113:2813-2819, 2000.
- Gebert CA, Park SH, Waxman DJ, Termination of growth hormone pulse induced STAT5b signaling. *Mol Endocrinol* 13:38-56, 1999.
- Baumann G, Stolar MW, Amburn K, et al, A specific growth hormone binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 62:134-141, 1986.
- Carrel AL, Allen DB, Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 12:163-172, 2000.
- Guler HP, Zapf J, Scheiwiller E, et al, Recombinant human insulin-like growth factor I stimulates growth and has distinct effects on organ size in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:4889-4893, 1988.
- Lampf M, Veldhuis JD, Johnson ML, Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 258:801-3, 1992.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 51:170-71, 1976.
- Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al, Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 7(4):280-293, 2015.
- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB, Growth rates for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 60:932-935, 1985.
- Horton WA, Roller JI, Rimoin DL, et al, Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 93:435-438, 1978.
- Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 81:102-110, 1988.
- Kaplan SA, Growth and growth hormone: disorders of the anterior pituitary. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. (Eds. Kaplan SA.) Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1982; 15-38.
- Bayley N, Pinneau SR, Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standard. *J Pediatr* 40:423-441, 1952.
- Grimberg A, Lifshitz F, Worrison growth. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* New York, NY. Informa Health Care, 2007:1-50.
- Bierich JR, Constitutional delay of growth and development. *Growth Genet Horm* 3:9-12, 1987.
- Kaplan SL, Adams CAL, Bell JJ, et al, Growth and growth hormone. *Pediatr Res* 2:43-63, 1968.
- Von Vliet G, Styne PN, Kaplan SL, et al, Growth hormone treatment for short stature in children. *N Engl J Med* 309:1016-1023, 1983.
- Cervantes C, Lifshitz F, Tubular bone alterations in familial short stature. *Hum Biol* 60:151-165, 1988.
- Fitzhardinge PM, Steven EM, The small for date infant. I. Later growth patterns. *Pediatrics* 49:671, 1972.
- Simmons R, Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. *Trends Endocrinol Metab* 16:390-394, 2005.
- Stanhope R, Preece MA, Hamill G, Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? *Arch Dis Child* 66:1180-1183, 1991.
- Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, et al, Fear of obesity: a cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med* 309:513-18, 1983.
- Abdenur JE, Pugliese MT, Cervantes C, et al, Alterations in spontaneous growth hormone secretion and the response to growth hormone releasing hormone in children with nonorganic nutritional dwarfing. *Clin Endocrinol Metab* 75:930-34, 1992.

54. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, et al, Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 120:886–891, 1992.
55. Chen S, Leger J, Garel C, et al, Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2408–2413, 1999.
56. Rimoin DL, Merimee TJ, McKusick VA, Growth hormone deficiency in man: an isolated, recessively inherited defect. *Science* 152:1635–1637, 1966.
57. Vimpani GV, et al, Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 2:427–30, 1977.
58. Parkin JM, Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 49:904–905, 1974.
59. Stanhope R, Is growth hormone deficiency a discrete entity? Against the notion. In: Allen DB, ed. Access to treatment with human growth hormone: medical, ethical, and social issues. *Growth Genet Horm* 8(Suppl 1):6–9, 1992.
60. Veldhuis JD, Blizzard RM, Rogol AD, et al, Properties of spontaneous growth hormone secretory bursts and half-life of endogenous growth hormone in boys with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 74:766–773, 1992.
61. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL, Growth and growth hormone II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N Engl J Med* 278:57–68, 1968.
62. Duck S, Schwarz HP, Costin G, et al, Subcutaneous growth hormone-releasing hormone therapy in growth hormone deficient children: first year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1115–1120, 1992.
63. Brasel JA, Wright JC, Wilkins L, et al, An evaluation of 75 patients with hypopituitarism beginning in childhood. *Am J Med* 38:484–498, 1965.
64. Cohen LE, Radovick S, Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 23:431–442, 2002.
65. Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, et al, Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma. Review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 97:728–735, 1980.
66. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, et al, Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 104:182–186, 1984.
67. Shalet SM, The effects of irradiation on endocrine function in children. *Growth Genet Horm* 8:7–11, 1992.
68. Little MD, Radiation and the hypothalamic-pituitary axis, radiation injury to the nervous system. New York, Raven Press Ltd., 1991:311–326.
69. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al, Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 97:663–673, 2003.
70. Tauber M, Berro B, Delagnes V, et al, Can some growth hormone (GH)-deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1179–1183, 2003.
71. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L, Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6396–6402, 2005.
72. Rogol AD. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. UpToDate Jul, 2017. www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-children-and-adolescents-with-short-stature?source=search_result&search=growth%20retardation&select-edTitle=1-150.
73. Lifshitz F, Tarım Ö, Worrisome growth patterns in children. *International Pediatrics* 9:3:181–188, 1994.
74. Ilizarov GA, So bel'man LM, Clinical and experimental data on bloodless lengthening of lower extremities. *Eksp Khir Anesteziol* 14:27–32, 1969.
75. National Institutes of Health. Information for people treated with NHPP human growth hormone. Bethesda, MD. NIDDK Office of Communications and Public Liason, 2003.
76. Radovick S, DiVall S, Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1195–1200, 2007.
77. Geffner ME, Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Ped Endo* 1:205–208, 2009.
78. Lifshitz F, Tarım Ö, Nutritional dwarfing. *Current Problems in Pediatrics* 23:322–336, 1993.

Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bursa

ÖZET

Cinsiyet gelişimi ve farklılaşması, birinci trimester boyunca birbirini izleyen dört aşamada, genetik faktörlerin sıkı kontrolü altında meydana gelmektedir. Fertilizasyonla birlikte kromozomal farklılaşma gerçekleşirken, gonadal yapılar 6. haftaya kadar bipotansiyel olarak bulunmaktadır. Y kromozomu varlığında gonadlar testis yönüne farklılaşarak ve 8.–9. haftadan itibaren testosteron salgılamaya başlar. Testosteron etkisiyle bipotansiyel olan iç ve dış genital yapılar farklılaşarak 12. fetal haftada süreç tamamlanır. Eğer Y kromozomu ve testosteron etkisi yoksa tüm süreç dişi cinsiyet gelişimi yönünde olmaktadır. Kromozomal aşamadan başlayıp, gonadal farklılaşma, testosteron sentezi ve cins özgül genital yapıların oluşması ile tamamlanan sürecin herhangi bir aşamasında etkili olan faktörler, cinsiyet gelişme bozukluklarına (CGB) yol açmaktadır. Gonadal ve adrenal steroid yapımı, aynı genler tarafından kontrol edilen, çok sayıda enzimin rol aldığı karmaşık bir sentez sürecidir. Bu genlerdeki mutasyonlar ve enzim eksiklikleri her iki organda da yetersizliğe yol açmaktadır. Cinsel karmaşa ile doğan bir çocukta, glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonların eksiliğine bağlı, yaşamı tehdit edebilen bozukluklar birlikte bulunabilir. CGB prenatal, doğum anında veya pubertal dönemde fark edilebilir. Bu çocukların ilk değerlendirme ve bakımlarının; multidisipliner yaklaşımla, deneyimli ekipler tarafından yapılması, aile öyküsünün ve annenin gebelik süresince aldığı ilaçların dikkatle sorgulanması, laboratuvar, radyolojik ve genetik incelemelerin zamanında yapılması oldukça önemlidir. Tedavi kararı için; her hasta ayrı ayrı ele alınmalı, genotipik veya fenotipik hastalığın derecesi, tespit edildiği yaş ve psikososyal uyuma göre tedavi seçilmeli, hastaların takipleri ömür boyu yakın işbirliği içinde sürdürülmelidir.

Anahtar kelimeler: Cinsel gelişim, kromozomal seks, gonadal seks, testosteron, steroid sentezi, genital karmaşa, cinsiyet seçimi, puberte, hormonoterapi, fertilitite.

37.1. TANIM

Erkek ve dişileri birbirinden ayıran cinsiyet farklılığının kaynaklandığı kritik işleme cinsiyet belirlenmesi denir. Cinsiyet gelişimi, birçok gen ve gen ürünlerinin zaman ve doz olarak oldukça hassas etkileşimlerini gerektiren kompleks bir süreçtir. Bu süreçteki herhangi bir sapma, tipik erkek ya da dişi gelişiminden farklı fenotipik özelliklerin ortaya çıktığı karmaşık bozukluklara yol açmaktadır¹. Geçmişte interseks veya hermafroditizm olarak adlandırılan bu bozukluklar, hasta kaygıları ve etik nedenlerden dolayı, 2005 yılında yapılan konsensus toplantısı sonrası, "**Disorder of Sex Development, (DSD)**" cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) olarak adlandırılmıştır². Eski ve yeni sınıflandırma Tablo 37.1'de verilmiştir.

Tablo 37.1. Cinsel gelişim bozukluklarının eski ve yeni sınıflandırılması

	Eski sınıflandırma	Yeni sınıflandırma
1	Erkek psödohermafroditizm Erkekte eksik virilizasyon	46, XY erkek seksüel gelişme bozukluğu
2	Dişi psödohermafroditizm Artmış kadın virilizasyonu	46, XX kadın seksüel gelişme bozukluğu
3	Gerçek psödohermafroditizm	Ovotestiküler seksüel gelişme bozukluğu
4	XX erkek veya XX seksüel gelişim bozukluğu	46,XX testiküler gelişme bozukluğu
5	XY seksüel gelişim bozukluğu	46, XY tam gonadal disjenezi

Tablo 37.2. Seksüel gelişim aşamaları

Aşamalar	Ortaya çıkan sonuç	
1	Cinsiyetin belirlenmesi	46 XY veya 46 XX zigotun oluşumu
2	Gonadal farklılaşma	Testis veya ovaryumların oluşumu
3	Duktal farklılaşma	Testis varlığında Wolfian yapıların sürdürülerek, Mullerian yapıların regrese olması
4	Dış genitalyanın farklılaşması	Testosteron ve dihidrotestosteron etkisi altında dış genital yapıların maskülinizasyonu

37.2. CİNSİYETİN BELİRLENMESİ

Cinsiyet gelişimi kromozomal aşamayla başlayıp, gonadal ayrışmayla devam eden, iç ve dış genital yapıların oluşumuyla da yapısal olarak tamamlanan bir süreçtir. Gestasyonel dönemde cinsiyet gelişim aşamaları Tablo 37.2'de özet olarak verilmiştir. 46XX normal anneden oosit ve 46XY normal babadan bir sperm hücreninin fertilizasyonu ile birlikte 46XX dişi ve ya 46XY erkek genotipine sahip embriyo ortaya çıkar. Buna rağmen embriyonik gelişimin 6. haftasına kadar, olası erkek ya da dişi gonadlar morfolojik olarak ayırt edilemezler ve farklılaşmamış ya da bipotansiyel olarak nitelenirler. Over ve testis dokuları ortak embriyonik orijine sahiptir ve ayrışmanın olmadığı bipotansiyel gonadlarda başlangıçta dört farklı hücre tipi ayırt edilir³.

- 1- Primordial germ hücreleri (olası spermatozoa ve ova)
- 2- Destekleyici somatik hücreler (erkeklerde sertoli hücre ve dişilerde folliküler hücre öncülleri)
- 3- Steroid hücre öncülleri
- 4- Bağ doku hücreleri

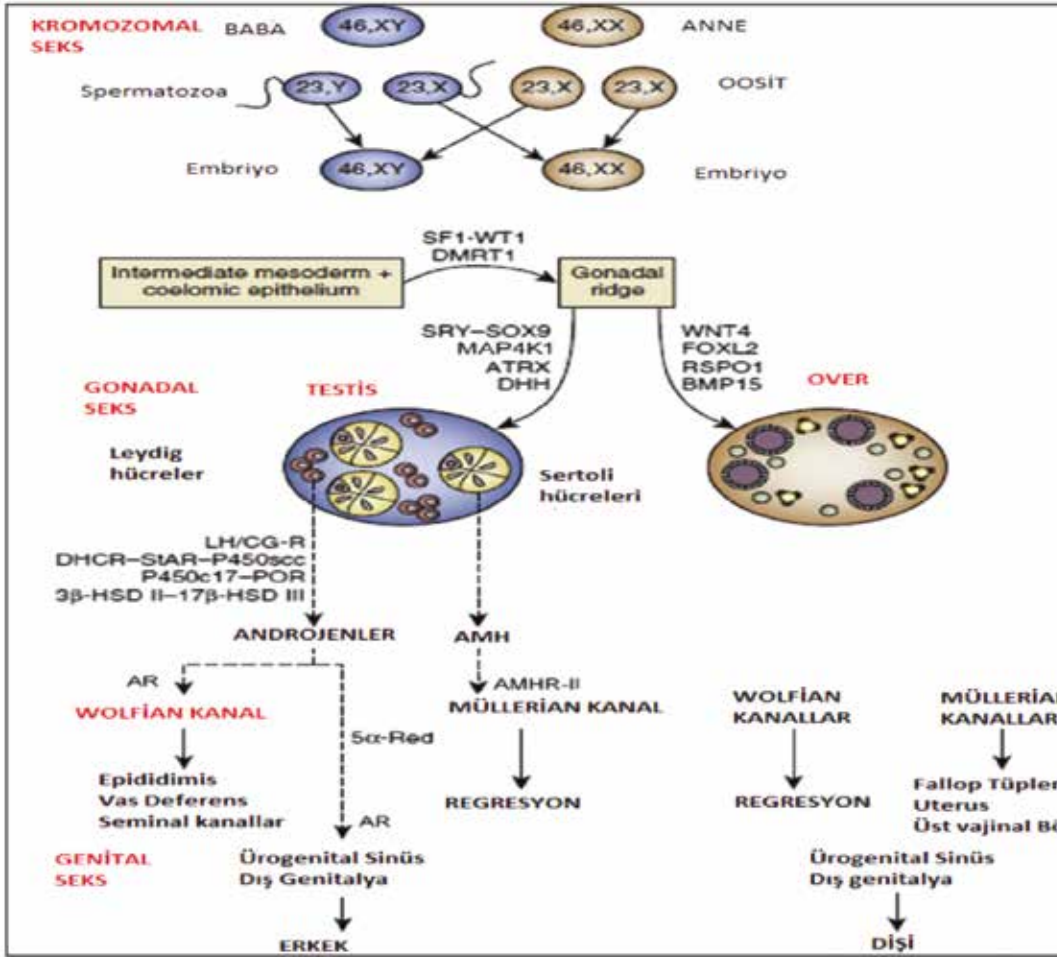
Testiküler farklılaşma ovarian farklılaşmadan daha önce olmaktadır. Bu nedenle ancak erkek yönünde farklılaşmanın olmadığı durumlarda dişi cinsiyet gelişimi olabilmektedir. İki X kromozomu alan bireyler de ovaryum gelişip, dişi cinsiyete özgün fenotip oluşurken, bir X ve bir Y kromozomu alan bireylerde testis gelişimi başlar ve erkek yönde gelişim olur. Tipik erkek gelişimi 46XY kromozomal yapının oluşumu ile başlar. Daha sonra 43–50. günler arasında Y kromozomunun p kolu üzerindeki (Yp11.3) "*Sex Determining Region*"un (SRY) geni ürünü olan "*Testis Determining Faktör*" (TDF) üretilerek, gonadların testis yönünde farklılaşması indüklenir. Farklılaşmış testis hormonal olarak aktif iken, overler ise bu dönem boyunca sessizdir. Testis farklılaşmasının erken safhalarında, Sertoli hücreleri tarafından *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) üretilir. Bipotansiyel embriyoda genital yapıları oluşturacak olan Wolf ve Müllerian kanalların her ikisi de bir arada bulunmaktadır ve üretilen AMH etkisiyle bu Müllerian kanallar gerilemeye başlar. Fötal hayatın yaklaşık olarak 60. gününde Leydig hücreleri belirlemeye ve testosteron üretmeye başlar. Giderek yoğunluğu artan

testosteron etkisiyle mezonefrik (Wolffian) kanaldan epididimis ve vaz deferens oluşturulur. AMH ve testosteron yokluğunda ise müllerian kanal yapıları ön plana çıkarak fallop tüpleri, uterus ve üst vaginal bölüme farklılaşma gerçekleştirirken mezonefrik kanal yapıları ise geriler¹⁻⁴. Şekil 37.1 ve 2'de kromozomal aşamadan başlayarak iç ve dış genital yapıların gelişim ve farklılaşma aşamalarına kadar geçen süreç şematik olarak verilmiştir^{5,6}.

Dış genital yapılar ise 8. gestasyonel haftaya kadar farklılaşmamış olarak bulunurlar. Bu dönemde başlıca androjen olan testosteron testisler tarafından üretilmeye başlar. Testosteronun kaynağı fötal Leydig hücrelerdir ve ilk iki trimester boyunca temel olarak hCG uyarısı ile sentezlenir. Ancak gelişen hipotalamo-hipofizer sistemden 20. haftadan itibaren LH üretilmeye başlanır ve androjen sentezinde bu temel düzenleyici olarak görev alır. Oluşan ve dolaşıma verilen testosteron, 5-alfa redüktaz enzimi ile aktif ve daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Ürogenital sinusun etkin maskülinizasyonu DHT tarafından uyarılır ve DHT etkilerini androjen reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu androjenlerin etkisiyle proto-fallus'tan penis, labioskrotal katlantılardan ise skrotum oluşarak, üretral yapının tipik erkek yönünde gelişimi tamamlanır. Dış genital yapıların gelişim süreci Şekil 37.3'te şematik olarak gösterilmektedir⁷.

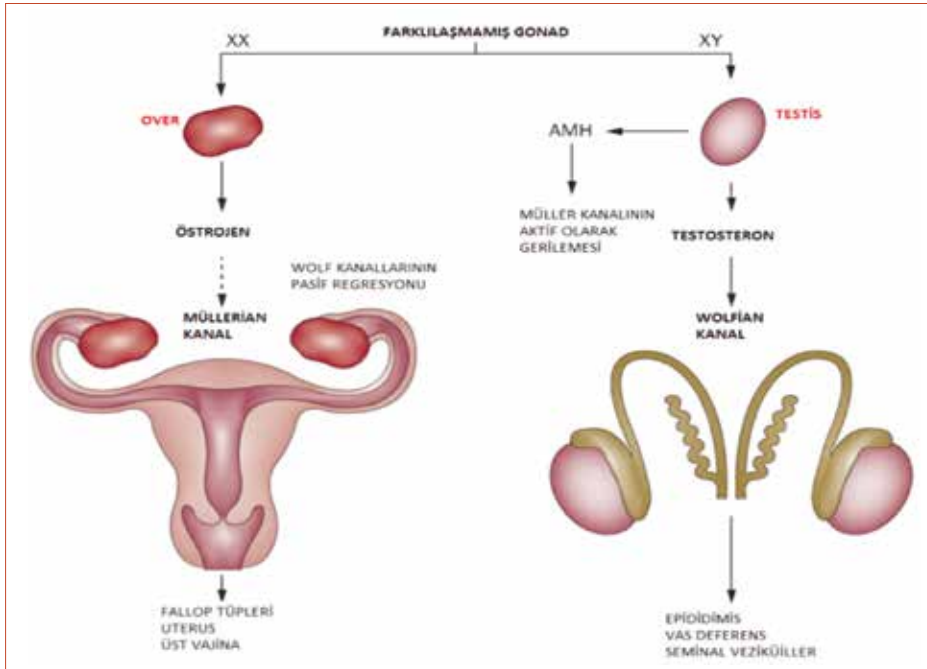
Erkek fütüsta bundan sonraki aşama ise testislerin skrotuma inişidir. Bu iki aşamada gerçekleşir. Başlangıçta transabdominal göç 8–15. haftalar arasında olur ve testisin kendisi tarafından salgılanan *insulin-like 3* (INSL3, *a relaxin-like factor*) ve onun *G protein-coupled receptor*, GREAT (LGR8 veya RXFP2) tarafından kontrol edilir. Bundan sonraki inguinal ve skrotal aşama ise 25–35. haftalar arasında gerçekleşir ve başlıca androjenlerin etkisi altında olur⁸. Pubertal dönemde erkek cinsiyet gelişiminde testosteron ana androjen olarak etkilerini giderek artırır ve diğer cinsiyet karakterlerinin gelişimine önemli katkıda bulunur.

Tipik dişi gelişimi ise, 46XX kromozomal yapının oluşumu ile başlar. Testiküler gelişim sağlayan SRY geni ve bu genin transkripti yoksa SOX9 supresse olarak, WNT4 ve R spondin (Rspo1) indükleyici etkisiyle bipotansiyel gonadlar ovaryum yönünde gelişir. Dişi cinsiyetin gelişimi fötal ovaryumlardan bağımsızdır ve androjen yokluğuna bağlı olarak gelişir. Testislerin aksine, 16. Gestasyonel haftaya kadar ovaryumlarda FSH/LH reseptör ekspresyonu yoktur ve 20 haftada FSH pik yaparak ilk primer follikülün oluşumu sağlanır. 25. gestasyonel haftaya gelindiğinde ovaryumlar nihai şeklini alırlar. Bu dönemde kadar östrojenlerin temel kaynağı plasentadır. Androjen yokluğunda Wolf kanalları atrofiye uğrar ve Müllerian kanallar ön plana çıkarak tipik dişi iç genital yapıları belirir. Ovaryumlar androjen salgılamadığından proto-fallus klitorise, labioskrotal katlantılar labialara dönüştürerek, üretra tipik dişi pozisyonunda kalır ve dış genital yapının oluşumu tamamlanır. Dişi cinsiyete özgü bu gelişim aşamaları ise

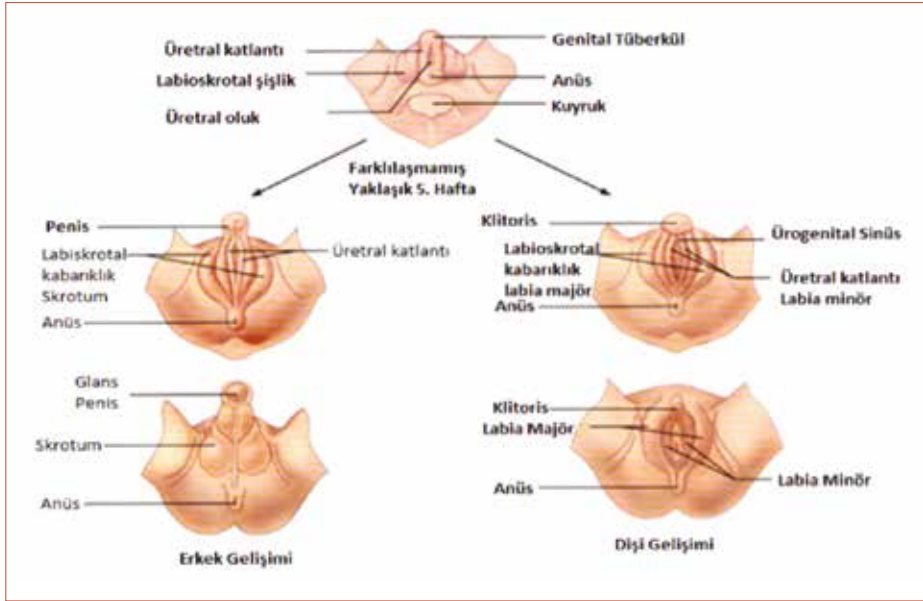


Şekil 37.1. Cinsiyetin belirlendiği 3 aşamanın şematik görünümü.

Guercio, Gabriela, et al. "Fertility issues in disorders of sex development." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 44.4 (2015): 867-881." dan uyarlanmıştır.



Şekil 37.2. İç genital yapıların gelişim ve farklılaşması. Hutson, John M., et al. "Malformation syndromes associated with disorders of sex development." *Nature Reviews Endocrinology* 10.8 (2014): 476-487.'dan uyarlanmıştır.



Şekil 37.3. Her iki cinste dış genital yapıların farklılaşması. Grinspon, Romina P., and Rodolfo A. Rey. "When hormone defects cannot explain it: malformative disorders of sex development." Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews 102.4 (2014): 359-373.'dan uyarlanmıştır.

Şekil 37.1, 2 ve 3'te şematik olarak verilmiştir. Erkeklerde olduğu gibi, puberteyle birlikte, sekonder seks karakterleri gelişmeye başlar ve bu gelişim temel olarak ovaryumlardan östrojen salgılanmasıyla ortaya çıkar¹⁻⁸.

Moleküler genetik biliminin gelişmesi ile birlikte; fertilizasyon aşamasından başlayarak cinsiyet gelişiminin tamamlanmasına kadar geçen süreçte, bu kitabın kapsamına sığamayacak derecede fazla sayıda genin ve gen ürününün etkili olduğu ve bu genlerde ortaya çıkabilecek çok sayıda mutasyonun cinsel farklılaşmada sapmaya yol açabileceği anlaşılmıştır. Ayrıca; testosteronun sentezi, DHT'a dönüşümü, bu hormonun reseptörlerine bağlanması ve dokulara etkilerine kadar devam eden süreçte çok sayıda genetik, edinsel ve çevresel faktörün etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu faktörlerle ilişkili bozuklukların da cinsiyetin gelişimi ve farklılaşmasında sapmalara yol açtığı anlaşılmıştır⁹.

37.3. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI

CGB, 1-2/10.000 canlı doğumda görülmekte ve spesifik moleküler tanı olguların sadece %20'sinde mümkün olabilmektedir. Genel olarak dört ana başlık altında incelenen cinsiyet gelişim bozuklukları ve buna yol açabilecek başlıca bozukluklar Tablo 37.3'te verilmiştir. İlk grupta iki overli olan 46XX CGB; (dişi psödohermafroditizm), ikinci grupta iki testisi olan 46XY CGB; (erkek psödohermafroditizm) olguları vardır. Üçüncü grupta her iki testis ve over dokusunun birlikte olduğu gerçek hermafroditizm (ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu), son grupta ise gonadal disgenezi olguları yer alır².

Tablo 37.3. Başlıca cinsiyet gelişim bozuklukları ve temel sebepleri

Bozukluk	Başlıca Sebepler
46,XX CGB	<ul style="list-style-type: none"> Anormal fetal androjen üretimi Artmış maternal androjen üretimi Plasental aromataz eksikliği Annenin gebelik sırasında androjene maruziyeti
46,XY CGB	<ul style="list-style-type: none"> Parsiyel gonadal disgenezi Testosterone biyosentezinde bozukluk 5 alfa redüktaz-2 eksikliği Anormal androjen reseptör aktivitesi
Ovotestiküler CGB	<ul style="list-style-type: none"> 46,XX ve SRY translokasyonu
Gonadal disgenezi	

Tablo 37.3'te verilen ana başlıkların her birisi çok sayıda klinik tablonun iç içe geçtiği benzer klinik özellikleri olan hastalıklardan oluşmaktadır. Bu hastalıklar daha ayrıntılı olarak Tablo 37.4'te verilmiştir¹⁰. Yaygın görülen tipik hastalık tablolarından, nadir görülen ve olgu bildirimleri ile sınırlı karmaşık sendromlara kadar, bu derlemenin bütünü içerisinde sığamayacak kadar çok sayıda bozukluk tanımlanmıştır. Bu tabloların her birinin ayrıntılı olarak verilmesi mümkün olmamış ve ortaya çıkan klinik tablolar ana başlıklar altında toplanarak, genel özellikleri verilmeye çalışılmıştır.

Tablo 37.4. Cinsiyet gelişim ve farklılaşma bozukluklarının sınıflandırılması

Seks Kromozom anomalileri	46XY cinsiyet gelişim bozuklukları	46 XX cinsiyet gelişim bozuklukları
<p>A: 47,XXY (Klinefelter sendromu ve varyantları)</p> <p>B: 45,X (Turner sendromu ve varyantları)</p> <p>C: 45,X/46,XY (miks gonadal disgenезi)</p> <p>D: 46,XX/46,XY (kimerizm)</p>	<p>A: Gonad gelişim bozuklukları (testis)</p> <ol style="list-style-type: none"> Komplet veya parsiyel gonadal disgenезi (Ör. <i>SF1/NR5A1, WT1, GATA4, FOG2/ZFPM2, CBX2, SRY, SOX9, MAP3K1, DMRT1, TSPYL1, DHH, ARX, MAMLD1/CXorf6</i>) Ovotestiküler CGB Testis regresyonu <p>B: Androjen sentez ve aktivite bozuklukları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Androjen sentez bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> LH reseptör mutasyonları Smith-Lemli-Opitz sendromu StAR protein mutasyonları Cholesterol side-chain cleavage enzim defektleri (<i>CYP11A1</i>) 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase 2 (<i>HSD3B2</i>) enzim defektleri 17α-Hydroxylase/17,20-lyase (<i>CYP17</i>) enzim defektleri P450 oxidoreductase (<i>POR</i>) Cytochrome b5 (<i>CYB5A</i>) Aldo-keto reductase 1C2 (<i>AKR1C2</i>) 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase (<i>HSD17B3</i>) 5α-Reductase 2 (<i>SRD5A2</i>) 2. Androjen aktivite bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> Androjen insensitivite sendromu İlaçlar ve çevresel faktörler <p>C: Diğerleri</p> <ol style="list-style-type: none"> Erkek Genital gelişimi ile ilişkilil sendromik durumlar (ör. Kloka anomalileri, Robinow, Aarskog, hand-foot-genital, popliteal pterygium) Persistent müllerian kanal sendromu Vanishing testis sendromu İzole hipospadias Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm Kriptorşidizm (<i>INSL3, GREAT</i>) Çevresel etkiler 	<p>A: Gonad gelişim bozuklukları (over)</p> <ol style="list-style-type: none"> Gonadal disgenезi Ovotestiküler CGB Testicular CGB (Ör. <i>SRY+</i>, dup <i>SOX9</i>, dup <i>SOX3, RSPO1, WNT4</i>) <p>B: Androjen artışı</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fötal <ul style="list-style-type: none"> 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase 2 (<i>HSD3B2</i>) 21-Hydroxylase (<i>CYP21A2</i>) P450 oxidoreductase (<i>POR</i>) 11β-Hydroxylase (<i>CYP11B1</i>) Glukokortikoid reseptör mutasyonları 2. Fetöplasental <ul style="list-style-type: none"> Aromatase (<i>CYP19</i>) eksikliği Oxidoreductase (<i>POR</i>) eksikliği 3. Maternal <ul style="list-style-type: none"> Maternal virilizinan tümörler (ör. luteomalar) Androjenik ilaçlar <p>C: Diğerleri</p> <ol style="list-style-type: none"> Sendromik ilişkili durumlar (Ör., kloaka anomalileri) Müllerian agenezi/hipoplazi (Ör. <i>MKRH</i>) Uterine anormallikler (Ör., <i>MODY5</i>) Vaginal atrezi (Ör., <i>Mckusick-Kaufman</i>) Labial yapışıklıklar

37.4. BAŞLICA CİNSEL FARKLI LAŞMA BOZUKLUKLARI

37.4.1. Seks Kromozom Anomalilerine Bağlı Bozukluklar

37.4.1.1. Semifer tubuli disgenезisi

Klinefelter sendromu ve varyantları

1:500–1:1000 prevalans ile erkeklerdeki en sık görülen seks kromozom anomalisi, primer hipogonadizm ve infertilite nedenidir. Çok sayıda kromozom bozukluğu tanımlanmış olmakla birlikte en sık 47, XXY kromozom yapısı görülmektedir ve gametogenez sırasında mayotik ayrışmanın olmaması nedeniyle ortaya çıkar. Doğumda ve çocukluk çağında hastalığa ait tipik bulgular genellikle yoktur. Kromozomal hastalık esas olarak puberte sırasında belirginleşir. Bu olgularda çok değişik fenotipik özellikler ve değişik derecelerde hipogonadizm bulguları

görülebilmektedir. En sık önikoid beden yapısı, orantısız uzun bacaklar, değişik derecelerde mental retardasyon, jinekomasti, yüz ve vücut kıllarında azlık ve kas gelişiminde zayıflık dikkati çekmektedir. Küçük falluks, seminifer tubuli disgenезisine bağlı küçük atrofik testisler ve bunu neticesinde azospermi tipik bulgulardır¹¹.

Osteoporoz, diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları, serebrovasküler hastalık, kronik akciğer hastalıkları sıklığı artmıştır. Ayrıca malign ekstragonadal germ hücre tümörleri ile meme kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir. Semifer tubulus disgenезisi yanında leydig hücreleri de disfonksiyonel olduğundan artmış LH'ya yanıt olarak östradiol ve öncülleri salgılanmaktadır. Jinekomasti gelişiminde bunun önemli bir katkısı vardır. Peripubertal dönemde daha belirgin olmak üzere serum FSH ve LH düzeyleri yüksek, testosteron düzeyi düşük, testosteron/östradiol oranı azalmıştır. Bukkal smearda hücrelerin %20'sinde Barr cisimciği bulunabilir. Azospermi ve infertilite belirgindir. Ancak, 46XY/XXY mozaik olgularda

küçük de olsa fertilité olasılığı bulunduğundan, TESE veya mikro TESE yöntemleriyle cerrahi yolla alınan testis örneklerinden elde edilen spermlemlerle bu olgular in vitro fertilizasyon şansına sahip olabilir. Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu bu oranı daha da arttırmıştır. Bu hastaların klasik tedavisi testosteron replasmanıdır. Bu tedavi ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi yanında osteoporoz engellenebilmekte ve jinekomastr geriletebilmektedir. Klinefelter sendromunun çeşitli klinik ve genotipik varyantları saptanmıştır¹¹.

Kromatin pozitif seminifer tübül disgenézilerinin değişik tipleri

Bu grupta Klinefelter sendromunun değişik tipleri ve 46XX erkekler bulunmaktadır. Klinefelter sendromunun varyant formları 46XY/47XXY mozaik ve çok sayıda X ve Y kromozomu içeren tiplerden oluşmaktadır. Üç ya da daha fazla X kromozomu olan hastalarda küçük testisler ve seminifer tübül hiyalizasyonun sonucu olarak sekonder cinsiyet gelişme geriliği, azospremi ve mental retardasyon ön planlandadır. Birden fazla Y kromozomunun varlığında ise agresif antisosyal davranışların ön planda olduğu bildirilmektedir.

46XX karyotipli fenotipik olarak erkek bireylerde rekombinan DNA çalışmaları X kromozomlarından birinin anneden, birinin de babadan geldiğini göstermektedir. Babadan gelen X kromozomunda Y kromozomuna ait bir translokasyon bulunduğu saptanmıştır. Genel olarak fenotipleri erkeğe benzer, erkek psikososyal kimliğe eğilim vardır. Testis biyopsileri 47, XXY olgularına benzemekle birlikte bu olgularda doğumda hipospadias ve genital karmaşa bulunabilir. Bu hastalarda puberte sonrası ulaşılan ortalama boy uzunlukları 47, XXY erkeklerden daha kısadır¹².

Turner sendromu ve varyantları

Prevalansı 1:2500 canlı doğumla en sık görülen ikinci seks kromozom anomalisidir. 45X seks kromatin yapısının olduğu, ikinci seks kromozomlarından birinin yokluğuna bağlı gonadal disgenézi, sekonder seks karakterlerinde gelişme geriliği ve pubertal gelişmenin olmadığı tablolardır. Hastaların yarısı 45X genotipine, dördte biri ise 45X/46XX mozaik genotipe sahiptir. Klinik bulgular çok değişkendir ve hastalığın saptandığı yaşı ve döneme göre farklılıklar gösterebilir. Mozaik forma sahip hastaların %2'sinde spontan menstrüel sikluslar görülebilir. Hastalarda boy kısalığı, böbrekler başta olmak üzere değişik somatik anomaliler, ekstremitelerde lenfödem, boyun ense kısımlarında deri kıvrımları, kısa ve yele tarzında boyun yapısı, çıkıntılı ve düşük yerleşik kulaklar sık görülen fenotipik özelliklerdir. Kubitis valgus, konjenital kalça çıkığı, bilekte deformiteler, skolyoz ve yaşla artabilen işitme kayıpları da görülebilmektedir. Başta kalp kapak anomalileri olmak üzere aort koarktasyonu, bakteriyel

endokardit ve aort anevrizması gibi kardiyovasküler hastalıklara eğilim artmıştır. At nalı böbrek en sık görülen böbrek anomalisidir¹³.

Bu hastalarda gonadal disgenézi nedeniyle sadece fibröz stromanın olduğu gelişimi geri gonadlar vardır. Hipotalamo-hipofizer aks baskısı yoktur, spontan puberte gelişmez. Zamanında ve yeterli dozda östrojen replasman tedavisi meme, uterus ve diğer dış genital yapıların gelişimi için zorunludur. Östrojen replasman tedavisi sonrası final boya ulaşmadan epifizlerin kapanabileceği düşünülerek GH tedavisi kararı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda çoğunlukla normal zekâ ve entelektüel kapasite gözlendiğinden, final boya ulaşmanın yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülebilir. Daha sonra başlanacak olan östrojen replasman tedavisi ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi sağlanabilir. GH hormon tedavisini kabul etmeyen hastalarda 12–13 yaşından itibaren östrojen replasmanına başlanabilir. Östrojen peçleri veya jelleri ile tedavi başlanabileceği gibi, etinil östradiol 3–5 µg veya konjuge östrojen 0,3 mg oral yolla verilebilir. Bir yıllık östrojen tedavisi sonrası siklusun 10. gününden itibaren 5 mg progesterin tedavisi ilave edilmelidir.

Turner sendromlu hastalar tüm takipleri süresince eşlik edebilecek hastalıklar yönünden yakından izlenmeli, gebelik konusunda beklentileri karşılayacak donör varlığında bile gebelik kaybı ve komplikasyon riski unutulmamalıdır. Mozaik formlarda spontan gebelik olabileceği bildirilmektedir^{14,15}.

X-kromatin pozitif gonadal disgenézili olgular Turner sendromu klinik bulgularına benzer özellikler taşımakta ve sıklıkla 45X/46XX mozaizmi bulunmaktadır. Bu bireylerde spontan gebelikler görülebilir. Bu hastalardaki organ tutulumları ve diğer morfolojik değişiklikler de beklendiği gibi hafif düzeydedir¹⁵.

X-kromatin negatif gonadal disgenézi olgularında 45X/46XY; 45X/46XXY ve 45X/46XY/47XXY mozaizmi bulunabilir. Bu hastaların fenotipik görünümünde tam anlamıyla bir karmaşa vardır. Y kromozomu varlığı nedeniyle eksternal ve internal genital yapılar erkek özellikleri gösterebilir. Cinsiyet belirlenmesi, hastanın yaşı ve dış genitalyanın durumuna göre yapılmalı, fenotip kadın olanlar kadın cinsiyet yönünde tedavi edilmelidir. Disgenetik gonadlarda oldukça yüksek kanser riski bulunduğundan cerrahi yolla çıkarılmaları zorunludur¹⁶.

46XX veya 46XY gonadal disgenéziler ve tam olmayan tipleri

46XX gonadal disgenézilerde FOXL2, WT1, SF1, DMRT1, WNT4 ve follistatini içeren otozomlarda ve X kromozomunda mutasyonlar vardır. Familial ve sporadik olabilir. Cinsiyet gelişimleri geri, fenotipleri kadın, normal Müllarian yapıları bulunan ancak Turner sendromu bulguları olmayan, FSH, LH düzeyleri yüksek ancak östrojeni düşük hastalarda bu

durum akla gelmelidir. Radyolojik olarak disgenetik overler görüntülenebilir, hastaların tedavisi Turner sendromu gibi yapılmalıdır¹⁷.

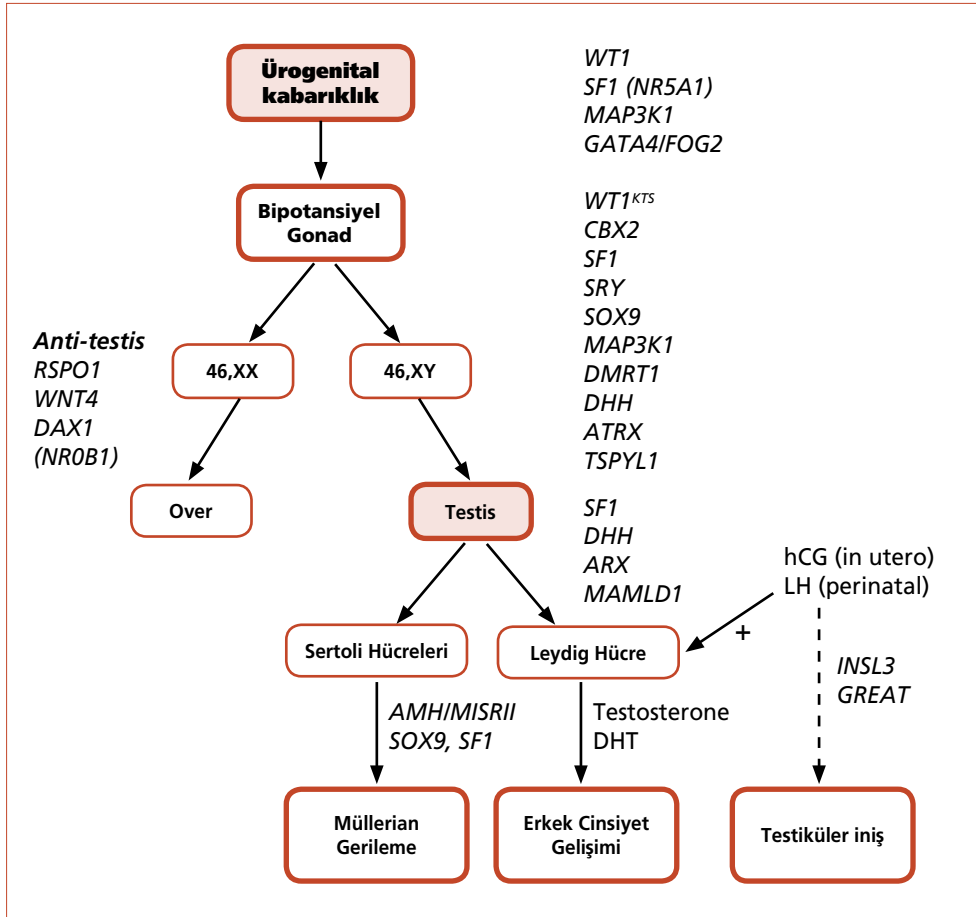
46XY gonadal disgeniziler ise heterojen bir grup hastayı içermektedir. 46XY genotipine sahip, ancak kadın dış genitalyası yanında normal veya uzun boylu önkodid yapı, disgenetik testisler, müller kanalı gelişimi ve kliteromegali bulunur. SRY geni HMG box'unda mutasyon, X kromozomun Xp21,2-p22,11 bölgesinde mutasyon ve DAX-1 geninde mutasyonlar bildirilmiştir. SF1 geninde mutasyonlar nedeniyle adrenal yetmezliği de bulunan olgular tanımlanmıştır. Komplet gonadal disgenizilerin tedavisinde tanı anında profilaktik gonadektomi, puberte döneminde ise östrojen replasman tedavisi uygulanır. Ancak kısmi olanlarda infant döneminden başlayarak penil büyümeyi uyarmak için testosteron replasmanı uygulanabilir¹⁸.

Gerçek Hermafroditizm

Atipik genitalya ile yönlendirilen hastaların ancak %1'i oranında nadir olgulardır ve bugüne kadar yaklaşık 500 olgu bildirilmiştir. Bir veya her iki gonadda hem testis hem de gonad bulunmaktadır. Erken dönemde ambiguous

genitalia ile tanı alabilirler. Kriptorşidizm yaygındır. Hem iç hem de dış genital organlarda karmaşa vardır. Gerçek hermafroditlerde en sık ovotestis görülür ve tanı patolojik olarak konulmalıdır. Çoğunlukla overyen faaliyet görülürken, testisler disgenetikdir. Bu hastalar gonadların tipine ve yerleşimine göre gruplara ayrılırlar. Lateral (%20) olgularda testis dokusu bir tarafta, over dokusu diğer tarafta yer alır. Bilateral (%30) olgularda her iki tarafta da testis ve over dokusu bulunur. Unilateral (%50) olgularda ise ovotestis dokusu bir tarafta bulunurken diğer tarafta ise over veya testis bulunur. İnternal genital yapıların görüntülenmesinde USG ve pelvik MR yardımcı olabilir¹⁹.

Pubertal dönemde göğüs gelişiminin yanı sıra, %50 olguda mens kanamaları da görülebilir. Bu olgularda %60 46XX, %20 46XY ve %20 46XX/46XY mozaizmi vardır. Cinsiyetin seçimi, tedavi ve takipte belirleyici olan şey tanı yaşı, gonadların fonksiyonel durumu, iç ve dış genital yapıların görünümü ve sosyokültürel yapıya bağlıdır. Yüksek testosteron düzeyi testiküler doku varlığını, uyarı sonrası östrojen artışı ise overyen dokunun varlığını destekler¹⁹.



Şekil 37.4. Cinsel gelişim aşamalarına göre genetik bozukluklar.

37.4.2. 46XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Erkek Psödohermafroditizmi

46XY cinsiyet gelişim bozukluğu, testis gelişiminde bozukluklar, androjen sentez ve etki bozuklukları ve diğer durumlar olarak 4 başlık altında toplanabilirler (Tablo 37.3). Daha önce de vurgulandığı gibi erkek cinsel farklılaşması fetal Leydig hücrelerinden testosteron üretimine bağlıdır. Bu hastalıklar testiküler farklılaşma bozukluğu, testosteron veya anti-Müllerian hormon sentezinin bozulması, androjenlere karşı hedef doku cevabında bozulma veya testosterondan DHT'ye dönüşümün bozulması sonucunda ortaya çıkan, testis varlığına karşın dış genital yapılarda karmaşa ile seyreden tablolardır¹⁰.

37.4.2.1. Testis Gelişim Bozuklukları

Cinsiyet gelişimin kritik gonadal farklılaşma aşamasında etkili olan genetik bozukluklar sonucunda ortaya çıkarlar ve bu hastalar değişik hastalık spektrumu ve fenotipine sahip olabilirler. Bu hastalıkların büyük bir kısmı tek bir gende bozukluklara bir kısmı da kromozomal yeniden düzenlenmeye ait bozukluklara bağlıdır ve Tablo 37.5'te verilmiştir¹⁰. Cinsel gelişim aşamalarına göre genetik bozukluklar ise Şekil 37.4'te verilmiştir¹⁰. Bu tabloda belirtilen genetik hastalıkların ayrıntılı olarak verilmesi yerine, sık görülen tablolardan kısaca bahsedilmiştir. Komplet testiküler disgenezi eksternal genitalyada androjenizasyonun tamamen kaybı ve Müllerian yapıların persiste etmesi ile seyreder. Parsiyel gonadal disgenezi ise kliteromegali, ambiguous genitalia veya atipik genital yapıyla ilişkili olabilir.

Wilms Tumor 1 Gene: WT1. Gelişmekte olan genital kabarıklık, gonadlar ve mezotelyumda ekspresye olan

bir faktördür. Bu faktörü kodlayan gendeki homozigot delesyon, gonadların ve böbreklerin gelişimini önler ve mutasyonu WAGR sendromu, Denys-Drash sendromu ve Frasier sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Olgularda hem cinsiyet gelişim geriliği, hem de organ malformasyonları birlikte bulunur²⁰.

Steroidogenic Factor 1: Nükleer reseptör ailesinden **NR5A1** tarafından kodlanan, adrenal ve testislerin gelişimi, steroidogenez ve üreme ile ilişkili en az 30 farklı genin transkripsiyonunu düzenleyen önemli bir faktördür. Bu genin komplet delesyonu adrenal ve gonadın embriyonik gelişiminde apoptoza yol açar. Olgular hem cinsiyet karmaşası hem de adrenal yetmezlik tabloları ile karşımıza çıkabilirler²¹.

Gata-Binding Protein 4: (GATA4). Erken dönemde testis ve kalp gelişimi ile ilgili bir transkripsiyon faktörüdür. Homolog mutasyonları, CGB ve değişik derecelerde atriyal ve ventriküler kardiyak defektlerle ilişkili bulunurken, heterozigot mutasyonlarda kardiyak defektler nadirdir²².

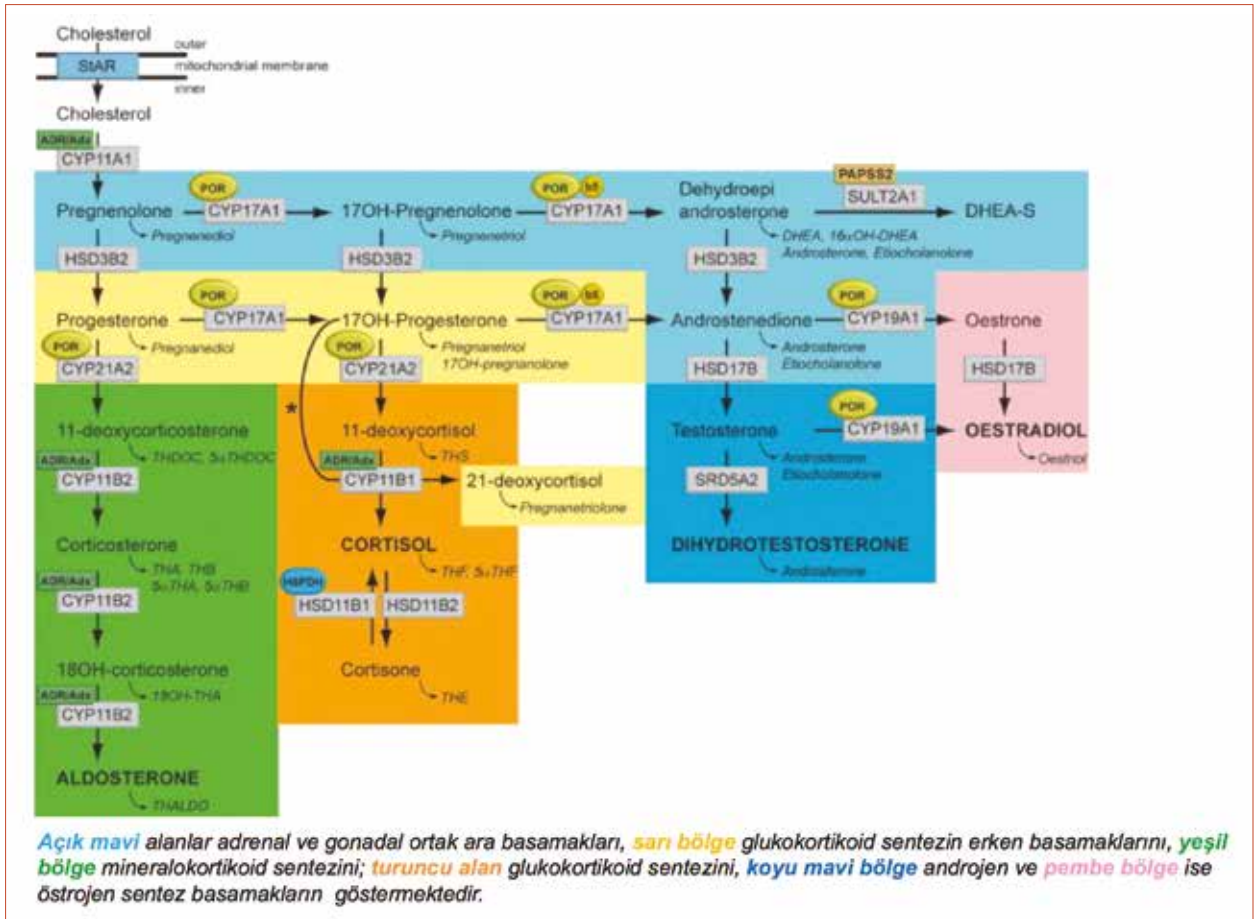
Sex-Determining Region of the Y Chromosome: (SRY). Testis gelişiminde temel belirleyici faktör olduğu daha önce vurgulanmıştı. 46XY gonadal disgenezi olgularının yaklaşık olarak %10'unda SRY geninde inaktive edici mutasyon bulunur ve bu grupta gonadoblastoma riski belirgin olarak artmıştır²³.

SRY Box 9: (SOX9). En önemli testis belirleyici faktörlerden biridir. Bu gendeki heterozigot mutasyon kamptomelik displazi ile sonuçlanır²⁴.

Tablo 37.5. Testis gelişimi, androjen sentezi ve ya etkisinde bozukluğa yol açarak erkek CGB yapabilen genetik hastalıklar

Testis gelişim bozukluğuna yol açabilen genetik bozukluklar		Hormon sentez ve etkisinde bozukluğa yol açabilen genetik durumlar
Tek gen bozuklukları	Kromozomal yeniden düzenleme bozuklukları	
<ul style="list-style-type: none">WT1 TFNR5A1 (SF1)GATA4 TFZFPM2 (FOG2)CBX2SRY TFSOX9 TFMAP3K1DMRT1 TFTSPYL1DHHARXMAMLD1 (CXORF6)	<ul style="list-style-type: none">DMRT1 TFATRX HelicaseNROB1 (DAX1)WNT4	DHCR7 LHCGR G protein reseptör STAR Mitochondrial associated Protein CYP11A1 HSD3B2 CYP17A1 17,20-lyase eksikliği POR (P450 oxidoreductase) CYB5A AKR1C2 (AKR1C4) HSD17B3 SRD5A2 AR Androgen receptor (NR3C4) Nuclear receptor AMH AMH receptor

WT1: Wilms Tumor 1 Gene, **SF1:** Steroidogenic Factor 1, **GATA4:** Gata-Binding Protein, **FOG2 (ZFPM2):** Friend of GATA2, **CBX2:** Chromobox Homolog 2, **SRY:** Sex-Determining Region of the Y Chromosome, **SOX9:** SRY Box 9, **MAP3K1:** Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase-1, **TSPYL:** Testis-Specific Protein, Y-Linked-like 1 Gene, **DHH:** Desert Hedgehog, **ARX:** Aristales-Related Homeobox, X-Linked Gene, **MAMLD:** Mastermind-like Domain-Containing 1, **DHCR7:** 7-dehydrocholesterol reductase (3 β -hydroxysteroid Δ 7-reductase), **STAR:** Steroidogenic Acute Regulatory Protein, **CYP11A1:** (P450scc) P450 Side-Chain Cleavage Enzyme, **HSD3B2:** 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ Δ 4,5-Isomerase Type 2, **CYP17A1:** 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase, **POR:** P450 oxidoreductase, **CYB5A:** Cytochrome b5, **AKR1C2:** 3 α -Reductase Type 3 and 3 α -Reductase Type 1, **HSD17B3:** 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3, **SRD5A2:** Steroid 5 α -Reductase Type 2, **AR:** Androgen receptor, **AMH:** Antimüllerian Hormon.



Şekil 37.5. Steroid sentez aşamaları, bu aşamalarda etkili olan enzimler ve kofaktörler görülmektedir. "Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH - J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2010)" dan alınmıştır.

37.4.2.2. Androjen sentez bozuklukları

Embriyoner ve fetal dönemde, androjenlerin sentezinden başlayıp, hedef organlar üzerindeki etkilerine kadar geçen süreçlerde ortaya çıkan herhangi bir bozukluk, yetersiz androjenizasyona ve erkek CGB tablolarına yol açarlar. Bu hastalıkların iyi anlaşılabilmesi için Şekil 37.5'te gösterilen steroid sentez yollarının incelenmesi ve testosteron üretim aşamasına kadar olan enzimlerin fonksiyonlarının tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir²⁵. Klasik olarak; enzim eksikliği olan basamakta sürecin durmasına, öncül moleküllerin artarak birikmesine ve ya alternatif sürece girerek diğer hormonların artışına, ayrıca bu basamaktan sonra üretilmesi gereken hormonların da eksikliğine yol açmaktadır. Burada bu hastalıklardan kısaca bahsedilerek konu hakkında özet bilgiler verilecektir.

a. Luteinizan Hormon Reseptör Mutasyonları

Cinsiyet gelişimin kritik döneminde ortaya çıkan LH/hCG reseptör mutasyonları Leydig hücrelerde agenezi veya hipoplazi ile sonuçlanır. Otozomal resesif geçişlidir. Sonuçta hücrelerin LH ve hCG'ye yanıtızsızlığı androjen

üretiminde yetersizlik ile sonuçlanır. Testosteron yetersizliğinin derecesine göre değişik derecelerde erkek psödohermafroditizmi saptanır. Fenotipik olarak eksternal genitalya tamamen dişi görünümünden mikropenisli erkek görünümüne kadar değişebilir. Leydig hücre hipoplazili olgularda küçük inmemiş testisler bulunabilir. Bazal ve uyarılmış LH düzeyleri artmış, plazma 17-OHP, androstenedione ve testosteron düzeyleri düşük ve hCG uyarısına yanıt azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Sertoli hücrelerinde erken dönemde arrest söz konusudur. Komplet Leydig hücre hipoplazili hastalar çoğunlukla dişi cinsiyet yönünde gelişirler ve pubertede östrojen replasmanı uygulanması önerilir. Ayrıca rudimenter gonadların çıkarılması gerekir. Ancak erkek cinsiyet yönünde seçim yapılırsa erken çocukluk döneminde testosteron replasmanı yapılması oldukça önemlidir²⁶.

b. Kolesterol Sentez Defektleri: Smith-Lemli-Opitz Sendromu

Steroid hormon yapımı için kolesterol gereklidir ve bu hastalıkta kolesterolün steroid hormon sentezine alındığı

ilk aşamada blokaj vardır. 7-dehydrocholesterol reductase (3 β -hydroxysterol Δ 7-reductase (DHCR7) enziminde mutasyon sonucunda ortaya çıkar. Bu nedenle kolesterol sentezi gerçekleştirilemez ve 7-dehydrocholesterol düzeyleri artmış olarak bulunur. Bu hastalar geniş bir fenotipik spektruma sahiptir. Başlıca bulgular mikrosefali, gelişme geriliği, kardiyak defektler, ptoz, mikrognați, yarık damak, polidaktili, sindaktili, ciddi hipospadias, mikropenis ve büyüme geriliğidir²⁷.

c. Testosteron biyosentez defektleri:

c. 1. StAR eksikliği ve Konjenital Lipoid Adrenal Hiperplazi

StAR adrenal ve gonadlarda bulunan önemli bir enzimdir. Kolesterolün dış memrandan iç membrana transferini sağlar. Adrenalde temel uyarıcısı ACTH ve anjiyotensin II iken, gonadlarda ise LH'dir. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, steroid sentezinin en erken aşamada bozulmasına bağlı olarak bütün steroid hormon sentezinin durduğu ağır bir klinik tablodur. Tüm adrenal lipid materyaller ile dolarak konjenital lipoid adrenal hiperplaziye özgü tipik görünümü alır. MR incelemede adrenaller lipidle dolu olarak izlenirler. Hastalar erken dönemde şiddetli glukokortikoid eksikliği ve ilerleyici bir mineralokortikoid eksikliği gösterirler. Şiddetli gonadal ve adrenal eksiklik vardır. Erken tanı konulmadığında adrenal yetmezliğe bağlı ölüm kaçınılmazdır. Erkek psödohermafroditizmi ve seksüel infantilizm diğer bir bulgusudur. Gonadlar testis olmasına karşın Wolfian kanallar hipoplastik ve müllerian kanallar yoktur. Nadir görülen non-klasik formlarda ılımlı bir glukokortikoid eksikliği görülür²⁸. Japonya ve Kore'de 2. en sık görülen konjenital adrenal hiperplazi tablosudur. Tedavi erken dönemde glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı ile yaşamın sürdürülmesidir. XY bireylerde gonadektomi yapılmalıdır. Puberte ve adolesan dönemde testosteron tedavisi verilmelidir. 46XX bireylere ise pubertal indüksiyon sağlayabilmek için uygun zamanda östrojen replasmanı başlanmalıdır^{10,28}.

c. 2. P450 Side-Chain Cleavage (P450 scc) Enzim eksikliği

P450 scc (CYP11A1) kolesterolü pregnenolona çeviren mitokondriyal bir enzimdir. Steroid sentezinde rol alan hız kısıtlayıcı ilk enzimdir. Plasentada pregnanolon, adrenalde ve gonadlarda ise steroid ve androjen sentezinde rol alır. Plasental pregnalona gebelik sürdürülmesi için elzem olduğundan ciddi eksikliği yaşama bağlıdır. CYP11A1 geninde resesif mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. 46XY yenidoğanda dış genitalya dişi yönündedir. Wolf kanalı hipoplazik, Müller kanalları ve testisler yoktur. Erken dönemden itibaren ciddi adrenokortikal yetmezlik bulguları vardır. Parsiyel yetmezliklerde kısmi genital anomaliler, ilerleyen yaşla birlikte adrenal ve gonadal yetmezlik bulguları görülebilir²⁹.

c. 3. 3- β hidroksi steroid dehidrogenaz tip 2- Δ^5 -izomeraz eksikliği

Hem adrenal hem de gonadal steroidogenezi birlikte etkileyen bir diğer KAH tablosudur. Δ^5 steroidlerin Δ^4 steroidlere dönüşümü durduğu için tüm adrenal ve gonadal steroid sentezi bozuktur. Nadir görülen bu hastalık erken aşama enzim eksikliği nedeniyle psödohermafroditizm ve adrenal yetmezlikle sonuçlanır. Klasik hastalık tuz kaybettiren ve kaybettirmeyen olarak iki ayrı formda görülür, 46XY yenidoğanda dış genitalyada karmaşa vardır. Wolf kanalı hipoplazik, Müller kanalları yoktur ve gonadlar testistir. Erken dönemden itibaren ciddi adrenokortikal yetmezlik bulguları vardır. Parsiyel yetmezliklerde kısmi genital anomaliler, ilerleyen yaşla birlikte adrenal ve gonadal yetmezlik bulguları görülebilir. Bu çocuklarda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi yapılmalıdır. Etkilenen dişilerde erken puberte ve hirsutizm bulguları izlenir. Tanı plazma ve idrarda Δ^5/Δ^4 steroid oranının artışı ile konulur³⁰.

c. 4. 17 α -Hidroksilaz ve 17,20-Liyaz Eksikliği

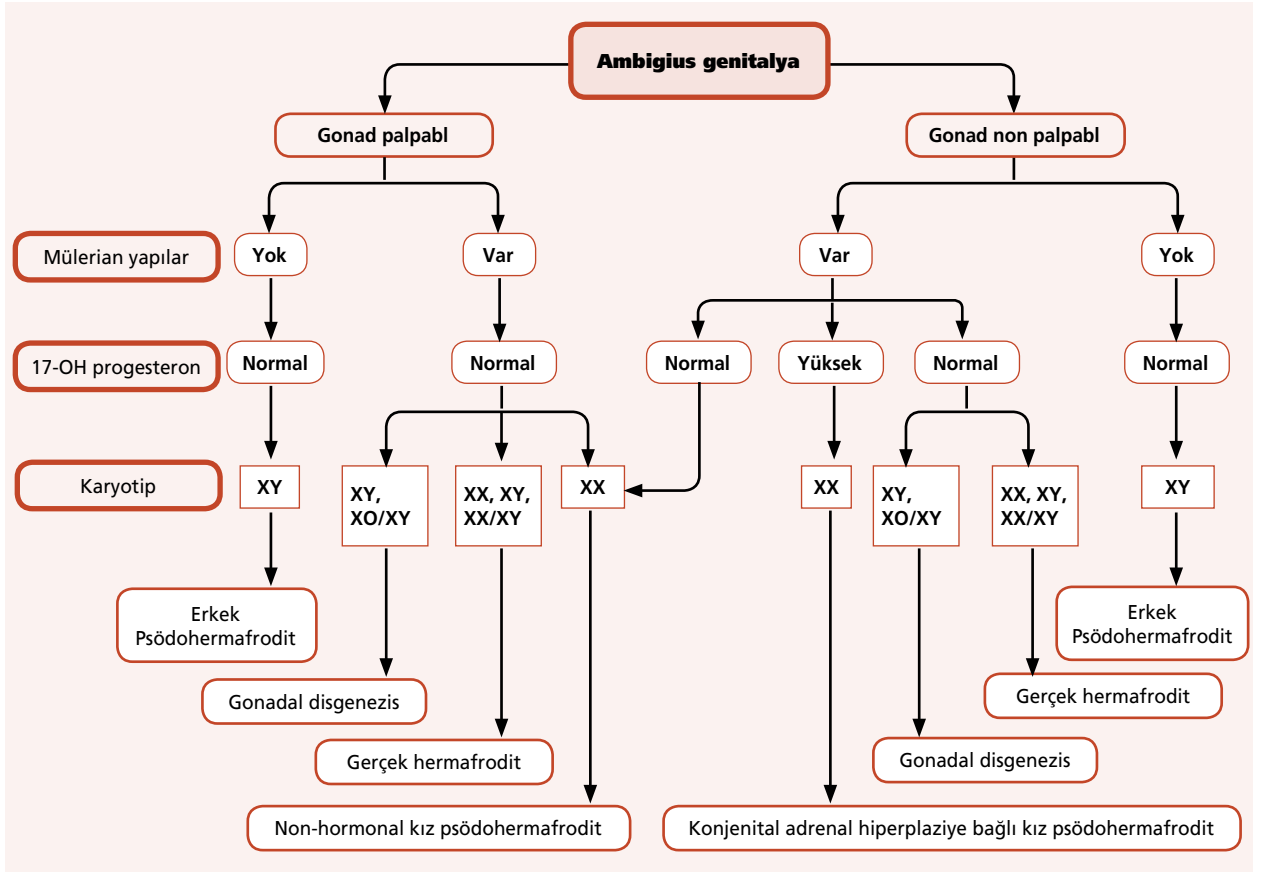
P450 c17 adrenal ve gonadlarda ekspresse edilen, ancak plasenta ve overde etkili olmayan, POR ve b5 kofaktörlerine bağımlı mitokondriyal enzimlerdir. Çoğunlukla kombine nadiren de, izole enzim eksikliği görülür. Hastalık nadir görülür ve P45017 geninde otozomal resesif mutasyon sonucunda gelişir. Şekil 37.5'te görülebileceği gibi kortizol ve seks steroidlerinin sentezinde bu kofaktörler kritik role sahiptir ve sonuçta sentez bozulur. Negatif feedback olmadığından ACTH artışı kortikosteron ve deoksikortikosteron artışına ve sonuçta hipertansiyon, hipokalemi ve alkalozaya yol açar. Etkilenen erkeklerde cinsel infantilizm, testosteron sentezinde bozulma ve erkek psödohermafroditizmi vardır. 46XY yenidoğanda dış genitalyada karmaşa vardır. Wolf kanalı hipoplazik, Müller kanalları yoktur ve gonadlar testistir. Etkilenen 46XX dişi bireylerde normal eksternal ve internal dış genitalya varlığına rağmen overler östrojen salgılayamaz. Meme gelişimi olmaz ve hipergonadotropik hipogonadizm bulgusu gelişir. Artmış mineralokortikoidler nedeniyle renin supresedir ve stres dışında glukokortikoid eksikliği ve adrenal yetmezlik bulguları göstermezler. Parsiyel eksiklikle daha hafif formları da tanımlanmıştır³¹⁻³³.

c. 5. Cytochrome b5 eksikliği:

17,20 liyaz enziminin redoks partneridir ve homozigot nonsens ve missens mutasyonları tanımlanmıştır. Etkilenen bireylerde hipospadias ve aile öyküsü yanında methemoglobinemi saptanır³⁴.

c. 6. P450 Oxidoreductaz eksikliği (POR):

POR, NADPH'tan P450 enzimlerine elektron transferi yapan membran bağlı bir flavoproteindir. Tüm mikrozomal



Şekil 37.6. Ambiguous genitalyalı hastaya yaklaşım algoritmi.

enzimlerle etkileşimdedir ve steroid sentezinde kritik enzimler içinde redoks partneridir. Eksiklik durumunda kombine CYP17 ve CYP21 eksiklikleri tanımlanmıştır. Serum 17-OHP düzeyleri artmıştır. 46XY yenidoğanda dış genitalyada karmaşa vardır. Wolf kanalı hipoplazik, Müller kanalları yoktur ve gonadlar testistir. Normal glukokortikoid, elektrolit ve mineralokortikoid düzeylerine sahiptirler. Bu hastalığın en ağır formu olan Antley-Bixler sendromu, kombine CYP17 ve CYP21 eksiklikleri yanında ağır bir iskelet displazisi ile seyredir. Bu sendromda ayrıca kraniosinostoz, brakisefali, orta yüz anomalileri, proptoz, koanal atrezi ve iskelet anomalileri görülebilir³⁵.

c. 7. 17β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksiklikleri

Bu enzim DHEA, androstenodione ve östronun testosterona dönüşünü katalize eder ve kofaktör olarak NADPH bağımlıdır. Tip 3 enzim başlıca testislerde ekspres edilir. Hastalarda plazma gonadotropin, androstenodion, ve östron seviyeleri yükselirken, testosteron ve östradiol seviyeleri düşüktür. 46XY yenidoğanda dış genitalyada karmaşa vardır. Wolf kanalı hipoplazik, Müller kanalları yoktur. Gonadlar testistir ve çoğunlukla inguinal kanaldadır. Etkilenen dişilerde pubertede ciddi virilizm bulguları gelişir³⁶.

c. 8. 5α-Redüktaz-2 Eksikliği

SRD5A2 geninde otozomal resesif mutasyona bağlıdır ve eksikliğinde testosteron etkin form olan DHT'a dönüşmez. Laboratuvar olarak Testosteron/DHT oranında ciddi bir artış vardır. 46XY bireylerde normal testis ve internal genital yapılar bulunmasına karşın, testosteronun aktif forma dönüşmemesi ürogenital sinus ve dış genital organların inkomplet maskülinizasyonuna neden olur. Otozomal resesif geçiş nedeniyle etkilenen bireylerde belirgin bir heterojenite vardır. İlerleyen yaşla birlikte cinsiyet yöneliminin belirlenmesi için erken tanı ve tedavi önemlidir³⁷.

37.4.2.3. Androjen etkisinde azalma

Androjen İnsensitivite Sendromları

Tüm yaşam boyunca androjen etkisi tek bir nükleer reseptör üzerinden olmaktadır ve bu reseptörde ortaya çıkan bozukluklar androjen etkisine karşın bir rezistans yaratmaktadır. Serum testosteron düzeyi normal veya hafif artmıştır. Androjen rezistansı nedeniyle LH düzeyi de artmış olarak bulunur. Artmış ve etkisiz kalan androjenler aromataz etkisi ile östradiole dönüştürüldüğünden serum östrojen düzeyleri yüksek bulunur. Komplet ve parsiyel olmak üzere iki tipi vardır³⁸.

a. Komplet androjen insensitivite sendromu (KAİS)

X'e bağlı resesif, androjen reseptör geninde defekt sonucunda ortaya çıkan bir bozukluktur. Hastalığın görüldüğü bireyler normal görünümde dişi dış genitallere sahip olduklarından genellikle kız olarak yetiştirilirler. Hastalık ilk olarak pubertal dönemde göğüs gelişimi olmasına karşın menarşın olmaması ile anlaşılır. Pubik ve aksiller kıllanma yoktur, uterus ve diğer Müllerian yapılar bulunmaz. Erken çocukluk döneminde bilateral inguinal herni ile prezente olabilir. Kromozom analizi 46XY erkek genotipini gösterir. Bu bireylerde var olan testiküler dokular puberteden sonra gonadal germ hücreli malignite gelişme riskini artırırlar. Bu nedenle puberteyi takiben testis dokusunun alınması önerilmelidir. Bu hastalardaki vagina yapısı normalden kısa olabilir. Uterus ve over gelişimi yoktur. Bu olgularda kalıcı cinsiyet kız olarak seçilirse puberteden sonra testislerin virilizasyona yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın cinsiyet seçimi kararına katılabilmesi amacıyla bazı medikal ajanlarla puberte geciktirilerek orşiektomi operasyonu ertelenebilir³⁹.

b. Parsiyel androjen insensitivite sendromu (PAİS)

Bu bozukluk da androjen reseptör geninde X'e bağlı resesif olarak kalıtılır. Androjenlere inkomplet yanıtla seyreden parsiyel bir maskülinizasyon sonucunda ortaya çıkar. Tipik özellikleri penoskrotal hipospadias, mikropenis ve bifid skrotum varlığıdır. Yenidoğanlar ambiguous genitelyadan, kör ve kısa bir vajinal poşa ve hipospadiasa uzanan değişik cinsiyet gelişme bozuklukları ile saptanabilir. Bu hastalarda yaşamın ilerleyen dönemleri için erkek cinsiyetin seçilmesi yönünde tercih yapılmalıdır. Puberte indüksiyon ve virilizasyonun sağlanması için androjen replasmanı yapılmalıdır. Oral veya parenteral androjenler yüksek dozda kullanılmalıdır. Bu hastalarda germ hücreli tümör riski %15 düzeyindedir. Eğer dişi cinsiyet seçilecekse gonadektomi planlanmalıdır⁴⁰.

c. Minimal veya hafif androjen insensitivite sendromu

Normal erkek fenotipine karşın, pubertede jinekomasti ve ilerleyen dönemlerde ise infertilite ile başvurulur. Bu bireylerde meme kanseri riski artmıştır³⁸⁻⁴⁰.

37.4.2.4. 46XY cinsiyet gelişimi etkileyen diğer durumlar

Persistan Müllerian Kanal Sendromu/

AMH 7. gestasyon haftasında sertoli hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Olguların bir kısmında AMH bir kısmında ise reseptörde defekt vardır. Otozomal resesif geçişlidir. Anti-Müllerian hormon eksikliği sonucunda, iç ve dış genital organlar normal erkek genital şeklinde gelişim göstermesine rağmen, Müller kanal derivelerinin persiste ettiği bir bozukluktur. Çoğunlukla inguinal herni varlığında veya bunlara yönelik cerrahi girişimler sırasında fark edilirler. Tedavide amaç Müller kanal derivelerinin çıkarılması ve erkeklerde fertilitenin korunmasıdır⁴¹.

Hipospadias

Penil üretranın füzyon bozuklukları sonucu, 3-4/1000 doğumda bir sık görülen anomalilerdir. Çoğu olguda nedeni bilinmemektedir. Ancak genetik ve çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Familial olguların sıklığı giderek artmaktadır. Anne yaşının yüksekliği, multipl gebelik, sigara içiciliği, annenin androjenlere maruziyeti, paternal subfertilite ve tek yönlü diyet alışkanlıkları gibi faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi çoğunlukla cerrahidir⁴².

Anorşi ve kriptrorşidizm

Testislerin bilatere yokluğu dışında diğer özellikleriyle normal erkek cinsiyet gelişimi gösteren olgulardır. Vanishing Testis sendromu da denilmektedir. Erken gebelik haftalarında testislerin olduğu ve buna bağlı olarak ta iç ve dış genital yapıların tam bir erkek yönünde geliştiği düşünülmektedir. Ölçülemeyecek düzeyde serum AMH düzeyleri ve hCG uyarısına testosteron yanıtının olmaması ile tanı konulabilir. Puberte indüksiyonu amacıyla 11-12 yaşlarında androjen replasmanı yapılmalıdır⁴³.

Kriptrorşidizm veya inmemiş testisler; erkeklerde en sık görülen konjenital anomalidir. Epidemiyolojik çalışmalarda sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir. Gebelik süresince testiküler inişi sağlayan INSL3 ve onun reseptörünü kodlayan gende bozukluk sonucunda ortaya çıkar. Konjenital formlarda en erken 6. aylarda orşiopeksi yapılması ve 12-18 aydan öteye bırakılmaması önerilmektedir. Erken tedavi hem testis dokularının dejenerasyonu önlemekte hem de malignite gelişme riskini azaltmaktadır. Geçmişte uygulanan gonadotropin tedavileri artık önerilmemektedir. Kazanılmış formlarda spontan iniş mümkün olabileceğinden orşiopeksi için puberteye kadar beklenmesi önerilmektedir⁴⁴.

37.4.3. 46XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Kadın Psödohermafrodizmi

46XX kromozom yapısına sahip dişi bir fötusun fetal veya maternal yolla artmış androjen düzeylerine maruz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve bu karşılaşmanın olduğu fetal gelişim evresine göre klinik bulguları değişen tablolardır. Oniki haftadan önce olan androjen artışı ürogenital sinus ve labioskrotal birleşmede duraksamaya neden olurken daha sonraki artışlar ise sadece kliteromegali yapmaktadır^{1-4,10}. Kadın cinsiyet gelişim ve farklılaşma bozukluklarına yol açan hastalıklar Tablo 37.4'te toplu olarak verilmiştir.

37.4.3.1. Over Gelişim Bozuklukları

Overyen Disjenezi ve rezistans

Disjenezi çoğunlukla Turner sendromu ve varyantları gibi seks kromozom aneuploidilerinden kaynaklanır ve

Tablo 37.6. Atipik genital yapı görülebilen farklı konjenital adrenal hiperplazi formlarının başlıca özellikleri

Hastalık	21-Hidroksilaz eksikliği	11-beta-Hidroksilaz eksikliği	P450 oksidoredüktaz eksikliği	3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği	17-alfa-Hidroksilaz eksikliği	Lipoid Hiperplazi
Defektif Gen	CYP21A2 (P450c21)	CYP11B1 (P450c11)	CYP17A1, CYP21A2 ve CYP19A1 (aromataz) enzimleri için kofaktör	HSD3B2 (3-Beta-HSD)	CYP17 (P450c17)	StAR (steroid akut regulatuar protein)
Atipik genitalya						
46, XX (virilizasyon)	+	+	+	+ (orta veya yok)	Tipik dişi genitalya, fakat puberte yoktur	Tipik dişi genitalya, fakat puberte yoktur
46, XY (yetersiz virilizasyon)			+	+	+	+ (tipik dişi eksternal genitalyası)
Adrenal kriz	+	Nadir	+	+	Hayır	+
İnsidans (genel popülasyon)	1:11,000 – 23,000	1:100,000	Çok nadir	Nadir	Nadir	Çok nadir
Artmış steroid metabolitleri	17-OHP	DOC; 11-deoksikortisol	17-OHP üriner metabolitleri, progesterone ve pregnenolone	DHEA, 17 Δ 5Preg	DOC; Kortikosterone	Yok

progressif overyen apoptozla sonlanır. Overyen rezistans ise FSH reseptöründe mutasyonlardan kaynaklanır. Ayrıca çok sayıda metabolik ve DNA onarım kusuru ile ilişkili sendromik tablolarda da overyen yetmezlik gelişebilir. Bu hastalılara örnek olarak Perrault, Maximilian, Quayle and Copeland, Pober, Malouf, Nijmegen, Cockayne, Rothmund-Thompson, Werner syndromes; ataxiatelangiectasia verilebilir⁴⁵.

37.4.3.2. Androjen Artışına Bağlı Hastalıklar

Konjenital adrenal hiperplazi

En sık görülen kadın psödohermafroditizm nedenidir. Bu hastalıkların büyük kısmı steroid sentez basamaklarında (Şekil 37.5) ortaya çıkan bozukluklardan kaynaklanan adrenal hiperplazi tablolarıdır²⁵. Bu hastalıkların ortak özellikleri kortizol sentezindeki bozukluk sonucu ACTH düzeylerinin artması ve adrenal hiperplazidir. Eksik olan enzimin sonraki yollarında duraklama görülürken, öncü moleküllerin artışına bağlı klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Tamamı otozomal resesif geçişli altı majör tipi tanımlanmıştır. Bu hastalıklar Tablo 37.6'da genel olarak verilmiştir.

Dişilerdeki konjenital adrenal hiperplazi dış genitallerin maskülinizasyonu ile karakterize olup adrenal korteksten aşırı androjen üretiminin gösterilmesiyle tanısı konur. Aşırı androjen varlığının başlangıç dönemi, düzeyi, etkilenme süresiyle ilişkili olarak klinikte çeşitli derecelerde bozukluklar ortaya çıkar. Bu bozukluklar başlıca: labioskrotal katlantıların füzyonu, klitoral büyüme, üretra ve vajinanın anatomik patolojileridir. Genellikle labial katlantıların

füzyonu sonucunda üretra ve vagina ortak ürogenital sinusu paylaşır. Bu sinus genellikle büyümüş olan klitoris tabanına açılır. Ürogenital sinus deformitesinin derecesi maskülinizan androjen etkisinin başladığı prenatal gelişim dönemine bağlıdır. Konjenital adrenal hiperplazili dişilerde Anti-Müllerian hormonun salgılanmasında bir anormallik olmadığı için fallop tüpleri, uterus ve üst vajina normal gelişir. Wolff kanalı gelişimi ve idamesi erkek gonadınca sağlanan yüksek lokal androjenlere bağlı olduğundan adrenal hiperplazi kaynaklı aşırı androjenler bu işlemi uyaramaz ve Wolff kanalı gelişimi olmaz^{1,2}.

Erkek ve kadın cinsiyetin her ikisini de etkileyebilir. Dişi fötusta dış genital karmaşa görülürken, erkek fötusta ise hafif maskülinizasyon görülür. Etkilenen fötusların anneleri de gebelik sırasında virilizasyon gösterebilirler. En sık görülen enzim eksiklikleri 21 hidroksilaz (P450 c21), 11 β -hidroksilaz (P450 c11) ve 3 β -hidroksisteroid dehidrojenazdır. Çok nadiren kortizol sentez blokajı 17 α hidroksilaz eksikliğine bağlı olabilir.

3 β -Hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği

Bu enzim adrenal ve gonadlardan potent androjen, minaralokortikoid ve glukokortikoidlerin oluşumu için esansiyel olan Δ^5 - Δ^4 -steroid dönüşümünü katalize eder. Etkilenen bireylerde erkek ve dişi psödohermafroditizm ile birlikte adrenal yetmezlik vardır³⁵. 46XX yenidoğan dişilerde orta derecede klitoral hipertrofi ile birlikte glukokortikoid yetmezliği vardır ve birlikte tuz kaybı olabilir. Hafif non-klasik formlarda tanı zordur ve ilerleyen yaşlarda prematür pubarş olabilir. 17-hidroksipregnenolone, DHEA ve DHEAS

genellikle artmıştır ve ACTH uyarı testiyle Δ^5/Δ^4 -steroid oranı (örn; 17-OHP/kortisol) belirgin olarak artmıştır. Tedavi; glukokortikoid, mineralokortikoid ve tuz replasmanı ile yapılır ve puberteyi indüklemek için gereğinde östrojen replasmanı verilebilir⁴⁶.

P450 c21/21-hidroksilaz eksikliği

En sık görülen adrenal hiperplazi nedenidir. Enzim eksikliğinin derecesine göre ağır virilizasyon ve tuz kaybından, basit virilizasyon veya geç başlangıçlı virilizasyona kadar değişen tipler görülür. 21-hidroksilaz aktivitesini tamamen ortadan kaldıran ağır mutasyonlarda klasik ağır tablo görülürken, kısmi heterozigot mutasyonda non-klasik geç başlangıçlı adrenal hiperplazi görülmektedir⁴⁷.

Klasik Virilizasyon ve tuz kaybettiren P450 c21 hidroksilaz eksikliğinde en belirgin özellik yaşamın 5. gününden itibaren ağır tuz kaybına yol açan kortizol ve aldosteron eksikliğidir. Buna bağlı olarak hiponatremi, hiperkalemi, asidoz, dehidratasyon ve vasküler kollaps gelişir. Dişi fetüslerde ağır maskülinizasyon bulguları bulunabilir. Prenatal olarak 21 hidroksilaza bağlı konjenital adrenal hiperplazi; artmış 17-hidroksiprogesteron (17OH-PRG), 21-deoksikortizol ve androstenedion düzeylerinin amniyon sıvısında gösterilmesiyle olur. 17OH-PRG sadece tuz kaybettiren formda artabilirken androstenedion tüm formlarda artar. Etkilenen dişi fütüs varlığında prenatal dönemde verilen dexametazon tedavisi potansiyel virilizasyonu ve cinsiyet gelişim bozukluğunu önleyebilir. Bu tedavinin cinsiyetin belirlendiği 5.-6. haftalara kadar verilmesi daha önemlidir. Erkek fütüs varlığında tedaviye son verilirken, dişi fütüste enzimin aktivitesi ölçülerek etkilenmiş bireylerde doğuma kadar tedaviye devam edilebilir⁴⁸.

Virilizan P450 c21 hidroksilaz eksikliğinde adrenal androjen ve prekürsörlerinin düzeyi artmış olarak bulunur. Etkilenen dişi fetüslerde maskülinizasyon daha hafiftir. Yeterli miktarda aldosteron salgılayabildikleri için mineralokortikoid eksikliği göstermezler.

Klasik olmayan P450 c21 hidroksilaz eksikliğinde enzim aktivitesinde hafif bir bozukluk vardır. Non-klasik geç başlangıçlı veya asemptomatik olabilirler. En sık görülen otozomal resesif hastalıktır. Etkilenen kız çocuklar çoğunlukla doğumda normaldirler. Geç çocuklukta ve adolesan dönemde ise prematüre pubik ve aksiller kıllanma, düzensiz menstrüasyon, akne, hirsutizm ve ilerlemiş kemik yaşı ile uyumlu hafif virilizasyon bulguları gösterirler. Erkek çocuklarda ise yine doğumda normal bulgular, pubertede ise hızlanmış gelişim yanında küçük testisler bulunur. Hastanın yaşına ve enzim eksikliğinin derecesine göre bazal veya ACTH uyarısı sonrası plazma 17-Hidroksiprogesteron düzeyleri artışı vardır⁴⁹.

11 β -Hidroksilaz Eksikliği

Hipertansiyonla beraber virilizasyonun olduğu nadir bir tablodur. Tüm KAH olgularının %5-8'ini oluşturur.

Hipertansiyon uzamış DOC birikimine bağlıdır ve olguların 2/3'ünde vardır. Adrenal androjen artışı virilizasyona yol açarken, 11-deoksikortizol ve 11-deoksikortikosteron artışı ise hipertansiyona yol açmaktadır. Hipertansif hastalarda renin düzeyi supresedir. Prenatal dönemde amniyonda artmış 11-deoksikortizol düzeyi ile anne idrarında artmış tetrahidrodeoksikortizol izlenir. Şiddeti değişken çok sayıda klinik tablonun oluşturduğu heterojen bir hastalıktır. Hafif formlarda non-klasik 21 hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi hafif virilizasyon ve prematüre pubarş görülebilir. Tedavide steroid verilerek ACTH suprese edilir. Sonuçta androjen sekresyonu baskılanır ve gerekli durumlarda anti hipertansif tedavi verilmelidir⁵⁰.

P450 c17 Eksikliği/17,20-LYAZ

Erkek psödohermafrodizmi, seksüel infantilizm, hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz vardır³¹⁻³³.

StAR ve P450 scc Eksikliği

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi, erkek psödohermafrodizmi, seksüel infantilizm ve adrenal yetmezlik bulunmaktadır²⁸⁻²⁹.

P450 Oksidoredüktaz eksikliği

Çoğu dismorfik hastaların oluşturduğu, stres anında adrenal yetmezlik riski taşıyan ve serumda artmış progesteron ve 17-hidroksiprogesteron artışı ile seyreden tablolardır. Doğumda var olan virilizasyon diğer formlarda olduğu gibi ilerleyici değildir³⁵.

Maternal dolaşımda artmış androjenler

Annenin gebelik süresince yüksek androjen maruziyeti dişi fütüste virilizasyonla sonuçlanabilir. Artmış androjenler adrenal ve overyen tümörlerden endojen yolla gelebilirken, ilaçlara bağlı olarak egzogen olarak ta alınabilir. Testosteron veya progestasyonel ajanlara maruz kalınmasına bağlı olarak dişi fetüslerde değişik derecelerde virilizasyon bulguları gelişebilir. Örneğin; danazol endometriozis ve meme kistleri gibi benign nedenlerle kullanılabilir ve plasentayı geçebilir. Bu yolla erken dönemde maruziyet ağır virilizasyona yol açarken, gebeliğin 12. haftasından itibaren maruziyet ise yalnızca kliteromegaliye yol açar^{8,17}.

Diğer Durumlar

P450 Aromataz eksikliği

P450 aromatazı kodlayan CYP19 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Aromataz (CYP19A1) C19 steroid olan androjenlerin C18 steroid olan östrojenlere dönüşümünü katalize eden enzimdir. Plasenta, over, beyin, kemik, vasküler endotel, meme ve adipoz doku gibi çok sayıda dokuda ekspresye edilmektedir. C19 steroidler östrojene yeterince dönüşmezler ve fetüs aşırı testosterona maruz kalır. Sonuçta hem fetüste hem de annede virilizasyon bulguları görülebilir. Dişi fütüsler virilizasyon bulguları ile doğarlar⁵¹.

Tablo 37.7. Cinsel gelişim bozukluklarının saptanabileceği dönemler ve başlıca bulgular

Dönem	Başlıca özellikler
Prenatal Dönem	Karyotip ve fenotip uyumsuzluğu
Yenidoğan dönemi	<ul style="list-style-type: none">Ambiguous (atipik) genitalyaDişi genital görünümde<ul style="list-style-type: none">Büyümüş klitorisPosterior labial füzyonInguinal/labial kitleErkek genital görünümde<ul style="list-style-type: none">Nonpalpabl testislerİzole penoskrotal hipospadiasCiddi hipospadias, inmemiş testisler, mikropenisCGB aile öyküsü olmasıPrenatal olarak saptanan karyotiple uyumsuz genital görünümAdrenal yetmezlik bulguları
Çocukluk dönemi	Herniler Dişilerde androjenizasyon bulguları Sendromlara özgü değişiklikler
Puberte dönemi	Dişilerde androjenizasyon bulguları Puberte yokluğu veya gecikmesi
Puberte sonrası	Amenore
Yetişkin dönem	İnfertilite Tümörler

Glukokortikoid Reseptör Gen Mutasyonu/Glukokortikoid rezistansı

Glukokortikoid reseptör α -isoformunda (GR α) heterozigot sporadik mutasyon sonucunda oluşur. Parsiyel hedef organ yanıtızlığı sonucunda Cushingoid bulguların olmadığı ACTH ve kortizol artışı vardır. Çoğu hastada artan mineralokortikoidlere bağlı hipertansiyon ve hiperpotasemi de vardır. Ciddi mutasyonlar 21 hidrokksilaz eksikliğinde olduğu gibi seksüel gelişme bozukluklarına yola açabilir. Glukokortikoid rezistansı ve dişi psödohermafrodizmi vardır⁵².

Mayer Rokitansky-Kuster Hauser sendromu

Ovaryum gelişimi ile birlikte küçük ve deforme uterus gelişimi, bazen de uterus yokluğu söz konusudur. Çoğu hastada nedeni bulunmasa da, bir hastada WNT4 mutasyonu saptanmıştır. Bazı hastalarda böbrek, kardiyak ve vertebral kolon anomalileri de bu duruma eşlik edebilir⁵³.

37.4.4. Cinsiyet Gelişim ve Farklılaşma Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi

37.4.4.1. Tanı

Cinsiyet gelişim ve farklılaşma bozukluklarının tanısı, perinatal, yenidoğan, çocukluk, pubertal veya daha ileri dönemlerde, hatta yetişkin dönemde konulabilir. En sık tanı konulan dönem yenidoğan dönemidir⁵⁴. Yenidoğan

döneminden başlayarak CGB saptanabilecek dönemler ve başlıca bulgular Tablo 37.7'de özet olarak sunulmaktadır. CGB'li hastaları doğru şekilde sınıflandırmak ve altta yatan etiyolojiyi ortaya çıkarabilmek için en başta dikkatli bir aile öyküsü alınması ve perinatal dönemin ayrıntılı sorgulanması önemlidir. Doğumu takiben tüm yenidoğanların ayrıntılı fizik muayenelerinin hemen yapılması, erkeklerde gonadların palpe edilmesi, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerinin değerlendirilmesi ve elde edilen bulgulara dayanılarak gerekli genetik araştırma tetkiklerinin yapılması zorunludur.

Yenidoğan döneminde yapılan genital muayenede saptanan anormal bulgular, bazı kromozom bozukluklarının veya sistemik hastalıkların göstergesi olabilir. Özellikle adrenal kriz ve ani ölüme yol açabilecek konjenital adrenal hiperplazi olgularında erken genital muayene hayat kurtarıcı olabilir. Adrenal yetmezlik en çok 46XX kızlarda, 21-Hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH nedeniyle ortaya çıkar. Erkeklerde de StAR, CYP11A, HSD3B2, CYP17A1, NR5A1 eksikliklerine bağlı olarak gelişebilir ancak nadir görülmektedir. Elektrolit değişikliklerinin ortaya çıkışı zaman alabileceği için yakın takip önemlidir.

Yenidoğan bir kız çocuğun genital muayenesi; vulvanın, klitoris, vajinal ve üretral açıklıkların, labiumların tam olarak değerlendirilmesini içerir. Yenidoğanın vulvası konjenital veya edinsel anatomide düzensizliğe yol açan lezyonlar açısından dikkatli bir biçimde incelenmelidir. Yenidoğan kız çocuklarında, kalçalar yarı abduksiyon pozisyonunda iken vajinal açıklık ve üretranın lokalizasyonu tam olarak görülmeli, klitoris genişliği ölçülmeli, labiumlar ve inguinal bölge gonadların varlığı açısından araştırılmalıdır. Yenidoğan erkek çocuklarda ise üretranın lokalizasyonu incelenmeli, penisin boyu ve çapı ölçülmeli, dikkatli skrotal palpasyonla bilateral normal gonadların varlığı araştırılmalıdır. Çok acele kararlar vermeden önce cinsiyet tayini hızlıca yapılmalıdır⁵⁵.

37.4.4.2. Genetik ve Laboratuvar İnceleme

Bir sonraki aşamada yapılması gereken sitogenetik incelemedir. İlgili laboratuvar konunun aciliyeti hakkında bilgilendirilmeli ve örnekler hızla transfer edilmelidir. Genetik olarak; kromozomlardaki anomaliler sayısal, yapısal ya da hem sayısal hem yapısal anomalilerin bir arada görüldüğü şekillerde karşımıza çıkabilir. Sayısal anomaliler olarak en çok anöploidiler daha az sıklıkla da triploidi ve tetraploidi görülmektedir. Yapısal anomali olarak ise mikroskobik seviyede olan delesyonlar, duplikasyonlar, çeşitli yeniden düzenlenmeler ve translokasyonlar tespit edilebilir. Tüm bu anomaliler *de novo* olabileceği gibi familial özellikte taşıyabilirler. Cinsel karmaşa ile doğan bir bebekle karşılaşıldığında bir sonraki aşamada yapılması gereken önemli işlemlerden biri de uzman biri tarafından ayrıntılı görüntüleme yapılmasıdır. Bu konuda deneyimli

Tablo 37.8. CGB ve karyotip tayini yapılmış bireyler için ileri inceleme önerileri

46,XX	46XY
<p>Eğer KAH şüphesi varsa (çok yaygındır) Tedaviden önce: Glukoz, elektrolitler, kortizol, PRA, aldosteron, 17-OHP, A4, DHEAS, idrar steroid profili 3. Günden sonra ACTH Stimulasyon testi Ovotestiküler CGB (nadir) AMH, inhibin B, testosteron, erken dönemde laparoskopinin değerlendirilmesi Aromataz eksikliği (çok nadir): Aynı zamanda prematür kliteromegali ve yapısal varyasyonlar vardır</p>	<p>KAH nadirdir. Ancak şüphe varsa Adrenal fonksiyonların yeterliliği kontrol edilmelidir Glukoz, elektrolitler, kortizol, PRA, aldosteron, 17-OHP, A4, DHEAS, idrar steroid profili 3. Günden sonra ACTH Stimulasyon testi Testiküler disgenezi, steroidojenik defekt veya androjen Rezistansı şüphesi varsa AMH, inhibin B, testosteron, LH/FSH, idrar steroid profili; hCG uyarı testini değerlendirin</p>
45,X/46,XY	46,XX/46,XY (çok nadir)
<ul style="list-style-type: none">AMH, inhibin B, testosteron, LH/FSH, idrar steroid profili; hCG uyarı testini değerlendirinErken dönemde laparoskopinin değerlendirilmesiEkokardiyografi, TFT, renal USG, Turner sendromu araştırması	Bireysel yaklaşım gösterilmelidir erken dönemde laparoskopinin değerlendirilmesi

hekimler tarafından USG inceleme veya ayrıntılı MR görüntüleme yapılabilir⁵⁶.

Cinsel karmaşa ile doğan ve kromozomal analiz sonuçları elde edilen hastalara yapılması gereken ileri incelemeler Tablo 37.8'de özetlenmiştir.

37.4.4.3. Bilgilendirme, Cinsiyetin Seçimi ve Ekip Çalışması

İleri derecede kuşkulu genital yapının saptandığı hallerde; çocuğun gelişimi ve ailenin endişeleri göz önünde bulundurulmalı ve cinsiyeti mümkün olduğunca hızlı belirlenmelidir. Aile hemen bilgilendirilmeli, bulgular paylaşılmalı, yapılacak olan incelemeler tamamlanmadan cinsiyet vurgusu yapılmamalı ve endişeler giderilmelidir. Minimal genital anormallikler tam bir muayene yapılmadığı zaman gözden kaçabilir ve erken tanınmadığı takdirde çocuğun ilerleyen yıllarda pubertal ve psikolojik gelişimini olumsuz etkileyebilir. Tüm bu işlemler sırasında multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Bu ekipte pediatrik endokrinolog başta olmak üzere, çocuk cerrahisi/çocuk ürolojisi uzmanı ve genetik uzmanı mutlaka bulunmalıdır⁵⁷.

Cinsiyetin belirlenmesinde; kromozomal seks dışında, gonadların, iç ve dış genital yapıların durumu, eşlik eden klinik durumlar ve genital karmaşanın şiddeti önemli etkenlerdir. Tıbbi gerekçeler veya aile isteği doğrultusunda cinsiyet seçimi yapılsa bile çocuk büyüdükçe eğilimi diğer yöne kayabilir. Bu nedenle verilecek olan karar günü kurtarmak yerine, geleceğe dair öngörüler içermeli, yaşam boyu sürecek hormon replasman tedavisini ve sonuçlarını göz önünde bulundurmalı ve cinsel fonksiyonlar açısından hayatını sürdürebilmeyi de kapsamalıdır. Sosyal nedenler özellikle ailenin tercihinde öne çıkabilir, ancak hekimler bu durumu tıbbi gerekçelerin önüne koymamalıdır. Ülkemizde Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastaların yönetiminde pediatrik endokrinoloji derneği kılavuzlarında

tanımlandığı şekliyle bir "Cinsiyet Belirleme ve İzlem Kurulu (CBİK)" oluşturulmuştur. Kurulun amacı; başvuran, kuşkulu cinsel organı olan ya da kromozom yapısında farklı gelişim gösteren hastalarda uygun cinsiyet secimi yapmak, seçilen cinsiyet için gerekli düzeltme operasyonları ve tıbbi tedaviye karar vermek ve bu kararları aileye önermek olarak tanımlanmıştır⁵⁸. Bu kurulda çocuk endokrinolojisi uzmanı, çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi uzmanı, çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanı, genetik uzmanı, deontoloji uzmanı ve adli tıp uzmanı daimi olarak bulunur. İhtiyaç halinde erişkin endokrinolojisi, kadın hastalıkları ve doğum, patoloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, radyodiagnostik ve üroloji anabilim dallarından uzmanlar da kurula davet edilebilmektedir. Hazırlanan kılavuzda ayrıca bir cinsiyet belirleme taslağı da oluşturulmuştur. Bu taslak öneriler Tablo 37.9'de verilmiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi (Tablo 37.7) CGB ileri çocukluk dönemleri, adolesan dönem ve hatta yetişkin yaşlarda da saptanabilir. Bu döneme özgü bulgular ve bulguların şiddeti çok değişkendir. CGB olgularının ilk tanısı değerlendirilmesi, bunu izleyen süreçte de medikal (hormonal ve psikiyatrik) ve cerrahi acidan tedavisinin düzenlenmesinden sonra uzun süreli izlemi yapılmalıdır.

37.4.4.4. Tedavi

Tedavinin hedefleri içinde iyi bir kozmetik görünüme sahip, fonksiyonel bir genital yapı oluşturacak cerrahi girişim vardır. Cerrahi düzeltme kesin tanı konuluncaya kadar geciktirilmelidir. Ancak, kesin tanı konulur konulmaz, erken cerrahi düzeltmenin mantığı; yara iyileşmesi yönünden doğum sonrası ilk 6 ayda östrojenin ameliyat sonrası striktür oluşumunu sınırlamadaki yararlı etkilerinden yararlanmak, anatomik endişelerle ilgili aile stresini minimize indirmek, cinsel kimlik karmaşasını veya bu konudaki etiketlenme riskini azaltmayı amaçlar. Cerrahi tedavi bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde deneyimli ekipler tarafından yapılmalı ve takipleri sürdürülmelidir. Uygulanacak cerrahi

Tablo 37.9. CGB saptanan bireylerde cinsiyetin seçimi için genel öneriler

Kromozom yapısı	Hastalık	Öneri
46 XX CGB	Konjenital adrenal hiperplaziler <ul style="list-style-type: none">• CYP21,• CYP11B1,• HSD3B2• P450 oksidoredüktaz [POR]]	Kız olarak yetiştirilmeleri
	<ul style="list-style-type: none">• Fetoplasental hiperandrojenizm,• Maternal hiperandrojenizm• 46,XX aromataz enzim eksikliği,• Anenin androjen kullanımı,• Annede virilizan tümörler	Kız olarak yetiştirilmeleri
	46,XX testiküler -ovotestiküler bozukluklar	Yenidoğan döneminde dış genital yapının virilizasyon derecesine, hormon düzeylerine ve hCG verilen yanıtı göre yapılır. 18 ay sonrası çocuğun cinsel kimliği ve aile, süreçte değerlendirilerek yönlendirme yapılır
46 XY CGB	Kısmi androjen duyarsızlığı	Genetik yapıya uygun olarak yetiştirilmeleri
	Tam androjen duyarsızlığı	Kız olarak yetiştirilmesi
	5 α -RD-2 17 β -HSD-3 eksikliği	Erkek cinsiyette yetiştirilmesi
	46,XY gonad gelişim kusurları <ul style="list-style-type: none">• Tam gonadal disgenezi,• Kısmi gonadal disgenezi,• Ovotestiküler bozukluklar	Yenidoğan döneminde dış genital yapının virilizasyon derecesine, hormon düzeylerine ve hCG verilen yanıtı göre yapılır. 18 ay sonrası çocuğun cinsel kimliği ve aile, süreçte değerlendirilerek yönlendirme yapılır
Cinsiyet kromozomu CGB		XY, veya XX gonadal gelişim bozuklukları ve ovotestiküler bozukluklar gibidir

girişimin başarı şansı; seksüel gelişimin duraksadığı döneme, mevcut iç ve dış genital yapının duruma ve tespit edildiği yaşa göre değişebilmektedir. Ardışık girişimler gerekebileceği için tedavinin ve takibin tecrübeli hekimlerce yapılması, tedavinin her aşamasında ekip çalışması zorunludur. Yaşam boyunca iyi derecede fonksiyonel bir dış genitalya oluşturmak, fertilité beklentisi olabileceğini bilmek ve estetik açıdan tatmin edici görünüm elde etmek önemlidir. Sonraki psikososyal gelişimine uygun dış genital yapı oluşturmak için, yaşı uygunsa hastayla ve ailesiyle, daha küçük ise ailesiyle yakın işbirliği yapmak zorunludur⁵⁹.

Cerrahi rekonstrüksiyon yapılsın ya da yapılmaz, bir ömür boyu sürecek diğer süreç medikal tedavidir. Seçilen cinsiyete uygun yaşam sürmenin en önemli ayağını hormon replasman tedavisi oluşturmaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda, özellikle konjenital adrenal hiperplazili olgularda olduğu gibi hormon replasman tedavisi hem adrenal eksikliği gidermeli ve hem de gonadal gelişimi sağlayacak düzeyde olmalıdır. Bu tedavinin bir diğer amacı ikincil cinsiyet karakterleri oluşturmak ve tüm erişkin yaşam boyunca bulguların devamını sürdürmektir. En kapsamlı tanımla medikal tedavinin amacı; yaşamı sürdürmek, sekonder seks karakterlerini geliştirmek, pubertal atağı başlatabilmek, normal sosyal/cinsel yaşam sağlayarak yaşam boyu kendini iyi hissetmesini sağlamaktır. Genel öneri olarak seks hormon tedavisi başlama yaşı olarak toplumdaki ergenlik başlama yaşları ile uyumlu olarak kızlarda 11-12, erkeklerde 12-13 yaşları seçilmelidir^{58,60,61}. Her iki cins için örnek tedavi şeması Tablo 37.10'da verilmiştir.

37.4.4.5. İzlem ve Malignite Gelişme Riski

Bu hastalarda izlemede en önemli parametreler; büyümenin izlenmesi ve eşlik edebilecek sağlık sorunlarının saptanması, hormonal tedavi etkinliğinin denetimi, cerrahi girişim sonuçlarının izlemi, psikiyatrik izlem, uygun zamanda erişkin izlemine geçişin sağlanması, sosyal uyumun değerlendirilmesi ve gonadal tumor riskinin değerlendirilmesini içermelidir. Ayrıca fertilité sağlanan bireylerde genetik hastalıkların

Tablo 37.10: Pubertal indüksiyon, seks hormon replasmanı ve idamesi için genel öneriler

Erkelerde medikal tedavi	Kızlarda medikal tedavi
6-12 ay 50 mg/4-6 hafta, IM 6-18 ay 100 mg/4-6 hafta, IM 6-12 Ay 75-100/hafta IM, İdame 150-250 mg/2-4 hafta arayla IM Uzun etkili testosteron undekanoat 1000 mg/12 haftada bir IM, erişkin dozu olarak 6-12 ay kullanılabilir	Evre 1: Göğüs gelişimi 1. yıl etinil östradiol 2 mcg/gün 2. yıl etinil östradiol 4 mcg/gün 3. yıl etinil östradiol 6 mcg/gün her 4 ayda bir 8 ve 10 mcg/gün'e çıkılarak şekilde arttırılır. 4. yıl erişkin replasman dozu (20-25 mcg/gün) Evre 2: Adet düzeninin sağlanması • Östrojen dozu puberte fizyolojisine uygun olarak 6 aylık aralarla arttırılarak 24 ayda tam doza ulaşılır. • Siklik progesteron tedavisi östrojen tedavisinden 12-24 ay sonra yeterli meme gelişimi sağlandığında ve/veya ara kanama başladığında tedaviye eklenmelidir. • 10 gün süreyle siklusun 2. evresinde mikronize progesteron 200 mg/gün

aktarılabileceği konusunda danışmanlık verilemeli ve prenatal izlemin önemi vurgulanmalıdır. Malignite riski yüksek bireylerde strik gonadların zamanında eksizyonu sağlanarak istenmeyen sonuçların önüne geçilmelidir. Bu hastalar; (+Y) intra-abdominal gonadal disgeneziler ve parsial androjen insensitivite sendromları, non-skrotal Frasier sendromu, (+Y) Denys-Drash sendromu, (+Y) Turner sendromu ve 17β-HSD eksikliği bulunan olgulardır. Bir grup hasta ise orta derecede risk taşıdıkları için, yakın izlem ile takip edilebilirler. Bu hastalar ise; (+Y) skrotal gonadal disgeneziler, skrotal gonad bulunan parsial androjen insensitivite sendromlu ve ovotestiküller CGB olgulardır. Malignite gelişme riski olmayan ve ilave cerrahi tedavi gerekmeyen hastalar ise; (-Y) Turner sendromu, 5α-Redüktaz eksikliği ve Leydig hücre hipoplazisi bulunan olgulardır^{62,63}.

Özet

Cinsiyet gelişimi genetik faktörlerin kontrolü altında, iç ve dış çok sayıda etkene açık olarak oluşmakta ve fetal hayatın birinci trimestrında tamamlanmaktadır. Bu süreçte yaşanan aksaklıklar oldukça geniş bir hastalık tablosu oluşturmakta, hergün yeni hastalıklar ve sendromlar tanımlanmakta, genetik biliminde elde edilen gelişmeler sayesinde durum daha iyi anlaşılmaktadır. Bu hastalıkların tanısı, tedavisi, takibi ve ilave risklerin iyi bilinmesi ve hastaların deneyimli merkezlerde, multidisipliner yaklaşımla izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca tüm CGB hastalarının psikososyal durumunun iyi anlaşılması, ruh sağlığının işbirliği içinde geliştirilmesi ve korunması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Woodward M PN, Disorders of sex development. Surgery (Oxford)8:396–401, 2010.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al, Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 118(2): e488-e500, 2006.
3. Ocal G, Current concepts in disorders of sexual development. J Clin Res Pediatr Endocrinol 3(3):105–114, 2011.
4. Allen L, Disorders of sexual development. Obstet Gynecol Clin North Am 36(1):25–45, 2009.
5. Guercio G, Costanzo M, Grinspon RP, et al, Fertility issues in disorders of sex development. Endocrinology and metabolism clinics of North America 44:867–881, 2015.
6. Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, et al, Malformation syndromes associated with disorders of sex development. Nature Reviews Endocrinology 10:476–487, 2014.
7. Grinspon, Romina P, Rodolfo A. Rey, When hormone defects cannot explain it: malformative disorders of sex development. Birth Defects Research Part C. Embryo Today: Reviews 102 4:359–373, 2014.
8. Adriana A. Carrillo MDaGB. Disorders of Sexual Development. In: Pediatric Endocrinology, editor Fima Lifshitz, USA, 2013:365–90.
9. Paris F, Gaspari L, Philibert P, et al, Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. Endocr Dev 22:56–71, 2012.
10. John c. Achermann, Ieuan A. Hughes, Pediatric Disorders of Sex Development. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology 13th ed. Philadelphia, USA. Elsevier; 2016:893–963.
11. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al, Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 98:20–30, 2013.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al, Klinefelter's syndrome. Lancet 364(9430):273–283, 2004.

13. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al, Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev 23:120–140, 2002.
14. Davenport ML, Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 95:1487–1495, 2010.
15. Lee MC, Conway GS, Turner's syndrome: challenges of late diagnosis. Lancet Diabetes Endocrinol 2:333–338, 2014.
16. Hsu LY, Prenatal diagnosis of 45X/46XY mosaicism: a review and update. Prenat Diagn 9:31–48, 1989.
17. Ahmed SF, Rodie M, Investigation and initial management of ambiguous genitalia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(2):197–218, 2010.
18. Sultan C, Paris F, Jeandel C, et al, Ambiguous genitalia in the newborn: diagnosis, etiology and sex assignment. Endocr Dev 7:23–38, 2004.
19. Krob G, Braun A, Kuhnle U, True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. Eur J Pediatr 153:2, 1994.
20. Toska E, Roberts SG, Mechanisms of transcriptional regulation by WT1(Wilms' tumour 1). Biochem J 461:15–32, 2014.
21. Ferraz-de-Souza B, Lin L, Achermann JC, Steroidogenic factor-1(SF-1, NR5A1)and human disease. Mol Cell Endocrinol 336:198–205, 2011.
22. Lourenço D, Brauner R, Rybczynska N, et al, Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. Proc Natl Acad Sci USA 102:1597–1602, 2011.
23. Larney C, Bailey TL, Koopman P, Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. Development 141:2195–2205, 2014.
24. Sekido R, Lovell-Badge R, Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific SOX9 enhancer. Nature 453:930–934, 2008.
25. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, et al, Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 121:496–504, 2010.
26. Martens JWM, Verhoef-Post M, Abelin N, et al, A homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype. Mol Endocrinol 12:775–784, 1998.
27. Porter FD, Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 16:535–541, 2008.
28. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF III, et al, The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. N Engl J Med 335:1870–1878, 1996.
29. Hiort O, Holterhus PM, Werner R, et al, Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1)is associated with prematurity, complete 46XY sex reversal, and severe adrenal failure. J Clin Endocrinol Metab 90:538–541, 2005.
30. Benkert AR, Young M, Robinson D, et al, Severe salt-losing 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: treatment and outcomes of HSD3B2 c 35G>A homozygotes. J Clin Endocrinol Metab 100(8): E1105-E1115, 2015.
31. Winter JSD, Couch RM, Muller J, et al, Combined 17-hydroxylase and 17/20 desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17. J Clin Endocrinol Metab 68:309–316, 1989.
32. Marsh CA, Auchus RJ, Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17(CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency and isolated 17, 20-lyase deficiency. Fertil Steril 101:317–322, 2014.
33. Miller WL, The syndrome of 17, 20 lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 97:59–67, 2012.
34. Idkowiak J, Randell T, Dhir V, et al, A missense mutation in the human cytochrome b5 gene causes 46XY disorder of sex development due to true isolated 17, 20 lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 97: E465-E475, 2012.
35. Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al, Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 97: E257-E267, 2012.
36. Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, et al, 17 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. J Clin Endocrinol Metab 84:4713–4721, 1999.
37. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, et al, The effect of 5α-reductase-2 deficiency's effect on human fertility. Fertil Steril 101(2):310–316, 2014.

38. Yong EL, Loy CJ, Sim KS, Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update* 9:1–7, 2003.
39. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA, Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21:499–503, 2014.
40. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al, Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29(4):569–580, 2015.
41. Josso N, Rey R, Picard JY, Testicular anti-Mullerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 30:364–373, 2012.
42. George M, Schneuer FJ, Jamieson SE, et al, Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias. *Pediatr Surg Int* 31:519–527, 2015.
43. Toppari J, New cryptorchidism guidelines reach a consensus. *Nat Rev Urol* 11:432–433, 2014.
44. Kollin C, Ritzen EM, Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev* 11(Suppl 2):240–250, 2014.
45. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, et al, Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics* 134:e710–e715, 2014.
46. Simard J, Ricketts ML, Gingras S, et al, Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev* 26(4):525–582, 2005.
47. White PC, Bachega TA, Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. *Semin Reprod Med* 30:400–409, 2012.
48. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, et al, Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol* 73:436–444, 2010.
49. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4133–4160, 2010.
50. Nimkarn S, New MI, Steroid 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 19:96–99, 2008.
51. Lin L, Ercan O, Raza J, et al, Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 92:982–990, 2007.
52. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, et al, Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1563–1572, 2008.
53. Rall K, Eisenbeis S, Henninger V, et al, Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 28(5):362–368, 2014.
54. Chitty LS, Chatelain P, Wolffenbuttel KP, et al, Prenatal management of disorders of sex development. *J Pediatr Urol* 8:576–584, 2012.
55. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al, Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 10:520–529, 2014.
56. Wünsch L, Buchholz M, Imaging, endoscopy and diagnostic surgery. *Endocr Dev* 27:76–86, 2014.
57. Magritte E, Working together in placing the long term interests of the child at the heart of the DSD evaluation. *J Pediatr Urol* 8:571–575, 2012.
58. Cinsiyet Gelişme Bozukluğu Çalışma Grubu, Cinsiyet Gelişme Bozukluğu, In: *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşi*. (Eds. Prof. Dr. H. Nurçin Saka, Doç. Dr. Teoman Akçay). *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2014- Sayfa 83–104*.
59. Creighton S, Chernauek SD, Romao R, et al, Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development—introduction. *J Pediatr Urol* 8:602–610, 2012.
60. Hewitt J, Zacharin M, Hormone replacement in disorders of sex development: current thinking. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29:437–447, 2015.
61. Birnbaum W, Bertelloni S, Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev* 27:149–159, 2014.
62. Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SL, et al, Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. *Sex Dev* 5:167–180, 2011.
63. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, et al, Managing the risk of germ cell tumorigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev* 27:185–196, 2014.

KISIM: 7

ENDOKRİN OVER HASTALIKLARI

Dr. Kiper ASLAN, Prof. Dr. Gürkan UNCU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Menstrual kanamanın olmaması veya kesintiye uğraması amenore olarak tanımlanır. Sekonder seks karakterleri yokluğunda 14 yaşına kadar menarş yokluğu ya da sekonder seks karakterleri gelişmiş olmasına rağmen 16 yaşına kadar menarş yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Düzenli menstrual kanaması olan bir kadında ise menstruasyonun en az üç normal menstrual periyod süresince veya ardışık altı ay boyunca olmaması sekonder amenore olarak tanımlanmaktadır. Düzenli sıklık menstruasyonun sağlanabilmesi için sağlıklı olarak görev yapan hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın ve menstruasyonu sağlayacak endometriyuma sahip bir uterusun bulunması gerekir. Bu zincirde oluşacak her türlü konjenital ya da edinsel patoloji gerek primer gerekse sekonder amenoreye neden olabilmektedir. Tanı uygun anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile rahatlıkla konulabilmektedir. İlk değerlendirmede doğru tanıya ulaşmayı sağlayacak en önemli üç parametre sekonder seks karakterleri gelişimi, serum folikül stimulan hormon düzeyi ve uterusun varlığıdır. Bu üç faktördeki değişkenliklere bağlı olarak tanıya oldukça geniş bir yelpaze içerisinde kolaylıkla ulaşılabilmektedir. Tedavi ise altta yatan etiolojinin ne olduğuna göre oldukça geniş bir spektrumu kapsamaktadır.

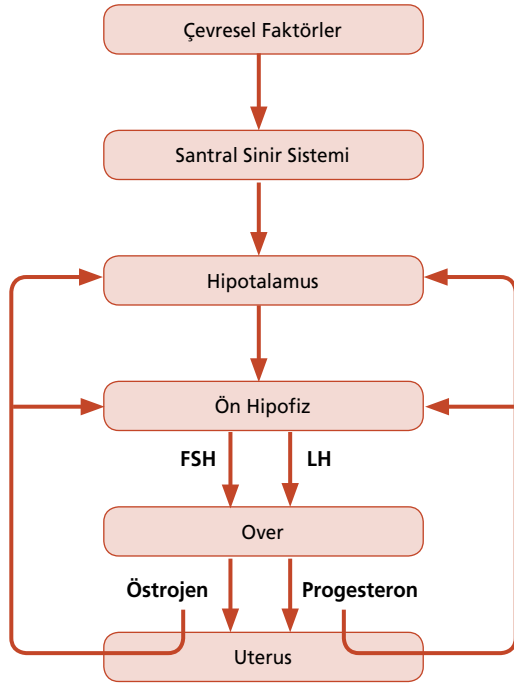
Anahtar kelimeler: Amenore, hipogonadotropik hipogonadizm, gonadal disgenezi, primer ovaryan yetmezlik, polikistik over sendromu, Asherman sendromu, testiküler feminizasyon, Turner sendromu, Mullerian agenezi, imperfore hymen

Spontan düzenli menstruasyon hipotalamus, hipofiz ve kadın genital sisteminin uyum içerisinde çalışması sonucunda gerçekleşen bir reproduktif fonksiyondur. Menstruasyon endometriyumun overlerde sıklık olarak üretilen östrojen ve progesterona maruz kalması sonrasında oluşan kanamanın iç ve dış genital organlardan engellenmeden geçerek vücut dışına atılmasıyla oluşur (Şekil 38.1). Bu basamakların herhangi birisindeki disfonksiyon düzenli menstrual kanamaların spontan olarak gerçekleşmesine engel olabilir. Menstrual kanamanın olmaması veya kesintiye uğraması amenore olarak tanımlanır. Geleneksel olarak amenore menarşla olan ilişkisine göre primer ve sekonder amenore olarak sınıflanmaktadır. Ancak bu sınıflama fonksiyonel değildir çünkü her iki durumun etiolojik nedenleri benzer olup aradaki tek fark patolojinin menarştan önce veya sonra ortaya çıkmasıdır. Tanım olarak primer amenore; sekonder seks karakterleri yokluğunda 14 yaşına kadar menarş yokluğu ya da sekonder seks karakterleri gelişmiş olmasına rağmen 16 yaşına kadar menarş yokluğu olarak tanımlanmaktadır¹. Düzenli menstrual kanaması olan bir kadında ise menstruasyonun en az üç normal menstrual periyod süresince veya ardışık altı ay boyunca olmaması sekonder amenore olarak tanımlanmaktadır.

38.1. PRİMER AMENORE

Primer amenore sıklık olarak oldukça nadir gözlenen ve altta yatan nedenin genellikle anatomik ya da genetik bir probleme dayalı olduğu bir durumdur. Öte yandan sekonder amenoreye neden olabilecek her türlü durum yine bir primer amenore nedeni olabilmektedir. Primer amenoreli olgulardan oluşan geniş çaplı olgu serileri ele alındığında, nedenler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 38.1)².

- Gonadal disgenezi (En sık Turner Sendromu 45 XO) %43
- Mülleriyan agenezi %15
- Pubertenin fizyolojik gecikmesi %14
- Polikistik over sendromu %7
- İzole GnRH eksikliği %5
- Transvers vaginal septum %3
- Anoreksiya nervroza %2
- Hipopütiarizm %2
- Diğer nedenler %1 (İmperfore Hymen, prolaktinoma, hipofizer tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, hipotiroidizm, kraniofarinjoma, Cushing hastalığı)



Şekil 38.1. Düzenli menstruasyonun sağlanmasında etkili hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks.

38.1.1. Tanı

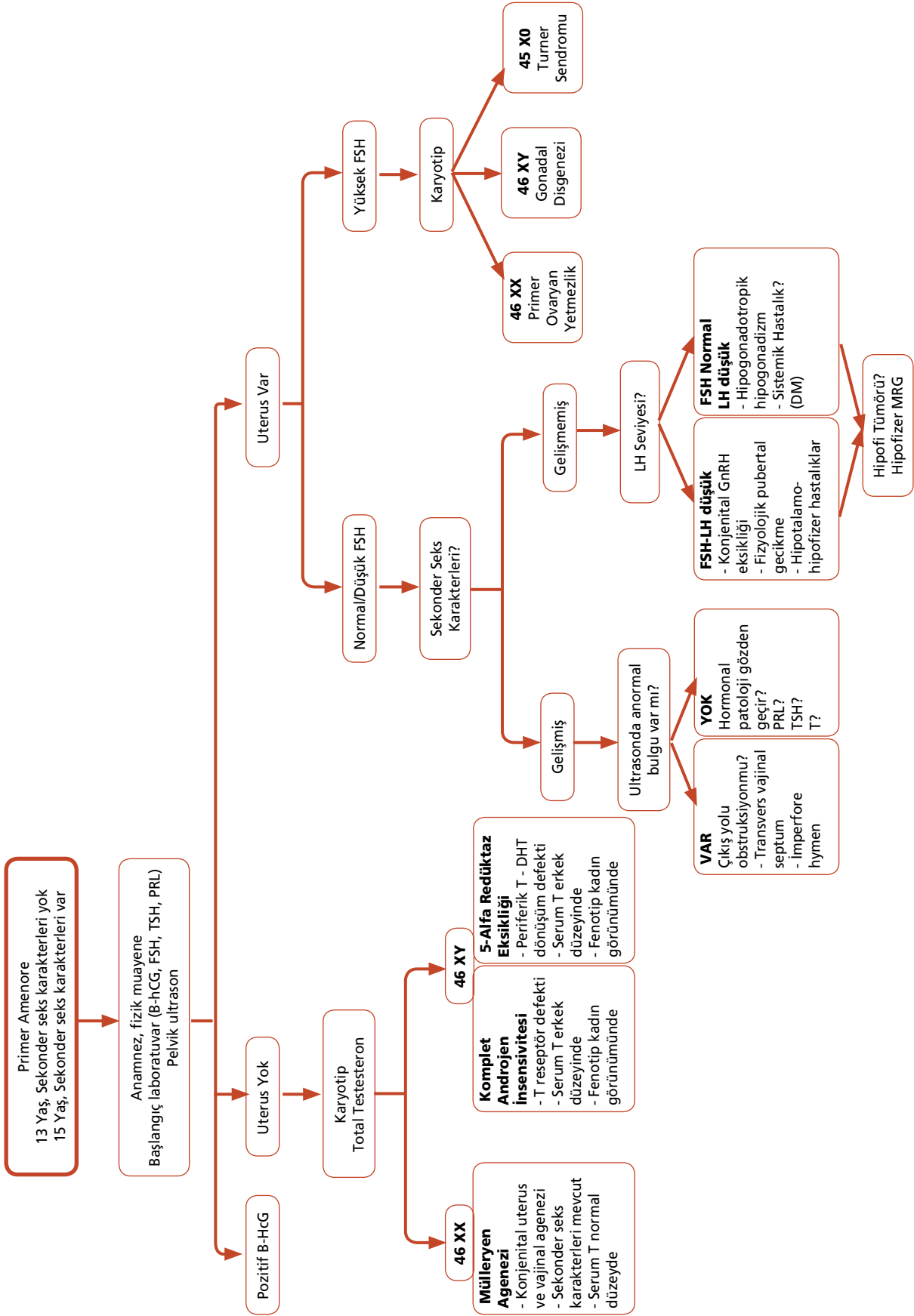
Primer amenore ile başvuran bir hastanın incelenmesinde mutlaka göz önünde bulundurulması gereken üç ana konu vardır. Bunlar hastanın sekonder seks karakterleri gelişimi, serum folikül stimülan hormon (FSH) düzeyi ve uterus varlığıdır. Bu üç durumun değişkenliklerine göre tanı algoritması şekillenmektedir. Bu duruma örnek vermek gerekirse;

- Serum FSH değeri yüksek olan primer amenoreli hastada tanı muhtemel olarak gonadal disgenezi'dir. Bu durumda tanıyı kesinleştirmek için karyotip tayini yapılmalıdır.
- Serum FSH değeri normal olan ancak uterusu olmayan primer amenoreli hastada tanı muhtemel olarak mülleriyen agenezi ya da testiküler feminizasyon olabilir, serum androjen düzeyleri bu durumda ayırt edici olacaktır.
- Serum FSH değeri normal, sekonder seks karakterleri gelişmiş uterusu olan olguda pelvik ağrı eşlik ediyorsa tanı muhtemel olarak anatomik çıkışı obstrükte edebilecek bir durum olabilir. (transvers vajinal septum, imperfore hymen...)
- Serum FSH değeri normal ya da düşük ve uterusu mevcut olan bir hastada tanı fonksiyonel gecikme ya da hipotalamo-hipofizer bir patoloji olabilir.

Primer amenoreli hastaya yaklaşımı özetleyecek algoritma Şekil 38.2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir³.

Tablo 38.1. Primer amenore etiyojisi

Etiyoloji	Sebebi
Gebelik	
Anatomik anormallikler	
Konjenital müllerien kanal defekti	İzole defekt
	Androjen insensivite sendromu
	5- Alfa Redüktaz eksikliği
Konjenital ürogenital sinus defekti	Vajinal agenezi
	İmperfore hymen
İntrauterin adezyonlar	Asherman Sendromu
	Tuberkuloz endometriti
Hipotalamo-hipofizer- ovaryan aks bozuklukları	
Hipotalamik Disfonksiyon	İzole GnRH eksikliği
	Fonksiyonel hipotalamik amenore
	-Kilo kaybı, yeme bozuklukları
	-Ağır egzersiz, spor
	-Stres
	-Uzamış, Kronik hastalık
	İnflamatuar hastalıklar
	Beyin tümörü (Kraniofaringioma)
	Kranial Radyasyon
	Travmatik beyin hasarı
Hipofizer Disfonksiyon	Diğer sendromlar – Prader Willi, Laurence –Moon -Biedl
	Hiperprolaktinemi, laktotrop adenoma
	Hipofizer tümörler, akromegali, cushing sendromu
	Menenjioma, germinoma, glioma
	Boş sella sendromu
Ovaryan Disfonksiyon	Hipofizer apopleksi
	Genetik sebepler
	Primer ovaryan yetmezlik
Diğer	Turner Sendromu, Frijil-X Mutasyonu, Kemo-Radyo terapi, Otoimmün İdiyopatik yetmezlikler.
	Polikistik Over Sendromu
	Hipotiroidizm
	Hipertiroidizm
	Diyabetes Mellitus
	Eksojen androjen kullanımı



Şekil 38.2. Primer Amenoreli hastaya yaklaşımda algoritma. Kaynak: *Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 86(5 Suppl 1): S148-155, 2006.*

T: testesteron, BhCG: human konyogonadotropin, FSH: folikül stimulan hormon, TSH:tiroid stimulan hormon, PRL: prolaktin, GnRH:growth hormon releasing hormon, DM:diabetes mellitus, MRG:manyetik rezonans görüntüleme.

38.1.2. Anamnez

Primer amenore etiolojisinde birbiri ile ilişkisi olmayan sayısız neden mevcuttur. Bu nedenle etiyojijiye uygun şekilde yönelebilmek için anamnez oldukça önemlidir. Anamnez sırasında aşağıda sıralanan şekilde durumlar sorgulanmalıdır.

- Pubertal gecikme ile ilgili aile hikayesi mevcut mu? (Ailesel geçişli bir hastalık?)
- Hastanın boyu aile bireylerine göre kısa mı? (Turner Sendromu?)
- Yenidoğan ya da çocukluk döneminde geçirilen önemli bir hastalık var mı?
- Akne, hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulgusu mevcut mu? (Polikistik over sendromu (PKOS), Adrenal Hiperplazi, Eksojen androjen kullanımı)
- Stres, aşırı egzersiz, spor, kilo kaybı gibi hipotalamik amenoreye neden olabilecek bir durum var mı?
- Amenoreye neden olabilecek kronik ilaç kullanımı var mı?
- Galaktore var mı? (Prolaktinoma, hipofizer tümörler)
- Poliüri, polidipsi, görsel semptomlar var mı? (hipofizer tümör varlığında?)

38.1.3. Fizik Muayene

Fizik muayenede sekonder seks karakterleri gelişimini gözlemek oldukça önemlidir. Meme gelişimi Tanner evrelemesine göre mutlaka yapılmalı, aksiller ve pubik kıllanmaya bakılmalıdır. Akne, stria, artmış pigmentasyon gibi cilt bulguları kontrol edilmelidir. Turner Sendromuna yönelik, boy uzunluğu, ayırık meme uçları, yelken boyun gibi bulgular değerlendirilmelidir. Ayrıca fizik muayenenin en önemli bölümünü pelvik muayene oluşturmaktadır. Klitoral boyut değerlendirilmeli, imperfore hymen açısından hymenal orifis mutlaka gözlenmelidir. Basit bir kulak ya da kültür çubuğu ile hymenal orifisten vajina uzunluğuna bakılmalıdır. Ultrason olmayan koşullarda hastaya uygun bir dil ile anlatıp, rektal muayene ile uterus varlığı değerlendirilebilir.

38.1.4. Görüntüleme

Ülkemizde jinekoloji kliniklerinin büyük çoğunluğunda en az bir ultrasonografi cihazı bulunmakta ve ultrasonografik incelemenin jinekolojik muayenenin neredeyse rutin bir parçası haline gelmiş durumdadır. Bu koşullar altında ultrasonografi non invaziv, ucuz ve hızla sonuç veren bir tanı yöntemi olarak görülmeli ve amenore ile başvuran hastaların ilk değerlendirmesinde anamnez ve fizik muayenenin yanında gerek görüldüğünde Müllerian yapıların gelişim durumunu ve mümkünse overlerin büyüklük ve antral folikül rezervini değerlendirmekte ultrasonografiden yararlanılmalıdır. Tanıda güçlük yaşanan olgularda manyetik rezonans (MR) görüntüleme de yararlı olabilmektedir.

38.1.5. Laboratuvar

Amenore ile başvuran tüm olgularda ekarte edilmesi gereken ilk durum gebeliktir. Bu nedenle laboratuvarında bakılacak ilk parametre B-hCG olmalıdır. Ardından FSH, prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH), östradiol (E2) mutlaka bakılması gereken parametrelerdir. Öntaniya yönelik olarak ilave testler eklenebilir (Serum total testosteron, karyotip analizi, 17 α hidroksilaz gibi).

38.1.6. Primer Amenoreli Hastaya Yaklaşım

Primer amenore şikayeti ile başvuran hastada ilk başvuru aşamasında elde edilen bulgu ve sonuçlar doğrultusunda sekonder seks karakterlerinin gelişim durumu ve uterus varlığına göre değerlendirilme yapılması kesin tanıya gitmeyi oldukça kolaylaştıracaktır.

38.1.6.1. Sekonder seks karakteristikleri gelişmemiş olan kadınlarda amenore

Sekonder seks karakteristikleri gelişmemiş bir hastada Müllerian yapıların gelişim durumu nedenin belirlenmesini kolaylaştırır. Müllerian yapıların gelişimini değerlendirmek için kolaylıkla kullanılacak bir yöntem uterusun varlığının tespitidir. Bu amaçla fizik muayene ve/veya ultrasonografi kullanılabilir.

a. Müllerian yapıların olmadığı kadınlar

Hem sekonder seks karakteristiklerinin hem de uterusun olmadığı hastalar 46XY kromozom kuruluşuna sahip olan ancak testiküler steroid üretiminde veya periferde testosteron (T)-dihidrotestosteron (DHT) dönüşümünde rol oynayan enzim defektleri bulunan hastalardır. 46XY karyotipli kişilerde kolesterol 20-dezmozolaz, kolesterol 22-dezmozolaz, kolesterol 20 hidroksilaz, 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-20 dezmozolaz veya 17 α hidroksilaz enzimlerinden herhangi birisi eksik olduğunda testiste T üretimi gerçekleşmemekte, 5 α redüktaz eksikliği olanlarda ise testiste T üretimi olmasına rağmen T periferde DHT'ye dönüştürülemez. Birinci gruptaki hastaların tamamında ve 5 α redüktaz eksikliği olan hastaların bir kısmında dış genital gelişim dişi yönündedir ve bu çocuklar kız olarak büyütülmüşlerdir. Bu enzim eksikliklerinin tamamında testis müllerian inhibe edici madde (Müllerian inhibiting factor) üretmekte olduğundan hastalarda hiç bir Müllerian yapı gelişmemiştir. 5 α redüktaz eksikliği olanlarda puberte ile birlikte amenore ile beraber virilizasyon bulguları görülebilir.

b. Müllerian gelişimin normal olduğu kadınlar

Sekonder seks karakteristiklerinin yokluğu dışında genital muayenesi normal olan amenoreli hastalarda gonadotropin düzeyi yol göstericidir.

- FSH düzeyi normal sınırlarda ise

Bu hastalarda sorun çoğunlukla hipotalamo-hipofizer aks üzerindedir. Primer amenoreli hastaların yaklaşık %10'unda neden gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil salınımının kronolojik yaşa kıyasla gecikmesidir, bu durum fizyolojik veya konstitusyonel gecikme olarak adlandırılır. Bu hastaların bir kısmında GnRH pulsasyonunu tetikleyen KISS peptin reseptöründe (GPR-54) inaktivasyona neden olan mutasyonlar bulunduğu bildirilmiştir⁴. Kallman sendromu yine pulsatil GnRH salınımını engelleyerek amenoreye neden olan başka bir hastalıktır. Kallman sendromunda amenoreye anozmi veya hipozmi eşlik eder, hastanın soygeçmiş pozitif olabilir ve sendromun çeşitli genetik geçiş şekilleri vardır. GnRH üretim veya salınımını bozan merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri de primer amenoreye yol açabilir. Bunların içinde en sık görüleni kranyofaringeomadır. Bu hastalarda genellikle başka hipofiz hormonlarının üretiminde de sorun vardır ve başka semptomlar amenoreye eşlik edebilir hatta daha önceden ortaya çıkabilirler.

Daha çok adolesanlarda görülen ve sekonder amenore nedeni olan anoreksiya ve bulimia gibi yeme bozuklukları nadiren daha küçük yaşlardaki kızlarda da görülebilir. Bu kızlar ideal vücut ağırlığının altında kaldıkları sürece pulsatil GnRH salınımı gerçekleşmeyeceğinden menstrual fonksiyon başlamayacaktır. MSS tümörleri ve anoreksiya dışında malnütrisyon, malabsorpsiyon, aşırı egzersiz, neoplaziler, PKOS, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi de daha çok sekonder amenore nedenleri olsalar da çok nadiren primer amenore ile de ortaya çıkabilirler. GnRH pulsasyonu olmasına rağmen GnRH reseptör düzeyindeki defektler FSH salınımının uyarılmasını engelleyebilir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları Kallman sendromuna benzemekle beraber koku duyuları normaldir. İzole FSH eksikliği primer amenore ve gecikmiş puberte nedeni olabilen bir diğer nadir durumdur⁵. Bu hastalar da LH düzeylerinin yüksekliği ve LH/FSH oranının bozulmasıyla tanınabilirler.

- FSH düzeyi normal sınırların üzerinde ise

Bu grup primer amenoreli hastaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Bu hastaların büyük çoğunluğunda genetik bir bozukluk olduğundan karyotip tayini yapılmalıdır. Bu hastalıkların içinde en sık rastlanana Turner sendromudur. Hastaların kromozom yapısı büyük oranda 45X0'dır ancak bir kısmı 45X0/46XX mozaik yapıdadır. Turner sendromlu hastaların gonadal gelişimi normal başlamakta, ancak mayoz bölünmede sorun olmaktadır. Sonuçta foliküler atrezi hızlanmakta ve çoğu hastada puberte öncesi folikül rezervi tükenmekte ve primer amenore görülmektedir. Nadiren ve özellikle 45X0/46XX mozaik Turner sendromlu hastalarda foliküler rezerv puberteye kadar tükenmeyebilir⁶. Bu hastalarda sekonder seks karakteristikleri gelişmekte, menstruasyon gerçekleşmekte sonra sekonder amenore veya prematür menopoz gerçekleşmektedir. Turner sendromlu hastalar kısa boy, yele boyun, kalkan göğüs, kubitüs valgus, kısa metakarpal kemikler gibi fiziksel

özellikleri nedeniyle çoğu zaman fizik muayene sırasında kolaylıkla tanınabilmektedirler.

Kromozom yapısı 46XX olduğu halde X kromozomunda kısmi delesyonlar olan hastalar, eksik olan genetik materyale göre değişen fenotipik özelliklerle ve primer amenore ile kliniğe başvurabilirler. Kromozom yapısı 46XX olduğu halde sadece gonadal gelişimi bozuk olan (saf gonadal disgenezi) hastalar genellikle kısa boylu infantil görüntülü primer amenoreli hastalarıdır. 46XY kromozom yapılı hastalarda da (Swyer sendromu) Y kromozomundaki seks belirleyici bölgedeki (SRY –sex determining region on the Y chromosome) mutasyonlar veya testiküler farklılaşma ve antimüllerian hormon üretimini ilgilendiren başka genlerdeki mutasyonlar da dişi fenotip ve gonadal disgeneziyle sonuçlanabilmektedir. Y kromozomu veya Y kromozomu fragmanları bulunan (Ullrich Truner sendromu gibi) gonadal disgenezi hastalarında yüksek gonadoblastoma riski nedeniyle gonadektomi önerilmektedir¹.

Gonadotropin hormon reseptöründe inaktivasyona neden olan mutasyonlar da primer amenore, sekonder seks karakteristiklerinin yokluğu ve negatif feed back eksikliği nedeniyle yüksek gonadotropin düzeyleri ile tanınır. Hem FSH hem LH reseptörlerinde inaktivasyona neden olan mutasyonlar bildirilmiştir⁷.

38.1.6.2. Sekonder seks karakteristikleri gelişmiş olan kadınlarda amenore

Genital sistemin anatomik incelemesi bu hastaların değerlendirilmesinde ilk basamaktır.

a. Anatomik anomalilere bağlı amenore

Sekonder seks karakteristikleri gelişmiş olan primer amenoreli bir kızda menstrual kanamanın gerçekleşmesini engelleyen neden alt genital sistemi anatomik anomalileri olabilmektedir. İmperfore hymen veya transvers vaginal septum olan tüm kızlar ve Mayer Rokitansky Kustner Hauser sendromu bulunan bazı kızlarda alt genital sistemin transvers blokajı uterin kavitede gerçekleşen menstrual kanamanın dışarıya ulaşmasını engelleyecektir. Bu hastalarda minimal semptomlar bulunabilir ve genital sistem içerisinde gerçekleşen koleksiyon nedeniyle siklik olarak karın ağrısı yaşayabilirler. Pelvik muayene yapmanın mümkün olduğu durumlarda tanı fizik muayene ile kolaylıkla koyulabilir. Pelvik muayenenin mümkün olmadığı durumlarda veya pelvik muayeneye tamamlayıcı olarak yapılacak bir transabdominal ultrasonografik inceleme ile kesin tanı mümkün olabilir. İzole servikal agenezi veya uterusun kısmi yokluğu gibi çok nadir görülen bazı durumlarda kesin tanı için manyetik rezonans görüntüleme tercih edilebilir⁸⁻¹⁰.

Sekonder seks karakteristikleri geliştiği ve dış genital yapılar normal olduğu halde Müllerian yapıların gelişmediği, yani muayenede uterusun yokluğunun tespit edildiği, hastalarda sorun androjen duyarsızlığı diğer ismiyle

testiküler feminizasyondur. Bu hastaların genotipi 46XY olup androjen reseptörleri defektif olduğundan dış genital organları dışı yönünde gelişmiştir. Testisler mevcut ve AMH üretmekte olduğundan Müllerian yapıları gelişmemiştir. Serviks yoktur ve vagina kör bir poş halindedir. Androjenik aktivite gerçekleşemediğinden pubik ve aksiller kıllanma hiç yok veya minimaldir. Meme gelişiminin nedeni periferde testesteronun estrojene dönüşmesidir. Hastalar genelde uzun boylu ve önikoid yapıdadır. Testisler abdominal kavitede veya hastaların bir kısmında bulunan inguinal hernilerin içerisindedir.

Sekonder seks karakteristikleri mevcut, alt ve üst genital sistem anatomisi normal gözüken primer amenoreli bir kızda olabilecek çok nadir bir durum endometriyal dokunun konjenital yokluğudur¹¹. Bu hastalarda gonadotropin ve östrojen düzeyleri normal olduğu halde ultrasonografide endometriyumun görülebilmesi tanıyı akla getirir, kesin tanı histeroskopi eşliğinde alınacak doku örneği ile koyulabilir.

b. Genital anatominin normal olduğu kadınlarda amenore

Sekonder seks karakteristikleri gelişimi ve genital sistem anatomisinin normal olduğu amenore olgularında mutlaka ve öncelikle gebelik ekarte edilmelidir. Gebelik yokluğunda sorun ya hipotalamus-hipofiz düzeyinde ya da gonad düzeyindedir ve ikisinin ayrımında önceki bölümde anlatıldığı gibi gonadotropin hormon düzeyleri kullanılır.

Sekonder seks karakteristikleri gelişmemiş amenore bölümünde belirtildiği gibi altta yatan neden hipotalamus veya hipofiz fonksiyonların etkileyen MSS tümörleri olabilir. Sekonder amenorenin önde gelen bir nedeni prolaktinomalardır. Hipofizin en sık görülen tümörü olan prolaktinomadan salgılanan yüksek prolaktin GnRH pulsatil salınımını etkileyerek amenoreye neden olabilir. Bu hastalar yüksek prolaktin düzeyleriyle kolaylıkla tanınırlar. Prolaktin dışında ön hipofizden salgılanan büyüme hormonu, TSH ve adrenokortikotropik hormonun aşırı üretimi de menstrual düzensizliğe neden olabilir. Aşırı hormon üretimine bağlı diğer klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları tanıda yardımcı olacaktır. Şiddetli postpartum kanama sonrası gelişebilen hipofiz nekrozu Sheehan sendromu olarak tanımlanır. Hastanın özgeçmiş, laktasyonun gerçekleşmemiş olması, diğer hipofizer hormonların eksikliklerine bağlı belirtiler tanıyı akla getirecektir.

Önceki bölümde bahsedildiği gibi GnRH'nin pulsatil sekresyonunu bozan malnütrisyon, anoreksiya, malabzorsiyon, hızlı kilo kaybı (ağırlık normal sınırlar dahilinde olsa da), kritik yağ oranının altına düşülmesi gibi durumlar puberteden sonra ortaya çıktıklarında sekonder seks karakteristikleri gelişmiş kadınlarda da amenoreye neden olmaktadır. Aşırı fiziksel egzersiz ve aşırı emosyonel stres de pulsatil GnRH salınımını etkileyerek amenoreye neden olabilen durumlardır. Tanı anamnez ve diğer patolojilerin yokluğu ile koyulabilir. Aşırı egzersiz yapan

kadınlar veya profesyonel atletlerde osteoporoz ve stres kırıklarının amenoreye eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

PKOSlu kadınlar genellikle oligomenoreyle başvurmalarına rağmen, obez PKOS'lularda daha çok olmak üzere bazen amenoreye de başvurabilirler. Sekonder seks karakteristikleri gelişmiş, anatomiler normal olan bu kadınlar overlerinin klasik ultrasonografik görünümü ve/veya hiperandrojeneminin klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanınırlar.

Amenorenin nedeni overyan fonksiyon bozukluğu olduğunda FSH düzeyi yüksektir. Önceden menstrual fonksiyonları ve sekonder seks karakteristikleri gelişimi normal olan bir kadının overlerindeki primordial folikül rezervi 40 yaşından önce tükendiğinde bu durum prematür over yetmezliği olarak tanımlanır ve kadınların %1–5 inde görülür. Amenoreden önce menstrual düzensizlik ve östrojen düzeyindeki azalmaya bağlı olarak ateş basmaları, terleme atakları gibi vazomotor semptomlar ve vaginal kuruluk gibi ürogenital atrofi bulguları ortaya çıkmış olabilir. Östrojen ve FSH düzeyleri menopozal seviyelerindedir. Prematür over yetmezlikli hastalarda sporadik olarak foliküler gelişim, ovulasyon ve hatta gebelik oluşabilir. Bu nedenle FSH düzeyi bazen normal sınırlara gerileyebilir ve tek bir ölçüm yanıltıcı olabilir. Tanıda FSH düzeyinde istikrarlı bir yükselme olduğunun görülmesi gerekir. Ultrasonografik incelemede over boyutları küçülmüş ve antral folikül sayısı çok azalmış veya yoktur.

Prematür over yetmezliği (POY) X kromozomundaki kusurlara bağlı gelişebilmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi mozaik kromozom kuruluşuna sahip bazı Turner sendromlu kızlarda puberte ve menarş gerçekleşip sekonder amenore gelişebilir. Ayrıca X kromozomundaki delesyonlar gibi 47XXX kromozom yapısı da POY ile ilişkili olabilir. POY olan kadınların %5 kadarında frajil X premutasyonu mevcuttur, aile öyküsü pozitifse bu risk artmaktadır¹². Premutasyon taşıyan kadınların kendilerinde mental retardasyon olmamasına rağmen erkek çocuklarının etkilenme riski olduğundan bilgilendirilmeleri ve genetik danışmanlık almaları önerilmelidir.

Prematür overyan yetmezliğinin otoimmün nedenlere bağlı poliglandüler otoimmün sendromun bir bileşeni olarak görülebileceği öne sürülmüştür. POY'li hastaların önemli bir kısmında çeşitli otoimmün antikorların varlığı, %20–40'ında da başta otoimmün tiroitid olmak üzere otoimmün sorunlar olduğu bildirilmiştir¹. Addison hastalığı, Tip 1 diyabet, miyastenia gravis, paratiroid hastalıkları olan kadınlarda POY insidansı sağlıklı kadınlardakinden daha yüksektir¹³. Bunlara rağmen otoimmün over yetmezliği halen oldukça tartışmalı bir klinik antitedir ve tanısında kullanılacak bir test veya tanı koyulabildiği varsayılrsa da etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yoktur^{1,14,15}.

POY kemoterapi veya radyoterapi sonrası iyatrojenik olarak gelişebilir. Radyoterapiye bağlı folikül kaybı tedavi öncesi folikül rezervi ve maruz kalınan radyasyon dozuna bağlıdır. Kemoterapide ise risk yine başlangıçtaki over rezervi ve kullanılan kemoteröpatik ajan ve dozuna bağlıdır.

Over yetmezliğinin nadir nedenleri arasında over ve folikül gelişiminde rol oynayan genlerdeki mutasyonlar bulunabilir. POY'ne işitme kaybını eşlik ettiği Perrault sendromunda ve göz kapağı anomalilerinin eşlik ettiği bleferofimozis/ptozis/epikantus inversus sendromunda genetik mutasyonlar over yetmezliğinin nedeni olarak gözükmetedir^{16,17}.

38.1.7. Tedavi

Amenore bir hastalık değil bir semptomdur ve konjenital gelişim kusurlarından merkezi sinir sistemi tümörlerine kadar uzanan birçok değişik patolojiye bağlı olabilmektedir. Bu kadar geniş bir spektrumda yayılmış patolojilerin güncel tedavi seçeneklerini tek tek tartışmak bu bölümün amacının dışındadır. Amenoreye yol açan patolojinin güncel tedavi seçenekleri ilgili branşlardan yardım alınarak multidisipliner yaklaşımla hastalara sağlanmalıdır.

38.1.7.1. Anatomik kusurların tedavisi

Anatomik kusurların tedavisi cerrahidir. Septumlar, imperfore himen, servikal stenoz, Asherman sendromu gibi durumlar çoğu zaman kolaylıkla düzeltilebilmektedir. Müllerian agenezili hastalarda cerrahi seçeneği ve tedavi beklentisi her hastanın özel durumuna bakarak belirlenmelidir. Konjenital endometriyal agenezi için günümüzde bir tedavi yoktur.

38.1.7.2. Primer hipogonadizmi hastaların yönetimi

Primer amenore ve hipogonadizmi tüm hastaların büyümesi, sekonder seks karakteristiklerini kazanması ve koruması için estrogen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi (HRT) alması gerekmektedir.

Gonadal disgenezili hastaların yönetimi karyotip sonucuna ve eşlik eden klinik tabloya göre düzenlenir. Komplet androjen duyarsızlığı istisna olmak üzere Y kromozomu veya Y kromozomunun bir parçasını taşıyan kadınlarda gonadal malignite insidansı %20–25'lere ulaştığından tanı koyulur koyulmaz en kısa zamanda gonadektomi planlanmalıdır. Komplet androjen duyarsızlığında ise testislerin endokrinolojik aktivitesi bulunduğu ve gonadal tümörler 20 yaşından önce çok nadir geliştiğinden gonadektomi hasta erişkin boyuna ulaşana ve meme gelişimi tamamlanana kadar ertelenebilir.

Mozaik Turner sendromlu veya frajil X premutasyonu taşıyan kadınlar henüz overyan folikül rezervi tükenmeden tanınırlarsa, diğer sorunların yanında kendilerini bekleyen

prematür over yetmezliği hakkında uyarılmalı oosit, embriyo veya over dokusu kriyoprezervasyonu gibi fertilitte koruyucu yöntemler hakkında bilgilendirilmeli ve istenirse bu hizmetleri sağlayabilen merkezlere yönlendirilmelidirler¹⁸.

Prematür over yetmezlik kadınlarda asıl sorun over rezervinin erken tükenmesi ise de bu hastaların over fonksiyonlarının restorasyonu günümüzde mümkün değildir. Tek yumurta ikizlerinin birisinde over yetmezliği varken diğer ikizin over fonksiyonu normal olduğunda over kortikal dokusu veya tüm over nakliyle POY'li ikizin hem steroidojenik hem gametojenik fonksiyonları geri kazanabildiği hatta spontan gebelik oluştuğu bildirilmiştir^{19,20}. Ancak overyan greftin ömrü sınırlı gözükmetedir ve tek yumurta ikizleri dışında allojenik greftin reddini önlemek için immünoşüpresyon gerekeceğinden over kortikal doku nakli uygulanmamaktadır. Bu hastalarda günümüzde oosit donasyonu ile yardımcı üreme teknolojileri kullanılması doğum yapabilmeleri için tek seçenektir. Fertilitte dışında bu hastalar hem estrogen hem progesteron içeren HRT ile izlenmelidir. HRT'nin ne zaman sonlandırılacağı halen tartışmalı olsa da genel görüş en az doğal menopoz yaşına kadar devam edilmesi yönündedir.

Gebelik istemeyen erişkin POY'li hastalar sporadik olarak ovulasyon ve menstruasyon gerçekleşebileceği, istemeyen gebelikler olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. HRT karar ve seçiminde kontrasepsiyon ihtiyacı da göz önüne alınmalıdır.

İmmünolojik kaynaklı POY olduğundan şüphelenilebilecek hastaların tanısı gibi yönetimi için de henüz üzerinde uzlaşmış bir standart yoktur. AMH düzeyleri normal ve antral foliküllerin varlığı görülebilen POY hastalarında over fonksiyonları bazen spontan olarak geri dönebilmektedir. Ayrıca steroid uygulamasını takiben ovulasyon ve menstruasyonun başladığını bildiren olgu sunumları olsa da bu durum henüz kontrollü bir çalışmada kanıtlanmış değildir.

38.1.7.3. Hipotalamik amenore

Hipotalamik amenoreye neden olan aşırı egzersiz, stres, anoreksiya gibi sorunlarda hayat tarzı değişiklikleri ve psikolojik destek gerekmektedir. Anoreksiyanın yüksek morbidite ve mortalitesi olduğu unutulmamalı hastanın gerekli tedaviye yönlendirildiğinden emin olunmalıdır. Aşırı egzersizde osteoporozu ve stres kırıklarını engellemek için D vitamini ve kalsiyum desteği kullanılabilir.

38.1.7.4. Hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliğine bağlı amenorede hipofizer kitle oluşumu ekartasyonu sonrası dopamin agonistleri ile prolaktin düzeyi normal değerlere düşürülerek menstruasyon sağlanabilir.

38.2. SEKONDER AMENORE

Düzenli menstrual kanaması olan bir kadında ise menstruasyonun en az üç normal menstrual periyod süresince veya ardışık altı ay boyunca olmaması sekonder amenore olarak tanımlanmaktadır. Sekonder amenoreli kadınların tamamında sekonder seks karakteristikleri mevcuttur. Sekonder amenore gelişen bir kadında ilk ekarte edilmesi gereken durum gebeliktir. Gebelik ekartasyonu sonrası sekonder amenoreli kadında bu duruma neden olan en sık etken fizyolojik hipotalamik amenoredir. Bu duruma aşırı egzersiz, spor, stres, anoreksiya nevroza gibi durumlar neden olabilmektedir. Fizyolojik durumlar dışında hipotalamo-hipofizer aks üzerinde prolaktinoma, Sheehan sendromu, Cushing sendromu, ovaryan düzeyde ise polikistik over sendromu, primer ovaryan yetmezlik gibi durumlar

neden olmakla birlikte uterus düzeyinde ise en sık Asherman sendromu sekonder amenoreye neden olarak gösterilebilir. Asherman sendromu endometriyal veya servikal skarlarla karakterizedir. Çoğu zaman küretaj, konizasyon gibi geçirilmiş operasyonlara, bazen de enfeksiyonlara bağlıdır. Kontrasepsiyon amacıyla intrauterin araç kullanma öyküsü olan sekonder amenoreli kadınlarda da Asherman sendromu akla gelmelidir. Asherman sendromlu hastaların çoğunda menstrual kanamanın miktarı azalmıştır, komplet servikal blokaj veya endometriyal skar gelişen az sayıdaki hasta amenoreik olmaktadır. Sorun endometriyumda olduğunda endometriyumun ultrasonografik görünüm tipik olarak ince ve düzensizdir. Sorun servikal adhezyonlar olduğunda klinik belirtiler ve ultrasonografik görünüm alt genital sistemin anatomik anomalilerindekine benzemektedir. Histeroskopi kesin tanı ve bazen aynı seansta tedavi olanağı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility* 90(Suppl 3): S219-S225, 2008.
2. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG, Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 140(4):371-380, 1981.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 86(5 Suppl 1): S148-155, 2006.
4. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, et al, Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(19):10972-10976, 2003.
5. Kottler ML, Chou YY, Chabre O, Richard N, Polge C, et al, A new FSH{beta} mutation in a 29-year-old woman with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency: functional characterization and ovarian response to human recombinant FSH. *Eur J Endocrinol* 162(3):633-641, 2010.
6. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, et al, Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(8):3618-3623, 2002.
7. Latronico AC, Arnhold JJ, Inactivating mutations of LH and FSH receptors--from genotype to phenotype. *Pediatr Endocrinol Rev* 4(1):28-31, 2006.
8. Rock JA, Roberts CP, Jones HW, Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril* 94(5):1858-1863, 2010.
9. Farber M, Marchant DJ, Congenital absence of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 121(3):414-417, 1975.
10. Bermejo C, Martínez Ten P, Cantarero R, Diaz D, Pérez Pedregosa J, et al, Three dimensional ultrasound in the diagnosis of mullerian duct anomalies and its concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(5):593-601, 2010.
11. Berker B, Taskin S, Taskin EA, Absence of endometrium as a cause of primary amenorrhea. *Fertil Steril* 89(3):723 e1-3, 2008.
12. Vujovic S, Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 15(2):72-75, 2009.
13. Husebye ES, Lovas K, Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38(2):389-405, 2009.
14. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad DH, Is the immunological noise of abnormal autoimmunity an independent risk factor for premature ovarian aging? *Menopause* 16(4):760-764, 2009.
15. Check J. H, Steganshek J, Wilson C, No association found between decreased ovarian reserve and low thyroid function. *Clin Exp Obstet Gynecol* 36(2):85-86, 2009.
16. Kobe C, Kracht LW, Timmermann L, Bachmann J, Schmidt MC, Perrault Syndrome with progressive nervous system involvement. *Clin Nucl Med* 33(12):922-924, 2008.
17. Correa FJ, Tavares AB, Pereira RW, Abrão MS, A new FOXL2 gene mutation in a woman with premature ovarian failure and sporadic blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Fertil Steril* 93(3):1006 e3-6, 2010.
18. Ata B, Chian RC, Tan SL, Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24(1):101-112, 2010.
19. Silber SJ, Grudzinskas G, Gosden RD, Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary. *N Engl J Med* 359(24):2617-2618, 2008.
20. Silber SJ, Gosden RD, Ovarian transplantation in a series of monozygotic twins discordant for ovarian failure. *N Engl J Med* 356(13):1382-1384, 2007.

Uzm. Dr. Işıl KASAPÖĞLU, Prof. Dr. Gürkan UNCU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Otuz beş yaşın üzerindeki kadınlarda bu süre altı ay olarak sınırlandırılabilir. İnfertilite toplumun %10–15’ini etkilemektedir. İnfertilite nedenleri toplumlar ve yaş grupları arasında farklılık gösterse de, infertil çiftlerin yaklaşık %20–25’inde ovulasyon bozuklukları, %20–30’unda tubal problemler, %40’ında erkek faktörü sorunun nedenidir ve çiftlerin %40’ında birden fazla neden mevcuttur. Çiftlerin %15–25’inde ise ilk basamak incelemelerle herhangi bir neden ortaya koyulamamaktadır. İnfertilite değerlendirilmesi yapılırken çiftin infertilite nedeninin çoklu faktörden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurularak tüm faktörler eksiksiz değerlendirilmelidir. Anamnez ve fizik muayene değerlendirme için yol göstericidir. Erkek eşler mutlaka semen analizi ile değerlendirilmelidir. Ovulasyon, siklusun 21. Günü bakılan serum progesteron düzeyi ile doğrulanmalı. Uterus ve tuba uterinallerin değerlendirilmesinde histerosalpingografi oldukça faydalıdır. Ayrıca fertilitenin öngörülmesi amacı ile kadında over rezerv değerlendirilmesi yapılmalıdır. Anovulasyon varlığında birincil tedavi basamağı ovulasyon indüksiyonudur. Tubal obstrüksiyon varlığında cerrahi veya yardımcı üreme yöntemleri tercih edilebilirken, açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme yöntemlerinden yararlanılabilir.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, Subfertilite, Reprodüktif dönem, İnfertilite sebepleri, Ovulasyon, Yardımcı üreme yöntemleri

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından korunmasız, düzenli ve normal koitusla rağmen 12 ay içerisinde gebelik sağlanamaması olarak tanımlanır¹. Otuz beş yaşın üzerindeki kadınlarda bu süre altı ay olarak sınırlandırılabilir². Çiftlerde bilinen bir neden varlığında bu süre beklenmemeli ve nedene yönelik davranılmalıdır. Subfertilite terimi infertilite ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır ve her iki terim de gebelik elde etme kapasitesinde düşüklüğü ifade eder. Bazı klinisyenler, subfertilite terimini çiftin steril olduğu kanıtlanmadıkça, bu başarısızlığı tanımlamak için kullanırlar. Spontan gebelik elde etme olasılığının bulunmadığı durum ise sterilite olarak adlandırılır. Primer infertilite daha önce hiç gebelik (term, ektopik, abortus) elde edilmeyen durumu tanımlarken, sekonder infertilite daha önce gebelik sağlandığı halde, korunmasız ilişkiye rağmen yeni bir gebelik sağlanamaması durumunu tanımlar. Fekundabilite, gebelik için girişimde bulunulan bir menstrual siklusa gebelik sağlanabilme olasılığıdır. Fekundite bir siklusun canlı

doğumla sonuçlanması olasılığıdır. Genel popülasyonda fekundabilite yaklaşık %20–30 düzeyindeyken infertil popülasyonda ise %1–3 düzeyindedir^{3–5}. İleriye dönük olarak yürütülen bir çalışmada 1., 3., 6. ve 12. aylarda kümülatif konsepsiyon ihtimali sırasıyla %38, %68, %81 ve %92 olarak hesaplanmıştır⁶.

İnfertilite toplumun %10–15’ini etkilemektedir. İnfertilite nedenleri toplumlar ve yaş grupları arasında az çok farklılık gösterse de infertil çiftlerin yaklaşık %20–25’inde ovulasyon bozuklukları, %20–30’unda tubal problemler, %40’ında erkek faktörü sorunun nedenidir ve çiftlerin %40’ında birden fazla neden mevcuttur, diğer yandan çiftlerin %15–25’inde ilk basamak incelemelerle herhangi bir neden ortaya koyulamamaktadır^{7–8}. Günümüzde giderek önem kazanan bir faktör ise gebeliğin modern kadınlar tarafından istemli bir şekilde ertelenmesidir. Fertilite ve kadın yaşı ters orantılı olup, overlerin gametojenik fonksiyonları steroidojenik fonksiyonlarından önce azalmaktadır.

Üreme çağının sonuna doğru üretilen oositlerden oluşan embriyoların implantasyon kapasitesi azalmaktadır. Bu nedenle, otuzlu yaşların ikinci yarısından itibaren aşikar bir sorun olmasa da fekundite azalmaktadır. Bu nedenle ileri kadın yaşı günümüzde bir infertilite nedeni olarak değerlendirilmektedir⁹.

39.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite değerlendirilmesi yapılırken çiftin infertilite nedeninin çoklu faktörden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurularak tüm faktörler eksiksiz değerlendirilmelidir. Bu amaçla infertil çiftlerin incelemesinde;

- 1) Ovülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği
- 2) Over rezervi
- 3) Fallop tüplerinin pasajı
- 4) Gebelik olasılığını azaltabilecek uterin patoloji (submüköz miyom, septum, endometriyal polip vb.) olup olmadığı
- 5) Erkek faktörü değerlendirilmelidir.

Klasik infertilite tanısı için bir yıl gebelik elde edilememesi gerekmesine rağmen tüm çiftlerin %80'inin, fertil çiftlerin ise %90'ının, ilk 6 menstrual siklusta gebelik elde ettiği gösterildiğinden infertilite incelemelerine 6 aydan sonra başlanmasını önerenler olmuştur^{4,10}. Genel kabul gören görüş 12 aydan önce incelemeye başlanacak kadınlar;

- 1) 35 yaşın üzerinde olanlar, 2) oligo/amenoreesi olanlar, 3) bilinen ya da şüphelenilen uterin/tubal hastalığı veya endometriozisi olanlar ve 4) bilinen subfertil erkek partneri olanlarla sınırlandırılmalıdır¹¹.

39.2. ANAMNEZ

İnfertilite süresi, ovulatuar durum ile ilgili bilgi vermesi açısından menstrüel anamnez (siklus uzunluğu ve karakteristikleri), varsa önceki gebeliklere ait bilgiler, sistemik hastalıklar, geçirilmiş operasyonlar, daha önce yapılan infertilite değerlendirmeleri ve varsa tedavileri özellikle sorgulanmalıdır. Ayrıntılı aile öyküsünü içeren ayrıntılı özgeçmiş de özellikle genetik geçişli hastalıklar açısından sorgulanmalı. Dismenore ve disparoni endometriozisi, önceden geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar ve batin içi operasyonlar tubal fonksiyon bozukluğunu, oligomenore, hirsutismus, obezite ise polikistik over sendromunu (PKOS) akla getirmelidir. Yaşam şekli ve alışkanlıklar da ayrıca sorgulanmalıdır. Sigara, hormonal aktif foliküllerde atreziye neden olarak primordial folikül rezervinde azalmaya neden olurken, erkeklerde total motil sperm sayısında azalmaya neden olur¹².

Erkeklerle daha önceki fertilitate öyküleri, impotans, ejakulasyon problemleri gibi cinsel fonksiyon bozuklukları, geçirmiş oldukları genetal enfeksiyonlar, kabakulak geçirip geçirmediikleri, inmemiş testis veya inguinal herni bulunup bulunmadığı özellikle sorulması gereken sorulardır. Kullanmakta oldukları ilaçlar aralarında sperm üretimini veya ejakulasyonu etkileyen ilaçlar bulunabileceğinden mutlaka sorulmalıdır. Atletik görünümü, kaslı yapıya sahip erkeklerin anabolik steroid kullanıp kullanmadıkları öğrenilmelidir.

Çiftin cinsel alışkanlıkları, koitus sıklığı, varsa daha önce uygulamış oldukları kontraseptif yöntemler sorgulanmalıdır.

İlk görüşme prekonsepsiyonel dönemde önemli olan konularda çifti bilgilendirmek için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir. Sigara kullanımının hem fekunditeyi azaltmakta hem de abortus olasılığını arttırmaktadır, bu nedenle gebelik isteyen kadınlara sigarayı bırakmaları önerilmektedir^{13,14}. Alkol tüketimi ile infertilite arasında açık bir ilişki ortaya koyulamamış olsa da alkolün fetüs üzerindeki zararlı etkileri göz önüne alınarak alkol tüketiminin de olabildiğince azaltılması önerilebilir¹⁴. Gebeliğin erken döneminde geçirilen rubella enfeksiyonu fetal malformasyonlara neden olabileceğinden anne adayları taranmalı ve seronegatifse aşılınması önerilmektedir¹⁵. Ancak rubella aşısından sonraki bir ay içerisinde gebelikten korunulmalıdır.

39.3. FİZİK MUAYENE

Tüm çiftlere tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede potansiyel infertilite nedenlerinin bulguları değerlendirilmelidir. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanmalı ve yağ dağılımı not edilmelidir. Ovülasyonu veya spermatogenezini etkileyebilecek endokrinolojik ve genetik hastalıkların bulguları (örneğin, guatr tiroid hastalıklarını, santral obezite, akantozis nigrikans diyabeti, striaların varlığı Cushing sendromunu, genetik stigmaların ise kromozomal kusurları işaret etmesi gibi) aranmalıdır. Kılınma artışı, aşırı yağlı cilt, akne gibi hiperandrojenemi bulguları PKOS'u akla getirir. Sekonder seks karakterlerinin gelişim geriliği gonadotropin eksikliği veya seks steroidlerinin üretimindeki bozukluklara işaret eder.

Pelvik muayenede vulva, vajina, serviks ve uterus konjenital anomalilerin varlığı açısından değerlendirilmelidir. Uterus hareketlerinde hassasiyet, uterosakral bağlar veya rektovajinal septumun nodüleritesi endometriozisi düşündürür. Spekulum muayenesi sırasında serviksin görünümü değerlendirilmeli ve eğer yakın zamanda yapılmamışsa sitolojik değerlendirme için Pap Smear alınmalıdır.

Erkeğin değerlendirmesinde iki testis varlığı, testis volümleri, varikosel varlığı, epididimlerde geçirilmiş enfeksiyonları düşündürülen nodüller bulunup bulunmadığı, peniste fimozis, hipospadias varlığına özellikle dikkat etmekle beraber sadece genital bölgeye odaklanılmamalı tam bir muayene ile genel vücut yapısı genetik stigmalar, operasyon skarları açısından da değerlendirilmelidir.

39.4. DİAGNOSTİK TESTLER

Anamnez ve fizik muayenenin tamamlanmasının ardından başlangıç tanısı değerlendirme yapılmalıdır.

39.4.1. Normal Ovulatuvar Fonksiyonun Dökümente Edilmesi

Ovulasyonun değerlendirilmesi infertilite değerlendirilmesinde temel komponenttir. Ovulatuvar disfonksiyon oldukça sık görülebilmekte ve tedavisinin temel hedefi ovulasyonun indüksiyonudur.

21–35 günde bir düzenli menstruasyonu olan kadınların çoğunda ovulasyon gerçekleşmektedir¹⁶. Premenstrual dönemde memelerde hassasiyet, gerginlik gibi minimal semptomlar, dismenore, mittelschmerz ovulasyonu destekleyen belirtilerdir. Ancak bu durumda bile ovulasyonun doğrulanması gereklidir. Bu amaçla midluteal serum progesteron düzeyi tayin edilebilir. Beklenen menstruasyondan yedi gün önce alınan örnekte progesteron düzeyi değerlendirilmesi¹⁷ ve bu düzeyin >3ng/ml olarak saptanması halinde ovulasyon teyit edilir. Tipik olarak 28 günde bir olan sikluslarda progesteron düzeyi 21. günde bakılabilir. Adetleri düzensiz olan bir kadın örnek alındıktan sonra 7 gün içerisinde regl olmazsa haftada bir yeni örnek alınarak, midluteal örnek regl başlangıcına göre geriye dönük olarak belirlenir.

Alternatif olarak foliküler fazda yapılan seri ultrasonografik incelemeler ile folikül gelişimi takip edilebilir. Siklusun 10. gününden önce dominant folikül belirlenerek yırtık öncesi 18–25 mm. çapa ulaşana kadar folikülün çapında günde 1–2 mm artış izlenmesine müteakip preovulatuvar folikülün kaybolup rektouterin pošta serbest sıvı görülmesi ovulasyonun gerçekleştiğini gösterir¹⁸.

Yukarıda söz edilen testlerin tamamı ancak incelemenin yapıldığı siklusa ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini göstermek ile sınırlıdır.

Anovulatuvar olduğu düşünülen hastalarda, anovulasyonun nedeni araştırılırken en azından serum prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH), FSH ve PCOS açısından değerlendirilmelidir.

Ovulasyonu düzenli olan kadınlarda hafif endometriozis, lutealetmezlik, antispermantikorvarlığı, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu için uygulanan tedavilerin gebelik oranlarını arttırmadığından rutin tetkikleri gerekli görülmemektedir^{11,19–22}. Ancak, hipotiroidinin fetüs üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle gebelik istemi olan asemptomatik bir kadının olası subklinik hipotiroidi açısından TSH ölçümü ile taranması uygun olacaktır.

39.4.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Overlerin gonadotropin stimülasyonuna cevaben bir folikül kohortu oluşturabilme kapasitesi olarak tanımlayabileceğimiz over rezervi infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisinde çok önemlidir. Azalmış over rezervi, azalmış oosit sayısı ve kötü oosit kalitesi ile ilişkili olup, azalmış reproduktif potansiyele neden olabilir. Over rezervi overlerdeki mevcut primordial folikül miktarını yansıtır ve mevcut reproduktif dogmaya göre postnatal yaşamda yeni primordial folikül üretimi olmadığından, düşük over rezervi olan bir kadının çocuk sahibi olabilmek için fazla zamanı kalmamış olabilir.

Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek kılavuzlar hazırlanmış olmasına rağmen, ideal test halen belirlenmemiştir²³.

Reproduktif olarak yaşlanmakta olan kadınlarda istikrarlı olarak gözlenen bir durum LH artışının eşlik etmediği selektif FSH yükselmesidir²⁴. Foliküler fazın erken döneminde (siklusun 2–5. günlerinde) yapılan bazal FSH ölçümü ovaryan stimülasyona yanıt ve infertilite tedavisinin başarısı için prognostik bilgi sağlamaktadır^{25–27}. Erken foliküler dönemde bakılan FSH değerinin <10 mIU/ml olması reproduktif potansiyel olarak yeterli over rezervinin göstergesi iken, 10–15 mIU/ml olarak ölçülen değerler düşük over rezervinin göstergesi olması açısından sınır değerler olarak kabul edilebilir. Bazal FSH düzeyi yüksek olan hastalara over rezervlerinin azaldığı söylenmeli, gebelik şansı daha yüksek olan yöntemlere yönelmeleri tavsiye edilmelidir.

Over rezervini yansıtan endokrinolojik parametrelerden bir diğeri ise erken foliküler fazda ölçülen östradiol düzeyidir. Bazal FSH düzeyi düşük olan hastalarda bile 3. gün östradiol düzeyi yüksekliğinin ovaryan hiperstimülasyona yetersiz yanıt ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır²⁸. Bazal östradiol düzeyinin <80 pg/ml olması beklenmektedir. Yükselmiş bazal östradiol düzeyleri, azalmış over rezervli hastalarda artmış erken foliküler seçilmeye sekonder gelişmektedir. Ancak bazal FSH düzeyi gibi bazal östradiol tayini de duyarlılığı düşük bir testtir²⁹ ve tek başına over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır.

Preovulatuvar foliküllerden salgılanan inhibin B, hipofizer FSH sekresyonunu selektif olarak baskılamaktadır³⁰. İnhibin B düzeyinin over rezervi ile ilişkisini inceleyen birçok

çalışma vardır ancak klinik uygulamayı yönlendirecek bilgi sağlamaması nedeniyle akademik araştırmalar dışında kullanımı önerilmemektedir^{29,31-33}. İnhibin B düzeyinin bazal FSH'a göre bir avantajı siklus içi varyabilitesinin daha düşük olmasıdır³⁴. Ülkemizde günlük uygulamada inhibin B düzeyi kullanılmamaktadır.

Müllerian inhibitor substance olarak da bilinen Anti-Müllerian hormon (AMH) preantral ve küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküllerde granüloza hücrelerinde üretilen, folikülogenezi hem büyüme havuzuna katılacak primordial folikül sayısını azaltarak hem de foliküllerin FSH'a duyarlılığını azaltarak kontrol eden TGF beta ailesine ait bir maddedir³⁵.

AMH primordial folikül havuzunu yansıtan en önemli biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmektedir. Erişkin kadınlarda AMH düzeyleri kademeli olarak düşmekte ve menozda tespit edilmemektedir^{36,37}. Ek olarak; menstrüel siklus gününden az miktarda etkilendiği için herhangi bir günde yapılabilir³⁸. Ayrıca fertilitate potansiyelini öngörebilecek AMH sınır değerleri için kesin kabul görmüş değerler bulunmamaktadır. Çeşitli kaynaklarda düşük over rezervi kabul edilecek AMH sınır değeri farklılık göstermekle birlikte <1,3 ng/ml altındaki değerler, azalmış over rezervini öngörmeye kullanılabilir^{39,40}. AMH'nun >3,5 ng/dl üzerindeki değerleri ovulasyon indüksiyonuna artmış yanıt ile ilişkili olup bu hastalarda ovülasyon indüksiyonu yapılacak ise hiperstimülasyon açısından dikkatli olmak gerekmektedir. AMH değerlerinin yorumlanması ayrıca laboratuvar limit referans değerlerine de bağlıdır. AMH'un over rezervinin belirteci olarak değerlendirildiği çalışmalarda antral folikül sayısı ile güçlü korelasyon gösterdiği, FSH ve östradiol kıyasla inter ve intrasiklus varyabilitesinin daha az olduğu, ovaryan stimülasyon sikluslarında gelişen oosit sayısını yaştan bağımsız olarak öngörmekte kullanılabilirliği bildirilmektedir⁴¹⁻⁴³. Yine de canlı doğumu öngörmeye etkinliği halen netlik kazanmamıştır.

39.4.3. Over Rezervinin Değerlendirmesinde Dinamik Testler

Dinamik testlerin prensibi endojen FSH düzeyinde artış oluşturarak overlerin ekzojen FSH uygulamasına vereceği yanıtı benzer bir yanıt sağlamak ve over rezervini değerlendirmektir. Bu amaçla kullanılmış olan testler klomifen sitrat testi (clomiphene citrate challenge test-CCCT), GnRH agonist (GnRHa) stimülasyon testi (GAST) ve ekzojen FSH ovaryan rezerv testidir (EFORT).

Dinamik testler rutinde tercih edilen ve günümüzde kullanılan uygulamalar değildirler. Yaygın olarak kullanılan yöntemler olan ultrasonografik değerlendirme ve önceki bölümde bahsedilen bazal FSH, östradiol ve AMH düzeylerinin tayinidir.

39.4.4. Over Rezervinin Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi

Overlerde bulunan 2–10 mm çaplı antral foliküllerin sayısının (AFS) transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile belirlenmesi over rezervini yansıtan hızlı, noninvaziv bir testtir. Aynı seansta uterus da incelenebildiği için kadınların fertilitate potansiyelini değerlendirmekte TVUS tek basamaklı bir tanı testi olarak oldukça uygun ve kullanışlıdır. Antral folikül sayısının diğer bazal belirteçlere kıyasla over rezervini daha iyi yansıttığı bildirilmiştir³². IVF sikluslarında over rezervinin değerlendirilmesinde antral folikül sayısı ile bazal FSH'ın karşılaştırıldığı bir meta-analizde⁴⁴ AFS bazal FSH'a kıyasla daha üstün bulunmuş ve uygulama kolaylığı ve noninvaziv olması nedeniyle ilk tercih edilecek test olarak değerlendirilmiştir. Ultrasonografide her iki overdeki toplam AFS <7 olması over rezervinin azaldığını gösteren belirteçlerdendir^{39,40}.

Fertilitenin öngörülmesi açısından tüm bu testlerin sensitivite ve spesifitesi sınırlı bulunmuştur. Bazı testlerin yüksek intersiklus varyabilite göstermesine ek olarak gebe kalan ve kalamayan hastaların değerleri örtüşmemektedir. Bu nedenle over rezervi testlerinin sonuçlarına bakarak hastalara gebe kalma şanslarının olmadığı söylenmemeli ancak over rezervi düşük bulunan hastalarda şanslarının azalmış olabileceği hatırlatarak tedavi seçimlerini bilinçli şekilde yapmaları sağlanmalıdır.

39.4.5. Tubal Patensin Değerlendirilmesi

İnfertil kadınların yaklaşık %30'unda neden tubal blokajdır. Tubal obstrüksiyon olgularının yarısından çoğunda geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık mevcuttur⁴⁵. Tubal geçişin bozulmasının nedeni daha önce geçirilmiş pelvik operasyonlar veya endometriozise bağlı olarak gelişen tubal hasar veya peritubal ve periovaryan adhezyonlar da olabilir. Ancak tubal obstrüksiyon bulunan hastaların önemli bir kısmında bu risk faktörlerinden hiç birisi bulunmamaktadır. Konjenital malformasyonlar, salpingitis istmika nodosa, intratubal debris ve tubal polipler de tubal patensin bozulmasına neden olabilmektedir⁴⁶. HSG'de proksimal tubal oklüzyon gözlenmesi, sıklıkla uterin kontraksiyon veya kötü katater yerleşiminden kaynaklanmaktadır. Bu durumda eğer tanı tedavinin daha ileri basamaklarını etkileyecek ise, tekrar HSG çekilmesi veya histeroskopik selektif tubal perfüzyon ile tanının konfirme edilmesi gerekebilir.

Fallop tüplerinin açıklığını değerlendirmek için laparoskopik kromopertubasyon altın standart olarak kabul edilse de⁴⁷ en yaygın kullanılan ve ilk basamak yöntem histerosalpingografidir (HSG). Normal Fallop tüpleri ultrasonografik olarak görülemediğinden sadece ultrasonografi tubaların değerlendirilmesinde yeterli değildir, fakat belirgin hidrosalpingis dikkatli bir ultrasonografik muayenede görülebilmektedir, bu durumda

distal tubal oklüzyon tanısı koyulabilir ve diğer görüntüleme yöntemlerine gerek kalmaz.

Laparoskopik kromopertubasyon ile kıyaslandığında tubal obstrüksiyonu belirlemede HSG'nin duyarlılığı %65 ve spesifitesi %83 olarak bildirilmiştir⁴⁷. Laparoskopide elde edilecek bilgilere ek olarak HSG ile endometriyal kavitenin yapısı ve büyüklüğü değerlendirilebilir, sineşiler, septum, endometriyal polipler ve endometriyal kavitede distorsiyon yaratan myomlar görülebilirler. Ancak HSG ile uterusun dış konturlarını belirlemek mümkün olmadığından subseptat uterus ile bikornuat uterus ayırımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Ancak, intrakaviter lezyonların değerlendirilmesi HSG için bir endikasyon olarak sayılmamalıdır, çünkü bu lezyonların büyük çoğunluğuna ultrasonografi ile tanı koymak ve gerekirse tanı ve tedaviye histeroskopi ile devam etmek mümkündür.

Histerosalpingo-kontrast sonografi (HyCoSy) tubal geçişi değerlendirmek için bir sonografik ekojenik kontrast maddenin transservikal enjeksiyonu sonrası transvajinal iki boyutlu ya da üç boyutlu power Doppler veya renkli Doppler ultrasonografi ile yapılan incelemedir⁴⁸. Ofis koşullarında yapılabilmesi ve işlem sırasında röntgen ışınlarına maruz kalınmaması, konvansiyonel ultrasonografik inceleme sırasında yapılabilmesi, hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesi^{49,50} ve uterin patolojileri HSG'den daha yüksek duyarlılıkla tespit edebilmesi⁵¹ yöntemin avantajları arasında sayılabilir. HyCoSy ile HSG veya laparoskopik kromopertubasyon sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda sonuçların %75–85 uyum gösterdiği bildirilmektedir⁵²⁻⁵⁶. Üç boyutlu power Doppler ile diğer HyCoSy modalitelerinden daha iyi sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar da vardır⁵⁷.

Tubal geçişi ve pelvik yapıları değerlendirmekte altın standart laparoskopi eşliğinde transservikal metilen mavisi enjeksiyonudur⁴⁷. Ancak genel anestezi gerektirmesi, post operatif enfeksiyon, barsak veya damar yaralanması gibi komplikasyonlara yol açabildiğinden standart olarak her hastaya uygulanmamaktadır. HSG sonucu anormal olan hastaların içerisinde laparoskopi yapılacak olanlar seçilirken operatörün laparoskopi ile tanı koyabileceği sorunları tedavi edip edemeyeceğini göz önüne alması ve hastaya yaklaşımı değişmeyecekse laparoskopiyi tercih etmemesi veya beklenen sorunların çözülebileceği bir merkeze yönlendirmesi daha iyi olacaktır. Laparoskopi sırasında over kistleri, peritubal adhezyonlar, asemptomatik hafif endometriozis de belirlenebilir ve çoğunlukla aynı seansta tedavi edilebilirler.

İntraperitoneal adhezyonların varlığı için yüksek risk grubundaki hastalarda HSG'de bilateral tubal pasaj görülse de tubo-ovaryan ilişki ve fonksiyonel motilite bozulmuş olabilir. Bu nedenle bu gruptaki hastalar değerlendirilirken kendilerinde ya da erkek partnerlerinde yardımcı üreme teknolojilerine yönlendirilmelerini gerektiren başka bir patoloji yoksa diagnostik laparoskopi ve gerekirse adezyolizis uygulanması düşünülebilir.

39.4.6. Uterusun Değerlendirilmesi

Uterus ve endometriyumun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan araç ultrasonografidir ve infertilite odaklı bir uterus incelemesinde çoğu zaman ihtiyaç duyulan bilgileri sağlamakta yeterli olmaktadır. Salin infüzyon sonografi (SİS), üç boyutlu ultrasonografi, HSG ve histeroskopi uterin kavitenin değerlendirilmesinde kullanılabilen diğer yöntemlerdir. SİS uterin kavitenin değerlendirilmesinin (adhezyon, polip, vb.) yanısıra, myometriyum ve adneksiyal alanların da değerlendirilmesine olanak sağlaması ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile uterusun değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen yöntemdir.

39.4.6.1. Konjenital Malformasyonlar

Konjenital uterin malformasyonların infertilite nedeni olup olmadığı tartışmalıdır, ancak uterin malformasyonların kötü obstetrik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir^{58,59}. İnfertilite tedavisinin amacının gebelik sağlamanın ötesinde canlı ve sağlıklı doğumla sonuçlanacak gebelik elde etmek olduğundan uterin malformasyonların tanı ve gerektiğinde tedavisinin önemi açıktır. Özellikle uterin septumun rezeksiyonunun gebelik sonuçlarını iyileştirmekte olduğu düşünüldüğünde anomalilerin büyük kısmını oluşturan bu patolojinin tanısının önemi görülmektedir⁶⁰⁻⁶³. Genital sistem malformasyonları bulunan kadınlarda sıklıkla eşlik eden üriner sistem anomalilerinin olduğu unutulmamalıdır.

Müllerian anomalilerin tanısında histerosalpingografi ve bir dönem histeroskopi ve laparoskopi kullanılmışsa da günümüzde transvajinal ultrasonografi ve daha yakın zamanda da üç boyutlu ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşmasıyla konjenital anomalilerin tanısında artık bu yöntemler rutin olarak kullanılmamaktadır. Konjenital uterin anomalilerin tespitinde transvajinal ultrasonografinin duyarlılığı %100'e yakın^{64,65} olmakla beraber anomalinin kesin tanımı her zaman mümkün olmayabilir ve operatöre bağımlıdır⁶⁶.

39.4.6.2. Edinsel Patolojiler

İnfertiliteye neden olabileceği düşünülen edinsel uterin patolojiler myomlar, endometrial polipler ve Asherman sendromudur.

39.4.6.3. Myomlar

Myomların infertiliteye neden olup olmadığı ve myomektominin fertilitiyi arttırıp arttırmadığı halen tartışmalı bir konudur. Myomların tubal ostiumlarda obstrüksiyona veya anormal uterin kontraksiyonlara neden olarak sperm ve embriyo transportunu engelledikleri, endometrial vaskülarizasyon ve gelişimi bozdukları veya kronik intrakaviter inflamasyona neden olarak fertilitiyi azalttıkları iddia edilmiş ancak bu teorilerin hiçbirisi kanıtlanamamıştır⁶⁷.

Ultrasonografi myomların tanısında yüksek duyarlılık ve özgünlükle kullanılmaktadır, submüköz komponentin değerlendirilmesi için sonohisterografi %100'e yakın duyarlılık sağlamaktadır. Submüköz myom konusunda tereddüt olduğunda histeroskopi ile tanıyı doğrulamak ve çoğu hastada myomektomiyi gerçekleştirmek mümkündür.

39.4.6.4. Endometrial polipler

Endometrial gland ve stromanın aşırı geliştiği alanlar olan endometrial polipler (EP) transvajinal ultrasonografide endometrial çizgide fokal bir düzensizlikle dikkati çekebilir. Endometrial poliplerin infertilite ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça yetersizdir. Yapılmış olan tek bir randomize kontrollü çalışmada polipektominin intrauterin inseminasyon sikluslarında başarıyı arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle uterotubal bileşkede yer alan poliplerin eksizyonun, spontan gebelik şansını en çok arttıran lokalizasyon olduğu vurgulanmaktadır. Salin infüzyon sonografi ile polip tanısı güvenle koyulabilir, ayırıcı tanıda submüköz myomlar, endometriyal hiperplazi ve nadir de olsa endometriyal kanser göz önüne alınmalıdır⁶⁸.

39.4.6.5. Uterin Sineşi-Asherman Sendromu

Intrauterin adhezyonlar çoğunlukla geçirilmiş gebelik tahliyelerine bağlı veya rest plasentaya bağlı küretajlarda bu dönemdeki hcg yüksekliği ve hipoöstrojenik ortama bağlı olarak veya özellikle tüberküloz endometriti olmak üzere kronik endometrit sekeli olarak da gelişebilmektedir. Klinik bulguları arasında amenore-hipomenore, menstrual düzensizlik ve spontan abortuslar bulunur. Hastaların özgeçmişinde çoğu zaman gebelik tahliyesi veya başka nedenlerle gerçekleştirilmiş küretajlar vardır. Intrauterin adhezyonlar uterin kaviteyi küçülterek, kanlanmasını bozarak veya endometrial yapı ve fonksiyonu etkileyerek embriyo implantasyonunu ve sağlıklı gebelik gelişimini engelleyebilir. Ultrasonografide düzensiz, ince endometrial eko dikkat çekebilir. Adhezyonların kalsifiye olmasıyla karakteristik sonografik görünüm ortaya çıkabilir⁶⁸. Histeroskopi hem tanıya hem de aynı seansta tedaviye olanak sağlamaktadır.

39.4.7. Erkek Faktörünün Değerlendirmesi

İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde sorun sadece erkek faktöründedir ve %50-60'ında erkek faktörü nedenlerden birisidir⁶⁹. Erkeklerdeki infertilite problemleri yaklaşık tüm olgularda semen analizindeki anormalliklerle kendisini göstermektedir, semen analizinin normal olduğu erkek infertilitesi olguları nadiren görülmektedir.

Erkek infertilitesi bazen obstrüktif azospermi veya hipogonadotropik hipogonadizm gibi belirlenebilir ve tedavi edilebilir nedenlere bağlı olurken bazen de testis atrofi gibi neden belirlense de tedavi mümkün olmayan etkenlere bağlı olmaktadır. Anormal semen analizinin

nedeni belirlenemediğinde bu durum idiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılmaktadır.

Erkek infertilitesinin nedenleri temel olarak dört ana başlık altında incelenebilir;

Hipotalamo-hipofizer patoloji, primer hipogonadizm, post-testiküler defektler ve en sık olarak da seminifer tübül disfonksiyonu (60-80 %Y kromozom mikrodelsyonu).

Erkek infertilitesinin tam bir değerlendirmesi ayrıntılı tıbbi ve reproduktif anamnez, en az iki semen analizi ve bir ürolog veya erkek genital sistemi muayenesi konusunda deneyimli başka bir uzman tarafından yapılan fizik muayeneden oluşur. Bu incelemelerin sonuçlarına göre infertilite etiolojisini ortaya çıkarmak amacıyla ilave semen analizleri, endokrinolojik değerlendirmeler, postejakulatuvar idrar analizi, genetik incelemeler gerekli olabilir.

Fizik muayenede genel bir fizik muayeneye (özellikle andojen eksikliğinin bulgularına dikkat edilerek) ek olarak üretral meatusun yeri dahil olmak üzere penise, testislerin boyutlarına, her iki vas deferens ve epididimisin varlığı ve kıvamına, kıl dağılımı, meme gelişimi dahil olmak üzere sekonder seks karakterlerine dikkat edilmelidir. Konjenital bilateral vas deferens agenezisi (KBVDA) skrotal palpasyonla tespit edilebilmektedir.

Semen analizi iki-üç günlük bir abstinans periyodunu takiben yapılmalı ve mümkünse masturbasyon yolu ile elde edilmelidir. Gözlenen sonuçları değerlendirmekte Dünya Sağlık Örgütü'nün referans değerleri kullanılmaktadır. 2010 yılında revize edilmiş yeni değerler tabloda sunulmuştur (Tablo 39.1). Mevcut kabul edilen kriterler 5. persentildeki değerlerdir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta bu değerlerin altındaki sperm sayılarıyla da spontan konsepsiyon olasılığının bulunduğuudur.

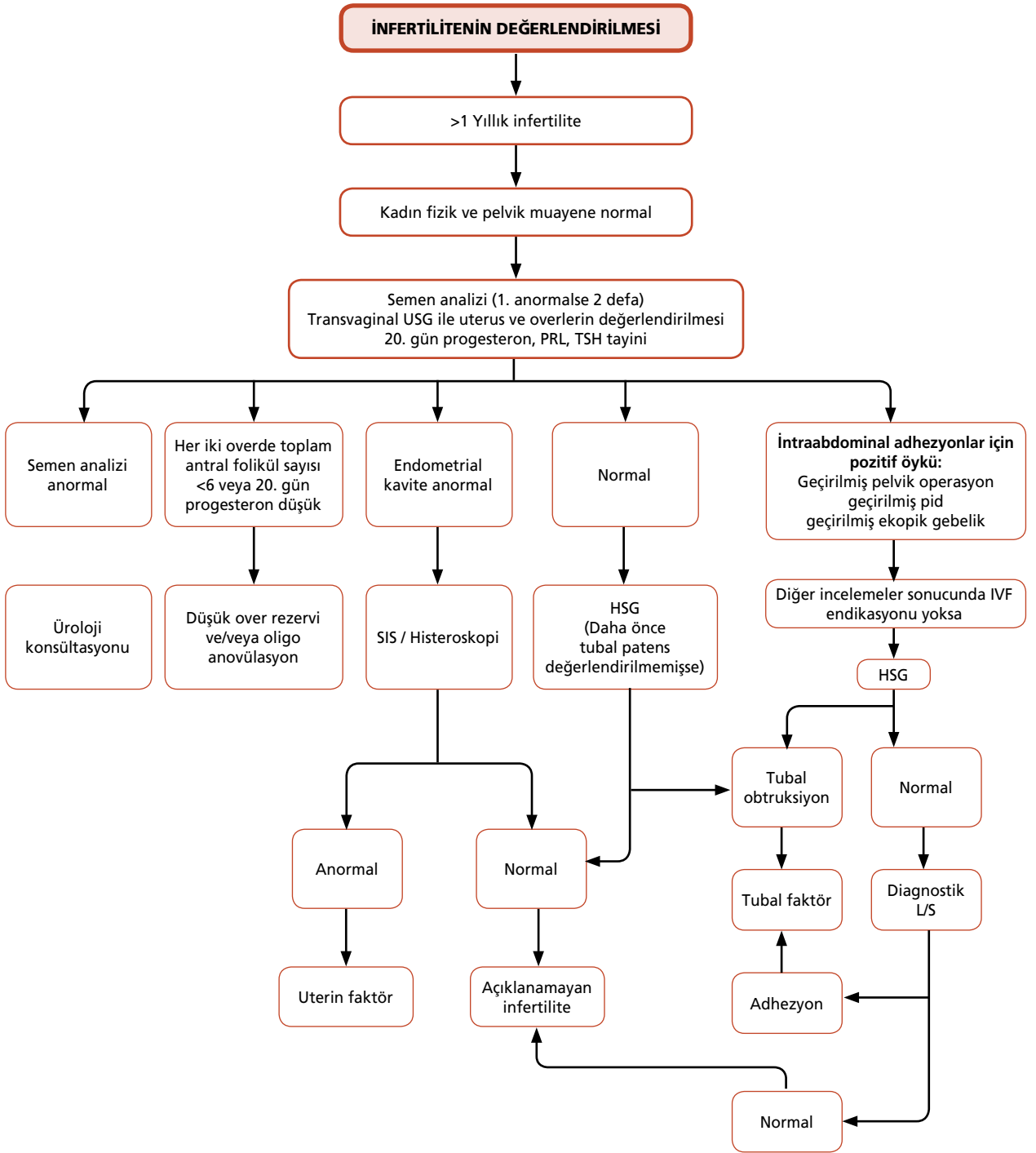
Sperm parametreleri dalgalanma gösterdiğinden ilk analiz anormal sonuç verdiğinde spermiyogramı tekrarlamak

Tablo 39.1. Semen analizi için en düşük referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).

• Volüm: $\geq 1.5.0$ mL
• pH: 7.0-8.0
• Sperm konsantrasyonu: ≥ 15 milyon/mL
• Total spermatozoa sayısı ≥ 39 milyon/ejakulat
• Motilite: Ejakulasyonu takiben 60 dk içerisinde ≥ 40 hareketli
• Morfoloji*: ≥ 4
• Canlılık: > 50 spermatozoa
• Lökosit: < 1 milyon/ml
• Immunbead testi (IBT): < 50 partikül bağlanmış spermatozoa
• MAR testi**: < 50 partikül bağlanmış spermatozoa

*Kruger ve Menckfeld kriterlerine göre değerlendirme

**MAR = Mixed antiglobulin reaction



Şekil 39.1. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) infertil çiftin değerlendirilmesi algoritması.

uygundur. İki spermiyogram arasındaki sürenin mümkünse bir ay olması önerilmektedir⁷⁰.

Semen analizi normal sınırlarda olan erkeklerde endokrinolojik bozukluklar çok nadirdir. Bu nedenle endokrinolojik değerlendirmenin aşağıdaki koşullarda yapılması önerilmektedir⁶¹:

- Özellikle sperm konsantrasyonunun 10 milyon/ml'nin altında olduğu anormal semen analizi sonuçları.
- Cinsel fonksiyon bozukluğu.
- Spesifik bir endokrinopatiji düşündüren klinik bulguların varlığı.

Tablo 39.2. Erkek infertilitesinde hormonal değerlendirme

	FSH	LH	T	PRL
Normal spermatogenez	N	N	N	N
Hipogonadotropik hipogonadizm	↓	↓	↓	N
Anormal spermatogenez	↓N	N	N	N
Hipergonadotropik hipogonadizm	↑	↑	↓ N	N

Yapılacak minimum hormonal değerlendirme serum FSH ve testosteron düzeylerini içerir. Eğer serum testosteron düzeyi düşük bulunursa total ve serbest testosteron düzeylerinin ayrı ayrı belirlenmesine ek olarak LH ve prolaktin düzeyleri de ölçülmelidir. Testosteron, FSH, LH ve prolaktin arasındaki ilişkiler klinik tabloyu açığa çıkartacaktır (Tablo 39.2).

Genetik anomaliler sperm üretimi veya transportunu etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir. Erkek infertilitesiyle ilişkili olduğu bilinen genetik faktörlerin en yaygın görülen üçü konjenital vas deferens agenezisi ile ilişkili olan kistik fibröz gen mutasyonları, testiküler fonksiyonların bozulmasına neden olan kromozom anomalileri ve izole spermatogenez bozukluklarına neden olabilen Y kromozomu mikrodelsiyonlarıdır. Genetik değerlendirme, karyotip analizi ve Y mikrodelsiyonunu içermelidir. Özellikle non-obstrüktif azospermi ve şiddetli oligozoospermi (<5 milyon/ml) olgularında genetik değerlendirme önerilmelidir. Kromozomal anomali insidansı azospermi olgularında %10–15 iken, şiddetli oligozoospermi olgularında %5 oranındadır.

KBVDA olan erkeklerin spermleriyle gerçekleştirilecek tedavilerden önce eşinde kistik fibröz transmembran ileti regülatörü (CFTR) geni mutasyonlarının taranması önerilmeli, azospermi veya ağır oligospermisi olan erkekler durumlarıyla ilişkili olabilecek potansiyel genetik anomaliler hakkında uyarılmalı ve karyotip tayini yanında Y kromozomu analizi önerilmelidir. Partnerlerden birisinde genetik anomaliden şüphelenildiğinde veya genetik anomali tespit edildiğinde genetik danışmanlık almaları önerilmelidir.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği infertil çiftin değerlendirilmesi algoritması Şekil 39.1'de sunulmuştur.

39.5. TEDAVİ

İnfertilitenin nedeni ortaya konulduğunda, tedavide nedene yönelik faktörlerin düzeltilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca çiftlere yaşam şekli değişiklikleri açısından da danışmanlık verilmelidir.

39.5.1. Ovulatuvar İnfertilitenin Tedavisi

Ovulatuvar disfonksiyon infertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde mevcuttur^{71,72}. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulatuvar hastaları endojen östrojen, endojen prolaktin ve endojen gonadotropin düzeylerini göz önüne alarak sınıflamaktadır⁷³. Grup I'de (hipogonadotropik hipogonadizm) amenoreik, endojen östrojen üretimi düşük, endojen FSH düzeyi düşük olan ve progesteron uygulaması sonrası çekilme kanaması olmayan hastalar, Grup II'de (normogonadotropik hipogonadizm) endojen östrojen üretimi olan ve progesterona çekilme kanamasıyla yanıt veren, prolaktin ve FSH düzeyleri normal hastalar bulunur. Grup III'te ise (hipergonadotropik hipogonadizm) endojen östrojen düzeyi düşük ancak gonadotropin düzeyi yüksektir. Bu hastalarda Grup I'deki hastalar gibi amenoreiktirler ve progesteron ile çekilme kanaması oluşmaz. Prematür over yetmezliği, rezistan over bu gruptaki hastalıklardır. Menopozdaki kadınların da klinik tablosu ve laboratuvar değerleri Grup III hastalar ile aynıdır ancak menopozal kadınlar yaşları ile bu gruptan ayrılır. Hiperprolaktinemik oligo-anovulatuvar hastalar da başka bir grup olarak değerlendirilebilir. Hiperprolaktineminin en yaygın nedenleri sekretuar hipofiz adenomları ve antidopaminerjik ilaçların kullanımındır. Ovulasyon kusurları bulunan hastaların büyük çoğunluğu Grup II hastalardır.

39.5.1.1. DSÖ Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm.

Bu grup hastalarda hipotalamo-hipofizer disfonksiyon söz konusudur. Edinsel nedenler arasında genellikle aşırı zayıflık (BMI <19 kg/m²) ve aşırı egzersiz yapan hasta grubu bulunmaktadır. Bu hastalarda kilo alımının sağlanması ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ovulasyon sağlanabilecektir. Konjenital olarak gelişen grupta ise pulsatil GnRH veya ekzojen gonadotropin uygulamasıyla ovulasyon sağlanabilmektedir. Siklus başına gebelik oranı her iki tedaviyle benzer olmakla beraber altı siklus sonunda kümülatif gebelik oranı GnRH tedavisiyle anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve çoğul gebelik oranı da anlamlı düzeyde daha az gerçekleşmiştir⁷⁴. GnRH tedavisi fizyolojik mekanizmayı harekete geçirerek tek bir folikül gelişimini sağlayan böylece hem çoğul gebelik oranını yükseltmeyen hem de ovaryan hiperstimülasyon sendromu riski taşımayan bir tedavi olarak avantajlı görünmesine rağmen uygulama zorlukları nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu grupta yaygın olarak uygulanan tedavi gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonudur. Sadece FSH ile indüksiyon yapıldığında follikülogenez olmasına karşın endojen östrojen düzeyi artmamaktadır⁷⁵. Bu nedenle hem FSH hem LH aktivitesi içeren insan menopozal gonadotropinleri (HMG) veya hem FSH hem LH preparatları beraber kullanılmaktadır. HMG ile gebelik oranları siklus başına %25–30, altı siklus sonunda kümülatif olarak yaklaşık %90 olarak gerçekleşirken, çoğul gebelik oranı da %20 düzeylerinde olmaktadır^{76,77}. Bu hasta grubunda hipofizer

gonadotropin sekresyonu olmadığından progesteron ile luteal faz desteği uygulanması gereklidir.

39.5.1.2. DSÖ grup II: Normogonadotropik hipogonadizm

Bu gruptaki hastaların çoğunluğunu PKOS'lu kadınlar oluşturmaktadır. Anovulasyon tedavisi tüm grup için prensip olarak aynı olduğundan hastaların PKOS olanlar ve olmayanlar diye ayrılması pratik uygulamada fark etmemektedir. Bu gruptaki hastaların tedavisinde basamaklı yaklaşım önerilmektedir⁷⁸.

39.5.1.3. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo verilmesi

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınların önemli bir kısmı fazla kilolu, yaklaşık yarısı ise obezdir. Vücut kütle indeksi yükseldikçe anovulasyon olasılığı artmaktadır. Kilo kaybı (%5–10) bu hastaların önemli bir kısmında ovulasyonun geri dönmesini sağlamaktadır^{79,80}. Bu şekilde sadece infertilite problemi değil PKOS'a bağlı diğer sağlık sorunları da önemli ölçüde önlenmiş olabilir. Bu nedenle kilo kaybı ve yaşam tarzında düşük ağırlığı koruyacak ve hiperinsülinemiyi azaltacak beslenme tarzının benimsenmesi ve düzenli egzersiz yapılması şeklinde değişiklikler yapılması hastalara önerilecek ilk yöntem olmalıdır. Düzenli egzersizin kilo kaybından bağımsız olarak insüline duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir⁸¹. Bariatrik cerrahi BMI >50 kg/m² olan hastalarda sunulabilir.

39.5.1.4. Klomifen sitrat

Kilo veremeyen veya kilo vermesine ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen ovulasyon sağlanamayan hastalarda farmakolojik ajanlarla ovulasyon indüksiyonu yapılır. İlk kullanılacak ilaç klomifen sitrat^{82,83}. Klomifen sitrat zayıf etkili sentetik bir östrojen olup hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine bağlanarak antiöstrojenik aktivite gösterir. Hipotalamik etkisiyle GnRH puls amplitüdünü arttırarak hipofizden gonadotropin sekresyonunu ve overlerde follikülogenezi arttırır. Spontan veya progesteron ile indüklenmiş menstruasyonun 2 ila 5. günleri arasında günde 50–100 mg/gün dozda başlanır ve 5 gün kullanılır⁸⁴. Ovulasyonun tedavinin bitimini izleyen 5–10. günler arasında olması beklenir. Dominant follikül gelişmesine rağmen ovulasyon gerçekleşmiyorsa 10,000 ünite insan koryonik gonadotropini (hCG) ile folliküler matürasyon ve ovulasyon tetiklenebilir. Başlangıç dozu ile foliküler gelişim sağlanmadığında izleyen siklusta doz 50 mg arttırılır. Alternatif bir strateji de son dozdan üç gün sonra yapılan ultrasonografide overlerde dominant folikül (>10 mm) görülmemesi durumunda endometriyum da kalınlaşmamışsa dozu çekilme kanamasını beklemeden arttırmaktır⁸⁵. Bu uygulamanın bir avantajı da klasik klomifen sitrat tedavisine yanıt vermeyen bazı kadınların daha uzun süreli kesintisiz klomifen tedavisine yanıt verdiğinin gösterilmiş olmasıdır^{85–87}. 150 mg/günden daha yüksek dozlarda gebelik oranı fazla bir artış göstermediğinden çoğu klinisyen bu

dozun üzerine çıkmamaktadır⁸⁸. Klomifen ile sağlanan gebeliklerin çoğu ilk üç siklusta gerçekleşirken, neredeyse tamamı ilk altı siklusta gerçekleşmektedir. Bu nedenle ovulasyon sağlandıktan sonra dozu arttırmanın veya tedaviye 6 siklustan fazla devam etmenin yararı yoktur⁸⁸. Klomifen ile yaklaşık %80 ovulasyon sağlanırken, %30–40 oranında da kümülatif gebelik elde edilmektedir.

Maksimum doza rağmen ovulasyon gerçekleşmemişse bu durumda klomifen rezistansı veya ovulasyon sağlanmasına rağmen gebelik sağlanamamışsa bu durumda da klomifen başarısızlığı kabul edilerek bir sonraki tedavi basamağına geçilmelidir. Klomifen ile başarısız olunan durumlarda tedaviye ketokonazol, bromokriptin veya deksametazon eklenerek yapılan randomize kontrollü çalışmalar vardır⁸⁹. Ketokonazol ve bromokriptin ile gebelik oranlarında artış gösterilememiş⁸¹ ancak deksametazon ile daha yüksek gebelik oranı bildirilmiştir^{90–92}. Önceki sikluslarda oral kontraseptif kullanımının da gebelik oranını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır^{93,94}. Deksametazonun uzun süreli kullanımında iyatrojenik Cushing sendromu oluşabilmesi ve kilo artışına neden olması, oral kontraseptif kullanımının da önceki sikluslarda spontan gebelik olasılığını ortadan kaldırması ve tedavi süresini uzatması bu uygulamaların dezavantajları olarak sayılabilir. Bu uygulamalar klomifen başarısızlığı sonrası ekzojen gonadotropinler ile tedaviye devam etmek istemeyen hastalara önerilebilmektedir⁹⁵.

Klomifen sitrat kullanımının limitasyonlarına bakılır ise; endometriyum üzerine östrojen antogonistik etkisi ve azalmış kan akımından dolayı azalmış embriyo implantasyonu olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur⁹⁶.

Klomifen sitrat kullanımına bağlı istenmeyen etkiler ateş basması, abdominal distansiyon, memelerde hassasiyet, bulantı ve kusma, görme semptomları ve baş ağrısı olup, tamamı geçici karakterdedir. Malignite şüphesi, over kisti varlığı ve karaciğer fonksiyon bozuklukları klomifen sitrat kullanımına kontrendikasyon oluşturmaktadır. Klomifen sitrat kullanımı ile çoğul gebelik olasılığı %5–8 arasında bildirilmiştir⁹⁷. Klomifen sitrat kullanımı sonrası oluşan gebeliklerde konjenital malformasyon oranı normal popülasyondan farklı değildir^{98,99}.

39.5.1.5. Aromataz inhibitörleri

Grup II anovulasyonda ovulasyon indüksiyonu için tercih edilebilecek bir diğer ilaç grubu aromataz inhibitörleridir. Aromataz sitokrom p450 bağımlı bir enzimdir ve sadece östrojenlerin sentezinde rol alarak son basamakta androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalize eder. Selektif aromataz inhibitörleri aromataz enzimi sistemini bu dönüşümün gerçekleştiği tüm dokularda kompetitif olarak inhibe eder ve östrojen biyosentezini azaltırlar. Serum östron, östradiol ve östron sülfat düzeyleri anlamlı olarak azalırken adrenal kortikosteroid, aldosteron ve tiroid hormonlarının sentezlerinin anlamlı olarak etkilenmediği gösterilmiştir.

Ayrıca lokal olarak intraovaryan androjenlerin artımı ile de FSH reseptör gen ekspresyonunda artış ve FSH'a olan yanıtı da arttırmaktadır. Letrozol 3. kuşak bir nonsteroid aromataz inhibitörüdür, oral olarak uygulanır ve yaklaşık 48 saat olan yarı ömrü günde tek doz uygulanmasına olanak verir. Menstrual kanamanın 3.-7. günlerinde 2,5 mg/gün letrozol uygulamasıyla DSÖ grup II hastalarda %75 ovulasyon ve %25 gebelik sağlandığı ve östrojen reseptörlerine bağlanarak etki göstermediğinden klomifen sitrat ile gözlenen antiöstrojenik etkilerin daha az olduğu, aromataz inhibitörleri ile ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda endometriyal kalınlığın daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. 2,5 mg/günlük dozlara yanıt alınmadığı takdirde 5 mg veya en fazla 7,5 mg/gün dozlara çıkılabilir. Klomifen sitrat veya letrozol ile uyarılan siklusların endokrinolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada letrozol ile östrojen ve progesteron düzeylerinin daha düşük ve gelişen follikül sayısının daha az olduğu görülmüştür¹⁰¹. Klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında endometrium veya servikal mukosa antiöstrojenik etkisi olmaması ve çoğul gebelik ayrıca ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinin letrozol ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında daha az gözlenmesi avantajları arasındadır. Ancak letrozolün, ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanımı için henüz ruhsatlandırılmamıştır. Yarılanma ömrü (45–58 saat) klomifen sitrattan daha kısa ve son dozdan yaklaşık 10–12 gün sonra eliminasyonu gerçekleşmektedir¹⁰².

Diğer bir üçüncü kuşak aromataz inhibitörü olan anastrozol'ün letrozol ile karşılaştırılmasında gebelik oranlarının anastrozol ile daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar¹⁰³ olsa da iki ajan arasında fark bulunmamıştır⁹⁰. Aromataz inhibitörlerinin istenmeyen etkileri arasında kemik ağrıları, ateş basmaları, sırt ağrıları, bulantı ve dispne bulunur.

39.5.1.6. İnsüline duyarlılığı arttırıcı ajanlar

DSÖ grup II anovulasyonda kullanılmış olan oral antidiyabetik ajanlar biguanid grubundan metformin, tiazolidinedionlardan troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon ve insülin etki medyatörü olan d-chiro-inositol'dür.

Bu ajanlar arasında en yaygın kullanılmakta olan metformindir. PKOS hastalarında insüline hassaslaştırıcı ajanların klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan bir Cochrane sistematik derlemesinde klomifene dirençli PKOS'lu kadınlarda tedaviye metformin eklenmesinin ovulasyon ve gebelik oranlarını arttırdığı ancak canlı doğum oranlarına anlamlı katkı sağlamadığı gözlenmiştir¹⁰⁴.

Metforminin başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal bozukluklardır. Laktik asidoz tehlikesi nedeniyle böbrek yetmezliği olan kadınlarda metformin kontrendikedir. Gebelikte metformin kullanımının konjenital anomalilere neden olduğunu gösteren kanıt

yoktur. Metformin dışındaki oral antidiyabetiklerle yapılan çalışmalar da olmakla beraber deneyim metformine göre çok daha azdır ve rutin klinik uygulamada kullanımları yok denecek kadar azdır.

Metformin ve diğer insüline duyarlılığı arttırıcı ilaçlar henüz ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanım için ruhsatlandırılmamış olmalarına karşın klinik uygulama rehberlerinde yer almışlardır^{105,106}. En güncel ESHRE kılavuzlarında görüşler, metforminin kullanımının insülin rezistansı gösterilmiş PKOS hastalarında sınırlandırılması, rutin ovulasyon indüksiyonu basamaklarında yeri olmadığı yönündedir¹⁰⁷.

İnositol B vitamini grubunun üyesi ve hücre membranının komponentidir. Dokuz izomeri bulunmaktadır. Myo-inositol ve D-Chiro-inositol dokuz izomerden ikisidir. Myo-inositol epimeraz enzimi ile D-Chiro-inositole dönüşmekte. PCO'lu hastalarda teka hücrelerinde epimeraz aktivitesinin normal kontrol hastalarına göre üç kat arttığı gösterilmiştir. Artmış epimeraz aktivitesi nedeni ile rölatif myo-inositol yetmezliği görülebileceği ve bunun da özellikle oosit kalitesi üzerine etkileri araştırılmaktadır¹⁰⁸. Myo-inositol eklenmesinin özellikle overlerde glikoz alımının restore edilmesi ve oosit kalite ve matürasyonunda rolü olabileceği tartışılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde anovülasyon durumunda 4 g/gün Myo-inositol eklenmesinin ovulasyon ve hormonal parametrelerde düzelme sağlayabileceği vurgulanmıştır¹⁰⁹.

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu

Klomifen sitrat ile ovulasyon sağlanamayan kadınlarda bir sonraki basamak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu veya PKOS hastalarında ovaryan drilling yapılması olabilir. Ovaryan drilling bir sonraki bölümde tartışılacaktır.

Klomifen sitrat ile ovulasyon sağlandığı halde gebelik sağlanamaması durumunda bu tedaviler yerine direkt yardımla üreme teknolojilerine ilerlenmesi de düşünülebilir.

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce yapılması gereken en önemli işlem eğer daha önce yapılmadıysa tubal patensi kontrol etmektir.

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu için günümüzde uygulanan protokoller düşük doz *step-up* veya düşük doz *step-down* indüksiyon protokolleridir. Konvansiyonel protokoller multifoliküler gelişim, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranları yüksek olması nedeniyle terk edilmiştir¹¹⁰⁻¹¹².

· Düşük doz step-up protokol

Düşük doz *step-up* protokolün amacı monofoliküler gelişim sağlayacak en düşük FSH dozuna kademeli olarak ulaşarak çoğul gebelik riskini azaltmaktır. Düşük doz *step-up* protokolda spontan veya indüklenmiş bir menstruasyonun

3-5. günleri arasında günlük 37,5 IU-75 IU gonadotropin dozu ile indüksiyona başlanır. Yedi gün sonra yapılan ultrasonografide overlerde 10 mm'nin üzerinde follikül görülemezse yedi gün daha aynı dozda devam edilir ve indüksiyonun 14. gününde hasta tekrar değerlendirilir. Hala >10 mm folikül yoksa günlük doz 37,5 IU artırılır. İlk doz arttırımı 14. günden önce yapılmaz. Overlerde >10 mm folikül görülmediğinde doz 7 gün aralar ile 37,5 IU arttırılarak ilerlenir. Maksimum doz 225 IU/gündür. Kontroller sırasında >10 mm folikül görüldüğünde o dozla folikül çapı 18 mm olana kadar devam edilir ve bu noktada folliküler matürasyonu ve ovulasyonu tetiklemek için insan koryonik gonadotropini (HCG) uygulanır. Bu siklуста gebelik sağlanamazsa sonraki indüksiyon siklusunda direkt olarak folliküler gelişim sağlanan dozdan başlanır. BMI yüksek olan hastalarda daha yüksek başlangıç dozları gerekebilir. 225 IU/gün doz ile folliküler gelişim sağlanamadığında bir sonraki siklуста başlangıç dozu 37,5 IU arttırılarak indüksiyon yapılır. 75 IU/gün başlangıç dozu ile multifoliküler gelişim olan hastalarda sonraki siklуста 37,5 IU/gün veya 50 IU/gün doz ile başlanır.

Düşük doz *step-up* protokol ile OHSS'nin %1'in altına, çoğul gebeliklerin %6'ya kadar indirildiği, siklusların %70'inin mono-ovulatuvar olduğu ve gebelik oranlarının konvansiyonel protokol ile benzer olduğu bildirilmektedir¹¹³.

· Düşük doz *step-down* protokol

Doğal siklуста geç folliküler fazda FSH düzeyinde fizyolojik bir düşüş olmaktadır. Bu azalma önde giden folikülün dominans kazanmasını ve kohorttaki diğer foliküllerin atreziye gitmesini ve böylece monofoliküler gelişimi sağlar¹¹⁴. Düşük doz *step-up* protokol bu fizyolojik durumu taklit etmemektedir. Bu nedenle Schoot ve ark. tarafından fizyolojik FSH profiline uygun olacak şekilde *step down* protokol önerilmiştir⁷⁵. Düşük doz *step-down* protokolde indüksiyona spontan veya indüklenmiş bir menstruasyonun 3-5. günlerinde 150-250 IU/gün gonadotropin dozu ile başlanır ve >9 mm bir folikül görüldüğünde günlük doz üç günde bir 37,5 IU azaltılır. İndüksiyonun 3. gününde overlerde 9 mm'nin üzerinde folikül görülmemesi halinde doz 37,5 IU/gün arttırılarak 10 güne kadar bu dozda devam edilerek 9 mm ve üzeri folikül görüldüğünde *step down* uygulanabilir, arttırılmış doza rağmen 10 günde >9 mm folikül görülmezse siklus iptal edilir¹¹⁴. *Step-down* ile 75 IU/gün doza ulaşıldıktan sonra HCG uygulamasına kadar bu dozda devam edilir. Ancak eşik gonadotropin dozunun belirlenmesi için ilk siklуста *step-up* protokol uygulanması önerilebilir.

Ovulasyon indüksiyonu için alternatif bir uygulama da ardışık (*sequential*) protokoldür. Bu protokolde *step-up* protokol gibi başlanır ancak ≥ 14 mm folikül görüldüğünde *step-down* uygulamaya geçilir, ardışık protokolün standart düşük doz *step-up* protokol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki protokolle benzer sonuçlar elde edilmiştir¹¹⁵.

· Ovulasyon indüksiyonunda komplikasyonlar, siklus iptal kriterleri

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu siklusları en sık multifoliküler gelişim ve çoğul gebelik riski nedeniyle iptal edilmektedir. Özellikle GnRH agonistleri de kullanıldığında oluşan foliküler senkronizasyon nedeniyle bu durum daha sık olmaktadır. Özellikle 14 mm'den büyük üçten fazla folikül varlığında siklusun iptali düşünülmelidir, tedavinin amacının pozitif gebelik testi sonucu elde etmek değil sağlıklı canlı doğum elde etmek olduğu unutulmamalıdır. Fazla sayıda folikül geliştiğinde ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski de artmaktadır. Bu nedenle böyle siklularda HCG uygulamasından kaçınılmalı ve gerekiyorsa koitus yasağı koyulmalıdır. Multifoliküler gelişim olduğunda siklus iptaline alternatif olarak siklusu kırtarmak için IVF uygulaması uygun hastalarda hasta ve eşi ile tartışılmak koşuluyla bir seçenek olabilir.

Ovaryan Drilling

Ovaryan drilling veya 'ovaryan elektrokoterizasyon' laparoskopi aracılığıyla over kapsülünde delikler açılmasıdır. Ovaryan stroma volümünü azaltıp androjen üretimini baskılayarak ovulasyonun sağlanabileceği düşünülmüştür. İşlem monopolar veya bipolar elektrod kullanılarak elektrocerrahi ile veya lazer enerjisi (CO2, argon, Nd: YAG, KTP) kullanılarak yapılabilir.

Laparoskopik ovarian drillingin (LOD) etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla beraber over de androjen üreten doku tahrip edilmekte, periferik androjen-östrojen dönüşümü azaltılmaktadır. LOD sonrası FSH düzeyinde başlangıçta bir miktar artış olduğu ancak menstruasyonlarla beraber normal düzeylerine indiği, serum LH ve androjen düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir^{11,116}. Yapılan çalışmalarda over başına 600 joule (iğne uçlu monopolar koter ile 30 watt \times 5 sn \times 4 delik) enerji kullanılarak uygulanan LOD sonrası spontan ovulasyon ve konsepsiyon oranlarının optimal olduğu gösterilmiştir¹¹⁷.

Cerrahi sonrası gerçekleşen endokrinolojik değişikliklerin androjen baskın intrafoliküler ortamı östrojenik hale getirdiği¹¹⁸ ve over-hipofiz iletişimindeki bozuklukları gidererek hormonal ortamı iyileştirdiği ve ovulasyon sağladığı düşünülmektedir¹¹⁹.

Genç yaş ve düşük vücut kütle indeksinin LOD sonrası gebelik şansını arttıran faktörlerdir^{120,121} ve LOD sonrası androjen miktarındaki düşüklüğün ve spontan ovulasyonun uzun süre devam edebileceği^{11,122}, girişimden sonra hastaların spontan gebelik elde etmeye devam edebileceği de göz önünde tutulmalıdır.

LOD klomifene dirençli PKOS hastalarında gonadotropin ovulasyon indüksiyonuna alternatif olarak önerilen diğer ikinci basamak tedavi yöntemidir⁸².

DSÖ grup III: Hipergonadotropik hipogonadizm

Üreme çağındaki kadınlarda endojen gonadotropin konsantrasyonunun yüksekliği over rezervi bölümünde bahsedildiği gibi overlerdeki primordial folikül sayısının azalmasına bağlıdır. Over rezervi azalmış ancak hala menstrüel siklusları devam eden hastalarda vakit kaybetmeden fekunditenin en yüksek olduğu yardımcı üreme teknolojilerine baş vurulması en uygun seçimdir. Gonadotropin düzeyi menopozal değerlere ulaşmış olan hastalar için ise yardımcı üreme teknolojilerinde bile şans çok düşüktür, hastalar durumları hakkında anlayabilecekleri şekilde ayrıntılı olarak aydınlatılmalıdır.

Hiperprolaktinemi ve ovulasyon bozuklukları

Oligo-amenoreesi olan kadınların yaklaşık %15–20'sinde hiperprolaktinemi bulunmaktadır¹²³. Bu duruma galaktore de eşlik ettiğinde oranın %75'e kadar yükseldiği ve infertilite sorunu olan kadınların yaklaşık üçte birinde hiperprolaktinemi bulunduğu bildirilmiştir¹²³. Hiperprolaktinemisinin over fonksiyonlarını nasıl etkilediği tam olarak aydınlatılmamıştır. Endojen opioidler ve hipotalamus kaynaklı dopaminin hipotalamustaki GnRH üreten nöronlar üzerinde inhibisyon yoluyla pulsatil GnRH salınımını etkilediği düşünülmektedir. Fakat bu teori kanıtlanmış değildir ve prolaktin hipotalamik aktivite üzerinde direkt bir etkiye de sahip olabilir.

Hiperprolaktinemisinin en sık nedeni olguların %40–50'sinde tespit edilen prolaktinomalardır. Hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %30'unda bir neden tespit edilemezken %1–2'sinde ise hiperprolaktinemi dopamin üretimini veya etkisini inhibe eden farmakolojik ajanların kullanımına sekonderdir. Olguların %3–5'inde primer hipotiroidi bulunmaktadır ve tanıda göz önüne alınmalıdır. Hiperprolaktinemi varlığında, hipotiroidinin ekarte edilmesi için, tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyelerinin de kontrol edilmesi gerekmektedir. Hipotiroidiye sekonder hiperprolaktinemde hipotiroidinin tedavi edilmesi sonrası PRL düzeylerinin normalize olması beklenir. Hiperprolaktinematik bir kadının oligo-amenore veya infertilite sorunu varsa prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanmalıdır.

Anovulasyon ve infertilitenin başka nedenleri olmaması durumunda hiperprolaktinemisinin medikal tedavisi hastaların %80–90'ında ovulatuvar siklusların geri dönmesini ve %60–80'inde gebeliği sağlayabilir.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği anovulasyona bağlı infertilite tedavi algoritması Şekil 39.2'de sunulmuştur.

39.5.2. Tubal Faktöre Bağlı İnfertilitenin Tedavisi

Tubal disfonksiyonun lokalizasyonu ve derecesine göre değişik cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak tubal anatomisinin düzeltilmesine yönelik cerrahi girişimler başarılı olsa bile reoklüzyon olasılığı bulunduğu ve gebeliğin oluşması zaman alabileceğinden kadın yaşı ve over rezervi de karar aşamasında göz önüne alınmalıdır. Ayrıca erkek partnerin durumu da değerlendirilmeli ve zaten yardımcı üreme teknolojilerine yönlendirmeyi gerektiren bir sorun varsa tubal cerrahi denenmemelidir. IVF uygulanacak hastalarda hidrosalpinks mevcutsa salpinjektomi gebelik şansını arttırmaktadır¹²⁴.

Tubal oklüzyonların cerrahi tedavisi IVF'e kıyasla kalıcı çözüm vaadiyle çekici görülmese, çiftlerle her iki yöntemin başarı ve komplikasyon oranları tartışıldıktan sonra ancak mikrocerrahi yöntemlerin hassasiyetle uygulandığı, deneyimli merkezlerde yapılması önerilebilecek bir tedavi yöntemidir. Tubal cerrahi sonrası ektopik gebelik sıklığının %5'e yaklaşması ve yardımcı üreme teknolojilerinin başarı oranlarının artışıyla birlikte tubal cerrahi giderek daha az tercih edilen bir tedavi modalitesi olmaktadır. Özellikle kadın yaşının ileri olduğu ve başka infertilite faktörlerinin de bulunduğu olgularda IVF lehine karar daha erken alınmalıdır.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği tubal faktöre bağlı infertilite tedavi algoritması Şekil 39.3'te sunulmuştur.

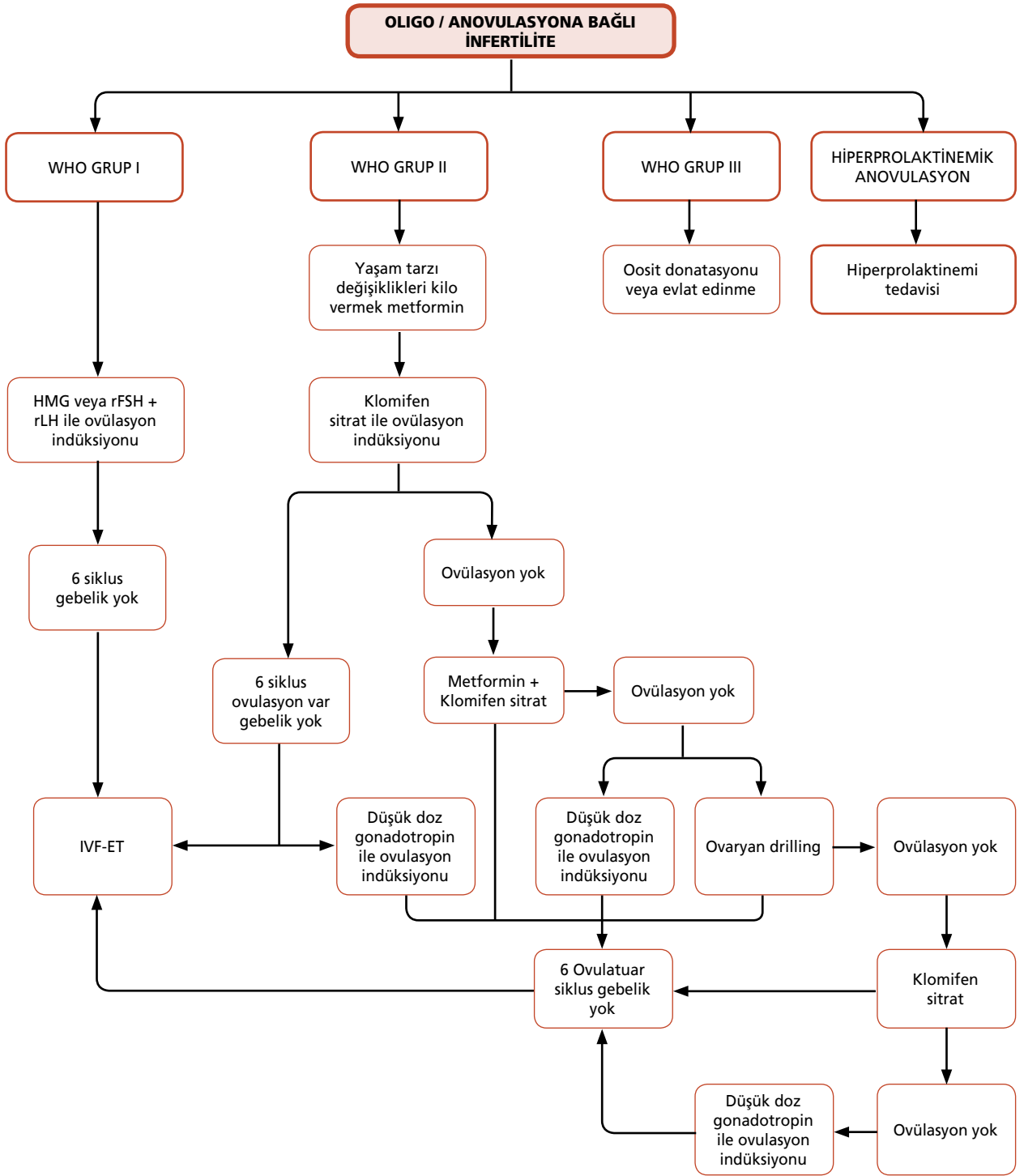
39.5.3. Uterus Patolojilerine Bağlı İnfertilitenin Tedavisi

39.5.3.1. Konjenital uterin anomaliler

Histeroskopik rezeksiyon uterin septumların giderilmesinde tercih edilen yöntemdir. Uterus bikornus olduğunda mevcut kavitelerin boyutları değerlendirildikten sonra gerek görülürse laparoskopik olarak füzyon sağlanabilmektedir.

39.5.3.2. Myomlar

Çoğunlukla yardımcı üreme teknolojileri sikluslarından elde edilen veriler incelendiğinde intrakaviter komponenti bulunmayan miyomların fertilitiyi etkilemediği ancak submüköz miyomları olan ve endometriyal kavitede kontur bozukluğu olan kadınlarda implantasyon ve gebelik oranlarının anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur¹²⁵. Ancak miyomların cerrahi tedavisinin fertilitiyi potansiyelini arttırdığı konusu hala tartışmalıdır¹²⁶. Genel kabul gören görüş submüköz miyomların histeroskopik rezeksiyonunun yararlı olduğu, subseröz miyomların fertilitiyi etkilemediğinden müdahale gerektirmediği, intramural miyomların cerrahi olarak çıkartılmasının ise fertilitiyeye neden olabilecek diğer tüm faktörler düzeltildikten sonra hala gebelik elde edilemiyorsa cerrahinin riskleri de göz önüne alınarak düşünülmesi gerektiğidir.

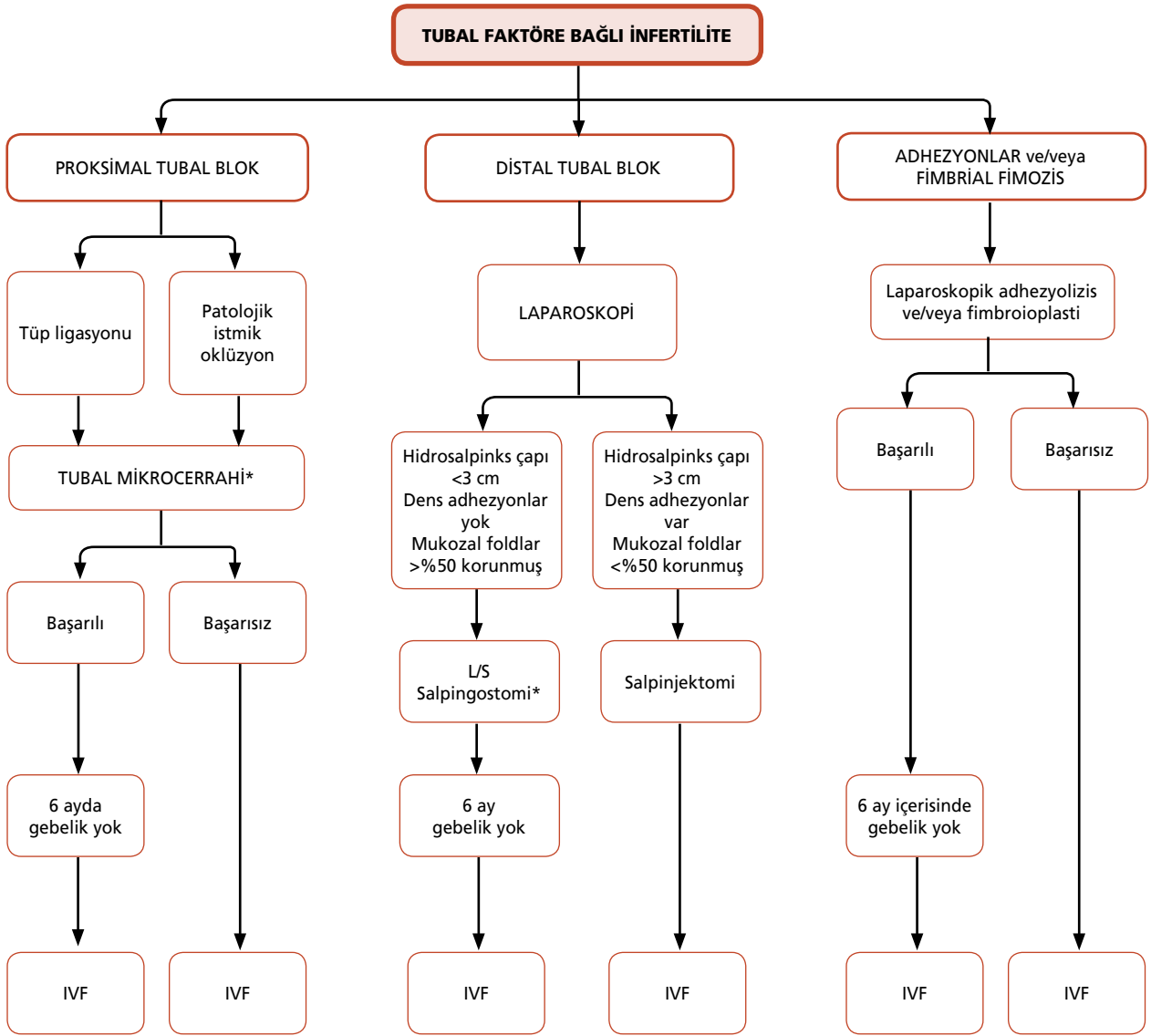


Şekil 39.2. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) oligo/anovulasyona bağlı infertilite tedavi algoritması.

39.5.3.3. Polipler

İntrauterin inseminasyon (IUI) öncesi polip tespit edilen hastaların randomize olarak polipektomi yapılarak veya yapılmayarak dört IUI siklusu boyunca karşılaştırıldığı bir çalışmada polipektomi grubunda gebelik olasılığının iki

kat arttığı gözlenmiştir¹²⁷. Diğer yandan IVF sikluslarında yapılan bir çalışmada 2 cm'den küçük poliplerin gebelik oranını azaltmadığı fakat gebelik kaybını arttırabileceği öne sürülmüştür¹²⁸.



*Kadın yaşı ileriye, over rezervi düşükse, deneyimli mikrocerrahi uzmanı yoksa, bu basamaklar atlanabilir. Yardımla üreme teknolojisine yönlendirme gereken erkek faktörü varlığında salpinjektomi dışındaki cerrahi tedavilere gerek yoktur.

Şekil 39.3. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) tubal faktöre bağlı infertilite tedavi algoritması.

Endometrial poliplerin tedavisinde kullanılan yöntem histeroskopik polip eksizyonudur, dilatasyon ve küretaj ile poliplerin önemli bir kısmı alınamamaktadır.

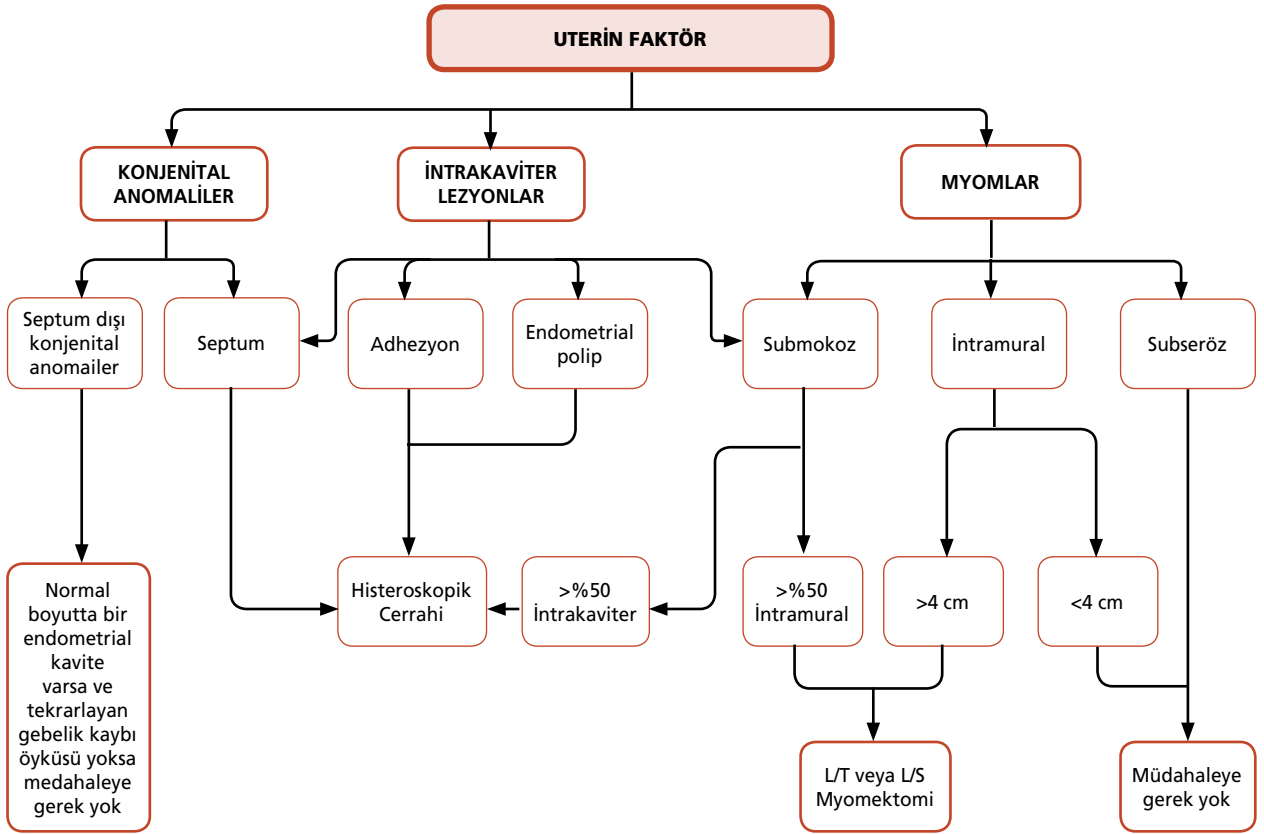
39.5.3.4. Asherman Sendromu

Asherman sendromunda tedavinin amacı uterin kaviteyi mümkün olduğunca yapışıklıklardan arındırarak embriyo implantasyonuna uygun ortam sağlamaya çalışmaktır. Gerekliğinde transabdominal ultrasonografi rehberliğinde çapı mümkün olduğunca küçük olan bir ekipmanla gerçekleştirilecek operatif histeroskopi en uygun tedavi yöntemidir.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği uterin faktöre bağlı infertilite tedavi algoritması Şekil 39.4'de sunulmuştur.

39.5.4. Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilitenin Tedavisi

Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularının bir kısmı etiyo-lojiye yönelik medikal tedavilere yanıt verebilmekle beraber bu olgular oldukça sınırlıdır. Tiroid hastalıkları, hipogonadotropik hipogonadizm, konjenital adrenal hiperplazi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, hiperprolaktinemi, erektil



Şekil 39.4. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) uterin faktöre bağlı infertilite tedavi algoritması.

disfonksiyon, retrograd ejakulasyon gibi sorunları bulunan hastalar nedene yönelik spesifik medikal tedaviler için bir üroloji uzmanıyla beraber yönetilebilirler. Retrograd ejakulasyon durumunda postkoital idrardan sperm elde edilerek intrauterin inseminasyon (İU) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için hazırlanabilir.

39.5.4.1. İdiyopatik Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi

İdiyopatik erkek infertilitesinde androjen, antiöstrojen, kallikrein ve padutin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların meta analizlerinin yapıldığı bir derlemede bu tedavilerin hiçbirinin gebelik oranlarında anlamlı artış sağlamadığı bildirilmektedir¹²⁹. İdiyopatik erkek infertilitesinde gebelik oranlarını arttırmak için sperm parametrelerini iyileştirmek amacıyla erkeklere gonadotropin uygulanmasının incelendiği çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Görüşümüze göre idiyopatik OAT’de gonadotropin tedavisinin ardında hala yeterli kanıt yoktur ve hastalarımızda uyguladığımız veya önerdiğimiz bir tedavi modalitesi değildir. Avrupa Üroloji Derneği tarafından hazırlanan erkek infertilitesi rehberinde de idiyopatik OAT için hormonal tedavi ampirik bir yöntem olarak belirtilmektedir¹³⁰.

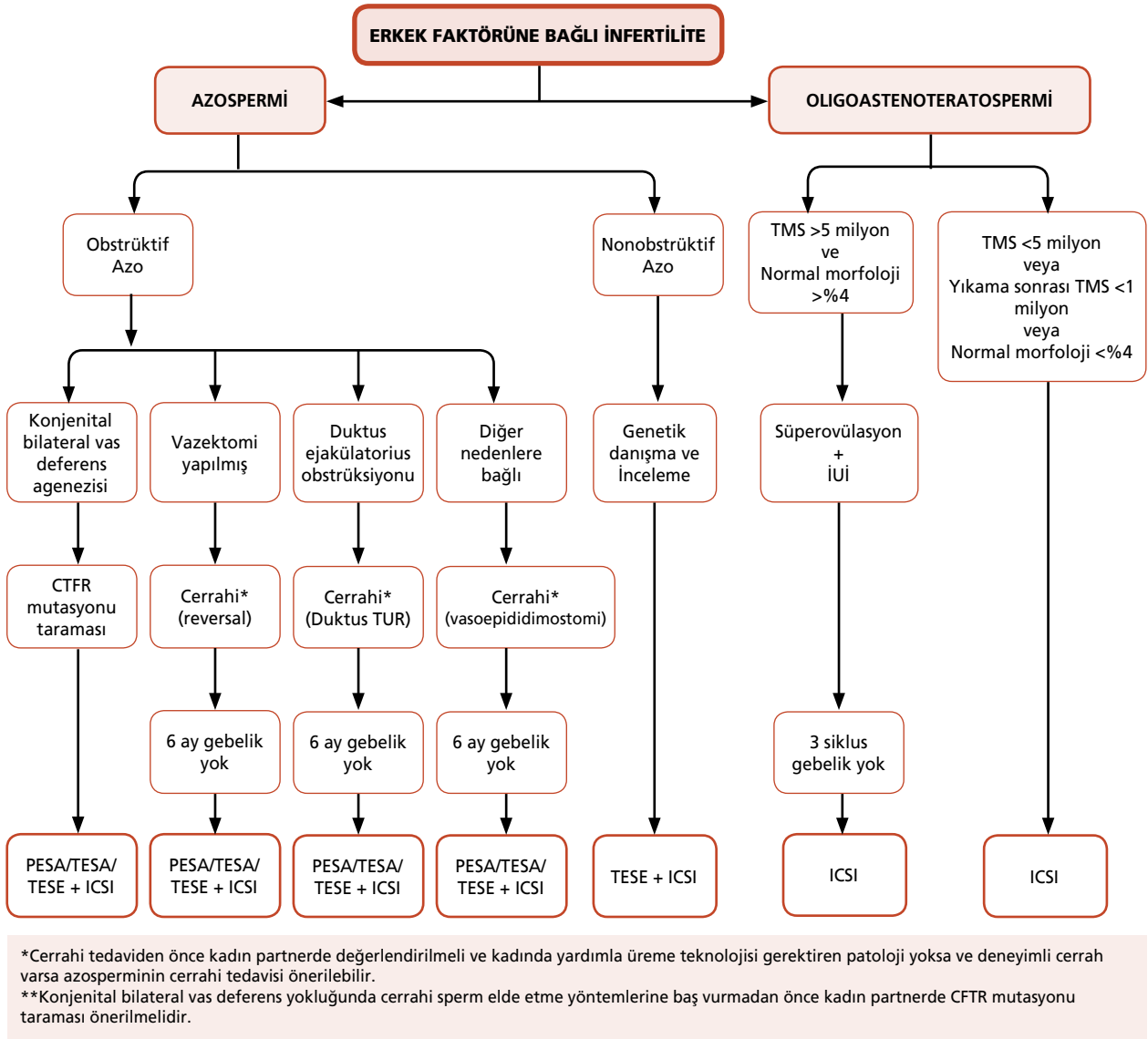
39.5.4.2. Varikozel

Spermatik kord içerisindeki venlerin anormal dilatasyonu olan varikozel, sperm parametreleri anormal olan erkeklerin yaklaşık %25’inde görülür ve infertil erkeklerde en yaygın bulunan fiziksel anomalidir¹³¹. Varikozelin infertiliteye neden olduğu ve varikozektominin bu durumu tedavi edebileceği düşüncesi yaklaşık elli yıldır gündemde olmakla beraber ne varikozelin nasıl infertiliteye neden olabileceği ne de varikozektominin hangi yolla fertilitiyi arttıracığı tartışılmayan bir şekilde ortaya koyulmuş değildir.

İnternal spermatik venin ligasyonu ile yapılan varikozektominin gebelik oranlarını anlamlı derecede arttırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, aksi yönde sonuç bildiren çalışmalar da vardır. Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından yayımlanan İnfertil Erkeklerin Optimal Değerlendirilmesi raporunda da yukarıda sözü edilen hasta grubunda varikozektominin kanıtlanamasa da yararlı olabileceği öne sürülmektedir⁷⁰. TSRM varikozektomiyi fertilitate artırıcı bir yöntem olarak değerlendirmemektedir (Ekte verilmiştir).

39.5.4.3. İntrauterin Inseminasyon

İntrauterin inseminasyonun (İU) amacı fertilizasyon bölgesine ulaşan sağlıklı sperm sayısını artırarak gebelik

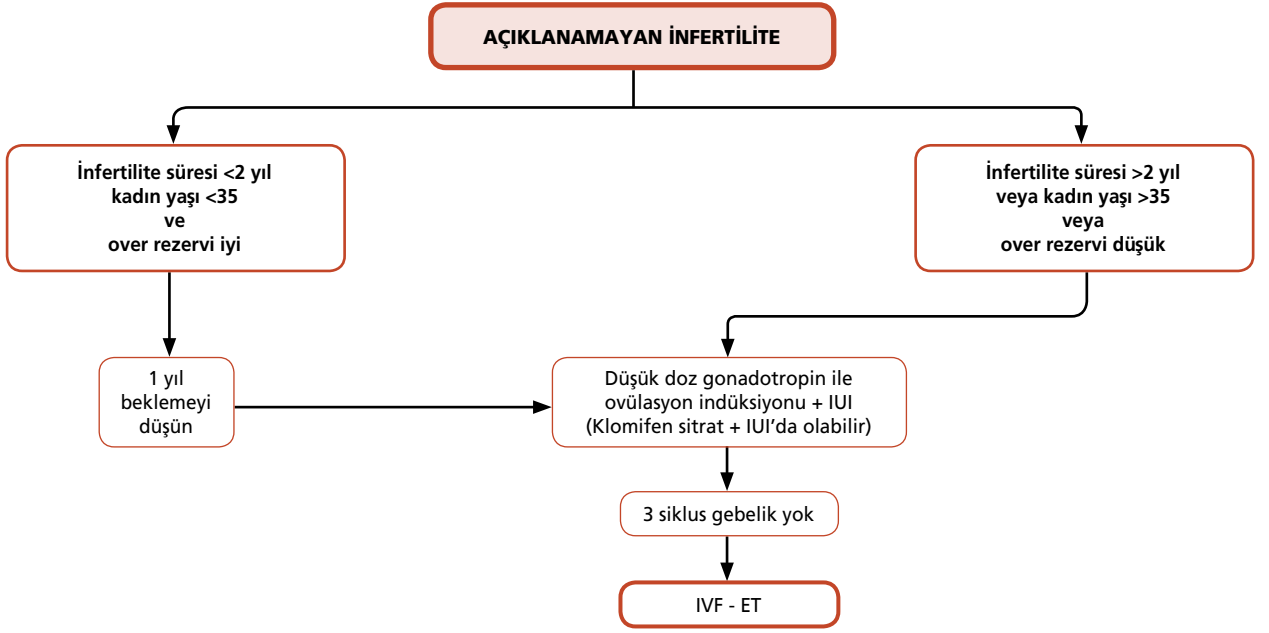


Şekil 39.5. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) erkek faktörüne bağlı infertilite tedavi algoritması.

olasılığını yükseltmektedir¹³². Uzun zamandır gerek erkek faktörüne bağlı infertilitenin gerekse açıklanamayan infertilitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılan IUI'un etkinliği son zamanlarda tekrar sorgulanmaktadır¹³². Avrupa çapında toplanan tedavi sonuçları değerlendirildiğinde IUI ile elde edilen klinik gebelik oranları siklus başına %15'in altında gözükmektedir¹³³. Aynı endikasyonlardaki diğer tedavi alternatifleri olan IVF ile karşılaştırıldığında daha düşük olan maliyeti ve daha az invaziv olması nedeniyle kadın eşin over rezervinin yüksek olduğu çiftlerde öncelikle tercih edilebilir. IUI yapılırken over stimülasyonu gebelik olasılığında mütevazı bir artış sağlarken çoğul gebelik oranlarını çok yükselttiğinden gelişen folikül sayısı 2-3 ile sınırlanmaya çalışılmalıdır¹³².

39.5.4.4. Azoospermi

Azoospermi olgularının yaklaşık %40'ında neden duktal sistemdeki bir obstrüksiyondur. Epididimis, vas deferens veya ejakulatuvar dukt patolojileri obstrüktif azoospermiye neden olabilmektedir. Bazı olgularda obstrüksiyonun mikrocerrahi ile giderilmesi ve spontan koitusla gebelik elde edilebilmektedir. Ancak mikrocerrahi ve yardımcı üreme teknolojileriyle (YÜT) tedavi arasında tercih yaparken kadın partnerin de mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Kadın eşte YÜT ile tedavi gerektiren bir patoloji varlığında mikro-cerrahi denenmesi sonucu değiştirmeyecektir. Kadın yaşının ileri olması ve/veya over rezervinin düşük olması durumunda çift bu durumun olası sonuçları konusunda aydınlatılmalı ve cerrahi sonrası başarı oranı ve spontan gebelik bekleme dönemi üzerinde düşünülmalıdır. AUA ve ASRM kadın yaşının ileri olduğu, kadında IVF gerektiren



Şekil 39.6. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) açıklanamayan infertilite tedavi algoritması.

patoloji bulunduğu, cerrahi yöntemlerle sperm alınması ve ICSI uygulanması ile gebelik şansının cerrahi tedavi ile gebelik şansından yüksek olmasının beklendiği ve çiftin IVF/ICSI'yi tercih ettiği durumlarda mikro-cerrahi önermemektedir¹³⁴. Mikro-cerrahinin bir seçenek olmadığı durumlarda invaziv yöntemlerle sperm elde etmeye çalışılarak ICSI uygulanmaktadır.

Non-obstrüktif azoospermi hipotalamik, hipofizer nedenlere bağlıysa (hipogonadotropik hipogonadizm) bazı olgularda medikal tedaviyle spermatogenezin uyarılması mümkün olabilir. Çift nonobstrüktif azoosperminin genetik sonuçları hakkında bilgilendirilmeli ve gerekli incelemeler önerilmelidir. Bu hastalar bir androloji uzmanıyla birlikte değerlendirilebilir.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği erkek faktörüne bağlı infertilite tedavi algoritması Şekil 39.5'te sunulmuştur.

39.5.5. Açıklanamayan infertilitenin Tedavisi

Standart değerlendirmeyi takiben etiyolojideki faktörlerin dışlanmasıyla tanı konulan infertilite nedenidir. Açıklanamayan infertilitede iki yıllık bir süreç içerisinde %60'a varan kümülatif gebelik oranları elde edilebilse de üç yıldan uzun süreli infertilitede tedavi edilmeyen çiftlerde fekundite %1-2 düzeyindedir¹³⁵. Açıklanamayan infertilitede gebelik şansını belirleyen en önemli faktörlerden birisi kadın yaşı, diğeri de infertilite süresidir¹³⁶. Açıklanamayan infertilite süresinin iki yıldan kısa olduğu çiftlerde kadın partner 35

yaşından gençse prognoz tedavi uygulanmadığında bile iyidir¹³⁷. Tedaviye başlanma zamanının kısaltılmasında kadın yaşı belirleyicidir.

Literatürde açıklanamayan infertilite tanımında farklılıklar olması, kadın partnerde hafif endometriozis bulunan çiftlerin de genellikle açıklanamayan infertilite grubunda değerlendirilmiş olması, açıklanamayan infertilite tedavisinin karar verme sürecinin standart yöntemlere uymaması, yani biyolojik bir kusurun düzeltilmesine olanak veren spesifik bir patofizyolojik neden olmaması nedeniyle tedavinin genellikle ampirik doğada olması açıklanamayan infertilite tedavisinin planlanması ve etkinliğinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır^{8,135,138}. Açıklanamayan infertilite yönetiminde laparoskopinin rutin olarak yapılmasının fertiliteye katkısı yoktur¹³⁹.

Bu çiftlerde, özellikle infertilite süresi kısa olanlarda sadece gözlem ile konsepsiyon olasılığının yüksek olması ve açıklanamayan infertilitede tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda gebelik oranlarını değerlendiren ileriye dönük randomize kontrollü çalışmaların azlığı bu zorluğu arttırmaktadır¹³⁸. İyi tasarlanmış randomize kontrollü bir çalışmada iyi prognozlu çiftlerde beklemek, ovülasyon indüksiyonu ve IUI karşılaştırdığında iyi prognozlu çiftlerde altı ay sonundaki kümülatif gebelik oranlarının benzer olduğu gözlenmiştir¹⁴⁰. Açıklanamayan infertilitede klomifen ile süperovülasyon bekle-gör yaklaşımına göre gebelik ve canlı doğum şansını arttırmamaktadır. Son kılavuzlarda yer alan oral ovaryan hiperstimülasyon ajanlarının yararlılığının tartışmalı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Açıklanamayan infertilite sorunu olan çiftlerde kadın eşin yaşı ve over rezervi tedavi seçiminde bizce en önemli faktördür. Bu verilerin ışığında tercih ettiğimiz tedavi algoritması şöyledir: infertilite süresi bir yıl, kadın yaşı <32 olan ve over rezervi iyiye bir yıl daha spontan gebelik beklemek seçeneği çiftle tartışılmalıdır. Çift beklemek istemezse veya kadın eşin yaşı >35 ve/veya over rezervi düşüğe süper ovulasyon ve intrauterin (IUI) düşünülürken; indüksiyon ajanı tercihi yapılırken hastanın yaşı, antral follikül sayısı ile birlikte çoğul gebelik riski de göz önüne alınarak karar verilmelidir. Hastanın yaşı ileri ve over rezervi düşüğe çoğul gebelik olasılığı azalacaktır ve siklus başına gebelik oranı daha yüksek olabilecek bir tedavi protokolü tercih edilebilirken, daha genç ve over rezervi iyi bir hastada olası çoğul gebelikleri engellemek için daha az agresif bir protokol tercih edilebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda IUI için gonadotropinlerin kullanılmasının canlı doğum oranlarını klomifen sitrat veya aromataz inhibitörlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı vurgulanmaktadır¹⁴¹.

Yayımlanan randomize kontrollü bir çalışmada, açıklanamayan infertilite sorunu olup üç siklus klomifen sitrat IUI sonrası gebe kalamadıklarında direkt IVF veya üç siklus gonadotropin IUI ve eğer hala gebelik olmazsa IVF ile tedavi edilmek üzere randomize edildiklerinde direkt IVF kolunda gebelik elde edilene kadar geçen zaman daha kısa ve toplam tedavi maliyeti daha düşük olmuştur¹⁴². Sonuçlar yorumlanırken maliyet değerlendirmesinin değişik ülkelerde farklı sonuç verebileceği göz önünde tutulmalıdır. İyi prognozlu hasta grubunda her ne kadar direkt IVF ile gebelik şansı daha yüksek olsa da, öncesinde uygulanabilecek 3–4 siklus super ovulasyon + IUI uygulaması ilk basamak yaklaşım olarak düşünülebilir. Takiben IVF'e geçilecek tedavi protokolü ile hem gebeliğe erişme süresi hem de tedavi maliyeti azalacaktır. Kötü prognozlu hasta grubunda ise, tedavi seçiminde kadın yaşı belirleyicidir. Geç reproduktif dönemdeki grupta IVF en iyi seçenek gibi görünmektedir.

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) önerdiği açıklanamayan infertilite tedavi algoritması Şekil 39.6'da sunulmuştur.

39.5.6. Yardımcı Üreme Teknolojileri

Günümüz koşullarında IVF-ET siklus başına gebelik sağlama oranı en yüksek tedavi seçeneğidir. Ortalama gebelik oranları genç kadınlarda %50'yi geçmektedir^{133,143}. Over rezervi düşük veya ileri yaşlı kadınlarda altta yatan nedenden bağımsız olarak ilk tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi IVF-ET'dir. Açıklanamayan infertilite ve erkek infertilitesinde de en yüksek gebelik oranları IVF-ET ile elde edilmektedir¹³². Bu sorunları yaşayan çiftler durumları hakkında bilgilendirildikten sonra beklenen başarı oranlarını, tedavi gereksinimlerini, maliyetlerini ve

risklerini değerlendirdikten sonra tercih etmeleri halinde IVF-ET ilk basamak tedavi olarak uygulanabilir. Altta yatan patolojinin giderilmesine rağmen makul bir süre içerisinde gebelik elde edilemediğinde, diğer nedenlere bağlı infertilite tanısı alan çiftler de bu noktadan sonra açıklanamayan infertilite kategorisinde değerlendirilerek IVF-ET ile tedavi edilebilirler.

KAYNAKLAR

1. Vayena E, Rowe P, Griffin P, Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters In; 2002 17–21 September 2001;Geneva, Switzerland; 2002.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 90:60, 2008.
3. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al, Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 79:577–584, 2003.
4. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G, Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 18:1959–1966, 2003.
5. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG, Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 65:503–509, 1996.
6. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G, Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 18:1959–1966, 2003.
7. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S, Definition and causes of infertility. Reprod Biomed Online 2:41–53, 2001.
8. Balasch J, Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. Reprod Biomed Online 9:664–672, 2004.
9. Heffner L, Advancing maternal age-how old is too old. N Engl J Med 351:1927–1929, 2004.
10. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, et al, Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? Hum Reprod 19:1689–1692, 2004.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril 82 Suppl 1: S169–172, 2004.
12. Camlin NJ, McLaughlin EA, Holt JE, Through the smoke: use of in vivo and in vitro cigarette smoking models to elucidate its effect on female fertility. Toxicol Appl Phar-macol 281:266–275, 2014.
13. Marret S, Effects of maternal smoking during pregnancy on fetal brain development. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)34 Spec No 1:3S230–233, 2005.
14. Cornelius MD, Day NL, The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children. Alcohol Res Health 24:242–249, 2000.
15. Edlich RF, Winters KL, Long WB, 3rd, Gubler KD, Rubella and congenital rubella (German measles). J Long Term Eff Med Implants 15:319–328, 2005.
16. Collins J, Diagnostic Assessment of the Infertile Female Partner. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 11:6–42, 1988.
17. Blackwell LF, Vigil P, Cooke DG, d'Arcangues C, Brown J. B, Findings of one study of ovulation. Hum Reprod 28:3306–3315, 2013.
18. De Crespigny L, O'Herlihy C, Robinson H, Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am J Obstet Gynecol 139:636–639, 1981.
19. Stratford G, Barth J, Rutherford A, Balen A, Plasma prolactin measurement is not indicated in women in the routine investigation of uncomplicated infertility. Hum Fertil 2:70–71, 1999.
20. Glazener CM, Kelly NJ, Hull MG, Prolactin measurement in the investigation of infertility in women with a normal menstrual cycle. Br J Obstet Gynaecol 94:535–538, 1987.
21. Pagidas K, Hemmings R, Falcone T, Miron P, The effect of antisperm autoantibodies in male or female partners undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 62:363–369, 1994.

22. Daitoh T, Kamada M, Yamano S, Murayama S, Kobayashi T, et al, High implantation rate and consequently high pregnancy rate by in vitro fertilization-embryo transfer treatment in infertile women with antisperm antibody. *Fertil Steril* 63:87–91, 1995.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 103:9, 2015.
24. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, et al, Decreased inhibin B secretion is associated with the monotrophic FSH rise in older, ovulatory women: A study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2742–2745, 1996.
25. Buyalos RP, Ghosh K, Daneshmand ST, Infertile women of advanced reproductive age. Variability of day 3 FSH and E2 levels. *J Reprod Med* 43:1023–1026, 1998.
26. Scott RT, Jr., Hofmann GE, Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 63:1–11, 1995.
27. Kim YK, Wasser SK, Fujimoto VY, Klein NA, Moore DE, et al, Utility of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), oestradiol and FSH. LH ratio in predicting reproductive age in normal women. *Hum Reprod* 12:1152–1155, 1997.
28. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA, Elevated levels of basal estradiol 17-beta predict poor response in patients with normal basal levels of FSH undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 69:1010–1014, 1998.
29. Bukulmez O, Arici A, Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:231–237, 2004.
30. Hillier SG, Regulating function for inhibin and activin in human ovaries. *Hum Endocrinol* 131:171–175, 1991.
31. Coussieu C, Inhibins in woman's hypofertility: practical interest. *Gynecol Obstet Fertil* 32:760–766, 2004.
32. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, et al, Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 77:328–336, 2002.
33. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, et al, Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 15:2341–2346, 2000.
34. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J, Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 19:590–595, 2004.
35. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP, Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 211:85–90, 2003.
36. Seifer DB, Baker VL, Leader B, Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17, 120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 95:747, 2011.
37. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 77:357–362, 2002.
38. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, et al, Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum. Reprod* 22(7):1837–1840, 2007.
39. Ferraretti AP, Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, et al, ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 26:1616–1624, 2011.
40. Ferraretti AP, Gianaroli L, The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod* 29:1842–1845, 2014.
41. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, et al., Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 24:867–875, 2009.
42. Nelson SM, Yates RW, Fleming R, Serum anti-Müllerian hormone and FSH. prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 22:2414–2421, 2007.
43. Nakhuda GS, The role of mullerian inhibiting substance in female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:257–264, 2008.
44. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Looman CW, de Jong FH, et al, Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Assist Reprod Genet* 22:65–73, 2005.
45. Honore GM, Holden AE, Schenken RS, Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 71:785–795, 1999.
46. Kodaman PH, Arici A, Seli E, Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:221–229, 2004.
47. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, et al, The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 64:486–491, 1995.
48. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Sonohysterography and Sonohysterosalpingography: A Text-atlas of Normal and Abnormal Findings. In: Kurjak A, Chervenak FA, eds. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1 ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2004:701–715.
49. Korell M, Seehaus D, Strowitzki T, Hepp H, Radiologic versus ultrasound fallopian tube imaging. Painfulness of the examination and diagnostic reliability of hysterosalpingography and hysterosalpingo-contrast-ultrasonography with echovist 200. *Ultraschall Med* 18:3–7, 1997.
50. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, et al, Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye perturbation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10:367–372, 2003.
51. Chenia F, Hofmeyr GJ, Moolla S, Oratis P, Sonographic hydrotubation using agitated saline: a new technique for improving fallopian tube visualization. *Br J Radiol* 70:833–836, 1997.
52. Peters AJ, Coulam CB, Hysterosalpingography with color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 164:1530–1532, 1991.
53. Tufekci EC, Girit S, Bayirli E, Durmusoglu F, Yalti S, Evaluation of tubal patency by transvaginal sonosalpingography. *Fertil Steril* 57:336–340, 1992.
54. Heikkinen H, Tekay A, Volpi E, Martikainen H, Jouppila P, Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological and clinical experiences. *Fertil Steril* 64:293–298, 1995.
55. Jeanty P, Besnard S, Arnold A, Turner C, Crum P, Air-contrast sonohysterography as a first step assessment of tubal patency. *J Ultrasound Med* 19:519–527, 2000.
56. Stern J, Peters AJ, Coulam CB, Color Doppler ultrasonography assessment of tubal patency: a comparison study with traditional techniques. *Fertil Steril* 58:897–900, 1992.
57. Kiyokawa K, Masuda H, Fuyuki T, Koseki M, Uchida N, et al, Three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography(3D-HyCoSy) as an outpatient procedure to assess infertile women: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:648–654, 2000.
58. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P, Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61:157–162, 1982.
59. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, et al, Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 12:2277–2281, 1997.
60. Fayez JA, Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. *Obstet Gynecol* 68:399–403, 1986.
61. Valle RF, Sciarra JJ, Hysteroscopic treatment of the septate uterus. *Obstet Gynecol* 67:253–257, 1986.
62. Grimbizis G, Camus M, Clasen K, Tournaye H, De Munck L, et al, Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility. *Hum Reprod* 13:1188–1193, 1998.
63. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 73:1–14, 2000.
64. Valdes C, Malini S, Malinak LR, Ultrasound evaluation of female genital tract anomalies: a review of 64 cases. *Am J Obstet Gynecol* 149:285–290, 1984.
65. Nicolini U, Belotti B, Bonazzi D, Zamberletti G, Battista C, Can ultrasound be used to screen uterine malformation? *Fertil Steril* 47:89–93, 1987.
66. Reuter KL, Daly DC, Cohen SM, Septate versus bicornuate uteri: errors in imaging diagnosis. *Radiology* 172:749–752, 1989.
67. Pritts EA, Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 56:483–491, 2001.
68. Richenberg J, Cooperberg P, Ultrasound of the Uterus. In: Callen P, ed. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000:814–846.

69. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, et al, Incidence and main causes of infertility in a resident population(1, 850, 000)of three French regions(1988–1989). *Hum Reprod* 6:811–816, 1991.
70. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 82 Suppl 1: S123–130, 2004.
71. Collins JA. Unexplained infertility. In: Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR, eds. *Infertility: evaluation and treatment*. Philadelphia: WB Saunders; 1995:249–262(Level III).
72. Managing anovulatory infertility. *Drug Ther Bull* 42:28–32, 2004.
73. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T. Female Partner. In: WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge Press Syndicate of the University of Cambridge; 2000:40–67.
74. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF, Jr, Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 77:125–129, 1993.
75. Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Mannaerts BM, Lamberts SW, Bouchard P, et al, Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1471–1473, 1992.
76. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, et al, Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 83:189–196, 1994.
77. Dale PO, Tanbo T, Henriksen T, Magnus O, Abyholm T, Gonadotropin therapy of female infertility. *Acta Endocrinol (Copenh)*120:395–399, 1989.
78. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 99:347–358, 2002.
79. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, et al, Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 10:2705–2712, 1995.
80. Norman RJ, Obesity, polycystic ovary syndrome and anovulation-how are they interrelated? *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:323–327, 2001.
81. Mayer-Davis EJ, D’Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, et al, Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Jama* 279:669–674, 1998.
82. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 23:462–477, 2008.
83. ACOG Committee on Practice Bulletins–Gynecology, ACOG Practice Bulletin No 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 114:936–949, 2009.
84. Wu CH, Winkel CA, The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril* 52:564–568, 1989.
85. Hurst BS, Hickman JM, Matthews ML, Usadi RS, Marshburn PB, Novel clomiphene “stair-step” protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 200:510 e1–4, 2009.
86. Fluker MR, Wang IY, Rowe TC, An extended 10-day course of clomiphene citrate (CC) in women with CC-resistant ovulatory disorders. *Fertil Steril* 66:761–764, 1996.
87. Isaacs JD, Jr., Lincoln SR, Cowan BD, Extended clomiphene citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. *Fertil Steril* 67:641–643, 1997.
88. Derman S, Adashi EY, Induction of ovulation. *Compr Ther* 21:583–589, 1995.
89. Beck JL, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E, Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002249, 2005.
90. Cruz RI, Kemmann E, Brandeis VT, Becker KA, Beck M, et al, A prospective study of intrauterine insemination of processed sperm from men with oligoasthenospermia in superovulated women. *Fertil Steril* 46:673–677, 1986.
91. Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M, Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 21:1805–1808, 2006.
92. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH, A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 41:844–848, 1984.
93. Branigan EF, Estes MA, Treatment of chronic anovulation resistant to clomiphene citrate (CC) by using oral contraceptive ovarian suppression followed by repeat CC treatment. *Fertil Steril* 71:544–546, 1999.
94. Branigan EF, Estes MA, A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 188:1424–1428, 2003.
95. Speroff L, Fritz MA, Induction of ovulation. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1175–213.
96. Gonen Y, Casper RF, Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 5:670–674, 1990.
97. Schenker JG, Yarkoni S, Granat M, Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 35:105–123, 1981.
98. Ahlgren M, Kallen B, Rannevik G, Outcome of pregnancy after clomiphene therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55:371–375, 1976.
99. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC, The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 22:18–21, 1982.
100. Mitwally MF, Casper RF, Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 75:305–309, 2001.
101. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, et al, Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 7:543–546, 2003.
102. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):760–771, 2006.
103. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N, Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 85:289–291, 2004.
104. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH, Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003053, 2012.
105. Seli E, Duleba AJ, Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:245–254, 2002.
106. National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: RCOG Press; 2004.
107. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 23:462–477, 2008.
108. Carlomagno G, Unfer V, The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertile Sterile* 9:2515–2516, 2011.
109. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F, Effects of myo-inositol in women with PCOS. a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 28(7):509–515, 2012.
110. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z, A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63:729–733, 1995.
111. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC, The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 7:309–330, 1993.
112. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Sagle M, Franks S, Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 6:1095–1099, 1991.
113. Homburg R, Howles CM, Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 5:493–499, 1999.

114. Van Santbrink EJ, Hop WC, van Dessel TJ, de Jong FH, Fauser BC, Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 64:37–43, 1995.
115. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, et al, Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 11:2581–2584, 1996.
116. Greenblatt E, Casper RF, Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 156:279–285, 1987.
117. Amer SA, Li TC, Cooke ID, A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 18:1693–1698, 2003.
118. Aakvaag A, Gjonnaess H, Hormonal response to electrocautery of the ovary in patients with polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol* 92:1258–1264, 1985.
119. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS, Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 100:1082–1089, 1993.
120. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Success of laparoscopic ovarian wedge resection is related to obesity, lipid profile, and insulin levels. *Fertil Steril* 79:1008–1014, 2003.
121. Stegmann BJ, Craig HR, Bay RC, Coonrod DV, Brady MJ, et al, Characteristics predictive of response to ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 188:1171–1173, 2003.
122. Gjonnaess H, Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 41:20–25, 1984.
123. Molitch M. Manifestations, epidemiology and pathogenesis of prolactinomas in women. In: Olefsky J, Robbins R, eds. *Prolactinomas*. New York: Churchill Livingstone; 1986:67–95.
124. Zeyneloglu HB, Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:281–286, 2001.
125. Pritts EA, Parker WH, Olive DL, Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 91:1215–1223, 2009.
126. Farquhar C, Do uterine fibroids cause infertility and should they be removed to increase fertility? *Bmj* 338: b126, 2009.
127. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, et al., Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 20:1632–1635, 2005.
128. Lass A, Williams G, Abusheika N, Brinsden P, The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet* 16:410–415, 1999.
129. Kamischke A, Nieschlag E, Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 14 Suppl 1:1–23, 1999.
130. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, et al, EAU Guidelines on Male Infertility. *European Urology* 48:703–711, 2005.
131. Evers JL, Collins JA, Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004.
132. ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 15:265–277, 2009.
133. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, et al, Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 24:1267–1287, 2009.
134. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, The Male Infertility Best Practice Committee of the American Urological Association, Report on the management of obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 82: 5137–141, 2004.
135. Hull MG, Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 7:785–796, 1992.
136. Van Geloven N, Van der Veen F, Bossuyt PM, Hompes PG, Zwinderman AH, et al, Can we distinguish between infertility and subfertility when predicting natural conception in couples with an unfulfilled child wish? *Hum Reprod* 28(3):658–665, 2013.
137. Collins JA, Burrows EA, Willan AR, The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 64:22–28, 1995.
138. Evers JL, Female subfertility. *Lancet* 360:151–159, 2002.
139. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L, Laparoscopy—or not—for management of unexplained infertility. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 30(7):712–715, 2010.
140. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, et al, Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 337: a716, 2008.
141. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, et al, Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *The New England journal of medicine* 373(13):1230–1240, 2015.
142. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, et al, A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 94(3):888–899, 2010.
143. The Society for Assisted Reproductive Technology. National Data Summary. www.sartorg.org Last accessed 15th December 2009, 2007.

Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Özet

Anovulasyon, sık rastlanan, klinik olarak farklı bulgularla karşımıza çıkabilen önemli bir sağlık problemidir. Hastalar; amenore, menstrual düzensizlik, hirsutizm ve uzun dönemde ortaya çıkan endometrial, kardiyovasküler ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler ile başvurabilirler. Kronik anovulasyonun başta infertilite olmak üzere, endometrium hiperplazisi ve kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz gibi ciddi sonuçları olabilmektedir. Hipotalamo-hipofizer-over aksında ortaya çıkan herhangi bir aksaklık anovulasyon ile sonuçlanabilmektedir. Anovulasyon nedeniyle başvuran bir hastada öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı, sekonder seks karakterlerinin ve östrojen eksiklik bulgularının da değerlendirilmesini içeren fizik muayene yapılmalı, etiyojolojiyi aydınlatmaya yönelik endokrin testlerle neden ortaya konulmalıdır. Tanı konulduktan sonra hastaya durumu ve hastalığın uzun süreli sonuçları hakkında bilgi verilmelidir. Hastaya anovulasyonun uzun dönem olumsuz etkilerinden korumak için uygun tedavi düzenlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Anovulasyon, amenore, infertilite, hipergonadotropik hipogonadizm, hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik anovulasyon, polikistik over sendromu, primer over yetmezliği, poliendokrinopatiler, hormon replasman tedavisi

40.1. TANIM-SINIFLANDIRMA

Kronik anovulasyon, genç erişkin yaşta görülen, amenore, oligoamenore ve irregüler uterin kanamalarla kendini gösteren ve infertilite ile sonuçlanabilen bir durumdur. Reprodüktif dönemde kronik anovulasyonun nedenleri Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization (WHO)) tarafından şu şekilde gruplandırılmıştır¹:

- WHO sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon
- WHO sınıf 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
- WHO sınıf 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon

Bu gruplandırma olmasına rağmen klinik pratikte anovulasyona neden olan en sık dört hastalık değerlendirilmektedir: hipogonadotropik hipogonadizm, polikistik over sendromu, primer overyan yetmezlik, hiperprolaktinemi. Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon, hipotalamik ve hipofizer nedenlerle bağlı olarak görülmektedir.

Anovulatuvar kadınların yaklaşık %5–10'u bu gruptadır². Bu hastalarda gonadotropin salgılatıcı hormon (gonadotropin-releasing hormone (GnRH)) sekresyonunun azalmasına veya GnRH'a hipofiz yanıtının azalması/olmamasına bağlı normal veya düşük/normal foliküler stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri ile birlikte düşük östradiol düzeyleri saptanmaktadır.

Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon, klinik pratikte en sık görülen anovulasyon nedenidir. Anovulatuvar kadınların %70–85'i bu gruptadır. Bu gruptaki hastaların önemli bir kısmını polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar oluşturmaktadır. Genellikle FSH ve östrojen düzeyleri normal iken, luteinize edici hormon (LH) düzeyleri yüksektir³. Bu grupta anovulasyonun en önemli sonucu karşılanmamış östrojen etkisine bağlı endometrium hiperplazisi/karsinomudur.

Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon, anovulasyon nedenlerinin %10–30'unu oluşturmaktadır. En önemli nedeni prematür over yetmezliğidir. Bu gruptaki hastaların önemli bir kısmı amenoreik olup genellikle bu hastalar anovulasyon tedavilerine yanıt vermemektedirler.

Hiperprolaktinematik anovulasyon, anovulatuvar kadınların %5–10 kadarını oluşturmaktadır. Prolaktin yüksekliği gonadotropin pulsatil salınımını inhibe ederek anovulasyona neden olmaktadır. Hastaların en önemli başvuru nedeni oligomenore veya amenoredir. Bu konu ilgili konu başlığı altında tartışıldığından tekrar değinilmeyecektir.

40.2. HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADAL ANOVULASYON

40.2.1. Hipotalamik Anovulasyon

Hipotalamustan GnRH'ın epizodik salınımı hipofiz bezinden FSH ve LH'nda epizodik salınımı ile sonuçlanmaktadır. GnRH'ın epizodik salınımının bozulması, FSH ve LH salınımlarının azalması veya olmaması durumunda hipogonadizm oluşabilmektedir. İzole gonadotropin eksikliği, kraniyofarenjioma, kafa travmaları, merkezi sinir sistem enfeksiyonları hipotalamo-hipofizer aks bozulmasına bağlı amenore nedenlerinden bazılarıdır. Hipotalamus ve hipofiz bezinin anatomik ve genetik bozuklukları, ilgili konu başlığı altında ayrıntılı olarak ele alındığından burada yeniden bahsedilmeyecektir. Hipotalamik anovulasyonda genellikle nöroanatomik bir problem saptanamamaktadır ve bu form fonksiyonel hipotalamik anovulasyon olarak bilinmektedir⁴. Yaşam tarzındaki bazı değişiklikler ile genellikle normal ovulasyon sağlanabilmektedir.

40.2.2.1. Fonksiyonel Hipotalamik Anovulasyon

Fonksiyonel hipotalamik anovulasyon (FHA) anatomik ve genetik bir neden olmaksızın gonadotropinlerin ve östrojen düzeylerinin düşüklüğü ile karakterizedir. Patofizyolojide pulsatil GnRH sekresyonunun azalması veya yokluğu suçlanmaktadır⁵. GnRH sekresyonunun bozulması gonadotropin pulsalarının azalması, siklus ortası LH pikinin yokluğu, normal folikül gelişiminin olmaması, anovulasyon ve östradiol düzeylerinin düşmesi ile sonuçlanmaktadır⁶. Bu hastalarda çeşitli LH sekresyon paternleri görülebilmektedir. Suçlanan diğer bir faktör ise kronik strese bağlı olarak hipofizo-adrenokortikal sistemin sürekli uyarılmasıdır⁴. Strese bağlı kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) sürekli uyarılması, beyindeki diğer stres ilişkili hormonların aktive olması gonadotropin pulsatil salınımını bozmakta, böylece anovulasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır⁴. Leptin eksikliğinin FHA'a neden olduğu, rölatif leptin eksikliği olan kişilerde leptin replasmanı sonrası reproduktif endokrin fonksiyonlarda düzelmeye sağlandığı ileri sürülmektedir⁷. Tanısı hipotalamik anovulasyona neden olabilecek diğer nöroanatomik veya genetik hastalıkların ekarte edilmesi ile konulmaktadır⁸. FHA'da genellikle menarş sonrası düzenli menstrual sikluslar mevcut olup, daha sonra sekonder amenore ile kendini gösteren anovulasyon görülmektedir. Primer amenore oldukça nadirdir. FHA' u olan kadınlar genellikle ince yapılıdır ve amenore ciddi

bir stres sonrası ortaya çıkmaktadır⁸. Bu nedenle FHA olduğu düşünülen hastalar emosyonel durumları açısından özellikle değerlendirilmelidirler. Bu hastalarda sekonder seks karakterlerinin gelişimi normaldir ancak östrojen eksikliğine bağlı vajinal mukozanın incelmeye gibi bulgular saptanmaktadır. Gonadotropin düzeyleri genellikle normalin altındadır. Progesteron uygulanması ile çekilme kanaması, kronik östrojen yokluğuna bağlı olarak genellikle olmamaktadır. Amenore ani gelişti ise veya hastada bazı nörolojik bulgular mevcutsa kraniyal görüntüleme yapılmalıdır.

Düzenli yapılan ağır egzersizler çeşitli menstrual düzensizliklere neden olabilmektedir. Yapılan egzersizin süresi, ağırlığı ve tipi hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Özellikle balerinlerde, atletizm ile uğraşanlarda, yüzücü ve uzun mesafe koşucularında daha sık olarak reproduktif bozukluklar görülmektedir. Bu hastalarda santral CRH ve beta endorfin düzeylerinin yüksek olması FHA nedeni olarak düşünülmektedir⁴. Egzersiz miktarının azaltılması ve bazı hayat tarzı değişiklikleri ile ovulasyon fonksiyonları normale dönebilmektedir. Eğer ovulasyon sağlanamadı ise hormon replasman tedavisi verilmelidir.

Başta anoreksiya nevroza ve bulimia olmak üzere yeme bozuklukları da FHA'a neden olmaktadır. Yeme bozuklukları kadınlarda ve genç erişkin dönemde daha sık olarak görülmektedir. Hastalarda hipotalamo hipofizer aksın hiperaktivasyonu, yüksek seviyelerde santral CRH ve beta endorfin düzeyleri mevcuttur. Vücut ağırlığının %25 ve fazlasını kaybeden bir kişide yeme bozukluğu olabileceği düşünülmeli ve psikiyatri yardımı istenmelidir. Yeme bozukluklarının tedavisi oldukça zordur ve yoğun psikiyatrik destek gereklidir. Ovulasyon sağlanana kadar hormon replasman tedavisi verilmelidir. Anoreksiya nervozalı hastaların yaklaşık %50'de normal kiloya ulaşılsa bile ovulasyon olmamaktadır⁴.

FHA'da tedavi altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ile başlar. Psikolojik tedavi, hayat tarzının düzenlenmesi, yeme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile genellikle ovulasyon sağlanmaktadır. Eğer altta yatan neden ortadan kaldırılamadıysa, altta yatan neden düzeldiği halde ovulasyon altı aydır sağlanamadıysa, hastada uzun süreli östrojen eksikliği mevcutsa hastalarda hormon replasman tedavisi düşünülmelidir. Gebelik isteyen kadınlarda ovulasyon indüksiyonu denenmelidir.

40.3. NORMOGONADOTROPİK NORMOÖSTROJENİK ANOVULASYON

Bu grubun önemli kısmını hiperandrojenematik anovulasyon oluşturmaktadır. PKOS, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve obezite başlıca hiperandrojenematik anovulasyon nedenleridir. Ayrıca adrenal yetersizlik, tiroid fonksiyon bozuklukları da

anovulasyona neden olabilmektedir. PKOS ve KAH ilgili konu başlığı altında ayrıntılı olarak irdelendiğinden burada tekrar değinilmeyecektir.

Cushing Sendromu:

Cushing Sendromu (CS) hirsutizm nedeniyle başvuran hastaların %1'den azında görülmektedir⁹. Ancak hipernadrogenemi ile birlikte anovulasyonu olan bir kadında CS akla getirilmelidir. CS'lu hastaların %60–70'inde hiperandrojenemi ve menstrual düzensizlik mevcuttur. Menstrual anormallikler artan serum kortizol düzeyi ve azalmış östradiol düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Bu hastalarda anovulasyonun kesin nedeni bilinmemekle birlikte yüksek kortizol düzeylerinin pulsatil GnRH salınımını bozduğu düşünülmektedir¹⁰.

Androjen Sekrete Eden Tümörler:

Androjen hipersekresyon bulgularının hızlı ilerlemesi durumunda androjen üreten tümör varlığı akla getirilmelidir. Testesteron ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeylerinin yüksek saptanması tanıyı desteklemektedir. Bu hastalarda hiperandrojeneminin anovulasyona neden olduğu düşünülmektedir. Adrenal bezden kaynaklanan tümörlerden eş zamanlı salınan kortizol de anovulasyona katkıda bulunmaktadır.

Obezite:

Obezite toplumda giderek artan oranlarda görülmektedir. Obez kadınların önemli bir kısmında menstrual bozukluklar bulunmaktadır. Obez hastalarda seks steroidlerinde ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak gonadotropin sekresyonunda baskılanma ortaya çıkmaktadır. Obezitede yağ dokusunun artışına bağlı androjenlerin aromatisasyonu artar. Bunun sonucunda östron düzeyleri artarak rölatif bir hiperöstrojenizm meydana gelmektedir. Androjen düzeyleri normal olduğu halde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin azalmasına bağlı olarak serbest testesteron düzeyleri normalin üzerindedir. Tüm bu değişiklikler sonucu obez kadınlarda anovulasyon ve menstrual bozukluklar görülmektedir.

Adrenal Yetmezlik:

Primer adrenal yetersizlik nedenlerinin önemli bir kısmını otoimmün nedenler oluşturmaktadır. İzole otoimmün adrenal yetersizlik görülebildiği gibi poliglandüler endokrinopatilerin bir parçası da olabilir. Dolayısıyla eşlik eden otoimmün overyan yetmezlik anovulasyon nedeni olabilmektedir. Bununla birlikte otoimmün adrenal yetmezlikte steroidogeneze rol oynayan birçok enzime karşı gelişen otoantikordlarda anovulasyon nedeni olarak suçlanmaktadır. Amenore primer adrenal yetmezliği olan hastaların yaklaşık %25'inde bulunmaktadır ve hastalarda kronik hastalık durumu, kilo kaybı da primer overyan yetmezliğe katkıda bulunmaktadır.

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları:

Hem hipertiroidi hem hipotiroidi genç erişkinlerde oldukça sık görülen hastalıklardır. Hipertiroidisi olan kadınlarda menstrual bozukluklar, spontan abortuslar, infertilite sık olarak görülmektedir. Artmış tiroid hormonlarının etkisi ile karaciğerde SHBG üretimi artmakta, bunun sonucunda total testesteron, östron, östradiol, dihidrotestesteron düzeyleri de artmakta, serbest östradiol konsantrasyonu rölatif olarak azalmaktadır. Hastalarda LH salınım paterninde bozulmalar saptanabilmektedir¹¹. Ayrıca kilo kaybı ve psikolojik değişikliklerinde anovulasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Tiroid fonksiyonlarının normale gelmesi ile ovulasyon genellikle normale dönmektedir.

Hipotiroidide de hipertiroidiye benzer şekilde bazı menstrual bozukluklar görülmektedir. Menstrual siklus düzensizliği olan bir kadında fertilitede azalma, abortus, erken doğum gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkan menstrual bozuklukların mekanizması açık değildir. Hastalarda SHBG düzeyleri azalmış, buna bağlı olarak total testesteron ve östradiol düzeyleri azalmış, serbest hormon düzeyleri korunmuştur. Ayrıca hastaların bir kısmında siklus ortası LH pikinin olmadığı saptanmıştır. Primer hipotiroidisi olan hastalarda ortaya çıkabilecek hiperprolaktinemi de anovulasyona katkıda bulunmaktadır. Tiroid fonksiyonlarının normale gelmesi ile genellikle ovulasyon normale dönmektedir, ancak hastaların bir kısmında tedaviye rağmen anovulasyon devam etmektedir.

40.3. HİPERGONADOTROPİK HİPOÖSTROJENİK ANOVULASYON

40.3.1. Prematür Over Yetmezliği (Primer Over Yetmezliği)

Prematür over yetmezliği (POY), overyan foliküllerin 40 yaş öncesinde tükenmesi ile karakterize, kronik anovulasyonu olan bir kişide ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir durumdur¹². Hastalarda normal puberte sonrası normal menstrual siklusları takiben oligomenore ve amenore görülmektedir. Ancak, folikül kaybı puberte öncesinde başladı ve hızlandı ise sekonder seks karakterleri gelişmeksizin primer amenore görülebilmektedir. Östrojen eksikliğine bağlı bulgularla birlikte artmış FSH düzeyleri POY tanısını düşündürmelidir¹³. Erken ortaya çıkan bu overyan yetmezliğin etiyojisi açık olmamakla birlikte genetik bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir⁸. Özellikle X kromozomlarından birinin olmaması veya 45X/47XXY mozaizm durumlarında POY görülmektedir¹⁴. Ayrıca FSH ve LH reseptör mutasyonları, steroidogeneze içeren gen mutasyonları, frajil X premutasyonu gibi durumlarda POY'e katkıda bulunmaktadır⁴. Diğer olası nedenler arasında otoimmün over hasarı, iyatrojenik over hasarı (kemoterapi,

Tablo 40.1. Prematür over yetmezliği olan kişilerde önerilen laboratuvar incelemeleri³

FSH Prematür over yetmezliğinin tanısının konulması için
Karyotip Analizi 30 yaş atında olanlarda veya seksüel infantil olanlarda
ACTH Stimülasyon Testi ve Anti-adrenal Antikorlar Adrenal yetmezliğin değerlendirilmesi için
TSH ve Antitiroid Antikorlar Hipotiroidinin değerlendirilmesi için
Açlık Glukoza ve OGTT Diyabetin değerlendirilmesi için
Kalsiyum ve Fosfor Hipoparatiroidinin değerlendirilmesi için
Sedimentasyon, Hemogram, ANA, RF Otoimmün diğer hastalıkların değerlendirilmesi için
Pregnenolon Seksüel infantilizmi olan kadınlarda 17-hidroksilaz eksikliğinin değerlendirilmesi için

FSH; folikül stimulan hormon, ACTH; adrenokortikotropik hormon, TSH; tiroid stimulan hormon OGTT; oral glukoz tolerans testi, ANA; anti-nükleer antikor, RF; romatoid faktör.

radoterapi gibi) ve idiyopatik overyan yetmezlik bulunmaktadır.

POY olan bir kişide kromozomal anomali riski yaş azaldıkça artmaktadır⁴. Özellikle Y kromozomun varlığında gonadal tümör gelişme riski bulunması nedeniyle özellikle 30 yaş altında POY gelişen hastalarda kromozom analizi yapılması önerilmektedir¹⁵. Otuz yaş üzerinde gonadal tümör gelişme ihtimali çok düşük olduğundan kromozom analizi önerilmemektedir⁴. POY izole bir otoimmün hastalık olarak karşımıza çıkabildiği gibi poliglandüler endokrinopatinin bir parçası olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hipotiroidi, surrenal yetmezlik ve diabetes mellitus POY'e, diğer otoimmün hastalıklara göre daha sık eşlik eden hastalıklardır. POY olan hastalar birkaç yılda bir diğer otoimmün hastalıklar açısından değerlendirilmelidirler (Tablo 40.1)¹⁶.

Kırk yaş altında oligomenore veya amenore ile başvuran bir kişide POY akla gelmelidir. En az iki kez ölçülen FSH düzeylerinin menopozal aralıkta (>40 IU/L) olması ile POY tanısı konulmaktadır. Genç yaşta tanı konulan bu hastalığın en önemli sonucu infertilitedir. Ancak hastaların az bir kısmında hormon replasman tedavisi sürecinde gebelik olduğu bildirilmektedir⁴. Hormon replasman tedavisi ile folikül gelişimi olmakta, bunların az kısmını ovulasyon ve gebelik takip edebilmektedir. Hastalar tanı konulduktan sonra hastalığın sonuçları konusunda bilgilendirilmelidir.

POY'in spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Gebelik isteği olan kadınlara durumları hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra başka birinden alınacak oosit ile *in vitro* fertilizasyon şansı olabileceği anlatılmalıdır. Eğer gebelik isteği

bulunmuyorsa östrojen ve progesterondan oluşan hormon replasman tedavisi verilmelidir. Bu tedavi ile sekonder seks karakterlerinin korunması sağlanırken, erken gelişecek osteoporoz ve diğer östrojen eksikliğine bağlı gelişebilecek komplikasyonların engellenmesi mümkün olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fauser B, Overview of ovulation induction. Uptodate, (Ed. Barbieri RL, Crowley WF), Waltham, MA, 2016.
2. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al, High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. J Clin Endocrinol Metab 83:4220-4232, 1998.
3. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, et al, New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv 57:755-767, 2002.
4. Bulun SE, Adashi EY, The physiology and pathology of the female reproductive axis. Williams Textbook of Endocrinology. Eleventh Edition (Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR). USA, Saunders Elsevier, 2008;541-614.
5. Gordon CM, Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 363:365-371, 2010.
6. Santoro N, Filicori M, Crowley WF, Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. Endocr Rev 7:11-23, 1986.
7. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al, Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 351:987-997, 2004.
8. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al, Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 102(5):1413-1439, 2017.
9. Rosen MG, Cedars MI, Female reproductive endocrinology and infertility. Basic and Clinical Endocrinology. Eighth Edition (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;527-536.
10. Penezi Z, Zarkovi M, Vujovi S, et al, Gonadotropin pulsatility in Cushing's syndrome compared with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 20:150-154, 2005.
11. Koutras DA, Disturbances of menstruation in thyroid disease. Ann N Y Acad Sci 816:280-284, 1997.
12. De Vos M, Devroey P, Fauser BC, Primary ovarian insufficiency. Lancet 376(9744):911-921, 2010.
13. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al, A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 81:3615-3621, 1996.
14. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, et al, 45X/46XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril 70:89-93, 1998.
15. Giltay JC, Ausems MG, van Seumeren I, et al, Short stature as the only presenting feature in a patient with an isodicentric (Y) (q11 23) and gonadoblastoma. A clinical and molecular cytogenetic study. Eur J Pediatr 160:154-158, 2001.
16. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, et al, Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. Clin Endocrinol (Oxf) 54:211-217, 2001.

MENOPOZ

Uzm. Dr. Hande PEYNİRCİ¹, Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

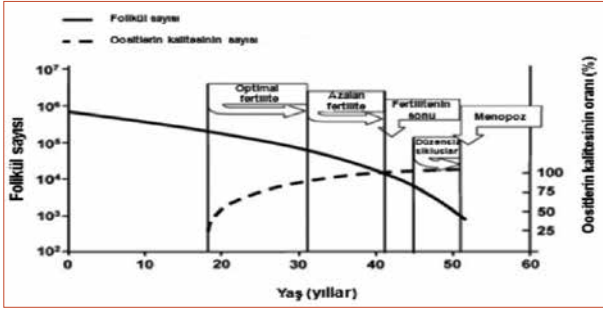
Menopoz, over folikül aktivitesindeki kayba bağlı olarak menstrüasyonun kalıcı bir şekilde sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Over korteksindeki oositlerin hem kalite hem de kantitesindeki azalmanın bu süreci başlattığı düşünülür. Ortalama menopoz yaşı yaklaşık olarak 51 olsa da, kadınların %95'i 45-55 yaşları arasında menopoza girer. Ülkemizde menopoz yaşının $46,4 \pm 1,9$ olduğu gösterilmiştir. Menopoz yaşını genetik ve çevresel faktörler etkiler. Menopozal süreç; menopozal geçiş, perimenopoz, menopoz ve postmenopoz dönemlerinden oluşur. Diğer biyolojik ve fizyolojik nedenlerin yokluğunda, 45 yaşın üstündeki kadınlarda 12 ay süren amenore klinik olarak menopoz tanısını koymak için yeterlidir, ileri tetkike gerek yoktur. Menopozda östrojen yetmezliğine bağlı erken ve geç dönem semptom ve bulgular ortaya çıkar. Erken dönemde menstrüal değişiklikler, sıcak basmaları, uyku bozuklukları, vajinal atrofi, cinsel fonksiyon bozukluğu, depresif belirtiler görülebilirken, geç dönemde osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gözlenmiştir. Hormonal ve hormonal olmayan farmakolojik tedavi yaklaşımları bulunur. Vazomotor bozukluklar ve genitoüriner atrofi için günümüzde hormon replasman tedavisi kadar etkin bir seçenek bulunmamaktadır. Bu tedavi, histerektomi yapılmış hastalarda östrojen tedavisini ve uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanser riskinin önlenmesi için kombine östrojen progesteron tedavisini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Güncel yaklaşım, tedavinin bireyselleştirilmesidir. Hastanın yaşı, menopoz başlangıcından itibaren geçen süre ve hastanın bu tedaviyi isteyip istemediği önemlidir. Hormon tedavisi başlanacak olan kadınların en önemli çekincelerinden biri hormon kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkidir. Osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 diyabetes mellitus ve demansın önlenmesinde kullanımı önerilmemektedir. Hormon replasman tedavisi kontrendike olan veya bu tedaviyi istemeyen hastalarda antidepressanlar, gabapentin, pregabalın ve klonidin gibi hormonal olmayan tedaviler kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, menopozal geçiş, reproduktif yaşlanma, vasomotor semptomlar, genitoüriner sendrom, hormon replasman tedavisi, transdermal östrojen, meme kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, hormonal olmayan tedavi seçenekleri

41.1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, menopozu, over folikül aktivitesindeki kayba bağlı olarak menstrüasyonun kalıcı bir şekilde sonlanması olarak tanımlamaktadır¹. Eski Yunanca'daki men (ay) ve pausis (sonlanma) kelimelerinden köken almaktadır. Endokrinopati olarak kabul edilmesinin yanında kadının içinde bulunduğu toplum, toplum içerisindeki konumu, sosyokültürel düzeyi, mevcut kişilik yapısı ve kognitif fonksiyonlarına göre şekillenen, semptomlar açısından çeşitlilik gösteren biyolojik, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir dönemdir.

Reproduktif yaşlanmanın normal süreci kadından kadına değişmektedir. Over korteksindeki foliküllerde dinlenen oositlerin hem kalite hem de kantitesindeki azalmanın bu süreci başlattığı düşünülmektedir. Overler, fetal gelişimin 4. ayında primordial folikül havuzunu oluşturmak için granüloza hücre tabakası ile çevrili 6-7 milyon oosit içerirler. Fetal hayatın ikinci kısmında primordial foliküllerin apoptoza bağlı hızlı kaybı ile doğumda oosit sayısı 1-2 milyona ulaşır. Doğumdan sonra, foliküllerin bu hızlı kaybı yavaşlar ve menarş esnasında 300.000-400.000 primordial folikül kalır. Üreme yıllarında, kademeli ve sürekli düşüş neticesinde menopoz esnasında folikül sayısı 1000'in altına



Şekil 41.1. Doğumdan menopoza kadar geçen dönemde folikül sayısındaki değişim².

iner. Folikül sayısındaki düşüğe ek olarak, oosit kalitesi de bozulmaktadır (özellikle fekunditenin azaldığı dönem olan 31 yaşından sonra) (Şekil 41.1)².

Ortalama menopoz yaşı yaklaşık olarak 51 olsa da, kadınların %95'i 45–55 yaşları arasında menopoza girmektedir. Kadınların %5'i 55 yaşından sonra (geç menopoz), %5'i, 40–45 yaşlarında (erken menopoz) ve %1 kadın da 40 yaşından önce [prematüre over yetersizliği (POY)] girer³. Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında 136,985 olgunun alındığı 24 merkez tarafından elde edilen verilere göre, menopoz yaşının 46,4±1,9 olduğu gösterilmiştir⁴. Zaman içinde genel sağlık ve beslenme durumundaki trendlerden etkilenen menarş yaşının aksine menopoz yaşı çok fazla değişmemiştir. İnsanın ortalama yaşam süresinin uzaması ile beraber dünyada 1990 yılında 467 milyon olduğu düşünülen postmenopozal kadın sayısının 2025 yılında 1,1 milyar olacağı tahmin edilmektedir³. Bu da kadınların hayatlarının üçte birini belki de yarısını menopoz da geçirecekleri anlamına gelmekte, ayrıca menopoza bağlı sıkıntıları da göz önüne alınırsa menopoza yaklaşımın ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Menopoz yaşını etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biri genetik faktörlerdir. Aynı aileye mensup kadınların benzer yaşlarda menopoza girdiği gözlenmiştir⁵. Afrikalı kadınların beyaz kadınlara göre menopoza daha geç girdiğinin gözlenmesi etnik köken ile menopoz yaşı arasında ilişki olabileceğini düşündürür⁶. Çevresel faktörler de menopoz yaşını etkiler. Sigara kullananlarda, doğal menopoz 1,5–2 yıl daha erken olurken, alkol kullanımı menopoz yaşını geciktirir. Eğitim düzeyinin düşüklüğü de menopoza girme yaşını erkene çeker⁷. Oral kontraseptif kullanımının menopoz yaşı ile ilişkisi gösterilememiştir. Çocuğu olmayan veya adolesan döneminde kısa siklus uzunluğu olan kadınların daha erken menopoza girdiği bildirilmiştir^{6,8}.

41.2. TANIMLAMA

Kadın reproduktif yaşlanması için ilk standardize edilmiş klasifikasyon sistemi 2001 yılında Reprodüktif Yaşlanmanın Evreleri Çalıştayı (STRAW) tarafından önerilmiştir⁹. Bu klasifikasyon sistemi, yararlı evreleme sistemi kurmak, terminolojii revize etmek ve araştırma komitesi tarafından öngörülen boşlukları düzenlemek için tasarlanmıştır (Tablo 41.1). Evrelerde son adet tarihi referans noktası olarak alınmış ve evreleme menstrüel siklus paternindeki ve folikül uyaran hormon (FSH) değerindeki değişikliklere göre yapılmıştır. Menstrüel kan akımı ve vazomotor semptomlar gibi subjektif bilgiler çok değişken veya çok güvenilir olarak düşünülmedikleri için kriter olarak alınmamışlardır. Önerilen STRAW kriterleri; sigara içen, obez veya düşük kilolu, düzenli yoğun fiziksel aktiviteye katılan, kronik menstrüel düzensizlikleri olan veya anormal üreme anatomisine sahip olan kadınlar için uygun görülmemiştir.

Tablo 41.1. Üreme çağının evreleri¹³

	Son menstürasyon zamanı (FMP)							
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminoloji:	Üreme Çağı			Menopoza geçiş			Postmenopoz	
	Erken	Pik	Geç	Erken	Geç*		Erken	Geç
Evrenin süresi:	Değişken			Değişken		a	b	Ölüme kadar
	Değişken			Değişken		1 yıl	4 yıl	
Menstruasyon siklusları	Değişkenden düzenliye	Düzenli		Değişken siklus uzunluğu (normalden 7 günden fazla farklılık)	2 siklusun atlanması ve amenore (60 gün) aralığı	Amenore	yok	
Endokrin:	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

* Evreler çoğunlukla vazomotor semptomlarla nitelendirilmiştir.

↑ = Artmış

Yedi evreden oluşan bu klasifikasyon sisteminde Evre -5 ile -3 üreme dönemini, Evre -2 ve -1 menopozal geçiş dönemini, Evre +1 ile +2 postmenopozal dönemi göstermektedir.

Menopozal geçiş: Menstrüel siklus uzunluklarındaki değişkenlik ve FSH düzeyinde artış ile başlar ve son menstruasyon ile biter. Evre -2 (erken) değişken siklus uzunlukları (21–35 gün gibi normal menstrüel siklustan yedi günden fazla değişkenlik) ve Evre -1 (geç) (≥ 2 atlamış siklus ve ≥ 60 günlük amenore) ile karakterizedir. Bu evredeki kadınlarda genellikle sıcak basması mevcuttur.

Perimenopoz: 'Menopoz etrafında' demektir ve menopozal geçişin Evre -2'sinden başlar ve son menstruasyondan sonraki 12 ayda biter.

Menopoz: Son menstruasyondan sonra 12 ay boyunca adet görmeme olarak tarif edilmektedir. Tam ya da tama yakın over folikül kaybını ve overyan östrojen sekresyon yoksuluğunu yansıtır.

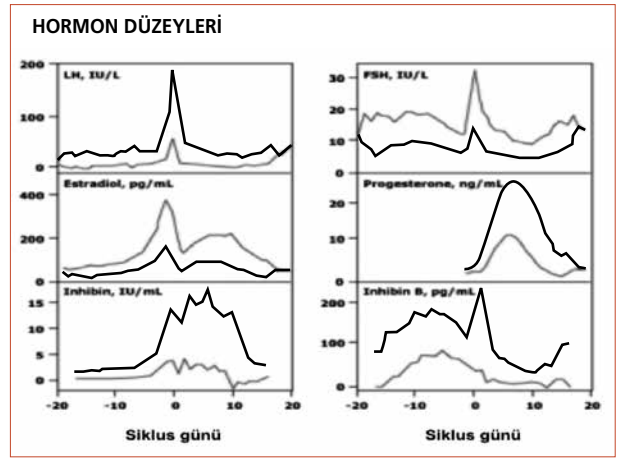
Postmenopoz: Son menstrüasyondan sonraki ilk beş yıl Evre +1 (erken) postmenopoz olarak tanımlanmaktadır. Bu evre kendi içinde de a) ilk 1 yıl b) sonraki 4 yıl olmak üzere 2 alt bölüme ayrılmıştır. Over folikül tükenmesi ve hızlanmış kemik kaybı ile karakterizedir. Bu evredeki birçok kadında sıcak basması devam etmektedir. Evre +2 (geç) postmenopoz son menstruasyondan 5 yıl sonra başlar ve ölene kadar devam eder.

41.3. TANI

Kırk beş yaşın üstündeki kadınlarda, diğer biyolojik ve fizyolojik nedenlerin yokluğunda 12 ay süren amenore klinik olarak menopoz tanısını koymak için yeterlidir, ileri tetkike gerek yoktur.

Düzensiz menstrüel sikluslar ve menopozal semptomları olan 45 yaşın altındaki kadınlar, menopozal geçiş döneminde olabilir. Ancak bu yaş grubundaki kadınlar için, menopozal semptomları olsun olmasın, oligo/amenore araştırılırken yapılan aynı testlerin yapılması önerilmektedir. Gebeliği, hipeprolaktinemi ve hipertiroidizmi ekarte etmek için sırasıyla insan koryonik gonadotropini (human koryonik gonadotropin=hCG), prolaktin ve tiroid stimulan hormon (TSH) bakılması uygundur.

Menopozal semptomları ve adet düzensizliği olan 40 yaşın altındaki kadınların POY açısından gerekli tetkikleri yapılmalıdır. Bu tetkikler; hormon analizini [FSH, luteinizan hormon (LH), östradiol, anti-Mülleryen Hormon (AMH), inhibin-B, prolaktin, testosteron, serbest tiroksin, TSH, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S)], polienokrinopatiler için otoimmün incelemeyi, 30 yaşın altındaki kadınlarda kromozom analizini, pelvik ve meme



Şekil 41.2. Günlük gonotropinlerin, seks steroidlerinin ve inhibinlerin ortalama değerleri Genç kadınların (yaş 20-34 arası n=23) siyah renk ile, daha yaşlı olanların (yaş 35-46 n:23) gri renk ile gösterilmiştir¹³.

ultrasonografisini ve dual energy X-ray absorptiometriyi (opsiyonel) kapsamaktadır¹⁰.

41.3.1. Hormonal Değişimler

Menstrüel siklus ve hormon paternleri yaşla birlikte değişmektedir. Kırk yaşından sonra over yetmezliğine bağlı over fonksiyonları azalmaya başlar. Geç üreme çağında, ovulasyon devam eder, ama foliküler faz kısalmaya başlamıştır. Erken menopozal geçiş döneminde, menstrüel düzensizlikler ile birlikte FSH düzeyi artmaya başlar. FSH düzeyindeki bu artışın östradiol sekresyonundaki azalmadan çok inhibin-B düzeyindeki azalma ile ilgisi olduğu düşünülmektedir. Son 10 yıl içinde önemi anlaşılan inhibin-B, primer olarak FSH duyarlı antral foliküllerden salgılanıp hipofize ulaşır ve FSH sentezini inhibe eder. Menopozal geçiş döneminde inhibin-B düzeyi azaldığı için FSH üzerindeki geri bildirim etkisi de azalır ve FSH'nin artmasına neden olur. Aynı zamanda, granüloza hücrelerinin preantral (primer ve sekonder) ve küçük antral foliküllerden salgılanan, dimerik glikoprotein olan AMH da belirgin ve progresif olarak azalır ve menopoza kadar ölçülemeyecek düzeylere ulaşır. Bu dönemde, östradiol sekresyonu (normal veya yüksek östradiol düzeyleri) rölatif olarak korunmuştur ve bu durumun aromataz aktivitesindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir¹¹. Progesteron azalmaya ve LH artmaya başlar. Geç menopozal geçiş döneminde östradiol düzeyleri düşmeye başlar. Premenopozal dönemde dolaşan östrojen östradiol iken, menopozal dönemde baskın östrojen, östradiolün üçte bir biyolojik etkinliğine sahip olan östrondur. Daha çok periferik dokularda androstenodionun aromatazasyonu ile üretilir. Aromataz aktivitesi yaşla birlikte 2–4 kat artar ve yaşlanma süreci ile fazlalaşan adipoz doku bu artışa katkıda bulunmaktadır. Reprodüktif dönemde östradiol ve östron üretimi sırasıyla 500 ve 80 µg/gün iken, postmenopozal

dönemde 6 ve 40 µg/güne düşer. Menopozdan sonra over folikülleri tükendiği için artık östrojen salgılamaz (Şekil 41.2). Ancak LH stimülasyonu ile androjen üretmeye ve salgılamaya devam ederler. Androjenler östrojenlere göre menopozda daha az azalmaktadır. Bilindiği üzere DHEA-S, androstenodion ve testosteron dolaşımında bulunan androjenlerdir. Dihidroepiandrostenodion sülfat düzeyleri yaşla birlikte her iki cinsten de azalmaktadır ancak menopozda özel bir azalma görülmemektedir. Benzer şekilde, androstenodion, total ve serbest testosteron üretimi de yaşla birlikte azalmaktadır.

Üreme çağındaki evrelerdeki hormonal değişiklikler sırasıyla aşağıdaki gibidir¹²:

Orta-geç üreme çağı evresi; STRAW -4

- Düzenli menstrüel sikluslar
- Azalmış AMH
- Normal FSH

Geç üreme çağı evresi; STRAW -3

- Düzenli menstrüel sikluslar
- AMH düzeyinde daha ileri azalma
- FSH düzeyinde yükselme
- İnhibin-B düzeyinde azalma

Erken menopozal geçiş evresi; STRAW -2

- AMH ve inhibin B'de daha fazla azalma
- FSH düzeyindeki yükselmenin artışı ve ilk gözlenen LH artışı
- Luteal faz progesteron seviyesinde azalma
- Değişken veya yüksek östradiol düzeyleri
- Kısa ve normal siklusların baskın olduğu siklus düzensizliği

Geç menopozal geçiş evresi; STRAW -1

- STRAW-2'deki gibi ve ilaveten FSH ve LH düzeyindeki yükselmenin daha da artması
- Östradiol düzeyindeki dalgalanmaların daha az sıklıkta gözlenmesi
- Uzamış menstrüel siklusların baskın olduğu siklus düzensizliği

Menopoz evresi; STRAW +1

- Anovulatuvar sikluslar ve ortalama siklus uzunluğunda artış
- FSH ve LH değerlerindeki yükselmenin artması
- İnhibin yokluğu
- Değişken ancak azalmış östradiol düzeyi

41.4. SEMPTOMLAR

41.4.1. Kanama Bozuklukları

Menopozal geçiş döneminde, kronik anovulasyon ve progesteron eksikliği östrojenin endometriyum üzerindeki etkisini karşılayamayarak endometriyal hiperplaziye neden olur. Bunun neticesinde altı ay veya daha uzun süreli düzensiz sikluslar veya disfonksiyonel kanama meydana gelir. Menopozal dönemde ise, siklik overyan fonksiyonların kesilmesi amenoreye neden olur. Amenore birkaç nedenden dolayı avantajlıdır. Birincisi, siklik kanama nedeniyle çoğu kadının çektiği sıkıntı, rahatsız edici güçsüzlük ve anemi artık bir problem değildir. İkincisi, geç dönemlerde oluşan her anormal kanama potansiyel malignitenin ikazıdır¹⁴.

41.4.2. Sıcak Basmaları

Menopoz esnasında en sık görülen semptomdur ve kadınların yaklaşık %75'inde ortaya çıkar. Ancak sadece %20 kadın bu semptom için doktora başvurur. Kadınlar bu atakları çarpıntı, anksiyete ile beraber olabilen, yüz ve üst göğüs bölgesinden başlayıp tüm vücuda yayılan kızarıklık, terleme, yoğun sıcaklık hissi olarak tarif ederler. Genellikle 2-4 dakikada sonlanır ve sıklıkları değişkendir. Hayatı tehdit edici olmasa da yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Östrojenin ani kesilmesi ile uyarıldığı ve hipotalamus seviyesindeki termoregülatör merkezdeki disfonksiyonun aracılık ettiği düşünülmektedir. Isı değişimlerine merkezi sinir sisteminin dahil olduğunu düşündüren nedenlerden biri sıcak basmalarının LH piki ile birlikte ortaya çıktığı ancak bu pik nedeniyle olmadığı bilgisidir¹⁵. Gonadotropin salıcı hormon (GnRH) düzeyinin yükselmesi serum LH seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Mediyal preoptik alanın (memelilerdeki başlıca ısı düzenleyici alan) ve yüksek yoğunluklu GnRH içeren nöronların yakınlığı GnRH salınımının ve termoregülasyon değişikliklerinin eşzamanlı olarak etkinleştiği ihtimalini düşündürmektedir. Buna ek olarak, kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin gibi nörodüzenleyicilerin LH ve termoregülasyon değişikliklerine aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁶.

41.4.3. Genitoüriner Sendrom

Genitoüriner atrofi ile ilişkili klasik menopozal semptomları tanımlayan "Vulvavajinal Atrofi" ve "Atrofik vajinit" terimleri 2014 yılında "Genitoüriner Sendrom" olarak değiştirilmiştir¹⁷.

Vajinal kuruluk: Vajina ve üretranın epitelyal dokusu östrojene çok duyarlıdır. Östrojen eksikliği, vajina epitelinin incilmesi neticesinde vajinal kuruluk, kaşıntı ve ağrılı cinsel ilişki gibi semptomların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Ayrıca, üreme döneminde 4,5'un altında olan vajinal pH, östrojen almayan postmenopozal kadınlarda 6-7'ye yükselir. pH'daki yükseliş ve vajinal atrofi vajinal ve üriner enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Cinsel fonksiyon bozukluğu: Östrojen eksikliği nedeniyle vajina ve vulvaya olan kan akımının azalması, menopozal kadınlarda vajinal lubrikasyon ve seksüel disfonksiyonun en önemli nedenidir. Vajinal kuruluk, azalmış seksüel fonksiyona katkıda bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, vajinal duvar elastikiyetinin azalması, vajinanın kısalığına ve darlığına neden olarak cinsel fonksiyon bozukluğunu arttırmaktadır.

Diğer üriner semptomlar: Üretra ve mesane mukozaları da atrofiye olur, vasküler yapı, bağ dokusu zayıflar ve sonuçta üretral sendrom, gerçek stres inkontinans, urge inkontinans, ileri yaşlarda atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri görülür. Ayrıca, pelvik tabanın doku ve esnekliğinin kaybı sonucunda sistosel, rektosel, enterosel ve prolapsus ortaya çıkar.

41.4.4. Uyku Bozuklukları

Menopozal geçişte, östrojen yetmezliğine bağlı olduğu düşünülen total uyku zamanı, uyku derinliği ve REM uykusunda azalma görülür. Ayrıca, sıcak basmaları uyku bozukluklarını arttırarak konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk ve huzursuzluğa neden olabilir¹⁸.

41.4.5. Psikolojik Semptomlar

Menopozla birlikte başlayan süreçte ortaya çıkan değişimlerin kadın psikolojisine yansımaları, en önemli semptomların da ortaya çıkmasına neden olur. Yapılan birçok çalışmada, menopoz döneminde majör depresyon prevalansında artış saptanmamış, ancak depresif belirtilerde artış gözlenmiştir¹⁹. Bu belirtilerin de daha çok premenopozal yıllarda olduğu, postmenopozal yıllarda ise azaldığı izlenmiştir. Menopozda görülen duyu durum değişiklikleri; gerginlik, sinirlilik, halsizlik, isteksizlik, sık ve kolay ağlama, iritabilite artışı, kendine olan güvende azalma, uykusuzluk, erken uyanma, konsantrasyon güçlüğü, yaşam olaylarından kolay etkilenme, iştah artışı, karakter değişiklikleri, unutkanlık, çabuk öfkelenme, toplumdan uzaklaşma isteği ve cinsel istekte azalma şeklinde sıralanabilir.

41.4.6. Diğerleri

Östrojen eksikliğine bağlı deri ve kemiklerdeki kollajen içeriği azalır. Derideki kollajen yapımının azalması, derinin erken kırışmasına ve yaşlanmaya neden olur³.

Eklem ağrılarının prevalansı bilinmese de, bazı kadınlar menopozal geçiş ve postmenopozal dönemde yaygın eklem ağrılarında maruz kalırlar. Bu belirtinin, östrojen eksikliği ya da romatolojik bir hastalığa bağlı olup olmadığı bilinmemektedir²⁰.

Postmenopozal dönemde ortaya çıkan denge sorunları östrojen eksikliğine bağlı olabilir. Denge sorunlarındaki

problemler, kadınlardaki önkol kırıklarındaki artışlarda temel rol oynar.

Menstrüel migrenler, menstrüel dönemde ortaya çıkan migren ataklarıdır. Çoğu kadında menopozal geçiş döneminde, bu baş ağrılarının sıklıkları ve şiddeti artmıştır.

Erken menopozal geçiş döneminde görülen memede ağrı ve hassasiyet artışının daha sonra azaldığı bildirilmiştir²¹.

Menopozun başlamasıyla hormonal desteğin kaybına bağlı olarak ortaya çıkan göz kuruması çok yaygındır. Menopozdaki yaşlı kadınlarda sık rastlanan gözyaşı miktarındaki azalma ile kendini gösteren keratokonjunktivitis sikka'nın menopozla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, 60 yaş sonrası postmenopozal kadınlarda maküler dejenerasyona sık rastlanır³.

41.4.7. Uzun Dönem Etkiler

Osteoporoz (OP): İlgili bölümde ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar: Üreme döneminde kadınlar, erkeklere oranla 2,5–4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine sahipken, menopozla birlikte, hızla erkeklerde görülen seviyelere ulaşırlar. Östrojen, KVH riskini çeşitli mekanizmalar ile azaltmaktadır. Arterler üzerine doğrudan ateroskleroza önleyici etkisi vardır. Bunun yanında, endotelin düzeylerinde azalma, asetilkoline vazokonstriktör yanıtta azalma, kan akımında, prostasiklin salınımında ve nitrik oksit yapımında artma gibi çeşitli mekanizmalarla ateroskleroza önler. Östrojen lipid metabolizmasını da etkilemektedir. Kardiyovasküler sistem açısından koruyucu rolü olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü arttırıp, KVH riskini arttıran düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düşürmektedir. Ayrıca, insülin düzeylerini azaltarak KVH için bir risk faktörü olan bozulmuş glukoz toleransını düzeltici rol oynar. Buna ek olarak, östrojen jinekoid tipte yağlanmayı sağlar. Menopoz öncesi jinekoid tip yağlanma, menopoz sonrası android tip yağlanmaya yerini bırakır. Android tip yağlanmanın ise KVH, trigliserid (TG) ve insülin artışı ile ilişkisi vardır²².

41.5. TEDAVİ

Menopoz tedavisinin temel amacı kadının yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Yaşam kalitesinin bozulmasında vasomotor semptomlar (VMS) önde gelmektedir. Orta ve şiddetli VMS'in en etkin tedavisi menopozal hormon tedavisi (MHT)'dir^{3,23,24}. Bu tedavi histerektomi yapılmış hastalarda östrojen tedavisi (ET)'ni ve uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanser riskinin önlenmesi için kombine östrojen progesteron tedavisi (EPT)'ni tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ayrıca, duyu-durum değişikliği/depresyon, uyku

bozuklukları, eklem ağrıları ve menopozun genitoüriner semptomlarının giderilmesinde de yararlıdır.

41.5.1. Hormon Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları²³

- Bilinen, şüphelenen veya meme kanser öyküsü
- Endometriyal kanseri de içeren bilinen ya da şüphelenilen östrojen duyarlı kanserler
- Tanı konulmamış anormal genital kanama
- Aktif veya özgeçmişinde derin ven trombozu, pulmoner embolizm öyküsü
- Aktif veya özgeçmişinde arteriyel tromboembolizm (anjina, miyokard enfarktüsü) öyküsü
- Bilinen karaciğer hastalığı
- İçindeki aktif maddelere karşı hipersensitivite
- Bilinen ya da şüphelenilen hamilelik

41.5.2. Hormon Replasman Tedavisinin Dikkatli Kullanılmasını Gerektiren Durumlar²³

- Oral ET kullanılacaksa safra kesesi hastalığı
- Oral ET kullanılacaksa hipertrigliseridemi (>400 mg/dL)
- Oral ET kullanılacaksa auralı migren
- Orta veya yüksek meme kanseri riski
- Yüksek kalp hastalığı riski
- Diyabetes mellitus (DM)
- Hipoparatiroidizm
- Benign menenjioma

Ek olarak, östrojen tedavisi astım, epilepsi, migren, porfiri, sistemik lupus eritematosus ve hepatik hemanjiyomların alevlenmesine neden olabilir.

41.5.3. Tedavi Yaklaşımının Gözden Geçirilmesi

Güncel yaklaşım, tedavinin bireyselleştirilmesidir. Hastanın yaşı, menopoz başlangıcından itibaren geçen süre ve hastanın bu tedaviyi isteyip istemediği önemlidir. Tedaviye başlamadan önce KVH (Nüfusa dayalı bir KVH risk hesaplayıcısı kullanılarak) ve meme kanseri (Ulusal Kanser Enstitüsünün Meme Kanseri Risk Değerlendirme Aracı kullanılarak) için risklerin değerlendirilmesi önerilir. Kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli (10 yıllık riski >%10) ve meme kanseri için orta (beş yıllık riski %1,67 ile %5 arasında) ve yüksek riskli (beş yıllık riski >%5) kadınlarda hormonal olmayan farmakolojik tedavilerin daha uygun olduğu düşünülmektedir²³.

Kontrendikasyonları olmayan, kardiyovasküler veya meme kanseri için yüksek risk taşımayan, 60 yaş altı veya menopoz başlangıcının üzerinden 10 yıldan az süre geçmiş, tedaviyi almaya istekli kadınlar için orta ve ileri derecede VMS'ın tedavisinde MHT önerilir²³⁻²⁵. Altmış yaş üzerinde ve menopoz başlangıcının üzerinden 10-20 yıl geçmiş hastalarda, yarar-risk dengesi gözetildiğinde bu dengenin

risk lehine bozulduğu düşünülmektedir²⁵. Doz bağımlı olarak, plasebo ile %50 oranında azalan VMS'ın, bu tedavi ile sıklığının %75, şiddetinin %87 oranında azaldığı gösterilmiştir²⁶.

Östrojen tedavisi

Postmenopozal bir kadını östrojen ile tedavi etme kararı verildikten sonra östrojen türü, uygulama yolu, başlangıç dozu, progesteron ihtiyacı olup olmadığı ve en uygun progesteron rejimi seçilmelidir. Östrojen birçok formda bulunur: oral, transdermal (yama, jel, losyon), vajinal (krem, tablet, halka). Östrojenin tüm formları semptomların hafifletilmesinde eşit derecede etkili gibi görünse de etkinlikleri, dozları ve metabolik etkileri farklıdır.

Oral östrojenlerin iki önemli avantajı, uygulama kolaylığı ve lipoprotein profili (LDL kolesterolü düşürür, HDL kolesterolü yükseltir) üzerine olumlu etkisidir. Ancak bu etkisine kardiyovasküler riskte beklenen azalma eşlik etmemektedir. Buna karşılık dezavantajları, her gün kullanım gerekliliği, transdermal olarak kullanılan dozlara kıyasla nispeten yüksek doz gereksinimi, barsaktan emilimindeki varyasyonlar ve TG seviyesinde artışa neden olmasıdır. Artan TG düzeyinin KVH için iyi bilinen bir risk faktörü olduğu göz önüne alınmalıdır. Ek olarak oral kullanımın karaciğerdeki ilk geçiş etkisine bağlı olarak östrojen duyarlı proteinlerin artışı endişe uyandırmaktadır. Artan proteinler arasında Faktör VII, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör Tip 1, C-reaktif protein sayılabilir. Koagülayon ve fibrinolizde rol oynayan proteinlerin artması protrombotik etkisinin transdermal kullanıma göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin, tiroid bağlayıcı globulin, kortizol bağlayıcı globulin düzeylerindeki artış da, bu hormonların serbest fraksiyonlarında azalmaya neden olur. Serbest testosteron, kortizol ve tiroksin değerlerinin azalması klinik açıdan da önemli olabilir. Azalmış serbest testosteronun libido ve seksüel disfonksiyon üzerinde olumsuz etkisi olduğunu gösteren gittikçe artan sayıda yayınlar mevcuttur. Serbest kortizol düzeyindeki düşüş adrenal hastalığı olan hastalarda problem yaratabileceği gibi, azalmış serbest tiroksin düzeyleri de, tiroid replasman tedavisi alan hastalarda tiroksin dozunda artış gerektirebilir²⁷.

Bu yüzden, düşük dozdaki transdermal tedaviler VTE riski olan ve MHT isteyen hastalar için daha uygun bir seçenek olabilir. Ayrıca hipertansiyonu, hipertrigliseridemi, obezitesi, metabolik sendromu, diyabetes mellitusu (koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilse de, bazı hastalarda) veya safra kesesi hastalık geçmişi olan hastalarda da hastanın isteği doğrultusunda tercih edilebilir. Tedaviye semptomları giderebilecek en düşük dozla başlanması koagülasyon ve inflamatuvar belirteçler üzerinde daha az etkiyle ilişkilidir bu da olası inme ve VTE riskinin azalması anlamına gelir^{23,24}.

Genitoüriner semptomların tedavisinde sistemik östrojen tedavisinden çok vajinal yolun kullanımı önerilir.

En çok kullanılan oral formlar, konjuge ekin östrojen, mikronize östradiol, östradiol valerat, etinil östradiol ve transdermal tedavide östradioldür. Tedavide ultra-düşük doz, düşük doz ve standart doz olmak üzere 3 farklı uygulama çeşidi önerilmektedir. *Ultra-düşük dozlar* (0,25 mg oral mikronize östradiol, 0,014 mg transdermal östradiol), *düşük dozlar* (0,3–0,45 mg/gün oral konjuge ekin östrojen, 0,5 mg/gün oral mikronize östradiol, 0,025 mg/gün transdermal östradiol) ve *standart dozlar* (0,625 mg/gün oral konjuge ekin östrojen, 1 mg/gün oral mikronize östradiol, 0,0375–0,05 mg/gün transdermal östradiol) olarak belirtilmiştir²⁸. Ultra-düşük dozların etkinlikleri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkili olmasına rağmen düşük doz oral ve transdermal rejimlerin de standart dozlar kadar etkili olduğu ve yan etkiler göz önüne alındığında düşük dozlarda kullanılmasının daha uygun olduğu görüşü hâkimdir.

Östrojene ilave olarak progesteron tedavisi

Yukarıda belirtildiği gibi uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanser riskini önlemek için ET'ne progesteron eklenmelidir. Kesintili (siklik, ardışık) ve kesintisiz (devamlı-süreklili) olmak üzere iki farklı rejim şeklinde uygulanır. Kesintili tedavi 20–25 gün östrojen ve 12–15 gün progesteron verilmesini kapsar. Yakın zamanda menopoza girmiş kadınlarda tedavinin ilk bir iki yılı boyunca bu rejim tercih edilebilir çünkü diğer rejim kullanıldığında devam eden endojen over fonksiyonuna ve ekzojen hormonlara bağlı olarak kanamalar görülebilir. Kombine kesintisiz tedavi ay boyunca östrojen ve progesteronun devamlı bir şekilde verilmesidir. Menopoz başlangıcının üzerinden 2–3 yıl geçmiş kadınlarda over fonksiyonu durduğu için düzensiz ve beklenmeyen kanamalar fazla sorun oluşturmayacağından bu rejim uygulanabilir.

Hormon replasman tedavisinde üç farklı sınıf progesteron kullanılmaktadır^{23,29}

1. 17 α -hidroksi progesteron türevleri: Medroksi progesteron asetat (2,5, 5, 10 mg/gün), megestrol asetat (20, 40 mg/gün), mikronize progesteron (100–200 mg/gün), didrogesteron (10 mg/gün)
2. 19-Nortestosteron türevleri: Noretindron (0,35 mg/gün), noretindron asetat (5 mg/gün), levonorgestrel [rahim içi (20 mcg/gün salınımlı, 5 yıllık kullanım)]
3. Spironolakton türevi drospirenon (2–3 mg/gün)

Tedavide en çok tercih edilen progesteron mikronize progesterondur.

Kombine tedavi

Bu tedavi, oral veya transdermal yolla siklik veya devamlı şekilde uygulanmasını içerir. Sık kullanılan ajanlar ve dozları aşağıdaki gibidir^{23,29}:

Oral

- Kombine ekin östrojen + medroksi progesteron asetat (0,3–0,625 mg/2,5–5 mg/gün)
- 17 β -östradiol + drospirenon (0,5–1 mg/0,25–1 mg/gün)
- 17 β -östradiol + noretindron asetat (0,5–1 mg/0,1–0,5 mg/gün)
- 17 β -östradiol + medroksi progesteron asetat (1–2 mg/2–10 mg/gün)
- 17 β -östradiol + didrogesteron (1–2 mg/5–10 mg/gün)
- Kombine ekin östrojen + bazedoksifen (0,45 mg/20 mg/gün)

Transdermal

- 17 β -östradiol + noretindron asetat (50 g/0,14–0,25 mg) (haftada 2 kez)
- 17 β -östradiol + levonorgestrel (45 g/0,015 mg) (haftada 1 kez)

İzlem

Hormon tedavisi başlanan kadınlar 1–3 ay içinde, daha sonra 6 ay – 1 yıl aralıklarla takip edilir. Takipler verilen tedavinin etkinliğinin ve yan etkilerin (abdominal/pelvik ağrı, memede hassasiyet, düzensiz kanamalar, kilo alma, ruh hali değişiklikleri, kan basıncı) izlenmesine ve gerekirse tedavide ayarlamalar yapılmasına olanak verir. Memede hassasiyet, genellikle östrojen dozunun azaltılması veya kullanılan progesteron preperatinin değiştirilmesine cevap verir. Sürekli, düzensiz kanamaları (>6 ay) olan kadınlar pelvik patoloji özellikle endometriyal hiperplazi ve kanser açısından değerlendirilmelidir. Oral östrojen seçilen hastalarda, TG seviyesi >200 mg/dL ise tedavi başlangıcından iki hafta sonra, tiroid hormon replasmanı alanlarda 6–12 hafta sonra tiroid fonksiyon testlerine bakılması önerilir. Hastalar tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra da artmış meme kanseri açısından uyarılmalıdır. Tedaviyi sonlandırma kararı verildiğinde doz azaltılarak veya birden kesilmesi klinik seyre göre şekillendirilir. Tedavi süresinin beş yılı geçmemesi önerilir²³.

Olası yararları

Osteoporotik kırıklar: Hem ET'nin, hem de EPT'nin kemik dansitesini koruduğu ve OP'a bağlı kalça, vertebral ve vertebral olmayan kırık riskini azalttığı çoğu çalışmada gösterilmiştir³⁰. Olası zararları göz önüne alındığında OP'un önlenmesinde ve tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Ancak, birinci ve ikinci basamak tedavileri tolere edemeyen ve geçmeyen menopozal semptomları olan seçilmiş hastalar için makul bir seçenek olabilir.

Kolon Kanseri: Hormon replasman tedavisi (HRT) ile kolon kanseri görülme insidansında azalma bildirilmesine rağmen ET ile anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca tedavi sırasındaki azalmanın tedavi bırakıldıktan sonra devam ettiği de gösterilememiştir³¹.

Tip 2 Diyabetes Mellitus: Randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalar MHT'nin yeni başlayan DM tanısını %14–19 oranında azalttığını bildirmiştir. Ancak bu etki tedavi bittikten sonra devam etmemektedir. Şu an için Tip 2 diyabetin önlenmesinde MHT kullanımı önerilmemektedir²³.

Diğer

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını (vajinal yolla uygulanan ET), katarakt oluşum riskini, göz içi basıncını, osteoartrit gelişimini azalttığı ve dişleri koruduğu yönünde de veriler bulunmaktadır^{25,32}.

Olası zararları

Endometrium kanseri: Östrojen tedavisi endometriyal hiperplazi ve kanser riskini arttırmaktadır, bu risk süre ve doz bağımlıdır. Buna karşılık eş zamanlı progesteron verilmesi bu riski azaltmaktadır ve uterusu olan tüm kadınlarda önerilir^{23–25}. Hormon tedavisinin endometriyal polip riskini arttırdığı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Meme kanseri: Hormon tedavisi başlanacak olan kadınların en önemli çekincelerinden biri hormon kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkidir. Epidemiyolojik veriler, herhangi bir progesteronunun östrojene eklenmesinin tek başına östrojen ile karşılaştırıldığında meme kanseri riskini arttırdığını bildirmektedir²⁴. Kullanım süresi arttıkça risk artmaktadır. Bu tedaviyi alan hastalarda gelişen meme kanserinin prognozu ile ilgili veriler çelişkilidir.

Over kanseri: Over kanseri görülme riski ile ilgili sonuçlar çelişkili görünmektedir. Bazı çalışmalarda düşük derecede risk artışı saptanmışken bazılarında ise böyle bir risk artışına rastlanılmamıştır. Mevcut verilere dayanarak HRT ile over kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kardiyovasküler etkileri

Koroner arter hastalığı (KAH): Östrojen tedavisinin başlanma yaşı KAH riskini etkiler. Altmış yaş altı kişilerde başlanan ET riski arttırmadan ziyade kalp koruması sağlayabilir. Östrojen tedavisine eklenen progesteron tedavisinde başlanma yaşının KAH riskini etkilediği düşünülmektedir. Menopoz başlangıcındaki kadınlarda EPT artmış KAH riski ile ilişkili görünmemektedir ancak kesin bir sonuca varmak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde MHT kullanımı önerilmemektedir²³.

İnme: İnme riski yaş arttıkça artmaktadır. Östrojen tedavisi veya EPT alanlarda hemorajik değil de iskemik inmenin 60 yaş üzerinde arttığı gösterilmiştir^{25,33}.

Venöz tromboembolizm: Östrojen tedavisinin de, EPT'nin de VTE riskini arttırdığı randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Kullanımın ilk iki yılında VTE riski daha sonraki yıllara göre iki kat artmıştır²⁴. Oral östrojen preparatlarına kıyasla transdermal uygulama ile VTE riski daha düşük gibi görünmektedir.

Kognitif fonksiyon ve demans: Altmış beş yaş üzerinde MHT'nin kognitif fonksiyonlar ve demans üzerine zararlı etkilerini gösteren klinik çalışmaların aksine, menopoz başlangıcındaki kadınlarda MHT'nin olumlu etkileri olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur²³.

Safra kesesi hastalığı: Östrojen tedavisi de, kombine östrojen+progesteron tedavisi de safra kesesi hastalık riskini arttırmaktadır. Bu riskin östrojen tedavisi kesildikten sonra devam etmediği, EPT'nin bırakılmasından sonra en az beş yıl daha devam ettiği gösterilmiştir²³.

Diğer

Üriner inkontinansı, bronkospazmı kötüleştirdiği, sistemik lupus eritematosus, kuru göz sendromu gelişme riskini arttırdığı göz ardı edilmemelidir^{3,25,34}.

Diğer hormonal tedavi seçeneği

Tibolon

Metabolitleri östrojenik, androjenik ve progesteronik özelliklere sahip sentetik bir steroiddir. Plasebo ile karşılaştırıldığında VMS'ı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kemik dansitesi üzerinde yararlı etkileri mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde HRT'nden daha etkili olabilir. Ancak, inme ve meme kanseri riskinde artış ile ilgili veriler dolayısıyla ilk seçenek olarak önerilmemektedir³⁵.

41.5.4. Vasomotor Semptomların Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri

Hafif derecede şikâyetleri olan kişilerde; yaşanılan ortamı serin tutma, alkol ve baharatlı yiyeceklerden uzak durma, kat kat giyinme, kilo verilmesi ve stresin azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri yararlı olabilir.

41.5.5. Vasomotor Semptomların Tedavisinde Hormonal Olmayan Farmakolojik Tedaviler

Antidepresanlar

Hormon replasman tedavisi kontrendike olan veya kullanmak istemeyen hastalarda kullanmak istemeyen hastalarda paroksetin, sitalopram ve essitalopram gibi seçici serotonin geri alım (reuptake) inhibitörleri (SSRI), venlafaksin ve desvenlafaksin gibi serotonin-norepinefrin alım (uptake) inhibitörleri (SNRI) orta ila şiddetli düzeydeki vasomotor semptomların tedavisinde önerilmektedir^{23–25,36}. Birbirini karşılaştıran kafa kafaya yapılan çalışmalar

olmamasına rağmen dolaylı yoldan yapılan karşılaştırmalar etkilerinin benzer olduğunu ve sıcak basmalarının sıklığını %25–69 oranında azalttığını göstermiştir³⁷. Kullanım süresi olarak 1–2 yıl uygun görünmektedir.

Paroksetin

Sıcak basmaları tedavisinde FDA onayı olan tek ajandır. Önerilen doz 7,5 mg/gündür. Paroksetin, tamoksifenin aktif metabolitlerine dönüşmesini CYP2D6 yoluyla bloke ettiği için tamoksifen kullanan meme kanserli kadınlarda kullanılmaması mevcuttur²³.

Sitalopram

Bu amaçla kullanımı için önerilen doz 20 mg/gündür. Yan etkileri minimaldir ve diğer SSRI/SNRI'larla benzerdir.

Venlafaksin

Diğer antidepresanlara kıyasla bulantı, kusma gibi yan etkileri yüksek oranda görülür ve bazı hastalar önemli ölçüde çekilme belirtileri gösterebilir³⁸. Yan etkileri önlemek için düşük dozda başlanıp dozun bir hafta sonra artırılması önerilmektedir. Venlafaksinin tamoksifen metabolizmasına etkisi minimal olduğu için bu ilacı kullanan kadınlarda güvenle kullanılabilir.

Desvenlafaksin

Venlafaksinin ana metaboliti olan bu ilacın sıcak basması üzerine etkisi ve yan etkisi venlafaksine benzerdir. Sık kullanılan bir ilaç olmamasına rağmen kademeli doz arttırımının gerekli olmaması avantajıdır³⁹.

Sertralin, fluoksetin

Sıcak basmaları üzerine klinik açıdan önemli bir etkisi olmadığı gibi tamoksifen alan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir^{23,24}.

Gabapentin

Randomize kontrollü çalışmalarda gabapentinin VMS'ı orta derecede azalttığı gösterilmiştir. Sıcak basmaları özellikle gece olan ve uykudan uyandıran kadınlarda kullanımı önerilmektedir²³. Gabapentinin sedasyon yapıcı etkisi ve VMS'ı azaltmaya yönelik etkisi birlikte çalışır. Gece verildiğinde sedatif etkileri sabah ortadan kalkar. Ancak gün içinde alındığında tolere edilemeyen letarjiye neden olabilir. Hastaların bu ilaca karşı değişken duyarlılığı nedeniyle kişiye özel doz ayarı gerekmektedir.

Pregabalin

VMS'ı azalttığı gösterilmiştir. Önerilen doz 300 mg/gündür. Gabapentin ile ilgili daha fazla çalışma olduğu ve daha ucuz

olduğu için pregabalin yerine gabapentin daha uygun bir seçenek olabilir⁴⁰.

Klonidin

Santral etkili α -2 adrenerjik agonisttir. SSRI/SNRI veya gabapentin veya pregabaline cevap vermeyen ya da tolere edemeyen orta şiddetli VMS'ın tedavisinde kullanılabilir. Plaseboya göre VMS'ı azalttığı gösterilmiştir. Yan etkileri (ağız kuruluğu, baş dönmesi, kabızlık ve sedasyon) ve diğer etkili nonhormonal ilaçların varlığı nedeniyle sık kullanılmamaktadır. Oral ve transdermal uygulanabilir. Transdermal kullanım daha stabil kan seviyeleri sağlaması nedeniyle oral kullanıma tercih edilir²³.

Biyoeşdeğer hormon tedavisi

Teknik olarak, vücutta üretilen hormon ile dışarıdan verilen hormonun moleküler yapısının aynı olması "biyoeşdeğer hormon" olarak adlandırılmaktadır. Bazı postmenopozal kadınlar daha iyi güvenlik ve etkinlik iddialarına dayanarak bu yaklaşımı benimsemişlerdir. Menopoza bağlı semptomların tedavisinde güvenlik ve etkinliklerini kanıtlayan randomize çalışmalar olmadığı için kullanımı önerilmemektedir^{23–25}.

Umut verici tedaviler

Nörokinin 3 reseptör antagonisti: Nörokinin B ve Nörokinin 3 reseptör antagonistinin menopozal sıcak basmalarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Etkili, hormonal olmayan umut veren bir tedavi seçeneği olabilir ancak karaciğer enzimleri üzerindeki olumsuz etkisi önemlidir ve bu tedaviyi tavsiye etmeden önce daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁴¹.

41.5.6. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulanlar

Bilişsel davranışçı terapinin, hipnozun, yıldız şeklinde gangliyon bloğunun ve stres yönetimi, derin nefes alma, tempolu solunum gibi öğeleri içeren rehber eşliğindeki rahatlama terapilerinin yararlı etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak tedavide önermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır²³.

Etkinlikleri çelişkili olanlar

Fitoöstrojenler, birçok bitki, meyve ve sebze doğal olarak bulunan, östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri olan nonsteroidal bileşiklerdir. İzoflavonlar, lignanlar ve komestanlar olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. İzoflavonların iki çeşidi olan genistein ve daidzein, soya fasulyesinde, nohutta, mercimekte ve kızıl yoncada bulunur. Postmenopozal kadınlar tarafından sıklıkla kullanılan bu maddelerin etkinlikleri tam olarak tespit edilmemiştir çünkü randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkilidir^{24,42}.

Tablo 41.2. Genitoüriner sendromdaki tedavi seçenekleri^{23,29}

Tedavi	Endikasyonları	Öneriler
Hormonal olmayan vajinal kayganlaştırıcı ve nemlendiriciler	Vulvovajinal atrofiye bağlı semptomları olan hastalarda ilk seçenek olarak önerilmektedir.	Haftada en az 2 kez kullanılır.
Vajinal östrojenler	Vajinal kayganlaştırıcı ve nemlendiriciler kullanılmasına rağmen şikayetleri devam eden hastalarda kullanımı önerilmektedir.	Düşük doz tercih edilir. Örneğin, 17β-östradiol vajinal halka (7.5 mcg), vajinal östradiol tablet (10-25 mcg).
Ospemifen	Vajinal atrofiye bağlı orta veya ciddi dispareni hastalarda kullanımı önerilmektedir.	Vajinada östrojen agonisti olarak görev yapan ve endometriyum veya meme üzerinde klinik olarak anlamlı östrojenik etki göstermeyen seçici östrojen reseptör modülatörüdür. 2013 yılında FDA onayı almıştır.
Vajinal dihidroepiandrosteron sülfat	Vulvar veya vajinal atrofiye bağlı dispareni için vajinal fitil olarak kullanılabilir.	Postmenopozal kadınlarda libidoyu arttırmak için üzerinde çalışılmıştır, ancak etkinliği belirsizdir. 2016 yılında FDA onayı almıştır.
Lazer	Üriner inkontinansı olan ya da olmayan kadınlarda vulvovajinal atrofide kullanılabilir.	İlk gözlem verileri faydalı olduğunu göstermektedir. Uzun vadeli etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vasomotor semptomların tedavisinde, alternatif terapiler arasında karayılan otu (Black Cohosh) en yaygın kullanılanlardan biridir. Küçük boyutta kısa süreli çalışmalar etkin olduğunu göstermiş olsa da çoğu çalışmada ve meta-analizde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmemiştir⁴². Ayrıca, olası hepatotoksik etkisi ile de ilgili endişeler mevcuttur.

Kızıl yonca, E vitamini ve egzersiz ile ilgili çalışmaların da verileri çelişkilidir. Klinik çalışmalarda ve meta-analizlerde egzersizin VMS üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Etkisinin yararlı olmaması egzersizin vücut ısısını arttırıp sıcak basmalarını tetiklemesi ile açıklanabilir.

Etkisiz tedaviler

Akupunktur, refleksoloji, omega-3 yağ asitleri, çuha çiçeği yağı, keten tohumu, ginseng, Çin melekotu, yams kökü, progesteron kremleri, geleneksel Çin şifalı otları, manyetik cihazlar VMS'in tedavisinde etkili bulunmamıştır.

41.5.7. Genitoüriner Sendromun Tedavisi

Genitoüriner sendromun tedavi seçenekleri, endikasyonları ve kullanım şekilleri Tablo 41.2'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. WHO Scientific Group, Research on the menopause in the 1990's. A report of the WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 866:1-107, 1996.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev 30:465-493, 2009.
3. Shifren JL, Gass ML, Kagan R, et al, The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Menopause 21:1038-1062, 2014.
4. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi' Konsensus Sonuçları 1-4;2002.

5. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, et al, The role of genetic factors in age at natural menopause. Hum Reprod 16:2014-18, 2001.
6. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, et al, Predictors of the timing of natural menopause in the multiethnic cohort study. Am J Epidemiol 167:1287-94, 2008.
7. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al, Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol 43:1542-62, 2014.
8. Cramer DW, Barbieri RL, Fraer AR, et al, Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. Hum Reprod 17:221-7, 2002.
9. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al, Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril 76:874-8, 2001.
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al, 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 19:109-50, 2016.
11. Welt CK, Jimenez Y, Sluss PM, et al, Control of estradiol secretion in reproductive ageing. Hum Reprod 21:2189-93, 2006.
12. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS, et al, A proposed classification system for menstrual cycles in the menopausal transition based on changes in serum hormone profiles. Menopause 15:1139-44, 2008.
13. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, et al, Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. J Clin Endocrinol Metab 84:105-11, 1999.
14. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, et al, Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician 85:35-43, 2012.
15. Casper RF, Yen SS, Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol (Oxf)22:293-312, 1985.
16. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al, Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. Front Neuroendocrinol 34:211-27, 2013.
17. Portman DJ, Gass ML, Kingsberg S, et al, Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. J Sex Med 11:2865-72, 2014.
18. Freedman RR, Roehrs TA, Sleep disturbance in menopause. Menopause 14:826-9, 2007.
19. Bromberger JT, di Scalea TL, Longitudinal associations between depression and functioning in midlife women. Maturitas 64:145-59, 2009.
20. Szoek CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al, Self-reported arthritis and the menopause. Climacteric 8:49-55, 2005.

21. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al, A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96:351–8, 2000.
22. Ratiani L, Parkosadze G, Koptonashvili L, et al, Correlation of atherogenic biomarkers and estradiol changes in postmenopause. *Georgian Med News* 195:100–5, 2011.
23. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al, Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3975–4011, 2015.
24. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract* 23:869–80, 2017.
25. Pinkerton JV, Sánchez Aguirre F, Blake J, et al, The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24:728–53, 2017.
26. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al, Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002978, 2004.
27. Stanczyk FZ, Parenteral versus oral treatment of postmenopausal women with estrogen. *Menopause* 14:968–70, 2007.
28. Management of menopausal symptoms. Practice Bulletin No 141. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 123:202–16, 2014.
29. Reid R, Abramson BL, Blake J, et al; Menopause and Osteoporosis Working Group, Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 36(9 e Suppl A): S1-S80, 2014.
30. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729–38, 2003.
31. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al, Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–68, 2013.
32. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, et al, Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 102:536–542, 1997.
33. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 289:2673–84, 2003.
34. Meier CR, Sturkenboom MC, Cohen AS, et al, Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol* 25:1515–19, 1998.
35. Modelski K, Cummings S, Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 87:16–23, 2002.
36. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al, Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295:2057–71, 2006.
37. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al, Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 15:655–60, 2008.
38. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al, Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 105:161–6, 2005.
39. Speroff L, Gass M, Constantine G, et al, Study 315 Investigators, Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111:77–87, 2008.
40. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 28:641–7, 2010.
41. Prague JK, Roberts RE, Cominos AN, et al, Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389:1809–20, 2017.
42. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al, Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 315:2554–63, 2016.

HİRSUTİZM

Doç. Dr. Züleyha KARACA, Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılım göstermesidir. Hirsutizm çoğu zaman hiperandrojenemiyle birlikte olmasına karşın androjen düzeyleri normal de olabilir. Hirsutizmi hastaların değerlendirilmesinde androjen salgılayan tümörlerin, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve akromegalinin ayırt edilmesi önemlidir. Ani başlayan ve hızlı ilerleyen hirsutizm ve/veya virilizasyon bulguları varsa androjen salgılayan tümörler akla gelmelidir. Hirsutizmin en sık nedenleri polikistik over sendromu ve idiyoatik hirsutizmdir. Hirsutizm tedavisi hastanın beklentisine ve alta yatan nedene göre değişir. Hastalar tedavi şekli ve süresi ile ilgili bilgilendirilmeli, fertilitate istemi hastayla konuşulmalıdır. Kozmetik tedavi yöntemleri medikal tedaviyle birlikte kullanılabilir. İlaç ya da ilaçların seçimi hirsutizmin derecesine, menstrüel disfonksiyon ve sistemik hastalıkların varlığına bağlı olarak değişir. Siproteron asetat, spironolakton, finasterid ve flutamidin tek başına ya da oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı antiandrojen etki ile hirsutizm semptomlarında etkin bir şekilde azalma sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: hirsutizm, hiperandrojenemi, antiandrojen tedavi, oral kontraseptifler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, androjenler, patogenez, tedavi, polikistik over sendromu

42.1. TANIM

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Hirsutizm androjen salgılayan bir tümörün erken belirtisi olabileceği gibi polikistik over sendromu veya insülin direnciyle birlikte seyrettiğinde lipid anormallikleri ve kardiyovasküler hastalıklara da zemin hazırlayabilir¹. Hirsutizm fertil dönemdeki kadınların %5–10 kadarını etkilemektedir².

42.2. PATOGENEZ

Kıl folikülleri fetal gelişim sırasında 9–12. gebelik haftaları arasında oluşur ve kıl oluşumu 16–20. haftalar arasında başlar². Doğumdan sonra yeni kıl folikülü oluşmaz ve 40 yaşından itibaren kıl foliküllerinin sayısı azalmaya başlar. Yapısal olarak lanugo, vellus ve terminal olarak üç tip kıl bulunmaktadır. *Lanugo* açık renkli, ince, yumuşak, fetüsün cildini kaplayan ve ilk aylarda dökülen kıl tipidir. *Vellus* yumuşak, ancak lanugodan biraz daha kalın, kısa ve açık

renklidir. *Terminal kıl* ise daha kalın, uzun ve pigmentedir. *Hirsutizm*, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. *Hipertrikozis* ise ince yapıdaki vellus kılın vücutta yaygın bir şekilde artmasıdır ve hirsutizm ile karıştırılmamalıdır. Genellikle yapısal olup androjen fazlalığı ile ilgisi bulunmamaktadır³. Hipotiroidizm, anoreksiya, malnütrisyon veya malabsorpsiyon bozuklukları ya da ilaçlara bağlı olabilir⁴.

Hirsutizm hiperandrojenemi veya kıl foliküllerinin normal seviyedeki androjenlere artmış duyarlılığının sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Hirsutizme neden olan androjenler testosteron ve testosteronun 5 α -redüktaz enzimi ile oluşan aktif metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT)'dur. Androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) testosteron prekürsörleridir, yağ dokusunda veya kıl foliküllerinin içerisinde testosteron ve DHT'ye metabolize olurlar. Serum androjen düzeyleri normal sınırlarda olduğu halde hirsutizm varken, over ultrasonografisi (USG)'nde polikistik overler mevcut değilse ve hastada menstrüel siklus düzensizliği yoksa, bu durum *idiyoatik hirsutizm* olarak tanımlanmaktadır².

42.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI

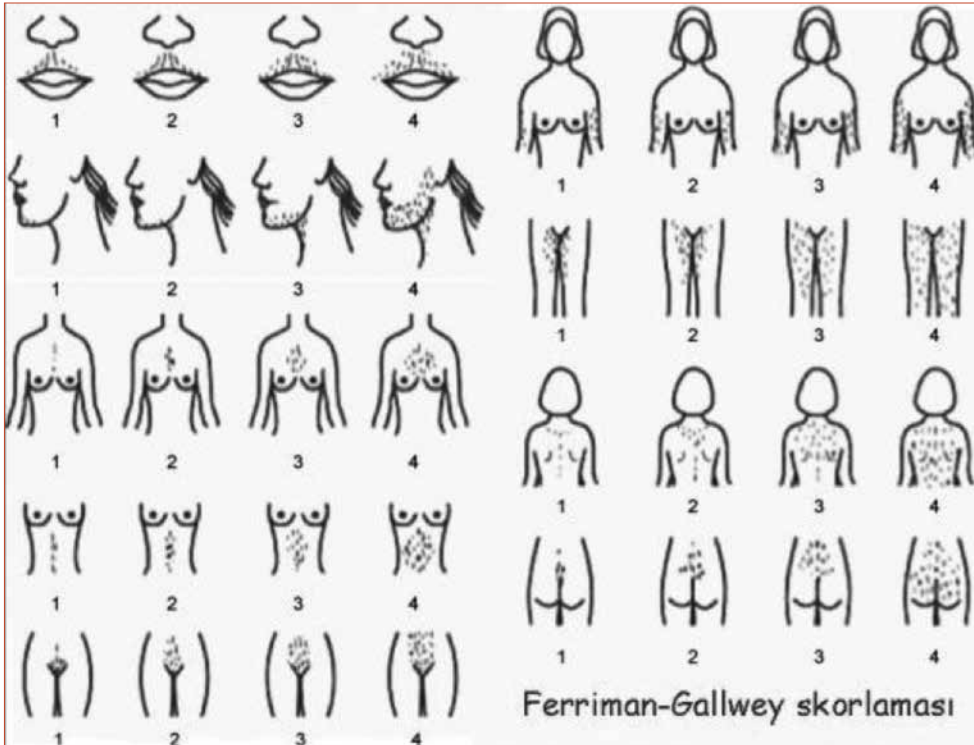
Hirsutizm değerlendirmesinde en sık olarak modifiye Ferriman-Gallwey skorlama (mFGS) sistemi kullanılmaktadır⁵. Üst dudak, çene, göğüs, göbek üstü, göbek altı, üst kol, uyluk, sırt ve bel olmak üzere vücudun dokuz bölgesi değerlendirilir ve kılın uzunluğu, yoğunluğu ve sertliğine göre 0–4 arasında skorlanır (Şekil 42.1)⁶. Skoru 8'in üzerinde olan olgular hirsutizm olarak kabul edilir. mFGS 9–15 arası hafif, 16–25 arası orta 25'in üzeri ağır hirsutizm olarak kabul edilir. Görsel bir skorlama olması nedeniyle konuyla ilgilenen hekimler tarafından değerlendirilmediğinde kişiler arası değişkenlikler görülebilir. Bu farklılığı azaltmak için muayeneden önce en az üç ay lazer ya da elektroliz yapılmamış olması, en az dört hafta depilasyon, ya da ağda ve en az beş gün de tıraşlama yapılmamış olması, değerlendirmenin standart eğitimden geçmiş kişiler tarafından yapılması ve fotoğrafik skorlama atlaslarının kullanılması önerilmektedir⁶. Ancak, mFGS sisteminde total hirsutizm skorunda artışa neden olmadan bölgesel kıl fazlalıklarının da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir hastada hirsutizm olmaması androjen fazlalığı bozukluklarının olmadığını göstermez. Kıl çapının ve ağırlığının ölçülmesi daha objektif bir yöntem olmakla birlikte klinik uygulamada pratik değildir. Hirsutizmin derecesi veya dağılımı altta yatan nedenden bağımsızdır ve androjen düzeyleri ile her zaman ilişkili değildir. Hirsutizmin

en yaygın nedenlerini idiyopatik hirsutizm ve polikistik over sendromu (PKOS) oluşturmaktadır (Tablo 42.1).

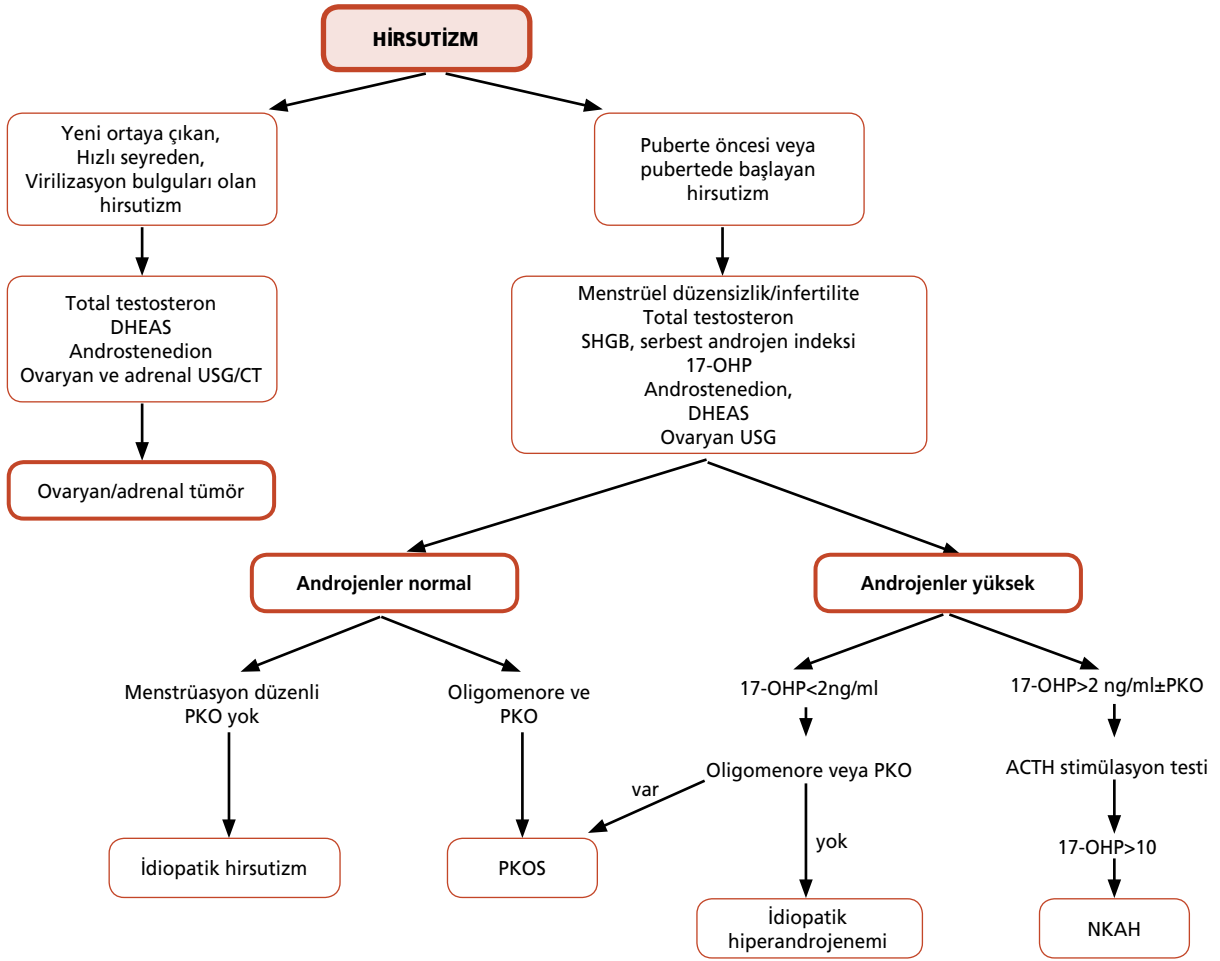
Hirsutizimli bir hastada androjenik ilaç kullanımı, hirsutizmin başlangıç zamanı ve seyri, menstrüel düzensizlik, androjenik alopesi, diğer virilizasyon bulguları, akne, ciltte yağlanma, akantozis nigrikans, ve vücut yapısındaki değişiklikler değerlendirilmelidir (Şekil 42.2). Sadece öyküyle bile etiyoloji hakkında ciddi bilgi edinilebilir (Tablo 42.2). Hafif hirsutizmi

Tablo 42.1. Hirsutizmin nedenleri

Polikistik over sendromu
İdiopatik hirsutizm
İdiopatik hiperandrojenemi
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
Androjen salgılayan adrenal tümörler
Androjen salgılayan over tümörleri
Diğer endokrin nedenler: Cushing sendromu, akromegali, hiperprolaktinemi)
Hipertekozis
İlaçlar
Ciddi insülin direnci sendromları (HAIR-AN sendromu)



Şekil 42.1. Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması 6 no'lu referanstan uyarlanmıştır. 9 bölge değerlendirilir. Hiç tüylenme yoksa 0, minimal terminal kıl 1, erkek tipi kıllanma 4 ve aradakiler terminal kılların yoğunluğuna göre 2,3 olarak değerlendirilir.



Şekil 42.2. Hirsutizimli hastaya yaklaşım.

(FGS: 8–15) olan hastalarda adet düzensizliği, infertilite, tüylenmede hızlı artış, santral obezite, insülin direnci bulguları veya etiyojide geçen diğer hastalıklar ile ilgili klinik bulgular mevcut değilse, ileri incelemeye gerek olmayabilir⁷.

Hirsutizmin tedavisine başlanmadan önce serum androjen düzeylerine bakılması gerekir (Tablo 42.3). Serbest testosteron ölçümü için yaygın olarak kullanılan ticari kitler yeterince hassas olmayıp yanlış sonuçlara sıkça

Tablo 42.2. Hirsutizmin eşlik ettiği hastalıklarda temel bulgular

Etiyoloji	Klinik bulgular	Laboratuar bulguları
PKOS	Hafif-orta hirsutizm Menstrüel düzensizlikler	Serum androjen artışı Polikistik over morfolojisi
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Hafif-orta hirsutizm Menstrüel düzensizlikler	Serum androjen artışı (adrenal) 17-OHP artışı (bazal ve ACTH ile uyarılmış)
İdiopatik hirsutizm	Hafif-orta hirsutizm Düzenli menstrüasyon	Over morfolojisi ve androjenler normal
İdiopatik hiperandrojenemi	Hafif-orta hirsutizm Düzenli menstrüasyon	Over morfolojisi normal, androjenler yüksek
Hiperprolaktinemi	Oligo-amenore Galaktore Hafif hirsutizm	Serum prolaktin artışı
Cushing Sendromu	Hafif-orta hirsutizm Trunkal obezite Mor stria	Hiperkortizolemiye ait laboratuar bulguları
Tümör	Ani başlayan ve hızlı ilerleyen hirsutizm, Virilizasyon bulguları	Testosteron ve/veya DHEAS düzeylerinde belirgin artış Tümörün görüntülenmesi

Tablo 42.3. Hirsutizmli hastada laboratuvar incelemeleri

Hormonal testler	Total testosteron/SHBG, serbest androjen indeksi hesaplanması Serbest testosteron (equilibrium dialysis ile) DHEAS Androstenedion 17-OH progesteron ACTH stimülasyon testi (17-OH progesteron ve 11-S yanıtı)
Ayırıcı tanı testler (klinik endikasyon varlığında)	Gebelik testi PRL Tiroid fonksiyon testleri Deksametazon supresyon testi/ idrarda serbest kortizol IGF-1
Görüntüleme	Pelvik ultrasonografi/ bilgisayarlı tomografi Adrenal ultrasonografi/ bilgisayarlı tomografi Selektif adrenal/ovaryan venöz örnekleme

rastlanmaktadır. Serbest testosteron düzeyinin doğru ölçümü için equilibrium dialysis metodu önerilmektedir. Total testosteron için ise LC/MS ya da yüksek kalite çift antikorlu RIA ile ölçüm yapılması önerilmektedir⁸. Total testosteron ile birlikte SHBG ölçülmesi serbest androjen indeksi (SAI) (SAI: total testosteron x 100/SHBG) hesaplanmasına olanak sağlar, SHBG'nin düşük olması insülin direncinin de bir göstergesi olduğundan bu amaçla da yararlı olabilir⁹. Androstenedion ve DHEAS ölçülmesi hiperandrojenemi saptanma oranlarını ayrı ayrı %10 oranında arttırmaktadır¹⁰.

Hirsutizmli bir hastada androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. DHEAS yüksekliği adrenal tümör için bir gösterge olabilir, ancak serum androjen düzeyleri tümör tanısında doğrudan kullanılmamalıdır. Tümörde sülfataz aktivitesi olmayabilir ve bu nedenle DHEAS bazı adrenokortikal kanserli hastalarda normal olabilir. Kısa süre önce başlayan, hızlı ilerleyen, virilizasyon bulguları ile beraber olan, daha geç yaşlarda ortaya çıkan hirsutizmde mutlaka altta yatan tümöral bir neden düşünülmelidir^{11,12}. Ayırıcı tanı için öncelikle over ve adrenallerin ultrasonografi ile görüntülenmesi, gerekli olgularda bilgisayarlı tomografi, adrenal ve ovaryan kateterizasyon çalışmalarına ihtiyaç olabilir.

Hiperandrojenemisi olan kadınların çoğunluğunu oluşturduğundan PKOS hirsutizmli hastalarda mutlaka araştırılmalıdır. PKOS'un genel anlamda kabul edilen tanımı ovulatuvar disfonksiyonu bulunan bir kadın hastada biyokimyasal ve klinik hiperandrojeneminin varlığı ve bu tabloya yol açacak diğer hastalıkların (non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, hipofiz ve tiroid hastalıkları) ekarte edilmesi şeklinde tanımlanabilir¹³. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi hastaların yarısında bulunur ve metabolik etkilerin yanı sıra PKOS patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir¹⁴. Ovulatuvar fonksiyonlar değerlendirilirken menstrüel



Şekil 42.3. Akantozis nigrikans.

öykü sorgulanmalıdır. Amenore (ardarda üç siklusun olmaması), oligomenore (en az altı ay boyunca 35 günden daha uzun süreli sikluslar olması) kronik ovulatuvar disfonksiyonu düşündürür. Ancak menstrüel sikluslerin düzenli olması anovülasyonu dışlamamaktadır. Düzenli ovulatuvar sikluslerin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla, luteal fazda progesteron ve/veya bazal vücut ısısı ölçeklerinden yararlanılabilir⁸. Hastada PKOS düşündürülen bulgular varsa hasta kan basıncı, lipid profili, glikoz metabolizması bozuklukları, bel çevresi beden kitle indeksi açısından değerlendirilmelidir (Bakınız Bölüm 43: Polikistik over sendromu)

PKOS dışında hiperinsülinemi ve insülin direnci ile seyreden bir başka bozukluk da hiperandrojenemi-insülin direnci-akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromudur. Bu sendrom genellikle kalıtsal olup insülin direnci, reseptör ve/veya postreseptör düzeyindedir. Dolaşımda artan insülin, LH ile birlikte overden aşırı androjen sekresyonuna neden olur. Akantozis nigrikans ciltte insülininin epidermisteki mitojenik etkisi sonucu oluşan kadifemsi hiperpigmentasyona verilen addır (Şekil 42.3)¹⁵. PKOS'ta da akantozis nigrikans görülebilir, ancak HAIR-AN sendromunda insülin direnci ve buna bağlı metabolik bozukluklar daha ön plandadır¹⁶.

Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi hiperandrojenemik kadınların %1-10 kadarını etkilemektedir¹⁷. Türk toplumunda ise hiperandrojenemik hastaların %2,1'ini oluşturmaktadır¹⁸, ancak CYP21 heterozigot taşıyıcılık oranı çok daha yüksektir (yaklaşık %22)¹⁹. Hirsutizmli hastalarda 17-OH progesteron ve 11-deoksikortizol düzeylerinin ölçülmesi NKAH'ın toplumda görülme sıklığına, kitlerin ulaşılabilirliğine ve maliyetine göre belirlenebilir⁸. NKAH en sık 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak görülür. P450 c21 aktivitesindeki azalma sonucu adrenal androjenler ve onun prekürsörleri artmaktadır. Klinik olarak diğer hiperandrojenemik hastalıklara benzer ve tanıda ACTH uyarı testi ile enzim disfonksiyonunun ortaya konması yardımcıdır. ACTH uyarı testinde 17-OHP konsantrasyonu >30 nmol/L olması 21-hidroksilaz eksikliği için tanı kriteri olarak kabul edilmektedir²⁰. Bu nedenle hirsutizmli

hastalarda foliküler dönemde 17-OH progesteron bakılması NKAH'ı ekarte etmek bakımından yararlı olur. Yapılan çalışmalar Türk toplumunda 11-β hidroksilaz eksikliğinin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir²¹. Adrenal 11-deoksikortizol (11-S) cevabının kontrol olguların 95 persantilinin üç mislinden fazla olması durumunda 11-β hidroksilaz eksikliği tanısı konmaktadır. Türk toplumunda 11-S cevabı için 95 persentil düzeyi 12,2 nmol/l olarak bulunmuştur^{21,22}. 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği ile ilgili kesin tanı kriterleri mevcut değildir. Steroid enzim defektlerinin tanısında moleküler genetik çalışmalarının önemi giderek artmaktadır. Bununla ilgili olarak en uygun uygulamalar sadece 21-hidroksilaz eksikliği için geliştirilmiştir.

İdiopatik hirsutizmde periferde, kıl kökünde artmış 5-α redüktaz enzim aktivitesi ve azalmış aromataz aktivitesi sorumlu mekanizmalar olarak öne sürülmektedir^{22,23}. Hastalarda menstrüel düzensizlik, infertilite ve diğer hirsutizm nedenlerinin belirti ve bulguları bulunmamalıdır. Serum androjen düzeyleri ve USG'de over morfolojisi normaldir. İdiopatik hirsutizmlı kadınlarda serum androjen düzeyleri her ne kadar normal sınırlarda olsa da aslında sağlıklı kişilere göre daha yüksek olup estradiol/testosteron oranı azalmıştır (23,24). Bu hastaların deri biyopsilerinde HSD17B2 ve sulfotransferaz mRNA'larının ekspresyonunun arttığı, IL-6'nın ise azaldığı dolayısıyla lokal olarak aktif androjenlerde artış olabileceği gösterilmiştir²⁴.

Hiperandrojenemi ayırıcı tanısında Cushing Sendromu, akromegali, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi de akılda tutulmalıdır²⁵. Hastalar bu hastalıklara ait diğer belirti ve bulgular yönünden değerlendirilmeli gerekirse laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (Tablo 42.3).

42.4. TEDAVİ

Hirsutizme yol açan neden ortaya konmaya çalışılmalı ve altta yatan nedene göre tedavi belirlenmelidir¹³. Androjen salgılayan bir tümör varsa cerrahi olarak çıkarılmalı, diğer endokrin nedenler (Cushing sendromu, akromegali ve hiperprolaktinemi gibi) varsa tedavi edilmelidir.

Hirsutizm tedavisine başlamadan önce hastanın fertilité ile ilgili düşünceleri alınmalı, tedavi sırasında kullanılabilecek oral kontraseptiflere bağlı olarak gebelik olmayabileceği veya kullanılabilecek anti-androjenlerin teratojenik etkisi nedeniyle etkin bir korunma yönteminin önemi anlatılmalıdır. Hirsutizmin derecesi ile hastanın rahatsızlığı da her zaman paralel değildir. Hafif hirsutizmi olan bir hasta bu durumdan çok rahatsız olabilir veya daha ağır hirsutizmi olan bir kişinin belirgin yakınıması olmayabilir. Hastanın rahatsız olma derecesi tedavi konusunda belirleyici olabilir. Hirsutizm tedavisindeki genel prensipler Tablo 42.4'te özetlenmiştir²⁶. Tedaviye başlamadan önce kalıcı bir tedavi

Tablo 42.4. Hirsutizm tedavisinde temel prensipler

1. Genel prensipler <ol style="list-style-type: none">Altta yatan nedenin belirlenmesiObezitenin tedavisiFertilite istemi ve hasta beklentilerinin ortaya konması
2. İlaç tedavisi <ol style="list-style-type: none">Ovaryan androjen supresyonu: oral kontraseptifler, GnRH analoglarıAdrenal androjen supresyonu: glukokortikoidler, oral kontraseptifler (zayıf etki)Anti-androjen ilaçlar: spironolakton, siproteron asetat, drospirenon, finasterid, flutamidİnsülin direncinin tedavisi: metforminKozmetik tedavi: epilasyon, depilasyon, lokal eflornithine

yöntemi olmadığı ve kronik tedavinin gerekli olabileceği, ilaçların ancak aylar içerisinde etki edebileceği hastaya anlatılmalıdır.

Tedavide kozmetik uygulamalar ve ilaç tedavisi aynı anda veya farklı zamanlarda gerekebilir. Kıl uzaklaştırıcı etkin uygulamalara rağmen henüz ideal bir mekanik tedavi metodu mevcut değildir. Mekanik tedavi metodlarıyla hirsutizm kontrol altına alınabilir, fakat bu şekilde altta yatan patolojiye bağlı doğal gidiş değiştirilemez.

Hirsutizm genellikle tıbbi tedaviyle 6–18 ay boyunca azalır ve daha sonra aynı kalır. Tedavinin etkinliğinin en önemli göstergesi hastanın kılı uzaklaştırmak için ihtiyaç duyduğu sürede kısalma olmasıdır. Hirsutizmin tıbbi tedavisi ovaryan ve adrenal androjen sekresyonunun baskılanması veya deride androjen etkisinin bloke edilmesidir²⁷.

42.4.1. İlaçlar

a. Oral Kontraseptifler

İdiopatik hirsutizm dışında, hiperandrojenemi hirsutizme hemen her zaman eşlik eder ve sıklıkla ovaryan kökenlidir. Ancak hiperandrojenemiye adrenal katkı da mevcut olabilir²⁸. Oral kontraseptifler LH sekresyonunu baskılayarak ovaryan androjen sekresyonunu azaltır, SHBG seviyesini artırarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeyini düşürür. Adrenal androjenlerin baskılanması ve androjenlerin reseptörlerine bağlanması üzerine de hafif etkileri bulunmaktadır⁷.

Oral kontraseptifler düşük androjenik etkilere sahip progestin (desogestrel veya gestodene) içeren preparatlardan seçilebileceği gibi antiandrojen özellikli progestin (siproteron asetat, klormadinon asetat veya drospirenon) içerenler ilkinde yetersiz yanıt verenlerde etkili olabilir. Oral kontraseptifler içerisinde etinil-östradiol ve siproteron asetat kombinasyonu (Diane 35) uzun yıllardır hirsutizm tedavisinde tek başına veya anti-androjenler ile kombine olarak kullanılmaktadır^{29,30}. Bir meta-analizde spironolakton veya finasteridin oral kontraseptiflerle

kombinasyonunun tek başına oral kontraseptiflerden daha iyi olduğu gösterilmiştir³¹. Üçüncü jenerasyon oral kontraseptif kullanımı durumunda venöz tromboemboli riski hatırlanmalı ve hastalara sigaranın bırakılması önerilmelidir. Levonorgestrel içeren 2. jenerasyon oral kontraseptiflerin koagülasyon üzerine negatif etkileri daha az olup hirsutizm üzerine etkileri de azdır. Ancak adolesanlar, hipertansif kadınlar ve sigara içerenlerde güvenlik ön planda tutulmak istendiğinde tercih edilebileceği düşünülmektedir⁸.

Oral kontraseptifler hafif hirsutizmi olan kadınlarda tek başına, orta-ağır hirsutizmi olanlara antiandrojenlere ek olarak ve kontrasepsiyon amaçlı ve PKOS'u olan hastalara düzenli menstrüasyon için önerilebilir⁸.

b. Antiandrojenler

Hirsutizm tedavisinde ovaryan/adrenal androjen sentezinin inhibisyonunun yanı sıra dolaşımdaki androjenlerin etkilerinin bloke edilmesi de gereklidir. Anti-androjen ilaçlar arasında spironolakton, siproteron asetat, finasterid, flutamid en sık kullanılanlardır. Anti-androjen ilaçların hepsi teratojenik olduğundan etkin bir kontrasepsiyon önerilmelidir. Anti-androjen tedavi uzun zaman alır ve tedavinin etkinliğini anlamak için en az 6–9 ay beklemek gerekebilir.

Spironolakton aldosteron antagonisti olup androjen reseptörü düzeyinde androjenlerle yarışır, ayrıca testosteronun estradiole dönüşümünü de artırır. Genellikle 100 mg/gün dozunda kullanılır. Günlük 100 mg spironolakton kullanımıyla 6 ay içinde hirsutizmde %50–70 oranında düzelme bildirilmiştir. Etkili dozlar genellikle 100–200 mg/gün arasındadır. İdiopatik hirsutizmde oldukça yararlıdır³². Spironolaktonun özellikle PKOS'lu hastalarda Diane 35'e ilave edilmesi tedaviye cevabı arttırdığı gibi siklusları da düzeltir. Sadece spironolakton kullanımıyla bile hastaların %20 kadarında menstrüel siklus sıklığı artar. Ancak bu durum doz azaltılmasıyla veya oral kontraseptif ilavesiyle düzeltilebilir.

Siproteron asetat (SA) kuvvetli bir progestagen ve orta derecede kuvvetli bir antiandrojendir. SA LH'yı azaltarak dolaşımdaki testosteron ve androstenedion düzeylerini azaltır ve periferde androjenlerin etkilerini bloke eder. Değişik şekillerde kullanılabilir; düşük doz SA'nın da etkinliği gösterildiğinden PKOS'lu hastalarda Diane 35 günde bir tablet olarak oldukça sık kullanılan bir ajan olmuştur. Diane 35 ve spironolakton kombinasyonu etkili ve güvenilir bir kombinasyondur³³. Fertilite istemi durumunda erkek fetüsün feminizasyonunu engellemek için SA kesildikten sonra iki menstrüel siklus geçene kadar gebeliğe izin verilmemelidir²⁶.

Flutamid prostat kanser tedavisinde endikasyon almış bir anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve SA'ya benzerdir. Androjen reseptörünü spesifik olarak bloke

eden tek antiandrojendir. Eğer ilaç gebeliğin başlangıç döneminde kullanılmış olursa erkek fetüsün feminizasyon riski vardır ve bu nedenle dikkatli olunmalıdır, etkili bir kontrasepsiyonla birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Diğerlerine göre daha pahalı olup nadiren görülen karaciğer toksisitesi yönünden yakın izlem gerekmektedir. Hirsutizm tedavisinde 500 mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu da gösterilmiştir^{33–35}. Ayrıca flutamid tedavisinin tek başına ya da finasterid ile kombinasyonunun tek başına finasteridten daha etkili olduğu gösterilmiştir³⁶.

Finasterid prostat hiperplazisinde kullanılan 5 α -redüktaz inhibitörü bir ilaçtır. Testosteronun aktif metaboliti olan DHT'a dönüşümünü inhibe etmektedir. 5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır ve kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir^{4,32}. Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Tek başına kullanıldığı gibi Diane 35 ile kombine kullanımı da etkilidir³⁰. Farklı etki mekanizmaları olan anti-androjenlerin birarada kullanımı tek başına kullanımlarına göre daha etkili olabilir ve bunun iyi bir örneği spironolakton ve finasterid kombinasyonudur³⁷.

Antiandrojenlerin orta-ağır hirsutizmi olanlarda oral kontraseptiflerle kombine olarak, daha hafif hirsutizmi olup bir yıl içinde tek başına oral kontraseptiflerle tatmin edici yanıt alınamamış olanlarda ve oral kontraseptiflerin kontrendike olduğu hastalarda etkin kontrasepsiyon yöntemiyle birlikte kullanımı önerilmektedir⁸.

c. İnsülin Hassaslaştırıcılar

Özellikle PKOS olgularında hastalığın patogenezinde insülin direnci ve hiperinsülineminin bulunması insülin hassaslaştırıcı tedavinin (özellikle metformin) de bazı hastalarda tedavi seçeneği olmasını sağlamıştır. Bir yandan hiperandrojenemi/ovülasyon üzerinde olumlu etkileri varken diğer yandan da PKOS'un metabolik bozukluklarına etkileri gösterilmiştir³⁸. Ancak hirsutizm üzerine etkisi oldukça sınırlıdır ve bugün sadece hirsutizm amaçlı kullanımı tartışmalıdır.

d. Diğer

Gonadotropinlerin ve dolayısı ile ovaryan androjenlerin baskılanmasında kullanılan bir diğer tedavi ajanı uzun etkili GnRH analoglarıdır³⁹. Ağır östrojen eksikliğine yol açtığından sıcak basması, vajinal kuruluk ve kemik kaybına yol açabilir. Bu yan etkilerinin engellenmesi için östrojen-progestin ya da oral kontraseptiflerle kombine edilirler. GnRH tedavisi oldukça pahalı olması, tek başına kullanılamaması ve enjeksiyon gerektirmesi nedeniyle nadiren kullanılır. Ovaryan hiperandrojenemili kadınlarda oral kontraseptifler ve siproterone acetate (SA) kombinasyonu GnRH analogları kadar etkilidir. Konvansiyonel yöntemlere yanıt vermeyen yüksek testosteron, rölatif olarak düşük LH düzeyine sahip hastalarda kullanılabilir. Bazı HAIR-AN sendromlu hastalar

tedaviden yararlanabilir⁴⁰. Tam supresif etkilerinin ortaya çıkması için 2–3 ay süre gereklidir.

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazili olgularda glukokortikoidler ACTH'yı baskılamak için düşük dozda kullanılabilir. Ancak bu hasta grubunda fertilizasyon istemi varsa tercih edilmelidir. Sadece hirsutizm tedavisi için yan etkileri fazla ağır olduğundan glukokortikoidler yerine oral kontraseptif ve/veya antiandrojenlerden yararlanılabilir. Adrenokortikal hiperaktivitesi olan hastalarda akne tedavisi için glukokortikoidler kullanılabilir¹⁶.

42.4.2. Kozmetik Tedavi

Hormonal ve anti-androjen tedavinin yanında bazı hastalarda mekanik/kozmetik uygulamalar da gereklidir. Mekanik olarak kılın kökten koparılmasına yönelik girişimler, jiletle temizlenmesi ve depilatuar ajanlar kullanılabilir. Düşünülmenin aksine kılların jiletle temizlenmesi hirsutizmi kötüleştirmez, hatta folikülit ve kıl dönmelerine neden olmadığından daha az travmatiktir. Depilatuar ajanlar bazı hastalar için yararlı olabilmeye karşın özellikle yüz bölgesinde cilt iritasyonuna neden olabilir. Elektrolizis terminal kılların oluşumundan sorumlu foliküllerin harap edilmesinin tek yoludur. Son yıllarda istenmeyen kılların tedavisinde lazer tedavisi artan oranda kullanıma girmiştir⁴¹. Lazer tedavisinin temel etki mekanizması kıl folikülünde termal hasar yapmasıdır, kıl kökü etrafındaki diğer yapılara etki etmemekte bu nedenle selektif fototermoliz olarak isimlendirilmektedir, ancak uzun dönem morbidite ve başarısıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir¹⁶. Lazer ve elektrolizis uygulamaları hormonal tedavi ile yeni terminal kıl oluşumu durduktan (genellikle 6–9 ay) sonra deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır.

42.4.3. Eflornithine Hidroklorid

Eflornithine hidroklorid %13,9, FDA tarafından lokal olarak hirsutizm tedavisinde onaylanmış bir ajandır. Kıl büyüme ve proliferasyonunda önemli bir enzim olan L-ornithine dekarboksilaz inhibitörüdür. Kıl dökülmesine yol açmamakta ancak küçültüp görünmemesini sağlamakta, kılı zayıflatmaktadır. Dört aylık bir tedavi ile yarar görülmez ise ilaç bırakılmalıdır. Bu ilaçla ilgili olarak henüz yeterince deneyim yoktur.

KAYNAKLAR

1. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al, Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946–951, 1985.
2. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME, Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 21:347–362, 2000.
3. Unluhizarci K, Sahin Y, Kelestimur F, The evaluation and treatment of hirsute women. *Womens Health (Lond Engl)* 1:429–435, 2005.
4. Jeffcoate W, The treatment of women with hirsutism. *Clin Endocrinol* 39:143–150, 1993.

5. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al, Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 140(7):815–830, 1981.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al, Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 16(1):51–64, 2010.
7. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al, Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1105–1120, 2008.
8. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al, Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 18(2):146–170, 2012.
9. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, et al, Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 45:148–155, 1996.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91(2):456–488, 2009.
11. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al, Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 331(15):968–973, 1994.
12. Unluhizarci K, Colak R, Bayram F, et al, The evaluation of clinical and hormonal parameters in the prediction of adrenal carcinoma: Is DHEAS level a reliable marker of adrenocortical carcinoma. *Turk J Endocrinol Metab* 1:25–29, 2002.
13. Wiegatz I, Kuhl H, Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 64(21):2447–2462, 2004.
14. Unluhizarci K, Colak R, Sahin Y et al, The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turk J Endocrinol Metab* 4:135–137, 2000.
15. Barbieri RL, Ryan KJ, Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 147(1):90–101, 1983.
16. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 86: S241–S247, 2006.
17. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R, Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest* 21(10):707–720, 1998.
18. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al, The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 26:139–143, 2009.
19. Kelestimur F, Everest H, Dundar M, et al, The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117(5):205–208, 2009.
20. Azziz R. The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. *Fertil Steril* 61(3):570–572, 1994.
21. Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, et al, The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol* 45(4):381–384, 1996.
22. Unluhizarci K, Kelestimur F, Guven M, et al, The value of low dose(1 microg) ACTH stimulation test in the investigation of non-classic adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110(8):381–385, 2002.
23. Unluhizarci K, Karababa Y, Bayram F, et al, The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2741–2744, 2004.
24. Taheri S, Zararsiz G, Karaburgu S, et al, Is idiopathic hirsutism (IH) really idiopathic? mRNA expressions of skin steroidogenic enzymes in women with IH. *Eur J Endocrinol* 173(4):447–454, 2015.
25. Unal A, Sahin Y, Kelestimur F, Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J* 40(2):207–211, 1993.
26. Unluhizarci K, Kelestimur F, Anti-androgens. In: Nestler JE, Diamanti-Kandarakis E, Pasquali R, Panidis D, eds. *Contemporary Endocrinology: Insulin resistance and Polycystic Ovarian Syndrome: Pathogenesis, Evaluation and Treatment*. Totowa, NJ. Humana Press; 2007:69–78.
27. Sahin Y, Kelestimur F, Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online* 2004;8(5):538–546.
28. Sahin Y, Kelestimur F, 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *Hum Reprod* 12(5):910–913, 1997.

29. Kelestimur F, Sahin Y, Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 69(1):66–69, 1998.
30. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F, Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 75(3):496–500, 2001.
31. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al, Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1153–1160, 2008.
32. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al, Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1):89–94, 2000.
33. Erenus M, Gurbuz O, Durmusoglu F, et al, Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 61(4):613–616, 1994.
34. Muderris II, Bayram F, Sahin Y, et al, A comparison between two doses of flutamide(250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 68(4):644–647, 1997.
35. Muderris II, Bayram F, Sahin Y, et al, The efficacy of 250 mg/day flutamide in the treatment of patients with hirsutism. *Fertil Steril* 66(2):220–222, 1996.
36. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, et al, A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 32(1):37–40, 2009.
37. Kelestimur F, Everest H, Unluhizarci K, et al, A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 150(3):351–354, 2004.
38. Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F, Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of patients with Polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 1(1):45–53, 2002.
39. Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL, et al, Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 80(12):3406–3411, 1995.
40. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D, Clinical review 56:Nonclassic adrenal hyperplasia:current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78(4):810–815, 1994.
41. Sanchez LA, Perez M, Azziz R, Laser hair reduction in the hirsute patient:a critical assessment. *Hum Reprod Update* 8(2):169–181, 2002.

Doç. Dr. Züleyha KARACA, Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur. Tanısı diğer hiperandrojenemi nedenleri dışlandıktan sonra konulabilmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte çevresel, moleküler ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite ve yaşam tarzı önemli çevresel faktörleri oluştururken ovaryan steroidogenez ve folikülogenez anormallikleri, metabolik yolaklardaki bozukluklar patogenezdaki moleküler faktörlerdir. Aile çalışmaları PKOS'da genetik unsurların da önemli olduğunu göstermektedir. PKOS tanısıyla ilgili farklı tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri ve obez hastaların kilo vermesi önerilmektedir. Hiperandrojenizm için antiandrojenlerden, hiperinsülineminin azaltılması ve metabolik bozuklukların iyileştirilmesi için insülin hassaslaştırıcılardan yararlanılır. Fertilite istemi varsa tedavide yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra metformin, klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılabilir. PKOS'un uzun dönem metabolik risklerinin bilinmesi ve buna yönelik önlemler alınması da hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu (etiopatogenez, tanı, klinik, tedavi, uzun dönem riskleri), infertilite, hiperandrojenemi, polikistik over, hirsutizm, metformin, antiandrojen, klomifen sitrat.

İlk defa 1935 yılında amenore ve klinik olarak hiperandrojenemisi olan hastalarda tipik polikistik ovaryan morfolojinin (PKOm) gösterilmesiyle tanımlanmış olan polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovülasyon, hiperandrojenemi/hiperandrojenizm ve USG'de PKOm kriterlerinden en az ikisinin bir arada bulunması durumu olarak kabul edilmektedir¹. Ancak bu kriterlerle farklı PKOS fenotipleri ortaya çıkmakta ve aslında PKOS ismi bunları karşılamakta yetersiz kalmaktadır^{2,3}. PKOS üreme çağındaki kadınların %5–10'unu etkiler ve üreme çağındaki kadınlardaki en sık endokrin bozukluktur⁴.

Polikistik over sendromunun kompleks oligojenik geçiş gösterdiği ve birden fazla genetik defektte seyrettiği düşünülmektedir⁵. PKOS'lu hastaların annelerinde kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon riskinin, babalarında ise kalp hastalığı riskinin iki kat, serebrovasküler olay geçirme riskinse dört kat arttığı gösterilmiştir⁶. Aile çalışmaları PKOS'lu kişilerin aile bireylerinin normalden daha fazla bu sendromdan etkilendiğini göstermektedir⁷. PKOS'lu kadınların hem kız hem de erkek kardeşlerinde androjen düzeylerinde artış olması ve aile bireylerinde insülin direncinin normal popülasyona göre daha fazla

olması altta yatan önemli bir genetik bileşenin olduğunu düşündürmektedir^{8,9}. Ayrıca PKOS'lu kadınların ovaryan teka hücreleri (TH)'nin anormal hormonal çevrenin etkileri uzaklaştırıldıktan sonra bile testosteron salgısını sürdürmesi ve hücrelerin insüline anormal yanıtının olması hastalığın genetik kökeni olduğunu işaretlerdir¹⁰. Ailelerde yapılan çalışmalar PKOS'un kendisinin ve fenotip şeklinin kalıtsal olduğunu düşündürmektedir. Ardından gelen toplumsal çalışmalar da aday gen yaklaşımıyla PKOS'ta rolü olabilecek genlerin keşfini sağlamıştır. PKOS veya bileşenleriyle ilişkisi olan aday genlerden bazıları Tablo 43.1'de özetlenmiştir^{11,12}. PKOS'un patogenezinin tam olarak anlaşılmamış olması aday genlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Aday genler PKOS'un bileşenlerini tek tek etkileyen yolaklardan seçilmiştir. PKOS'da etkilenen tüm organları (hipofiz, over, adrenal, pankreas β -hücre, insülinin etkilediği dokular) global olarak etkileyen transkripsiyon faktörleri ve sinyal yolaklarını kodlayan genler bu yaklaşımla aday gen olarak seçilememektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda INSIG2 ve MC4R gibi bazı genlerin insülin direnci, TCF7L2 SNP'nin ise DM ve kilo artışı üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir¹³. Bugün için PKOS'da geniş genom taraması yapılamamakta ancak çalışmalar sürmektedir.

Tablo 43.1. PKOS veya bileşenleriyle ilişkisi olabilecek bazı aday genler

Steroid Metabolizması ve Etkisi	17- α hidroksilaz/17-20 liyaz Kolesterol yan zincir kesici enzim Heksoz 6 fosfat dehidrogenaz genleri 21-hidroksilaz Aromataz
İnsülin Salgısı ve Etkisi	İnsülin İnsülin reseptör Calpain 10
Gonadotropin Etkisi ve Düzenlenmesi	LH β -subunit FSH reseptör
Kardiyovasküler Hastalık	Plazminojen aktivatör inhibitör-1 Paraksonaz Adiponektin Tümör nekroz faktörü-2 Faktör-V

43.1. ETİYOPATOGENEZ

Polikistik over sendromunun etiyojisi bugün için bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler PKOS'un iki önemli bileşeni olan hiperandrojenemik anovülasyon ve insülin direncinin oluşumunu etkilemektedir. En önemlilerinden biri olan obezite, anovülasyon için bile başlı başına bir risk faktörüdür¹⁴. Oligoovülasyon, yağ dokusunda artışa ve beraberinde hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Hiperinsülineminin luteinize edici hormon (LH) düzeylerini arttırıp preovülatuar folliküller ve granüloza hücreleri (GrH)'ni etkileyerek ovülasyonda prematür sonlanmaya neden olduğu bildirilmiştir¹⁵. LH'nin negatif geri besleme ile regülasyonunun bozulması ve insülin direnci nedeniyle oluşan kompensatuvar hiperinsülinemi, over fonksiyonlarını bozarak anovülasyona neden olabilir¹⁶.

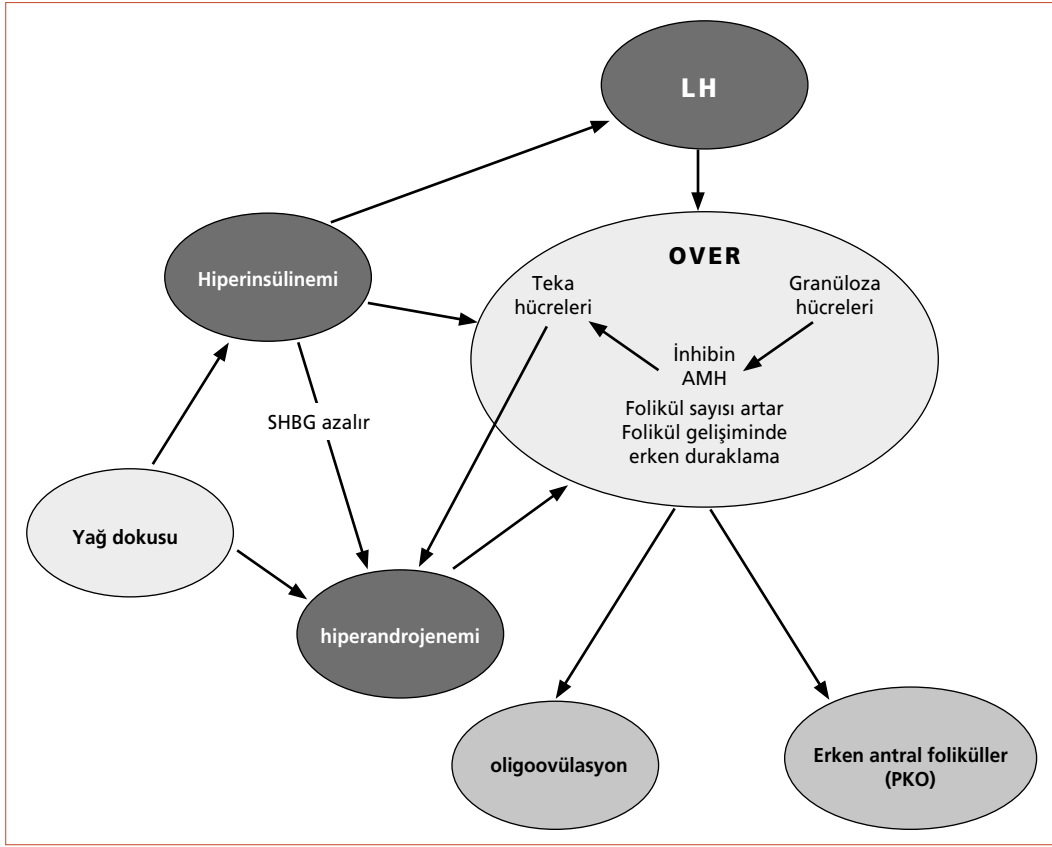
Fetal yaşamda hiperandrojenizm, LH sekresyon artışı, abdominal obezite ve insülin direnci gelişimine neden olmaktadır¹⁷. Plasenta aromataz aktivitesinin azalması ve genetik yatkınlığı olan fetüste maternal hCG'nin normalde sessiz olması gereken fetal overden androjen üretimine yol açması prenatal hiperandrojeneminin potansiyel kaynakları olarak düşünülmektedir. İntrauterin hayatta maruz kalınan hiperandrojeneminin epigenetik programlanma sonucunda diğer genetik ve çevresel faktörlerin de katkısıyla erişkin dönemde PKOS gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir¹⁸. Gestasyonel yaşa göre küçük bebek veya intrauterin büyüme geriliği gibi intrauterin strese yol açan durumlar da erken pübarj ve menarjin yanı sıra PKOS ve insülin direnciyle ilişkilendirilmektedir¹⁹⁻²¹.

PKOS'ta vücut ağırlığı farklılıkları, obez olmayan hastaların da PKOS olabilmesi genetik ve yaşam tarzındaki farklılıklarla açıklanmaya çalışılmıştır. PKOS'lu kadınlarda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) gibi glikotoksinler artarak ateroskleroza katkıda bulunur. Bu glikotoksinler endojen olarak

üretildiği gibi hazır yemeklerde (*fast-food*) bol miktarda bulunmakta ve emilebilmektedir. Dolayısıyla gıdaların miktarından çok niteliğinin metabolik bozukluklarda aktif rol aldığı ve PKOS'da doğrudan ya da dolaylı olarak üreme fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir⁵. Serum AGE düzeyleri zayıf ve obez PKOS'larda artmış bulunmuştur²². AGE ve reseptörleri hem TH hem de GrH'de mevcut olup ovaryan foliküler gelişimde rolü olabilir²³.

Overler PKOS'da hiperandrojeneminin asıl kaynağıdır (Şekil 43.1)²⁴. Androjenler overde östrojen üretimi için gereklidir, ancak fazlalığı durumunda da dominant folikülün seçiminde sorun yaratabilir. Dolayısıyla androjenler yeterli olmalı, ancak fazla olmamalıdır. Overde androjen sentezi primer olarak interstisyel TH'de gerçekleşmektedir ve PKOS'ta TH'nin aktivitesi artmıştır²⁵. PKOS'lu hastalarda bir GnRH analogu olan busereline 17-OH progesteron yanıtının sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak arttığı ve 17-OH progesteron cevabının ovaryan volüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır²⁶. PKOS'lu hastalardan alınan ovaryan TH'de pregnenolon ve dehidroepiandrostenedionun testosterona dönüşümünün, 20- α hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) aktivitesinin, 17- α hidroksilaz/17-20 liyaz, 3- β HSD aktivitelerinin ve testosteron prekürsörlerinin üretimini arttığı gösterilmiştir²⁷. PKOS'ta 17-HSD aktivitesi etkilenmemekte, testosteron salgısındaki artış testosteron öncülerindeki artışa bağlı olarak oluşmaktadır⁴. PKOS'ta adrenal androjen sentezinin de arttığı bildirilmiştir²⁸. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu hastalarda ACTH uyarı testine 17-OH progesteron ve androstenedion cevaplarının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada insülin direnci ile adrenal p450 c17 α enzim disregülasyonu arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır²⁹. PKOS'da adrenal bezlerde hiperandrojenemiye yol açabilen aktif alternatif steroid biyosentez yolları da adrenal hiperandrojenemiden sorumlu olabilirler³⁰. Buserelin ve ACTH'ya 17-OH progesteron yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada iki testteki 17-OH progesteron yanıtları arasında korelasyon olmadığı gösterilmiş ve dolayısıyla PKOS'ta p450 c17 α enziminin adrenal androjen fazlalığında rolünün önemli boyutlarda olmadığı düşünülmüştür³¹. Bütün bu bilgilerin ışığında PKOS'ta hiperandrojeneminin tek bir enzim aktivitesindeki moleküler veya genetik defektten kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. PKOS'ta TH'nin yanı sıra GrH'den salgılanan inhibin ve antimülleryan hormonun (AMH) da androjen sentezini arttırdığı gösterilmiştir^{32,33}. AMH'nin PKOS'da hem hiperandrojeneminin şiddetiyle hem de oligoanovülasyon ile korele olduğu gösterilmiştir³⁴. AMH'nin özellikle ovülasyon indüksiyonu üzerine etkileriyle ilgili prediktif değerini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle obez PKOS'larda Vit D eksikliği sıkıtır ve Vit D durumunun glikoz metabolizması bozuklukları üzerine etkisi olabilir³⁵. Vitamin D eksikliğinin PKOS'lu kadınlarda fertilitiyi etkileyebileceği ve AMH ile etkileşim içinde olabileceği öngörülmektedir³⁶.



Şekil 43.1. Polikistik over sendromuna yol açan bozukluklar. Hipofizden LH salgısının artışı, hiperinsülinemi ve androjenlerin etkisiyle overde bazı değişiklikler olur ve foliküler matürasyonun bozulması sonucu polikistik over görünümünü oluşturur ve ovülasyonda azalma olur. Teka hücrelerinden hiperinsülinemi, LH, inhibin ve AMH etkisiyle androjen salgısı artar. Hiperandrojeneminin kendisi de overi olumsuz etkileyerek PKO ve oligoovülasyon gelişimine katkıda bulunur.

PKOS'da LH salgılanmasının sıklığı ve miktarı artarak ovaryan TH steroidogenezini uyarmaktadır²⁵. LH'yı neyin arttırdığı ise tam olarak anlaşılamamıştır. Sonuçta PKOS'da hiperandrojenemiye bağlı olarak folikülogenez bozulur ve tek bir dominant folikül yerine küçük preovülatuar foliküller oluşur ve bunlar da 4-8 mm'den daha fazla büyümeyerek PKOm'u oluşturmaktadır.

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin, sendromun üreme ve metabolik yönlerine etkisi daha önce birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur³². İnsülin overden androjen üretimini uyarmakta, karaciğerde SHBG sentezini azaltarak serbest testosteronu arttırmaktadır. Ayrıca ACTH ile uyarılmış adrenal androjen sentezini uyarır ve LH ile uyarılmış ovaryan steroidogenezini de artırır¹⁸. PKOS'da Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı bilinmektedir. Ancak Tip 2 DM'li premenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada PKOS sıklığının artmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla insülin direnci PKOS'un ortaya çıkması için tek başına yeterli görünmemektedir³⁷. PKOS'lu kadınlarda açlık ve glukoz ile uyarılmış insülin düzeyleri artar ve insülin hassasiyeti azalır. Hastalara verilen metformin tedavisi insülin direncini ve

hiperinsülinemiği azaltmakta, ancak ovaryan P450 c17 α aktivitesi üzerine belirgin bir etki göstermemektedir³⁸. Nedeni tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte insülin reseptör ya da postreseptör düzeyinde bozukluk olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyonun PKOS'daki rolü araştırılmış ve CRP, TNF- α , IL-6, IL-18 gibi inflamasyon belirteçleriyle korelasyon gösterilmiştir. Ferritin ve transferrin artışı, haptoglobulinde azalma da anti-inflamatuvar sitokinlerde ve antioksidan moleküllerde azalmayla beraber kronik inflamatuvar bir sürece yol açmaktadır³⁹. İntraovaryan büyüme faktörleri, sitokinler, homosistein, leptin ve oksidatif stres folikül gelişimini bozan faktörler olarak düşünülmektedir¹⁸.

43.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI

Polikistik over sendromlu hastalar Endokrinoloji kliniklerine tüylenme artışı, menstrüel düzensizlik, Kadın Doğum kliniklerine infertilite, menstrüel düzensizlik ve bazen

Dermatoloji kliniklerine saç dökülmesi ve akne gibi yakınmalarla başvurabilir. Hastalığın basit bir tüylenme ve adet düzensizliğinden ibaret olmaması, fertilité, metabolik ve kardiyovasküler sistem üzerine de olumsuz etkileri nedeniyle tanısı oldukça önemlidir. PKOS ile ilgili uzun yıllardır tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır (Tablo 43.2)^{1,40-43}.

Tanı kriterlerinde tam bir fikir birliği olmaması PKOS'un farklı klinik şekillerde ortaya çıkmasından ve bunların ortak ve ayrılan sonuçlarının olmasından kaynaklanır. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM)'nin PKOS'un tanımı için oluşturdukları kriterler⁴⁰ USG'de PKOm, oligo ve/veya anovülasyon, klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenemi olmasıdır. Bu üç kriterden ikisinin varlığı tanıyı koydurur. Ancak tanı konulmadan önce benzer klinik özelliklere sahip konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve Cushing sendromu dışlanmalıdır. Amerikan Endokrin Derneği de Rotterdam kriterlerinin kullanımını önermektedir³, ancak adolesan dönemde klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin mutlaka bulunması gerekliliği vurgulanmaktadır. Çünkü anovülatuar semptomlar ve PKOm reproduktif gelişimin normal seyrinde de görülebilir.

Hiperandrojenizmin klinik bulguları hirsutizm, akne, androjenik alopesi ve virilizasyondur. Biyokimyasal olarak total testosteron veya serbest androjen indeksinde artış hiperandrojenemi olarak tanımlanır. Ancak androjen düzeylerinin gün içinde, yaşla, kullanılan kitle değişim gösterdiği unutulmamalıdır³. Son dönemde LC-MS/MS yönteminin PKOS'da hiperandrojenemiyi göstermede

daha duyarlı bir yöntem olduğu kabul edilmektedir³⁶. Serbest androjen indeksi hesaplarken kullanılan SHBG'nin düşük olmasının da dokulardaki etkin androjen düzeylerini arttırarak PKOS fenotipini etkileyebileceği düşünülmektedir³⁶.

Anovülasyon 21 günden daha kısa veya 35 günden daha uzun süreli menstrüel sıklusa yol açabilir. Nadiren normal siklus olsa da anovülatuar kanama görülebildiğinden midluteal dönemde bakılan progesteron ovülasyon varlığını gösterebilir.

USG'de PKOm her bir overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya over hacminde artış (>10 ml) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bir overde bu özelliklerin bulunması tanı için yeterli kabul edilirken bu tanımlamanın oral kontraseptif kullanan kadınlara uygulanamayacağı belirtilmiştir⁴⁰.

Tanı kriterlerinin belirlenmesi PKOS tanımındaki sıkıntıları tam olarak gidermemiştir. İki alt grup hastanın 'sendromun bir parçası olarak tanımlanmalı mıdır' sorusunun cevabı açık değildir. Birinci grup düzenli menstrüel siklusu ve PKOm'u olan hiperandrojenemik kadınlar, ikinci grup ise hiperandrojenemi olmaksızın PKOm'u ve kronik anovülasyonu olan kadınlardır⁴⁴. Düzenli menstrüel siklusu ve PKOm'u olan kadınlar PKOS'lu hastaların birçok biyokimyasal bozukluklarını göstermektedir⁴⁵. Anovülasyonu ve PKOm'u olup klinik ve biyokimyasal androjen fazlalığı olmayan olguların Rotterdam kriterlerinde PKOS olarak tanımlanması iki yönden eleştirilmiştir. Birincisi bu durumun gerçekteki sıklığının bilinmemesi, ikincisi ise

Tablo 43.2. PKOS Tanısında Kullanılan Kriterler

NIH 1990	1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi 2. Oligoovülasyon 3. Diğer nedenlerin dışlanması
Homburg 2002	1. Menstrüel bozukluk 2. Hirsutizm 3. Akne 4. Anovülatuar infertilite - Dört kriterden biri varsa ovaryan USG yapılmalı. PKO varsa tanı konur. Yoksa aşağıdakilerden birinin varlığı aranır. i. Testosteron artışı ii. Androjen indeksinde artış iii. LH artışı iv. Glukoz/insülin oranının 4.5'in altında olması
ESHRE/ASRM Rotterdam 2003	1. Oligo ve/veya anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 3. USG'de polikistik over görünümü - Diğer nedenler dışlandıktan sonra 3 kriterden 2'si olmalı.
Modifiye NIH	1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi 2. Oligo-anovülasyon ve/veya PKO morfolojisi - Diğer nedenler dışlandıktan sonra tüm kriterler olmalı.
AES kriterleri	1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi 2. Ovaryan disfonksiyon: Oligoanovülasyon ve/veya PKO morfolojisi - Diğer nedenler dışlandıktan sonra iki kriter de olmalı.

bunların hiperandrojenemik anovülatuar PKOS'larla aynı grupta mı tutulması gerektiğidir⁴⁴. İkinci soru yönünden bakıldığında ovülasyon indüksiyonuna yanıt açısından serum total testosteron konsantrasyonunun belirgin bir etkisi saptanmamıştır⁴⁶.

Hiperandrojenemisi ve PKOm'u olan ancak menstrüel siklusu düzenli olan olgularda insülin direnci ve hiperinsülinemi kronik anovülasyonu olanlara göre daha azdır⁴⁷. Kilo artışı durumunda anovülasyon riski artarken diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin hassaslaştırıcılar ovülasyon ve fertilitiyi olumlu etkilemektedir⁴⁸. Bu da metabolik bozukluklarla ovülatuar fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

PKOS'lu hastanın değerlendirilmesinde amenoreesi olan hastalarda gebelik testi, hiperprolaktinemiye dışlamak için PRL ölçümü, PKOm ya da over tümörü açısından pelvik USG, adrenal hiperandrojenemiye dışlamak için DHEAS ve 17-OH progesteron ölçümü, bu duruma yol açabilecek Cushing Sendromu, tiroid disfonksiyonu ve akromegali gibi hastalıkların klinik ve gerekirse laboratuvar incelemeleriyle değerlendirilmesi gerekir.

43.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN MORBİDİTELERİ

İnfertilite/gebelik komplikasyonları: PKOS'lu hastalar anovülasyon ve infertilite açısından risk altındadır. Fertilité isteyen tüm kadınlarda ovülasyon durumu menstrüel öykü ile değerlendirilmeli, ancak menstrüasyon düzenli olsa da midluteal fazda progesteron bakılarak ovülasyon durumu gösterilmelidir. Fertilité isteyen çiftlerde diğer infertilite nedenleri de dışlanmalıdır³.

PKOS'un obeziteden bağımsız olarak gestasyonel DM ve hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁹. Geniş çaplı araştırmalardan birinde PKOS'un preeklampsiyi belirleyen bir faktör olmadığı gösterilmiştir⁵⁰. PKOS'da neonatal morbidite açısından anlamlı olmayan hafif bir artış söz konusudur⁴⁹. Ancak obezitenin bu komplikasyonları arttırabileceği gözönünde bulundurularak prekonsepsiyonel dönemde beden kitle indeksi (BKİ), kan basıncı ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirmeler yapılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır³.

Obezite: Her ne kadar BKİ arttıkça PKOS prevalansında hafif bir artış⁵¹ olsa da PKOS'un obeziteye paralel olarak artıp artmadığı bilinmemektedir. Ayrıca PKOS ve obezite ilişkisine uzmanlaşmış kliniklere başvuran hastalar esas alınarak değerlendirme yapıldığından, olduğundan daha yüksek bir birliktelik saptanmasına neden olabileceği düşünülmektedir⁵². Ancak obezite özellikle de abdominal yağlanma SHBG'yi azaltıp, testosteron, DHEA ve androstenedion düzeylerini arttırarak hiperandrojenemiye katkıda bulunur. Obezite PKOS'da menstrüel bozukluklar

ve kronik anovülasyonun⁵³ yanı sıra metabolik sendrom, glikoz metabolizması bozuklukları ve dislipidemi riskini de arttırmaktadır⁵⁴. Bu nedenle hastalar BKİ ve bel çevresi ölçülerek yağlanma açısından değerlendirilmelidir³.

Tip 2 diabetes mellitus: PKOS'lu hastalarda diabetes mellitus riski arttığından hastaların OGTT ile taranması önerilmektedir, ancak OGTT istemeyen hastalarda HbA1C bakılabilir. Bu taramaların 3-5 yılda bir, ya da santral obezite, belirgin kilo artışı ve/veya diyabet semptomlarının olması durumunda daha sık tekrarlanması önerilmektedir³.

Kardiyovasküler risk: Hastaların kardiyovasküler riskler açısından da taranması gereklidir. Metabolik sendromu, diyabeti, aşikar vasküler, renal veya kardiyovasküler hastalığı olanlar ve obstrüktif uyku apnesi (OUA) olan PKOS'lu hastalar kardiyovasküler açıdan yüksek risk altındadır. PKOS, trigliserid artışı ve HDL-kolesterol düşüklüğünün yanı sıra BKİ'den bağımsız olarak LDL ve non-HDL kolesterol düzeylerini de arttırmaktadır⁵⁵. Obezite (özellikle abdominal yağlanma), sigara, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glikoz toleransı, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve subklinik vasküler hastalık (karotis intima/media kalınlık artışı, koroner arter kalsifikasyonu, endotel disfonksiyonu gibi) da kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturmaktadır⁵⁶⁻⁵⁸. Her ne kadar kardiyovasküler hastalık riskini destekleyen veriler bulunsa da PKOS'da artmış erken kardiyovasküler mortalite ve morbidite direkt olarak gösterilememiştir⁵⁹.

Endometrial kanser: PKOS'lu hastalarda kronik anovülasyon, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, obezite ve hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve adenokanser gelişimini arttırabilecek özelliklerdir. Ancak PKOS'da endometrial kanser sıklığının ve buna bağlı mortalitenin arttığına dair kesin veriler yoktur⁶⁰.

Diğer: Depresyon, uyku bozuklukları ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı da PKOS'da daha fazla görülebilir. Dolayısıyla bunların farkında olmak ve belirtisi olan hastalara gerekli yönlendirmeleri yapmak uygun bir yaklaşım olacaktır.

43.4. TEDAVİ

Polikistik over sendromunun tedavisi hastalığın ağır basan klinik özelliklerine ve hastanın beklentisine göre düzenlenir. Öncelikle hastanın fertilité istemi belirlenmelidir. Hastaların belirtileri ister hirsutizm ve akne gibi estetik problemler, isterse anovülatuar infertilite olsun kilo fazlalığı olan hastalara ilk aşamada kilo verilmesi önerilmelidir.

i) Yaşam tarzı değişiklikleri: PKOS'lu kadınların çoğunluğunda obezite ortak bir özelliktir. Trunkal ve abdominal yağlanmanın artması insülin direncini ve hiperandrojenizmi dolayısıyla hastalığın belirtilerinin

şiddetini arttırmaktadır. Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) etkin bir tedavi yöntemi olmaktadır⁵⁹. Vücut ağırlığının %5'den fazlasının kaybı hirsutizm ve aknenin şiddetini azaltarak menstrüel düzeni ve ovülasyonu sağlayabilir⁶¹. Hastaların kilo verilmesi ve egzersizle ilgili yeterli olarak bilgilendirilmesi ve motivasyonun sağlanması çok önemlidir. Yaşam tarzı değişiklikleri aynı zamanda Tip 2 diabetes mellitus gelişimi ve dislipidemi gibi metabolik sonuçlar üzerinde de olumlu etkilere sahiptir. Aterogenezi arttırması ve dokularda insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğundan sigaranın bırakılması önerilmektedir.

ii) Bariatrik cerrahi: Kilo kaybı amacıyla önerilen yaşam tarzı değişiklikleri birçok hasta için oldukça zordur. Hastaların ancak %15'i verilen kiloyu koruyabilmektedir. Bu nedenle özellikle morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi hem PKOS belirtisi ve bulgularını düzeltebilir, hem de metabolik sendrom ve üreme fonksiyonları üzerine olumlu katkıda bulunabilir⁶².

iii). İnsülin hassaslaştırıcılar ve diğer antidiyabetik ilaçlar: Hastalığın patogenezinde özellikle insülin direnci üzerine etkili olan metforminin glukoneogenezi azaltıcı, periferik insülin duyarlılığını arttırıcı ve buna ikincil olarak hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmi azaltıcı, LH ve FSH salgısını düzeltici etkileri vardır. Hiperandrojenizm üzerine etkisi, ovarian TH ve adrenal bezlerden androjen sekresyonunun azalması, SHBG artışına bağlı olarak serbest androjenlerin azalması ve LH sekresyonunun azalması yoluyla olmaktadır. Metformin menstrüel düzenin sağlanmasında etkili olmakta ve ovülasyonda belirgin bir artış sağlamaktadır⁶³. Metforminin metabolik yönden de olumlu etkileri bulunmaktadır. BKİ'de, bel-kalça oranında azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde artış, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde azalma olumlu etkileri arasında sayılabilir. Metabolik etkilerinin sadece kilolu PKOS olanlarda değil, aynı zamanda beden kitle indeksi normal olanlarda da görülebildiği akılda tutulmalıdır. Metforminin obez olmayan PKOS'lu kadınlarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine belirgin bir etkisi olmaksızın menstrüasyon üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir⁶⁴. İnsülin hassaslaştırıcı etkisinden bağımsız olarak aterojenik belirteçleri, inflamatuvar molekülleri ve AGE düzeylerini de azaltmaktadır⁶⁵. Metforminin olumlu etkileri ilacın kesilmesinden üç ay sonra ortadan kalkmaktadır⁶⁶. Metforminin yaşam tarzı değişikliklerinin başarısız olduğu Tip 2 diabetes mellitus veya prediyabeti olan PKOS'lu hastalarda kullanılması önerilmektedir. Obezite, hirsutizm ve akne tedavisinde birinci basamakta kullanımı önerilmemekte, ancak kontraseptif alamayan hastalarda 2. basamakta kullanılabilir³.

Tiazolidinedionlar bir başka grup insülin hassaslaştırıcı olup PKOS tedavisinde etkili olabilecekleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin kullanımını arttıran bu ilaçların hepatik glikoz yapımı üzerine orta dereceli etkileri söz konusudur. Pioglitazonun

obez PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığını azaltmanın yanı sıra androjen ve lipid profilini olumlu etkilediği gösterilmiştir⁶⁷. Tiazolidinedionların en önemli yan etkisi ise kilo artışına yol açmasıdır. Tedavide ilk seçenek olmayıp metformini tolere edemeyen şiddetli insülin direnci olan hastalarda bir alternatif olarak kullanımları önerilmektedir.

Glukagon benzeri peptid 1 analogları (exenatide ve liraglutide) Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar olup preliner çalışmalar metformine eklenmesinin PKOS hastalarında kilo kaybı, menstrüasyon, ovülasyon, hormonal ve metabolik parametreler üzerine olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir^{68,69}.

iv) Oral kontraseptifler ve progestinler: Oral kontraseptifler, hem menstrüel bozukluklarının hem de androjen fazlalığı belirtilerinin tedavisinde kullanılır. Ovarian ve adrenal androjen üretiminin baskılanmasının yanı sıra, LH sekresyonunu azaltıp SHBG'yi arttırarak serbest testosteron düzeylerini azaltmaktadır. Oral kontraseptiflerin içinde bulunan progestinler endometrium üzerinde koruyucu etkilere sahiptir. Oral kontraseptiflerin endometrium kanseri riskini azalttığı bilinmektedir⁷⁰. Gebelik istemeyen PKOS'lu kadınlarda hirsutizm, akne ve/veya menstrüel düzensizlik varsa ilk aşamada hormonal kontraseptifler önerilmektedir³. Ancak obez veya genç hastalarda metabolik riskler ve oral kontraseptiflerin glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabileceği göz önünde tutulmalıdır⁷¹. Hormonal kontraseptifler kullanılırken yaş, sigara, obezite, dislipidemi, diyabet ve komplikasyonlarının varlığı, depresif bozukluklar açısından hasta değerlendirilmelidir. Alternatif bir tedavi şekli de siklik progestinlerdir. Ovarian androjen sentezini etkilemeksizin düzenli menstrüasyonu sağlar ve endometrial kanser riskini azaltırlar.

v) Antiandrojenler: Hiperandrojenemi/hiperandrojenizm PKOS'daki temel bozukluktur. Androjen düzeylerinin normal olması sekresyonun normal olduğunu göstermez. PKOS'lu hastalar çoğunlukla hirsutizm nedeniyle doktora başvurduklarından tedavinin temelini oluşturmaktadır (bakınız hirsutizm tedavisi). Antiandrojenlerin erkek fetüste psödohermafroditizme neden olması nedeniyle gebelik potansiyeli olan kadınlarda mutlaka etkin bir kontrasepsiyon yöntemiyle birlikte kullanılması gerekir. Etkinlik açısından 9-12 ay kadar bir süre beklemek gerekir³⁶.

iv. Anovülasyon ve infertilite tedavisi: Gebelik isteyen ve kilo fazlalığı olan PKOS'lu kadınların öncelikle kilo vermesi sağlanmalıdır. Ne kadar kilo verilmesi gerektiği ile ilgili net bir bilgi olmasa da vücut ağırlığında %5 lik bir azalma bile klinik olarak anlamlı sonuçlar doğurmaktadır. Kilo verilmesi için günlük kalorinin 500 kilo-kalori azaltılması ve egzersiz yapılması uygundur. Ancak perikonsepsiyonel dönemde kilo verilmesinden kaçınılmalı, fertilité için tedavi başlanmadan önce kilo verilmesi sağlanmalıdır. Egzersiz kilo verilmesine yardımcı olmakta ancak direkt olarak ovülasyon üzerine bir etki göstermemektedir.

Klomifen sitrat: Anovülatuar PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek olan klomifen sitrat (KS) özellikle hipotalamusta östrojen reseptörlerini bloke ederek dolaşımda östrojenin düştüğü sinyallerini vermekte ve GnRH'nın pulsatil salgılanmasını değiştirmektedir. Bu da hipofizden FSH salgılanmasını uyurarak folikülogenezi ve ovülasyonu sağlamaktadır. Siklusun 2-5. günlerinde 50-150 mg/gün dozlarında 5 gün süreyle verilir. İlk siklusta 50 mg verilir eğer ovülasyon olduysa doz arttırılmaz. Yanıt yoksa, dozlar diğer siklusta günlük 50 mg olarak arttırılır. Maksimum doza karşın ovülasyonun sağlanamaması obez hastalarda ve serum androjen, insülin ve LH düzeyleri yüksek olanlarda sık rastlanan bir sorundur. KS, PKOS'lu hastaların %75'inde ovülasyonu, %35-40'ında gebelik oluşumunu sağlar⁴³. Tedavi altı ovulatuvar siklusla sınırlanmalıdır. Altı siklusa kadar kümülatif canlı doğum oranları %50-60 arasında değişmektedir⁷². Ovülasyon ve gebelik oranların farklı olması ilacın endometrial gelişim ve servikal mukus üzerine antiöstrojenik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Hastalar foliküler gelişim ve endometrial kalınlık yönünden siklusun 12-14. günlerinde değerlendirilebilir, ancak tedavi öncesi USG değerlendirmesinin ardından luteal dönemde 1-2 kez progesteron ölçümüyle de ovülasyon izlenebilir ya da takip yapılmayabilir.

Letrozole: Aromataz inhibitörleri infertilite tedavisinde oral olarak kullanılabilen ancak kar-zarar oranı belirsiz olarak ifade edilen ilaçlardır⁷³. Yapılan bir meta-analizde canlı doğum oranının KS alanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir⁷⁴. Teratojenitenin daha fazla olduğuna dair endişeler olsa da yapılan çalışmalar bunu doğrulamamıştır⁷⁴.

Metformin: Bazı hastalarda oligomenore düzelse de önemli bir kısmı anovülatuar kalmakta ve menoraji ve endometrial hiperplazi yönünden risk taşımaktadır. Ovülasyon sıklığı üzerine etkisi yaşam tarzı değişiklikleriyle beraber kilo verilmesine benzer orandadır⁷⁵. Ovülasyon indüksiyonunda metformin kullanımı KS kadar etkin olmadığı gibi BKİ 35'in üzerinde olan ve KS'ye direnç gelişen hastalar dışında KS ile birlikte kullanımı da ek bir yarar sağlamamaktadır⁷⁶. Ancak bir meta-analizde de metforminin PKOS'da ovülasyon oranlarını arttırdığı saptanmıştır⁷⁷. Metformin infertilite nedeniyle IVF yapılan hastalara ovaryan hiperstimülasyonu engellemek için kullanılabilir³.

Gonadotropinler ve GnRH analogları: Hiperstimülasyon sendromunun yüksek oranlarda görülmesi, çoğul gebelik riskinin yüksek olması ve maliyet yüksekliği nedeniyle PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonunda rutin olarak önerilmemektedir. Mümkün olduğunca düşük dozlarda başlanarak, etkinliğin gösterilmesi ve komplikasyonların engellenmesi açısından ovülasyonun yakın takibi gerekir⁷².

Laproskopik ovaryan cerrahi (LOS): 'Ovaryan drilling' olarak adlandırılan bir yöntemle diatermi veya lazer aracılığıyla overe birden fazla kesi uygulanır. Anovülatuar PKOS'lu hastalarda KS'ye direnç durumunda, sürekli yüksek

LH sekresyonu olanlarda, pelvisle ilgili laproskopik cerrahi girişim geçireceklerde ve gonadotropin tedavisi sırasında yakın takibi yapılamayacak hastalarda uygulanabilir. Cerrahi risklerin yanı sıra adhezyon, normal overin hasar görmesi söz konusu olabilir, ancak bunlar sık değildir⁷².

Yardımcı üreme teknikleri: Diğer tedavilerin etkili olmadığı durumlarda 3. basamak tedavi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 19(1):41-47, 2004.
2. Bouchard P, Fauser BC, PCOS. an heterogeneous condition with multiple faces for multiple doctors. Eur J Endocrinol 171(4): E1-2, 2014.
3. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al, Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 98(12):4565-4592, 2013.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al, The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 89(6):2745-2749, 2004.
5. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. Hum Reprod Update 11(6):631-643, 2005.
6. Davies MJ, Marino JL, Willson KJ, et al, Intergenerational associations of chronic disease and polycystic ovary syndrome. PloS One 6(10): e25947, 2011.
7. Unluhizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, et al, Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first-degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 87(6):1377-1382, 2007.
8. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al, Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. J Clin Endocrinol Metab 87(5):2128-2133, 2002.
9. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al, Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88(5):2031-2036, 2003.
10. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al, Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Am J Physiol Endocrinol Metab 281(2): E392-E399, 2001.
11. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL, The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 26(2):251-282, 2005.
12. Goodarzi MO, Azziz R, Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 20(2):193-205, 2006.
13. Tan S, Scherag A, Janssen OE, et al, Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). BMC Medical Genetics 11:12, 2010.
14. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW, Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology 5(2):247-250, 1994.
15. Franks S, Mason H, White D, et al, Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. Steroids 63(5-6):306-307, 1998.
16. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al, Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? Hum Reprod Update 11(4):357-374, 2005.
17. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V et al, Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. Rev Endocr Metab Disord 8(2):127-141, 2007.
18. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al, Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS. an update. Reprod Biol and Endocrinol: RB&E 14(1):38, 2016.
19. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, et al, Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. Lancet 350(9085):1131-1135, 1997.

20. Ibanez L, de Zegher F, Potau N, Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest* 21(9):558–566, 1998.
21. Welt CK, Carmina E, Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):4629–4638, 2013.
22. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al, Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol* 69(4):634–641, 2008.
23. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Korkolopoulou P, et al, Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats. *J Mol Med* 85(12):1413–1420, 2007.
24. Barnes RB, The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *J Endocrinol Invest* 21(9):567–579, 1998.
25. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, et al, Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79(4):1158–1165, 1994.
26. Sahin Y, Kelestimur F, 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 39(2):151–155, 1993.
27. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al, The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5925–5933, 2001.
28. Sahin Y, Kelestimur F, The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 137(6):670–674, 1997.
29. Unluhizarci K, Kelestimur F, Sahin Y, et al, The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 140(1):56–61, 1999.
30. Kelestimur F, Sahin Y, Alternate pathway 17, 20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 71(6):1075–1078, 1999.
31. Sahin Y, Kelestimur F, 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *Hum Reprod* 12(5):910–913, 1997.
32. Azziz R, Black V, Hines GA, et al, Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 83(7):2317–2323, 1998.
33. Magoffin DA, Weitsman SR, Insulin-like growth factor-I regulation of luteinizing hormone (LH) receptor messenger ribonucleic acid expression and LH-stimulated signal transduction in rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 51(4):766–775, 1994.
34. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al, Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1):318–323, 2004.
35. Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, et al, The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 169(6):853–865, 2013.
36. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al, The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 171(4): P1–29, 2014.
37. Kelestimur F, Unluhizarci K, Baybuga H, et al, Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 86(2):405–410, 2006.
38. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, et al, The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 51(2):231–236, 1999.
39. Bednarska S, Siejka A, The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med* 26(2):359–367, 2017.
40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81(1):19–25, 2004.
41. Azziz R, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 83(5):1343–1346, 2005.
42. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al, Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4237–4245, 2006.
43. Homburg R, Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(2):261–274, 2008.
44. Franks S, Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 333(13):853–861, 1995.
45. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, et al, Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 327(3):157–162, 1992.
46. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al, Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet* 1(8590):870–872, 1988.
47. Franks S, Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):786–789, 2006.
48. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al, Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 47(1):93–99, 1997.
49. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al, A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12(6):673–683, 2006.
50. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, et al, Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 16(2):226–229, 2001.
51. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R, Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93(1):162–168, 2008.
52. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R, Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98(6): E1088–1096, 2013.
53. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U, The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 113(10):1148–1159, 2006.
54. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al, Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 16(4):347–363, 2010.
55. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al, Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 95(5):2038–2049, 2010.
56. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, et al, Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18(2):112–126, 2012.
57. Morotti E, Battaglia B, Fabbri R, et al, Cigarette smoking and cardiovascular risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Fertil Steril* 7(4):301–312, 2014.
58. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al, Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 103(10):1410–1415, 2001.
59. Carmina E, Lobo RA, Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. *Am J Med* 111(8):602–606, 2001.
60. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al, Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 83(7):2361–2365, 1998.
61. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al, Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 10(10):2705–2712, 1995.
62. Malik SM, Traub ML, Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes* 3(4):71–79, 2012.
63. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al, Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36(1):105–111, 1992.
64. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al, Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68(1):173–179, 1989.
65. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, et al, Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 162(2):193–212, 2010.

66. Wiegratz I, Kuhl H, Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 64(21):2447–2462, 2004.
67. Nader S, Diamanti-Kandarakis E, Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 22(2):317–322, 2007.
68. Elkind-Hirsch K, Marrisonaux O, Bhushan M, et al, Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7):2670–2678, 2008.
69. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, et al, Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol* 170(3):451–459, 2014.
70. Kousta E, White DM, Franks S, Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 3(4):359–365, 1997.
71. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al, Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 21(1):80–89, 2006.
72. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. et al, Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 23(3):462–477, 2008.
73. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al, Aromatase inhibitors for PCOS. a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18(3):301–312, 2012.
74. Roque M, Tostes AC, Valle M, et al, Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 31(12):917–921, 2015.
75. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al, Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356(6):551–566, 2007.
76. De L, V, la Marca A, Petraglia F, Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 24(5):633–667, 2003.
77. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al, Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd003053.

KISIM: 8

ENDOKRİN TESTİS HASTALIKLARI

KLİNEFELTER SENDROMU

Prof. Dr. Ş. Erol BOLU

Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÖZET

Klinefelter Sendromu (KS) erkek hipogonadizminin en sık görülen genetik formudur. Fenotip sıklıkla puberteden sonra belirgin hale gelmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar KS olgularda morbidite ve mortalitenin arttığına dair bilgiler içermekle beraber altında yatan nedenler netleşmemiştir. KS'lu olguların hormonal değerleri çocukluk çağında ve hatta erken puberte dönemlerinde normal değerlerde iken, puberte ortalarından itibaren Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Lütein Yapıcı Hormon (LH) düzeyleri hipergonadotropik seviyelere ulaşmakta ve testosteron düzeyleri düşük normal değerlerde seyretmektedir. Olgulara ergenlik öncesinde sadece %25'ine tanı konabildiği düşünülmektedir. Erişkin dönemde KS'lu erkeklerin çoğu değişen derecelerde androjen eksikliği ile birlikte belirgin hipergonadotropizm sergilemekte ve testosteron replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. Prepubertal KS'lu çocukların testiküler biyopsilerinde germ hücre sayılarında azalmayla birlikte seminifer tübüllerin korunduğu, Sertoli ve Leydig hücrelerinin normal olduğu gösterilmiştir. Yetişkin KS'lu erkeklerin testisleri seminifer tübüllerin yaygın fibozisi ve hiyalinizasyonu, ve interstisyumun hiperplazisi ile karakterizedir. Buna rağmen tübüllerde rezidüel spermatogenez odakları görülebilmektedir. Testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonunun kullanıma girmesi ile mozaik KS'lu olguların bir kısmı çocuk sahibi olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Klinefelter Sendromu, 47, XXY, Follikül Stimüle Edici Hormon, Lütein Yapıcı Hormon, testosteron, androjen eksikliği, infertilite, intra stoplazmik sperm enjeksiyonu, invitro fertilizasyon, genetik danışma

44.1. GİRİŞ

Klinefelter Sendromu ilk olarak 1942 yılında Harry F. Klinefelter tarafından tanımlanmış ve küçük testisler, jinekomasti, spermatogenez yokluğu, normal-orta derecede azalmış Leydig hücre fonksiyonu ve artmış FSH sekresyonu ile karakterize endokrin bir hastalıktır¹. XXY karyotipi ise ancak 1959'da Jacobs ve Strong tarafından gösterilmiştir². Günümüze dek 4000'in üzerinde makale kaleme alınmış olmakla beraber hala oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Normal toplumdaki prevalansı %0,1–0,2 olan hastalıkta bu rakam infertil erkeklerde %3,1'e kadar yükselmektedir^{3,4}. Kaynaklar erkeklerdeki hipogonadizmin ve insanlardaki kromozom aneuploidisinin en sık nedeni olarak KS'nu göstermektedir. Olguların %80'i 47, XXY iken, %20'sinde yüksek derecede kromozom aneuploidisi (48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY), 46, XY/47, XXY mozaizmi veya anormal X kromozomu vardır^{5,6}. Periferik lökositler normal

iken mozaizm sadece testiste olabileceğinden gerçek mozaizm prevalansı bilinmemektedir.

KS'lu birçok hastaya tanı konulamamaktadır. Abramsky and Chapple'ın hesaplarına göre olguların %10'una prenatal ve %26'sına çocukluk çağında veya erişkin dönemde hipogonadizm, infertilite ve jinekomasti nedeniyle tanı konulabilirken %64 hastaya tanı konulamamaktadır⁷. Danimarka'nın ulusal kayıtlarına göre ise KS'nun %10'unundan azına puberte öncesi tanı konulabilmekte ve olguların büyük kısmı tanısız kalmaktadır⁴.

44.2. PREVALANS

KS en sık rastlanan erkek seks kromozomal aneuploidisidir. İlk yayınlarda prevalans 1/1000 gibi saptanmıştır. Yenidoğan erkeklerde prevalans %0,1–0,2 olarak hesaplanır iken bu

infertil erkeklerde %3–4, azospermik erkeklerde %10–12'e çıkmaktadır. Bölgesel farklılıklarında olduğu bilinmektedir. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada 100000 erkekte 223, Asya'da yapılan bir çalışmada 100000 erkekte 355, Japonya'da 100000 erkekte 60 gibi rakamlar çıkmaktadır. Bu farklılığın nedeni bilinmemekle beraber Danimarka da yapılan bir çalışmada 100000 erkekte 153–173 ve prevalans 1/600 olarak hesaplanmıştır. Son yıllarda prevalans da gözlenen artış paternal miyotik değişikliklerdeki artışa başlanmaktadır.

44.3. PATOGENEZ

KS'nda oogenez veya spermatogenez sırasında X kromozom çiftinin miyotik Evre I veya II'de ayrılamaması nedeniyle klasik 47, XXY karyotipi ortaya çıkar. Yanlış miyotik bölünmeler daha siktir⁸. Otozomal trizomilerde baba kaynaklı bölünme olguların %10'undan sorumluyken, seks kromozom anöploidilerinde daha siktirlar. 47, XXY olguları literatürde daha fazla araştırılmıştır ve bunların çoğu baba kaynaklıdır. Teorik olarak tabiatında anne ve baba kaynaklı XXY'ler farklı yollardan ortaya çıkarlar. Anne kaynaklı XXY, I. miyotik bölünme (MI) ve II. miyotik bölünme (MII) sırasında ortaya çıkan hata sonrası oluşur veya zigot gelişimindeki erken mitotik bölünme esnasında ortaya çıkar. MI'deki hatalar anne kaynaklı bölünmemenin en sık nedenleridir. Baba kaynaklı XXY sadece MI'deki hatadan kaynaklanırken, MII veya erken bağ bölünmesi 47, XXY ile değil 47, XXX veya 47, XYY ile sonuçlanır. Babanın yaşı ile 47, XXY'nin farklı sitogenetik kaynakları arasındaki ilişki karışıktır. Eskenazi ve ark. trizomili çocuğu olan babaların anöploidili sperm sıklığında ve yaşla birlikte XY sperm oluşumunda artış olduğunu göstermişlerdir. Anne kaynaklı olgularda ise anne yaşında artış olduğu belirtilmiştir. Bu, özellikle MI kaynaklı olanlarda görülürken, MII kaynaklılarda anne yaşından bağımsızdır⁹. Bir başka çalışmada ise anne ve baba yaşları ile ilişki saptanamamıştır ve sperm anöploidisinin yaşla ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir^{10,11}.

Hayvanlarda fazladan X kromozomunun olması kısalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. Çeşitli hayvanlarda ve insanlarda XXY'li erkeklerin fetal testislerinde primordial germ hücreleri bulunurken bu hücreler çocukluk çağından itibaren hızla kaybolurlar. XXY'li testislerde bozukluğun germ hücrelerinin içeriğine mi, yoksa sertoli hücrelerindeki normal germ hücre gelişiminin desteklenmesindeki yetersizlikten mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Hunt ve ark. prenatal germ hücrelerinin in vivo bozulduğunu fakat in vitro böyle bir bozulmanın olmadığını göstermişlerdir ki bu durum XXY testis gelişiminde Sertoli hücreleri ve germ hücreleri arasında iletişimin hatalı olduğunu gösterir¹².

KS'nda lenfosit kültürleri testis hücrelerinin kromozomal yapısını veya spermatogenez yokluğunu her zaman göstermez. XXY'li hastalardaki lenfositlerde testiküler

mozaizmin varlığı spermatogenez hakkında yüksek prognostik değere sahiptir. 46, XY/47, XXY mozaizmi olanlarda oligoazospermi bildirilmiştir. Primer spermatosit veya spermatid evresinde miyozda kesilme ve bazı seminifer tübüllerde normal spermatogenez gibi farklı anormallikler de bildirilmiştir¹³. 1969'dan beri 47, XXY germ hücrelerin miyozda gidebileceği ve spermatozoa üretebileceği iddia edilmektedir. DNA in-situ hibridizasyon yöntemi ile 24, XY ve 24, XX hiperhaploid spermatozoa sıklığının KS'da düşünüldüğünden daha sık olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular periferik 46, XY/47, XXY mozaizmi olanlarda saptanmıştır ve anne yaşı arttıkça bu oran düşmektedir. Bu bulgular, özellikle MI olgularındadır¹⁴. MII ise anne yaşından bağımsız ortaya çıkmaktadır. Diğer çalışmalarda ise sperm aneploidisi yaştan bağımsız bulunmuştur^{15,16}. Foresta ve ark. non-mozaik tip germ hücrelerinin mitotik ve miyotik süreci geçirdiklerini ve tamamladıklarını göstermişlerdir¹⁷.

Yeni tanı konulmuş ve tedavi edilmemiş 77 KS'da (47, XXY) androjen reseptör CAG alleli ile morfolojik ve klinik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde CAG uzunluğu olgunun uzun boyu ve jinekomasti varlığı ile ilişkili bulunmuştur¹⁸. Androjen etkisi KS'nun fenotipik değişikliklerinde etkilidir.

KS'dan sorumlu tutulan genlerden bir diğeri de "growth-related short stature homeobox gene (SHOX)" genidir ki hem X hem Y kromozomunda bulunur ve Turner Sendromundaki büyüme geriliğinden sorumlu tutulmakta iken seks hormon anöploidi durumlarında gen doz etkisi nedeni ile büyümenin artmasından sorumlu tutulabilmektedir. Bunun nedeni aslında dişi kaynaklı X kromozomundaki inaktivasyonun KS'daki fazla sayıda bulunan X kromozomlarında da meydana geliyor olmasıdır. Yine de tek başına bu ve diğer genetik hipotezler KS'daki klinik tabloyu izah etmede yetersiz kalmaktadır¹⁹.

44.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik özellikler olgunun yaşına göre ve hipogonadizmin gözlemlendiği yaşa göre değişkenlik göstermekle birlikte KS'na özgün bir bulgu yoktur. Puberte öncesi yalnızca çarpıcı fiziksel anormallikler fark edilebilir (örn; normalden hafifçe az olan testis hacmi veya uzun bacaklar). Puberte öncesi seksüel gelişim ve hipofiz gonad aksındaki değişimler normal seyredebilir. Bu dönemde KS olan çocuklar sağlıklı olanlardan ayırt edilemeyebilir. Shirley Ratcliffe adolesan döneme kadar gözlenebilecek fenotip değişimlerini her genotip için ayrı ayrı incelemiş ve özellikle konuşma ve öğrenme bozukluğu olan çocukların kromozom anomalileri yönünden incelenmesi gerektiğine dikkat çekmiştir²⁰.

Adolesanda ve puberte sonrasında KS, küçük sert testisler ve androjen eksikliğinin çeşitli semptomları ile karakterizedir.

Bununla birlikte olguların önemli bir kısmında inmemiş testis hikayesi de bulunmaktadır.

Pubertede iskelet sistemindeki değişimler ön plana çıkmakla birlikte özellikle uzun bacak görünümünün puberte öncesinde de bulunması bu değişikliğin muhtemelen kromozomal anormalliğe de bağlı olabileceğini düşündürmektedir²¹. Tipik önikoid uzun boya rağmen kol genişliği nadiren hasta boyunu geçer. Düşük biakromiyal ölçüm düşük plazma testosteron konsantrasyonu sonucu oluşuyor gibi gözükmektedir²².

25 yaşından sonra olguların yaklaşık %70'i libido azalması ve cinsel güç kaybından şikayet etmeye başlar. Normal sakal büyümesi hastaların sadece %5'inde mevcuttur. Osteoporoz ve azalmış kas kuvveti androjen eksikliğinin sonucu olarak oluşmaktadır. KS'nun hem non-mozaik hem de mozaik tiplerinde hastaların üçte birinden fazlasını etkileyen variköz venler, venöz staz ülserleri ve tromboembolik hastalık sık görülmektedir. Hipogonad erkeklerde artmış tromboembolik risk, androjen eksikliğine bağlı hipofibrinoliz ile açıklanmıştır²³. Kişinin morbidite ve mortalitesini arttıracak obezite, glukoz tolerans bozukluğu, Diabetes mellitus da sık görülmektedir. Puberte boyunca hemen hemen hastaların yarısında değişen derecelerde ağrısız iki taraflı jinekomasti görülebilir. Eski bir çalışmada meme kansinomu gelişme riskinin arttığı belirtilmektedir.

KS'nda genellikle 30 yaş öncesinde ekstragonadal orta hat germ hücreli tümörlerde (mediastinal non seminomatöz germ hücreli tümör) artış olduğu bilinmektedir²⁴. Lösemi ve lenfoma sıklığında da artış bildirilmiştir²⁵.

Bilişsel fenotip entelektüel yeteneklerde genel azalma gözlenmesinden ziyade, sitogenetik olarak normal disleksik çocuklardakine benzer şekilde dil ve yönetim fonksiyonları (problem çözme, görev yönetimi, cevap hızı ve planlama) gibi daha spesifik alanlarda bozukluklar olmaktadır^{26,27}. KS'nda geriye dönük olarak yapılan çalışmalarda, psikiyatrik rahatsızlıklar, suç oluşturan davranışlar ve mental retardasyonda artış bildirilmekle beraber bu artış ileriye dönük takipli ve kromozom incelemeleri ile desteklenen çalışmalarda teyid edilememiştir²⁸.

Doğumdan itibaren tanımlanan KS'lu hastaların ergenlik dönemlerine kadar takip edildiği tek ileriye dönük takip çalışmasında, olguların hemen hepsinde önemli medikal, psikolojik veya sosyal problemler görülmüştür²¹. Yetişkin KS'lu hastalarda, DM, kardiyovasküler, respiratuvar ve gastrointestinal hastalıklara bağlı relatif ölüm riski anlamlı olarak artmıştır²⁹.

Yukarıdaki klinik özelliklerin olguların üçte ikisinde tespit edilmediği gerçeğini akıldan çıkartmadan değerlendirmeleri yapmak yararlı olacaktır.

Kromozom mozaizmi gösteren hastalar genellikle daha az klinik semptom gösterirler ve bu hastalarda testisler normal boyutlarda, endokrin anormallikler daha hafif, jinekomasti ve azospermi daha nadir görülebilir. Poly-KS'da fenotip X kromozomunun sayısındaki artışla ilişkili olarak ilerleyici bir biçimde normalden sapor. XXXY ve XXXXY de tüm somatik anomaliler XXY ile kıyaslandığında artış gösterir. Boy, X kromozomu sayısı ile ters ilişkilidir³⁰.

Son derlemelerden birinde KS'daki bu klinik farklılıklar bir buz dağına benzetilmiştir³¹.

44.5. TANI

Tipik klinik bulguların birlikteliğinde hastalıktan şüphe edilebilir. Bunlardan en önemlileri düşük testis hacmi ve testislerin sert kıvamıdır. Bununla birlikte KS'nun bu karakteristik semptomları tüm olgularda bulunmayabilir. Testis hacmi palpasyon veya Prader orşidometresi veya daha kesin olarak US ile değerlendirilebilir. Sağlıklı bir Avrupalı erkekte ortalama testis hacmi her bir testis için 18 mL'dir (normal aralık; 12–30 mL). Olguların önemli bir kısmı tanı almadan yaşamlarını sürdürürler. Burada en önemli nedenlerden biri hekimlerin bu hastalık konusunda yeterli bilgi sahibi olmamalarıdır. Şüphelenilen olgular uzman merkezlere yönlendirildiğinde tanı konulabilmektedir. 309 olgulu bir çalışmada tanı %28 oranında kromozom analizi ile kesinleştirilmiş ve bu merkeze olguların sevk edilmesinde tanıyı düşündürülen en önemli klinik bulgu testis küçüklüğü ve kıvamı olmuştur³². Barr-cismi analizleri tanıda etkili ve hızlı yöntemlerdir (duyarlılık %82, özgünlük %95)³². Lenfositlerde yürütülen kromozom analizleri her zaman yeterli sonuç vermeyebilir. Özellikle mozaizm %10'dan daha az ise lenfositlerde kromozom analizi yapılması yeterli olmayacaktır. Bu nedenle cilt fibroblast veya testis biyopsi örneklerinde kromozom analizleri yapılmalıdır (Maalesef ülkemizde yapılamamaktadır). Mozaik formların tespiti ancak böyle mümkün olmakla beraber dokulara özgün mozaik formların olabileceği ve tanının bu gruplarda daha güçlük oluşturduğu unutulmamalıdır.

Klasik KS'nda erken adolesan dönemde 15 yaşlarına kadar serum testosteron düzeyleri yükselir ve daha sonraki dönemlerde giderek düşme eğilimindedir. Leydig hücre yetmezliği ve testosteron düzeyindeki değişimin mekanizması bilinmemektedir. Sıklıkla östradiol de yükselir. SHBG serum konsantrasyonu yüksektir, bu da aktif serbest testosteron azalmasına neden olur. FSH yüksekliği daha önce olmak üzere hem LH hem de FSH konsantrasyonları yüksektir. Androjen sensitivite indeksi (LH X testosteron konsantrasyonu) yüksektir. İnhibin B KS'lu prepubertal erkeklerde normal aralıklardadır, ama geç pubertede hemen tüm germ hücreleri ve sertoli hücrelerindeki azalmayla birlikte azalır. Puberte öncesi plazma gonadotropin konsantrasyonu ve GnRH cevabı sağlıklı erkeklerdeki

gibi iken, puberte ile birlikte hem plazma gonadotropin konsantrasyonu hemde GnRH'a yanıt artar.

Genel olarak 47, XXY karyotiplilerde azospermi gözlenir. Çok nadir de olsa spontan baba olan olgular vardır bunlar genellikle mozaik formlardır. Genel olarak testis histolojisi seminifer tubullerin hyalizan fibrozisi, spermatogenez yokluğu ve Leydig hücrelerinin rölatif hiperplazisi şeklindedir. Spermatogenezin fokal olarak bulunduğu tubüller ile primer spermatozoid veya spermatid evresinde mitotik duraksama gözlenebilir.

Fazla X kromozomunun anne veya baba kaynaklı olup olmamasına göre de klinik değişikliklerin olduğunu söyleyen yayınlar vardır. Baba kaynaklı fazla X taşıyanlarda puberte yaşının daha geç olduğu söylenmektedir.

44.6. TEDAVİ

Serum testosteron düşüklüğü tespit edilen KS'ularda, ömür boyu testosteron replasman tedavisine ihtiyaç vardır. Erken tanı koymak ve zamanında tedaviye başlamak hayat kalitesini arttıracak bir girişimdir. Erken testosteron replasmanı kas gelişimini ve gücünü, libidoyu, kemik mineral yoğunluğunu ve vücut kılınmasını artırır. Bu KS'lu bireyin davranışını ve yaşama bakışını, düşüncelerini ve kendine güvenini olumlu yönde etkilemektedir. Jinekomasti genellikle hormonal terapiyle düzelmez. Hafif anemi testosteron tedavisi almayan hipogonadlarda karakteristiktir. Testosteron replasman tedavisi androjen eksikliğine bağlı oluşan semptomları düzeltir, ancak fertilitate üzerine pozitif bir etkisi yoktur. Özellikle yüksek dozlarda yapılacak testosteron tedavilerinin spermatogenezini spermatogonial farklılaşma evresinde blokladığı bilinmektedir³³. Testiküler sperm ekstraksiyonundan sonra sperm elde edilen KS'lu olgulara hCG uygulandığında serum testosteron konsantrasyonunun arttığına gösterilmesi bu olgularda bazı testiküler dokuların mevcut olduğunu gösterir. In vitro fertilizasyon denemesi öncesi hCG tedavisi bu olgularda uygulanabilir. Güncel testosteron preparatları intramusküler testosteron (testosteron enantate ve spiyonat), oral testosteron, bukkal testosteron, subdermal implantlar ve transdermal preparatları içermektedir. Uzun etkili testosteron undecenate daha genç KS'lu olgularda üç aylık intervallerle yapılabilir.

İzole Leydig hücrelerinde östradiolün testosteron yapımını %30-40 baskıladığı ve östradiolün selektif östrojen reseptör modülatör antagonistleri ile düzeltilebildiğinin ve bir başka çalışmada KS'lu olguların testislerinde aromataz CYP19 aktivitesinin sağlıklı erkeklere göre dört misli yüksek olduğunun gösterilmesinden sonra aromataz inhibitörlerinin muhtemel spermatogenezini iyileştirici etkisinden yararlanma düşüncesi gündeme gelmiştir³⁴.

44.7. FERTİLİTE

KS'lu olgularda spermatogenez nadirdir ama kendiliğinden babalıklarda bildirilmiştir. İntra stoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniğindeki gelişmelerden önce fertilitate bu hastalarda ulaşılamaz bir hedef gibiydi. ICSI ejakülatta spermatozoa olmasa bile, sadece testiste olsa da, üreme şansı verebilmektedir. Cerrahi girişim ile sperm alma yardımcı üreme teknikleri için özel merkezlere başvuran seçilmiş non-mozaik KS'lu hastaların yarısından çoğunda spermatozoa bulunmaktadır. Staessen ve ark. tarafından KS'lu erkeklerin olduğu 20 çiftte yapılan ICSI araştırmasında %20 canlı doğum rapor edilmiştir. Erken puberte dönemindeki erkeklerde veya çok düşük spermatozoası olanlarda semen örneklerinin dondurulması olasılıklıdır ve uygun hastalara önerilmelidir. KS'ulardan alınan spermle yapılan ICSI sonrası çoğu infantın karyotipi normaldir. Ejekulat spermatozoasında kromozom anormalliği olan KS'lu hastalar ile yapılan çalışmalarda seks kromozomal hiperploidi insidansı mozaik formlarda %0,9-%2,5 arasında, non-mozaik formlarda %2,5-%21,6 arasında değişiklik göstermektedir. KS'lu erkeklerdeki hiperploidi spermatozoa oranı somatik dokulardaki 47, XXY hücrelerinin oranlarıyla korele değildir. Non-mozaik KS'lu hastalardan alınan spermatozoalarda otozomal anöplodi sıklığı artmış olarak rapor edilmiştir. Hennebicq ve ark. bu tarz hastaların spermatozoalarında disomi 21 sıklığında artış olduğunu ve hastanın ICSI için aday olması durumunda trizomi 21 için önemli bir risk olduğunu göstermişlerdir. Morel ve ark. KS'lu hastalar ve normal erkekler arasında 13, 18 ve 21 no'lu kromozomların disomisinin sıklığında kesin farklılıklar rapor etmişlerdir. Birçok çalışmada normal karyotipli ve oligospermili veya oligoastenoteratozospemili erkeklerde otozomal anöplodi sıklığında artış ve KS'unda oligoastenoteratozospemili ilişkili disomi sıklığındaki artışlar gösterilmiştir.

44.8. GENETİK DANIŞMA

ICSI gereksinimi olan erkek kaynaklı infertilite olgularında her iki çiftle bu prosedürden doğan genetik riskler tartışılmalıdır. Embriyo biyopsisi ile implantasyon öncesi genetik tanı embriyo seçimi için yararlıdır. ICSI kullanımı sonrası 49 sağlıklı çocuk ve bir 47,XXY fetüs rapor edilmiştir. KS nedeniyle tedavi olan çiftlerde implantasyon öncesi genetik danışmada embriyonun cinsiyeti belirlenmelidir. Ayrıca seks-kromozom ve otozomal anormallik riski de kontrol edilmiş olur. İmplantasyon öncesi genetik danışma olmadan anormal embriyo seçimi ve transferi riski yüksektir, çünkü embriyo normal morfolojide bile olsa belirgin anormallik yüzdesine sahiptir. İmplantasyon öncesi genetik danışma ile morfolojik olarak iyi kalite embriyoların kohortundaki anormalliklerin tanınması, implante edilmemesi gereken ve spontan düşük ile sonlanacak olan transferlerin önlenmesini sağlar. İmplantasyon öncesi genetik danışma her merkezde teknik olarak veya yasal

olarak uygun değildir. Bu yüzden prenatal genetik tanılar için seçenekler her bir çift tarafından tartışılmalıdır ve seks kromozom anormallikli subfertil bireylerde anormal fetüs olma olasılığı göze alınmalıdır. Buna rağmen prenatal tanılar %70'den fazla oranda düşükleri azaltmaktadır, ancak erken dönem klinik belirtileri olan farklı fenotipik sendromlar yüksek orandadır. Meschede ve ark. tarafından bu çiftlerde gebeliği sonlandırma oranı düşük bulunmuştur. Gebeliği sonlandırmak isteyen aileler danışmayı yapan sağlık uzmanından etkilenmektedir ve eğer bu danışma genetik uzmanı tarafınca yapılmış ise gebelik devam etmektedir.

KS'lu erkeklerde her iki çifte genetik danışma önerilmektedir. Bu amaçla genetik danışma departmanları ve fertilitte kliniklerinin yakın bir iş birliği içerisinde olmaları büyük önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F, Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without Leydigism, increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2:615-627, 1942.
2. Jacobs PA, Strong JA, A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183:302-303, 1959.
3. Nielsen J, Wohler M, Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 70:81-83, 1991.
4. Bojesen A, Juul S, Højbjerg Gravholt C, Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:622-626, 2003.
5. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al, High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:203-205, 1998.
6. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, et al, Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 24:41-48, 2003.
7. Abramsky L, Chapple J, 47, XXY (Klinefelter syndrome) and 47, XYY. estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 17:363-368, 1997.
8. Thomas NS, Hassold TJ, Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 9:309-317, 2003.
9. Thomas NS, Collins AR, Hassold TJ, et al, A reinvestigation of non-disjunction resulting in 47, XXY males of paternal origin. *Eur J Hum Gene* 8:805-808, 2000.
10. Bernardini L, Borini A, Preti S, et al, Study of aneuploidy in normal and abnormal germ cells from semen of fertile and infertile men. *Hum Reprod* 13:3406-3413, 1998.
11. Luetjens CM, Rolf C, Gassner P, et al, Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod* 17:1826-1832, 2002.
12. Hunt PA, Worthman C, Levinson H, et al, Germ cell loss in the XXY male mouse: altered X-chromosome dosage affects prenatal development. *Mol Reprod Dev* 49:101-111, 1998.
13. Rajendra BR, Lee ML, Amorosa L, et al, A study of mitosis, meiosis, histology and scanning electron microscopic details of spermatogenesis in an infertile male with probable 46, XY/47, XXY germinal mosaicism. *Am J Med Genet* 10:119-131, 1981.
14. Thomas NS, Collins AR, Hassold TJ, et al, A reinvestigation of non-disjunction resulting in 47, XXY males of paternal origin. *Eur J Hum Genet* 8:805-808, 2000.
15. Bernardini L, Borini A, Preti S, et al, Study of aneuploidy in normal and abnormal germ cells from semen of fertile and infertile men. *Hum Reprod* 13:3406-3413, 1998.
16. Luetjens CM, Rolf C, Gassner P, et al, Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod* 17:1826-1832, 2002.
17. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al, Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3807-3810, 1999.
18. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, et al, Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47, XXY and 48, XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet* 98:25-31, 2001.
19. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, et al, Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A* 152a:1206-1212, 2010.
20. Ratcliffe S, Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 80:192-195, 1999.
21. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al, Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273-283, 2004.
22. Varrel J, Effects of X chromosome on size and shape of body: an anthropometric investigation in 47, XXY males. *Am J Phys Anthropol* 64:233-242, 1984.
23. Lapecorella M, Marino R, De Pergola G, et al, Severe venous thromboembolism in a young man with Klinefelter's syndrome and heterozygosis for both G20210A prothrombin and factor V Leiden mutations. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14:95-98, 2003.
24. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, et al, Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome: a report case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 151:735-739, 1992.
25. Hasle H, Mellemaard A, Nielsen J, et al, Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 71:416-420, 1995.
26. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, et al, Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6:107-116, 2000.
27. Temple CM, Sanfilippo PM, Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia* 41:1547-1559, 2003.
28. Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG, Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med* 29:953-962, 1999.
29. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, et al, Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 65:177-188, 2001.
30. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, et al, Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 24:41-48, 2003.
31. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al, On behalf of the Klinefelter Italian Group (KING) Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism M. Bonomi. *J Endocrinol Invest* 40:123-134, 2017.
32. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr, Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 40:639-651, 2001.
33. McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, et al, Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:546-556, 2002.
34. Raman JD, Schlegel PN, Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 167:624-629, 2002.

45

NOONAN SENDROMU

Doç. Dr. Aydoğan AYDOĞDU¹, Prof. Dr. Ş. Erol BOLU²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

ÖZET

Noonan Sendromu (NS) kısa boy, tipik yüz görünümü ve doğumsal kalp bozuklukları ile seyreder. NS 1:1000 ve 1:2500 doğumda bir gerçekleşir. Yüzdeki en sık görülen bulgular hipertelorizm, aşağı kayan palpebral fissürler, pitozis, aşağı yerleşimli arkaya dönük kulaklardır. En sık görülen kalp defekti küçük displastik yaprak şeklinde pulmoner kapak stenozu ve hipertrofik kardiyomyopatidir. Diğer bulgular kısa boyun, göğüs deformiteleri, orta entelektüel yetersizlik, kriptorşidizm, beslenme yetersizlikleri, kanamaya yatkınlık ve lenfatik displazidir. Sendrom otozomal dominant geçişlidir. %50 hastada 12. kromozomda yerleşen PTPN1 mutasyonu görülür. Bu mutasyon ile non-reseptör protein tirozin fosfotaz SHP-2 proteininde azalma olur. Yakın zamanda KRAS geninde de az sayıda hastada mutasyonlar saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Noonan sendromu, Genetik, Boy kısalığı, hipogonadizm

45.1. TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Noonan Sendromu (NS) otozomal dominant bir bozukluk olup kısa boy, tipik yüz görünümü ve konjenital kalp bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. NS klinik bir tanımlamadır. Erişkin dönemde tanıyı koymak çok güç olabilir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte görünüşteki farklılık azalır¹. Tanıyı koymak için birçok skrolama sistemi geliştirilmiştir. En son skrolama sistemi ise 1994 yılında geliştirilmiştir (Tablo 45.1)².

45.2. EPİDEMİYOLOJİ

NS, 1/1000 ile 1/2000 canlı doğumda bir ortaya çıkar.

45.3. KLİNİK BULGULAR

Karakteristik yüz görünümü yaşla birlikte değişir. Doğum sonrasında alın geniş ve yüksektir. Hipertelorizm ve epikantik katlantılar vardır. Palpebral fissürler aşağıya doğru

Tablo 45.1. Noonan Sendromu için Skrolama

Görünüm	A Majör	B Minör
Yüz	Tipik yüz görünümü	Önerilebilir yüz görünümü
Kalp	Pulmoner kapak stenozu, Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati ve/veya NS için tipik EKG bulguları	Diğer bozukluklar
Boy	<P3*	<P10*
Göğüs duvarı	Pektus karinatus/ekskavatum	Geniş toraks
Aile öyküsü	1. derece yakınında NS varlığı	1. derece yakınında tahmini NS varlığı
Diğer	Mental retardasyon, kriptorşidizm ve lenfatik displazi	Mental retardasyon, kriptorşidizm ve lenfatik displaziden birisi

*P: Boyun yaşa göre normal aralığını gösterir. P3-97 normal aralıktır.

Kesin tanı: 1A: Bir major, iki minor, 1B: İki major veya üç minor bulgu (2)

eğilmiştir, aşağı yerleşmiş arkaya dönük kulaklar, yüksek damak, küçük çene, kısa boyun ve düşük saç çizgisi vardır. Yaşın ilerlemesi ile yüz üçgen bir hal alır. Çocukken yüz kaba ve myopatik bir görünümündedir. Gözler ileri çıkıntılıdır, kalın dudaklar ve çıkıntılı nazolabial katlantılar vardır. Adolesan ve yetişkinlikte gözlerde ileri çıkıntılık hali kaybolur, boyundaki kısalık daha az belirgindir. Bazen kalın ve çıkıntılı trapezius vardır^{1,3}. Yaşlılıkta yüz görünümü inceler.

En sık görülen kalp defekti küçük displastik yaprak şeklinde pulmoner kapak stenozudur (%50–60)^{4,5}. Asimetrik septal hipertrofi ile hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati hastaların %20'sinde vardır. Diğer sık görülen kalp defektleri %6–10 atrial septal defekt, %5 ventriküler septal defekt, %3 kalıcı duktus arteriozostur³. Diğer sık görülen doğumsal kalp defektleri yapısal mitral kapak anomalisi ile subaortik atriyoventriküler kanal defektleridir⁶.

Elektrokardiyografide %62 sıklıkta sol derivasyonlarda predominant negatif paternde geniş QRS kompleksleri vardır. Sol aks deviyasyonu ile birlikte dev Q dalgaları vardır^{4,7}.

Ağırlık ve boy doğumda genellikle normaldir. Cilt altındaki ödeme bağlı olarak ağırlık fazla olabilir. Bu durumda hayatın ilk haftasında belirgin kilo kaybı ortaya çıkar. Gelişmeye engel olan neonatal beslenme problemleri hastaların %63'ünde bulunmaktadır. Sonrasında bu problem kendiliğinden düzelir. Puberte gelişimi yaklaşık 2 yıl gecikir ve pubertal büyüme izlenmemektedir. Kemik yaşı 2 yıl gecikir. Erişkinlerde ortalama erkek boyu 162,5 cm, kadınlarda 152,5 cm'dir. Bütün sonuçlar 3. çeyreğin altındadır. 1988'de Noonan'a özgü büyüme eğrileri dizayn edilmiştir⁸.

Büyüme hormonu seviyesi normal düzeylerde. Somatomedin düzeyleri bazı olgularda yüksektir. Doğumdan sonraki ilk sene farmakolojik büyüme hormonu tedavisi yapılabilir. Uzun vadeli sonuçlar bu tedavinin yararları olduğunu göstermektedir^{9,10}. PTPN11 gen mutasyonlu NS hastaları büyüme hormonuna bu mutasyonu taşımayanlara göre daha az cevap verir¹¹.

Göğüste üstte pektus karinatus, altta pektus ekskavatum klasik deformitelere. Bu sternal deformiteler hastaların %75–95'inde görülür. Göğüs genişlemiştir ve iki meme ucu arasındaki mesafe uzamıştır. %15 hastada torasik skolyozis gelişir. Omuzlar skapula alata ile çevrelenmiştir. Diğer ortak ortopedik bulgular; %50 kabitus valgus, %2 radyal stenozis, %30 kalınobrakidaktili, %50 eklem hiperekstensibilitesi, %12 yumru ekinovarusdur. Çenenin dev hücreli lezyonları, çerubizmde görülenlere benzer ve birçok hastada bildirilmiştir.

İnmemiş testisler doğumda erkek bebeklerde sıklıkla (%77). Artmış luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) prepubertal çocuklarda bulunmaktadır. Artmış FSH

ve düşük kalitede spermin erişkin hastalarda izlenmesi, testiküler yetersizliğe bağlı olarak spermatogenez yetersizliğine bağlanmaktadır¹². Her iki cinste de pubertal gelişme gecikmiştir. Kadınlarda ortalama menarş yaşı 14,6 yaşdır³. Bununla birlikte NS'lu kadınlarda fertilitate bozulmamıştır.

Üriner kanal malformasyonları daha çok pyelo-üretik stenozis ve/veya hidronefroz olarak hastaların %10'unda izlenmektedir^{3,13}.

Artmış berelenme ve kanama çocukluk döneminde sıklıkla. Hastaların %55'inden fazlasında kanamaya yatkınlık bulunur. Hastaların %3'ünde ciddi kanamalar olmaktadır. Koagülasyon testleri uzamış kanama zamanları, faktör VIII, XI ve XII yetersizlikleri, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Bu bozukluklar tek veya birlikte olabilir^{3,14}. Hastalarda kolay berelenme ile koagülasyon testleri arasında korelasyon yoktur. Bu nedenle testler, hastalardaki kanama riskini göstermemektedir. Hastaların çoğu en az bir ya da iki operasyona girdikleri için intraoperatif veya ameliyat sonrası kanama riski yönünden hastalar iyi takip edilmelidir. Uygun kan ürünleri hazırda tutulmalıdır¹⁵.

Akut lösemi ve miyeloproliferatif hastalıklar bu hastalarda tanımlanmıştır. PTPN'deki 11218C >T mutasyonu miyeloproliferatif hastalık için yatkınlık oluşturur¹⁶. Nadir olgularda özellikle juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) olmak üzere ölümcül miyeloproliferatif hastalıklar gelişebilir. Bu hastalardaki JMML prognozu NS olmayanlarınkinden daha iyidir^{17,18}.

Lenfatik damarlardaki displazi, hipoplazi veya aplazi NS hastalarında sıklıkla (%20). Yaygın lenfödem, periferik lenfödem, pulmoner lenfödem, pulmoner lenfanjiektazi veya intestinal lenfanjiektazi görülebilir. En sık görüleni çocukluk esnasında kaybolan dorsal uzuv lenfödemidir. Değişen derecede ödem ve hidrops intraüretin yaşamda bulunmaktadır. Ultrason incelemede erken gebelikte kistik higroma görülebilir. Bu patoloji zaman içerisinde geriler. Çocukluk döneminde spontan şilotoraks ve şiloz effüzyon kardiyak cerrahinin ve toraks deformite cerrahisinin bilinen bir komplikasyonudur^{16,19}.

NS'da görülen pigmentasyon bozuklukları pigmente nevüs (%25), cafe-au-lait spot lekeleri (%10) ve lentigolardır (%3). Aynı zamanda NS, üst ekstremitelerde dekeratozis pilaris ile birlikte^{3,20}. Hastaların üçte birinde kıvrıkcık saç varken %10'unda saçlar seyrekleşmiştir.

Gözdeki sık görülen anormallikler, şaşılık (%48–63), kırma kusurları (%61), amplopi (%33)'dir. Ön segment değişiklikleri (%63) ve fundal anormallikler (%20) bulunabilirken, hastaların %10'unda nistagmus izlenmiştir^{21,22}.

Otitis media nedeniyle duyma kaybı sık bir komplikasyondur (%15–40). Sensorinöral duyma kaybı daha az görülürken, en düşük sıklık oranı %10, en yüksek sıklık oranı %25'dir²³. İç kulakta yapısal değişiklikler sıklıkla görülmekle birlikte^{24,25}, sadece bir olguda vestibüler anormallik bildirilmiştir²⁶.

Kardiyak yetersizlikten bağımsız olarak hepatosplenomegali infantlarda siktir (%26–51). Yaş ilerledikçe daha az görülür. Organomegali ile ilişkili karaciğer ve/veya dalak disfonksiyonu tanımlanmamıştır³.

Çocuklarda NS'da, erken çocukluk döneminde kas hipotonisi ile ortaya çıkan orta düzeyde motor gecikme vardır. Ortalama oturma yaşı 10 ay, yürüme yaşı 21 ay ve konuşma yaşı 31 aydır³. Hastaların %72'sinde konuşma bozuklukları vardır. Hastaların %15–35'inde orta düzeyde mental retardasyon vardır. Ortalama zeka puanı (IQ) 85 olmakla birlikte, zeka dağılımında geniş farklılıklar vardır^{27,28}. Öne çıkan davranış bozuklukları; sakarlık, yeme problemleri, yerinde duramama, inatçı heceleme, ekolali ve irritabilitedir. Sosyal problemler ve dikkat eksikliği bildirilmektedir. Sık davranış problemlerine rağmen birçok otör, sadece aile desteğinin yeterli olduğunu belirtmektedir²⁹.

45.4. ETİYOLOJİ

NS sporadik veya anne geçişli otozomal dominant kalıtım paterninde ortaya çıkabilir. Kesin NS tanısı olan hastaların %50'sinde 12 kromozom üzerinde PTPN11 mutasyonu olabilir. PTPN11 non-reseptör protein tirozin kinaz fosfotazı kodlar. Bu enzim büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonların reseptörlerini de içeren birçok kaskadın içerisinde yer alır ve bunların sonucunda büyüme sağlanır³⁰. Bu mutasyon klinik olarak NS olan hastaların yarısında bulunmaktadır. Bu mutasyon ailesel olanların %59'unda, sporadik olanların %37'sinde bulunmaktadır. Mutasyonların çoğunluğu 3., 8., 13. eksonlarda bulunmaktadır. PTPN11 mutasyonu taşıyanların sıklıkla pulmoner kapak stenozu, taşımayanların ise kardiyomyopati bulunmaktadır. En sık PTPN11 mutasyonu yapan neden 922. nükleotidde A'dan G'ye transisyonudur^{16,17}.

45.5. TANI METODLARI

NS heterojen olan fakat klinik olarak saptanabilen birçok doğumsal anomali ile seyreden bir hastalıktır. Skoring sistemi tanıyı koymaya yardım eder². NS genellikle sporadik olarak ortaya çıkar veya ailesel olanlarda anneden geçişli otozomal dominant olarak geçiş gösterir^{3,17,18,31}. Sporadik olanlarda de nova PTPN11 mutasyonu genellikle baba kaynaklıdır³². Bununla birlikte nadir otozomal resesif geçiş için kanıtlar vardır³³.

45.6. AYIRICI TANI

NS'na benzer birçok hastalık vardır. En çok bilineni kadınlarda ortaya çıkan Turner Sendromudur (45XO). RAS-MAPK yolağını etkileyen genetik mutasyonların olduğu overlap sendromlar da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bunlar Cardio-Facio-Cutaneous (CFC) sendromu, Costello sendromu, Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ve Leopard sendromudur (çoklu lentigolar, EKG'de iletim bozuklukları, oküler hipertelorizm, pulmoner stenozis, anormal genital yapı, büyüme geriliği ve sağırılık)^{34–36}. Yüzdeki anormallikler, boy kısalığı ve kalpteki bozukluklar, Williams Sendromu ve Aarskog sendromu ile de benzerlik gösterir³⁷.

45.6.1. Doğum Öncesi Tanı

NS, polihidramnios, plevral effüzyon, ödem, artmış nukkal sıvısı ve normal karyotipi olan her fetüste düşünülmelidir^{38,39}. Eğer birinci derece yakınlarında NS olan birisi varsa, 12–14 ve 20 haftalarda ve 3. trimesterde ultrasonografi endikasyonu vardır. Fetal ekokardiyografi 18–20. haftalarda yapılmalıdır. Eğer doğacak çocukta NS'dan şüphelenilirse anne ve babanın ayrıntılı değerlendirilmeleri yapılmalı ve yüzdeki görünümleri değişebildiği için çocukluk resimleri incelenmelidir. Kandan, koryonik villustan ve amniotik sıvıdan DNA örnekleme yapılabilir. İmplantasyon öncesi genetik inceleme de yapılabilir.

45.7. TEDAVİ

NS'lu çocuklar erişkin dönemine ulaşabilirler fakat bu esnada özel bakımlar gerekebilir. NS olgularını takip eden klinisyenler ve aileler eğitilmelidirler. Klinisyenler klinik genetikçiler, kardiyologlar, cerrahlar, anestezi uzmanları, jinekologlar, pediatristler ve dermatologlardır.

45.7.1. Yapılması Gerekenler

Doğumdan 1 aya kadar: Tanı kesinleştirilmeli, ayrıntılı kardiyolojik inceleme, kromozom ve DNA analizi, hepatosplenomegali, inmemiş testis (erkeklerde), ilk haftada kilo kaybı varlığının incelenmesi, hipotoni, beslenme yetersizliği, ebeveynlerin genetik incelemeleri yapılmalıdır.

1 ay-1 yaş (infant dönemi): Büyüme ve gelişme takibi, seröz otitis media, kardiyolojik değerlendirme, beslenme ve beslenme zorlukları, motor gelişim (çoğunluğunda orta düzeyde motor yetersizlik, azında belirgin psikomotor yetersizlik) takip edilmeli ve aileye destek sağlanmalıdır.

1 yaş-5 yaş (erken çocukluk): Büyüme ve gelişme, kardiyolojik değerlendirme, konuşma, kolay berelenme-koagülasyon, cilt bulguları, kısmi büyüme hormonu

yetersizliği, büyüme hormonu yetersizliği olan ve büyüme geriliği olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisi, davranış problemlerinin takibi yapılmalıdır.

5 yaş-13 yaş (geç çocukluk): Sosyal adaptasyon, iskelet yaşı, gerekliyse büyüme hormonu tedavisi, kardiyolojik değerlendirme, okula gidebilirlik, görme ve duyma, pubertede gecikme, diğer hastalarla bağlantı kurulması, okul performansı değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

13 yaş-21 yaş veya daha geç dönem: Kardiyolojik değerlendirme, pıhtılaşma, erişkin boya erişene kadar büyüme hormonu tedavisi, okul başarısı ve meslek seçimi, erişkin veya genetik değerlendirme

45.8. PROGNOZ

Erişkinlerde yeni tıbbi sorunlar çıkabilir. İnmemiş testis olanlar infertil olabilirler. Kadınlarda doğumsal jinekolojik ve doğumsal komplikasyonlar daha az görülür. Bazı hastalar doğumsal kalp hastalığına, lenfatik damar displazisine, üriner kanal malformasyonlarına, hematolojik bozukluklara veya diğer NS ile ilgili bozukluklara bağlı olarak sıkıntılar yaşayabilirler. Bununla birlikte erişkin hastaların çoğu NS ile ilgili özel tedaviler gerektirmezler⁴⁰.

KAYNAKLAR

1. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, et al, Noonan syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet* 21:507-514, 1985.
2. Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al, Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 53:187-191, 1994.
3. Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al, A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 67:178-183, 1992.
4. Pernot C, Marcon F, Worms AM, et al, La dysplasie cardio-vasculaire du syndrome de Noonan. *Arch Mal Coeur* 80:434-443, 1987.
5. Lin AE, Noonan syndrome. *J Med Genet* 25:64-65, 1988.
6. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al, Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 135:703-706, 1999.
7. Sanchez-Cascos A, The Noonan syndrome. *Eur Heart J* 4:223-229, 1983.
8. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, et al, Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 148:220-227, 1988.
9. Noordam C, van der Burgt I, Sengers RC, et al, Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr* 90:889-894, 2001.
10. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, et al, Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 94:1232-1237, 2005.
11. Limal J-M, Parfait B, Carbol S, et al, Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 91:300-306, 2006.
12. El Sawi MM, Pryor JP, Klufio G, et al, Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* 31:468-470, 1994.
13. Sommerschild HC, Soerland SJ, Urinary tract malformations in Noonan syndrome. *Z Kinderchir* 14:422-425, 1974.
14. Massarano AA, Wood A, Tait RC, et al, Noonan syndrome: coagulation and clinical aspects. *Acta Paediatr* 85:1181-1185, 1996.
15. Tofil NM, Winkler MK, Watts RG, et al, The use of recombinant factor VIII in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med* 6:352-354, 2005.
16. Bottner F, Sandmann C, Semik M, et al, Chylothorax after surgery for thoracic deformity in Noonan syndrome. *Orthopedics* 28:71-73, 2005.
17. Tartaglia M, Gelb BD, Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:45-68, 2005.
18. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, et al, Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A* 134:165-170, 2005.
19. Noonan JA, Noonan syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 33:548-555, 1994.
20. Pierini DO, Pierini AM, Keratosis pilaris atrophicus faciei (Ulerythema ophryogenes): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. *Br J Dermatol* 100:409-416, 1979.
21. Lee NB, Kelly L, Sharland M, Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* 6:328-334, 1992.
22. Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, et al, Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *JAAPOS* 8:282-283, 2004.
23. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ, Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:319-323, 1998.
24. Cremers CWRJ, van der Burgt CJAM, Hearing loss in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 23:81-84, 1992.
25. Naficy S, Shepard NT, Telian SA, Multiple temporal bone anomalies associated with Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116:265-267, 1997.
26. Martinez SA, Noonan's syndrome with sensorineural hearing loss and vestibular abnormalities. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:508-511, 1998.
27. Van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, et al, Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 135:707-713, 1999.
28. Lee DA, Portnoy S, Hill P, et al, Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 47:35-38, 2005.
29. Wood A, Massarano A, Super M, et al, Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 72:153-157, 1995.
30. Neel BG, Gu H, Pao L, The "Shp"ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *Trends Biochem Sci* 28:284-293, 2003.
31. Allanson JE, Noonan syndrome. *J Med Genet* 24:9-13, 1987.
32. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al, Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 75:492-497, 2004.
33. Van der Burgt I, Brunner H, Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 94:46-51, 2000.
34. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG, Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med* 12:283-285, 2006.
35. Gelb BD, Tartaglia M, Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet* 15:220-226, 2006.
36. Alexander AL, Jorge Alexandra C, Malaquias Ivo JP, et al, Noonan Syndrome and Related Disorders: A Review of Clinical Features and Mutations in Genes of the RAS/MAPK Pathway. *Horm Res* 71:185-193, 2009.
37. Preus M, Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes. *Clin Genet* 25:429-434, 1984.
38. Nisbet DL, Griffin DR, Chitty LS, Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenat Diagn* 19:642-647, 1999.
39. Schluter G, Steckel M, Schiffmann H, et al, Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. *Prenat Diagn* 25:574-576, 2005.
40. Van der Burgt I, Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2:4, 2007.

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ¹, Prof. Dr. Ş. Erol BOLU²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÖZET

Jinekomasti her yaşta erkeklerde ortaya çıkabilen ve sık görülen bir durumdur. Çoğu benign nedenlere bağlı olmasına ve kendini sınırlayıcı nitelikte olmasına rağmen erkek meme büyümesi altta yatan sistemik bir hastalığın veya ilaç toksisitesinin bir işareti olabilir. Her ne kadar nadir olsa da, erkek meme kanseri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Dikkatli bir tanısal değerlendirme her hasta için uygun bir şekilde yapılmalıdır. Tedavi güven verme, ilaç ya da cerrahi olabilir.

Anahtar kelimeler: Jinekomasti, psödojinekomasti, meme kanseri, tamoksifen, raloksifen

46.1. GİRİŞ

Jinekomasti, erkeklerde palpabl meme dokusunun varlığı olarak tanımlanır ve normal bireylerde özellikle de yenidoğan döneminde, ergenlik çaığında ve yaşlılarda sıktır. Bütün erkek çocukların %60'ında geçici pubertal göğüs büyümesi¹ görülebilmektedir. Yaşlı erkeklerde ve eşzamanlı tıbbi hastalıkları olanlarda daha yüksek yaygınlık ile yetişkin erkeklerin %30–70'inde görülebilmektedir^{2–4}

Histolojik olarak jinekomastinin temel özelliği fibröz bağ dokusunun stromada duktüler proliferasyonudur^{2,5}. Tüm erkeklerin yaklaşık yarısının otopsisinde, jinekomastinin histolojik kanıtı mevcuttur⁶. Çoğu zaman, jinekomasti bilateraldir, ancak bazen tek taraflı veya asimetric olabilir. Zamanla jinekomastinin bağ dokusu bileşeni daha fazla fibrotik ve yoğun olma eğilimindedir⁵.

Androjen, östrojen, progesteron ve prolaktin reseptörleri erkek memesinde bulunmaktadır^{7,8}. Androjenlerin bu süreci inhibe ettiği, östrojenlerin ise meme dokusunun çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir^{9–11}. Jinekomasti olgularının çoğunun östrojen bağlı stimülasyon ağırlıklı olması ile bu iki etkinin dengesizliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır^{12,13}. Bu dengesizlik göğüs üzerinde artan östrojen etkisi, azalmış androjen etkisi ya da ikisinin kombinasyonu ile ortaya çıkabilir. Bu durum dolaşan ya da doku düzeylerinde östrojen artışı, dolaşımdaki veya doku düzeyinde androjen

azalması, östrojene meme yanıtında artış (örn; östrojen reseptörlerinde artış gibi) veya androjenlere meme yanıtında azalma (örn; reseptör mutasyonları veya ilaçlara bağlı androjen duyarsızlığı) nedeniyle olabilir^{14–16}. Bu bozuklukların birden fazlası tek bir hastada mevcut olabilir. Örneğin, yaşlı erkeklerde jinekomastinin artan yaygınlığı, yaşla birlikte artan şişmanlık ile ilişkili olabilir¹⁷ (yağ dokusu, androjenlerin östrojene aromatisasyonun major yeridir¹⁸), yaşlanmaya bağlı azalmış serum serbest testosteronu (azalmış testosteron üretiminin yanı sıra seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) testosteronun bağlamasında artış¹⁹) ve ilaç tedavilerinin artması, androjen veya östrojen konsantrasyonlarını veya etkilerini değiştirebilir.

Prolaktin reseptörleri erkek memesinde mevcut olmakla birlikte⁸, hiperprolaktinemi, santral hipogonadizme neden olan hipotalamus üzerindeki etkileri nedeni ile jinekomastiye yol açabilir. Prolaktinin aynı zamanda meme kanseri hücrelerinde androjen reseptörlerinde azalma ve östrojen ve progesteron reseptörlerinde artış yaptığı bildirilmiştir^{20,21}; benzer bir etki, erkek memesinde gerçekleştiğinde jinekomastiye neden olabilir. Prolaktin, progesteron ve dolaşımdaki veya yerel olarak üretilen büyüme faktörlerinin rolü [insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü (EGF), vb.] tam belli değildir.

Jinekomasti multifaktöryel bir hastalık olup, birçok durumla ilişkili olabilir. Tablo 46.1 jinekomastinin bilinen

Tablo 46.1. Jinekomasti nedenleri

I. Östrojen fazlalığı A. Egzojen östrojen B. Endojen östrojen 1. Testislerden artmış sekresyon (Leydig veya sertoli hücre tümörü, LH veya hCG tarafından normal Leydig hücrelerinin uyarımı) 2. Adrenal bezlerden artmış sekresyon (Feminizan adrenokortikal tümörler) 3. Androjenlerin östrojene artmış aromatisasyonu (yaşlanma, obezite, alkolik siroz, hipertiroidizm, ilaçlar, hCG sekrete eden tümörler, aromataz fazlalığı sendromu)
II. Androjen eksikliği: Hastalık, travma, radyasyon veya ilaçlara bağlı sekonder veya primer hipogonadizm
III. Serum androjen/östrojen oranı değişikliği (puberte, yaşlanma, hepatik siroz, renal yetmezlik ve diyaliz, hipertiroidizm, ilaçlar)
IV. Azalmış androjen etkisi A. Anrojen reseptör antagonistleri (spironolakton, simetidin, bicalutamid, flutamid) B. Androjen reseptörlerinin yokluğu veya defektif oluşu C. Androjen reseptör geninde tekrarlayan CAG artışı

majör nedenlerini özetlemektedir. Hastaların üçte ikisinde jinekomasti fizyolojik nedenlere bağlıyken, %25'inde de altta yatan bir neden bulunmamaktadır (idiyopatik). %20'ye yakın olguda da altta meme gelişimini uyarıcı ilaçlar tespit edilmektedir. Diğer olgularda, %8 siroz, %8 primer hipogonadizm, %3 testiküler tümörler, %2 sekonder hipogonadizm, %1,5 hipertiroidi ve %1 oranında renal hastalık tespit edilmektedir¹⁵. Bu nedenlerin akıldan tutulması, tedavi seçiminde yardımcı olması bakımından önemlidir. Bazı durumlarda tedavi, jinekomasti nedeninden bağımsız olarak gerekebilir^{13,22}.

46.2. TANI

Jinekomastili erkeklerde klinik değerlendirmenin üç evresi vardır²³:

- Gerçek jinekomastinin tanısını koymak
- Olgu yönetimini daha etkin yapabilmek için etiyolojik nedeni bulmaya çalışmak
- Jinekomasti şiddetinin derecelendirilmesi

Aynı zamanda jinekomastili her erkek hastanın değerlendirilmesinde cevaplanması gereken birkaç soru bulunmaktadır²⁴:

1. Meme büyümesi yeni mi ortaya çıkmış veya ağrı ve hassasiyet ile ilişkili mi?
2. Meme büyümesi sadece artmış glandüler doku veya yağ dokusu (psödojinekomasti) nedeniyle mi?
3. Meme kanserini düşündüren bulgular var mı?
4. Östrojen üreten veya üretimi uyararak jinekomastiye yol açabilecek bir testis tümörü kanıtı var mı?
5. Meme büyümesi için bir neden tespit edilebilir mi?
6. Hasta meme büyümesinden rahatsız mı?

Jinekomasti normal erkeklerde sık görülür ve sıklıkla rutin fizik muayenede tespit edilir. Uzun süredir istikrarlı jinekomastisi olan ve olumsuz bir öykü ve fizik muayenesi olmayan sağlıklı bir erkekte genellikle ileri tetkik gerekmez. Yeni başlangıçlı meme ağrısı, hassasiyet ya da büyüme varlığında, altta yatan sistemik veya endokrin sorunları tespit etmek için ileri değerlendirme önerilmektedir.

Jinekomastinin süresi, meme ağrısı veya hassasiyeti, sistemik bir hastalığın varlığı (hipertiroidi, hipogonadizm, prostat, testis ve diğer kanserler, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı gibi), son ağırlık kazanç veya kaybı, tıbbi ilaç öyküsü ve diğer kimyasallara maruz kalma, fertilitte ve cinsel fonksiyon da dahil olmak üzere ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Ayrıntılı bir ilaç öyküsü özellikle önemlidir ve reçetesiz ilaçlar, anabolik steroid kullanımı ve diyet takviyelerini içermelidir (Tablo 46.2).

Jinekomastiye ait bir aile öyküsü, androjen direnci sendromu, ailevi aromataz fazlalığı veya östrojen üreten Sertoli hücreli tümör (Peutz-Jeghers sendromu veya Carney kompleksinde görülebildiği gibi^{24,25}) olasılığını düşündürmelidir. BRCA2 pozitif meme kanseri aile öyküsü mutasyonu taşıyan erkeklerde meme kanseri riskini %8-10 kadar artırır²⁶.

Fizik muayenede, virilizasyon özellikleri (ses, yüz ve vücut kılları, iskelet kas kitlesi), testis hacmi ve/veya kitlesi, penis büyüklüğü ve gelişimi, kronik karaciğer ya da böbrek hastalığının belirtileri ve hipertiroidi bulgularına dikkat edilmelidir. Göğüsler, palpabl glandüler dokunun bulunduğu gerçek jinekomasti ile sadece yağ dokusunun hissedildiği psödojinekomastiden ayırım yapabilmek için dikkatlice muayene edilmelidir. Hem yatar hem de oturur pozisyonda hastanın memesinin incelenmesinde yararlı bir yöntem olarak; başparmak ve işaret parmağı kısıkaç şeklinde kullanılarak glandüler elementlerin mevcudiyeti ve hacmi komşu subareolar alan yakınındaki adipoz doku ile karşılaştırılarak muayene yapılabilir. Simetri ve glandüler doku düzensizliğüne dikkat edilmelidir; sıra dışı sertlik,

Tablo 46.2. Jinekomasti ile ilişkili ilaçlar

Serum östrojen düzeylerini artıran ilaçlar Östrojenler, topikal preparatlar Aromatize olabilen androjenler hCG	
Östrojen benzeri aktiviteye sahip ilaçlar Digitoksin	
Serum testosteron veya dihidrotestosteron düzeylerini azaltan ilaçlar GnRH agonistleri/antagonistleri Leydig hücre hasarı veya inhibisyonu Ketokanazol, metranidazol Yüksek doz spironolakton Kanser kemoterapisi Finasterid veya dutasterid	
Androjen reseptör blokerleri	
Flutamid, bicalutamid Simetidin	Spironolakton Marijuana
Artmış serum prolaktini Antipsikotik ajanlar Metoklopramid Verapamil	
Diğer	
Izoniazid Amiodaron Antidepresanlar	Büyüme hormonu Antiretroviral tedavi Proton pompa inhibitörleri

asimetri, ya da eksentrik bir konum (areola altında olmayan), cilt veya göğüs duvarına tespiti, meme retraksiyon, kanama veya meme başı akıntısı, ülserasyon veya ilişkili lenfadenopati, meme kanseri olasılığını düşündürmeli²⁷ ve biyopsi veya eksizyon yapılmalıdır.

Rutin biyokimyasal testler, serum testosteron (total ve/veya biyoavailable), östradiol, LH, FSH, prolaktin, β -hCG ölçümleri ile birlikte, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirilmelidir.

Jinekomastili erkeklerin rapor edildiği iki seride, hastaların %50'den fazlasında etiyolojide fizyolojik (ergenlik veya yaşlanma ile ilişkili) ya da idiyopatik nedenler tespit edilmiştir^{24,25}.

Mamografi ve/veya meme ultrasonografisi jinekomasti değerlendirilmesinde önerilmektedirler²⁸⁻³⁸. Erkek meme kanserinin teşhisinde mamografi duyarlılık ve özgüllüğü her ikisi %90'dan fazla olmakla birlikte, meme kanseri ile karşılaştırıldığında jinekomastinin prevalansının çok daha yüksek olması, sadece %55 pozitif prediktif değere neden olmaktadır³⁹. Meme ultrasonografi için pozitif prediktif değer sadece %17 olarak rapor edilmiştir⁴⁰. Erkek meme mamografisi ile ilgili bir araştırmada, erkek meme kanseri teşhisi konularının hepsinde aynı zamanda malignite için şüpheli fizik bulgular tespit edilmiştir³⁵.

Tesadüfen tespit edilen palpabl meme dokusu olan asemptomatik erkekler, genellikle sadece dikkatli bir

öykü ve fizik muayene yeterli olabilmektedir. Ama pozitif bir laboratuvar bulgusunun potansiyel ciddiyeti (ör; hCG salgılayan malign tümör tespiti gibi), laboratuvar testinin maliyeti ve jinekomasti dışında herhangi bir belirti ve semptomu olmayan bir erkekte mevcut olan altta yatan hastalığın ortaya çıkma olasılığı da göz ardı edilmemelidir (ör; hipogonadizm, kronik karaciğer hastalığı veya böbrek yetmezliği, hipertiroidi, Leydig hücreli tümör). Memede ele gelen dokunun yaygın tesadüfi bir bulgu olarak görüldüğü özellikle yaşlı erkeklerde hipogonadizm unutulmamalıdır.

46.2.1. Jinekomasti Şiddetinin Derecelendirilmesi

Jinekomasti, basit areolar bir çıkıntıdan kadın görünümlü göğüslere kadar değişen klinik derecelerde olabilir. Jinekomastiyi karakterize eden ana klinik özellikler; göğüs şişliği, artmış areolar çap, anormal meme altı kıvrımının varlığı, glandüler ptosis ve cilt fazlalığıdır.

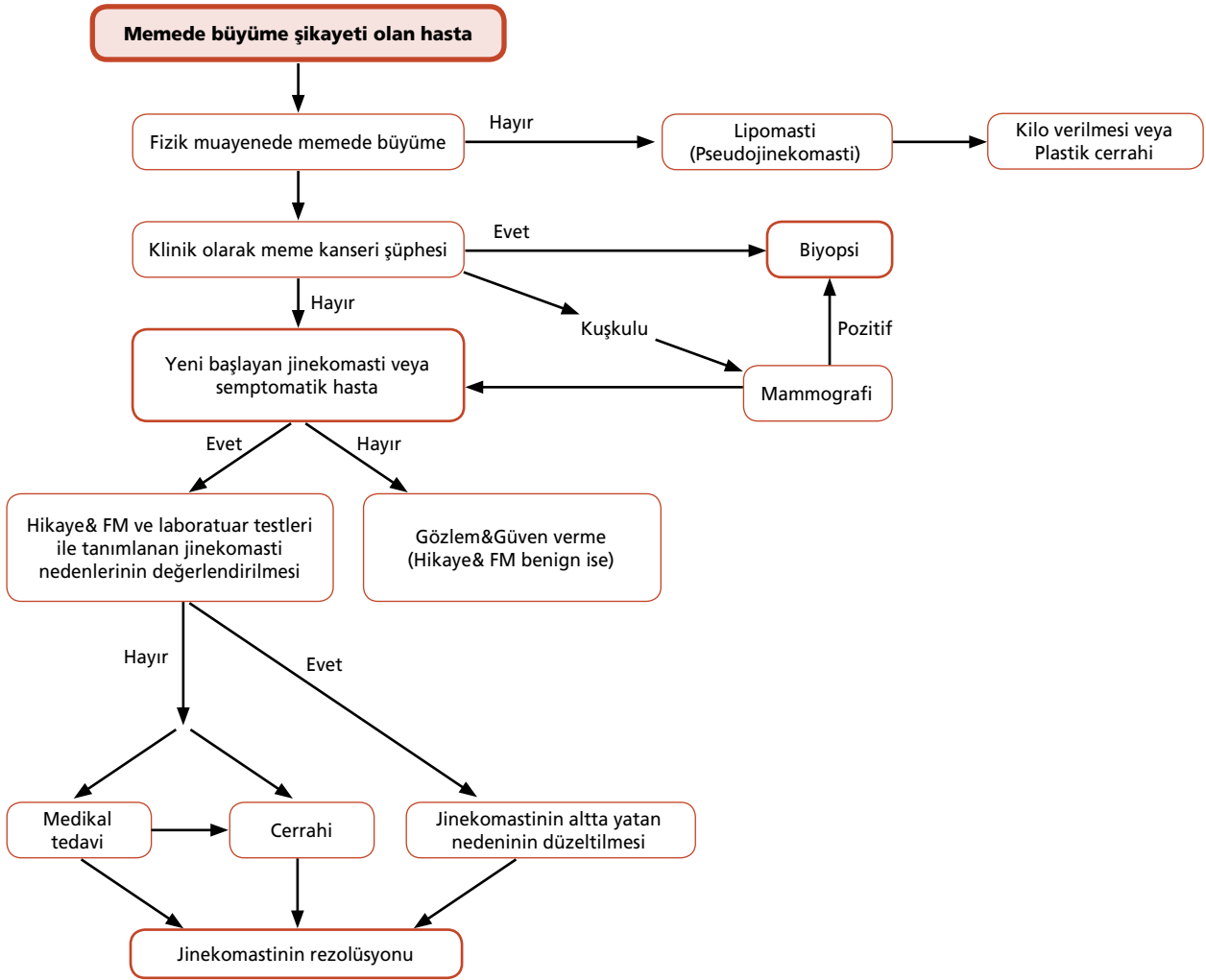
Jinekomasti için birkaç morfolojik sınıflandırma vardır⁴¹⁻⁴⁶. Pratik olması açısından Cordova ve Moschella'nın klinik sınıflandırması kullanılabilir⁴⁵. Bu sınıflandırma, memenin yapısal bileşenleri, özellikle hafif ve ciddi formlar arasındaki ayırmda rolü olan, meme altı kıvrımı ve meme başı - areola kompleksi arasındaki farklı ilişkileri dikkate alır. Bu sınıflandırmaya dayanarak, ayakta duran bir konumda, l'den IV'e giderek artan şiddette dört jinekomasti sınıfı tanımlanabilir.

- Grade I: Areolar bölgeye sınırlı hafif protrüzyon ve artmış çap
- Grade II: Meme başı-areola kompleksinin meme altı kıvrımının üzerinde olduğu, memenin tüm yapısal komponentlerinde hafif hipertrofi
- Grade III: Meme başı areola kompleksinin meme altı kıvrımı ile aynı yükseklikte veya 1 cm altında olduğu glandüler ptosis olan majör meme hipertrofisi
- Grade IV: Meme başı areola kompleksinin meme altı kıvrımından 1 cm'den daha fazla altında olduğu ciddi ptosisi olan majör meme hipertrofisi

46.3. TEDAVİ

Uzun süredir meme büyümesi olan asemptomatik erkeklerde tedavi gerekmez; güvence vermek genellikle tümünde gereklidir. Semptomları (ağrı, hassasiyet, sıkıntı veya aşırı endişe) olanlarda tedavi, altta yatan nedene göre ve hastanın tedaviden beklentilerine (rahatsızlıktan kurtulma, normal görünümün sağlanması, kanser ya da altta yatan hastalığın tedavisi hakkında güvence) göre yönlendirilir.

Tanımlanabilir bir altta yatan hastalığı olan erkeklerde (örneğin hipertiroidi, testis tümörü) bu hastalığın tedavisi,



Şekil 46.1. Jinekomastili hastaya yaklaşım algoritmi. (Endocrinol Metab Clin North Am 36:497–519, 2007)

genellikle en azından meme büyümesini ve semptomlarını iyileştirecektir. Benzer şekilde, jinekomastinin, bir ilaca bağlı olduğuna inanıldığında, söz konusu ajanın kesilmesi, birkaç aylık bir süre içinde en azından bir iyileşmeye yol açmalıdır. Meme büyümesi bir yıldan fazla süredir mevcut olması durumunda, tam iyileşme, yoğun fibröz doku baskınlığı nedeniyle daha az olasıdır^{13,22}. Pubertal jinekomastili erkek çocuklarda jinekomasti genellikle kendiliğinden düzelir ancak bazı olgularda bu 1–2 yıl kadar uzun sürebilir³⁸. Diyaliz veya yeniden nutrisyon ile ilgili jinekomasti de genellikle kendi kendini sınırlar ve güvence vermek yeterli tedavi olabilir^{47,48}.

Henüz başlamış kısa süreli hipogonadizmlerde, testosteron replasman tedavisi jinekomastinin iyileşmesine veya azalmasına yol açabilir^{49,50}. Bununla birlikte testosteronun östrojene aromatisasyonu nedeniyle bazı olgularda meme büyümesi artabilir de, hasta bu olasılık konusunda uyarılmalıdır.

Antiöstrojenler, erkek memesinde östrojenlerin uyarıcı etkisini azaltmak için son yıllarda giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Östrojen reseptör blokajı yapan tamoksifen ve raloksifen ve anastrozol gibi aromataz inhibitörleri, değişen başarı oranlarında jinekomasti tedavisinde kullanılmışlardır^{51–55}. Tamoksifen ve raloksifenin hastaların büyük çoğunluğunda önemli bir yan etkisi bulunmamıştır^{51–55}. Tamoksifen 10–20 mg/gün ve raloksifen 60 mg/gün dozlarında 3–9 ay süre ile kullanılmıştır. Buna karşılık anastrozolun, pubertal jinekomastisi olan hastalarda etkisi plasebodan daha iyi bulunmamıştır⁵⁶. Anastrozol, ailesel aromataz fazlalığında⁵⁷, feminizan sertoli hücre tümöründe⁵⁴ ve testosteron tedavisi ile uyarılan jinekomastisi olan iki hipogonadal erkekte⁵⁷, östrojen fazlalığını ve meme büyümesini azaltmak amacıyla başarıyla kullanılmıştır. Bu ilaçların hiçbirinin jinekomasti tedavisi için onaylanmadığı unutulmamalıdır.

Prostat kanseri için androjen baskılayıcı tedavi nedeniyle oluşan jinekomasti için, memeye yönelik profilaktik

radoterapi, yeni başlangıçlı jinekomastiyi önlemede başarılı olmuştur⁵⁴⁻⁵⁶. Tamoksifen bu durum için başarıyla kullanılmıştır, hem radyoterapi hem de anastrozolden daha üstün olarak tespit edilmiştir⁵⁸⁻⁶⁶. Tamoksifenin günlük kullanımının haftalık dozdan daha etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁷.

Cerrahi olarak meme dokusunun uzaklaştırılması jinekomasti tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Liposuction ile birlikte veya olmadan uygulanan eksizyon yöntemi başarıyla kullanılmıştır^{68,69}. En iyi kozmetik sonuç elde etmek için çok deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Pubertal jinekomasti cerrahi tedavisi, genellikle meme dokusunun ameliyat sonrası büyüme olasılığını en aza indirmek için ergenlik tamamlanıncaya kadar ertelenmelidir.

Şekil 46.1'de jinekomasti değerlendirme ve tedavisi için bir algoritim önerisi vardır¹³.

46.4. SONUÇ

Asemptomatik meme dokusu olan hastalarda sadece dikkatli bir öykü ve fizik muayene gerekir; bu hastaların çoğunda ya kalıcı pubertal jinekomasti veya yaşa bağlı jinekomasti vardır. Semptomatik jinekomastili hastalar, dikkatli bir öykü ve fizik muayenenin yanı sıra altta yatan hastalıkların tespiti ve tedavi yöntemi seçimi açısından uygun laboratuvar tarama testlerine ihtiyaç duyarlar. Bu olguların çoğu benign etiyolojili veya idiyopatiktir. Altta yatan nedenler düzeltilmelidir, mümkün olduğunda; inatçı semptomları olan hastalara medikal tedavi veya cerrahi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Nydick M, Bustos J, Dale Jr JH, et al, Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 178:449-454, 1961.
2. Bannayan GA, Hajdu SI, Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 57:431-437, 1972.
3. Nuttall FQ, Gynecomastia as a physical finding in normal men. *JCEM* 48:338-340, 1979.
4. Carlson HE, Gynecomastia. *N Engl J Med* 303:795-799, 1980.
5. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL, A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 32:173-178, 1971.
6. Williams MJ, Gynecomastia: its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J Med* 34:103-112, 1963.
7. Gill S, Peston D, Vonderhaar BK, et al, Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol* 54:956-960, 2001.
8. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, et al, Prolactin receptor expression in gynaecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology* 53:56-61, 2008.
9. Dimitrikakis C, Zhou J, Bondy CA, Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril* 77(Suppl 4):26-33, 2002.
10. Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, et al, Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol* 24:74-80, 2000.
11. Burgess HE, Shousha S, An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: a comparison with normal female breast and male breast showing gynecomastia. *J Pathol* 170:37-43, 1993.
12. Mathur R, Braunstein GD, Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 48:95-102, 1997.
13. Narula HS, Carlson HE, Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:497-519, 2007.
14. Pearlman G, Carlson HE, Gynecomastia: an update. *The Endocrinologist* 16:109, 2006.
15. Braunstein GD, Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 357:1229-1237, 2007.
16. Narula HS, Carlson HE, Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:497-519, 2007.
17. Niewoehner CB, Nuttall FQ, Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 77:633-638, 1984.
18. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al, History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev* 30:343-375, 2009.
19. Kaufman JM, Vermeulen A, The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26:833-876, 2005.
20. Ormandy CJ, Hall RE, Manning DL, et al, Coexpression and cross-regulation of the prolactin and sex steroid hormone receptors in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3692-3699, 1997.
21. Gutzman JH, Miller KK, Schuler LA, Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 88:69-77, 2004.
22. Braunstein GD, Gynecomastia. *N Engl J Med* 357:1229-1237, 2007.
23. Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros, Marcelo de Castro Moura Sampaio Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment *Sao Paulo Med J* 130:187-97, 2012.
24. Carlson HE, Approach to the Patient with Gynecomastia *J Clin Endocrinol Metab* 96:15-21, 2011.
25. Young S, Gooneratne S, Straus 2nd FH, et al, Feminizing sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 19:50-58, 1995.
26. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA, Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4041-4046, 2001.
27. Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, et al, Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 47(10):710-711, 2010.
28. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, et al, Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol* 191:1631-1639, 2008.
29. Bowers SP, Pearlman NW, McIntyre Jr RC, et al, Cost-effective management of gynecomastia. *Am J Surg* 176:638-641, 1998.
30. Hammond DC, Surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 124(1 Suppl):61e-68e, 2009.
31. Vetto J, Schmidt W, Pommier R, et al, Accurate and cost-effective evaluation of breast masses in males. *Am J Surg* 175:383-387, 1998.
32. Cordova A, Moschella F, Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61:41-49, 2008.
33. Devalia HL, Layer GT, Current concepts in gynaecomastia. *Surgeon* 7:114-119, 2009.
34. Neuman JF, Evaluation and treatment of gynecomastia. *AM Fam Physician* 55:1835-1844, 1997.
35. Hanavadi S, Monypenny IJ, Mansel RE, Is mammography overused in male patients? *Breast* 15:123-126, 2006.
36. Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, et al, The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc* 82:297-300, 2007.
37. Hines SL, Tan W, Larson JM, et al, Evaluation of breast masses in older men. *Gyneciatrics* 63:19-24, 2008.
38. Niewoehner CB, Schorer AE, Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 336:709-713, 2008.
39. Johnson RE, Murad MH, Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 84:1010-1015, 2009.
40. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al, The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 181:96-100, 2001.
41. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, et al, Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg* 111:909-923, 2003.

42. Ratnam BV, A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthet Surg J* 29:26–31, 2009.
43. Simon BE, Ho man S, Kahn S, Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 51:48–52, 1973.
44. Cordova A, Moschella F, Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61:41–49, 2008.
45. Hammond DC, Surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 124(1 Suppl):61e–68e, 2009.
46. Ersöz H, Onde ME, Terekeci H, et al, Causes of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. *Int J Androl* 25:312–316, 2002.
47. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al, Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 116:450–455, 1990.
48. Schmitt GW, Shehadeh I, Sawin CT, Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. *Ann Intern Med* 69:73–79, 1968.
49. Jacobs EC, Gynecomastia following severe starvation. *Ann Intern Med* 28:792–797, 1948.
50. Friedman NM, Plymate SR, Leydig cell dysfunction and gynecomastia in adult males treated with alkylating agents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12:553–556, 1980.
51. Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, et al, Gynecomastia with hypergonadotrophic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant* 28:1141–1144, 2001.
52. Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al, Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 35:705–708, 1986.
53. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW, Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 13:61–65, 2004.
54. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny JJ, et al, The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *Breast* 15:276–280, 2006.
55. Caocci G, Atzeni S, Orru` N, et al, Gynecomastia in a male after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 22:2127–2128, 2008.
56. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al, Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 145:71–76, 2004.
57. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al, Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JCEM* 89:4428–4433, 2004.
58. Binder G, Iliev DI, Dufke A, et al, Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical and genetic analysis in a large kindred. *JCEM* 90:484–492, 2005.
59. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, et al, Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol* 154:221–227, 2006.
60. Rhoden EL, Morgentaler A, Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor, anastrozole. *Int J Impot Res* 16:95–97, 2004.
61. Dobs A, Darkes MJ, Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 174:1737–1742, 2005.
62. Dicker AP, The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncol* 4:30–36, 2003.
63. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, et al, Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy(10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:476–483, 2004.
64. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al, Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 52:106–114, 2007.
65. Perdona` S, Autorino R, De Placido S, et al, Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 6:295–300, 2005.
66. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, et al, Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 8:75–83, 2005.
67. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al, Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:808–815, 2005.
68. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, et al, An open, randomized, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 57:238–245, 2010.
69. Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, et al, Surgical management of gynecomastia—a 10-year analysis. *World J Surg* 32:38–44, 2008.

EREKTİL DİSFONKSİYON

Doç. Dr. Tzevat TEFİK, Seymur MEHTİYEV, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

47.1. EREKTİL DİSFONKSİYON

47.1.2. Tanımlama

Eretil disfonksiyon (ED) memnun edici cinsel performans için yeterli ereksiyonu sağlamak ve sürdürmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanır¹. Selim olmasına rağmen, hastaların fiziksel ve psikososyal sağlığını etkileyen ve aynı zamanda partnerin hayat kalitesini düşüren bir hastalıktır².

47.1.3. Epidemiyoloji

İlk defa 1948 yılında yaşla birlikte ED'nin insidansında artış olduğu bildirilmiştir³. Prevalans için ise ilk geniş skalalı araştırma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (MMAS), Boston bölgesinde 40–70 yaş arası erkeklerde ED insidansı ve prevalansı sırasıyla 26/1000 ve %52 olarak saptanmıştır⁴. Brezilya ve Hollanda kaynaklı araştırmalarda insidans 65,6/1000 ve 19,2/1000 olarak rapor edilmiştir^{5,6}. Türkiye'de yapılan ve 1982 erkeği kapsayan bir çalışmada da yaşa göre düzeltilmiş ED prevalansı %69,2 olarak bildirilmiştir⁷. Köln'de yapılan bir çalışmada ise 30–80 yaş arası erkeklerde ED prevalansı %19,2 saptanmıştır⁸. Prevalans sırasıyla 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 ve 70–80 yaşlar arası %7, %9, %11, %18, %20–40 ve %50–75 bildirilmiştir⁹. ED ile ilgili genetik geçiş bildirilmemesine rağmen, ED'ye neden olabilecek hipertansiyon (HT) ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) gibi kardiyovasküler hastalıkların genetik predispozisyonu rapor edilmektedir¹⁰.

47.1.4. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi

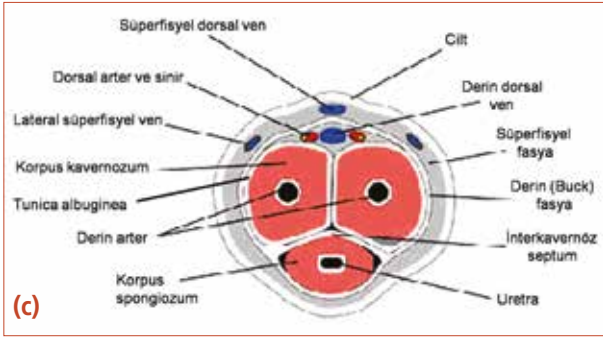
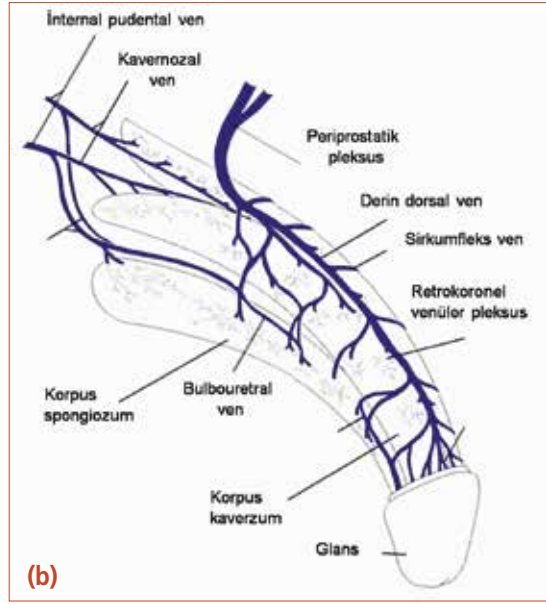
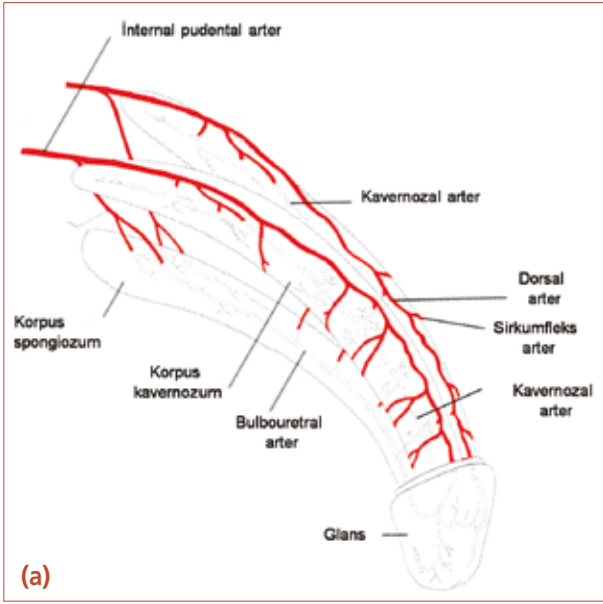
“Penis, kendisini istediği zaman ereksiyon haline geçirmeye, istediği zaman da kısaltmaya çalıştığı sahibinin emrine her zaman itaat etmez. Sahibi uyurken de ereksiyona geçebilir. Penisin kendi iradesi olduğu söylenir.” (Leonardo da Vinci)

Penis iki korpus kavernosum ve üretrayı içeren bir korpus spongiosumdan oluşur. Korpusların distalinde glans bulunur. Her bir korpus kavernosum tunika albuginea tarafından sarılır.

Penil ereksiyon (PE) altı fazdan oluşur (Tablo 47.1)¹¹. PE psikolojik ve hormonal faktörlerden etkilenen nörovasküler bir olaydır. Seksüel stimulus ile beraber kavernoza sinir uçlarından salınan nörotransmitterler ve penis endotel hücrelerinden salınan gevşeme faktörleri, erektil dokuyu besleyen arter ve arteriollerin düz kaslarını gevşeterek penise giden kan akımını birkaç kat artırır. Eşzamanlı olarak trabeküler düz kasların gevşemesi ile beraber sinuzoid kompliyans artar ve böylece sinuzoidal sistem hızlıca dolup genişler (Resim 47.1a, 1b, 1c). Bununla beraber subtunikal venöz pleksuslar tunika albuginea ve trabeküller arasında sıkışır ve venöz akışın tamama yakını oklude olur. Böylece kan korpora kavernoza içine hapsolmuş olur ve penisin ereksiyonu sağlanır (intrakavernoza basınç 100 mmHg'ya çıkar). Masturbasyon veya cinsel birleşme sırasında bulbokavernöz refleksi ile birlikte iskiokavernöz kaslar şiddetli bir şekilde kasılır ve kan ile dolmuş korpus kavernosum kökü komprese edilerek penis daha da sert hale gelir (rijid ereksiyon). Bu fazda kan akımı giriş ve çıkışı tamamen durur. Detümesans nörotransmitter salınımının durması, fosfodiesteraz aktivitesi ile ikinci ulak yıkılması veya ejakülasyon esnasında sempatik salınımla gerçekleşir. Trabeküler düz kasların kontraksiyonu venöz kanalları yeniden açarak içeride hapsolmuş olan kanın dışarı çıkmasını sağlar ve gevşeme hali geri döner¹².

Tablo 47.1. Penil Ereksiyonun Fazları

1. Arter ve arteriollerin dilatasyonu.
2. Dilate olan sinusoidlerde gelen kanın hapsolmesi.
3. Tunika albuginea ve periferik sinusoidlerde subtunikal venöz pleksusun komprese olması.
4. Tunicanın gerilerek emiser venleri oklude etmesi ve venöz çıkışı azaltması.
5. Intrakavernöz PO2'nin (90 mm Hg) ve basıncın 100mm Hg yükselip ereksiyonun gerçekleşmesi.
6. İskiokavernöz kasların kasılması ile intrakavernöz basıncın daha da artması.



Resim 47.1. Penis anatomisi.

aktif eder, Rho kinaz da miyozin fosfatazı inhibe eder, böylece miyofilamanların defosforilasyonu gerçekleşmez ve kontraktıl tonus devam eder (Resim 47.4).

47.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde ED etiyolojisi multifaktöriyel olarak kabul edilmektedir¹³. ED'nin nedenleri organik ve psikolojik olarak ikiye ayrılır. Organik nedenler arasında vasküler, nörolojik, anatomik ve hormonal nedenler, psikolojik nedenler arasında ise genel ve duruma bağlı nedenler bulunmaktadır (Tablo 47.2).

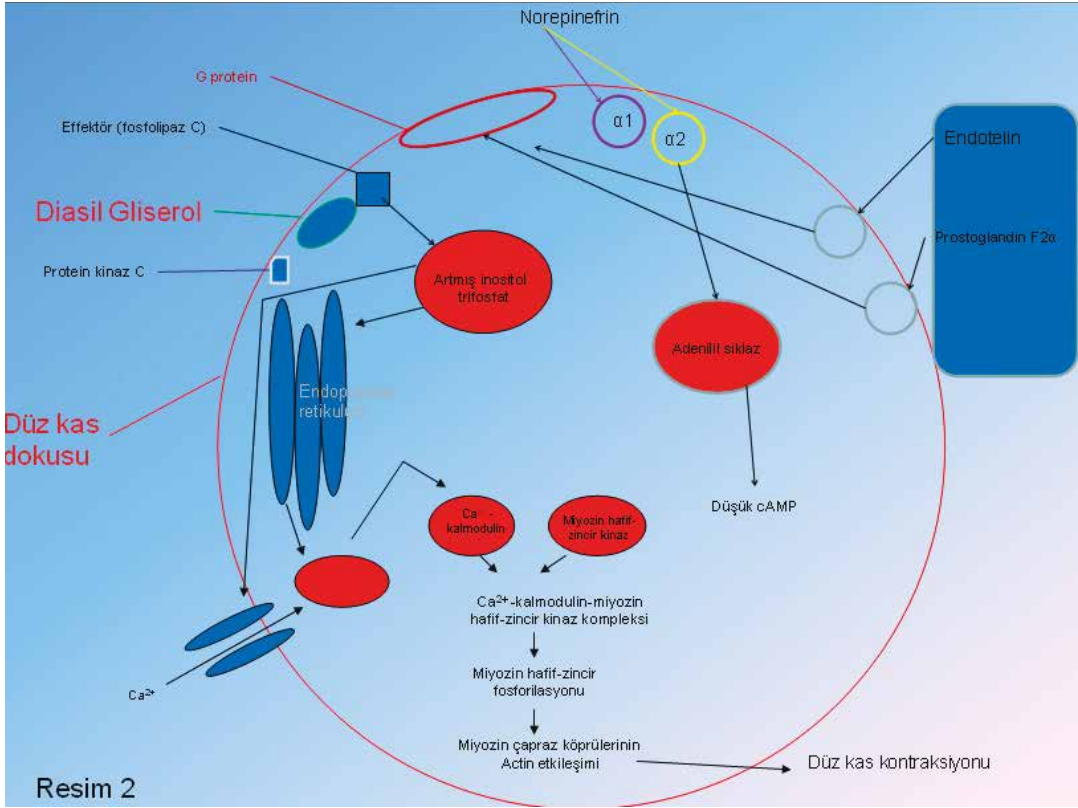
Arteriojenik vasküler hadiseler aterosklerotik veya travmatik hipogastrik-kavernöz arteriyel oklüzyon nedeniyle olmaktadır. Bu durum perfüzyon basıncını azaltarak kavernoal sinusoidal alanlara arteriyel kan akımını düşürür, böylece maksimal ereksiyon zamanı uzar ve penis rijiditesi azalır¹¹. Tunika albugineanın dejeneratif ve fibroelastik yapısal değişiklikleri, yetersiz trabeküler düz kas relaksasyonu ve venöz şantlar venöklüfiz disfonksiyona neden olarak kavernoal yetersizliğe neden olur¹¹.

Hipokampusun cinsel dürtü ve ereksiyon için önemli merkez olduğu bilinmektedir. Parkinson ve Alzheimer hastalığı, inme, ensefalit ve temporal lob epilepsi sıklıkla ED ile ilişkilidir. Üst motor lezyonlarında refleksiyon ereksiyon (RE) %95 hastada korunurken bu oran alt motor lezyonlarında yalnızca %25 ile sınırlıdır¹⁴. Bahsedilen ereksiyon minimal taktıl stimulus ile tetiklenir fakat kısa sürelidir. RE'nin korunması için sakral parasempatik nöronların önemli olduğu unutulmamalıdır¹⁵. Spina bifida, disk herniyasyonu, multiple skleroz, tümörler ve transvers

Penil flasidite intrakorporeal düz kasların hafif kasılı kalması ile sağlanır; bu durum da intrinsek miyojenik aktivite, adrenerjik nörotransmisyon ve endotel kaynaklı kontraksiyon faktörleri (PGF 2α ve endotelinler) sayesinde gerçekleşir (Resim 47.2).

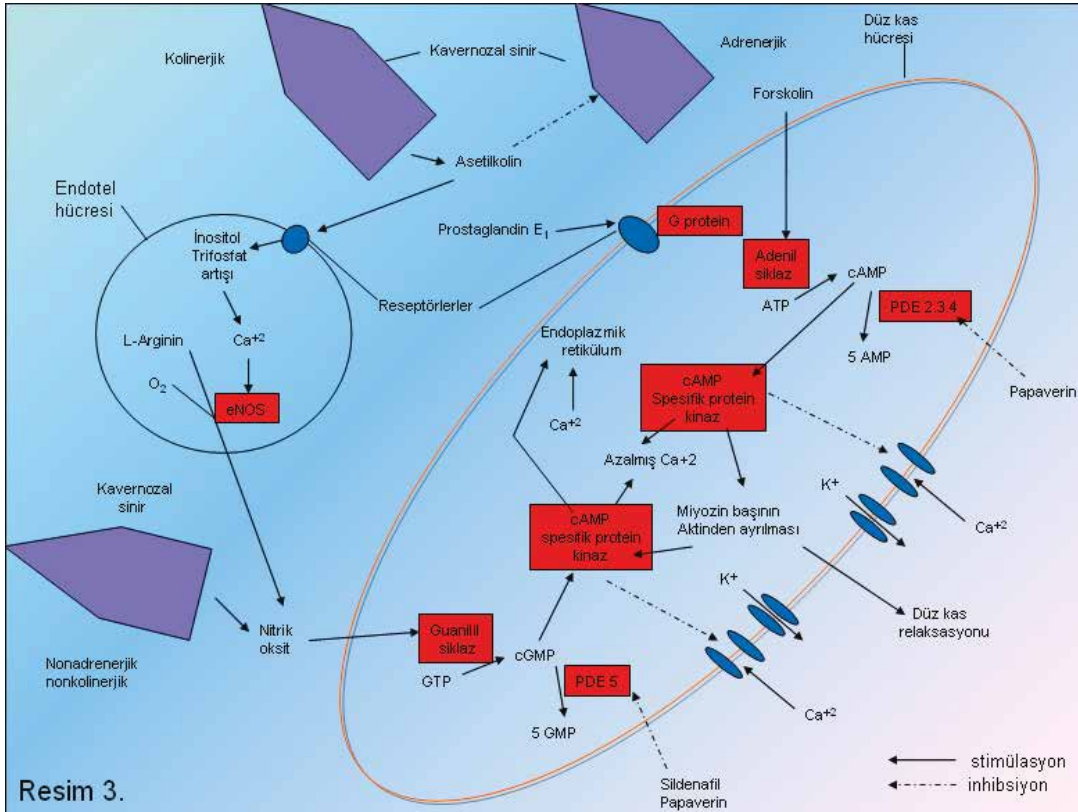
Endotel kaynaklı ve nonadrenerjik ve nonkolinerjik nörotransmisyon ile salınan nitrik oksit (NO) PE'un başlıca nörotransmitteridir. Kas içinde NO guanilil siklazı aktive eder ve guanilil siklaz intrasellüler cGMP konsantrasyonunu artırır. Sırası ile GMP spesifik protein kinaz aktivasyonu ile belirli protein ve iyon kanallarını fosforile eder ve potasyum kanalları açılarak hücrenin hiperpolarizasyonu gerçekleşir. Aynı zamanda endoplazmik retikulum tarafından kalsiyum sekestrasyonu ve hücre içine kalsiyum girişi engellenir. Böylece hücre için kalsiyum düzeyi düşer ve düz kas relaksasyonu gerçekleşir. Flasid faza geçişte cGMP tip 5 fosfodiesteraz tarafından 5 GMP'ye hidrolize edilir (Resim 47.3)¹².

Penil kontraktıl tonus kalsiyum sensitizasyonu artarak ve sitozolik seviyesi değişmeden RhoA/Rho kinaz yolu ile sağlanır. Küçük monomerik G proteini olan RhoA, Rho kinazı



Resim 2

Resim 47.2. Penil düz kas kontraksiyonu moleküler mekanizması.

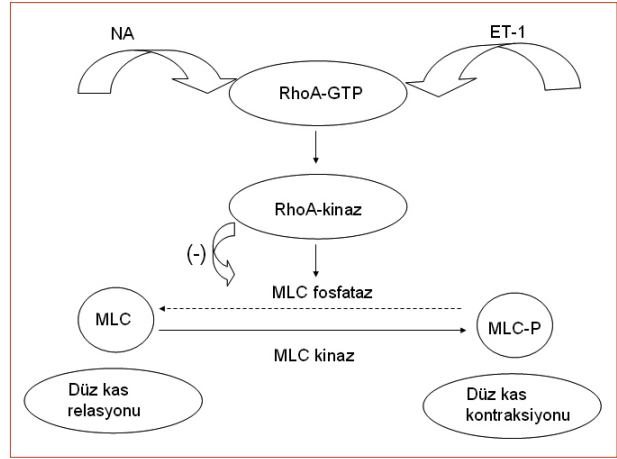


Resim 3.

Resim 47.3. Penil düz kas stimülasyon-inhibisyon.

Tablo 47.2. Eretil disfonksiyon nedenleri

• Vakülojenik
- Kardiyovaskler hastalık
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Sigara kullanımı
- Major cerrahi (radikal prostatektomi) veya radyoterapi (pelvis veya retroperiton)
- Leriche sendromu
- Orak hücreli anemi
• Nörojenik
▪ Santral nedenler
- Multiple skleroz
- Multiple atrofi
- Parkinson hastalığı
- Tümörler
- İnme
- Disk hastalığı
- Spinal kord hastalıkları
▪ Periferik nedenler
- Diabetes mellitus
- Alkolizm
- Üremi
- Polinöropati
- Cerrahi (pelvis veya retroperiton)
• Anatmik veya Yapısal
- Peyronie hastalığı
- Travma (örn. penil fraktür)
- Priapizm
- Penisin konjenital kûrvatürü
- Mikropenis
- Hipospadias, epispadias
• Hormonal
- Hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Hiper ve hipotiroidizm
- Cushing hastalığı
• İlaça Bağlı
- Antihipertansifler (diüretikler ve beta blokerlerle daha sık)
- Antidepresanlar
- Antipsikotikler
- Antiandrojenler
- Estrojenler
- 5 α redüktaz inhibitörleri
- Antihistaminikler
- Trankilizan ilaçlar
- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Diğer
- Sigara
- Alkol
- Opioidler, amfetaminler, kokain
- H2 reseptör antahonistleri
• Psikojenik
- Jeneralize tip (örn: uyarılabilme eksikliği ve cinsel ilişki bozuklukları)
- Durumsal tip (örn: partner ilişkili, performans ilişkili nedenler veya strese bağlı)



Resim 47.4. Rho/Rho kinaz yolu: ET-1 Endotelin reseptörü 1, GTP guanozin trifosfat, MLC: miyozin hafif zincir, MLC-P fosforile miyozin hafif zincir, NA: noradrenalin

miyelitte de afferent ve efferent nöral yol etkilenecek benzer şekilde ereksiyon etkilenir.

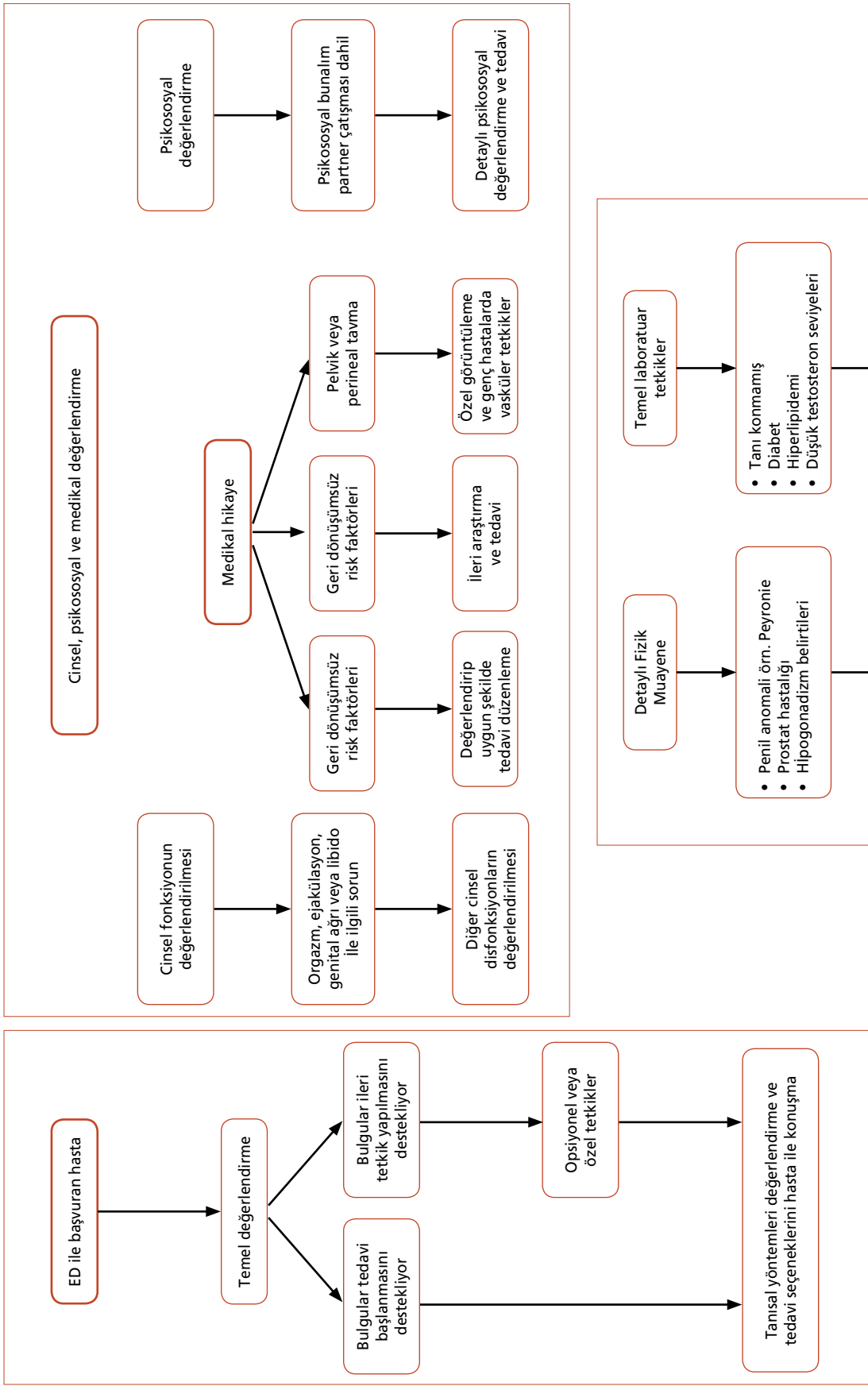
Anatomik nedenler arasında Peyronie hastalığı, penil fraktür, konjenital penil kûrvatür, mikropenis ve hipospadias veya epispadias gibi nedenler yer alırken hipogonadizm, hiperprolaktinemi, hiper veya hipotiroidizm, Cushing hastalığı ise endokrin nedenler arasında gösterilmektedir¹⁶.

Hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks cinsel davranışı ve spinal ereksiyon merkezi (SEM) aracılığı ile penil ereksiyonları kontrol eder. Psikojenik olarak ereksiyonun iki şekilde etkilendiği düşünülmektedir. Bunlardan ilki: SEM'nin doğrudan inhibisyonu, ikincisi: yüksek katekolamin seviyesi ile penil düz kasın relaksasyonunu şekillendirir¹¹.

47.1.6. Predispozan Faktörler

Önemli risk faktörleri arasında genel sağlık durumu, diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, sık genitoüriner sistem enfeksiyonu, psikiyatrik veya psikolojik hastalıklar yer alır¹¹. En sık rastlanan predispozan faktörler arasında DM, hipertansiyon, depresyon, sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi sayılabilir¹⁷.

Epidemiyolojik çalışmalar ED risklerinin yaş, DM, hipertansiyon, ilaç kullanımı ve kardiyovasküler hastalıklar olduğunu göstermektedir¹⁸. Yaş ED'nin önemli bir risk faktörüdür: kırk yaş altı erkeklerin %10'u, 70 yaş üzeri erkeklerin ise %50'den fazlasında ED olması beklenmektedir. Kronik hastalıklar arasında DM en önemli risk faktörüdür: bu hastaların hayatlarının bir döneminde %50'sinin ED ile karşılaşması tahmin edilmektedir¹³. ED'nin kardiyovasküler hastalıklarla (egzersiz eksikliği, obezite, sigara, hiperkolesterolemi, metabolik sendrom gibi) aynı risk faktörlerini paylaştıkları unutulmamalıdır¹⁶. MMAS'inde antihipertansif, kardiyak ilaç ve oral antidiyabetik kullanımı yüksek ED riski ile



Şekil 47.1. ICSM' nun ED için önerdiği tanısal algoritma.

ilişkilendirilmiştir⁴. Çok merkezli randomize, açık uçlu bir çalışmada yoğun egzersiz yapan ve kilo veren hastalarda erektil fonksiyon skorlarında iyileşme saptanmıştır¹⁹.

47.1.7. Klinik Değerlendirme

İkinci Uluslararası Seksüel Tıp Konsültasyonu'nun (ICSM) önerdiği ED'nin tanı algoritması Şekil 47.1'de gösterilmektedir.

47.1.8. Anamnez ve Hikâye

Klinik değerlendirmede hastanın medikal, cinsel ve psikososyal anamnezi alınmalıdır. Medikal anamnezin amacı altta yatan risk faktörlerini ortaya çıkarmak (ateroskleroz, DM, depresyon, vs.), organik veya psikojenik etiyojolojiyi ayırtmak (Tablo 47.3) ve kullanılan ilaçların rolünü anlamaktır (bazı ilaçlar ED'ye neden olurken, bazı ilaçların kullanımı, örn; nitratlar, tedavi seçenekleri için kontraendikasyon oluşturur, örn; fosfodiesteraz inhibitörleri)²⁰. Cerrahi hikâye de aynı şekilde önemli nedenleri ortaya çıkarabilir. Geçirilmiş radikal pelvik cerrahi (radikal prostatektomi, abdominoperineal rezeksiyon gibi) ve pelvik travmanın ED ile ilişkili olduğu bilinmektedir²¹. Cinsel hikâye tanımı koymak için mutlaka gereklidir. İdeal olarak yüz yüze görüşme önerilir. Hekimin, hastanın güven duyabileceği ve mahremiyetini sağlayacak ortamda anamnezi alması gerekir. İkinci bir ziyarette hastanın partnerinin de gelmesi önemlidir. Psikososyal anamnez ihmal edilmemelidir. Cinsel disfonksiyon hastanın güvenliğini yitirmesine, sosyal ilişkilerinin bozulmasına ve mesleki performans düşüşüne neden olabilir. Birçok durumda organik ve psikojenik faktörler birarada görülebilir²⁰. Ani başlayan ED akla daha çok psikojenik komponenti getirirken zaman içinde gelişen ED organik nedenleri düşündürür.

Günümüzde, ED tanısı için kullanılan pahalı, zaman alıcı ve invaziv yöntemler terkedilmiş ve yerini basit, noninvaziv olan soru formları almıştır. Bu formlar arasında en sık kullanılan, birçok dilde ve Türkçe'de de validasyonu yapılmış olan IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon Endeksi) formudur²².

Tablo 47.3. Psikojenik ve Organik Eretil Disfonksiyonun ayırımı

Özellik	Organik	Psikojenik
Başlangıç	Artarak	Akut
Görülme şekli	Sürekli	Duruma bağlı
Klinik gidiş	Sabit	Değişken
Nonkoital ereksiyon	Flask	Rijit
Psikoseksüel problem	Sekonder	Primer
Partner sorunu	Sekonder	Başlangıçta
Anksiyete	Sekonder	Primer

47.1.9. Fizik Muayene

Genel medikal risk faktörleri ve komorbiditelerin taraması yapılmalıdır, örn; dış görünüş değerlendirilmesi (sekonder seks karakterleri), kardiyovasküler, nörolojik ve genital sistem muayeneleri yapılmalıdır. Genital muayenede mikropenis, kordi ve Peyronie plaklarına rastlanabilir. Klinefelter veya Kallman sendromu dış görünüş ile anlaşılabilir. Dejeneratif nörolojik hastalığı veya DM tanısı olanlarda periferik nöropati bulunabilir. Bulbokavernöz refleksi bakılarak (hastanın rektumuna parmak yerleştirilir ve glans penis kompresyonu ile anal kasta kasılma olup olmadığı değerlendirilir) nörojenik ED hakkında bilgi edinilebilir²³. Bunlara ek olarak femoral ve dorsalis pedis nabızlarına bakılarak alt ekstremitte iskemisi değerlendirilebilir.

47.1.10. Biyokimyasal İncelemeler ve Dinamik Testler

Laboratuvar testleri olarak hemoglobin, lökosit, açlık kan şekeri, lipid ve hormon profili, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), üre ve kreatinin bakılması önerilir. Anamnezdeki bilgilere göre ek laboratuvar testleri istenebilir (örn; tiroid fonksiyon testleri, vs.). Hipogonadizm, hipofiz tümörü veya HIV şüphesinde testosteron seviyeleri düşük bulunabilir. Testosteron replasman tedavisi düşünüldüğünde prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi bilinmelidir.

Vasküler etiyojoloji düşünüldüğünde intrakavernozal enjeksiyon ile renkli Doppler ultrasonografi önerilir. Pik sistolik akımın <25 cm/s olması arteriyel yetersizliği gösterirken, pik sistolik akımın >25 cm/s ve end diastolik akımın >5 cm/s olması venöz yetersizliği gösterir.

Nokturnal Penil Tümesans (NPT) uyku laboratuvarında gerçekleştirilen ve organik ile psikojenik ED ayırımı için kullanılan bir yöntemdir. Bu pahalı yöntem çoğu zaman medikolegal sorunlarda ihtiyaç duyulur.

Tablo 47.4. Üç PDE5 inhibitörlerinin sık karşılaşılan yan etkileri

Yan etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Baş ağrısı %	12..8	14.5	16
Yüz kızarması	10.4	4.1	12
Dispepsi	4.6	12.3	4
Nasal konjesyon	1.1	4.3	10
Baş dönmesi	1.2	2.3	2
Anormal vizyon	1.9	-	<2
Sırt ağrısı	-	6.5	-
Miyalji	-	5.7	-

47.1.11. Tedavi Yöntemleri

ED'ye neden olan ilacın veya ilaçların kesilmesi genellikle sorunu ortadan kaldırır. Eskiden kullanılan rezepin ve metildopa gibi antihipertansif ilaçlar, santral supresyon etkileri nedeniyle, tiyazid diüretikleri hipotalamik nöronlarda sodyum değişiklikleri yaparak²⁴ ve spironolakton testosteron sentezini etkileyerek ED'ye neden olabilmektedir. Bunların yerine kalsiyum-kanal blokörleri veya ACE-inhibitörleri kullanılabilir. Hayat tarzı değişikliklerinin de (sağlıklı beslenme, kilo verme, spor yapma, vs.) IIEF skorlarında iyileşmelere neden olduğu bildirilmektedir²⁵. Aynı zamanda kolesterol seviyelerinin statin kullanılarak düşürülmesinin önemi gösterilmiştir²⁶. Uzun mesafe bisiklet yarışçılarında ED bildirilmiştir. Bu durumda bisiklet selesinin değiştirilmesi önerilir²⁷.

Psikojenik ve organik ED durumunda psikoseksüel tedavinin yararı gösterilmiştir²⁸. Mikst psikojenik ve organik ED'de psikoseksüel terapi anksiyetenin ve gerçek dışı beklentilerin giderilmesinde yardımcı olur.

Tiroid, sürrenal, hipofiz veya hipotalamik disfonksiyon durumunda hastaları endokrinoloji uzmanına referans etmek uygundur. Hipogonadizmin ED ile birlikte olması durumunda androjen replasman tedavisi gereklidir. Testosteron tedavisi (oral, transdermal veya intramusküler) diğer endokrinolojik nedenler ekarte edildiğinde verilmeli, tedavi öncesi mutlaka parmakla rektal muayene (PRM) yapılmalı ve serum PSA düzeyi tayin edilmelidir²⁹. Bu tedavi süresince hastaların hematokrit düzeylerine ve karaciğer fonksiyon testlerine göre doz ayarı yapılması gerekmektedir. Testosteron replasmanının prostat kanseri tanısı almış veya alt üriner sistem semptomları olan hastalarda kontrendike olduğu unutulmamalıdır¹⁶.

Oral farmakoterapide fosfodiesteraz Tip 5 (PDE5) inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil) kullanılır. PDE5 cGMP'yi hidrolize eder, PDE5 inhibisyonu arteriyel kan akımının artmasına, düz kas relaksasyonuna ve böylece vazodilatasyona neden olarak ereksiyonu sağlar. PDE5 inhibitörlerinin ereksiyona yardımcı olduğu fakat başlaması için cinsel uyarının şart olduğu akılda tutulmalıdır. Önemli diğer bir nokta ise PDE5 inhibitörlerinin nitratlarla alınmaması gerektiğidir. Yan etkileri Tablo 47.4'te gösterilmiştir¹⁶.

İntrakavernöz vazoaktif ilaçların bulunması üroloji tarihinde ED'un tedavi yaklaşımında önemli değişikliklere neden olmuştur³⁰. Vazoaktif ilaçlar papaverin ve fentolamin-PgE1 karışımını içerir. Hasta eğitim aldıktan sonra, istediği zaman kendi kendine bu karışımı uygulayabilir. Bu tedavi ile priapizm riski (%2-10) olduğu bilinmelidir³¹.

ED'un üçüncü basamak tedavisinde penil protezler yer almaktadır. Günümüzde semirijid olan malleabl veya şişirilebilen iki veya üç parçalı protezler kullanılmaktadır. (Resim 47.5-7). En korkulan yan etkisi enfeksiyondur ve %1-3 oranında görülür¹⁸.



Resim 47.5. Şişirilebilen iki parçalı protez.



Resim 47.6. Şişirilebilen üç parçalı protez.



Resim 47.7. Malleable protez.

47.2. ERKEK İNFERTİLİTESİ

47.2.1. Tanımlama

İnfertilite cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan çiftlerin bir yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur³².

47.2.2. Epidemiyoloji

Çiftlerin yaklaşık %15'i bir yıl içinde korunmasız ilişki sonrası gebelik elde edemez ve sağlık yardımı arayışına girer. Sonunda çiftlerin %5'i çocuk sahibi olamaz³³. İnfertilite nedenlerinin %50'si erkek faktörüne bağlıdır³⁴. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir³².

47.2.3. Erkek Üreme Fizyolojisi ve Patogenezi

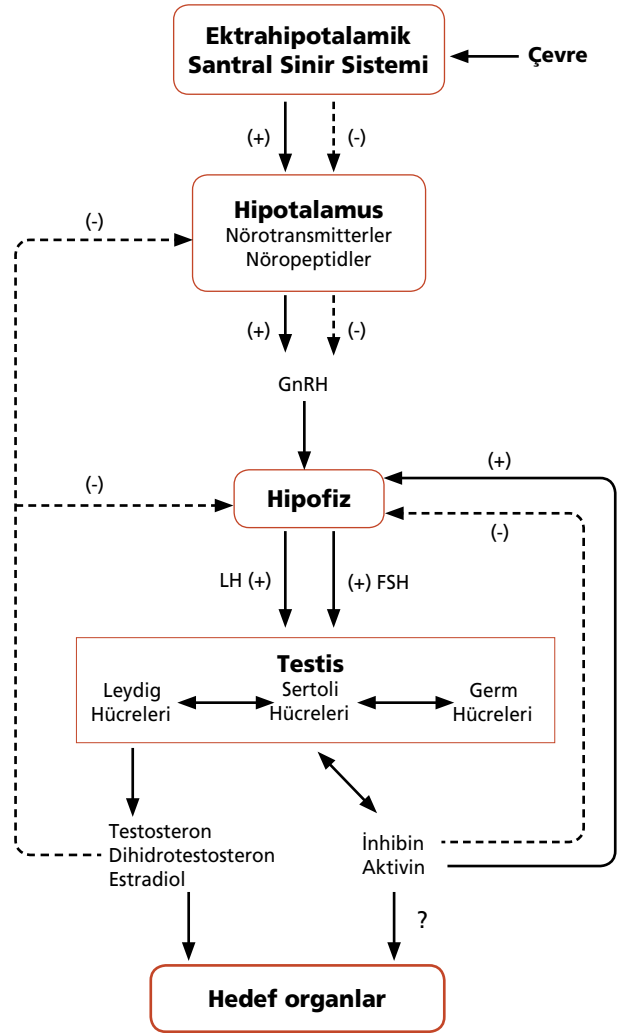
Fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için spermatogenezin normal olması, spermatozoon matürasyonunun transport esnasında tamamlanması, seminal plazmanın yeterli miktarda olması, erkeğin de kadın serviksine yakınına ejakülat bırakabilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda spermatozoonların servikal mukusu penetre edebilmeleri ve Fallop tüplerine ulaşabilmeleri şarttır. Bu aşamalardan herhangi birinde sorun olması infertilite nedeni olabilir¹⁷.

Erkek üreme fonksiyonu hipotalamus, hipofiz ve testisten oluşan üreme aksı tarafından kontrol edilir (Şekil 47.2). Hipotalamusun preoptik alanında bulunan nöronlardan salgılanan gonadotropin-releasing hormon (GnRH) hipotalamo-hipofizer şant aracılığı ile hipofize geçerek hipofiz tarafından gonadotropin salgılanmasına (folikül stimüle edici hormon [FSH] ve luteinize edici hormon [LH]) neden olur. FSH ve LH sirkülasyona girerek testiste bulunan Sertoli (FSH) ve Leydig (LH) hücrelerini uyarır. Sertoli ve Leydig hücreleri sırasıyla spermatogenezi ve testosteron salgılanmasını uyarır. Bu eksenin testosteron ve metaboliti olan estradiyol, GnRH ve gonadotropin salınımını suprese ederek geri bildirim mekanizmasının bir adımını oluşturur. Aynı şekilde Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin B, FSH salınımını suprese eder. Bu eksenin doğru çalışmaması infertiliteye neden olabilir³⁴.

47.2.4. Etiyoloji

Erkek infertilitesinin nedenleri etiyolojiye göre Tablo 47.5'te özetlenmiştir.

Pretestiküler nedenler arasında hipotalamik ve hipofizer hastalıklar yer alır. Hipotalamik nedenlerden Kallmann sendromu, konjenital hipogonadotropik sendromlar, izole FSH ve izole LH eksikliği yer alırken hipofizer hastalıklar arasında hiperprolaktinemi, hipofiz yetersizliği ve



Şekil 47.2. Reprodüktif aks.

ekzojen veya endojen hormon alımı (androjen, östrojen, glukokortikoid, tiroid hormonları, büyüme hormonu) yer alır.

Testiküler nedenler ise kromozomal anomaliler, gonadotoksinler, sistemik hastalıklar, androjen aktivitesinde eksiklikler, testis yaralanması, kriptorşidizm, varikosel ve idiyopatik nedenleri içerir. Kromozomal nedenler arasında Klinefelter sendromu, XX erkek genotip, Noonan's sendromu, miyotonik distrofi, kaybolan testis sendromu, Y kromozom mikrolezyonları ve Sertoli-cell-only sendromu yer alırken gonadotoksinler arasında radyasyon ve ilaç kullanımı yer alır. Spironolakton, kalsiyum kanal blokerleri, sulfasalazin tedavisinin sperm kalitesi üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir³⁴. Simetidinin germ hücre dejenerasyonu yapabilirken kolşisin oligospermiye neden olabilir^{35,36}. Kronik uyuşturucu kullananlarda hipogonadotropik hipogonadizm gelişebilir³⁷. Alkol ve kafein kullanımının fertilité üzerine etkisi olmadığı, sigaranın ise seminal oksidatif stresi arttırdığını bildiren yayınlar vardır^{38,39}. Sistemik hastalıklardan böbrek yetersizliği, karaciğer sirozu,

Tablo 47.5. İnfertilite nedenleri

• Pretestiküler
▪ Hipotalamik hastalıklar
- Gonadotropin eksikliği (Kallmann sendromu)
- İzole LH eksikliği
- İzole FSH eksikliği
- Konjenital hipogonadotropik sendromlar
▪ Hipofizer hastalıklar
- Hipofiz yetersizliği
- Hiperprolaktinemi
- Eksojen veya endojen hormon alımı (androjen, estrogen, glukokortikoid, hiper veya hipotiroidizm, büyüme hormonu)
• Testiküler
▪ Kromozomal nedenler
- Klinefelter sendromu
- XX Erkek genotip
- XYY sendromu
- Noonan sendromu
- Miyotonik distrofi
- Kaybolan testis sendromu
- Sertoli-cell-only sendromu
- Y kromozom mikrodelesyonları
▪ Gonadotoksinler
- Radyasyon
- İlaçlar (antipsikotikler, nitrofurantoin, kalsiyum kanal blokerleri, kolşisin vs.)
▪ Sistemik hastalıklar
- Böbrek yetersizliği
- Karaciğer sirozu
- Orak hücreli anemi
▪ Androjen aktivitesinde eksiklikler
- 5- α redüktaz eksikliği
- Androjen reseptör eksikliği
▪ Testiküler yaralanma
- Orşit
- Torsiyon
- Travma
▪ Kriptorşidizm
▪ Varikozel
▪ İdiyopatik
• Posttestiküler
▪ Reprodüktif kanal obstrüksiyonu
- <i>Konjenital blokaj</i>
Kistik fibroz
Young sendromu
İdiyopatik epididimal obstrüksiyon
Erişkin polikistik böbrek hastalığı
Ejakülatör kanal obstrüksiyonu
- <i>Kazanılmış blokaj</i>
Vazektomi
İnguinal veya herni operasyonu
Bakteriyel enfeksiyon
- <i>Fonksiyonel blokaj</i>
Seminal vezikül kontraksiyonunu engelleyen ilaçlar veya nöropraksi
▪ Sperm motilite ve fonksiyonunda sorunlar
- İmmotil silya sendromu
- Maturasyon defektleri
- İmmünolojik infertilite
- Enfeksiyon
▪ Cinsel sorunlar
- <i>Eretil disfonksiyon</i>
- <i>Hipospadias</i>
- <i>Zamanlama ve sıklık</i>

orak hücreli anemi infertiliteye neden olabilir. Androjen aktivitesindeki eksiklikler, 5- α redüktaz eksikliği ve androjen reseptör eksikliği, testis yaralanması (orşit, torsiyon, travma, vs.) ve kriptorşidizm infertilite nedenleri arasındadır. Erkek infertilitesinin en sık rastlanan ikinci nedeni varikozeldir (%12). Aynı zamanda düzeltilebilen en sık nedendir³³. Sekonder infertil çiftlerde varikozelin prevalansı yüksektir. Varikozel semen parametrelerinde bozukluğa, ipsilateral testis volümünün ve Leydig hücre fonksiyonunun azalmasına neden olmaktadır⁴⁰. Testis gelişiminde ve spermatogenezde etkisi vardır. İdiyopatik semen parametrelerinde bozukluklar veya oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu infertilitenin en sık nedeni olduğu akılda tutulmalıdır³³.

Posttestiküler nedenler arasında ise reprodüktif kanal obstrüksiyonu, sperm motilite ve fonksiyonundaki sorunlar ile cinsel sorunlar yer almaktadır. Reprodüktif kanal obstrüksiyonları arasında kistik fibrozis, Young sendromu, idiyopatik epididimal veya ejakülatör kanal obstrüksiyonu konjenital nedenler arasında, vazektomi, inguinal herni operasyonu ve bakteriyel enfeksiyon ise kazanılmış nedenler arasındadır. İmmotil silya sendromu, maturasyon defektleri ve immünolojik infertilite sperm motilite ve fonksiyonu üzerine etki ederek infertiliteye neden olabilir. Cinsel disfonksiyonun da infertiliteye neden olduğu unutulmamalıdır¹⁷. Eretil disfonksiyon ve hipospadias infertilite nedenleri arasında yer alır bilinmelidir.

47.2.5. Klinik Değerlendirme

47.2.5.1. Hikâye ve fizik muayene

İnfertilite nedeni ile başvuran hastanın medikal ve üreme hikâyesi ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (Tablo 47.6). Aynı zamanda partnerin fertilitate değerlendirilmesi unutulmamalıdır. Fizik muayenede hastanın dış görünüşü ve sekonder seks karakterleri dikkate alınmalıdır. Örn; jinekomasti östrojen/androjen imbalansını düşündürürken, situs inversus akla Kartagener sendromunu getirmektedir. Genital muayenede penis kordi veya hipospadias açısından değerlendirilmeli, testis volümü (orkidometre ile) ve kıvamı, aynı zamanda epididim ve vas deferenslerin varlığı kaydedilmelidir. Spermatik kord varikozel (Grade I, II, III) açısından mutlaka değerlendirilmelidir³⁴.

47.2.5.2. Semen analizi

İnfertil erkeğin değerlendirmesinde en azından iki semen analizi yapılmalıdır⁴¹. Semen analizinin normal parametreleri Tablo 47.7'de verilmiştir⁴².

47.2.6. Hormonal değerlendirme

Hormonal değerlendirme infertil erkeğin endokrinolojik hastalığı olup olmadığını tespit etmek için yapılır. En sık rastlanan anormal hormonal parametre FSH yüksekliğidir. Yüksek FSH spermatogenezde sorun olduğu hakkında bilgi

Tablo 47.6. İnfertil erkeğin değerlendirmesinde hikaye

Cinsel hikaye
▪ Korunmalı veya korumasız cinsel ilişki süresi
▪ Doğum kontrol yöntemleri
▪ Seksüel teknikler: potans, kayganlaştırıcı madd kullanımı
▪ Cinsel birleşme sıklığı ve zamanlaması
Geçmiş hikaye
▪ Gelimsel
- Kriptorşidizm hikayesi
- Puberte yaşı
- Jinekomasti
- Üriner veya merkezi sinir sisteminin konjenital anomalisi
▪ Cerrahi
- Orşiopeksi
- Pelvik, skrotal, inguinal veya retroperitoneal cerrahi
- Herniorafi
- Sempatektomi
- Vazektomi
- Skrotal travma
- Spinal kord yaralanması
- Testiküler torsiyon
▪ Medikal
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- Viral orşit
- Renal hastalıklar
- Diyabet
- Radyoterapi
- Son dönemde ateşli hastalık
- Epididimit
- Tuberküloz veya diğer kronik hastalıklar
- Anozmi
- Orta hat defekti (yarık damak)
▪ İlaçlar
- Geçmişte ve şu an kullanılan ilaçların tam listesi. Bir çok ilaç spermatogenez, ereksiyon veya ejakülasyon üzerinde etkilidir.
▪ Alışkanlıklar
- Kimyasal, radyasyon, alkol, sigara, uyuşturucu, anabolik steroidlere maruziyet
- Geçmiş reproduktif hikaye (eski gebelikler, önceki partnerlerden olan çocuklar)
- Önceki infertilite değerlendirme ve tedavisi
▪ Soygeçmiş
- Hipogonadizm
- Kriptorşidizm
- Konjenital orta hat defektleri
- Kistik fibrozis
▪ Kadının reproduktif hikayesi
- Eski gebelikler, önceki partnerlerden olan çocuklar
- Menstruasyon hikayesi
- Günümüze dek infertilite değerlendirmesi

Tablo 47.7. 27.1999 DSÖ kriterlerine göre standart semen analiz değerleri

• Volüm	≥2.0 mL
• pH	7.0-8.0
• Sperm konsantrasyonu	≥20 milyon/mL
• Total spermatozoa sayısı	≥40 milyon/ejakulat
• Motilite	Ejakulasyonu takiben 60 dk içerisinde ≥ %50 ileri hareketli ya da %25 hızlı-ileri hareketli
• Morfoloji	≥%30 normal şekil ve formda
• Canlılık	> %50 spermatozoa
• Lökosit	< 1 milyon/ml
• Immunbead testi (IBT)	< %50 partikül bağlanmış spermatozoa
• MAR testi**	< %50 partikül bağlanmış spermatozoa

*MAR = Mixed antiglobulin reaction, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 47.8. Hormonal durum, semen analizi ve klinik tanı ilişkisi

	Oligospermi	Azospermi
FSH ↑, LH ↑, T ↓	Primer testiküler yetersizlik	Primer testiküler yetersizlik
FSH ↑, LH N, T N	İzole spermatogenez yetmezliği	İzole spermatogenez yetmezliği
FSH ↓, LH ↓, T ↓	Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipogonadotropik hipogonadizm
FSH N, LH N, T N	Endokrin olmayan nedenler	Retrograd ejakülasyon, ejakulator kanal obstrüksiyonu, doğumsal vaz deferens agenezisi, germ hücre bozukluğu
FSH N, LH ↑, T ↑	Parsiyel androjen direnci	

verirken, FSH'ın normal olması spermatogenezde sorun olmadığını göstermez. Tablo 47.8'de hormonal durum, semen analizi ve klinik tanı ilişkisi verilmiştir⁴³. Semen analizinde sperm konsantrasyonunun 10 milyon/mL altında olduğu durumlarda, FSH düzeyi, sperm üretimini arttırmak amacıyla yükselmeye başlar. Sperm sayısı <10 milyon/mL ise endokrin anomalileri atlamamak için serum FSH ve testosteron seviyelerinin bilinmesi gereklidir. Serum FSH ve testosteron düzeylerinin normal olmaması durumunda serum testosteron seviyesi yeniden tayin edilmeli ve serum LH ile prolaktin düzeylerine bakılmalıdır³⁴.

47.2.7. Genetik değerlendirme

İnfertilitenin genetik nedenleri arasında karyotip anomalileri, Y kromozom mikrodelsiyonları ve gen mutasyonları yer alır. İnfertil erkeklerin %6'sında karyotip tayini ile saptanabilen kromozom anomalileri olduğu bildirilmektedir⁴⁴. Ağır oligozoospermi (sperm sayısı <5 milyon/mL) ve nonobstrüktif azospermide hormon parametrelerinin yanı sıra mutlaka karyotip analizi yapılmalı ve Y kromozom mikrodelsiyonları değerlendirilmelidir³⁴. Azospermik erkeklerin %13'ünde Y kromozomunun uzun kolunda mikrodelsiyonlar saptanmıştır⁴⁵. Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi saptanması durumunda CFTR geninde mutasyonlar bildirilmiştir. Bu hastaların kistik fibrozis açısından mutlaka değerlendirilmeleri gerekir³⁴.

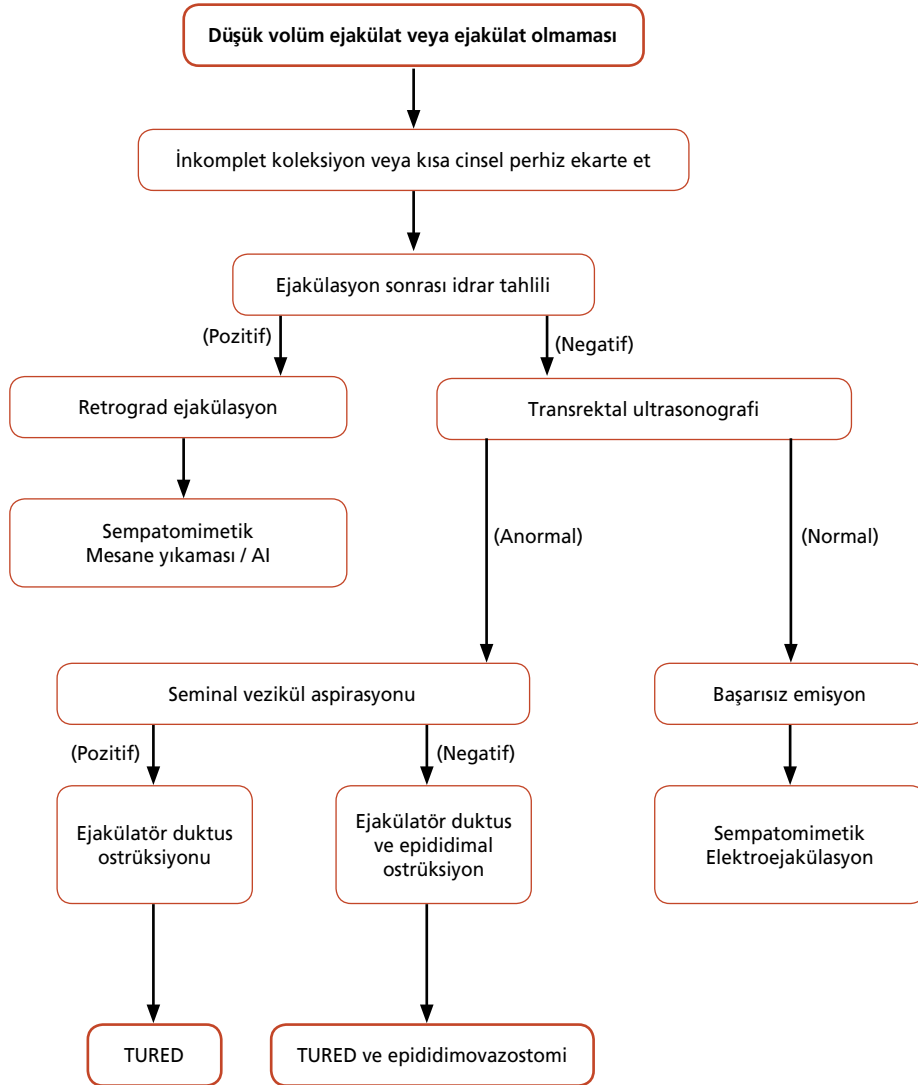
47.2.8. Radyolojik değerlendirme

Ejakülator kanal obstrüksiyonu düşünülen hastaların transrektal ultrasonografi (TRUS) ile değerlendirilmeleri gerekir. Seminal vezikül çapları bildirilmeli, ejakülator kanal kistleri saptandığında boyutu ve verumontanuma uzaklığı rapor edilmelidir. Nüks varikosel tanısı için fizik muayenenin yanı sıra skrotal Doppler ultrasonografi gereklidir. Tek taraflı vaz deferens yokluğunda üriner sistem ultrasonografisi ipsilateral renal anomaliler hakkında önemli bilgiler verir⁴⁶.

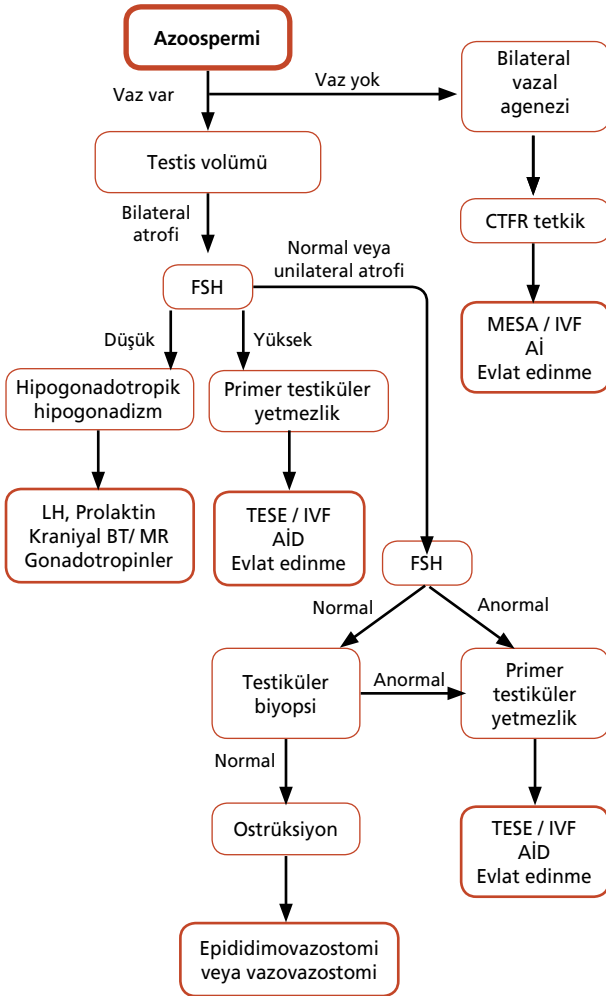
47.2.8. Tedavi Yöntemleri

Düşük ejakülat volümü veya ejakülat olmaması durumunda hemen akla retrograd ejakülasyon veya emisyonun gerçekleşmesinde sorun olduğu gelmelidir.

Tedavi yaklaşımı Şekil 47.3'te gösterilmiştir. Azoospermide bu durumun anormal spermatogenez veya duktal obstrüksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı değerlendirilmelidir (Şekil 47.4). Spermatozoonların yapısal defektleri, uzun abstinans dönemleri, genitoüriner sistem enfeksiyonları, antisperm antikorlar, parsiyel duktal obstrüksiyon ve varikosel astenospermiye neden olabilir. Tedavi yaklaşımları Şekil 47.5'te verilmiştir. Tedavi yaklaşımının önemli bir basamağını Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri oluşturur. Bu yöntemler Tablo 47.9'da gösterilmiştir. Çiftlere total motil sperm sayısının (TMSS) >5 milyon/mL olduğu veya erkeğin kadın serviksinin yakınına ejakülat bırakmadığı (hipospadias, ejakülatör disfonksiyon, vs.) durumlarda IUI önerilir. TMSS 1,5 ile 5 milyon/mL olduğunda IVF uygulanmakta, TMSS <1,5 milyon/mL, IVF ile fertilizasyonun sağlanmadığı veya testis ya da epididimden sperm elde edildiği olgularda



Şekil 47.3. Düşük volüm ejakülat veya ejakülat olmayan hastaların değerlendirme algoritması. AI: Artifişyal inseminasyon, TURED: Transuretral ejakülatör duktus rezeksiyonu

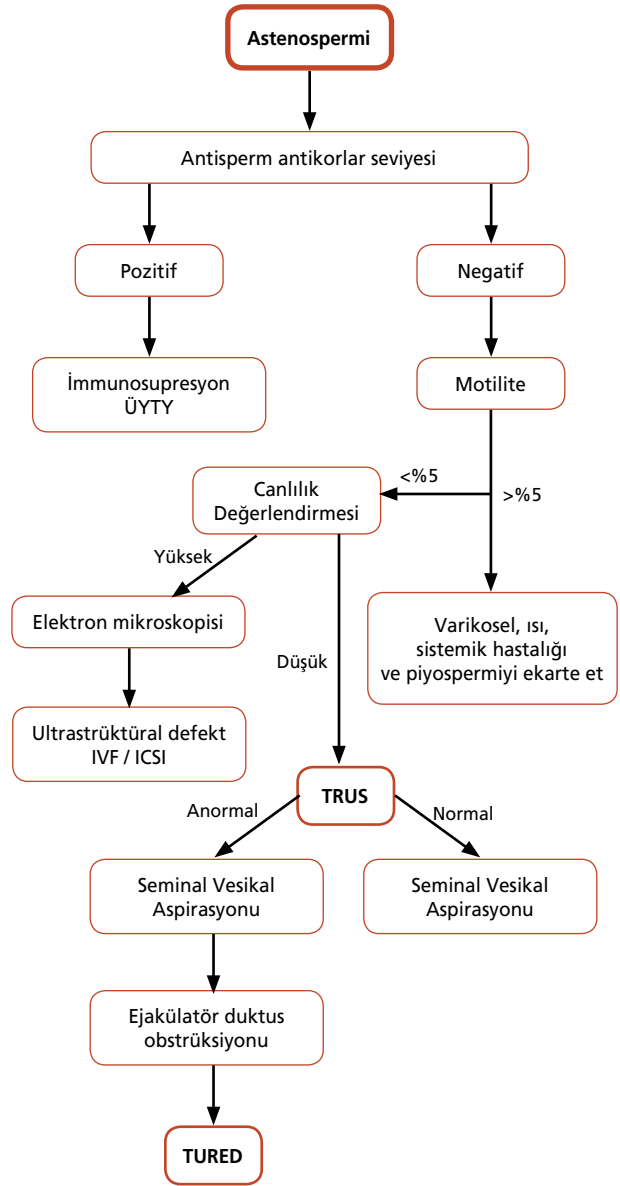


Şekil 47.4. Azoospermi olan hastaya yaklaşım. AİD: Donör sperm ile artifişyal inseminasyon, CTFR: Kistik fibröz transmembran konduktans regülatör geni, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, IVF: in-vitro fertilizasyon, MESA: Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu, TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu

ise ICSI önerilmektedir. Nonobstrüktif azoospermide sperm elde etmek amacıyla ICSI öncesi mikroTESE, ostrüktif azoospermide kanallarda yeterli açılma sağlanamadığı durumlarda, bilateral vaz deferens agenezisi ve tüberküloz varlığında ise MESA endikedir.

47.2.9. Prognoz

Sağlıklı bir çiftin aylık gebelik oranı %25'tir. Bu oran 6 ayda %75, 1 yılda %90'a çıkar⁴⁷. Çiftlerin %15'i gebelik elde edemez. İnfertilitenin %20'si sadece erkek faktörüne, %30-40'ı da hem erkek hem de kadın faktörüne bağlıdır³⁴. İnfertil çiftler tedavi almadan %25-35 oranında gebelik elde edebilirler (aylık gebe kalma oranı %1-3). Sonunda çiftlerin %5'i tedavi almalarına rağmen çocuk sahibi olamazlar³³.



Şekil 47.5. Astenoşpermi tedavi algoritması. ÜTY: Üremeye yardımcı tedavi yöntemleri, ICSI: intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu, IVF: in-vitro fertilizasyon, TRUS:transrektal, Ultrasonografi, TURED: transuretral, ejakülatör duktus

Tablo 47.9. Üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ve kısaltmaları

Teknik	Kısaltma
Intrauterin inseminasyon	IUI
İn- vitro fertilizasyon	IVF
İntrasitoplasmik sperm enjeksiyonu	ICSI
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu	MESA
Perkütan sperm aspirasyonu	PESA
Testiküler sperm ekstraksiyonu	TESE
Testiküler sperm aspirasyonu	TESA

47.3. KRİPTORŞİDİZM

47.3.1. Tanımlama

Testislerin bilateral veya unilateral skrotumda olmamasına kriptorşidizm adı verilir. Testislerin genital kabartıdan inmeleri esnasında kaynaklanan bir sorunun kriptorşidizme neden olduğu düşünülmektedir¹⁷.

47.3.2. Epidemiyoloji ve insidans

Erkek genital sistemin en sık karşılaşılan konjenital anomalisidir. Yenidoğanda %2–5, üç aylık bebeklerde %1–2 oranında görülür. İnmemiş testislerin %20'si abdominal lokalizasyondadır.¹⁷ Prematür bebeklerde term bebeklere oranla daha fazla görülür. Unilateral kriptorşidizme bilaterale oranla beş kat daha fazla rastlanır³³.

47.3.3. Desensus Patofizyolojisi ve Etiyolojisi

Testisin inmesi iki aşamadan geçer: 1) transabdominal, 2) inguinal. Birinci aşamada anti-Müllerian hormon etkilidir. Hipogonadizm ve androjen insensitivitesi inmemiş testise neden olabilir³³. Gestasyon esnasında östrojen kullanımı erkek reproduksiyonunda anomalilere ve kriptorşidizme neden olabilir⁴⁸. Dehidrotosteronun (DHT) testisin normal inişi için gerekli olduğu gösterilmiştir¹⁷.

47.3.4. Patofizyolojik Etkiler

Testisin skrotuma indirilmemesi durumunda, bir yıldan sonra germ hücrelerinde dejenerasyon ve semen parametrelerinde sperm sayısının düştüğü bildirilmiştir⁴⁹. Bu nedenle tedavi 1 yaş öncesi önerilir⁵⁰. Fertilite için operasyon yaşı önemlidir. Ancak operasyon öncesi testis yerleşiminin (intraabdominal veya inguinal kanal içinde) fertilite üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir⁵¹.

47.3.5. Germ Hücreli Tümörler

Testis tümörü tanısı almış olan hastaların %5–10'unda kriptorşidizm hikâyesi vardır. Normal popülasyona oranla kriptorşidizm hikâyesi olanlarda 3,6–7,4 kat daha fazla testis tümörü görülme riski vardır⁵².

47.3.6. Fertilite

Tedavi edilmemiş bilateral kriptorşidizm olan erkeklerin %75 subfertildir. Puberte öncesi orşiopeksi operasyonu yapılan hastaların fertilite kapasitesi %30–50'dir¹⁷.

47.3.7. Tanı

Tanı fizik muayene ile konulur. Ayırıcı tanıda retraktıl testis unutulmamalıdır (germ hücre dejenerasyonu yoktur). Hastalarda %90 ipsilateral herni olabileceği unutulmamalıdır.

47.3.8. Tedavi

Medikal tedavi seçenekleri arasında hCG ve GnRH analogları kullanılabilir. Cerrahi tedavide ise testisler uygun cerrahi yöntemler ile skrotumun içine getirilerek tespitlenir. Cerrahi tedavinin başarı oranları %70–90 arasında bildirilmiştir⁵³. Kriptorşidizm erken tedavisinin germ hücre kaybını engellediği bilinmelidir.

47.4. LEYDİĞ HÜCRE APLAZİSİ

47.4.1. Tanım

Leydig hücre aplazisinde Leydig hücrelerinin gelişiminde sorun vardır. Bu hücrelerin gelişmemesi erkek psödohermafroditizmine neden olabilir.

47.4.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

LH reseptöründe mutasyonların sinyal transdüksiyonunda sorunlara yol açması Leydig hücre aplazisine neden olabilir.¹⁷ Genelde testisler inguinal kanalın içinde saptanır. Bu hastaların testisleri, puberte öncesinde olduğu gibi, sadece Sertoli hücreleri ve spermatogonia içerir.

47.4.3. Klinik Yaklaşım

Yenidoğan döneminde, genital muayenede ambigüus genitalya, bifid skrotum, klitoral fallus ve kör sonlanan vajen dikkati çeker. Ergenlik döneminde ise primer amenore saptanır. Aynı zamanda bu hastalarda meme gelişiminin de geri kaldığı görülür. Serum gonodotropin seviyeleri yüksek, testosteron seviyesi ise düşüktür saptanır. Leydig hücre aplazisinin kaybolan testis sendromu veya 5 α redüktaz eksikliği ile karışabileceği unutulmamalıdır.

47.4.4. Tedavi

Tedavi seçeneği olarak hastalara dışarıdan testosteron preparatları verilebilir. Bunun yanı sıra aile ile beraber karar verilerek hastalara orşiektomi yapıp fenotipin dışı yönde gelişmesi için eksojen östrojen preparatları verilmesi de önerilebilir.

47.5. BİLATERAL ANORŞİ (KAYBOLAN TESTİS SENDROMU)

47.5.1. Tanım

Bilateral testislerin olmaması bilateral anorşi olarak adlandırılır.

47.5.2. Epidemiyoloji

Bilateral anorşi, doğan erkek çocukların 1/20,000'inde görülür. Kriptorşidizm hikâyesi olan erkek çocukların %1'inde de bilateral anorşi olduğu bildirilmiştir¹⁷.

47.5.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Intrauterin hayatın 14–16. haftasından önce testis fonksiyonunun olmaması ambigü genitalya ve erkek psödohermafroditizmine, sonrasında fonksiyonel testisin olmaması ise bilateral anorşiyeye neden olur. On altıncı haftadan sonra intrauterin travma, testis torsiyonu veya enfeksiyonu testiste vasküler yetersizlik oluşturabilir ve testis dokusu kaybedilebilir. Bu durumda hastanın dış görünümü erkek olarak karşımıza çıkar. Testislerin sekonder olarak regrese olması nedeni ile bu duruma "Kaybolan testis sendromu" adı verilir¹⁷.

47.5.4. Klinik Değerlendirme

Hastalar bilateral kriptorşidizmi olan normal fenotipik erkek olarak dünyaya gelir. Ergenlik çağında sekonder seks karakterleri gelişmez ve böylece penis küçük, pubik ve aksiller kılların gelişmez ve skrotum boş olarak saptanır. Bu hastalarda jinekomasti gelişmediği bilinmelidir. Bazen de ergenlik çağında spontan virilizasyon gerçekleşir. Bu durum, hastalarda fonksiyonel Leydig hücrelerinin olması ile açıklanabilir. Genelde serum FSH ve LH değerleri yüksek, testosteron düzeyi ise düşük bulunur. Gonadotropin stimülasyonunda serum testosteron seviyesi artmaz. Karyotip analizinde de 46,XY saptanır.

47.5.5. Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik tetkiklerde inguinal kanal veya skrotumda damar yapıları görüntülenebilir ancak gonadlara rastlanmaz. Bu hastalarda laparoskopik testis araştırılması yapıldığı zaman kör sonlanan vaz deferensler görülür.

Ayırıcı tanıda bilateral inmemiş testis unutulmamalıdır. İnmemiş testis olgusu ile karşı karşıya kalındığında gonadotropin stimülasyonu ile testosteron seviyesinin arttığı, bilateral anorşide ise testosteron seviyesinin artmadığı bilinmelidir.

47.5.6. Tedavi

Androjen replasmanı tedavinin temel taşıdır. Androjen tedavisinden sonra büyümüş olan skrotuma testis protezi yerleştirilebilir.

47.6. ERIŞKİN SEMİNİFER TÜBÜL YETERSİZLİĞİ

47.6.1. Tanım

Seminifer tübüller germ hücrelerinin çoğalması için özel ortam sağlar⁵⁴. Yetersizlik durumunda germ hücrelerinin çoğalmasında sorun yaşanmakta ve hipospermatogenez, germinal hücre aplazisi, germinal hücre aresti ve tübüler hiyalinizasyon olabilmektedir. İnfertil erkeklerin önemli bir kısmında izole seminifer tübül yetersizliği (STY) saptanmaktadır¹⁷.

47.6.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Kabakulak veya gonokokal orşit, lepra, kriptorşidizm, radyasyon, üremi, alkol, parapleji, kurşun zehirlenmesi ve antineoplastik ajan kullanımı (siklofosamid, klorambusil, vinkristin, metotraksat, prokarbazin) STY'ye neden olmaktadır. Aynı zamanda testis torsiyonu, orak hücreli anemi, herni operasyonu nedeni ile testiküler arter yaralanması tübüllere hasar verebilmektedir¹⁷. Seminifer tübül yetersizliğinin en hafif formu hipospermatogenez olarak karşımıza çıkar; en ağır formu ise tübüllerin hiyalinizasyonudur. Genelde spermatogenezin her evresine rastlanabilir ancak germ hücre sayısında azalma olduğu bilinmelidir.

47.6.3. Klinik Değerlendirme

Hastaların tek şikâyeti infertilite olabilir. Fizik muayenede hafif veya orta derecede testislerde atrofi görülebilir. Semen analizinde oligospermi veya azospermi saptanırken, serum testosteron ve LH seviyeleri normal olarak bulunabilir. FSH seviyeleri de normal veya yüksek saptanabilir. Hipotalamik veya hipofizer kaynaklı hastalıklarda da oligospermi, azospermi veya testislerde atrofi saptanabilir. Bu durumlarda serum FSH ve LH konsantrasyonlarının düşük veya normal seviyelerde, testosteron düzeylerinin ise genelde düşük seyrettiği akıld tutulmalıdır. Nörolojik anomalilerin olması, diabetes insipidus varlığı, prolaktin seviyelerinin yüksek seyretmesi, hastayı STY tanısından uzaklaştırır.

47.6.4. Tedavi

Hastalığın kanıtlanmış medikal tedavisi olmayıp, cerrahi olarak inmemiş testis durumunda orşiopeksi, varikozel varlığında da varikosektomi önerilir.

47.7. ERİŞKİN LEYDİĞ HÜCRE YETERSİZLİĞİ (ANDROPOZ)

47.7.1. Tanım

Erişkin Leydig hücre yetersizliği (andropoz) düşük serum testosteron seviyesi ile karakterize olan ve yaşlanan erkeklerin hipogonadizm semptomları ile seyreden bir sendromdur⁵⁵.

47.7.2. Etiyoloji ve Patogenez

Yaşın artması ile beraber testosteron üretiminin ve Leydig hücrelerinin hCG'e yanıtının azaldığı bilinmektedir¹⁷. Elli yaşından sonra total serum testosteron seviyeleri tedrici olarak düşer. Testosterona bağlanan *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) seviyelerinin de artması nedeniyle serumda serbest testosteron seviyesi daha da azalır⁵⁶.

47.7.3. Klinik Değerlendirme

Semptomlar arasında libido azalması, yorgunluk, konsantrasyon yeteneğinde azalma, vazomotor instabilite ve yaygın ağrı saptanabilir. Testis hasarının ciddi olduğu durumlarda, testis volümü azalır, kıvamı yumuşak olabilir. Aynı zamanda hastalarda jinekomasti gelişebilir. Serum testosteron düzeyleri normal veya düşük saptanabilir. Serum LH seviyeleri de normal veya hafif yükselmiş olabilir. Genelde semen analizinde oligospermi görülür. Vasküler, nörolojik veya psikolojik nedenlerden kaynaklanan ED ekarte edilmelidir.

47.7.4. Tedavi

Tanı alan hastalara androjen replasman tedavisi uygulanması gereklidir. Tedavinin kemik mineral dansitesini, hemoglobin seviyelerini, libidoyu ve dayanıklılığı arttırdığı, aynı zamanda HDL kolesterolü düşürdüğü bildirilmektedir¹⁷.

47.8. MİYOTONİK DİSTROFİ

47.8.1. Tanımlama

Miyotonik distrofi (MD) otozomal dominant bir şekilde kalıtım gösteren miyotoni (kas kontraksiyonu sonrası gecikmiş kas relaksasyonu) ve primer hipogonadizm ile seyreden bir kas hastalığıdır¹⁷. Tip 1 ve Tip 2 olarak iki kalıtım formu bulunur. On dokuzuncu kromozomda bulunan protein kinaz genindeki CTG tekrarının ekspansiyonu Tip 1 MD'ye neden olurken, Tip 2 üçüncü kromozomda CCTG tekrarının ekspansiyonu sonucu ortaya çıkar¹⁷.

47.8.2. Klinik Değerlendirme

Hastalarda posterior subkapsüler katarakt, erken frontal alopesi, kardiyak aritmi, diabetes mellitus, hipotiroidizm, mental retardasyon ve testis atrofisi bulunabilir. Genelde testislerin atrofisi erişkin çağında başlar ve bu hastalarda libido normal olarak seyredir¹⁷. Serum testosteron seviyesi normal veya hafif azalmış saptanabilir. Atrofik testisi olan hastalarda serum FSH ve LH seviyeleri yüksektir. Genelde gonadotropin stimülasyonuna yetersiz testosteron yanıtı oluşturan Leydig hücreleri vardır¹⁶. İlginç bir şekilde, testisler atrofiye gitmeden önce normal semen analizi olan hastalar subfertilidir. Bu durumun spermin kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu gerçekleştirilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir⁵⁷.

47.8.2. Tedavi

Bu hastalarda progresif musküler ve testis atrofisini engelleyecek tedavi yoktur³³. *In-vitro* fertilizasyon yapılacağı zaman genetik defekti olan embriyo implantasyonundan kaçınmak için pre-implantasyon genetik tanı yapılması önerilir⁵⁸.

KAYNAKLAR

1. Jardin et al, 1st International Consultation on Erectile Dysfunction, 2000.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB, Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151(1):54-61, 1994.
3. Kinsey et al, Sexual behavior of the American male; a special review of the Kinsey report, *J Psychol* 26:347-362, 1948.
4. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB, Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 163(2):460-463, 2000.
5. Moreira ED Jr, Lbo CF, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB, Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 61(2):431-436, 2003.
6. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM, Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 17(1):58-62, 2005.
7. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol* 41(3):298-304, 2002.
8. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U, Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 12(6):305-311, 2000.
9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 281(6):537-544, 1999.
10. Eisenhardt A, Siffert W, Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response--on the way to improve drug safety? *Herz* 28(4):304-313, 2003.
11. Lue TF, Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology, Ninth Edition*. (Eds: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters). Saunders Elsevier, 2007;718-749.
12. Dean RC, Lue TF, Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 32(4):379-395, 2005.
13. Heaton JPW, Morales A, Endocrine causes of impotence. (Guest EDS Martin Resnick, Allen D. Seftel). *Urol Clin N Am* 30:73-81, 2003.
14. Eardley I, Nagendran K, Lecky B, Chapple CR, Kirby RS, Fowler CJ, Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis *Br J Urol* 68(1):81-88, 1991.

15. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP, Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia* 31(12):771-784, 1993.
16. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Vardi Y, EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Update March 2009.
17. Braunstein GD, Testes. *Basic and Clinical Endocrinology*. Eighth Edition. (Eds: Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;470-502.
18. Bhasin S, Berman J, Berman L, Hellstrom WJG, Sexual Dysfunction in Men and Women. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh Edition. (Eds: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS). Saunders Elsevier, 2007.
19. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D, Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 291(24):2978-2984, 2004.
20. Lue TF, Broderick GA, Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and premature ejaculation. *Campbel-Walsh Urology*, Ninth Edition. (Eds: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters). Saunders Elsevier, 2007;750-787.
21. Polascik TJ, Walsh PC, Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol* 154(1):150-152, 1995.
22. <http://www.androloji.info/IEF.php>
23. Rosen RC, Evaluation of the patient with erectile dysfunction: history, questionnaires, and physical examination. *Endocrine* 23(2-3):107-111, 2004.
24. Rockhold RW, Thiazide diuretics and male sexual dysfunction. *Drug Development Research* 25(2):85-95, 2004.
25. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D, Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 23;291(24):2978-2984, 2004.
26. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J, Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 172(1):255-258, 2004.
27. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Cremer C, Engelmann U, Cycling and penile oxygen pressure: the type of saddle matters. *Eur Urol* 41(2):139-143, 2002.
28. Speckens AE, Hengeveld MW, Lycklama à Nijeholt GA, van Hemert AM, Hawton K E, Discrimination between psychogenic and organic erectile dysfunction. *Journal of psychosomatic research* 37(2):135-145, 1993.
29. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J, Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 173(2):530-532, 2005.
30. Zornigotti AW, Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *Lefleur RS. J Urol* 133(1):39-41, 1985.
31. Dinsmore WW, Wyllie MG, Vasoactive intestinal polypeptide/phenolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int* 102(8):933-937, 2008.
32. Rowe PJ, Hargreave TB, Mellows HJ, Comhaire FH, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
33. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB, EAU Guidelines on Male Infertility. Update 2007.
34. Sigman M, Jarow JP, Male Infertility. *Campbel-Walsh Urology*, Ninth Edition. (Eds: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters). Saunders Elsevier, 2007;609-653.
35. Gill M, Sareen ML, Sanyal SN, Effect of H2-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male mice. *Indian J Exp Biol* 29(10):900-906, 1991.
36. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C, Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol* 27(1):39-42, 1995.
37. Daniell HW, Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 3(5):377-384, 2002.
38. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr, Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 78(3):491-499, 2002.
39. Jensen TK, Hjøllund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J, Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 22;317(7157):505-510, 1998.
40. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 57(6):1289-1293, 1992.
41. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 90(5 Suppl): S247-S249, 2008.
42. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
43. Bülent Alici. Erkek İnfertilitesinde Endokrin Değerlendirme. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi 1. Baskı (Eds: A. Kadioğlu, S. Çayan, B. Semerci, İ. Orhan, R. Aşçı, Ö. Yaman, F. Usta, M. Kenderici). Türk Androloji Derneği yayınları, 2004;184-192.
44. Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P, Colombies P, Mansat A, Pontonnier F, Role and contribution of karyotyping in male infertility. *Prog Urol* 2(2):189-195, 1992.
45. Seifer I, Amat S, Delgado-Viscogliosi P, Boucher D, Bignon YJ, Screening for microdeletions on the long arm of chromosome Y in 53 infertile men. *Int J Androl* 22(3):148-154, 1999.
46. Donohue RE, Fauver HE, Unilateral absence of the vas deferens. A useful clinical sign. *JAMA* 24;261(8):1180-1182, 1989.
47. Spira A, Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1(2):111-115, 1986.
48. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR, Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 164(5):1694-1695, 2000.
49. Garcia J, González N, Gómez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J, Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 75:697-701, 1995.
50. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT, Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 24(5):293-297, 1992.
51. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F, Fertility potential: a comparison of intraabdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* 55(1):18-20, 2001.
52. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE, Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 142(4):998-1001, 1989.
53. Jones PF. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol* 75(6):693-696, 1995.
54. Schlegel PN, Hardy M, Goldstein M, Male Reproductive Physiology. *Campbel-Walsh Urology*, Ninth Edition. (Eds: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters). Saunders Elsevier, 2007;577-605.
55. Perheentupa A, Huhtaniemi I, Does the andropause exist? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(10):670-671, 2007.
56. Vermeulen A, Kaufmann JM, Giagulli VA, Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1921-1927, 1996.
57. Hortas ML, Castilla JA, Gil MT, Molina J, Garrido ML, Morell M, Redondo M, Decreased sperm function of patients with myotonic muscular dystrophy. *Hum Reprod* 15(2):445-448, 2000.
58. Harper JC, Wells D, Piyamongkol W, Abou-Sleiman P, Apeessos A, Ioulianos A, Davis M, Doshi A, Serhal P, Ranieri M, Rodeck C, Delhanty JD, Preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: experience with five single gene disorders. *Prenat Diagn* 22(6):525-533, 2002.

Prof. Dr. Yakup KORDAN¹, Doç. Dr. Burhan COŞKUN²

¹Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Testiküler tümörler özellikle gelişmiş ülkelerde, genç erişkinlerde görülen ve sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Fetal hayatta karşılaşılan hormonal dengesizlikler, genetik faktörler ve çeşitli kimyasalların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Testiste ağrısız, sert kitle en belirgin bulgusu olup tanı ve tedavinin ilk basamağı inguinal radikal orşiektomidir. Hızlı büyüme göstermeleri ve erken tedavi gereksinimine rağmen multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi sonrası sağkalım oranları tüm tümörlerin tedavisinde ulaşılmaya çalışılan örnek düzeylere ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: Testis, tümör, alfa fetoprotein, hCG, laktat dehidrogenaz (LDH), retroperitoneal kitle, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, orşiektomi, intratubuler germ hücre neoplazisi (ITGHN), kemoterapi

48.1. TANIMLAMA

Testiküler tümörler, erkeklerde görülen tüm kanserler arasında %1-1,5 ve ürolojik maligniteler içinde de %5 gibi düşük oranlarda görülmesine rağmen 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanserlerdir. Tanı anında olguların sadece %1-2'si bilateraldir¹⁻⁴. Testiküler tümörler morfolojik ve klinik yönden oldukça farklılık gösterir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2016 yılında yayımladığı kılavuzdan uyarlanmış, Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarında önerilen patolojik testis tümörleri sınıflaması Tablo 48.1'de görülmektedir⁵. Germ hücreli testiküler tümörler (GHTT) testis tümörlerinin %95'ini oluşturmaktadır. GHTT'ler pratik kolaylık açısından seminom ve seminom dışı germ hücreli testiküler tümörler (SDGHTT) olmak üzere doğal seyri ve tedavisi birbirinden farklı iki guruba ayrılmaktadır³.

48.2. EPİDEMİYOLOJİ (İNSİDANS, PREVALANS, GÖRÜLME YAŞI, GENETİK GEÇİŞ BİLGİLERİ)

Testis kanseri insidansı, değişik coğrafi bölgelerde farklılık göstermekle birlikte 100,000'de 0,2-7,8 arasında değişmektedir. En yüksek insidans Batı Avrupa'da izlenirken, en düşük insidans ise Afrika'dadır⁶. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılı içerisinde 8590 yeni testis kanserine tanı koyulacağı ve 360 olgunun testis kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir¹. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde, 1970'ler ve 1980'lerde testis tümörü insidansında artış izlenmiş olup son 30 yıldır bu artış eğilimi Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya gibi sanayileşmiş ülkelerde devam etmektedir^{7,8}. SDGHTT'ler en sık³. dekada görülürken, saf seminomlar en sık⁴. dekada

Tablo 48.1. Testis tümörlerinin patolojik sınıflaması

1. Germ hücreli tümörler
▪ Germ hücre neoplazisi in situ (GHNIS)
▪ Germ hücre neoplazisi in situ (GHNIS)'dan türemiş germ hücreli tümörler
▪ Seminom
▪ Embryonal karsinom
▪ Yolk sac tümör, postpubertal tip
▪ Trofoblastik tümörler
▪ Teratom, postpubertal tip
▪ Teratom, somatik tip malignitelerle birlikte olan
▪ Birden fazla histolojik tip içeren mikst germ hücreli tümörler
2. GHNIS ile ilişkisiz germ hücreli tümörler
▪ Spermatositik tümör
▪ Yolk sac tümör, pre-pubertal tip
▪ Birden fazla histolojik tip içeren mikst germ hücreli tümörler, pre-pubertal tip
3. Sex kord/stromal tümörler
▪ Leydig hücreli tümör
- Malign Leydig hücreli tümör
▪ Sertoli hücreli tümör
- Malign sertoli hücreli tümör
- Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
- İntratubuler büyük hücreli hiyalinizan Sertoli hücreli neoplazi
▪ Granüloza hücreli tümör
- Erişkin tip
- Juvenil tip
▪ Tekoma/Fibroma grup tümörler
▪ Diğer sex kord/gonadal stromal tümörler
- Mikst
- Sınıflanamayan
▪ Germ hücreli ve sex kord/gonadal stromal içeren tümörler
- Gonadoblastom
4. Çeşitli non-spesifik stromal tümörler
▪ Ovaryan epitelyal tümörler
▪ Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
- Adenom
- Karsinom
▪ Paratestiküler yapılardan kaynaklanan tümörler
- Adenomatoid tümörler
- Mezetelyoma (epiteloid, bifazik)
- Epididimal tümörler
▪ Epididim kistadenomu
▪ Papiller kistadenom
▪ Epididim kistadenokarsinomu
▪ Spermatik kord ve testiküler adneksin mezenkimal tümörleri

izlenmektedir². Yeni tanı almış GHTT'lerin %1,4'ünde aile öyküsü mevcuttur⁹. GHTT tanılı erkeklerin oğullarında GHTT gelişme ihtimali 4–6 kat artmışken, kardeşler için bu risk 8–10 kat artmıştır^{10,11}. Dizigotik ikizlerden birinde GHTT geliştiğinde, ikiz kardeşinde GHTT gelişme riski 37 kat artarken, bu risk monozigot ikizler için 76,5 kat artmıştır¹².

48.3. NEDENLER VE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Testiküler kanserlerin etiyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulsa da, kanıta dayalı tıp açısından önemli olanlar şunlardır: Kriptorşidizm veya inmemiş testis öyküsü, Klinefelter Sendromu, birinci derece akrabalarda testis tümörü öyküsü, kontralateral testiste tümör veya germ hücreli neoplazi in situ (GHNIS) ve infertilitedir^{13–16}.

Skakkebaek ve ark. 2001 yılında; GHTT, bozulmuş spermatogenez (sub- veya infertilite olarak ortaya çıkan), kriptorşidizm ve hipospadias belirtilerinden oluşan "testiküler disgenезis sendromu" kavramını ortaya attılar¹⁷. Son birkaç dekada sıklığı giderek artan bu dört belirtinin ya da hastalığın, fetal hayat sırasında maruz kalınan ortak risk faktörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu risk faktörlerinin yüksek östrojen seviyesi, düşük androjen seviyesi ve endokrin bozukluğa neden olabilecek kimyasal maddeler olduğu öne sürülmüştür^{18–20}.

48.4. PATOGENEZ VE MEKANİZMLAR

GHTT patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber tüm testiküler tümörlerde izokromozom 12-i (12p) varlığı gösterilmiştir². Ayrıca kromozom 4, 5, 6 ve 12 deki SPRY4, kit-Ligand ve Synaptopodin bölgelerindeki değişikliklerin de testiküler tümör gelişiminde etkin olduğu gösterilmiştir^{21–23}. ITGHN'nin adolesan ve genç erişkinlerde seminom ve SDGHTT'lere neden olduğu kabul edilmektedir²⁴. İnfantil SDGHTT'ler ve spermatositik seminomlarda bu görüş geçerli değildir²⁵. 2009 yılında yapılmış olan bir çalışmada GHTIS'lerin ya gonositlerden (fetal germ hücreleri) ya da gonositlerin farklılaşmasının duraksaması sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir²⁶. Gonositlerin doğumdan sonra var olmadığı bilinmekle birlikte, duraksamış gonositlerin ya da GHTIS'lerin nasıl varlığını sürdürüp GHTT'ne dönüştüğü ise bilinmemektedir. GHTIS'ların %66'sında p53 lokusunda değişiklikler ve PTEN tümör suppressor geni genetik polimorfizmi ile testiküler germ hücreli tümör gelişimi arasında ilişki varlığı son yayınlarda gösterilmiştir⁵.

48.5. KLİNİK DEĞERLENERİME (ANAMNEZ, BULGU BELİRTİLER)

Testiküler tümörlerin en sık rastlanılan bulgusu testiste ağrısız kitledir². Bununla birlikte, özellikle SDGHTT'lerinde tümörün

hızlı büyümesinin bir sonucu olarak gelişen enfarkt ve hemoraji nedeniyle akut testiküler ağrı gelişebileceği de akılda tutulmalıdır. Hastaların %10 ile %20'sinde başvuru şikâyeti ise metastatik hastalığa ait semptomlar olabilir³. Metastatik hastalığa bağlı semptomlar Tablo 48.2'de özetlenmiştir. Human chorionic gonadotropin (hCG) salınımına yol açan GHTT'ler Leydig hücrelerinden östrojen salınımına yol açarak %5 olguda jinekomastiye yol açar²⁷. Leydig hücreli testiküler tümörlerde ise tümörün kendisi östrojen salgıladığından hastaların %10–20'sinde jinekomasti görülür²⁸. İnfertilite veya subfertilite hastaların üçte ikisinde ortaya çıkmakla birlikte çok sık bir başvuru şikâyeti değildir ancak bu hastalarda testiküler tümör olasılığı da akılda getirilmelidir³.

Tablo 48.2. Metastatik hastalığa bağlı semptomlar

- Sistemik semptomlar: anoreksi, halsizlik, kilo kaybı
- Pulmoner metastazlara bağlı öksürük veya nefes darlığı
- Retroperitoneal metastazlara bağlı sırt ağrısı
- İliak veya kaval obstruksiyonlara sekonder alt ekstremitelerde ödem
- Retroduodenal metastazlara bağlı bulantı, kusma veya gastrointestinal kanama
- Kemik metastazlarına bağlı kemik ağrıları
- Santral veya periferik sinir sistemi tutulumuna ait bulgular

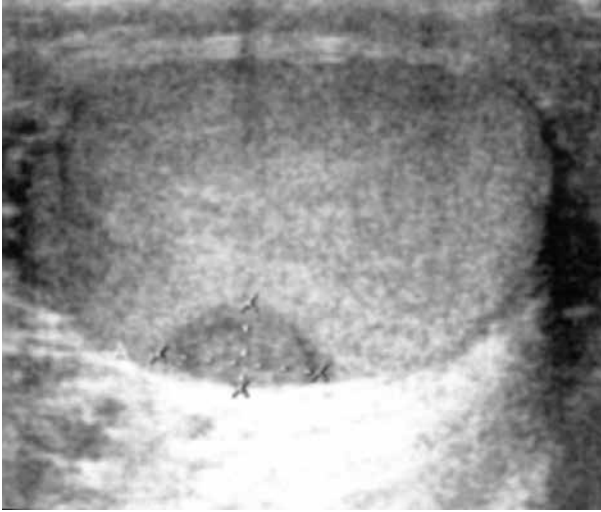
Hastaların fizik muayenesi yapılırken mutlaka etkilenen testisle birlikte kontralateral testis de değerlendirilmelidir. Testis içindeki herhangi bir sertlik maligniteyi düşündürür ve ileri inceleme gerektirir. Testiküler kitleye eşlik eden bir hidrosel varlığında fizik muayene güçleşir. Fizik muayenede ayrıca jinekomasti, karında kitle, supraklaviküler lenfadenopati, inguinal lenfadenopati (özellikle daha önce inguinal ya da skrotal cerrahi geçirdiyse) değerlendirilmelidir.

48.6. KLİNİK BENZERLİĞİ OLAN HASTALIKLAR

Testiküler kitlelerin ayırıcı tanısında epididimoorşit, testis torsiyonu, hematoma veya paratestiküler neoplazmlar düşünülmelidir. Herni, varikosel, spermatosel gibi durumlar genellikle fizik muayene ile ayırt edilebilir. Epididimoorşit tanısının şüpheli olduğu durumlarda antibiyotik tedavisinin ardından 2–4 hafta sonra USG ile tekrar değerlendirme yapılmalıdır³.

48.7. KOMPLİKASYONLAR

GHTT'nin, gençlerin hastalığı olması, kür oranlarının yüksek olması ve bu hastaların birçoğunun normal yaşam süresi beklentisine sahip olması nedeniyle hastalığa ya da tedaviye ait komplikasyonlar önem kazanmaktadır. İnfertilite, hastalığa ait bir faktör olabileceği gibi, tedavinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Radyoterapi ve kemoterapi sonrası kardiyovasküler hastalıklarla birlikte sekonder malignite ihtimali de artmıştır²⁹.



Şekil 48.1. Sağ testiste testis tümörü ultrason görünümü.

48.8. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Serum tümör belirteçleri, tanı ve evrelemede katkı sağlamasının yanısıra prognostik öneme de sahiptir³⁰. Testiküler tümörler için önemli olan ve rutin kullanımda olan serum tümör belirteçleri:

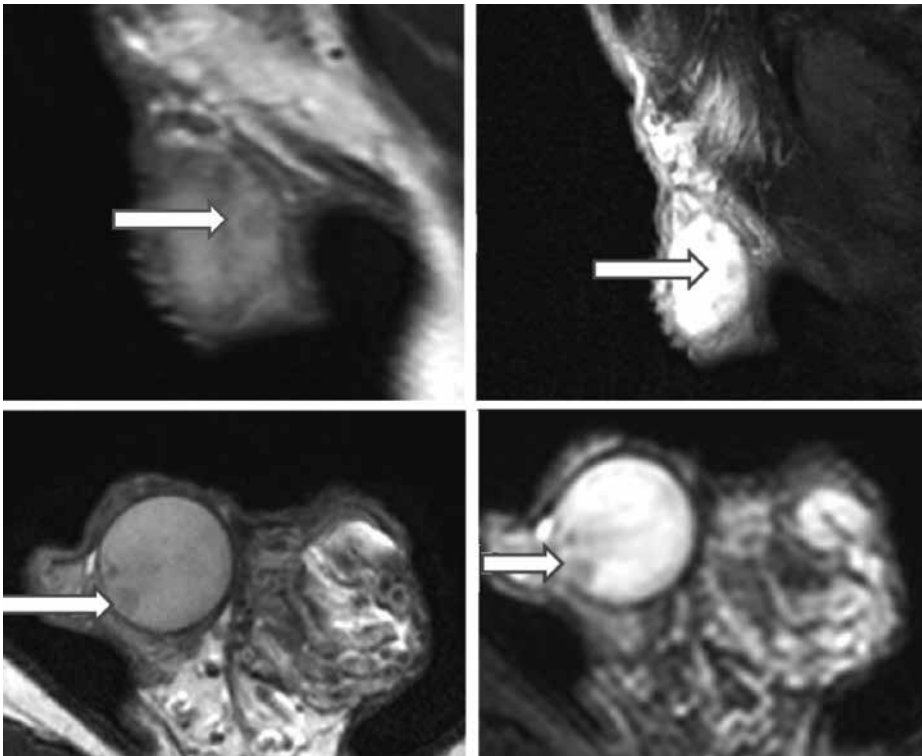
Alfa-feto protein (AFP), hCG ve laktat dehidrogenazdır (LDH). AFP yolk sac hücrelerinden salgınır ve serum yarı ömrü 5–7 gün arasındadır. AFP, SDGHTT'lerin %50–70'inde

yükselirken, seminomlarda yükselmez. HCG trofoblastlardan salgınır ve yarı ömrü 24–48 saattir. HCG, SDGHTT'lerinin %40–60'ında yükselirken, saf seminomların %20'sinden azında yükselir. LDH daha az spesifiktir fakat ileri evre GHTT hastalarında belirgin artar ve bağımsız prognostik öneme sahiptir. LDH, SDGHTT'lerin %60'ında ve seminomların %80'inde yükselir. Serum tümör belirteçleri, testis tümörleri için tek başına tanısız olmamakla birlikte, testis tümörü haricinde nadiren yüksek değerde saptanır^{29,30}.

Güncel kullanıma rutin olarak henüz girmemiş olmasına ve her yerde çalışılmamasına rağmen miR-371-373 ve miR-302-367 micro-RNA'lara bakılması veya kompozit panel çalışması rezidü ve rekürren GHT saptanmasında konvensiyonel markerlardan daha yüksek doğruluk oranlarına sahiptir ve gelecekte daha çok kullanılacak gibi görünmektedir⁵.

48.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Günümüzde, testiküler kitlenin varlığını doğrulamak ve kontralateral testiste tümör olup olmadığını araştırmak için ultrasonografi (US) kullanılmaktadır. Testiküler tümörlerde duyarlılığı neredeyse %100'dür ve ayrıca kitlenin testisin içinde ya da dışında olup olmadığını da gösterir (Şekil 48.1). Kolay uygulanabilir oluşu ve düşük maliyeti nedeniyle testiküler kitlelerin ayırımında öncelikli tanı aracı olarak USG kullanılsa da, tanının net olmadığı durumlarda daha spesifik bir yöntem olarak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye başvurulabilir (Şekil 48.2)³¹. İki yönlü akciğer grafisi belirgin



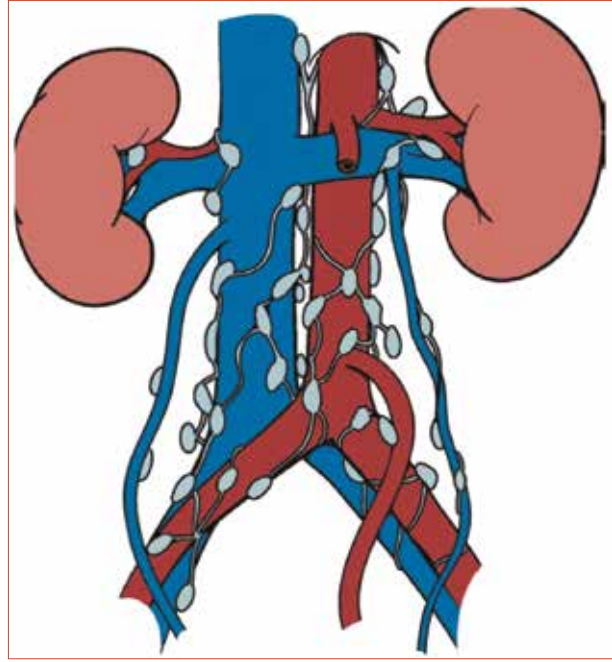
Şekil 48.2. Sağ testis tümörünün manyetik rezonans (MRG) T1 ve T2 ağırlıklı sekanslardaki görünümü.

bir metastazı ayırmada yardımcı olsa da, akciğer ve tüm batin bilgisayarlı tomografi (BT) evreleme açısından yararlıdır²⁹. Testis tümörü evrelemesinde fluorodeoxyglucose-PET (FDG-PET) kullanımının yeri yoktur³²⁻⁴³. FDG-PET kullanımı sadece seminomların tedavisinde kemoterapi sonrası rezidü kitle varlığında takip veya aktif tedavi kararı verme amacıyla tedavinin bitiminden 6 hafta sonra olacak şekilde önerilmektedir³⁴⁻³⁷.

48.10. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ

Lokal tümör kontrolü ile birlikte, doğru histopatolojik değerlendirmeyi yapabilmek için testis tümörü şüphesi olan her hastaya inguinal radikal orşiektomi önerilmelidir. GHTT'nin hızlı bölünmesi nedeniyle orşiektomi geciktirilmemeli ve en kısa süre içinde yapılmalıdır³. Senkron bilateral testis tümörlerinde, metakron kontralateral testis tümörü geliştiğinde veya soliter testiste ortaya çıkmış bir tümörde, operasyon öncesi testosteron seviyeleri normal ve tümör hacmi testis hacminin %30'undan daha küçük ise testis koruyucu cerrahi seçeneği düşünülebilir. Bu olgularda en az %80 oranında GHNIS saptandığından, tüm hastalara 16–20 Gy adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir⁴⁴. Uygulanan radyoterapiye bağlı infertilite gelişirken soliter testiste uzun dönemde Leydig hücre yetersizliği riski de artmaktadır⁴⁵.

Orşiektomi sonrası elde edilen histopatolojik tanı ile birlikte klinik evrelemenin doğru bir şekilde yapılması, hastalığın en iyi şekilde tedavi edilebilmesi için son derece önemlidir. Orşiektomi öncesi ve sonrası yarı ömür kinetikleri göz önüne alınarak serum tümör belirteçleri düzeyi yeniden değerlendirilmelidir. Testislerin primer lenfatik drenajlarının retroperitonda parakaval, interaortokaval, paraaortik ve retrokaval ve retroaortik bölgelerdir (Şekil



Şekil 48.3. Testislerin retroperitoneal bölgedeki lenfatik drenaj yerleri.

Şekil Campbell's Urology 10Th. Edition 2012'den alınmıştır.

48.3). Retroperiton ve mediastendeki lenf nodlarıyla birlikte, visseral metastazları araştırmak ve evreleme amacıyla torakal ve abdominal BT incelemesi yapılması önerilmektedir. Evreleme için TNM sınıflaması ve evreleme gruplaması Tablo 48.3 ve Tablo 48.4'te görülmektedir⁴³.

Evre 1 seminomların %15–20'inde retroperitonda subklinik metastaz varlığı gösterilmiştir. Günümüzde Evre 1 seminomların tedavisinde "riske uyarlanmış tedavi yaklaşımı" kullanılması önerilmektedir⁴³. Orşiektomi

Tablo 48.3. Testiküler kanserlerin TNM Sınıflaması

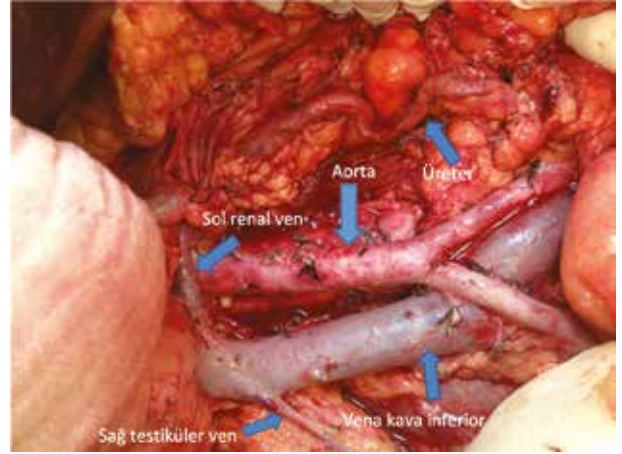
<ul style="list-style-type: none"> pT Primer tümör <ul style="list-style-type: none"> pTX Primer tümör saptanamamış pT0 Primer tümöre ait kanıt yok pTis İntrabuler germ hücreli neoplazi pT1 Tümör vasküler/lenfatik invazyon olmaksızın testis ve epididime sınırlı; tümör, tunika vaginalisi tutmaksızın tunika albugineayı invaze edebilir pT2 Tümör vasküler/lenfatik invazyon yapmış ve testis ve epididime sınırlı ya da tunika albugineayı aşarak tunika vaginalisi invaze etmiş. pT3 Tümör vasküler/lenfatik invazyon olsun ya da olmasın spermatik kordu tutmuş pT4 Tümör vasküler/lenfatik invazyon olsun ya da olmasın skrotumu tutmuş Bölgesel lenf nodları (klinik) <ul style="list-style-type: none"> NX Bölgesel lenf nodu saptanamamış N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 2 cm'den daha küçük lenf nodu metastazı; ya da 2 cm'den büyük olmayan multipl lenf nodları N2 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük lenf nodu metastazı; ya da 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük multipl lenf nodları N3 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı 	<ul style="list-style-type: none"> Bölgesel lenf nodları (patolojik) <ul style="list-style-type: none"> pNX Bölgesel lenf nodu saptanamamış pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı ve 2 cm'den büyük olmayan 5 ya da daha az pozitif lenf nodu pN2 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük lenf nodu metastazı; ya da 5 cm'den büyük olmayan 5'ten fazla pozitif lenf nodu; ya da tümörün ektranodal yayılımı pN3 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı Uzak metastaz <ul style="list-style-type: none"> MX Uzak metastaz saptanamamış M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz <ul style="list-style-type: none"> M1a Bölgesel olmayan nodlara ya da akciğer metastazı M1b Diğer alanlar Serum tümör belirteçleri <ul style="list-style-type: none"> SX Belirteç çalışmaları yapılmadı ya da belirlenmedi S0 Belirteçler normal serum seviyelerinde S1 LDH < 1.5*N ve hCG (mIU/ml) < 5000 ve AFP (ng/ml) < 1000 S2 LDH 1.5-10*N ya da hCG (mIU/ml) 5000-50000 ya da AFP (ng/ml) 1000-10000 S3 LDH > 10*N ya da hCG (mIU/ml) > 50000 ya da AFP (ng/ml) > 10000
--	---

Tablo 48.4. Testis kanseri evreleme grupları

Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2-4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi pT/Tx	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	SX
Evre IIA	Herhangi pT/Tx	N1	M0	S0-1
Evre IIB	Herhangi pT/Tx	N2	M0	S0-1
Evre IIC	Herhangi pT/Tx	N3	M0	S0-1
Evre III	Herhangi pT/Tx	Herhangi bir N	M1	SX
Evre IIIA	Herhangi pT/Tx	Herhangi bir N	M1a	S0-1
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S2
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	Herhangi bir N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S3
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	Herhangi bir N	M1a	S3
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	Herhangi bir N	M1b	Herhangi S

spesimeninde tümör çapının 4 cm'den büyük olması ve rete testis invazyonu nüks için risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁴⁶. Seminomlar genel olarak radyoterapiye çok hassas tümörler olup klasik olarak evre 1-3 hastalara retroperitoneal paraaortik bölge veya ipsilateral iliak alanı da içine alan retroperitona hokey sopası şeklinde radyoterapi önerilmekteydi. Yeni riske uyarlanmış tedavi yaklaşımında ise evre 1 hastaların tedavisinde yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin yokluğunda izlem önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda retroperitona radyoterapi uygulanması ile tek doz karboplatin bazlı kemoterapi uygulaması sonrası nüks oranları açısından fark olmadığına anlaşılmış ve radyoterapiye bağlı yan etkiler ve uzun dönemde gelişebilecek sekonder malignite riskleri nedeniyle her iki risk faktörü varlığında artık tek doz karboplatin bazlı kemoterapi önerilmeye başlanmıştır. Radyoterapi artık adjuvan tedavi olarak bir seçenek değildir⁴⁷.

Benzer şekilde Evre 1 SDGHTT'lerin yaklaşık %30'unda retroperitonda sublinik metastaz varlığı gösterilmiştir⁴⁷. Orşiektomi spesimeninde patolojik incelemede lenfovasküler invazyon varlığı nüks için en önemli risk faktörüdür⁴⁷. Proliferasyon oranı, embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olması da diğer risk faktörleridir^{48,49}. Bu evredeki düşük riskli gruba sıkı takibe uymak şartıyla izlem önerilebilir. İzlem istemeyen ya da uygun olmayan hastalarda adjuvan kemoterapi ya da sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) uygulanabilir (Şekil 48.4). RPLND sonrası lenf nodu tutulumu saptanırsa, iki kür cisplatin, etoposid, bleomicin (PEB) kemoterapisi önerilmektedir. Bu evredeki yüksek riskli hastalara ise iki kür PEB önerilmekle birlikte kemoterapiyi kabul etmeyenlere izlem ya da sinir koruyucu RPLND önerilebilir⁴⁷.

**Şekil 48.4. Post kemoterapi rezidü testis tümörüne retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sonrası retroperitonun görünümü.****Tablo 48.5. IGCCCG sınıflaması**

İyi prognostik grup SDGHTT (vakaların %56'sı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %89 5 yıllık sağkalım %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi: • Primeri testis/retroperiton • Akciğer dışında organ metastazı yok • AFP < 1,000 ng/ml • hCG < 5,000 IU/L • LDH < 1.5 katı
Seminom (vakaların %90'ı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %82 5 yıllık sağkalım %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi: • Herhangi bir primer • Akciğer dışında organ metastazı yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Orta prognostik grup SDGHTT (vakaların % 28'i) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %75 5 yıllık sağkalım %80	• Primeri testis/retroperiton • Akciğer dışında organ metastazı yok • AFP 1,000 -10,000 ng/ml veya • hCG 5,000 – 50,000 IU/L veya • LDH 1.5 – 10 katı
Seminom (vakaların %10'u) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %67 5 yıllık sağkalım %72	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri • Primer herhangi bir bölge • Akciğer dışı organ metastazı • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Kötü prognostik grup SDGHTT (vakaların % 16'si) 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %41 5 yıllık sağkalım %48	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri • Primeri mediasten • Akciğer dışı organ metastazı • AFP > 10,000 ng/ml veya • hCG > 50,000 IU/L veya • LDH > 10 katı

Seminom için kötü prognostik grup sınıflandırılmamıştır

Evre 2A/B seminomda standart tedavi olarak paraaortik bölge veya hokey sopası alanı şeklinde 30–36 Gy'lik radyoterapi uygulaması önerilmektedir⁴⁷. Bunun yanında Evre 2B'de 4 kür PEB ya da etoposid, cisplatin (EP) uygulanabilir⁴⁷.

Evre 2A/B SDGHTT'lerde başlangıç tedavisi 3–4 kür PEB ya da EP ile yapılmaktadır. Tümör belirteçlerinin yüksek olmadığı durumda altı haftalık takip ve yeniden değerlendirme ya da RPLND alternatifi mevcuttur⁴⁷.

Özetle, ileri derece metastatik hastalıkta tedavi şekli, primer tümörün histolojisine ve Uluslararası Germ Hücre Kanseri Ortak Grubu'nun (IGCCCG) risk gruplarına (Tablo 48.5) göre şekillendirilmekle beraber genel yaklaşım 3–4 kür PEB içeren kemoterapi uygulanmasıdır.

48.11. PROGNOZ

IGCCCG'nin yapmış olduğu sınıflı amada metastatik GHTT'de prognostik faktörlerle birlikte, beş yıllık progresyonsuz sağkalım ve beş yıllık sağkalım oranları verilmiştir (Tablo 48.5)⁴³. Tanı yöntemlerindeki ilerleme, serum tümör belirteçlerinin kullanılması, özellikle platin içeren kemoteropatik ajanların tedavide etkin kullanımı, cerrahi teknikteki gelişmeler ve disiplinler arası ortak yaklaşım sonrası beş yıllık sağkalım oranları son 30 yılda %63'den %90'nın üzerine yükselmiştir¹⁻⁴.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Cancer statistics, 2012. CA. a cancer journal for clinicians 62(1):10–29, 2012.
2. Bosl GJ, Motzer RJ, Testicular germ-cell cancer. The New England journal of medicine 337(4):242–253, 1997.
3. Stephenson AJ, Gillian TD, Neoplasms of the testis. Campbell-Walsh Urology 10th edition. Wein AJ, Kavousi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA. USA, Elsevier Saunders, 2010;837–870.
4. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D, Epidemiology of testicular cancer: an overview. International journal of cancer Journal international du cancer 116(3):331–339, 2005.
5. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Tumours of the testis and paratesticular tissue. Pathology & Genetics Tumours of the urinary system and male genital organs. edn. Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. Lyon, IARC press, 2004;250–262.
6. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggner SE, Global trends in testicular cancer incidence and mortality. European urology 60(2):374–379, 2011.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ, Cancer statistics, 2009. CA. a cancer journal for clinicians 59(4):225–249, 2009.
8. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P, Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. The Journal of urology 170(1):5–11, 2003.
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U, The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. Cancer 80(10):1954–1960, 1997.
10. Dong C, Hemminki K, Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2, 112, 616 nuclear families. International journal of cancer Journal international du cancer 92(1):144–150, 2001.
11. Hemminki K, Li X, Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. British journal of cancer 90(9):1765–1770, 2004.

12. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE, Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. Lancet 350(9093):1723–1728, 1997.
13. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE, Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. Cancer causes & control: CCC 7(2):264–274, 1996.
14. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M, Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. International journal of cancer Journal international du cancer 66(5):627–631, 1996.
15. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P, Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. British journal of urology 71(3):340–345, 1993.
16. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J, The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PloS one, 4(5): e5591, 2009.
17. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 16(5):972–978, 2001.
18. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N, Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. Environmental health perspectives 116(2):149–157, 2008.
19. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE, Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. Clinical endocrinology 71(4):459–465, 2009.
20. Sharpe RM, Skakkebaek NE, Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. Fertility and sterility 89(2 Suppl): e33–38, 2008.
21. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, Dermitzakis ET, Linger R, Huddart RA, Renwick A, Hughes D, Hines S, Seal S, et al, A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. Nature genetics 41(7):807–810, 2009.
22. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhati S, Li M, Vaughn DJ, Letrero R, Ciosek SL, Doody DR, Smith LM, Weaver J, et al, Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. Nature genetics 41(7):811–815, 2009.
23. Korkola JE, Houldsworth J, Feldman DR, Olshen AB, Qin LX, Patil S, Reuter VE, Bosl GJ, Chaganti RS, Identification and validation of a gene expression signature that predicts outcome in adult men with germ cell tumors. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27(31):5240–5247, 2009.
24. Skakkebaek NE, Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 2(7776):516–517 1972.
25. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nature reviews Cancer 5(3):210–222, 2005.
26. Sonne SB, Almstrup K, Dalgaard M, Juncker AS, Edsgard D, Ruban L, Harrison NJ, Schwager C, Abdollahi A, Huber PE, et al, Analysis of gene expression profiles of microdissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte. Cancer research 69(12):5241–5250, 2009.
27. Klepp O, Serum tumour markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum 206:28–41, 1991.
28. Daniels IR, Laver GT, Testicular tumours presenting as gynaecomastia. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 29(5):437–439, 2003.
29. Khan O, Protheroe A, Testis cancer. Postgraduate medical journal 83(984):624–632, 2007.
30. Klein EA, Tumor markers in testis cancer. The Urologic clinics of North America 20(1):67–73, 1993.
31. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P, US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 27(5):1239–1253, 2007.
32. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, Franzius C, Kliesch S, Schlemmer M, Tatsch K, et al, [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO 19(9):1619–1623, 2008.

33. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, Vasey P, Harland SJ, Logue J, Daugaard G, et al, 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(21):3090-3095, 2007.
34. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Gunther RW, Buell U, Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. *Urology* 54(5):900-904, 1999.
35. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC, Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 53(4):808-811, 1999.
36. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, et al, 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(6):1034-1039, 2004.
37. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeneij LA, Witjes JA, Oyen WJ, The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU international* 89(6):549-556, 2002.
38. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, Kliesch S, Mueller S, Krege S, Heicappell R, et al, [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(36):5930-5935, 2008.
39. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, Bares R, Brenner W, Krege S, Franzius C, Kliesch S, Heicappell R, Miller K, et al, The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *The Journal of urology* 179(3):936-940;discussion 940, 2008.
40. Zagars GK, Management of stage I seminoma: radiotherapy. *Testicular cancer: Investigation and Management* 2nd edition. Horwich A. London, Chapman & Hall Medical, 1999;99.
41. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fossa SD, Paus E, Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 1(4):281-288, 1990.
42. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R, The epidemiology of testicular cancer in young adults. *American journal of epidemiology* 112(2):232-246, 1980.
43. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(2):594-603, 1997.
44. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, KP DI, Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *The Journal of urology* 166(6):2161-2165, 2001.
45. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkeak NE, Hansen SW, von der Maase H, Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(6):1537-1543, 2002.
46. Shelley MD, Burgon K, Mason MD, Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. *Cancer treatment reviews* 28(5):237-253, 2002.
47. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *European urology* 60(2):304-319, 2011.
48. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, Barnadas A, Dorca J, Guma J, Olmos D, et al, Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(34):8717-8723, 2005.
49. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, et al, Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *Journal of clinical oncology:official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(8):1505-1512, 2003.

KISIM: 9
GEBELİK

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Gebelik, seyrine değişik endokrin hastalıkların eşlik edebildiği bir süreçtir. Endokrin hastalıklar, gebelikten önce veya gebelik sırasında ortaya çıkmış olabilir. Gebelik sırasında görülen fizyolojik hormonal değişiklikler ve bazı görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki sınırlamalar çoğu zaman endokrin hastalıkların tanı ve takibinde güçlükler yol açmaktadır. Tedaviler ister medikal, ister cerrahi olsun, gebenin ve fetüsün durumu, gebelik haftası, ilaçların plasental geçişi gibi faktörler dikkate alınarak yapılmak zorunda olduğu için zorluk oluşturmaktadır. Bu bölümde, gebelik ve endokrin hastalıkların birlikteliklerinden ve genel hatları ile tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, hipofizer hastalıklar, tiroid bezi hastalıkları, kemik ve mineral metabolizması hastalıkları, adrenal hastalıklar, hipertansiyon

49.1. GEBELİK VE HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI

Hipofiz adenomlarına bağlı gelişen hormon bozuklukları hem fertilitiyi, hem de fertilité oluşursa gebeliğin seyrini ve sonucunu olumsuz yönde etkileyebilir¹.

49.1.1. Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomları, kadınlarda görülen tüm intrakraniyal tümörlerin %5,7'sini oluşturur¹. Üreme çağındaki kadınlarda görülen ön hipofiz bezi tümörlerinin çoğu nonfonksiyone ve asemptomatik². Hormon sekrete eden adenomlar, fazla hormon salgısı, tümör basısına bağlı hormon yetersizliği (hipopitüitarizm) veya tümörün bası etkisine bağlı olarak gelişen bulgular nedeniyle gebelikte farklı sorunlara yol açabilir¹. Tümörün bası etkisine bağlı gelişebilecek başlıca bulgular görme alanı defektleri, başağrısı, bulantı ve kusmadır. Görme problemleri sıklıkla bitemporal hemianopsi olarak tanımlanmaktadır. Daha ilerlemiş olgularda konsantrik görme daralmaları gibi problemlerle karşılaşılabilir². Hipofiz adenomu çapının bası bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, adenom çapının 10 mm'nin altında olduğu mikroadenomlu gebelerde görme alanı defektleri %1'den az olguda görülürken, nörolojik defekt hiçbir hastada gelişmemiştir. Adenom çapının 10 mm ve üzerinde olduğu makroadenomlu gebelerde ise %20 olguda görme alanı defektleri veya nörolojik defekt bildirilmiştir².

49.1.2. Prolaktinoma

Prolaktin (PRL) pulsatil gonadotropin sekresyonunu inhibe eder. Hiperprolaktinemi tüm kadın infertilitelerinin üçte birinin nedenidir. Gebelikte görülen fizyolojik hiperprolaktinemi dışında da hiperprolaktineminin pek çok nedeni bulunmaktadır. Prolaktinoma nedeniyle infertil olan kadınlar, prolaktinoma tedavi edildiğinde gebe kalabilirler. Prolaktinomalı olgularda gebelik ve fertilitiyi sağlamak için dopamin agonistlerinden ya da cerrahiden yararlanmak gerekebilir. Bromokriptin iyi tolere edilen bir ilaçtır ve normal menstürel siklusları sağlamada ve PRL düzeylerini düşürmede etkilidir. Gebelik istemi olan kişiler öncelikle bromokriptin ile tedavi edilmelidir. Bu konuda en fazla çalışması olan ilaç bromokriptindir. Diğer bir seçenek olan kabergolinin de erken gebelik döneminde güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Büyük tümörlerde medikal ve cerrahi yaklaşım birlikte uygulanabilir. Transsfenoidal cerrahide yeterli tecrübesi olan cerrahların yaptığı operasyonlarda makroadenomlu olguların %30–50'sinde PRL düzeyinde azalma ve normal ovülasyon sağlanmaktadır. Kavernoöz

sinüse invaze olacak kadar büyük tümörü olanlarda ya da diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan prolaktinomalı olgularda gebelik öncesi radyoterapi ve yüksek odaklı gamma knife alternatif tedavi seçenekleri olabir¹⁻³.

Gebelik sırasında östrojen ve progesteron etkisiyle laktotroflar hipertrofi ve hiperplaziye uğrar, hipofiz bezi genişler, PRL düzeyi yaklaşık 10 kat artar⁴. Bu fizyolojik değişiklikler nedeniyle gebelik sırasında prolaktinoma tanısı koymak güçtür. Tanı konmuş ve gebe kalmış prolaktinomalı kadınlarda gebeliğin hormonal değişiklikleri tümör boyutunda artışa neden olabilmektedir. Bu büyümenin makroadenomlu olgularda daha belirgin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{2,3}.

Adenom çapı takip ve tedaviyi belirlemede önemlidir. Tümör çapında meydana gelebilecek olası büyümeler nedeniyle prolaktinomalı gebeler yakın takip edilmelidir. Gebelik sırasında mikroadenomların büyüme olasılığı düşük olduğu için (semptomatik büyüme riski %2) gebelik tanısı konur konmaz dopamin agonisti tedavisi kesilmelidir. Gebelik sırasında PRL düzeyleri fizyolojik olarak arttığından tümör boyutundaki değişiklik PRL seviyesi ile ilişkilendirilemez ve klinik değerlendirmede kullanılamaz. Gebelik boyunca üç ayda bir PRL ölçümü ve klinik değerlendirme yapılması önerilir. PRL >400 ng/mL saptanırsa görme alanı yönünden hasta değerlendirilmelidir. Mikroadenomlu olgularda gebeliğin başında görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır. Rutin olarak görme alanı muayenesi ve sellar manyetik rezonans (MR) görüntülemesine gerek yoktur. Ancak, gebelik sırasında hasta semptomatik olursa bu testler yapılarak tümör büyümesi değerlendirilmelidir. Tümör büyümesi varsa tekrar dopamin agonisti tedavisine başlanması gerekir. Gebeliğin semptomsuz seyretmesi halinde doğumdan üç ay sonra ya da emzirmenin kesilmesi sonrası PRL düzeyi bakılmalı ve MR kontrolü yapılmalıdır, bunların sonucunda ihtiyaç duyulursa tedaviye yeniden başlanmalıdır^{2,3}.

Makroadenomlu gebelerin %16–36'sında semptomatik büyüme görülür. Daha önce makroadenom nedeniyle opere edilmiş ya da radyoterapi uygulanmış kişilerde gebelik sırasında adenomun büyüme olasılığı daha düşüktür. Gebelik öncesinde dopamine agonisti tedavisini uzun süre kullananlarda laktotrof hücrelerde vakuolizasyon, nekroz, fibrozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gelişmesi nedeniyle gebelikte tümörün büyüme olasılığı azalır. Büyük invaziv ekstrasellar yayılımı olan adenomlarda gebelik öncesi medikal tedavi süresi en az 1 yıl olmalıdır. Medikal tedavi ile adenom boyutunda belirgin küçülme izlenen ve optik kiazmadan uzak olan makroadenomlu olgularda mikroadenomlu hastalarda olduğu gibi dopamin agonisti tedavisi altında gebeliğe izin verilir. Gebelik boyunca dopamin agonistleri ile tedaviye devam edilebileceği gibi gebelik geliştiğinde dopamin agonisti tedavisi kesilerek hasta gebelik boyunca adenom büyümesi semptomları açısından yakın takibe alınabilir. Bromokriptinin fetüs

üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Bir diğer selektif dopamin reseptör agonisti olan kabergolinin PRL düzeyini normalize etme, tümör boyutunu küçültme ve tümör basısına bağlı yan etkileri giderme konusunda etkili olduğu bilinmektedir. Gebelikte kabergolin kullanan olgularda fetüs üzerine olumsuz etki gösterilmemiş olmasına karşın bromokriptin kullanımına ait daha fazla veri bulunduğu için bromokriptin kullanımı önerilen medikal tedavi seçeneğidir. Makroadenomlu gebeler en az üç ayda bir klinik olarak ve PRL ölçümü ile değerlendirilmelidir. Suprasellar uzanımlı olgularda görme ile ilgili belirti olmasa bile gebelik öncesinde ve geliştikten sonra her üç ayda bir görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Takip sırasında adenomda boyut artışını düşündürcek belirtiler ortaya çıkarsa MR görüntüleme ile hipofiz bezi değerlendirilmelidir. Anlamli büyüme varsa ve dopamin agonistleri kesilmişse hemen tekrar başlanmalıdır. Dopamin agonistlerine yanıtızsız makroadenomlu gebelerde, gebelik haftası uygunsuz doğum gerçekleştirilmeli, değilse 2. trimesterde transsfenoidal olarak cerrahi girişim uygulanmalıdır. Radyoterapi gebelikte kontrendikedir^{2,3}.

Gebelikte tedavi gerektiren hipofiz adenomlarında prematürite sıklığının artabileceği bilinmektedir. Postpartum dönemde pek çok ciddi semptomda gerileme görülmektedir. PRL salgılayan adenomlarda gebelik sonrası PRL değerleri gebelik öncesi rakamlara ulaşır ve adenom çapı küçülür. Emzirme yoksa doğumdan sonraki 3. ayda hormon değerlendirmesi ve uygun görüntüleme yöntemleri ile hipofiz değerlendirmesi yapılmalıdır. Emzirme için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Klinik semptom ve bulgusu olmayan hastalar emzirebilir. Bu durumda emzirme döneminden sonra hasta tekrar değerlendirilerek dopamin agonisti tedavisi başlanabilir².

49.1.3. Akromegali

Büyüme hormonu (*growth hormon*: GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (*insulin like growth factor-1*: IGF-1) overlerin gonadotropinlere yanıtını arttırarak over fonksiyonlarını regüle eder⁵. Akromegalili kadınlarda infertilite sık görülmektedir. Üreme çağındaki akromegalili olguların %75'inde menstruasyon düzensizliği bulunmaktadır. Over disfonksiyonu %30–40 olguda eşlik eden hiperprolaktinemiye bağlıdır. Tümörün bası etkisine bağlı gelişen hipopituitarizm ve eşlik eden polikistik over sendromu diğer infertilite nedenleridir².

Gebelikte plasentadan hipofizer GH'dan 13 aminoasit farklı olan bir GH varyantısalınır. Bu varyantın karbonhidrat, lipid ve somatogenik özellikleri hipofizer GH'a benzerdir, laktojenik aktivitesi ise düşüktür. Konvansiyonel radyoimmün analizler, hipofizer ve plasental GH arasında ayırım yapamadığı için gebelik sırasında akromegali tanısı koymak güçtür. Ayırım için plasental ve hipofizer GH varyantlarının spesifik epitoplarını tanıyan özel radyoimmün analizlere ihtiyaç vardır. Tirotropin salgılatıcı hormon (thyrotropin releasing

hormone: TRH)'a GH yanıtının değerlendirilmesi ile ilgili veriler TRH'ya paradoksik hipofizer GH yanıtının olduğunu buna karşın bu yanıtın plasental varyantta görülmediğini ortaya koymuştur¹.

Akromegali ve gebelik birlikteliği ile ilgili veriler az sayıdadır. Gebeliğin akromegaliyi alevlendirdiğine ve gebelik boyunca tümör çapında artışa neden olduğuna dair olgu bildirimleri bulunmaktadır. Akromegalili kadınlarda gebelik sırasında gestasyonel diyabet, preeklampsi, hipertansiyon ve kalp hastalığı riski artmaktadır. Bu nedenlerle akromegalisi olan kadınlarda eğer mümkünse GH, IGF-1 normalleşip, rezidü tümör görülemeyene dek gebelik ertelenmelidir. Eğer bunlar mümkün değilse gestasyonel diyabet ve preeklampsi riskini azaltmak için gebelik öncesi GH ve IGF-1 düzeyinin mümkün olabilecek normale en yakın değerlerde tutulması önerilmektedir. Gebelik sırasında GH ve IGF-1 takibi önerilmez. Makroadenomu olan olgularda her trimesterde görme alanı muayenesi gereklidir. Rutin MR takibi önerilmez. MR görme alanı defekti gelişmiş ya da kötüleşmişse yapılmalıdır^{2,3}.

Gebelik sırasında somatostatin analoglarının (SSA) kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Oktreotidin plasentayı geçtiği bilinmektedir. Oktreotid, oktreotid uzun etkili salınımlı formu (Long acting release: LAR) ve lanreotidin gebelik sırasında kullanıldığı sınırlı sayıda kadından doğan çocuklarda herhangi bir malformasyon görülmediği bildirilmiştir⁶. Buna karşın gebelik planından en az iki ay önce SSA tedavisinin kesilmesi önerilmektedir çünkü gebelik sırasında çoğu adenom büyümektedir ve SSA bebeklerde düşük doğum ağırlığına neden olabilmektedir. Gerekirse bu dönemde kısa etkili analog önerilebilir. Gebelik sırasında tümöral büyüme ve baş ağrısının kötüleşmesi durumunda klinik koşullara göre kabergolin ve SSA tedavisi önerilebilir. Gebelikte pegvisomant kullanımı ile çok az veri olduğundan önerilmez. Gebelik boyunca görme alanı defekti gelişen ya da kötüleşen olgularda cerrahi gerekebilir. Cerrahi girişimin 2. trimesterde yapılması önerilir. Doğumdan sonra GH baskılayıcı tedavi gerekmiyorsa emzirmeye izin verilir^{2,3}.

49.1.4. Cushing Hastalığı

Gebelikte, maternal hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta bazı değişiklikler görülmektedir. Bunlar kortizol bağlayan globulin (CBG) üretiminde artış; serum, tükürük ve idrar serbest kortizol konsantrasyonlarında artış ve deksametazon sonrası serum kortizol düzeylerinin baskılanmamasıdır. Ek olarak, plasentadan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin releasing hormon: CRH) üretilir. Cushing sendromu, kortizol fazlalığı nedeniyle yüksek ovulatuvar disfonksiyon prevalansı ile ilişkilidir. Tedavi edilmemiş Cushing sendromlu kadınlar nadiren hamile kalırlar^{2,7-9}.

Gebelerde Cushing sendromunun etiyolojisinin dağılımı gebe olmayan popülasyondan farklıdır. Yaklaşık %50 olguda neden hipofiz adenomu (Cushing hastalığı) iken geri kalan yaklaşık %50 olgu adrenal nedenlere bağlıdır. Ektopik ACTH sendromu ise çok nadirdir^{1,2}.

Gebelik sırasında Cushing sendromu tanısı koymak klinik ve laboratuvar olarak oldukça zordur. Klinikte görülen en önemli fark striaların gebelikte beyaz, Cushing sendromunda erguvani renkte olmasıdır. Kilo artışı, santral obezite, yorgunluk, ödem, glukoz intoleransı, hipertansiyon, hirsutizm, akne gibi diğer klinik bulgular benzerdir^{1,2}. Klinikte görülen semptom ve bulgular sıklıkla gebelikte ilişkili olarak düşünüldüğünden gebelikte Cushing sendromu tanısı çoğunlukla 2. trimesterden önce konulmamaktadır¹⁰.

Gebelikte plasental ACTH ve CRH artışı nedeniyle ACTH, serum ve idrar kortizol değerleri normalden yüksektir. Özellikle 3. trimester ve sonrasında 1 mg deksametazon supresyon testine yanıt alınmaz. Ancak gebeliğe bağlı hiperkortizolemide en önemli bulgu gün içindeki sirkadiyen ritmin korunmasıdır. Cushing hastalığını, diğer Cushing sendromu yapan nedenlerden ayırmak için kullanılan yüksek doz deksametazon supresyon testlerinin sonuçları gebelikte yanıltıcı olabileceğinden, gerekli hallerde sellar ve adrenal MR ve adrenal ultrason (US) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır¹.

Gebelikte hiperkortizolemi tanısında kullanılması önerilen testler idrarda serbest kortizol ölçümü ve tükürük kortizolü ölçümüdür. İdrar kortizolünün gebe olmayanlardaki normal üst sınır değerinden üç kat, tükürük kortizolünün 2-3 kat yüksek olması tanı için önemlidir. Ancak gebelik için belirlenmiş referans değerlerin bulunmaması tanıda zorluk yaratmaktadır^{11,12}.

Gebelikte hiperkortizolemi tedavi edilmelidir çünkü gebelikte görülen fizyolojik hiperkortizolemi dışındaki nedenlerle oluşan hiperkortizolemide fetal mortalite %25 kadardır. Kortizol plasentadan geçip fetal adrenal bezlerin baskılanmasına yol açabilmektedir. Gebede hipertansiyon, diyabet, miyopati, yara enfeksiyonu gibi problemlerin görülme sıklığı ve bunlara bağlı maternal ve fetal komplikasyon riski artmaktadır¹.

Cushing hastalığında önerilen tedavi yaklaşımı 2. trimesterde uygulanacak transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi yapılamayan olgularda medikal tedavi kullanımı ile ilgili veriler tartışmalıdır. Gebelikte metirapon ve ketokonazol kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Aminoglutetimid ve mitotan fetüs için toksik olup kesinlikle kullanılmamalıdır¹.

49.1.5. Diğer Hipofiz Adenomları

Gebelikte diğer hipofiz adenomları ile ilgili nadir olgu bildirimleri bulunmaktadır. Bunlardan tiroid stimulan

hormon (TSH) salgılayan adenomlu iki olguda gebelik sırasında tümör büyümesi bildirilmiştir ve büyümeyi kontrol etmek için oktreotid, hipertiroidinin kontrolü için antitiroid tedavi kullanılmıştır^{1,13}. Nonfonksiyone adenomların gebelik sırasında büyüme göstermesi beklenmez. Ancak gebelik sırasında fizyolojik olarak görülen laktotrof hiperplazisine bağlı hipofiz bezi büyümeleri daha önce varolan nonfonksiyone adenomun bazı bulgularına yol açmasına neden olabilmektedir¹.

49.1.6. Hipopituitarizm

Hipopituitarizm, gebelik sırasında ve sonrasında, adenomun çapının artmasına ve basısına, lenfositik hipofizite veya pitüiter infarkta bağlı olarak gelişebilir. Halsizlik, yorgunluk, bulantı ve kusma gebelikte de görülebileceği için ayrımı zordur. Dinamik testleri gebelikte yorumlamak hormonal değişiklikler nedeniyle oldukça güçtür. Yetersiz tedavi edilmiş ya da tedavi edilmemiş gebelik hipopituitarizminde spontan abortus, intrauterin fetal kayıp ve gebede hipotansiyon, hipoglisemi ve mortalite görülebilmektedir².

49.1.7. Lenfositik Hipofizit

Gebeliğin geç dönemlerinde ya da lohusalıkta ortaya çıkan hipofizin otoimmün tutulumu ile karakterize bir tablodur. Klinik prezentasyonu ile PRL sekrete eden makroadenomdan ayırmak zor olabilir. Tedavide otoimmünitenin kontrolünde kortikosteroidler bazı olgularda yarar sağlamaktadır. Lenfositik hipofizit zaman içerisinde hipofizer yetmezliğe yol açabileceğinden hastalar bu açıdan izlenmelidir^{1,2}.

49.1.8. Sheehan Sendromu

Diğer adıyla postpartum pitüiter nekroz, obstetrik kanamalara bağlı ciddi hipotansiyon ve bunun sonucunda gebeliğe bağlı olarak genişlemiş hipofizin iskemisi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Posterior hipofiz genellikle korunur. En önemli klinik bulgu PRL eksikliği sonucu laktasyonun olmayışıdır. Aksiller ve pubik kıllanmada azalma, hipotiroidizm ve hipokortizolemiye bağlı bulgular diğer önemli klinik özelliklerdir. Hasarlanmanın boyutu değişkenlik gösterdiği için bazı olgularda ilerleyen dönemlerde normal fertilitate sağlanabilir².

49.1.9. Diabetes insipidus

Diabetes insipidusun 30000 gebelikte bir görüldüğü bildirilmektedir. Genellikle olgular gebelik öncesi tanı almaktadırlar. Bazı olgularda ise diabetes insipidus gebelik sırasında ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte plasental vazopressinaz enziminin aktivitesine bağlı olarak vazopressinin artmış yıkımının gebelik sırasında

ortaya çıkan diabetes insipidusun başlıca nedeni olduğu ve preeklampsiye yatkınlığı arttırılabildiği bilinmektedir. Tedavide desmopressin asetat kullanımının etkili ve güvenli olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Desmopressinin enzimatik yıkıma dirençli olması ve uterus üzerinde minimal oksitoksik aktivitesinin bulunması, gebelikte kullanım sırasında önemli avantajlardır^{14,15}.

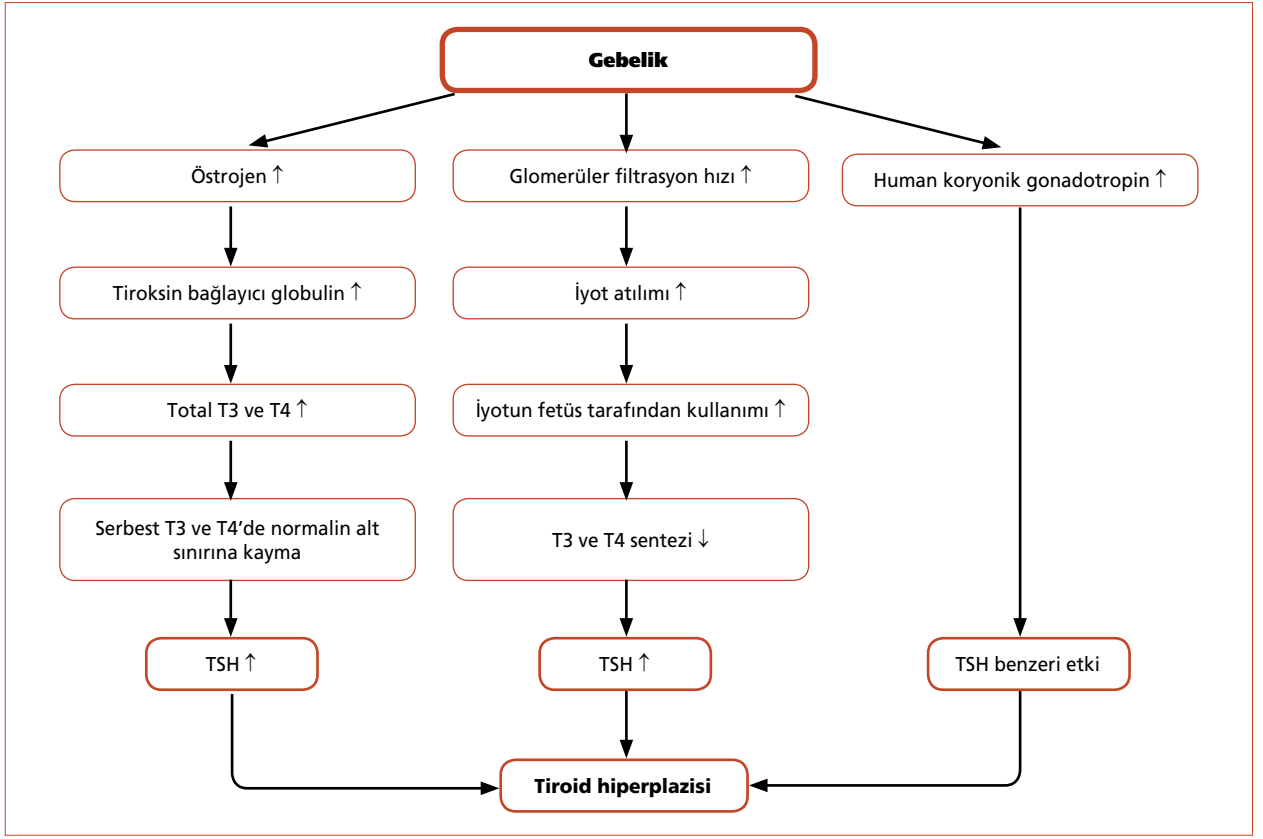
49.2. GEBELİK VE TIROID BEZİ HASTALIKLARI

Gebelik guatrojen bir etkiye sahiptir. Bu etki iyot eksikliği olan bölgelerde daha fazla önem kazanmaktadır. İyot eksikliği olan kişilerde, gebelik sırasında tiroid volümü ortalama %30 artar. Gestasyonal guatr gelişenlerin %50'sinde guatr kalıcıdır. Gebelerde tiroid volümü artışı iyot eksikliği ile doğru orantılıdır^{2,16}. Gebelik süresince tiroid bezi, tiroid fonksiyonları, iyot metabolizması ve immün sistemde birçok değişiklikler ortaya çıkmaktadır¹⁶.

Gebelikte artan östrojenin etkisi ile tiroksin bağlayan globulin (TBG) yıkımı azalırken, hepatik sentezi artar ve sonuç olarak TBG miktarı artar. Bunun sonucunda ise total tiroksin (TT4) ve daha az olmak üzere total triiodotironin (TT3) artışı gösterir. Total fraksiyonların artışı özellikle gebeliğin sonlarına doğru serbest fraksiyonlarda normalin alt sınırına doğru bir azalmaya yol açar. Sonuç olarak TSH uyarılır ve tiroid bezinde hiperplazi görülür^{16,17}. Gebelerde glomerüler filtrasyon hızındaki artışa bağlı olarak iyodun renal klirensi ve idrarla atılan iyot miktarı artmaktadır. Fetüs tiroid hormonu sentezlemek için gerekli iyodu anneden sağlar. Gebelerde günlük iyot gereksinimi 250 µg'dir. İdrar ve plasenta ile iyot kaybedilince T4 ve T3 sentezi azalır, TSH uyarılır. Tüm bunların sonucunda tiroid bezinde hiperplazi görülür¹⁶.

Human koriyonik gonadotropinin (human chorionic gonadotropin: hCG) tiroid stimulan etkisi vardır. hCG gebelerde 10–12. haftalarda maksimum düzeyine ulaşır. Birinci trimesterde hCG'ye bağlı olarak serbest tiroksin (ST4) ve serbest triiodotironin (ST3) artıp, TSH azalabilir. Bu durum özellikle hiperemesis gravidarumu olan hastalarda belirgindir. Gestasyonel tirotoksikoz 18. haftada kendiliğinden sonlanır. hCG yüksek olduğu dönemde tiroid stimulan etkisi ile tiroid bezinde hiperplaziye yol açabilir (Şekil 49.1)¹⁸.

Babadan gelen antijenlerin varlığında fetüsün kaybını önlemek için gebelikte annenin immün sistemi süprese olur. T ve B hücre işlevleri, T hücre sayısı, immün globulin düzeyleri, natural killer (NK) hücre aktivitesi azalır. T helper (Th)/supresör oranı azalır, helper hücrelerde özellikle Th2 (anti-inflamatuvar) fraksiyon etkinlik kazanır. Doğum sonrası 1–4. ayda sitotoksik T hücreler, NK hücreler, Th/süpresör oranı, Th1 (pro-inflamatuvar) fraksiyon artar. Hücrel immünite kuvvetlenir. Antikor üreten hücreler 4. aydan sonra artar ve humoral immünite kuvvetlenir.



Şekil 49.1. Gebelikte tiroid hiperplazisinin mekanizması¹⁶⁻¹⁸.

Bu immün değişiklikler sonucu gebelikte otoimmün tiroid hastalıklarının aktivitesinde azalma, postpartum dönemde ise artma olmaktadır^{2,16}.

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirmesinde TSH ve ST4 kullanılır. TSH değerleri 1. trimester için 0,1–2,5 mU/mL, 2. trimester için 0,2–3,0 mU/mL ve 3. trimester için 0,3–3,0 mU/mL aralığında olmalıdır¹⁹.

49.2.1. Gebelikte Yeni Saptanan Nodüler Guatr ve Tiroid Kanseri

Gebelik sırasında yeni saptanan nodüler guatr sıklığı %10'dur. Çoğunlukla bu nodüller benigndir. TSH ölçümü ile nodülün işlevi, ultrasonografi ile yapısı değerlendirilmelidir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tanı için en değerli inceleme yöntemidir. İİAB sonucunda diferansiye tiroid kanseri tanısı konmuşsa cerrahi tedavi 2. trimesterde yapılabilir ya da doğum sonrasına ertelenebilir. Eğer cerrahi doğum sonrasına bırakılacaksa tiroid hormon supresyon tedavisi düşünülebilir, TSH değerinin 0,1–0,5 mU/L tutacak şekilde levotiroksin tedavisi planlanabilir. Medüller tiroid kanserinde tanı konulduğunda en kısa süre içinde uygun şartlar sağlanarak cerrahi tedavi yapılmalıdır. Erken cerrahi tedavi özellikle tümör 1 cm'den büyükse ve lenf nodu metastazı varsa endikedir^{2,16,19}.

49.2.2. Gebelik ve Hipertiroidizm

Hipertiroidizm gebelikte %0,05–3 kadında saptanır. Tanı, baskılanmış TSH ve yükselmiş ST4 düzeylerinin saptanması ile konur. Tanıda kuşku varsa tiroid fonksiyon testleri 3–4 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Graves hastalığı gebelerde en sık rastlanan hipertiroidizm nedenidir.

Hipertiroidik gebelerde ölü doğum, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı, tedavi edilmeyen hipertiroidizmde fetüste anensefali ve imperfore anüs bildirilmiştir. Graves hastalığı olan gebeden plasental yolla fetüse geçen antikorlar (Tiroid stimulan immün globulin) nedeniyle yenidoğanda guatr ve geçici hipertiroidizm görülebilir. Gebede hipertiroidizm bağlı preeklampsi ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir^{2,16}.

Tedavide hedef en kısa sürede annede ötiroid durumun sağlanmasıdır. Fetüsü hipotiroidizmden korumak için ST4 normalin üst sınırında tutulur. Hipertiroidisi saptanmış bir gebede tedavide ilk trimester için seçilecek antitiroid ilaç tiyonamidlerden propiltiourasildir. Propiltiourasilin transplasental geçişi daha azdır ve proteinlere daha fazla bağlanır. Tedaviye 100–200 mg/gün propiltiourasil ile başlanır. Günlük 300 mg'a kadar kullanılabilir. Yüksek dozlar mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalıdır. İlk trimesterde propiltiourasil kullanıldıktan sonra, 2.

trimesterde eşdeğer metimazol dozuna geçilmelidir. Antitiroid ilaçların en önemli fetal yan etkisi hipotiroidizmdir. Yüksek idame dozlara ihtiyaç varsa tiroidektomi gündeme getirilebilir. Emziren annelerde de tercih edilecek antitiroid tedavi seçeneği PTU'dir. ST4 düzeyi gebelik boyunca 4–6 haftada bir izlenerek tedavi takibi yapılmalıdır^{2,16,19}.

Maternal kardiyovasküler semptomların ön planda olması halinde kullanımı gündeme gelebilecek bir beta blokör olan propranololün fetal bradikardi, büyüme geriliği, preterm doğum, neonatal respiratuvar depresyona yol açabileceği unutulmamalıdır².

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi gebelerde kontrendikedir ve kesinlikle uygulanmamalıdır. Hipertiroidik gebelerde gerekli ise cerrahi tedavi 2. trimesterde yapılmalıdır. İlk trimesterde spontan abortus riskini arttırdığından cerrahi tedavi önerilmez^{2,16}.

49.2.3. Gebelik ve Hipotiroidizm

Gebelik sırasında hipotiroidizm prevalansı, aşikar hipotiroidizm için %0,3–0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2–3 olarak bildirilmektedir. Tanıda en değerli test TSH ölçümüdür. Tüm gebelerde birinci trimesterde TSH ölçümü önerilmeli, tiroid disfonksiyonu açısından risk altındaki gebelerin tedavi ve izlemleri planlanmalıdır. Özgeçmişinde ya da aile öyküsünde tiroid hastalığı bulunanlarda ya da hipotiroidi şüphesi olduğu düşünülen olgularda konsepsiyon öncesi TSH ölçümü yapılmalıdır¹⁹.

Hipotiroidizm düzeltilmezse fetüste konjenital anomali, mental retardasyon, mental ve somatik gelişim bozukluğu görülür. Levotiroksin tedavisi verilmesine rağmen annede anemi, preeklampsi, abrupsiyo plasenta, postpartum hemoraji, gestasyonel hipertansiyon ve yenidoğanda düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm görülebilmektedir^{2,16,20,21}.

Hipotiroidik kadınlarda gebelik öncesi mutlaka ötiroidik durum sağlanmalı, TSH değeri <2,5 mU/mL olacak şekilde stabil replasman dozuna ulaşılmalıdır. Gebeliğin ilk 24 haftalık döneminde TSH ve ST4 ile takip sıklığı dört haftada bir olmalıdır. Daha sonra doğuma kadar olan sürede sadece bir kez değerlendirme yapılması yeterlidir. Günlük levotiroksin ihtiyacı gebelikte yaklaşık %25–30 oranında artmıştır. Doğum sonrası TSH ve ST4 ölçümü ile dozun yeniden azaltılması gerekebilir. Kretenizmin önlenmesi için iyot eksikliği olan bölgelerde tüm gebelerin yeterli iyot almaları sağlanmalıdır^{2,16}.

49.3. GEBELİK VE KEMİK-MİNERAL METABOLİZMASI HASTALIKLARI

49.3.1. Primer Hiperparatiroidizm

Gebelikte primer hiperparatiroidizm oldukça nadir görülmektedir. Primer hiperparatiroidizm yapan nedenlerin

dağılımı gebe olmayanlarda görülen dağılıma benzerdir. Primer hiperparatiroidizmlili 100 gebenin incelendiği bir çalışmada olguların %89'unda adenom, %9'unda hiperplazi, %2'sinde karsinom bildirilmiştir²². Yapılan çalışmalarda primer hiperparatiroidili gebelerde bulantı, kusma, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, renal kolik, kemik ağrısı, mental semptomlar ve pankreatite ait semptomlar bildirilmiştir. Nefrolitiazisin gebelerde daha çok görülmesi ise gebelerde fizyolojik olarak görülen hiperkalsüriye bağlanmıştır. Fetüste görülebilecek komplikasyonlar ise erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal kayıp, spontan abortus ve neonatal tetanidir²³. Neonatal tetani gebelik sırasında tedavi almamış hiperparatiroidili annelerin yenidoğanında daha fazla görülmektedir. Gebede varolan hiperkalsemi fetüste paratiroid bez fonksiyonlarını baskılamakta ve doğum sonrası hiperkalsemi ortadan kalktığında bile bu baskılanma bir süre daha devam etmektedir. Bu durum genellikle geçici olup 3–5 ay sürmektedir. Geçici olguların yanı sıra kalıcı olan olgular da bildirilmiştir²⁴.

Primer hiperparatiroidizmin gebelikte en etkili tedavisi 2. trimesterde tecrübeli bir cerrah tarafından yapılması önerilen paratiroidektomidir. Asemptomatik ve hafif hiperkalsemilerde gebelik boyunca yalnızca izlem yapılabilir. İzlem yapılırken volüm ekspansiyonuna bağlı olarak total serum kalsiyum düzeylerinin azalabileceği hatırlanmalıdır. Gebelikte total serum kalsiyumunun üst sınırı 9,5 mg/dL'dir. İyonize kalsiyum değerleri değişmez. Medikal yaklaşımda hidrasyon ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi önemlidir. Kalsitonin, Amerikan gıda ve ilaç birliği (American Food and Drug Administration: FDA)'ne göre gebelik kategorisi B olan ve plasentayı geçmeyen bir ilaçtır. Gebelikte kullanılabileceği bildirilmiştir²⁵. Fetal gelişim üzerine olumsuz etkileri nedeniyle bisfosfonatlar ve mitramisin gebelikte kontrendikedir. Bisfosfonatlar fetüste normal encondral kemik gelişimini bozmaktadır. Primer hiperparatiroidide etkinliği kesin olarak bilinmese de yüksek doz magnezyum kullanımı önerilmektedir. Magnezyumun kalsiyum duyarlı (sensing) reseptörleri aktive ederek serum PTH ve kalsiyum düzeylerini azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda hiperkalsemiye bağlı erken doğum riskini de azaltmaktadır²⁴.

49.3.2. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm sıklıkla gebelik öncesi var olan ve gebeliğe eşlik eden bir durumdur. Gebelikte kalsiyum ve vitamin D ihtiyacı plasental kalsitriolün artması, parathormon benzeri peptide (Parathormon related peptide: PTHrP) ikincil olarak artan 1 α hidroksilazla aktif vitamin D'nin daha fazla oluşturulması ve gastrointestinal sistemden daha fazla kalsiyum emilmesi ile azalır. PTHrP yüksekliği laktasyon boyunca da devam etmektedir. Bu nedenle gebelik ve laktasyon süresince özellikle iyonize kalsiyum düzeyi takip edilerek tedavi dozları ayarlanmalıdır. Hipokalseminin

yetersiz tedavisi prematür doğum, neonatal sekonder hiperparatiroidi ve fetüste iskelet demineralizasyonuna neden olabilmektedir. Fazla tedavi ise gebede hiperkalsemi ve neonatal hipoparatiroidiye neden olabilmektedir. Tedavide kullanılan vitamin D preparatlarından kalsitriol ve 1α kalsifediol kısa etkileri nedeniyle daha düşük toksisite riskine sahiptir²⁴. Vitamin D kullanan gebelerde yapılan bir çalışmada iki olguda frontal fontanelin erken kapandığı bildirilmişse de kalsitriol ile bağlantısı net olarak ortaya konulamamıştır²⁶.

49.3.3. Gebelik ve Osteoporoz

Gebelikte osteoporozu genellikle geç gebelik ya da laktasyon dönemlerinde rastlanmaktadır. Gebelik ve laktasyonun osteoporozu neden mi olduğu yoksa tesadüfi olarak mı birlikte görüldükleri genellikle tartışmalıdır. Premenopozal dönemde kemik mineral dansite ölçümleri yapılması rutin takiplerde gerekmediğinden genellikle bu soru yanıtsız kalmaktadır. Gebelik osteoporozunda olası genetik yatkınlığın önemini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Osteoporozda gebede alt torakal ve lomber bölgede belirgin olmak üzere vertebral kompresyon fraktürüne bağlı sırt ağrısı ve gebeliğin geçici osteoporozuna bağlı kalça ağrısı başlıca semptomlardır. Gebeliğin geçici osteoporozu sıklıkla 3. trimesterin geç dönemlerinde ya da erken postpartum dönemde görülmektedir. Vertebral kompresyon fraktürü ile seyreden ağır osteoporotik olgularda tedavi edilebilir diğer sekonder nedenler öncelikle ekarte edilmelidir. Laktasyon engellenmeli, korse kullanımı teşvik edilmeli ve olgunun ağır yük kaldırmaması sağlanmalıdır. Postpartum dönemde gerekli görülen antirezorptif veya anabolik tedaviler ihtiyaca göre başlanabilmektedir. Kalça eklemine geçici osteoporozunun etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Gebelikte geçici osteoporozun fibrinolitik sistemde görülen değişiklikler, vasküler yetmezlik ve pelvik sinir sıkışması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir²⁷. Kalça eklemine geçici osteoporozunda yatak istirahati genellikle yeterlidir. Bu durumda semptomlar birkaç ay içinde ortadan kalkmakta ancak tekrarlayıcı özellik gösterebilmektedir^{24,28}.

49.4. GEBELİK VE ADRENAL HASTALIKLAR

49.4.1. Adrenal Cushing Sendromu

Gebelerde Cushing sendromunun etiyolojisinde en sık adrenal neden soliter adenomdur. Gebelerde adrenal karsinom normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Literatürde bildirilen 220 Cushing sendromlu gebenin 263 gebelik verisi değerlendirildiğinde %55 kadarında ACTH bağımsız Cushing (Adrenal adenom %44,1, adrenal karsinom %9,4, bilateral nodüler hiperplazi %1) saptandığı bildirilmektedir²⁹.

Gebelik sırasında Cushing sendromu tanısı koymak klinik ve laboratuvar olarak oldukça zordur. Gebelikte plasental ACTH ve CRH artışı nedeniyle özellikle 2. ve 3. trimesterde ACTH, serum ve idrar kortizol düzeyleri normalden yüksektir. Gebelik sırasında düzeyleri normale göre yükselmiş olsa da hiperkortizolemi tanısı genellikle 24 saatlik idrar kortizol düzeyinin normal aralığın üst sınırından üç kat fazla olması ile konur. Gece yarısı bakılan plazma ve özellikle tükürük kortizol düzeyleri tanıda yardımcı olsa da gebelikteki normal değerleri kesin bilinmemektedir. Gebelikte Cushing sendromu nedeninden bağımsız olarak ACTH yüksek veya normal olabilir, adrenal adenoma varlığında ACTH baskılanmayabilir³⁰.

Plasental ACTH ve CRH nedeniyle gebelikte yüksek olması beklenen ACTH'nın baskılı bulunması (<10 pg/mL) halinde tanı koymak kolaylaşmaktadır. Adrenal US ve gerekli hallerde adrenal MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak adrenal bezler değerlendirilmekte ve Cushing sendromuna yol açan adrenal neden ortaya konulabilmektedir^{30,31}.

Cushing sendromunda 2. trimesterde laparoskopik adrenalectomi önerilen tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi uygulanamayan olgularda metirapon etkili bir ajandır. Gebelikte cerrahi sonrası ikinci seçenektir. Hipertansiyon ve preeklampsi en bilinen yan etkileridir. Steroidogenez inhibitörü olan ketokonazol antiandrojenik ve teratojenik etkileri nedeniyle neonatal anormallik ve intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir. Bu nedenle daha az tercih edilir. Eğer ketokonazole gebeliğin 20. haftasından önce başlanırsa canlı doğum oranı artar. Aminoglutetimid ve mitotan kullanımı fetüs için toksik ve teratojenik olduğu için kontrendikedir^{30,31}.

49.4.2. Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizmin gebe olmayan bireylerde sıklığı %1–12 arasında bildirilirken gebelerde çok nadir olgu bildirimleri bulunmaktadır. Gebelik boyunca fizyolojik olarak hem renin hem de aldosteron artmaktadır ancak fizyolojik uyarılara yanıt korunmaktadır. Gebelikte primer hiperaldosteronizmde hem hipertansiyon hem de hipokalemi birlikteliği görülmektedir. Bunun yanı sıra baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk ve kas krampları görülebilmektedir. Gebelik sırasında artan progesteronun antimineralokortikoid etkisine bağlı olarak hipertansiyon daha kolay kontrol edilebilir hale gelebilir. Artmış plazma aldosteron düzeyi ile beraber plazma renin aktivitesinin <4 ng/mL/saat bulunması gebelikte hiperaldosteronizmi düşündürür. Aldosteron/renin oranı >20 ve plazma aldosteron >10 ng/dL iken renin oranının düşük ya da normal olması tanıyı koydurur. Gerekli durumlarda 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi bakılabilir, ancak üst sınırın ne olması gerektiği kesin olarak bilinmemektedir. Gebelerde salin infüzyon ve fludrokortizon supresyon testi gibi dinamik testler volum genişlemesine neden olabileceği için önerilmemektedir³⁰.

Görüntüleme yöntemi olarak US ve MR tercih edilebilir. Gerekli durumlarda 2. trimesterde laparoskopik adrenalektomi yapılabilmektedir. Gebe olmayan olgularda medikal tedavi yaklaşımı olarak kullanılan spironolakton erkek fetüste feminizasyona yol açabildiği için gebelerde kontrendikedir. FDA'ya göre gebelikte kullanımı kategori C'dir. Amilorid FDA'ya göre gebelikte kullanımı kategori C olan bir başka ilaçtır ancak herhangi bir teratojenite bildirilmemiştir. Gebede hipertansiyonu kontrol etmek amaçlı kullanılan metildopa ve kalsiyum kanal blokörlerinin primer hiperaldosteronizmi kontrol etme de etkinlikleri yeterli değildir³¹. Son dönemde selektif bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan eplerenone gebelik sırasında kullanılmış ve olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir. Selektivitesi nedeniyle eplerenonun antiandrojenik etkisinin spironolaktona göre düşük olduğu ve gebelikte kullanılabileceği görüşü hakimdir. FDA tarafından gebelikte kategori B olduğu bildirilmiştir³⁰.

49.4.3. Feokromositoma

Feokromositoma genel popülasyonda %0,1 hipertansiyon nedenidir. Gebelikte ise çok nadir bildirilmiştir. Gebelikte feokromositoma tüm gebeliklerin %0,007'si kadar nadir görülür. Ataklar halinde ya da sabit hipertansiyon, solukluk, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, dispne, karın ağrısı, konvülsiyon gibi değişik semptomlar görülebilir. Tedavi edilmemiş olgularda fetüs ve gebenin mortalitesi yüksektir. Palpasyon, doğum eylemi ve ilaçlar hipertansiyonu tetikleyebilir. Normal gebelik, katekolamin düzeylerini etkilemediği için tanıda gebe olmayanlar ile benzer kriterler kullanılır. Tercih edilen yöntem kanda veya 24 saatlik idrarda serbest metanefrin düzeylerinin ölçülmesidir. Normalin üst sınırının iki katından fazla artış tanı koydurucudur. Plazma katekolamin düzeyleri, vanilmandelik asit veya kromogranin A testlerinin doğruluğu daha düşüktür. Feokromositomada T2 ağırlıklı ve gadoliniumsuz çekilen MR'ın duyarlılığı US'ye göre daha yüksektir^{30,31}.

İki haftalık α ve β blokörle hazırlığı takiben 2. trimester başında laparoskopik adrenalektomi yapılması önerilen tedavi seçeneğidir. Doğum yakınsa sezeryan ve ardından cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. Cerrahiye hazırlıkta tercihen fenoksibenzamin 2×10 mg/gün veya doksazosin $2-16$ mg/gün dozunda α blokörler tercih edilmelidir. β blokörler intrauterin gelişme geriliğine yol açabileceğinden dikkatle kullanılmalı, mümkünse hiç kullanılmamalıdır. Gebede propranolol kullanımında fetüste bradikardi, respiratuvar depresyon ve hipoglisemi görülebilmektedir. Nifedipin gebede feokromositomada cerrahi hazırlık için kullanılabilecek iyi tolere edilen bir kalsiyum kanal blokörüdür. Ameliyat öncesi kan basıncı hedefi $<130/85$ mmHg'dir. Feokromositomalı gebelerde hipertansif krize yol açabileceğinden normal vajinal doğum önerilmez. Hipertansif kriz sırasında fenoksibenzamin i.v. veya 1 mg/dk dozunda fentolamin i.v. kullanılabilir. Sezeryan önerilen doğum şeklidir³⁰⁻³².

49.4.4. Primer Adrenokortikal Yetmezlik

Gebelerde primer adrenokortikal yetmezliğin görülme sıklığı 3000 doğumda bir olarak bildirilmiştir. Gebelikte de en sık neden otoimmünitedir. Gebelik sırasında görülen adrenal yetmezlikte intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, fetal ve maternal mortalite sıklıkları artmaktadır. Olguların çoğu gebelikten önce tanı almışlardır. Gebelik sırasında aşırı derecede halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, hipotansiyon ve hiperpigmentasyon ya da hipoglisemi ve hiponatremi gibi biyokimyasal bulgular tanı için önemlidir ve ileri değerlendirme gerektirir. Klasik adrenal yetmezlik prezentasyonundan farklı olarak mevcut yayımlarda gebelikte hiperkalemi bildirilmemiştir^{30,31}.

Tanı için tipik klinik bulguların yanı sıra stressiz ortamda sabah erken bakılan kortizol düzeyinin <3 $\mu\text{g/dL}$ bulunması yeterlidir. Son trimesterde plazma kortizol düzeyi $3-30$ $\mu\text{g/dL}$ arasındadır. Eğer plazma ACTH düzeyi yüksek ise (>100 pg/mL) primer adrenal yetmezlik açısından cosyntropin stimülasyon testi 250 μg i.v. yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Gebede 21 hidroksilaz enzimine karşı gelişen otoantikörlerin gösterilmesi tanıyı otoimmün adrenal yetmezlik yönünden desteklerse de her hastada pozitif bulunmayabilir. Otoimmün adrenal yetmezlik tanısı için görüntüleme yapılması şart değildir. US ile yapılan görüntülemelerde büyümüş adrenal bezlerin gösterilmesi tüberküloz ya da fungal enfeksiyonlara, metastazlara, kanamalara ya da enfarktılara bağlı adrenal yetmezlikleri düşündürmesi bakımından önemlidir. Gerekli hallerde MR kullanımı söz konusu olabilmektedir^{30,31}.

Tedavide glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin yerine konması önemlidir. Glukokortikoidler, diurnal ritme uygun olarak günde iki doz şeklinde verilebilir. Hidrokortizon, prednizolon ve prednizona göre daha fizyolojik olduğu ve plasental 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz 2 tarafından yıkılarak plasentaya geçmediği için tedavide tercih edilir. Önerilen doz vücut yüzeyine göre $12-15$ mg/m²'dir. Günlük dozun $2/3$ 'ü sabah, $1/3$ 'ü öğleden sonra verilir. Oral fludrokortizon $0,05-0,2$ mg standart dozlarda devam edilebilir. Doğum sırasında özellikle sezeryan uygulamalarında stres dozunda glukokortikoid verilmelidir. Doğum sonrası idame dozlara inilmelidir. Süte çok az miktarda geçtiğinden laktasyon sırasında replasman dozunda hidrokortizon tedavisinin kullanılmasında sakınca görülmediği bildirilmektedir^{30,31}.

49.5. GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, gebeliğe eşlik eden, sık görülen, önemli bir problemdir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %6-8'inde hipertansiyon gebelikle birliktelik göstermektedir. Hipertansif gebede intraserebral kanama, akut böbrek yetmezliği, karaciğer nekrozu sıklığı artmıştır ve bunlara

bağlı olarak anne mortalitesi artar. Hipertansiyon abrupsiyo plasenta, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği sıklıklarını artırarak fetüs olumsuz etkiler, fetal mortaliteyi arttırabilir³³.

Gebelikte hipertansiyon için tanı değeri sistolik kan basıncı için ≥ 140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncı için ≥ 90 mm Hg'dır. Tanı için ölçümler en az 6 saat ara ile ve en az iki kez uygun şartlar altında yapılmış olmalıdır. Sistolik kan basıncı 140–159 mm Hg, diyastolik kan basıncı 90–109 mm Hg aralığında ise hafif, sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg ise ve dört saat süre ile yükseklik devam ediyorsa şiddetli hipertansiyondan söz edilmektedir³³.

Gebelikte görülen hipertansiyon kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve kronik hipertansiyon zemininde gelişmiş preeklampsi şeklinde dört başlık altında incelenmektedir (Tablo 49.1)^{2,33}.

Gebeliğe eşlik eden hipertansiyon gebelik başlamadan önce teşhis edilmişse veya gebeliğin ilk 20 haftasında ortaya çıkmışsa kronik, gebeliğin 20. haftası ya da sonrasında daha önceden normotansif olduğu bilinen bir kişide ortaya çıkmışsa ve postpartum dönemde 12 hafta içinde ortadan kaybolmuşsa gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Hipertansiyona proteinüri (≥ 300 mg/gün) eşlik ediyorsa preeklampside, bunlara ilave olarak konvülsiyon öyküsü de varsa eklampside söz edilmektedir^{2,33}.

Gestasyonel hipertansiyon gebelikte görülen hipertansiyonun en sık nedenidir. Nulliparlarda multiparlara göre daha sık görülür. Çoğunlukla proteinüri görülmez ancak olguların %15–25'i proteinürinin eşlik ettiği preeklampsiye ilerler^{2,33}.

Hipertansif gebede yapılması gereken başlıca tetkikler; idrar analizi ve kültürü, serum kreatinin, glukoz, elektrolitler, ürik asit, karaciğer enzimleri, tiroid fonksiyon testleri ve elektrokardiyogramdır. Hafif gestasyonel hipertansiyonda anne ve fetüs için sonuçlar genellikle iyi ise de şiddetli hipertansiyonda ve preeklampside artmış anne ve fetüs morbiditesi ve mortalitesi söz konusudur. Hipertansif gebelerde en sık görülen morbidite serebrovasküler olaylarla ilişkilidir. Preeklampside gebede abrupsiyo,

trombositopeni, serebral kanama, pulmoner ödem, karaciğerde kanama, karaciğer enzimlerinde yükselme ve renal yetmezlik görülebilir. Fetüs ise intrauterin büyüme geriliği yönünden dikkatle izlenmelidir. Preeklampside ölü doğum görülebilir³³.

Kronik hipertansiyonu olan gebelerin %90'ı primer hipertansiyonu olan olgulardır. Geriye kalan %10 Cushing sendromu, feokromositoma, hiperaldosteronizm, tirotoksikoz, hipotiroidi, akromegali, renal arter stenozu ve aort koarktasyonu gibi sekonder nedenlere bağlıdır. Kronik hipertansiyonu olan gebeler düşük ve yüksek risk grupları olarak ele alınmaktadır. Hedef organ hasarı olmayan primer hipertansiyon, gebelik sırasında antihipertansif ilaç tedavisi almaksızın kan basıncının düşük olması ve daha önce fetüs kaybı öyküsünün olmaması düşük risk kabul edilirken, gebelik sırasında kan basıncının $\geq 170/110$ mmHg olması, hipertansiyon süresinin 15 yıldan uzun olması, altta yatan hipertansiyona yol açan sekonder bir nedenin bulunması, hedef organ hasarı olması, anne yaşının >40 olması ve daha önce fetüs kaybı öyküsünün varlığı yüksek risk olarak değerlendirilmektedir^{33,34}.

Hipertansiyon ve gebelik birlikteliğinde temel yaklaşım anne ve fetüsün durumunu değerlendirmek ve hipertansiyonun şiddetini ortaya koymaktır. Anne ve fetüsün durumunu değerlendirmek için yapılan takipte gebenin kan basıncı seyri, preeklampsi klinik semptom ve bulgularının gelişip gelişmediği, laboratuvar incelenmesinde preeklampsi düşündürecek bulguların olup olmadığı araştırılmalıdır. Fetüsün takibinde ise amniyotik sıvı miktarı, ortalama fetal ağırlık, fetal gelişim ve haftalık nonstres test ile fetal kalp atım hızı izlenmelidir^{2,33,34}.

Kan basıncı 140–159 / 90–109 mmHg aralığında olan hafif hipertansiyonlu gebelerde tuz ve aktivite kısıtlanması önerilmez. Antihipertansif tedavi gerekli değildir. Kan basıncının ileri derecede düşürülmesi plasental perfüzyonu azaltır ve fetüsün beslenme ve gelişimini olumsuz etkileyebilir. Kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg olan şiddetli hipertansiyonlu gebelerde artmış maternal ve perinatal morbidite söz konusu olabileceği için preeklampsi gelişmiş gibi takip ve tedavi etmek gerekmektedir^{2,33,34}.

Avrupa hipertansiyon ve kardiyoloji birlikleri kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan gebelerde antihipertansif tedavinin

Tablo 49.1. Gebelikte hipertansiyon sınıflandırması^{2,33}

Gebelikte hipertansiyon sınıflandırması	
Kronik	Gebelik başlamadan önce teşhis edilmiş veya gebeliğin ilk 20 haftasında ortaya çıkmış
Gestasyonel	Normotansif bireyde gebeliğin 20. haftası ya da sonrasında ortaya çıkmış, postpartum 12 hafta içinde kaybolmuş
Preeklampsi	Hipertansiyona proteinüri eşlik ediyor
Kronik hipertansiyon zemininde gelişmiş preeklampsi	Kronik hipertansiyona proteinüri eşlik ediyor

erken başlanması gereken durumları; proteinüri olan ve olmayan gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyonun daha önce varolan hipertansiyona eklenmesi ve gebelik boyunca semptomatik veya organ hasarlı asemptomatik hipertansiyon varlığı olarak tanımlanmaktadır³⁵.

Preeklampsi tüm gebeliklerin %5'inde, ilk gebeliklerin %10'unda, kronik hipertansiyonlu gebelerin %20-25'inde görülmektedir. Preeklampsi gelişiminde, endotel disfonksiyon ve vazospazma bağlı gelişen plasental disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. İnsülin direncinin ve maternal immünitenin de preeklampsi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Preeklampsi için risk faktörleri daha önce bireyde ya da ailesinde preeklampsi öyküsünün olması, nulliparite, çoğul gebelik, gebelik yaşının >35 veya <18 yıl olması, iki gebelik arası sürenin <2 veya >10 yıl olması, beden kitle indeksinin >30 kg/m² olması, özellikle mikrovasküler komplikasyonlu diabetes mellitusun varlığı, primer ve sekonder hipertansiyon öyküsü, kronik böbrek hastalığı öyküsü, trombofili öyküsü, trisomi 13 ve hidrops fetalis bulunmasıdır. Preeklampsinin organlar ve fetüs üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır^{2,33,34}.

Ciddi preeklampside olası belirti ve bulgular kan basıncı yüksekliği (sistolik \geq 160 mm Hg veya diastolik \geq 110 mm Hg), serebral belirtiler, görme bozuklukları, baş ağrısı, pulmoner ödem, özellikle el ve yüzde hızlı gelişen ödem, hızlı kilo artışı, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, proteinüri (özellikle >5 gr/gün olması ciddi preeklampsiyi gösterir), oligüri (<500 ml/gün), karaciğer enzimlerinde yükselme, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin >600 IU/L olması, trombosit sayısının <100.000/mm³ olması ve fetal büyüme geriliğinin (doğum ağırlığı <10. persantil) saptanmasıdır^{2,33,34}.

Preeklampsinin değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar tetkikleri hemoglobin ve hematokrit ölçümü, trombosit sayımı, periferik yayma, 24 saatlik idrarda protein atılımı, serum BUN, kreatinin, ürik asit, transaminaz, albümin, LDH düzeylerinin ölçülmesi ve koagülasyon profilinin değerlendirilmesidir^{2,21,22}.

Preeklampside koruyucu tedavi konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır. Ancak çalışmaların sonuçları çok net değildir. En çok aspirin üzerinde durulmuştur. Ciddi

preeklampsi öyküsü, diyabet, kronik hipertansiyon, böbrek hastalığı, otoimmün hastalığı olanlarda aspirinin 75-100 mg/gün kullanımı önerilmektedir. Günlük kalsiyum alımı <600 mg olan gebelerde ise preeklampside koruyucu olarak kalsiyum tedavisi önerilmektedir. Üzerinde çalışılan diğer uygulamalar vitamin C ve E verilmesi ve yaşam tarzı değişikliğidir. Ancak etkinlikleri henüz kanıtlanmamıştır³³⁻³⁷.

Hipertansif gebenin kan basıncı sürekli olarak \geq 150/100 mm Hg ise maternal organ hasarını engellemek için farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Ancak kan basıncının ileri derecede düşürülmesinin plasental perfüzyonu azaltacağı ve perinatal sonuçları olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır. Tedavi ile hedeflenen kan basıncı değerleri sistolik için 140-150 mmHg, diastolik için 90-100 mmHg'dir. Hafif hipertansiyonda genellikle ilaç tedavisi tercih edilmezken şiddetli hipertansiyonu olanlarda, preeklampsi ve eklampside ilaç tedavisi ve mümkün olan en kısa sürede doğumun gerçekleştirilmesi gereklidir. Gebede hipertansiyon tedavisinde kullanımı önerilen başlıca oral antihipertansif ajanlar metildopa, labetalol ve nifedipindir (Tablo 49.2). Beta blokörler özellikle erken gebelik haftalarında fetal büyüme geriliği yaptıklarından, diüretikler ise plazma volümünü azalttıklarından çok dikkatli kullanılmalıdır³³⁻³⁷.

Renal disgenез, kardiyovasküler malformasyonlar, santral sinir sistemi malformasyonları ve intrauterin fetal ölüme yol açabildiği için anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin converting enzyme: ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) gebelikte kesinlikle kontrendikedir³³⁻³⁷.

Şiddetli hipertansiyonda gerekli hallerde intravenöz hidralazin, labetalol, sodyum nitroprussid veya nitroglicerinin kullanımı söz konusudur. Eklampsi tablosu gelişip konvülsiyon geçiren olgularda intravenöz magnezyum sülfat kullanılmaktadır. Gebelikte hipertansiyon tedavisinde hospitalizasyon gerektiren durumlar KB'nın \geq 170/110 mmHg olduğu ciddi hipertansiyon, ciddi preeklampsi ve eklampsidir³³⁻³⁷.

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi öyküsü olanlarda ileri de kronik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişme risklerinin arttığı unutulmamalıdır. Olgular izlemlerinde bu yönden takip edilmelidir³³⁻³⁷.

Tablo 49.2. Gebelikte hipertansiyon tedavisinde kullanımı önerilen başlıca oral antihipertansif ajanlar³³⁻³⁷

Gebelikte hipertansiyon tedavisi	
α adrenerejik blokör	Metildopa 2-3 x 250 mg/ gün, maksimum 3 gr/ gün
Kombine α - β adrenerejik blokör	Labetalol 2 x 100 mg/ gün, maksimum 2.4 gr/ gün
Kalsiyum antagonistleri	Nifedipin 30-60 mg/ gün, maksimum 120 mg/ gün

KAYNAKLAR

1. Molitch ME, Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:99–116, 2006.
2. Taylor RN, Lebovic DI, The endocrinology of pregnancy. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 9th edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2011;553–571.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017.
4. Vician L, Shupnik MA, Gorski J, Effects of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: stimulation of prolactin secretion, synthesis, and prolactin messenger ribonucleic acid activity. *Endocrinology* 104:736–743, 1979.
5. Hsu CJ, Hammond JM, Concomitant effects of growth hormone on secretion of insulin-like growth factor I and progesterone by cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology* 121:1343–1348, 1987.
6. Serri O, Lanoie G, Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide long acting release. *Endocrinologist* 13:17–19, 2003.
7. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR, Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:244–52, 1990.
8. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY, Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 79:130–7, 1992.
9. Lado-Abel J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JD, et al, Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3083–8, 1998.
10. Lindsay JR, Nieman LK, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 26:775–99, 2005.
11. Manetti L, Rossi G, Grasso L, et al, Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *Eur J Endocrinol* 168:315–21, 2013.
12. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al, A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1533–40, 2011.
13. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D, Gregor A, Statham PF, Seckl JE, The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:401–404, 2002.
14. Ananthakrishnan S, Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management. *Endocr Pract* 15:377–382, 2009.
15. Robinson AG, Posterior pituitary (Neurohypophysis). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 8th edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;157–170.
16. LeBeau SO, Mandel SJ, Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:117–136, 2006.
17. Ain KB, Mori Y, Refetoff S, Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 65:689–696, 1987.
18. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP, Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 73:824–831, 1991.
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017.
20. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG, Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 15:60–71, 2005.
21. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO, The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 15:351–357, 2005.
22. Kelly TR, Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery* 10:1028–1034, 1991.
23. Truong MT, Lalakea ML, Robbins P, Friduss M, Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series and review. *Laryngoscope* 118:1966–9, 2008.
24. Covacs CS, Fuleihan GE, Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:21–51, 2006.
25. Schnatz PF, Curry SL, Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 57:365–376, 2002.
26. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B, Management of hypoparathyroidism during pregnancy-report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 139:284–289, 1998.
27. Sweeney AT, Blake M, Holick MF, Transient osteoporosis of hip in pregnancy. *J Clin Densitom* 3:291–7, 2000.
28. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA, Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:487–490, 1993.
29. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al, Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine* 55:555–563, 2017.
30. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2017.
31. Lindsay JR, Nieman LK, Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:1–20, 2006.
32. Fitzgerald PA, Adrenal medulla and paraganglia. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 8th edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2007;421–469.
33. Leeman L, Fontaine P, Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 78:93–100, 2008.
34. Solomon CG, Seely EW, Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:157–171, 2006.
35. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al, 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–219, 2013.
36. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil de Gracia P, Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28:138–155, 2009.
37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:1122–31, 2013.

KISIM: 10

ENDOKRİN ACİLLER

Uzm. Dr. Pınar ŞİŞMAN¹, Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY²

¹Medicana Hastanesi, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Endokrin aciller hastane başvurularının küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve bunların da büyük kısmı diyabetik acillerdir. Diyabetik aciller dışlandığında ise nadir görülür. Bu nedenle tanı için yüksek şüphe ve mevcut hastalığın dışında ilişkili endokrinopatilerin ve olası komplikasyonların erken tespiti açısından da dikkat gerektirir. Klinik öykünün dikkatli değerlendirilmesi ve ayrıntılı fizik muayene sonucu yüksek klinik şüphe varlığında tanı konfirme edilmeden önce tedavi başlanmalıdır. Erken terapötik müdahale kritik hastalarda fatal olabilen komplikasyonların gelişimini önler ve sonucu iyileştirebilir^{1,2}. Bu bölümde hipofizer apopleksi, miksödem koması, tiroid fırtınası, amiodarona bağlı tirotoksikoz, tirotoksik periyodik paralizi, hiperkalsemik kriz ve akut adrenal kriz tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Pituitier apopleksi, hipofizer apopleksi, hipofizer yetmezlik, hipotiroidi koması, miksödem, tiroid fırtınası, tiroid krizi, amiodaron, amiodarona bağlı tirotoksikoz, tirotoksik periyodik paralizi, hipokalemi, akut hiperkalsemi, hiperkalsemik kriz, adrenal kriz, akut adrenal yetmezlik, Addison krizi.

50.1. HİPOFİZER APOPLEKSİ

Hipofizer apopleksi hipofiz bezinde akut enfarkt ya da kanamaya bağlı gelişen yaşamı tehdit edici nadir bir tablodur. Çoğu olguda hipofiz adenomu kanama ve enfarktten sorumludur. Hipofiz adenomlu hastaların %0,6–10'unda görülmektedir. En sık 5.–6. dekatlarda görülür ve erkeklerde insidansı daha yüksektir (%60–67). Olguların %60–80'inde apopleksi hipofiz adenomlarının ilk klinik bulgusudur. Makroadenomlarda ve özellikle nonfonksiyone hipofiz adenomları ve prolaktinomalarda apopleksi daha sık gözlenir^{3,4}. Büyük tümör çapı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte hipofizit, hipofiz metastazları, kranyofaringioma, Rathke kleft kisti, sellar tüberküloz ve hatta doğum esnasında ciddi hipovolemiye bağlı olarak (Sheehan's sendromu) normal hipofiz bezinde apopleksi görülebilir.

Hipofiz adenomları yüksek enerji gereksinimlerine rağmen azalmış vasküler dansite ve sınırlı anjiyogenetik faktör ekspresyonuna sahiptir. Bu nedenle tümör perfüzyon ve metabolizma arasındaki dengenin bozulması akut iskemi ya da enfarkta neden olur⁵. Altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte,

hipofiz bezinde genişlemeye bağlı kan gereksiniminin artışı sonucu gelişen tümör nekrozu ve damar basısı suçlanmaktadır. Bununla birlikte mikroadenomlarda da apopleksi gelişebilmesi ve tümör içi kanamanın hipofiz adenomlarında diğer intrakraniyal tümörlere göre yaklaşık beş kat fazla olması nedeniyle patogeneizde adenomun intrensek karakteristik faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir⁶.

Apopleksiye yol açan predispozan faktörler yaklaşık %40 olguda tanımlanmıştır. Bunlar; kardiyovasküler, abdominal ve ortopedik majör cerrahiler, anjiyografi ve spinal anestezi gibi invaziv girişimler, oral kontraseptifler, antikoagülan ve antitrombotik ilaçlar, GnRH ve somatostatin analogları, dopamin agonistleri, tirotropin salgılatıcı hormon (thyrotropin releasing hormone: TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (gonadotropin releasing hormone: GnRH) ve kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin releasing hormone: CRH)'un uygulandığı endokrinolojik dinamik testler, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, kafa travması, radyoterapi, gebelik ve doğumdur^{7,8}.

Klinik bulgular: Semptomlar klasik olarak saatler içinde gelişir. Bununla birlikte subakut formlar da bildirilmiştir.

Başlıca klinik bulgular baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozukluğu, kraniyal sinir hasarı, bilinç bulanıklığı ve komadır. Baş ağrısı sıklıkla retroorbital ve frontal bölgededir ve analjeziklere dirençlidir. Hastaların %80'inden fazlasında en sık hemianopsi olmakla birlikte değişen derecelerde görme bozukluğu mevcuttur. Hastaların %50'sinde diplopi ve bazılarında 3., 4. ve 6. kraniyal sinir hasarına bağlı oküler parezi bildirilmiştir. Üçüncü kraniyal sinir hasarında ayrıca pitozis, midriyazis ve içe bakışta kısıtlılık gelişir.

Doğum esnasında aşırı kan kaybının olduğu Sheehan's sendromunda genellikle doğumdan günler, haftalar sonra gelişen letarji, anoreksi ve laktasyonun olmaması ile tanıdan şüphelenilir.

Öte yandan hipofiz adenomlu hastaların yaklaşık %25'inde semptom olmadan rutin radyolojik incelemede tümör içi kanama saptanabilir. Bu durum çoğu zaman klinik aciliyet teşkil etmez ve tedavisi tümör çapı ve hormonal aktiviteye göre düzenlenir⁵.

Tanı: Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) günlük uygulamada daha pratik olmakla birlikte hipofizer lezyonun tanımlanmasında manyetik rezonans (MR) görüntüleme daha sensitiftir. Tanıda ön hipofiz hormonları değerlendirilerek hipopituitarizm varlığı ve hipofiz adenomunun hormonal aktivitesi (prolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı) araştırılmalıdır. Hastaların yaklaşık %80'inde ön hipofiz hormon eksikliği görülmektedir [adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH) ve gonodotropin eksikliği için sırasıyla %70, %50 ve %75]. Düşük prolaktin düzeyleri intrasellar basınçta yükseklığe ve cerrahi sonrası hipofizer fonksiyonların düzelmesinde düşük olasılığa işaret eder. Hipokortizolizm ya da uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromuna bağlı olarak %40 hastada hiponatremi görülebilir^{4,7}.

Ayırıcı tanıda subaraknoid kanama, enfeksiyöz menenjit, kavernoöz sinüs trombozu, migren, anevrizma ve Rathke kist kanaması düşünülmelidir.

Tedavi: Hipofizer apopleksiye bağlı ACTH eksikliği hayatı tehdit edici bir endokrin acil durumdur ve adrenal kriz tedavisi uygulanır. Başlangıç tedavisi normal doku perfüzyonunun sürdürülebilmesi için bolus şeklinde %0,9 salin ile hemodinamik stabilitenin sağlanması, elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve yüksek doz parenteral glukokortikoid replasmanıdır⁷. Glukokortikoid replasmanı parasellar dokular üzerindeki ödemi kontrol altına almak için suprafizyolojik dozlarda verilmelidir. Bu amaçla deksametazon 8–16 mg/gün ya da intravenöz hidrokortizon 200 mg/gün uygulanır. Akut tablo düzeldikten sonra 15–20 mg/gün bölünmüş dozda oral hidrokortizona geçilir^{9,10}.

Tedavide konservatif izlem ya da cerrahi kararı tartışmalıdır ve multidisipliner yaklaşım ile belirlenmelidir. Glukokortikoid replasmanı ve elektrolit desteğine rağmen bilinç bulanıklığı

ve görme bozukluğunda düzelme sağlanamıyorsa cerrahi önerilmektedir. Şiddetli ve sebat eden görme alan defekti ve görme keskinliğinde şiddetli bozukluk cerrahi endikasyonudur. Bununla birlikte hafif oküler bozukluklar hızla ilerleyebilir, yakın takip edilmelidir. Bulgular cerrahi sonrası yaklaşık yedi gün içinde genellikle düzelir. Oftalmolojik tedaviden bağımsız olarak genellikle spontan düzelme eğilimi gösterir. Hipofizer yetmezlik ise geliştiğinde genellikle düzelmez¹¹.

İzlem: Hipofizer apopleksi tekrarlayabilir. Bu nedenle anatomik yapı normale gelene kadar 3–6 ay arayla ve stabilite sağlandıktan sonra beş yıl boyunca yılda bir kez hipofiz MR yapılmalıdır. 5. yıldan sonra iki yıl arayla görüntüleme tekrarlanır. Apopleksi tablosunda düzelme ve taburculuktan bir ay sonra endokrinolojik tetkikler tekrarlanır. Bu testler ömür boyu hormon replasman tedavisinin gerekliliği açısından fikir sağlar⁷.

50.2. MİKSÖDEM KOMASI

Tanım: Miksödem koması uzun süreden beri devam eden ve tedavi edilmemiş hipotiroidide gözlenen yaşamı tehdit edici bir tablodur. Bazen hipotiroidinin ilk bulgusu olabilir. Günümüzde TSH ölçümünün günlük pratikte yaygın kullanılması nedeniyle nadir görülmektedir. Ameliyat sonrası ve postablatif hipotiroidiye göre daha sinsi seyir gösteren kronik otoimmün tiroiditte en sık görülmekle birlikte tüm hipotiroidi formlarında gelişebilir. Hastalık %90 oranında kış aylarında görülür. İleri yaş kadın en çok etkilenen grubu oluşturur^{12,13}.

Klinik bulgular: Başlıca üç klinik bulgusu mevcuttur¹⁴.

1. Mental durumda değişiklik: Bu tablo kognitif fonksiyonlarda bozukluktan psikoz ve tedavi edilmezse komaya kadar değişkenlik gösterir. Bazen eşlik eden hiponatremiye de bağlı olmak üzere fokal ve jeneralize nöbet gözlenebilir.
2. Hipotermi (vücut ısısı 23°C'ye kadar düşebilir) ya da ciddi enfeksiyona rağmen ateş gözlenmemesi. Hipoterminin şiddeti yüksek mortalite ile ilişkilidir.
3. Presipite edici olayın varlığı: Hipotermi, enfeksiyon (özellikle pnömoni), miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, ilaçlar (diüretikler, analjezikler, sedatifler ve antidepresanlar), travma, ve gastrointestinal kanama.

Bu klinik bulguların dışında miksödemli olguların yaklaşık yarısında hiponatremi mevcuttur. Hiponatreminin altta yatan nedeni çoğunlukla uygunsuz ADH salınımına bağlı serbest su ekskresyonunda bozulma, renal fonksiyonlarda bozukluk ve eşlik eden adrenal yetmezliktir¹⁵. Uyku apnesi, hipoksi ve hiperkapniye azalmış yanıtın gözlemlendiği santral depresyon, solunum kas güçsüzlüğü ve büyük dilin neden

olduğu mekanik obstrüksiyona bağlı olarak hipoventilasyon gözlenebilmektedir¹⁴.

Tanı: Tanıda ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılmalı, diğer koma nedenleri ekarte edilmeli ve tiroid fonksiyon testleri ile tanı doğrulanmalıdır. Koma ya da bilinç bulanıklığı ile başvuran bir hastada, öyküde hipotiroidi, tiroidektomi operasyonu veya radyoaktif iyot tedavisi varlığında, eşlik eden hiponatremi, hipotermi ve/veya hipokapni mevcutsa miksödem koması düşünülmelidir¹⁶. Aile bireylerinden alınan ilerleyici letarji, stupor ve koma öyküsü tanıya yardımcı olur.

Miksödem komasına en sık primer hipotiroidi neden olur ve serum serbest T4 ve T3 düzeyleri düşük, TSH düzeyleri yüksektir. Bununla birlikte santral hipotiroidide TSH düzeylerinin düşük ya da normal olabileceği akıld tutulmalıdır.

Diğer laboratuvar bulguları arasında anemi, hiponatremi, hipoglisemi, hiperlipidemi ve transaminaz, kreatinin ve kreatin fosfokinaz düzeylerinde artış görülür. Hipoksi, hiperkapni ve respiratuvar asidoz diğer bulgular arasındadır. Elektrokardiyografide bradikardi, azalmış voltaj, nonspesifik ST ve T değişiklikleri ve uzamış QT aralığı ile uyumlu bulgular gözlenir. Artmış kreatin fosfokinaz düzeylerine eşlik eden nonspesifik elektrokardiyografik bulgular miyokard infarktüsü ile tanı karışıklığına yol açabilir. Ancak miksödem komada kreatin fosfokinazın iskelet kası fraksiyonunda artış gözlenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Bununla birlikte miksödem komayı presipite eden nedenler arasında miyokard infarktüsü düşünülmelidir. Akciğer grafisinde kardiyomegali ve plevral effüzyon saptanabilir. Kardiyomegali saptandığında mutlaka ekokardiyografi yapılarak plevral effüzyon varlığı araştırılmalıdır¹³.

Tedavi: Miksödem koması medikal bir acildir. Erken tanı, tiroid hormonlarının hızlı replasmanı ve yeterli destek tedavisi tedavi başarısında çok önemlidir. Tanıdan şüphe edildiğinde laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Tedavi öncesi tiroid hormonları ve kortizol ölçümü için kan alınmalıdır. Miksödem komasının nadir görülmesi ve tedavi protokollerini karşılaştırmaya yönelik randomize kontrollü çalışmaların yapılamaması nedeniyle optimum tiroid hormon replasman tedavisi tartışmalıdır. Tedavide 500 µg T4 (levotroksin) IV ilk doz uygulandıktan sonra 50–100 µg/gün ile idame tedavi önerilmektedir. İntravenöz preparat temin edilemediğinde nazogastrik yol kullanılabilir. Ancak miksödemde absorpsiyonun bozulduğu akıld tutulmalıdır. Hasta oral almaya başlayana kadar tedaviye bu yol ile devam edilir. Yaşlı popülasyonda tedaviye olası kardiyak komplikasyon riski nedeniyle daha düşük dozlarda başlanmalıdır. Bazı endokrinologlar T3'ün biyolojik aktivitesinin T4'ten fazla olması ve primer hipotiroidide T4'ten T3'e dönüşümün bozulmuş olması nedeniyle tedavide T3 replasmanını (liyotironin ilk doz 10–25 µg, sonrasında 2,5–10 µg her sekiz saatte bir IV ya

da nazogastrik) önermektedir. Bununla birlikte yüksek T3 replasmanı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka önerilen tedavi protokolü T4 ve T3 kombinasyon tedavisidir. Kombinasyon tedavisinde 200 µg T4 ve 25 µg T3 yükleme dozunun takiben 50–100 µg/gün T4 ve 10 µg sekiz saatte bir T3 ile idame tedavi sağlanır¹⁷.

Metabolik bozuklukları düzeltmeye yönelik destek tedavisi miksödem komasının diğer önemli tedavi ayağıdır. Battaniye vasıtasıyla pasif ısıtma yararlıdır. Bununla birlikte vücut ısısı 30°C'nin altında olmadığı sürece eksternal aktif ısıtma uygulanmamalıdır. Çünkü vazodilatasyon, hipotansiyonda kötüleşme ve kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanabilir. Hipofizer yetmezlikte santral hipotiroidiye santral adrenal yetmezliğin eşlik edebilmesi, otoimmün primer hipotiroidi ile primer adrenal yetmezliğin birlikte görülebilmesi ve primer hipotiroidide strese ACTH yanıtının bozulabilmesi nedeniyle adrenal yetmezlik ekarte edilene kadar intravenöz hidrokortizon tedaviye eklenmelidir. Hidrokortizon 50 mg altı saatte bir i.v. uygulanmalıdır. Tedavinin ilk 48 saatinde ventilatuvar destek ve düzenli kan gazı analizi gerekebilir. Hiponatremi varlığında, uygunsuz ADH sekresyonunu ve sıvı retansiyonuna sekonder gelişen böbrek perfüzyonundaki azalmayı daha da bozabilmesi nedeniyle hipotonik sıvılardan kaçınılmalı, gerektiğinde hipertonic salin uygulanmalıdır. Hipoglisemi varlığında i.v. glukoz replasmanı yapılmalıdır. Altta yatan olası presipitan faktörlere yönelik değerlendirme yapılmalı, ayrıca enfeksiyon dışlanana kadar ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır¹⁸. Miksödem komasında ilaç metabolizması bozuktur. Bu nedenle mümkünse sedatif ilaçlardan kaçınılmalı, kullanılması gerektiği takdirde düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Prognoz: Tüm bunlara rağmen miksödem komasında prognoz kötü ve mortalite oranları %30–50 civarında yüksektir. İleri yaş, kardiyak komplikasyonlar ve sepsis varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve persistan hipotermi varlığında prognoz daha kötüdür. Başlıca ölüm nedeni aritmi, akut miyokard infarktüsü, akut pulmoner ödem ve kardiyak şok gibi kardiyak ve/veya respiratuvar komplikasyonlardır^{19,20}.

50.3. TİROİD FIRTINASI

Tanım: Tirotoksik kriz olarak da adlandırılan tiroid fırtınası hipertiroidinin akut ve yaşamı tehdit eden komplikasyonudur. Sistemik dekompanzasyona neden olan ve hipertiroidi semptomlarının abartılı haliyle karakterize nadir bir durumdur. Hipertiroidi ile başvuruların yaklaşık %1–2'sini oluşturur. Özellikle Graves hastalığında en sık olmakla birlikte toksik multinodüler guatr ve diğer tüm tirotoksikoz formlarında ve yeterli tedavinin sağlanmadığı durumlarda görülür²¹. Kadınlarda daha sıktır (kadın erkek oranı yaklaşık 3/1)²². Başlıca predispozan faktörler; antitiroid

tedavinin ani kesilmesi, tanı konulmamış veya yeterli tedavi edilmemiş tirotoksikoz, tiroid ve tiroid dışı cerrahi, travma, enfeksiyon, diyabetik ketoasidoz ve miyokard infarktüsü gibi akut hastalıklar, doğum, yakın zamanda iyotlu kontrast kullanımı ve nadiren radyoaktif tedavidir.

Klinik bulgular: Başlıca klinik bulguları;

- Ateş,
- Kardiyovasküler tutulum: Taşikardi, kalp yetmezliği, aritmi
- Nörolojik bulgular: Ajitasyon, deliryum, anksiyete, psikoz, koma
- Gastrointestinal semptomlar: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon ve akut hepatik yetmezliktir²³.

Tanı: Tanı klinik olarak hipertiroidi semptomlarının varlığında tiroid fırtınasından şüphe edilmekle başlar. Fizik muayenede ateş, taşikardi, guatr, orbitopati, ellerde titreme, nemli ve sıcak deri, hiperrefleksi, sistolik hipertansiyon ve sarılık saptanabilir. Tiroid fonksiyon testlerinde serbest T3 ve T4 yüksek, TSH baskılı saptanır. İnsülin salınımında baskılanma ve glukojenolizde artışa bağlı hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış diğer laboratuvar bulguları arasındadır²⁴. Tiroid fırtınası tanısında Burch-Wartofsky Puan Skalası ile tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre;

- Vücut sıcaklığı: 37,2°C'ın üzeri her 0,5°C artış için beş puan (maksimum 30 puan)
- Nörolojik disfonksiyon: İlimli (ajitasyon), orta şiddette (deliryum, psikoz) ve şiddetli (nöbet, koma) nörolojik disfonksiyon varlığı sırasıyla 10, 20 ve 30 puan
- Taşikardi: Beş puan (99–109), 10 puan (110–119), 15 puan (120–129), 20 puan (130–139) ve 25 puan (≥140)
- Atriyal fibrilasyon varlığı 10 puan
- Kalp yetmezliği: İlimli (pedal ödem), orta şiddette (bibaziler ödem) ve şiddetli (pulmoner ödem) kalp yetmezliği varlığı sırasıyla 10, 20 ve 30 puan
- Gastrointestinal disfonksiyon: Orta şiddette (diyare, bulantı, kusma veya karın ağrısı) ve şiddetli gastrointestinal disfonksiyon (açıklanamayan sarılık) varlığı sırasıyla 10 ve 20 puan
- Presipitan faktör varlığı 10 puan

Tanı kriterlerindeki bulguların şiddetine göre toplam puan ≥45 ise tiroid fırtınası ile uyumlu, 25–44 puan arasında ise yaklaşan tiroid fırtınasına işaret edebilir ve yakın takip edilmelidir. Toplam puan 25'in altında ise tiroid fırtınası olası değildir.

Tedavi: Tanıdan şüphelenildiğinde laboratuvar sonuçları beklenmeden, öncesinde TSH, serbest T3 ve T4 ölçümü için kan örneği alınarak, tedaviye başlanmalıdır. Beta adrenerjik blokaj, antitiroid ilaç tedavisi, inoganik iyot, steroid,

asetaminofen, volüm replasmanı, nütrisyonel destek ve yoğun bakım izlemi her hastaya planlanmalıdır.

- Antitiroid ilaçlar: Tedavide başlıca rolü alan propiltiyoürasil ve metimazol tiroid bezinde tiroid peroksidaz inhibisyonuna yol açarak yeni hormon sentezini azaltır. Propiltiyoürasil tiroid bezi ve periferik dokularda Tıp 1 deiyodinaz aktivitesi ile periferde T4-T3 dönüşümünü engellemesi nedeniyle tedavide ilk seçenektir²⁵. Propiltiyoürasil ile ilk 24 saat içinde T3 düşüşünün (%45) metimazole oranla (%10–15) daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tedavide propiltiyoürasil 500–1000 mg yükleme dozu sonrası 250 mg her dört saatte bir ya da metimazol 15–20 mg her altı saatte bir oral, nazogastrik tüp ya da rektal yolla uygulanır. Rektal uygulama yapılacaksa doz metimazol için her altı saatte bir 20–40 mg, propiltiyoürasil için her 6–8 saatte bir 400–600 mg olmalıdır.
- İyot: Wolf-Chaikoff etkisi ile oksidasyon ve organifikasyonu inhibe eder. Lügol solüsyonu (10 damla günde üç kez) ya da doymuş potasyum iyodid solüsyonu (günde üç kez beş damla) şeklinde uygulanır. Antitiroid ilaç başlandıktan en erken bir saat sonra uygulanmalıdır.
- β adrenarjik blokaj: Yüksek ventrikül hızlı kalp yetmezliği gelişme riski nedeniyle tedavide kalp hızını kontrol etmek önemlidir. Taşikardiyi ve diğer adrenarjik bulguları azaltmak için propranolol oral 60–80 mg ya da intravenöz 2 mg her dört saatte bir uygulanır. Diğer β adrenarjik blokerler de tedavi seçeneği olabilmekle birlikte yüksek doz propranololün T4 T3 dönüşümünü azaltıcı etkisi bulunmaktadır ve doz ayarlaması kolaylıkla yapılabilir. Bununla birlikte ilacın akut negatif inotropik etkilerinden kaçınmaya özen gösterilmelidir¹⁷.
- Steroid: Periferik T4-T3 dönüşümünü bloke edebilir. Hidrokortizon 100 mg her sekiz saatte bir uygulanması önerilmektedir.
- Antipiretikler: Termoregülasyonun düzeltilmesi koagülasyon, elektrolit dengesi ve pH üzerine olan tüm kötü etkilerin azaltılması açısından çok önemlidir. Tedavide antipiretik kullanılması gereken durumlarda parasetamol tercih edilmeli, salisilatlardan tiroid hormonlarının tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'e bağlanmasını inhibe ederek geçici serbest T4 artışına yol açabilmeleri nedeniyle kaçınılmalıdır. Dirençli ateş olgularında eksternal soğutma yöntemleri uygulanmalıdır²⁶.

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ekstrakorporeal plazmaferez dolaşımdaki tiroid hormonlarını temizlemede yarar sağlar²⁷. Tiroid fırtınasında nörolojik bulgular yaygın görülmektedir. Konvülsiyon mevcutsa benzodiyazepinler ilk seçenektir. Ayrıca kortikosteroid uygulaması, koagülopati ve mekanik ventilasyona bağlı gastrointestinal hemoraji riski mevcuttur. Bu nedenle proton pompa inhibitörleri ya da histamin-2 reseptör blokerleri önerilmektedir. Bilirubin düzeyleri 3 mg/dl'nin üzerinde sarılıktan bağımsız olarak

mortalite yüksektir, yakın izlenmelidir. Yaşamı tehdit edici durumlarda acil tiroidektomi, terapötik plazmaferez ve hemodiyaliz uygulanmalıdır²¹.

Hasta stabil hale geldiğinde altta yatan tiroid patolojisine dair ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Anamnez ve klinik bulgular değerlendirilmeli, tiroid doppler ultrasonografide tiroid volüm, ekojenite, vaskülarite ve nodül varlığı incelenmeli ve Graves hastalığı şüphesi varlığında TSH reseptör antikorları ölçülmelidir²⁶.

Prognoz: Mortalite %8–25 civarındadır ve ölüm çoklu organ yetmezliği nedeniyle olur. Akut kalp yetmezliğini izleyen solunum yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, gastrointestinal bulgular, nörolojik kollaps ve sepsis gelişir. Mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve agresif tedavi çok önemlidir²¹.

50.4. AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKÖZ

Amiodaron, tüm dünyada refrakter atriyal ya da ventriküler taşiaritmilerde en sık kullanılan antiaritmik ajandır. İyot yeterli bölgelerde %6, iyot eksikliği olan bölgelerde ise %10'lara varan sıklıkta amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) gelişebilir^{28,29}. Görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır (erkek kadın oranı: 3/1)³⁰. Genellikle tedavi başladıktan aylar sonra olmakla birlikte tedavinin ilk haftası içinde de gelişebilir. ABT'nin tipi ve tiroid volümü hastalığın başlangıç zamanını etkiler. Uzun yarı ömrü nedeniyle tedavi kesildikten aylar sonra da gelişebilir.

Tip 1 ABT altta yatan nodüler guatr ya da Graves hastalığı zemininde gelişir ve amiodaronun içindeki yüksek iyot (amiodaronun moleküler ağırlığının %37'sini oluşturur) patogeneze sorumludur. Yüksek iyot bu hasta grubunda yeni hormon sentez ve salınımını artırır (Jod-Basedow etkisi). Tip 2 ABT'de ise amiodaronun tiroid foliküler hücreler üzerine direkt toksik etki ile gelişen destrüktif tiroidit rol oynar ve genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Histopatolojik değerlendirmede histiyosit infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize yanıt bulguları gözlenir (Tablo 50.1). Günümüzde Tip 2 ABT tüm ABT olgularının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Bazı olgularda Tip 1 ve 2 ayrımı yapılamaz ve patogeneze her iki mekanizma rol oynayabilir. Bu olgular mikst ya da ya da belirsiz formlar olarak adlandırılır³¹.

Klinik bulgular: ABT'li hastalarda klinik diğer tirotoksikoz nedenleri ile benzer şekilde; kilo kaybı, sıcak intoleransı, halsizlik, kas güçsüzlüğü, dışkılama sıklığında artış, oligomenore, sinirlilik, anksiyete ve çarpıntı ile karakterizedir. Bununla birlikte özellikle yaşlı hastalarda depresyon ve apati gibi atipik bulgular gözlemlenebilir. Bazı hastalarda amiodaron tedavisi ile stabil seyreden kardiyak patolojide tekrarlama ya da kötüleşme ilk bulgu olabilir.

Tedavi: İlimli ABT %20 olguda kendiliğinden düzelir³². Tedavide amiodaronun kesilmesi birçok nedenden dolayı tartışmalıdır. Bu faktörler; amiodaronun sıklıkla kardiyak aritmileri önlemede tek ilaç olması, yağda çözünen bir ilaç olması nedeniyle kesildikten sonra da etkilerinin aylarca devam etmesi, kalpte T4-T3 dönüşümünü inhibe edebilmesi neticesinde ilaç kesildiğinde kardiyak bulguların

Tablo 1. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tip 1 ve 2 ayrıcı tanısı (28-32)

	Tip 1	Tip 2
Altta yatan tiroid patolojisi	Var	Yok (küçük guatr olabilir)
Mekanizma	Aşırı hormon üretimi	Tiroid destrüksiyonu
Prevelans	İyot eksik bölgelerde daha fazla	İyot replase bölgelerde daha fazla
Amiodaron kullanım süresi	Genellikle kısa (<1-2 yıl)	Genellikle uzun (>2 yıl)
Tiroid morfolojisi	Multinodüler ya da difüz guatr	Bazen küçük guatr
İyot uptake	Düşük / normal / yüksek	Düşük / yok
MIBI	Tiroide retansiyon	Uptake yok
T4/T3 oranı	Genellikle <4	Genellikle >4
Tiroid otoantikorları/Trab	Graves hastalığında pozitif	Genellikle negatif
Spontan remisyon	Hayır	Mümkün
Tiroid ultrasonografi	Nodüler ya da difüz guatr	Normal (hipoekoik) bez (küçük guatr)
Doppler akım	Yüksek vaskülarite	Vaskülarite yok
Önerilen medikal tedavi	Antitiroid tedavi	Steroid
İzleyen hipotiroidi	Olası değil	Mümkün
Altta yatan hastalığa yönelik tedavi	Olası	Hayır

agreve olma riskidir. Bu nedenle ilaç kesilme kararı bireyselleştirilmeli, kardiyolog görüşü ile klinik bulgular ve efektif alternatif antiaritmik tedavinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır^{25,33}.

Altta yatan otonom tiroid nodülleri ya da Graves hastalığı saptanmış olan Tip 1 ABT hastalarında metimazol tedavisi, Tip 2 ABT hastalarında ise glukokortikoid tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte klinik olarak stabil olmaması nedeniyle monoterapinin yeterli olmayabileceği düşünülen, monoterapiye yanıt vermeyen ya da Tip 1 ve 2 ayrımının yapılamadığı hastalarda kombine antitiroid ilaç ve glukokortikoid tedavisi uygulanmalıdır.

- Tip 1 ABT: Tedavide hormon sentezini bloke etmek amaçlı özellikle metimazol olmak üzere antitiroid ilaçlar (20–40 mg/gün metimazol ya da 400/600 mg/gün propiltiyoürasil) uygulanır. Tiroid bezindeki yüksek iyot miktarı nedeniyle tedavide 60 mg/gün gibi yüksek dozlarda metimazol gereksinimi bulunabilir. Hastalar başta kemik iliği süpresyonu olmak üzere ilaca bağlı yan etkiler açısından bilgilendirilmelidir. Antitiroid ilaca yanıt vermeyen hastalarda mikst tip ABT düşünülerek glukokortikoid eklenmelidir. Tedaviye, ilaca yanıtı arttırmak amaçlı, tiroide iyot alımını azaltan sodyum ya da potasyum perklorat eklenebilir. Özellikle böbrek ve kemik iliğine olan yan etkileri azaltmak için günde 1 gr'dan fazla uygulanmamak şartıyla 2–6 hafta tedaviye devam edilir. Tip 1 ABT kontrol altına alındıktan sonra radyoaktif iyot ya da cerrahi ile kalıcı tedavi planlanmalıdır. Kalıcı tedavi ile altta yatan tiroid patolojisinin ortadan kaldırılması amiodaronun tekrar başlanmasına da olanak sağlar³¹.
- Tip 2 ABT: Tip 2 ABT patogenezindeki başlıca mekanizmanın tiroid hormon sentezinde artış olmaması nedeniyle antitiroid ilaçlar tedavide birinci basamağı oluşturmamaktadır. Amiodaronun kesilmesini takiben 3–5 ay içinde çoğu hastada tedavisiz tirotoksikoz düzelir. Aşıkâr tirotoksikozun gözlemlendiği hasta grubunda ise glukokortikoid tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Başlangıç prednizolon dozu 0,5–0,7 kg/gün olup kademeli azaltılarak üç ay içinde ilaç kesilir. Tedaviye yanıt sıklıkla dramatiktir ve çoğu hastada biyokimyasal ve klinik olarak iyileşme birkaç gün içinde gözlenmeye başlanır ve bir ay sonunda tam iyileşme sağlanır. Destruksiyonun şiddetiyle ilişkili olarak %17'ye varan oranda hipotiroidi dahi gelişebilir^{31,34}.
- Mikst/tanımlanamayan tip ABT: ABT'de sınıflandırmanın yapılamadığı mikst tipte 40–60 mg/gün metimazol ve 40–50 mg/gün prednizolon ile kombine tedavi başlanır. Tedaviye hızlı yanıt Tip 2 ABT'yi düşündürür ve metimazol tedavisinin kesilmesi düşünülebilir. Tedaviye hızlı yanıtın olmadığı durumda ise ön planda Tip 1 ABT düşünülmesi ve prednizolon kademeli azaltılarak kesilmesi, metimazol tedavisine devam edilmelidir³¹.

Tedavide ilk seçenek olmamakla birlikte agresif metimazol ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda son seçenek olarak tiroidektomi uygulanır. Cerrahi öncesi tirotoksikozu daha iyi kontrol altına alabilmek için kısa süreli iopanoik asit veya plazmaferez uygulanabilir. İopanoik asit uygulanacaksa cerrahi sonrası 7–10 gün süre ile tedaviye devam edilmelidir^{35,36}.

Prognoz: ABT'da ötiroid hastalar ile karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olay riski üç kat yüksektir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir.

50.5. TİROTOKSİK PERİYODİK PARALİZİ

Kas güçsüzlüğü ve hipertiroidi birlikteliği ilk kez 1902 yılında saptanmış ve 1932 yılında ilk kez dört olgu serisi şeklinde yayımlanarak tirotoksik periyodik paralizi (TPP) adıyla tanımlanmıştır³⁷. TPP tirotoksikozun yaşamı tehdit eden, akut ve geçici kas güçsüzlüğü ve hipokalemi atağı ile karakterize nadir bir komplikasyonudur³⁸. Hastaların önemli bir kısmında Graves hastalığı mevcut olmakla birlikte tüm diğer tirotoksikoz formlarında da görülebilir. 20–40 yaşlar en sık görüldüğü dönemdir. Hastaların yaklaşık %95'i erkektir³⁹.

Patogeneizde tiroid hormonları, beta adrenerjik katekolaminler ve insülinin iskelet kasları, karaciğer ve böbrekte Na-K-ATPaz aktivitesini artırması suçlanmaktadır. Bu durum hücre içine potasyum geçişine yol açarak vücuttan potasyum kaybı olmadan hipokalemiye neden olur. Benzer mekanizma ile (sekonder intrasellüler şift) hipokalemiye, hipofosfatemi ve hipomagnezemi de eşlik eder. Erkeklik hormonlarının da Na-K-ATPaz aktivitesinde artışa yol açması, hipertiroidin kadınlardaki insidansının daha yüksek olmasına rağmen TPP'nin neden erkeklerde daha sık görüldüğünü açıklar. Düşük potasyum iskelet kası hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açarak nöromusküler bileşkede normal sinir uyarısına yanıtı azaltır. Böylelikle kas kontraktilitesi azalır⁴⁰.

Klinik bulgular: Ataktan önce sıklıkla kas ağrısı, katılık hissi ve kramp tarzı prodromal semptomlar mevcuttur ve çoğu hasta bu dönemde hafif şiddette ve kendiliğinden düzelen kas güçsüzlüğü yaşar. Atakların sıklığı değişkendir ve atak başladığında saatler ya da günler sürebilir. Kas güçsüzlüğü hafif güçsüzlükten, kuadrupleji ve total paraliziye kadar değişen şiddette olabilir. Semptomların şiddeti potasyum düşüklüğünün derecesi ile ilişkilidir. Alt ekstremiteler ve proksimal kaslarda etkilenme daha yaygındır. Bulbar, respiratuvar ve okular kaslar nadiren tutulur. Çoğu olguda derin tendon refleksleri azalmış ya da kaybolmuştur. Kognitif ve duysal fonksiyonlar normaldir. Konuşma bozukluğu, dispne, disfaji ve görme bozuklukları nadirdir^{38,41}. Yoğun egzersiz, yüksek sodyum ve karbonhidratlı diyet, alkol, travma, menstürasyon, soğuğa maruziyet ve kortikosteroid,

epinefrin, NSAİİ gibi ilaçlar presipitan faktörlerdir. Ataklar daha çok gece yarısı sabahın erken saatlerinde başlama eğilimindedir ve ataklar arasına tamamen düzelmeler olur.

Tanı: Atak esnasında serum potasyum düzeyleri genellikle 3 mmol/L'den düşüktür ve 1,1 mmol/L'nin altına inebilir. Hipokalemiye ek olarak hipofosfatemi ve hipomagnezemi saptanabilir. Kreatin fosfokinazın kas fraksiyonu düzeyleri, özellikle egzersiz sonrası gelişen TPP'de olmak üzere, hastaların üçte ikisinde artmıştır. Şiddetli atakta rabdomiyoliz görülebilir⁴².

Elektrokardiyografik bulgular hipokalemi ile uyumlu şekilde, ST segmentinde çökme, sinus taşikardisi, anormal PR aralığı, T dalga amplitüdünde azalma ve U dalgalarının varlığı ile karakterizedir. Diğer hipokalemi nedenlerinden farklı olarak TPP'de sinüs taşikardisi ön plandadır. AV blok, atriyal fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon ve asistoli diğer anormal EKG bulgularıdır⁴³.

Akut atak esnasında TPP miyastenik kriz, Guillian-Barre sendromu, akut miyelopati ve botulizm gibi diğer akut paralizis nedenlerinden ayırt edilmelidir⁴⁴. Tutulan kas tipi, sensoryal sistem tutulumunun olmaması, mental fonksiyonların korunması, derin tendon reflekslerinin çoğu zaman kaybı, ve genellikle kraniyal sinirler, bulbar, oküler ve respiratuvar kasların korunmuş olması ile diğer akut paralizis nedenlerinden ayrılabilir. TPP'de hastalar genellikle hipertiroidi esnasında atak geçirir. Düşük TSH, yüksek serbest T3 ve T4 düzeyleri bu durumu destekler³⁹. Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer patoloji familial hipokalemi periyodik paralizisidir. Klinik bulgular her iki durumda benzerse de TPP'de aile öyküsü nadirdir ve başlangıç yaşı daha ileridir⁴⁵. İdrar kalsiyum/fosfat oranının >1,7 olması TPP'yi familial hipokalemi periyodik paraliziden ayırt etmede yarar sağlar⁴⁰.

Tedavi: Tedavide potasyum replasmanı, nonselektif beta bloker ve altta yatan hipertiroidin uygun tedavisi yer alır.

İntravenöz potasyum klorid: Atak süresini kısalttığı gösterilmiştir. Tedavi ile hastaların %40–59'unda rebound hiperkalemi görülür. 90 mEq/24 saat'ten yüksek dozda potasyum replasmanı yapıldığında bu oran %80 seviyelerine çıkar. Tedavi süresince EKG takibi yapılmalıdır.

Non-selektif beta blokaj: Na-K-ATPaz pompasını bloke ederek altta yatan ana patolojik mekanizma üzerine etki gösterir.

Atakları önleyici stratejiler: Potasyumun hücre içine girişine neden olan en önemli etkenin yüksek tiroid hormonları olması nedeniyle ötiroidinin sağlanması atakları önlemede çok önemlidir. Propranolol gibi beta blokerlerin atak sıklığı ve şiddetini azaltıcı etkilerinin gösterilmiş olup ötiroid durum sağlanana kadar beta bloker tedavisi devam etmelidir. Diğer predispozan faktörler arasında yer alan ağır egzersiz, yüksek karbonhidratlı diyet ve alkolden kaçınılmalıdır.

50.6. HİPERKALSEMİK KRİZ

Hiperkalsemi pek çok nedene bağlı gelişen ve görece yaygın gözlenen bir elektrolit bozukluğudur. Hastaların %90'ında primer hiperparatiroidizm ve maligniteler altta yatan nedeni oluşturur. Primer hiperparatiroidizmde çoğunlukla ılımlı hiperkalsemi gözlenirken, acil tedavi gerektiren hastaların yaklaşık %65'inde altta yatan neden malignitelerdir¹⁸.

Klinik bulgular: Hiperkalsemiye bağlı semptomlar hiperkalseminin şiddeti ve süresine göre değişkenlik gösterir. Hastalar genellikle yüksek kalsiyum düzeylerini, eğer hiperkalsemi kronik zeminde kademeli artış göstermişse tolere edebilirler. Bununla birlikte 14 mg/dL'nin üzerinde çoğu hasta semptomatiktir. Akut hiperkalsemide en sık bulgular anoreksi, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, dehidratasyon, güçsüzlük, depresyon ve konfüzyondur. Stupor ve komaya ilerleyebilir⁴⁶.

Tanı: Tanı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda meme muayenesine özellikle dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda parathormon (PTH) ölçümü önem arz eder. Başvuru anında yapılması önerilen diğer laboratuvar tetkikleri; total protein, albümin, fosfat, magnezyum, eritrosit sedimentasyon hızı ve tam kan sayımıdır⁴⁷. EKG'de kardiyak repolarizasyon hızında artışa bağlı QT kısalması mevcuttur. Aritmi bulguları gözlenebilir. Serum kalsiyum konsantrasyonu >14 mg/dL veya serum kalsiyum konsantrasyonu >12 mg/dL olup eşlik eden akut hiperkalsemi bulguları varlığında acil tedavi başlanmalıdır.

Tedavi: Hiperkalsemik kriz başlangıç tedavisinde eş zamanlı salin, kalsitonin ve bisfosfonat tedavisi uygulanır. Kombine tedavi yaklaşımı ile serum kalsiyum düzeyleri 24–48 saat içinde hiperkalsemik krize bağlı mortaliteyi azaltabilir ve tanısal değerlendirme için vakit sağlayabilir. Sonraki adımda ise altta yatan nedene bağlı spesifik tedaviler uygulanır⁴⁸.

- Salin infüzyonu, kalsiyumun glomerüler filtrasyonunu artırarak ve kalsiyum ve sodyumun tubuler reabsorpsiyonunu azaltarak idrar kalsiyumunu artırıcı etki gösterir¹⁸. İnfüzyon hızı hiperkalseminin şiddeti, hastanın yaşı ve başta kardiyak ve renal hastalıklar olmak üzere eşlik eden komorbid durumlar göz önünde bulundurularak ayarlanır. Tedaviye 200–300 mL/saat ile başlanıp sonrasında idrar çıkışı saatte 100–150 mL olacak şekilde ayarlanarak infüzyona devam edilir. İnfüzyon başladıktan sonra sıvı yüklenmesi açısından özellikle kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar yakın izlenmelidir⁴⁷.

Böbrek ya da kalp yetmezliği yokluğunda kalsiyum atılımını artırıcı etki gösteren loop diüretiklerinin tedavide kullanılması önerilmemektedir. Çünkü bu ilaçlar aynı zamanda hiperkalsemiden primer sorumlu olan kemik rezorpsiyon inhibisyonuna da neden olur⁴⁹.

50.7. AKUT ADRENAL KRİZ

- Farmakolojik dozlarda kalsitonin osteoklastlar üzerindeki reseptörleri aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır. Salmon kalsitonin 4 IU/kg intramusküler ya da subkutan 12 saat arayla uygulanır. Doz 6–8 IU/kg altı saat arayla olacak şekilde arttırılabilir. Etkisi hızlıdır. Serum kalsiyumunu 2–6 saat içinde yaklaşık 2 mg/dL düşürür. Bisfosfonatlar kadar potent değildir ve tedaviye başladıktan 24–48 saat sonra taşiflaksi gelişir⁴⁶. Nazal kalsitonin uygulamanın etkisi yoktur⁵⁰.
- Zolendronik asit 4 mg IV (15 dakikanın üzerinde uygulanacak şekilde) ya da pamidronat 60–90 mg IV (2–4 saatin üzerinde uygulanacak şekilde) verilebilir. Zolendronik asit pamidronata üstünlüğü nedeniyle tercih edilir⁴⁷. Bisfosfanat tedaviye bağlı bir iki gün kadar süren geçici ateş, grip benzeri semptomlar, miyalji ya da hipokalsemi ve hipofosfatemi görülebilir. Etkinliği yaklaşık dört günde başlar ve sekiz haftaya kadar etkileri sürer.

Denosumab bisfosfonat tedavisine alternatif tedavi seçeneğidir. Bisfosfonatlardan farklı olarak böbrekten atılmaz ve kronik böbrek yetmezliğinde de uygulanabilir. Başlangıç dozu 60 mg subkutan olmak üzere yanıtla göre tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Osteoporozda onayı bulunmakla birlikte maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde de etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak bu endikasyonda henüz onayı bulunmamaktadır⁴⁸.

Glukokortikoidler (hidrokortizon 200–300 mg intravenöz 3–5 gün) lenfoma ve miyeloma gibi hematolojik maligniteler, D vitamini intoksikasyonu ve granüloematöz hastalıklarda yararlıdır. Sağlıklı kişilerde ve primer hiperparatiroidizmde serum kalsiyum düzeyleri üzerine etkileri yoktur. Üriner kalsiyum ekskresyonunu arttırıcı ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltıcı etki gösterir. Ancak kemik kalsiyum dengesi üzerine negatif etkileri bulunmaktadır.

Diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği şiddetli hiperkalsemi olan hastalarda periton ya da hemodiyaliz tedavisi etkili bir tedavi seçeneğidir⁴⁷. Diyaliz esnasında yüksek miktarda fosfat kaybı olur ve serum fosfor düzeylerinde düşme hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Bu nedenle diyaliz sonrası serum fosfor düzeyleri ölçülmelidir⁴⁸.

Paratiroid karsinomuna bağlı şiddetli hiperkalsemi olan hastalarda bir kalsimimetik olan sinakalset (başlangıç dozu 30 mg günde iki kez, maksimum 90 mg günde dört kez) kullanılabilir.

Hiperkalsemi için akut tedavi uygulandıktan sonra hasta mümkün olduğunca hızlı şekilde mobilize edilmeli, hiperkalsemiye neden olan altta yatan hastalığa yönelik gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır⁴⁶.

Akut adrenal kriz ya da diğer adıyla Addison krizi akut kortizol yetmezliği ile karakterize, acil tedavi gerektiren ve yaşamı tehdit eden bir tablodur. Akut adrenal kriz sıklıkla bilinen adrenal yetmezlik varlığında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, kronik tedavi altında olan adrenal yetmezlik hastalarında akut adrenal kriz gelişme insidansı yılda 5–10/100 hastadır⁵¹. Mineralokortikoid eksikliğinin tabloya ek katkısı nedeniyle sekonder adrenal yetmezlik ile karşılaştırıldığında primer adrenal yetmezlikte daha siktir⁵². Predispozan faktörler;

- Bilinen primer ya da sekonder adrenal yetmezliği olan hastalarda; yetersiz glukokortikoid ya da mineralokortikoid replasmanı, enfeksiyonlar ve diğer akut stres durumlarında yeterli glukokortikoid doz artışının yapılmamış olması, viral gastroenterit ve diğer gastrointestinal hastalıklara bağlı olarak sebat eden kusma ve diyare nedeniyle absorpsiyonun azalması,
- Bilateral adrenal infarkt ve hemoraji (Bilateral adrenal hemoraji meningokoksemiye bağlı gelişir ve Waterhouse Friderichsen sendromu olarak adlandırılır),
- Hipofizer apopleksi gibi sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezliğe neden olan durumlar,
- Yüksek doz glukokortikoid tedavinin ani kesilmesidir⁵³.

Klinik bulgular: Akut adrenal krizin başlıca bulguları volüm eksikliği ve hipotansiyondur. Çoğu hastada halsizlik, bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı şikayetleri olur. Semptomların nonspesifik olması nedeniyle tanı gecikebilir. Bu durumda tablo konfüzyon ve komaya ilerler⁵⁴.

Tanı: Öyküde adrenal yetmezlik varlığı sorgulanmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş hastalık, cerrahi, travma ve diğer stres faktörleri değerlendirilmelidir. Hastalar hipotansif, şok tablosunda, konfüze, deliryumda ya da letarjik olabilir. Ateş görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında peteşi mevcuttur. Karın muayenesi akut batını düşündüren rebound hassasiyet ve rijidite ile uyumlu olabilir. Bu durumda hiponatremi ve hiperkalsemiye hemoglobin düşüşünün eşlik etmesi Waterhouse Friderichsen sendromu tanısında yarar sağlar.

Başlangıç laboratuvar testleri sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum, hemogram, kortizol ve ACTH, renin, aldosteron ve tiroid hormonlarıdır. Hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi ve hiperkalsemi saptanır. Hemogramda normositer anemi ve eozinofili görülebilir. Tedavi öncesi ACTH ve kortizol ölçümü için kan alınması, akut adrenal kriz sonlandıktan sonra ayrıntılı tanı için yarar sağlar. Göğüs grafisi adrenal hemorajiyi ya da adrenal tüberkülozda saptanan kalsifikasyonları göstermede değerlidir⁵¹.

Tedavi: Başlangıç tedaviyi glukokortikoid ve sıvı replasmanı oluşturur. İlk 12–24 saat içinde 1–3 L %0,9 salin infüzyonu yapılmalı, hipoglisemi varlığında dekstroz içeren solüsyonlar uygulanmalıdır. Volüm durumu ve idrar miktarı takip edilmelidir⁵¹. Hidrokortizon 100 mg parenteral enjeksiyonu takiben ilk 24 saat ya da hasta stabilize olup oral beslenmeye başlayana kadar altı saatte bir 50 mg hidrokortizon tedavisine devam edilmelidir. Hasta oral beslenmeye başladığında 20 mg sekiz saatte bir oral hidrokortizona geçilir, 24–48 saat sonra doz 10 mg hidrokortizon sekiz saatte bir olacak şekilde azaltılır². Yüksek doz glukokortikoid tedavinin mineralokortikoid etkisi mevcuttur. Bununla birlikte hidrokortizon dozu <50 mg/güne indiğinde primer adrenal yetmezlikli hastalarda tedaviye mineralokortikoid (fludrokortizon 0,1–0,2 mg/gün) eklenir⁵⁵.

Prognoz: Mortalite yılda 0,5/100 hasta civarındır. Akut adrenal krize bağlı ölümlerin azaltılması için bilinen adrenal yetmezliği olan hastalarda adrenal kriz gelişimini önlemek büyük önem arz eder. Hastalar akut stres ya da enfeksiyon varlığında glukokortikoid dozlarının artırılması gerekliliği konusunda bilgi sahibi olmalıdır⁵⁶. Bununla birlikte kriz anında mevcut durumlarının hipoglisemi komasından ayırt edilmesi ve acil steroid tedavisinin başlanabilmesi açısından hastalar mutlaka üzerlerinde hastalık bilgilendirme kartları taşımaldırlar⁵⁷.

KAYNAKLAR

- Bajwa SJ, Jindal R. Endocrine emergencies in critically ill patients: Challes in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 16:722–727, 2012.
- Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad Med* 80:506–515, 2004.
- Chang CV, Felicio AC, Toscanini AC, Teixeira MJ, Cunha-Neto MBC. Pituitary tumor apoplexy. *Arq Neuropsiquiatr* 67:328–333, 2009.
- Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab* 59:259–264, 2015.
- Albani A, Ferrau F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, Cannavo S. Multidisciplinary management of pituitary apoplexy. *Int J Endocrinol* 2016:7951536, 2016.
- Randall BR & Couldwell WT. Apoplexy in pituitary microadenomas. *Acta Neurochirurgica* 152:1734–1740, 2010.
- Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:9–20, 2011.
- Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol* 172:179–190, 2015.
- Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumor apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 109:63–70, 2007.
- Nawar RN, AbdelMannan D, Selma WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med* 23:75–89, 2008.
- Briet C, salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 61:199–209, 2015.
- Wiersinga WM. Myxedema and coma (severe hypothyroidism). (Eds. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K). *NCBI Bookshelf. Endotext South Dartmouth: MDtext. com, Inc, 2015.*
- Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 62:2485–2490, 2000.
- Gwiezdzińska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am* 96:385–403, 2012.
- Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 70:534, 1990.
- Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Myxedema coma. [http://0210ehsnr-y-https-www-uptodate-com, 2017.](http://0210ehsnr-y-https-www-uptodate-com, 2017)
- Jamesson JL. Disorder of the thyroid. *Harrison's Endocrinology*. Fourth edition. (Eds. Mandel SJ, Weetman AP). USA, Mc Graw Hill Education, 2017;68–106.
- Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 83:79–86, 2007.
- Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 27:117, 2017.
- Shuy M, Shifman OE, Nusair S, Pappo O, Lotan C. Hypothyroidism induced myocardial damage and heart failure: an overlooked entity. *Cardiovasc Pathol* 18:183–186, 2009.
- Bacuzzi A, Dionigi G, Guzzetti L, et al. Predictive features associated with thyrotoxic storm and management. *Gland Surg* 6:546–551, 2017.
- Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22:661–679, 2012.
- Wartofsky L. Thyrotoxic storm. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A fundamental and Clinical text 10th edition*. (Eds. Braverman LE, Cooper DS.), Philadelphia: Williams & Wilkins, 2012;481–486.
- Pokhrel B, Bhusal K. Thyroid storm. *StatPearls Thesaurusland*, 2017.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343–1421, 2016.
- Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol* 1:102, 2014.
- Koball S, Hickstein H, Gloger M, et al. Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single pass albumin dialysis: a case report. *Artif Organs* 34:55–58, 2010.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118:706–714, 2005.
- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardini F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 101:28–34, 1984.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 6:34–41, 2010.
- Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol* 66:176–186, 2015.
- Macchia PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis. Amiodarone induced thyrotoxicosis. *Endotext*. (Eds. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hersman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A). *SouthDartmouth (MA):2015.*
- Gotzsche LS, Boye N, Laurberg P, Andreasen F. Rat heart thyroxine 5'deiodinase is sensitively depressed by amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol* 14:836–841, 1989.
- Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardini F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 35:340–348, 2012.
- Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? *World J Surg* 17:622–626, 1993.
- Tonnellier A, de Filette J, de Berker A, Deweer S, Velkeniers B. Successful pretreatment with plasma Exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J* 6:108–112, 2017.
- Salih M, Kinschot V, Peeters RP, et al. Thyrotoxic periodic paralysis: an unusual presentation of hyperthyroidism. *Neth J Med* 75:315–320, 2017.
- Barahona MJ, Vinagre I, Sojo L, Cubero JM, Perez A. thyrotoxic periodic paralysis: A case report and literature review. *Clin Med Res* 7:96–98, 2009.
- Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis; clinical characteristics and predictors of recurrent periodic attacks. *Eur J Neurol* 15:559–564, 2008.
- Tella SH, Kommalapati A. An underdiagnosed and under-recognized condition. *Cureus* 7: e342, 2015.
- Shih-Hua L. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 80:99–105, 2005.
- Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Thyrotoxic periodic paralysis: Clinical challenges. *J Thyroid Res* 2014:649502, 2014.

43. Gutmann L, Conwit R, Shefner JM, Wilterdink JL. Thyrotoxic periodic paralysis. <https://0210evmi7-y-https-uptodate.com>, 2014.
44. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 159:601–606, 1999.
45. Seshadri P, Frank KD, Iqbal N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis in the Native American patient: case report and literature review. *Endocr Pract* 8:362–363, 2002.
46. Goltzman D. *Endotext*. (Eds. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A). South Dartmouth:1–35, 2000–2016.
47. Shane E, Berenson JR, Rosen CJ, Mulder JE. Treatment of hypercalcemia. <https://0210egzwp-y-https-www-uptodate-com>, 2017.
48. Jameson JL. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. *Harrison's Endocrinology*. Forth edition. (Eds. Potts JT, Jüpper H). USA, Mc Graw Hill Education, 2017;446–479.
49. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 50:473, 1981.
50. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif tissue Int* 51:18, 1992.
51. Rautburn KM, Gossman WG. Addisonian crisis *StatPearls*. TreasureIsland, 2017.
52. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 162:597–602, 2010.
53. Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. <https://0210embh0-y-https-www-uptodate-com>, 2017.
54. Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 361:1881–1893, 2003.
55. Arlt W. Disorder of the adrenal cortex. *Harrison's Endocrinology*. USA, Mac Graw Hill Education 2017;107–135.
56. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:364–389, 2016.
57. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but undermanaged event. *Eur J Endocrinol* 162:115–120, 2010.

KISIM: 11

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Prof. Dr. İlhan YETKİN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Nöral hücrelerden kaynaklanan, çeşitli hormon ve biyoaktif maddeler salgılayan tümörlere nöroendokrin tümörler (NET) denir. Birçok organda NET'ler görülebilir de, en sık akciğer ve gastroenteropankreatik (GEP-NET) dokulardan kaynaklanır. Gerek klinik davranış gerekse de tedavi yanıtları açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Kitle etkisiyle bası semptomları veya kitlenin salgıladığı biyoaktif maddeler sonucunda gelişen semptomlar gözlenir. Klasik yöntemler yanında son yıllarda hızla gelişen nükleer görüntüleme yöntemleri sayesinde daha doğru tanı ve evreleme imkanı olmuştur. Somatostatin analogları ve hedefe yönelik tedaviler dışında yeni gelişen nükleer ve girişimsel radyolojik işlemler ile nöroendokrin tümör tedavisinde yeni seçenekler gelişmektedir.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümör, karsinoid tümör, karsinoid sendrom, kromogranin-A, 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİİA), galyum sintigrafisi, peptid reseptör radyonüklid tedavi, Yttriyum-90, Lutetium-177

51.1. TANIMLAMA

Nöral hücrelerden kaynaklanan, çeşitli hormon ve biyoaktif maddeler salgılayan tümörler nöroendokrin tümörler (NET) olarak adlandırılır. Birçok organda görülebilir de en sık akciğer ve gastroenteropankreatik (GEP-NET) dokulardan kaynaklanır. Özellikle gastrointestinal nöroendokrin tümörler uzun yıllar "karsinoid tümör" olarak adlandırılmıştı. Farklı dokulardan kaynaklanmaları, farklı büyüme hızı paternine ve farklı malignite potansiyeline sahip olmaları nedeni ile oldukça heterojen bir hastalık grubudur.

Bu bölümde özellikle GEP-NET'ler ele alınacaktır. Heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle tanı ve tedavide de farklılıklar vardır. Bu nedenle, öncelikle NET'lerin genel özelliklerinden, kullanılan tanısal testlerden bahsedildikten sonra her bölgeye özel NET'ler ayrı ayrı ele alınacaktır.

51.2. EPİDEMİYOLOJİ

Nöroendokrin tümörlerin batı toplumlarında görülme sıklığı Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)

veri tabanına göre 100,000'de 2,8 ila 4,5 arasındadır¹. GEP-NET'ler en sık ince barsakta (%30,8), bundan sonra sırasıyla rektum (%26,3), kolon (%17,6), pankreas (%12,1) ve appendikste (%5,7) yerleşir². Her yaş grubunda görülebilir ancak en sık 65–75 yaş arasında saptanır. Cinsiyet olarak da erkeklerde daha sık görülür.

51.3. SINIFLAMA

Nispeten az görülen ve oldukça heterojen olan bu hastalık grubunun sınıflamasında da tam fikir birliği yoktur. Nöroendokrin tümörler 1963 yılında Williams ve Sandler tarafından yapısal özellikleri ve klinik davranışları göz önüne alınarak üç ana gruba ayrıldı³. Günümüzde prognostik faktörlere dayalı farklı sınıflandırma kriterleri bulunsa da halen bu üç ana grupta da kullanılmaktadır.

1. Ön barsak kaynaklı NET'ler: Bronş, akciğer, timus, mide, karaciğer, biliyer sistem, pankreas, duodenumun ilk kısmından kaynaklanan tümörler olarak tanımlanır

Tablo 51.1. Dünya sağlık örgütü pankreatik nöroendokrin tümörler 2017 sınıflandırması

	Ki-67 İndeksi	Mitotik İndex
İyi Farklılaşmış Nöroendokrin Neoplaziler		
• G1 NET	<%3	< 2 mitoz/ 10 büyük büyütme alanı
• G2 NET	%3-20	2-20 mitoz/ 10 büyük büyütme alanı
• G3 NET	>%20	>20 mitoz/ 10 büyük büyütme alanı
Az Farklılaşmış Nöroendokrin Neoplazi		
G3 Nöroendokrin Karsinom	>%20	>20 mitoz/ 10 büyük büyütme alanı
• Küçük Hücre Tipi		
• Büyük Hücre Tipi		
Mikst Nöroendokrin ve Nöroendokrin dışı Neoplazi		

2. Orta barsak kaynaklı NET'ler: Duodenum ikinci kısım, jejunum, ileum, apendiks, sağ kolon, proksimal transvers kolon, overlerden kaynaklanan tümörler olarak tanımlanır

3. Arka barsak kaynaklı NET'ler: Distal transvers kolon, inen kolon, rektumdan kaynaklanan tümörler olarak tanımlanır.

Bu sınıflamada anatomik yerleşim ön planda tutulmaktadır. Yeni sınıflamalarda ise tümörün agresifite potansiyeli ve prognozu ön planda tutulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa Nöroendokrin Tümör Cemiyeti (ENETS) ve Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Cemiyeti'nin (NANETS) ayrı sınıflandırmalar bildirmektedirler. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2017 yılında yeni sınıflama kriterlerini yayımlamıştır (Tablo 51.1)⁴. Ki-67 ya da mitotik indeksten hangisi daha az farklılaşma evresini yansıtıyorsa o farklılaşma evresi baz alınır. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde benzer sınıflandırma kriterleri kullanılırken bronş ve timus NET'lerinin sınıflandırmasında bazı farklılıklar vardır. GEP-NET'lerde Ki-67 indeksi kullanılırken bronş ve timus NET'lerde Ki-67 indeksi kullanılmamakta, nekroz varlığı bir kriter olarak kullanılmaktadır⁵. GEP-NET'lerde her bir güçlü büyütme alanında (HPF) 20 mitoz ve üzeri yüksek dereceyi ifade ederken, bronş kaynaklı NET'ler için 10 mitoz ve üzeri yüksek derece için yeterlidir⁵.

51.4. KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular genel olarak iki grupta değerlendirilir. Biyoaktif madde salgılamayan tümörler köken aldıkları bölgedeki kitle etkisine bağlı semptomlara neden olurlar. Rektumdan köken alan tümörlerde rektal kanama, kabızlık, ağrı gibi semptomlar görülürken; ince barsaktan köken alanlarda karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon; mide kökenli olanlarda anemi, karın ağrısı appendix kökenli olanlarda ise apandisit görülebilir.

Salgı üreten tümörler ise salgıladıkları maddelere bağlı semptomlara neden olurlar. CRH ya da ACTH salgılayan bronş NET'leri Cushing sendromu kliniği ile başvurabilirken, serotonin salgılayan NET'ler karsinoid sendrom kliniği ile başvurabilirler. Salgılanan madde ilişkili spesifik semptomlar bölümün ilerleyen kısımlarında ayrı ayrı ele alınacaktır.

51.5. TANI

Çoğu NET asemptomatik olduğu için tesadüfen saptanan ya da lokal bası etkisi yapan kitle araştırılırken tanı alır. Biyolojik aktif salgı yapan ve klinik semptomlara (karsinoid sendrom, hipoglisemi, Cushing sendromu kliniği vb.) yol açan kitleler ise NET açısından araştırılmalıdır. NET tanı ve lokalizasyonunda biyokimyasal incelemelerin, radyolojik incelemelerin ve nükleer tıp incelemelerinin önemli yeri vardır.

51.6. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Üriner 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİAA): Serotonin salgılayan karsinoid tümörlerde, 24 saatlik idrarda serotonin metaboliti olan 5-HİAA yüksek saptanır. Birçok gıda ve ilaç, idrardaki 5-HİAA düzeyinde hatalı ölçümlere yol açabilir (Tablo 51.2). Bu nedenle örnek toplanırken bu ajanlardan kaçınmaya dikkat edilmelidir. Özellikle orta barsak karsinoid tümörlerinde duyarlılığı yüksekken son barsak karsinoidlerinde duyarlılığı oldukça düşüktür⁶. Önbarsak karsinoidleri dopa dekarboksilaz eksikliği nedeni ile 5-HİAA üretmez, yerine 5-HTP üreterek karsinoid sendroma yol açabilir. Bu hastalarda ilımlı yüksek idrar 5-HTP ve 5-HİAA düzeyleri saptanabilir⁷.

Serum Kromogranin A (KgA): KgA, karsinoid tümörlerden üretilen bir glikoproteindir. Karsinoid tümör taramasında

Tablo 51.2. İdrar 5-HİAA düzeyini etkileyen faktörler

Yalancı Pozitif	
Avokado	Parasetamol
Muz	Kafein
Çukolata	L-Dopa
Kahve	Florourasil
Patlıcan	Melfalan
Çay	Metamfetamin
Çerez	Metisergit
	Salisilatlar
Yalancı Negatif	
Kortikotropin	Heparin
Klorpromazin	İmipramin
İzoniyazid	Metildopa
Monoamin oksidaz inhibitörleri	Fenotiyazin

5-HİAA'den daha duyarlı bir belirteçtir⁸. Birçok nöroendokrin hücreden salınması nedeni ile spesifik bir belirteç değildir. Serum KgA düzeyi genel olarak hastalık yükü ile pozitif ilişkilidir⁹. Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, fiziksel stres ve aklorhidri (kronik proton pompa inhibitörü kullanımı, atrofik gastrit vb.) durumlarında yalancı yüksek saptanabilir.

Nöron spesifik enolaz (NSE): Karsinoid tümörlerde; NSE, KgA'ya göre daha az duyarlı ve daha az spesifik bir belirteçtir. Kötü diferansiyasyonlu tümörlerde ek belirteç olarak kullanılabilir¹⁰.

51.7. LOKALİZASYON YÖNTEMLERİ

BT/MRG: Primer tümörün boyutu, çevre doku ile ilişkisi, lokal yayılım alanlarını saptamak amaçlı kullanılmaları önerilir. Özellikle BT'de karakterizasyonu tam yapılamamış karaciğer lezyonları varlığında, cerrahi öncesi daha iyi bir değerlendirme yapmak amaçlı gadoksetate kullanılarak MRG çekilmesi önerilir⁵.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Lezyonların derinliğinin, çevre doku ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, gerektiğinde tanısal amaçlı biyopsi alınabilmesi için kullanılır. Özellikle gastrointestinal sistem yani mide, duodenum, rektum ve pankreas NET'lerinde kullanımı değerlidir⁵.

Moleküler Görüntüleme Yöntemleri: NET'lerde kullanılan moleküler görüntüleme yöntemleri SPECT ve PET ajanları olarak ikiye ayrılır.

SPECT görüntüleme yöntemleri arasında Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS) ve I-131/I-123 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi yer alır. SRS, NET'lerde uzun zamandır kullanılan bir yöntemdir. Nöroendokrin kaynaklı hücrelerde somatostatin reseptörü (SSTR) ekspresyonu edilir. NET'lerde en sık SSTR2 ekspresyonu edilir. Bu reseptörü hedef alan In-111-dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) (Indium-111 OctreoScan) veya In-111-pentetreotid kullanılarak görüntü elde edilir. NET'lerde genel olarak duyarlılığı %89 oranındadır. Bir santimetrenin altındaki tümörlerde reseptör ekspresyonu az olduğu için güvenilirliği oldukça düşer. İkinci ve hatta üçüncü günde de görüntü alınması gerekliliği, görece yüksek radyasyon seviyesi olması, daha avantajlı yeni moleküllerin kullanılabilir hale gelmesi nedeni ile giderek önemini yitirmeye başlamıştır¹¹.

PET görüntülemesinde somatostatin analogları ile birlikte kullanılan radyonüklid çoğunlukla Galyum-68 (Ga-68)'dir. Somatostatin analogu olarak DOTA-TOC, DOTA-NOC ve DOTA-TATE kullanılmaktadır. NET'lerde en sık ekspresyonu edilen SSTR2'ye en yüksek afinite ile bağlanan DOTA-TATE'dir. Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile çekilen PET/BT ile, diğer yöntemlerle saptanamayan birçok lezyon görüntülenebilir olmuştur¹². Radyonüklid tedavi planlanıyor ise tedavi öncesi reseptör dağılımı ve hastalık yükünü anlamak için de değerli bir yöntemdir. Genel olarak NET'lerde SRS'ye göre daha değerli bir yöntemse de insülinomada duyarlılığı düşüktür¹³. FDG-PET ise kötü diferansiyasyonlu nöroendokrin karsinomlarda değerli bir yöntemdir¹⁴.

51.8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ KRİTERLERİ

Cerrahi: NET'lerde primer tedavi cerrahidir. Cerrahi yaklaşım lokal rezeksiyondan radikal organ rezeksiyonlarına kadar değişebilmektedir¹⁵. Hastalık lokalizasyonu, hastalık farklılaşma derecesi, lokal ya da uzak metastaz varlığı seçilecek tedaviyi belirler. Farklı lokalizasyonlardaki cerrahi yaklaşım prensipleri ileri bölümlerde anlatılmıştır.

Medikal Tedavi: Cerrahi tedavinin yeterli olmaması durumlarında ya da semptom kontrolü amacıyla medikal tedavi kullanılabilir. Somatostatin analogları olan oktreotid ve lanreotid NET'lerde semptom kontrolü amacıyla başarıyla kullanılmaktadırlar¹⁶. Karsinoid sendrom bileşenlerinden olan yüzde kızarma ve ishal semptomları, VIPoma'nın ishal semptomu ile gastrinomadaki yüksek gastrin salınımı üzerine etkilidir. İnsülinomada SSTR daha az ekspresyonu olduğu için somatostatin analoglarının kullanımı etkili bulunmamıştır¹⁶. Hatta kontrinsüliner sistemi baskılayabileceği için kullanımı önerilmez⁵.

Karsinoid sendromda görülen kalp hastalığına etkileri ise net bilinmemektedir. PROMID çalışmasında oktreotid, karaciğer metastaz yükü az olan, iyi farklılaşmış ince

barsak NET'lerinde plasebo ile karşılaştırılmış ve oktreotid kullanımının bu hasta grubunda tümör ilerlemesine kadar geçen süreyi uzattığı saptanmıştır¹⁷. Oktreotidin bu etkisi tümörün fonksiyonel olup olmamasından bağımsız olarak gelişmiştir. CLARINET çalışmasında da G1 ve G2, Ki-67 indeksi <%10 olan, karaciğer yükü diğer çalışmaya göre daha fazla olan GEP-NET'ler dahil edilmiştir¹⁸. Bu çalışmada plaseboya kıyasla lanreotid alan grupta tümör ilerlemesi izlenmeyen süre anlamlı olarak uzamıştır.

Bu sonuçlarla birlikte orta barsak ve pankreatik NET'lerde somatostatin analoglarının medikal tedavide ilk sırada kullanılmaları önerilmiştir. İnterferon alfa, refrakter karsinoid sendrom ya da fonksiyonel pankreatik NET'lerde somatostatin analoglarına ek olarak; somatostatin analogları tolere edilemediyse tek başlarına kullanılabilir¹⁹. Nöroendokrin karsinomlarda, metastatik G NET'lerde küçük hücreli karsinom benzeri sistemik kemoterapötikler kullanılırlar. Somatostatin analogları ve kemoterapiye dirençli ileri evre pankreatik NET'lerde ise bir mTOR inhibitörü olan everolimus (bu hasta grubunda plaseboya göre daha uzun ilerleme olmadan yaşam süresi sağlamıştır – RADIANT3 çalışması) ve bu amaçla aynı zamanda çoklu tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib kullanılabilir^{20,21}.

Pankreas dışı NET'lerde ise somatostatin analogları sonrası ikinci sırada ya da peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) sonrası üçüncü sırada everolimus tedavisi kullanılabilir. Somatostatin analogları ve hedefe yönelik tedavilerden sonra pankreatik NET'lerde streptozosin içeren kemoterapi kombinasyonları kullanılabilir²².

Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi (PRRT): PRRT, SSTR2'ye spesifik bağlanan somatostatin analogları ile hedef tümör dokusuna radyoterapi verme prensibine dayanır. Bu amaçla kullanılan iki radyonüklid; Yttriyum-90 (Y-90) ve Lutetium-177 (Lu-177)'dir. Y-90 saf beta radyasyonu yayarken, Lu-177 beta ve gama radyasyonu yayar. Daha derin penetrasyon gösteren Y-90 daha büyük çaplı tümörlerde önerilirken, Lu-177 daha küçük boyuttaki tümörlere önerilmektedir. PRRT'nin NET'lerde kullanımı ile ilgili veri birikimi gün geçtikçe artmaktadır. Gerek birçok farklı hastalık grubunda gerekse diğer ilaçlarla kombine kullanıldıklarında (örneğin somatostatin analogları ile birlikte) çok olumlu sonuçlar alınmaktadır. PRRT nispeten iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olup en sık yan etkileri renal fonksiyon bozukluğu ve kemik iliği baskılanmasıdır. Genelde PRRT medikal tedavi yanıtızlığından sonra önerilse de bu konudaki çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır²³⁻²⁶.

Girişimsel Radyolojik Tedaviler: Girişimsel radyolojik yöntemler tümör lokal kontrolü ya da sekreteruar sendrom kontrolü amaçlı uygulanabilirler. GEP-NET'lerin karaciğer metastazları yüksek derecede kanlanmaya sahiptirler ve bu kanlanmanın %90 kaynağı hepatik arterdir. Bu nedenle hepatik arteriyel tedaviler gündeme gelmiştir. Bu bağlamda trans-arteriyel kemoembolizasyon (TACE),

trans-arteriyel embolizasyon (TAE) ve radyoembolizasyon (RE) bu prensiple karaciğer metastazlarının tedavisinde kullanılan, başarılı sonuçları gözlenen tedavilerdir. Ayrıca perkütan yolla (radyofrekans ablasyon (RFA), *microwave* ablasyon (MWA), lazer ablasyon, kriyoablasyon, irreversibl elektroporasyon (IRE) gibi farklı metodları uygulayarak karaciğer metastatik lezyonuna yönelik tedaviler de uygun hastalarda kullanılabilir^{5,27,28}.

Mide NET:

Mide NET'leri tüm enterik NET'lerin %5,6-8,7'sini oluşturur²⁹. Üç tipe ayrılır. Tip 1 mide NET'leri kronik atrofik gastrit zemininde gelişen hipergastrinemi ile ilişkilidir³⁰. Mide NET'lerinin %70-80'ini oluşturur, Kadınlarda daha sık gözlenir. Pernisiyöz anemi ile birlikte olabilir. Çoğunlukla <1 cm boyutta, tesadüfen saptanan ortası ülserle, polipoid yapıdadır. Genellikle iyi farklılaşmış, metastaz riski nispeten düşük tümörlerdir. Tümör boyutu arttıkça metastaz riski de artar. Tip 2 mide NET'leri de hipergastrinemi ile ilişkilidir³¹. Hipergastrinemi nedeni pankreatik ya da duodenal gastrinomadır (Zollinger-Ellison Sendromu).

Multipl endokrin neoplazi Tip 1 ile ilişkili olabilir. İyi farklılaşmış, küçük multifokal tümör odakları şeklinde fark edilirler. Klinik davranışları Tip 1 gibi yavaş seyirlidir, metastaz ihtimalleri düşüktür. Tip 3 mide NET'lerinde ise hipergastrinemi görülmez. Klinik seyirleri diğer tiplere göre göre agresif davranışlıdır. Tanı anında metastatik hastalık olma oranı %65'in üzerindedir. Gastrik nöroendokrin tümörlerde mide pH ölçümü, serum gastrin düzeyi ölçümü (Tip 1 ve 2'de yüksek, Tip 3'te ise normal olur) önerilmektedir. Özellikle tip 3 gastrik NET'de Kg-A düzeyi ve idrar 5-HIAA düzeyi tayini, herhangi bir tipte karsinoid sendrom kliniği varsa 5-HIAA düzeyi tayini önerilmektedir⁵.

Tip 1 ve 2'de karsinoid sendrom neredeyse hiç görülmezken Tip 3'te görülebilir. Özefagogastroduodenoskopi tüm gastrik NET'lerde altın standart olarak önerilmektedir⁵. Endoskopik ultrasonografi (US) özellikle lokal-rejyonel değerlendirmede önemli yer almaktadır. Küçük boyutlu Tip 1 veya Tip 2 gastrik NET'lerde bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemenin yararı oldukça kısıtlıdır. BT ya da MR ile batin görüntülemesi özellikle Tip 3 ve ileri evre Tip 2 gastrik NET'lerde önerilmektedir. Yine bu tümörlerde (tip 3 ve ileri evre Tip 2 gastrik NET) somatostatin reseptör sintigrafileri ([¹¹¹In-DTPA0] octreotid sintigrafisi ya da Ga⁶⁸ PET-DOTANOC) gerekliliği açısından da değerlendirilebilir. Bir santimetreden küçük Tip 1 ve 2 mide NET'lerinde izlem ya da endoskopik rezeksiyon uygulanabilir. Büyüklük 1-2 cm arası ise Tip 2 mide NET'lerde endoskopik rezeksiyon önerilirken Tip 1 mide NET'lerde izlem ya da endoskopik rezeksiyon kararı endoskopik US bulgularına göre verilebilir. İki cm'den büyük tümörlerde endoskopik rezeksiyon ya da cerrahi kararı tümörün özelliklerine, tümör odak sayısına, merkezin tecrübesine göre verilmelidir. Tip 1 Mide NET'lerinde çoğu zaman antrektomi yeterli iken Tip 2

mide NET'lerde gastrinoma kaynağının bulunması ve cerrahi olarak odağın çıkarılması önerilmektedir. Tip 3 mide NET'leri ise oldukça agresif seyir gösterebilmeleri nedeni ile bu tümörlere gastrik adeno-kanser cerrahi yaklaşım prensipleri uygulanmalıdır. Küratif rezeksiyon yapılan lezyonlarda, 3-6 ay sonra ve ardından 6-12 aylık aralar ile endoskopi ile takip önerilmektedir. Başlangıçta yüksek saptanan tümör belirteci (Kg-A vb.) varsa izlemde düzeyleri takip edilebilir^{5,7}.

Duodenum NET

Duodenal NET'ler daha nadir görülür ve klinik davranışı belirsizdir. Dokuya invazyonu ve lenf nodu metastazı varlığını değerlendirmek adına endoskopik US de mutlaka yapılmalıdır. Lenf nodu metastazı yoksa 1 cm'den küçük tümörlerde endoskopik rezeksiyon yapılabilirken, diğer tümörlerde cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Ampulla vateri NET'lerinde ise tedavi, bu bölgedeki tümörlerin boyuttan bağımsız olarak metastaz gelişme riskinin yüksek olduğu göz önüne alınarak planlanmalıdır^{5,7}.

Gastrinomaların %70'i duodenumdan %30'u ise pankreatik dokudan kaynaklanmaktadır. Gastarinomalar pankreatik NET'ler başlığı altında ele alınacaktır.

İnce Barsak NET

İnce barsak NET'leri 0,32-0,81/100000 sıklığında görüldüğü bildirilmekle birlikte postmortem çalışmalarda çok daha sık (1,2/100) saptanmıştır^{32,33}. Genellikle 50 yaş üstünde görülür. Çoğu çalışmada hastalık sıklığı açısından cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Serotonin üreten enterokromaffin hücrelerden köken alır. Genellikle yavaş seyirli olup klinik bulgu vermez. Bu nedenle genellikle düşük gradeli bu tümörler ilerlemiş evrede tanı alır. Tanı anında %36'sında lokal metastaz, %48'inde uzak metastaz saptanır. En sık semptom karın ağrısıdır. Karsinoid sendrom metastatik hastaların %20-30'unda görülür. Flushing ve ishal karsinoid sendromda görülen en sık iki semptomdur (bkz: "Karsinoid Sendrom").

İnce barsak iskemisi durumunda da karın ağrısı ve ishal gözlenebilir. Kg-A ve idrar 5-HIAA düzeyleri ilk muayene sırasında ölçülmeli, ardından takiplerde kullanılmalıdır. Genellikle tümörlerin iyi diferansiye olmaları nedeni ile NSE düzeyi, tanıya ya da takipte kullanılmaz. BT veya MR gibi kesitsel bir görüntüleme yöntemini takiben mümkünse üç fazlı kontrastlı BT eşliğinde Ga-68 DOTATOC PET çekilmelidir. Ga-68 DOTATOC çekilemiyorsa Somatostatin reseptör sintigrafisi de çekilebilir. Düşük grade'li bu tümörlerde FDG-PET'in yararı sınırlıdır. Kolonoskopi yapılması, özellikle distal ileumun değerlendirilebilmesi ve eş zamanlı kolon patolojisi varlığının taranması amacıyla önerilmektedir. Diğer intraluminal görüntüleme yöntemleri (enteroklizis, çift-balon enteroskopi vb.), hastanın kliniği ve merkezin imkanları doğrultusunda seçilebilir. Karsinoid kalp hastalığı bulgusu varlığı düşünülürse ekokardiyografi de yapılmalıdır^{5,6}.

Birincil cerrahi yaklaşım; barsak rezeksiyonu ve bölgesel lenf nodu disseksiyonu yapılmasıdır. Cerrahi esnasında tüm ince barsaklar eş zamanlı tümör varlığı açısından incelenmelidir. Metastatik hastalık varlığında dahi primer cerrahi hastalık semptomlarını kontrol amaçlı önerilmektedir. Rezeke edilebilecek karaciğer metastazı varlığında cerrahiye metastazektomi de eklenmelidir. Tümöre patolojik olarak tanı koyabilmek için Kg-A, sinaptofizin ve opsiyonel olarak serotonin ile immünohistokimyasal olarak boyama yapılması ayrıca örnekte Ki-67 ve mitoz oranının saptanması gerekmektedir^{5,6}.

Cerrahi sonrası ilk takip 3-6 ay sonra ve ardından 6-12 aylık aralar ile yapılması önerilmektedir. Başlangıçta yüksek saptanan tümör belirteci (Kg-A vs.) varsa izlemde düzeyleri takip edilebilir. BT ya da MRG takipte kullanılır. Nükleer görüntüleme yöntemleri ise rekürrens düşünüldüğünde uygulanmalıdır^{5,6}.

Kolon NET

Kolon NET'leri tüm NET'lerin %4-7'sini oluşturur. Genelde sağ kolonda yer alıp, lokal ileri evreye ulaşmaya kadar klinik bulgu vermezler. Bu nedenle tanı anında hastaların %30-40'ında lokal ya da sistemik metastaz saptanır. Kolonoskopi tarama programlarında %0,17 oranında NET saptanır. Kolonoskopi sırasında atipik özellikler taşıyan lezyon (genelde, ortasında ülserasyon görülen sarımsı polipoid ya da düz lezyonlar olarak) görüldüğünde NET olabileceği düşünülerek, lezyon çıkarıldıktan sonra bulunduğu bölge işaretlenmelidir. Genelde tümör boyutu ve tümör derinliği metastaz olasılığını belirleyen en önemli kriterlerdir. Tanı anında Kg-A düzeyi ölçülmeli, eğer yüksek saptanırsa izlemde de kullanılmalıdır. Nadiren serotonin üretirler, bu nedenle klinik olarak şüphe olmadıkça 5-HIAA düzeyi ölçülmesi önerilmemektedir.

İki cm'den büyük boyutundaki tümörlerde lokal invazyon ya da lenf nodu metastazı varlığını araştırmak amaçlı BT ya da MR çekilmesi önerilmektedir. Tanı anında metastaz sık görüldüğünden octreotid sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. İki cm boyutunun altındaki tümörler endoskopik olarak rezeke edilebilirken, iki cm üzeri çaplı lezyonlarda ya da endoskopik işlem ile yeterli rezeksiyon yapılamadıysa ya da kötü differansiye tümör varlığında daha geniş bir cerrahi yapılması gerekir. Cerrahi sonrası ilk takip 3-6 ay sonra ve ardından 6-12 aylık aralar ile önerilmektedir. Başlangıçta yüksek saptanan tümör belirteci (Kg-A vb.) varsa izlemde düzeyleri takip edilebilir. Nükleer görüntüleme yöntemleri rekürrens düşünüldüğünde uygulanmalıdır^{5,34}.

Rektum NET

Rektum NET'leri giderek artan sıklıkta görülmektedir^{35,36}. Rektum NET'leri kolonik yerleşimli olanlardan ayrı olarak ele alınmaktadır. Genellikle küçük boyutta ve düşük-orta grade'dedir. Genellikle mukoza ve submukozada bulunurlar.

Tanı anında Kg-A düzeyi ölçülmeli, eğer yüksek saptanırsa izlemde de kullanılmalıdır. Nadiren serotonin üretirler, bu nedenle klinik olarak şüphe olmadıkça 5-HİAA düzeyi ölçülmesi önerilmemektedir. İki cm üzeri boyutundaki tümörlerde lokal invazyon ya da lenf nodu metastazı varlığını araştırmak amaçlı BT ya da MR çekilmesi önerilmektedir. Rezeksiyon yapmadan önce endoskopik US ile değerlendirilmesi ve cerrahi seçeneğin tümörün derinliğine ve lenf nodu metastazı varlığına göre planlanması önerilmektedir. Tanı anında oktreotid sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. İki cm'den küçük tümörlerde lokal metastaz bulgusu yoksa endoskopik rezeksiyon seçenekleri düşünülebilir. Fakat iki cm'den büyük tümörlerde ya da lokal lenf nodu metastaz bulgusu varsa onkolojik cerrahi prensipleri kullanılarak cerrahi seçeneği değerlendirilmelidir^{5,34}.

Pankreatik NET (P-NET)

Pankreatik NET'ler çoğunlukla sporadik izlenirken, gastrinomaların %20–30'undan ve insülinomaların %5 kadarından Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) sorumludur³⁷. Von Hippel Lindau Sendromlu hastaların %10–17'sinde, Nörofibromatozis tip 1 hastalarının %10'undan daha azında, Tüberoskleroz hastalarının %1'inden daha azında P-NET görülebilir.

Pankreatik NET'ler fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak incelenebilir. Fonksiyonel pankreatik NET'lerden (F-P-NET) en sık görülen gastrinoma ve insülinoma ayrı ayrı ele alınacak, diğer F-P-NET'ler ayrıca ele alınacaktır.

Fonksiyonel Olmayan Pankreatik NET'ler (FO-P-NET), tüm P-NET'lerin %60–90'ını oluşturur³⁸. FO-P-NET'lerde tanı esnasında serum Kg-A ve pankreatik polipeptid (PP) düzeyi bakılması ve eğer tanı anında yükselerse, izlemde de tümör belirteci olarak kullanılmaları önerilmektedir. BT ya da MR gibi kesitsel radyolojik yöntemlerin yanında endoskopik US; hem görüntüleme amaçlı hem de işlem sırasında biyopsi imkanı sağlayarak tanıda yardımcı bir yöntemdir. Tanı anında lokal ve uzak metastaz sık görüldüğü için radyonüklid görüntüleme (ilk tercih; galyum işaretli somatostatin anaogları ile PET/BT) de önerilmektedir. Tümör boyutu iki cm'den küçük ise hasta ve tümör karakteristikleri göz önüne alınarak cerrahi ya da izlem planlanabilir. İki cm'den büyük tümörü olanlarda ise cerrahi planlanmalıdır. İzlem planlanmış tümörler 6–12 aylık aralıklarla BT/MR ve ya endoskopik US ile değerlendirilmeli, boyut artışı olan lezyonlara (0,5 cm'den büyük ya da nihai boyutu iki cm'den büyük olduğunda) cerrahi planlanmalıdır^{5,20}.

Gastrinoma

Gastrin sekrete eden NET'ler gastrinoma olarak adlandırılır. Gastrinomaların %70'i duodenumdan %30'u ise pankreatik dokudan kaynaklanmaktadır. Gastrin hipersekresyonu ile ilişkili olarak klinikte görülen dirençli ve tekrarlayan

peptik ülser hastalığı, ishal semptomları varlığı Zollinger Ellison Sendromu (ZES) olarak adlandırılır³⁹. Gastrinomaların %25'i MEN1 ile ilişkilidir³³. Gastrinoma tanısı düşük mide pH'sı varlığında yüksek saptanan serum gastrin seviyeleri ile konur. Atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, H.pylori enfeksiyonu ya da proton pompa inhibitörü kullanma gibi aklorhidriye neden olan durumlarda da hipergastrinemi görülebilir. Bu bağlamda gastrin pH'nın düşük iken (pH <2) gastrin düzeyinin yüksek saptanması (normalin 10 kat üzerindeki düzeyler tanısaldır) önem taşır. Gastrin düzeyinin normalin 10 katından daha az yüksek olması halinde ise ek test yapmak gerekir. Bu amaçla en sık sekretin uyarı testi kullanılır. Proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda gastrinoma şüphesi halinde hastanın klinik durumu ilk önce göz önüne alınmalı, ancak klinik olarak proton pompa inhibitörünün kesilmesinde sakınca görülüyorsa tedavi kesilerek tanısız sürece başlanmalıdır³⁵.

Biyokimyasal olarak gastrinoma tanısı koyulduktan sonra lokalizasyon çalışmalarına başlanmalıdır. Bu amaçla BT ya da MR gibi kesitsel radyolojik yöntemlerin yanında radyonüklid işaretli tüm vücut tarama yöntemlerinden (ilk tercih; galyum işaretli somatostatin anaogları ile PET/BT) yararlanılmalıdır. Sporadik gastrinomaların %60–80'i duodenumda, %20–40'ı pankreasta yer alırken, MEN1 ilişkili gastrinomalar tama yakın oranda duodenumda saptanır. Kontrendikasyon yoksa tüm sporadik gastrinomalar cerrahi ile çıkarılmalıdır. Cerrahi esnasında tümör civarındaki alanlarda saptanan lenf nodları çıkarılmalıdır. MEN1 ilişkili gastrinomalarda ise lezyon boyutu iki cm'den küçük ise tümör 6–12 ay aralıklarla takip edilebilir. İki cm'den büyük olduğunda ise mümkünse enüklüasyon ile cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Medikal tedavide proton pompa inhibitörleri (PPI) uzun dönem güvenle kullanılabilir. Çeşitli yayınlarda uzun süreli PPI kullanımının hipomagnezemiye ya da kırık riskinde artışa yol açabileceği vurgulanmıştır. Küratif cerrahi sonrasında bile hastaların bir kısmında asit hipersekresyonu ılımlı da olsa bulunabilir. Bu hastalara da düşük doz antisekretuar ilaçlar verilebilir. Başarı sağlanamayan hastalarda yakın çevresel ablatif tedaviler denenebilir^{5,21}.

İnsülinoma

İnsülin sekrete eden NET'ler insülinoma olarak adlandırılır. Tüm pankreas tümörlerinin %1–2'sini oluşturur. İnsülinomaların, %90'ı benign karakterde ve %90'dan fazlası pankreas içi alanda, %90'ı tek ve %90'ı 2 cm'den küçüktür. Pankreas dışında en sık duodenum duvarında bulunur. Uygun semptom ve/veya bulgular (Whipple triadı) varlığında plazma glukoz düzeyi 55 mg/dL altında, insülin 3,0 µU/mL veya daha yüksek, C-peptid düzeyi 0,6 ng/ml ve üzerinde proinsülin düzeyleri 5,0 pmol/L ya da daha yüksek saptanması hiperinsülinemi için tanısız olarak değerlendirilmelidir. Plazma β-hidroksibütirat düzeyi 2,7 mmol/l ve altında, intravenöz glukagon sonrası plazma glukoz seviyesinde 25 mg/dL daha fazla artış olması hipogliseminin insülin ya da IGF aracılıklı olduğunun göstergesidir⁴⁰.

Diğer pankreatik NET'lerin aksine Kg-A insülinoma için çok iyi bir belirteç değildir. Biyokimyasal olarak tanı koyulduktan sonra lokalizasyon çalışmaları planlanmalıdır. Bu amaçla BT ya da MR çekilmeli, lezyon saptanamadı ise endoskopik US planlanmalıdır. Endoskopik US'de de lezyon saptanamaz ise radyonüklid görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır (İnsülinoma dışı pankreatik NET'lerde galyum işaretli görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı çok iyi iken, insülinomada galyum işaretli görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle GLP-1 reseptör analogu ile işaretli radyonüklid görüntüleme yapılabilir). Lokalize edilemeyen tümörler ya da pankreastaki çok sayıda kitlenin hangilerinin fonksiyonel olduğunu anlamak amaçlı selektif intraarteriyel kalsiyum enjeksiyonu sonrası hepatik venöz insülin gradiyenti için örnekleme yapılması önerilir. Testler sonrası saptanan lezyonlar cerrahi ile çıkarılmalıdır. Cerrahi öncesi dönemde, cerrahi olarak çıkarılamayan insülinomalarda medikal tedavi kullanılabilir. Bu amaçla diazoxid, somatostatin analogları ya da everolimus kullanılabilir^{5,21}.

F-P-NET'ler gastrin ve insülin dışında; vazoaaktif intestinal peptid (VIPoma), glukagon (glukagonoma), somatostatin (SSoma), *growth hormone releasing* hormon (GRHoma), ACTH (ACTHoma) salgılayabilir. Nadir görülen bu tümörler dışında çok nadir görülen bazı F-P-NET'ler de vardır. Bu tümörlere yaklaşım genel olarak FO-P-NET ya da gastrinomalara yaklaşım ile benzerlik gösterir^{5,21}.

Pankreatik NET saptanan her hasta MEN açısından taranmalıdır. Bu amaçla serum kalsiyum, parathormon ve prolaktin düzeyi bakılması önerilmektedir. MEN hastaların çoğunun MEN ilişkili bir nedenden, bunların da %40'ının P-NET nedeni ile öldüğü unutulmamalıdır³⁷. İnsülinoma dışı P-NET'lerde cerrahi planı yapılıyorsa galyum işaretli somatostatin anaogları ile PET/BT taraması akılcı olabilir. İnsülinoması bulunan MEN1 hastalarında çoğunlukla birden çok pankreatik kitle saptanmaktadır. Bu tümörlerin çoğu FO-P-NET iken bir kısmı insülin salgılar. Selektif intraarteriyel kalsiyum enjeksiyonu sonrası hepatik venöz insülin gradiyenti için örnekleme yapılması, hangi lezyonların cerrahi gerektirdiği konusunda yardımcı olabilir²¹.

Metastatik NET

NET'lerin %40–50'sinde tanı anında bile uzak metastaz görülür. Zaman geçtikçe bu oran daha da artabilir. Özellikle lenf nodu ve karaciğer en sık metastaz görülen yerlerdir. Kemik metastazları %15'in altında oranlarda görülürken akciğer, beyin, periton metastazları oldukça nadir izlenir^{41,42}.

G1/G2 NET'lerde karaciğer dışı metastatik yayılım yoksa ya da fonksiyonel tümörlerde hastalık yükünün çoğu karaciğerde ise primer odağın cerrahi tedavisi ile birlikte karaciğere yönelik tedavi yaklaşımları düşünülmelidir. Özellikle tek lobda, sınırlı metastatik lezyon varsa çıkarılabiliyorsa karaciğer metastazının cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Karaciğer

metastazı bilobar karakterdeyse karaciğer cerrahisine ek olarak yakın çevresel tedavilerden yararlanılabilir. Özellikle fonksiyonel tümörlerde yakın çevresel tedaviler, karsinoid sendrom agrevasyonundan kaçınmak amaçlı, somatostatin analoglarından sonra uygulanmalıdır.

Debulking cerrahi; kontrolsüz fonksiyonel tümörlerde semptomları azaltmak amaçlı, fonksiyonel olmayan tümörlerde ise özellikle son altı aydır progresse olmayan tümörlerde, tümör ilişkili semptomların kontrolü amaçlı uygulanabilir. Diffüz karaciğer metastazları varsa primer cerrahiye ek olarak sistemik tedaviler (bkz: Medikal Tedavi) ön planda düşünülmelidir. Karaciğer transplantasyonu NET'lerde oldukça sınırlı bir yere sahiptir. Diğer tüm tedavilere dirençli, karaciğerde tümör yükü fazla, fonksiyonel NET'lerde bir tedavi seçeneği olabilir^{5,28}.

G3 NET ve Nöroendokrin Karsinom (NEK)

NEK'lar en sık akciğer kökenlidir. Gastroenteropankreatik dokuda NEK oldukça nadir olarak görülür. Tanı anında %85'inde metastaz mevcuttur. En sık metastaz alanları azalan sıklık ile karaciğer, akciğer, kemik ve beyindir. Çoğunlukla hormonal sendromla ilişkili değildirler. Bası semptomları ya da tümörle ilişkili olarak kaşeksi, halsizlik ile prezente olur. Prognozları kötü, hastalık sağkalımı oldukça kısadır. Lokalize hastalık durumunda ortalama sağkalım birkaç yıl ile sınırlı iken metastatik hastalıkta bu süre genelde bir yıldan kısadır. Özefageal, kolonik ve rektal NEK sağkalımı, gastrik ve pankreatik NEK'lere göre daha kısadır.

Çoğu hastada Kg-A iyi farklılaşmış tümörlere kıyasla daha düşük seviyelerde de olsa normalden yüksektir. NSE ise NEK'larda NET'lere göre daha yüksek olma eğilimindedir. Primer tümör alanının endoskopik görüntülenmesi ve gerekirse histopatolojik örnek alınması önerilmektedir. NEK tanısı konulduktan sonra evreleme için tüm vücut görüntülemeleri yapılması önerilmektedir. Genelde somatostatin reseptörü eksprese etmedikleri için radyo işaretli somatostatin analogu filmlerinin değerleri nispeten düşüktür. PET/BT çekilebilir. Klinik olarak şüphelenmedikçe beyin ya da kemik görüntüleme yapılması gereksizdir. NEK'lerin %30–40'ında bulunduğu organın adenokarsinomu eşlik edebilmektedir. Adenokarsinom komponenti %30'dan daha fazla oranda ise mikst adeno-NEK olarak adlandırılır. Lokalize hastalıkta cerrahi düşünülebilirse de nüks oranlarının yüksek olduğu bilinmeli ve uygulanacaksa da platin bazlı tedaviler ile birlikte uygulanmalıdır. En sık kullanılan kemoterapi protokolü sisplatin ve etoposid kombinasyonudur. Somatostatin analogu kullanımı yararlı bulunmamıştır. Rezeke edilebilen lokalize tümörü olan hastalar cerrahi sonrası 3 ayda bir, başlangıçta yüksek ise Kg-A ya da NSE ve BT/MRG ile değerlendirilmelidir^{5,14}.

Karsinoid Sendrom

Özellikle ince barsak NET'leri enterokromaffin hücrelerden köken alır ve 5-Hidroksi triptamin (5-HT) (serotonin) salgılar. Serotonin salgısı sonucu oluşan ishal, bronko konstrüksiyon, epizodik *flushing*, taşikardi ve sağ kalp yetmezliği ile karakterize hastalık, karsinoid sendrom olarak tanımlanır. Serotonin salgısı diyareye yol açarken diğer aktif maddelerin salgısı *flushing* ve bronko konstrüksiyona yol açar. Özellikle kallikrein salgısının bu klinik özelliklerden sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Efor; mavi peynir, çikolata, kırmızı şarap gibi tiramin içeren besinlerin tüketilmesi semptomların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Karsinoid sendromların %95'inde karaciğer metastazı mevcuttur. %5'inde ise retroperitoneal hastalık ya da overyan hastalık varlığında karaciğer metastazı olmadan da gelişir. Karsinoid sendrom gastrik (sadece Tip 3'de görülebilir), kolonik ya da rektal NET'lerde nadir görülür. Tedavide somatostatin analogları kullanılabilir^{43,44}.

Karsinoid kalp hastalığı, triküspid ve pulmoner kalp kapak anormallikleri ve sonucunda sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanan bir hastalıktır. Çoğunlukla ilerlemiş karsinoid sendrom bulguları ile prezente olduklarından genellikle somatostatin analogu tedavisi gerektirir. Bu hastalara yıllık kardiyak ekokardiyografi yapılması önerilir. Kardiyak MR çekilmesi yararlı olabilir. İlerlemiş hastalıkta kapak cerrahisi gerekebilir. Tedavi kararı uzman kardiyolog ve kardiyak cerrahla birlikte planlanmalıdır⁴⁵.

Karsinoid sendrom varlığından şüphelenilen hastalara, herhangi bir cerrahi işlem öncesi 250–500 mcg i.v. octreotid verilmeli, işlemin uzunluğuna göre idame dozlar verilmelidir⁵.

Serotonin salgısı ile oluşan karsinoid sendrom dışında kalsitonin salgısı ile ishale yol açan, eritropoetin salgısı ile polisitemiye yol açan, renin salgısı ile hipertansiyona yol açan, luteinizan hormon salgısı ile maskülinizasyona yol açan ve peptid YY salgılayarak kabızlığa yol açan fonksiyonel NET'ler tanımlanmıştır.

Sonuç olarak; NET'ler birçok farklı organdan köken alabilir. Birçok farklı biyoaktif madde üretebilen, farklı klinik belirti ve bulgular verebilen heterojen bir hastalık grubudur. Endokrinolojik açıdan birçok hormon ve peptidlere bağlı farklılıklar saptanabilir. Gerek tanısal süreçte gerekse tedavi sürecinde, multidisipliner bir şekilde hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın prognozu nöroendokrin tümörün kaynağına ve erken tanı konmasına göre değişir.

KAYNAKLAR

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejsa B, Kidd M, et al, The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:1–18, 2011.
2. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD, Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 21:153–163, 2014.
3. Williams ED, Sandler M, The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1:238–239, 1963.
4. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. France, IARC Press, 2017.
5. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, et al, Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 42:557–577, 2013.
6. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimir F, et al, ENETS Consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 103:125–138, 2016.
7. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, et al, ENETS Consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 103:119–124, 2016.
8. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, et al, Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:820–827, 2008.
9. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, et al, Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 14:473–482, 2007.
10. Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, et al, Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3741–3749, 2011.
11. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, et al, Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 5:42–48, 2003.
12. Baum RP, Kulkarni HR, Theranostics: from molecular imaging using ga-68 labeled tracers and pet/ct to personalized radionuclide therapy - the bad berka experience. *Theranostics* 2:437–447, 2012.
13. Sharma P, Arora S, Dhull VS, Naswa N, Kumar R, et al, Evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. *Abdom imaging* 40:299–309, 2015.
14. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, et al, ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103:186–194, 2016.
15. Çolakoğlu MK, Bostancı EB, Surgical Principles of Treatment. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 10:24–34, 2017.
16. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI, Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 31:169–188, 2010.
17. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, et al, Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656–4663, 2009.
18. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, et al, Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 371:224–233, 2014.
19. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, et al, Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 21:2689–2696, 2003.

20. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, et al, Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364:514–523, 2011.
21. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, et al, ENETS Consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 103:153–171, 2016.
22. Ertörer MA, Gasroenteropancreatic neuroendocrine tumors: principles of medical therapy and follow-up, prognostic factors. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 10:10–23, 2017.
23. Alagöz E, Arslan N, Radionuclide therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 10:47–56, 2017.
24. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, et al, Yttrium-90 DOTATOC. first clinical results. *Eur J Nucl Med* 26:1439–1447, 1999.
25. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, et al, Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 29:2416–2423, 2011.
26. Pfeifer AK, Gregersen T, Gronbaek H, Hansen CP, Muller-Brand J, et al, Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and(177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 93:189–196, 2011.
27. Gümüş B, The role of interventional radiology in the treatment of neuroendocrine tumors. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 10:35–46, 2017.
28. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, et al, ENETS Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and nen of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 103:172–185, 2016.
29. Modlin IM, Lye KD, Kidd M, A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 99:23–32, 2004.
30. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, et al, Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 20:168–172, 1996.
31. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP, Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 105:2563–2569, 2010.
32. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, et al, Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113:2655–2664, 2008.
33. Berge T, Linell F, Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A Pathology* 84:322–330, 1976.
34. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, et al, ENETS Consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 103:139–143, 2016.
35. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI, Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum* 56:952–959, 2013.
36. Jung YS, Yun KE, Chang Y, Ryu S, Park JH, et al, Risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1406–1413, 2014.
37. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al, Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97:2990–3011, 2012.
38. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM, Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 19:1727–1733, 2008.
39. Ito T, Cadiot G, Jensen RT, Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 18:5495–5503, 2012.
40. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, et al, Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94:709–728, 2009.
41. Van Loon K, Zhang L, Keiser J, Carrasco C, Glass K, et al, Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. *Endocr Connect* 4:9–17, 2015.
42. Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Kloppel G, et al, ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91:341–350, 2010.
43. Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, et al, Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *ndocr Relat Cancer* 16:885–894, 2009.
44. Pape UF, Bohmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, et al, Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sc* 1014:222–233, 2004.
45. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, Dasari A, Lopez-Mattei J, et al, Carcinoid heart disease. *Heart* 103:1488–1495, 2017.

KISIM: 12

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Doç. Dr. Nilüfer AVCI¹, Prof. Dr. Türkkhan EVRENSEL²

¹Medicana Bursa Tıbbi Onkoloji, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Kanser hücrelerinin salgıladığı veya başka hücrelerden salınımını aktive ettiği biyolojik aktif mediyatörlerin etkisine bağlı olarak oluşan klinik belirti, bulgu ve fonksiyon değişikliklerinin tümü paraneoplastik sendrom kavramı içinde ele alınır. Paraneoplastik sendromların mekanizmaları tam olarak bilinmese de, primer veya metastatik tümörlerin sentez veya sekrete ettiği maddelerin etkileri ile oluşan farklı klinik tablolardan oluşur.

Paraneoplastik sendromlar, kanser tanısı öncesi belirti vererek erken tanı olanağı sağladığı gibi, klinik olarak stabil hastalarda ani klinik ve laboratuvar anormallikler ile morbidite ve mortalite nedenide olabilir. Paraneoplastik endokrin sendromların sıklığı ve ciddiyeti çoğunlukla neden olan kanserin klinik seyri ile paralellik gösterir. En sık görülen endokrin paraneoplastik sendrom malign hiperkalsemidir. Ayrıca, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, ektopik akromegali, Cushing sendromu da sık karşılaşılan durumlardır. Paraneoplastik sendromlar önceleri nadir görülen bir durum iken son yıllarda takiplerdeki dikkatin ve tanı koyabilme olanaklarının artması nedeniyle sıklığı artmıştır. Kanser tanısı almış hastalarda paraneoplastik sendromların ayırıcı tanısında sıvı ve elektrolit anormallikleri, enfeksiyonlar, kemoterapi ve radyoterapi tedavisine bağlı hormon yapımında değişiklikler, endokrin organ tümörlerinin hormon yapımı, primer tümör veya metastazlarının endokrin bez infiltrasyonu düşünülmelidir. Paraneoplastik sendromların düzelmesi için öncelikli alta yatan kanserin tedavisi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, akromegali, kemoterapi, paraneoplastik sendromlar, jinekomasti, cushing sendromu, bifosfonat, hiponatremi, hiperkalsemi, testis kanseri, antidiüretik hormon

Paraneoplastik sendromlar, nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalık, malign hastalığa eşlik eden ancak metastaza bağlı olmayan sistemik semptomların oluşturduğu klinik sendromlar topluluğudur. Kanser hücrelerinin salgıladığı veya salgılattığı biyolojik mediyatörler ve bir neoplazma karşı oluşan immun yanıtın sonucu ortaya çıkan klinik belirti, bulgu ve fonksiyon değişikliklerinin hepsi paraneoplastik sendrom kavramı içinde ele alınır. Bu semptomlar endokrin, nöromusküler, kardiyovasküler, hematolojik, renal ve gastrointestinal, dermatolojik natürde olabilir. Paraneoplastik sendromlar önceleri nadir görülen bir durum iken son yıllarda takiplerdeki dikkatin ve tanı koyabilme olanaklarının artması nedeniyle sıklığı artmaktadır^{1,2}.

Maligniteye bağlı paraneoplastik sendromların sıklığı yayınlarda %10–20 arasında bildirilmektedir. Ancak nörolojik paraneoplastik sendromlar kanser hastalarının %1’den azında görülür. Paraneoplastik sendromlarda cinsiyet farkı yoktur.

Paraneoplastik sendromlar klinik açıdan son derece önemlidir^{2,3,4,5}. Çünkü:

1. Henüz kanser tanısı konulmamış hastalarda ortaya çıkan semptomlardan yola çıkılarak erken tanı konulabilir.
2. Kanser tanısı konulmuş hastalarda ortaya çıktığında uygun şekilde tedavi edilirse hastanın yaşam kalitesi düzelebilir.
3. Salınan bazı biyolojik mediyatörler sayesinde malign hastalığın seyri ve tedavi takibi yapılabilir.
4. Bazı paraneoplastik sendromlar hastalığın mevcut tablosundan daha acil klinik tablolar oluşturabilir ve çoğunlukla fatal seyredir. Acil olarak tanınması ve tedavi edilmesi gereklidir.

52.1. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Paraneoplastik sendromların mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. İmmün sistem, tümör hücrelerini yok etmek için antikor üretir. Ancak bazen bu antikorlar normal dokulara karşıda çapraz reaksiyon gösterebilir. Böylece tümör hücrelerine karşı oluşan antikor veya T hücreleri normal dokuda da hasar oluşturur. İlk olarak 1965'te tanımlanan paraneoplastik nöronal antikorlar bu fizyopatolojiye en güzel örnektir. Bazılarının nedeni ise peptidlerin ektopik salınımıdır. Başlıca paraneoplastik sendromlar Tablo 52.1'de verilmiştir²⁻⁴.

52.2. ENDOKRİN PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Primer veya metastatik tümörlerin sentez ve sekrete ettiği hormonlar sonucu oluşan paraneoplastik sendrom en sık karşılaşılan klinik durumdur. Bilindiği gibi hormonlar farklı yapılarda olabilirler. Endokrin paraneoplastik sendromlara yol açan hormonlar sıklıkla polipeptid yapısındadır. Paraneoplastik sendromun hormonal değişiklik sonucu ortaya çıktığını söyleyebilmek için, hormonun tümör tarafından yapıldığının kesin olarak gösterilmesi gerekir. Paraneoplastik hormon yapımı genellikle diğer hormon üretiminden farklı olarak normal regülatuar mekanizmalardan bağımsızdır.

Paraneoplastik endokrin sendromun tanısının doğrulanabilmesi için tanımlanan kriterler:

1. Tümörlü bir hastada endokrin veya metabolik bir bozukluk
2. Tümörün başarılı bir tedavisinden sonra bu endokrin bozuklukta remisyon
3. Tümör rekürrensi ile birlikte endokrin sendromların yeniden başlaması
4. Arteriyel hormon seviyeleri ile tümör çevresindeki venöz akımdaki hormon seviyeleri arasındaki farklılık
5. Tümör dokusunda biyo-ve/veya immünreaktif hormonlar
6. İn vitro tümör hücreleri tarafından hormon sekresyon ve sentezi¹⁻³

Kanser tanısı almış hastalarda paraneoplastik sendromların ayırıcı tanısında; sıvı ve elektrolit anormallikleri, enfeksiyonlar, kemoterapi ve radyoterapi tedavisine bağlı hormon yapımında değişiklikler, endokrin organ tümörlerinin hormon yapımı, primer tümör veya metastazlarının endokrin bez infiltrasyonu düşünülmelidir^{4,6}.

Paraneoplastik endokrin sendromların sıklığı ve ciddiyeti sıklıkla neden olan kanserin klinik seyri ile paralellik gösterir. Endokrin paraneoplastik sendromlar sıklıkla nöroendokrin ya da nöral dokulardan köken alan tümörlerde (karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri) görülmektedir⁴⁻⁶.

Tablo 52.1 Kanser ile yaygın birliktelik gösteren paraneoplastik sendromlar

Endokrin Hiperkalsemi (Ektopik PTH) Cushing Sendromu (ACTH) Schwarz Batler Sendromu (ADH) Karsinoid Sendrom (Serotonin) Jinekoma (HCG) Hiperkalsitonemi (Kalsitonin) Büyüme Hormonu artışı (GH) FSH, Prolaktin, LH artışı Hipoglisemi (İnsülin) Hipertiroidi Hiperpigmentasyon (MSH)	Nöromuskuler Ensefalopati (limbik) Subakut serebellar dejenerasyon Progresif multifokal ensefalopati Periferik nöropati Polimiyozit Dermatomyozit Otonomik nöropati Eaton-Lambert Send. (Myasteni) Optik nörit Demans, subakut myelopati
Hematolojik Anemi Lökomoid reaksiyon Trombositoz, trombositopeni Eozinofili Kırmızı hücre aplazisi Lökoeritroblastoz Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) Trousseau Sendromu (Gezici venöz tromboz) Arteriyel emboli	Dermatolojik Palmoplantar hiperkeratoz Dermatomyozit, Skleroderma Akantozis nigrikans Hiperpigmentasyon Eritema Gyatum Repens Hipertrikozis İktiyozis Nonbakteriyel endokardit (marantik)
Gastrointestinal Diyare Hiperamilazemi Bulantı, kusma Laktik asidoz Hiperlipidemi Anoreksi, kaşeksi	Diğer Böbrek (Nefrotik sendrom) Amiloidoz Hiperürisemi Ateş
İskelet Sistemi Clubbing (çomak parmak) Pulmoner hipertrofik osteoartropati Artrit	

52.3. HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi endokrin paraneoplastik sendromların en sık görülen bulgusudur (Tablo 52.2). Tüm hiperkalsemi olgularının %40'ından sorumlu tutulmaktadır. Kötü bir prognostik faktördür. Malign hiperkalsemiler, dolaşan kandaki hormonların oluşturduğu humoral hiperkalsemi (MHH) ve kemikteki kanser hücrelerinin salgıladığı yerel parakrin etmenlerin yol açtığı osteolitik hiperkalsemi (LOH) olmak üzere ikiye ayrılır^{6,7}.

Tablo 52.2. Hiperkalsemi yapan tümörler

Tüm kanserlerin %10'unda görülür <ul style="list-style-type: none">• Karsinomalar• Akciğer %35• Böbrek %24• Meme %15• Over %8• Diğer• Multiple myeloma %7• T hücreli lenfoma %1
--

52.3.1. Patogenez

Malign hiperkalsemili hastaların yaklaşık olarak %80'inde neden humoral hiperkalsemidir ve burada etmen hemen hemen hepsinde paratiroid hormon ilintili peptittir (PTHrP). PTHrP 139–173 aminoasitten meydana gelir ve amino terminalindeki ilk 13 N-terminal aminoasit parathormon (PTH) ile aynıdır. PTHrP, kemik yıkımının artmasına, kemik yapımının azalmasına, böbrek tubuluslarında kalsiyum emiliminin artmasına, fosfat atılımının artmasına, idrarda siklik adenozin monofosfat (cAMP) atılımının artmasına ve hiperkalsemiye neden olur. PTHrP bu etkileri kemik ve böbrekte bulunan PTH reseptörlerine bağlanarak oluşturur. Ektopik olarak salgılanan parathormonun neden olduğu malign hiperkalsemi olguları daha nadirdir⁶.

PTHrP ilişkili hiperkalsemi skuamöz ve küçük hücreli kanserlerde daha fazladır. Hayvan çalışmalarında skuamöz hücreli akciğer kanserlerinin Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) sinyalinin amfiredulin sitimülasyonu ile PTHrP gen ekspresyonunun arttığı, yine hiperkalsemili hayvan modellerinde otokrin EGFR sinyal inhibisyonu ile plazma PTHrP ve total kalsiyum düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

1-25(OH)₂ vitamin D'nin ektopik salınımı nadirdir. Daha çok hematolojik maligniteler ve nöroenokrin tümörler ile ilişkilidir.

Kemik ve kemik iliğine yayılmış kanser hücrelerinin lokal olarak ürettiği hormon ve sitokinlerin oluşturduğu hiperkalsemiler (LOH) tüm malign hiperkalsemilerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Ektopik olarak üretilen hormonlardan transforming growth factor (TGF) alfa ve beta, interlökin (IL) 1, IL 6, prostaglandinler ve tümör nekrosis faktör (TNF) malign hiperkalsemide rol oynayabilir^{7,8}.

52.3.2. Klinik Bulgular

Hiperkalsemiye bağlı bulgular kan kalsiyum düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Hiperkalseminin başlangıç belirti ve bulguları (kalsiyum >10,5 mg/dL) kırınglık, yorgunluk, iştahsızlık kemik ağrısı, poliüri, polidipsi, halsizlik, kuvvetsizlik, kabızlık bulantı ve kusmadır. Ağır hiperkalsemilerde (13,5 mg/dL) bu bulgulara ilave olarak nörolojik semptomlar, konfüzyon, letarji, koma ve ölümdür. Serum kalsiyum düzeyinin yükseliş hızı klinik tablonun gelişimini etkiler.

52.3.3. Tanı

Kanser hastalarında hiperkalsemi geliştiğinde, tiazid diüretik kullanımı, aşırı vitamin D veya lityum kullanımları, hipertiroidi ve sarkoidozis açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kemik metastazı yokken normal düzeylerde PTH ve

düşük serum fosfor düzeyi MHH tanısını destekler. Kemik metastazlı hastalarda normal PTHrP ve normal fosfor düzeyi LOH'u işaret etmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, baş-boyun kanserleri, renal kanserler ve mesane kanserlerinde çoğunlukla malign humoral hiperkalsemiler (MHH) gözlenirken, multipl miyelom, lenfoma, lösemi ve meme kanserlerinde osteolitik malign hiperkalsemiler (LOH) görülmektedir. Meme kanserinde her iki hiperkalsemi tipi de eşit oranda görülebilir.

52.3.4. Tedavi

1. Üriner kalsiyum itrahi, plazma volümünün arttırılması ve gerektiğinde loop diüretiklerin verilmesiyle arttırılır. Hiperkalsemili hastalar çoğunlukla hipovolemik durumdadırlar ve hafif olgularda 2–4 L sıvı replasmanı sonrası diüretik tedavisi uygulanır. Sıvı tedavisi olarak %0,9 sodyum klorür (NaCl) kullanılmalıdır. Sıvı parenteral olarak 200–300 mL/h ile başlanır. Sıvı verilmesi sırasında hastanın böbrek ve kardiyak fonksiyonları kontrol edilmelidir. Volüm açığı ve elektrolit anormallikleri nedeniyle rutin diüretik kullanımı önerilmez. Şiddetli hiperkalsemide i.v. hidrasyon yeterli olmayacaktır.
2. Kemik rezorpsiyonunun azaltılması, akut durumlarda kalsitonin genellikle etkisinin çabuk başlaması nedeniyle etkilidir, fakat tekrarlayan dozlarda ilaca karşı taşıflaksi gelişir.
3. Bifosfonatlar, malign hiperkalsemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili ilaçlardır. Etki mekanizmalarında osteoklast apoptozisini arttırırken, osteoblast apoptozisini azaltır. Böylece osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu engeller. Bifosfonatların etkileri 24 veya 48 saatte yavaş olarak başlar ve maksimal etki 72 saatte görülür. PTHrP düzeylerinin belirgin yüksek olduğu durumlarda bifosfonatların hipokalsemik etkilerine direnç olabilir. Bifosfonatlar birinci ve ikinci jenerasyon olmak üzere iki guruba ayrılır. İlk kullanıma giren bifosfonat etidronattır. Birinci jenerasyon bifosfonatlar nitrojen içermezler. Bu grupta etidronat ve klodronat vardır. İkinci jenerasyon bifosfonatlar nitrojen içerirler. Alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat ve zolendronat bu grupta yer alan bifosfonatlardır. İkinci jenerasyon bifosfonatlar birinci jenerasyona göre daha etkilidirler. Bu nedenle günümüzde etidronat ve klodronat daha az kullanılır. Pamidronat 90 mg ve zolendronik asit 4 mg, ibandronik asit 6 mg 28 günde bir uygulanır⁹. Bifosfonatların yan etkileri arasında sıklıkla *flu-like* semptomlar vardır. Göz semptomları, akut böbrek yetersizliği, çene osteonekrozu ve yeni başlangıçlı nefrotik sendrom daha nadir görülür.
4. Tedavide nadiren plikamisin, galyum nitrat, kortikosteroid kullanılabilir. Ayrıca klinik olarak gerekli durumlarda hemodiyaliz kullanılmalıdır.

52.4. EKTOPIK ACTH HORMON SALINIMI (CUSHİNG SENDROMU)

İlk olarak 1928 yılında Brown tarafından tanımlanmıştır. Tüm Cushing sendromlu olguların yaklaşık %15'ini kansere bağlı ektojik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı oluşturmaktadır (Tablo 52.3)^{1,10}. 1965 yılında 88 Cushing sendromlu kanser hastasında ektojik ACTH karakterize edilmiştir. Bu yayında tümörün ürettiği ACTH ya da ACTH ilintili bir hormon ile adrenal hiperplazi ve hiperkortizolizme neden olduğu da ilk kez ortaya konulmuştur. Tüm bu olaylardan proopiromelanokortin (POMC) geni sorumlu tutulmuştur^{1,10,11}.

52.4.1. Patogenez

POMC mRNA'sı kanser hücrelerinde üretildiğinde 241 amino asitli prohormon tanınır ve çeşitli metabolitlerine dönüştürülür. 39 aminoasitli ACTH bu metabolitlerden birisidir ve dolaşan kanda miktarının artmasıyla adrenal bezlerden aşırı glukokortikoidler ve mineralokortikoid salgılanmasına yol açar¹⁰⁻¹².

Tablo 52.3. Ektojik ACTH Salınımı Gösteren Kanserler

Akciğer kanseri (küçük ya da yulaf hücreli): %50
• Timus karsinomu: %10
• Pankreas kanseri (karsinoid ve islet hücreli): %10
• Feokromositoma, ganglioma, paraganglioma: %5
• Tiroidin medüller kanseri: %5
• Bronşial adenom ve karsinom: %2
• Diğerleri (Over, prostat, meme, tiroid, böbrek, tükrük bezi testis, mide, kolon, safra kesesi kesesi, özofagus, appendiks, AML) %18

52.4.2. Klinik Bulgular

Mineralokortikoidlerin aşırı salınımı sonucu ektojik Cushing sendromu gelişen hastalarda hipokalemik alkaloz yaygın olarak görülebilir. Hipertansiyon, kırıklık, hiperpigmentasyon gözlenebilir. Yavaş seyirli malignitelere ortaya çıkan Cushing sendromunda şişmanlık, aydede yüzü, hiperpigmentasyon, hirsutizm, osteoporoz, libidoda azalma, glukoz toleransında bozulma ve ödem oluşabilir. Ektojik Cushing sendromlu hastaların yarısını kadınlar oluşturur iken hipofizer Cushing'li hastalarda bu oran %90'a çıkmaktadır^{1-3,6}.

52.4.3. Tanı

Hipofizer adenom, ektojik ACTH salınımı ve primer adrenal bozuklukların birbirinden ayırımı esas hedeftir. Yirmi dört saatlik idrarda kortizol ölçümü endojen hiperkortizoleminin belirlenmesinde altın standarttır. Dönemik hiperkortizoleminin dışlanması için üç veya daha fazla idrar örneği alınması gerekir. Yüksek doz deksametazon (8 mg/gün) supresyon testine yanıt vermeyen artmış serbest idrar kortizol düzeyleri ektojik ACTH tanısını desteklemektedir. Ancak hastaların yaklaşık %30'unda idrar kortizol düzeylerinde %50 civarında düşme saptanabilir. Plazma ACTH seviyesi hastaların yarısında artmış olarak saptanmaktadır. Bu test şizofreni, alzheimer, depresyon veya alkollizmi hastalarda yanlış pozitiflik verebilir. Kesin tanı konulamayan olgularda bilateral inferior petrosal sinus örnekleme ile ayırıcı tanı yapılabilir. Bir diğer yardımcı tanı yöntemi CRH stimülasyon testidir. Bu test ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) stimülasyonu sonrası hipofiz adenomuna bağlı ACTH düzeylerinde artış görülürken, ektojik ACTH düzeylerinde artış saptanmaz (Tablo 52.4).

Tablo 52.4 Ektojik ACTH salınımı için ayırıcı tanı

Sendrom	Hormon	Tümör	Biyokimya/klinik	Endokrin test	Radyolojik test
Cushing's	ACTH CRH (nadiren)	SCLC	Hipokalemi kaşeksi	ACTH	Hipofizer MR normal
		Korsinoid Tm	Cushingoid görünüm	HDDST CRH	BIPSS (-)
		Timus, mediastinum			¹¹¹ In Octreotid SRS+
		Troid meduller ca			¹⁸ F-FDG-PET (+)
		Feokroasitoma			¹⁸ F-DOPA-PET (+)
		GIS			⁶⁸ Ga-PET-DOTATAE (+)
					¹²³ I (MIBG+)

In-SRS: Indium somostostatin reseptör sintigrafisi; ¹⁸F-DOPA-PET:flu-dihidroksi fenilalanin pozitron emisyon tomografi; ¹⁸F-FDG-PET: Fludeoksiglukoz emisyon tomografi; ⁶⁸Ga-PET-dotataegalyum pozitron emisyon tomografi; ACTH:adrenokortikotropik hormon; BIPSS:bilateral Petrosal sinüs örnekleme; GIS:gastrointestinal sistem; SCLC:küçük hücreli akciğer kanseri; HDDSST:yüksek doz deksametazon supresyon testi; MIBG:metaiyodobenzilguanidin

Ektopik ACTH sendromu sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri, bronşial karsinoid tümörler, timomalar, pankreas adacık hücreli tümörler, medüller tiroid kanseri ve feokromasitoma veya diğer nöronal tümörlerde görülebilir. Tüm olguların yarısını küçük hücreli akciğer kanserleri oluşturur. Küçük hücreli akciğer kanseri ve bronşial kanserli hastaların %2'sinde ilk tanı anında ektopik ACTH saptanmakta ve buradan yola çıkılarak hastalığın tanısı konulmaktadır^{1,10,13,14,16}.

52.4.4. Tedavi

Öncelikle altta yatan kanserin tedavisi yapılmalıdır. Erken dönemde Cushing sendromuna neden olan tümörlerde eğer sağlanabiliyorsa esas tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu şekilde semptomlar operasyon sonrası tamamen ve hızlıca ortadan kalkar. Adrenalektomi, Cushing tedavisinde etkin bir yöntem olmasına rağmen hastanın hem hayat boyu mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavisi alması gerekeceğinden hem de primer kanserinin tedavisi sırasında ilaçlara ve enfeksiyonlara bağlı adrenal yetmezlik riski altında olacağından, medikal tedavi ile düzelmeyen dirençli olgularda önerilmektedir. Medikal tedavide amaç adrenal steroid yapımını inhibe etmektir. Bu ilaçlardan mitotan, ketokonazol, aminoglutetimid, metirapon, sandostatin başlıcalarıdır. Ketokonazolün önerilen dozu 400–1200 mg/gün, mitotanın 4–12 g/gün, aminoglutetimidin 0,5–2 g/gün, metiraponun 1–4 g/gün, sandostatinin 300–1500 mcg/gündür. Ayrıca ACTH üretiminin primer supresyonu sitotoksik kemoterapi ile de sağlanabilir^{1,6,15,16,17,18}.

52.5. UYGUNSUZ ANTİDÜRETİK HORMON SENDROMU

Kanser tanısı almış hastalarda antidiüretik hormon (ADH) nın uygunsuz salınımı ilk defa 1957 yılında tanımlanmış ve bu sendromla ilişkili kanserlerde arginin vasopressinin (AVP) ortaya çıkarılmasıyla bu hipotez 1968 yılında kanıtlanmıştır (Tablo 52.5). Bu tablodan çoğunlukla ADH sorumlu olup, nadir olarak da atrial natriüretik peptit (ANP) yüksekliği de neden olabilir^{1,3,19}.

Tablo 52.5. Uygunsuz ADH yapan tümörler

En sık küçük hücreli akciğer karsinomlarında

- Anaplastik veya yassı hücreli akciğer kanseri,
- Prostat kanseri
- Özefagus, duodenum, kolon kanseri,
- Adrenal korteks karsinomu,
- Hodgkin hastalığında,
- SSS tümörlerinde

52.5.1. Patogenez

Kanserli hastalarda ektopik olarak salgılanan ADH böbreklerdeki reseptörlere bağlanarak serbest su retansiyonuna neden olmakta ve su tutulumu plazmada hiposmolarite ve idrarda hiperosmolarite oluşturmaktadır.

52.5.2. Klinik

Hastaların en belirgin bulgusu hiponatremi ve onun neden olduğu semptomlardır. Yavaş gelişen hiponatremilerde hastalar çoğunlukla asemptomatik kalırken, hızlı plazma sodyum düşüşlerinde semptomatik hale gelebilirler. Hafif hiponatremilerde (Na >120) semptomlar çoğunlukla halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlardır. Derin hiponatremilerde ise konfüzyondan komaya kadar değişen nörolojik semptomlar görülebilir^{20,21,22}.

52.5.3. Tanı

Serum sodyum düzeyi 135 MEq/L'nin altında ve idrar osmolaritesi 300 mmol/kg'üstünde olan olgularda uygunsuz ADH sendromu düşünülmelidir. Kanserli bir hastada hiponatremi saptandığında hastanın ilk olarak volüm durumu değerlendirilmelidir ve hasta eğer övolemik ise diğer övolemik hiponatremi nedenleri olan addison hastalığı, hipotiroidi, renal hastalıklar, ilaçlar (morfin, siklofosfamid, ifosfamid, vinkristin, klorpropamid, klofibrat, amitriptilin, opiatlar ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar), pnomoni, pnomotoraks gibi akciğer hastalıkları, menenjit, ensefalit, baş yaralanmaları gibi nedenler de ekarte edilmelidir. Uygunsuz ADH sendrom tanısı konabilmesi için tablodaki kriterlerin karşılanması ve bunlara ek olarak hastaların renal, adrenal ve tiroid fonksiyonlarının normal olması gerekir^{21,22}.

52.5.4. Tedavi

Uygunsuz ADH sendromunun en etkin tedavisi altta yatan hastalığın tedavisidir. Fakat hastada mevcut hiponatremiye bağlı semptomlar mevcutsa tedavi edilmelidir. Hiponatremi gelişme hızı ve klinik prezentasyonun ciddiyeti tedaviyi belirler. Yavaş gelişen bir hiponatremi kliniği mevcutsa düzeltme işlemi yavaş olarak yapılmalıdır. Kronik hiponatremi tedavi edilirken düzeltme hızı günlük 8–10 mmol/L'yi geçmemelidir. Hiponatreminin hızlı geliştiği ve ciddi semptomları olan hastalarda saatlik 1 mmol/L düzeltme ya da 24 saatte 20 mmol/L olacak şekilde hızlı düzeltme yapılabilir. Asemptomatik hiponatremide esas tedavi sıvı kısıtlamasıdır. Günlük 500–1000 mL sıvı alımı ile negatif sıvı balansı sağlanarak plazma Na konsantrasyonları normal seviyelere getirilebilir^{1,2,3,22}.

52.6. EKTOPIK BÜYÜME HORMON SALINIMI

Ektopik akromegalinin en önemli nedeni ektopik büyüme hormonu (BH) salınımıdır (Tablo 52.6). Tüm akromegali olgularının %1'inden daha az görülmektedir.

Tablo 52.6. Ektopik akromegali yapan kanserler

Küçük hücreli akciğer kanseri
Karsinoid tümör
Pankreas adacık hücreli kanserleri

52.6.1. Patogenez

Büyüme hormonu salgılatan hormon (BHRH) 40 ve 44 aminoasit peptidlerine dönüştürülüp hipofizer reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonu üretimine, büyüme hormonu da periferel dokularda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) üretimini artırır. Büyüme hormonunun kanser hücrelerinden salınımı ve ektopik akromegali oluşturması nadirdir^{1,23}.

52.6.2. Klinik

Ektopik akromegali semptomları yavaş yavaş gelişir. Büyüyen ayakkabı ölçüleri, yüz kemiklerinde büyüme sonrası şekil bozuklukları, amenore, galaktore, erektil disfonksiyon, libidoda azalma, hipertansiyon, kaslarda atrofi ve diabetes mellitus (DM) saptanabilir.

Ektopik akromegali, akciğer karsinoid tümörler, pankreas adacık hücreli tümörler, meme, kolon ve adrenal bez kanserlerinde, diğer organ tümörlerine göre daha sık görülebilir²³.

52.6.3. Tanı

Kanser tanısı almış bir hastanın klinik takiplerinde akromegaliden şüphelenirse IGF-1 düzeyleri ölçülmeli ve hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. OGTT'de büyüme hormonunun baskılanması bozulmuştur. Somatomedin C düzeylerinde de artma görülebilir^{23,24}.

52.6.4. Tedavi

Esas tedavi altta yatan tümörün tedavisidir. Ektopik akromegalinin tedavisinde hipofizden büyüme hormon salınımını engelleyen bromokriptin ve okreotid kullanılabilir. Bromokriptin 20–60 mg/gün, okreotid ise 100–200 mcg/8 saat dozlarında verilmektedir^{1,25}.

52.7. HIPOGLİSEMİ

İnsülinomalar sıklıkla hipoglisemiye neden olur. Bununla birlikte non-adacık tümörlerde paraneoplastik olarak hipoglisemi

görülebilir. Mezenkimal tümörler ve hepatik karsinomlar hipoglisemi oluşturabilen kanserlerin üçte ikisini oluşturmaktadır. Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), lenfoma, adrenal karsinomlar hipoglisemi yapabilir (Tablo 52.7)²⁶.

Tablo 52.7. Hipoglisemi yapan tümörler

Çoğunlukla insülinomaya bağlı olarak ortaya çıkar, bunun dışında;

- Mezankimal tümörlerde,
- Hepatomada,
- Adrenal karsinomada,
- Gastrointestinal tümörlerde,
- Primeri bilinmeyen anaplastik kanserler,
- Psödomiksoma,
- Lenfoma,
- Feokromositoma

Ektopik IGF 1 ve 2 yapımına bağlı hipoglisemi gelişebilmektedir. IGF-1 ve 2 karaciğerde glikojenoliz ve glukogenezsi inhibe eder ve periferde glukoz kullanımını artırarak hipoglisemiyi oluşturur²⁷.

Hastalar hipogliseminin tipik semptom ve bulgularına sahiptirler. Taşikardi, terleme, huzursuzluk, bulantı ve açlık hissi sıklıkla görülen bulgulardır.

Ektopik hipogliseminin ana tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi olmakla birlikte gerekli hallerde intravenöz glukoz infüzyonu, sık sık oral beslenme yapılabilir. Ektopik hipoglisemi tedavisinde glukagon, somatostatin analogları ve yüksek doz kortikosteroidler kullanılabilir^{26,28}.

52.8. JİNEKOMASTİ

Jinekomasti ilk olarak 1848 yılında Basedow tarafından tariflenmiştir¹. Bir hastalıktan çok bir semptomdur. Jinekomastinin pek çok nedeni olmakla birlikte bazı kanser türlerinde görülebilir. Erkeklerde görülen tüm jinekomasti nedenlerinin %3'ünü ektopik jinekomastiler oluşturmaktadır. Kanserli hastalarda jinekomasti ektopik olarak kanserlerden salgılanan human koryonik gonadotropin (HCG) ile oluşmaktadır. Sıklıkla testis ve akciğer kanserlerinde görülür. Ektopik olarak salgılanan HCG testisin Leydig hücrelerini uyarıp daha çok östrojen üretir. Leydig hücreli ya da sertoli hücreli tümörler de östradiol üretebilir. Leydig hücreli tümörler, tüm testis tümörlerinin üçte birini oluşturur ve bunların %30'unda jinekomasti gelişir. Jinekomasti tipik olarak ağrılıdır. Hastaların %50'sinde jinekomasti gelişimi testiste palpabl tümör gelişiminden önce gelir. Zaman zaman ektopik beta HCG kaynağı belli değildir. Bu durumda organları drene eden venlerin kateterizasyonu kaynağı bulmada yardımcıdır. Böyle olgularda okkült testiküler tümör olasılığı dikkate alınmalıdır. Tedavi altta yatan kanserin tedavisidir. Medikal tedavide başarı şansı düşüktür. Tamoksifen bazı olgularda kullanılabilir. Ağrılı jinekomasti olgularında radyoterapinin de yararı gösterilmiştir^{1,2,29}.

KAYNAKLAR

1. Koçak F, Sağlıker Y, Paraneoplastik sendromlar. İç hastalıkları prensipleri 15. Sağlıker Y (çev ed.). İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2004;632-636.
2. Serdengeçti S, Paraneoplastik sendromlar. Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1. Baskı. Yazıcı H, Hamuryan V, Sonsuz A. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005;116-122.
3. Serdengeçti S, Paraneoplastik Sendromlar. Medikal Onkoloji. Bülent B, Hatemi. İstanbul, Yüce Yayıncılık, 1998;39-47.
4. Gerber DE, Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 85(9):838-854, 2010 Sep.
5. Mc Clelland MT, Paraneoplastic syndromes related to lung cancer. Clin J Oncol Nurs 14(3):357-364, 2010.
6. Ersoy Özyardımcı C, İmamoğlu Ş, Endokrin Paraneoplastik Sendromlar. Akciğer arşivi 1:43-47, 2000.
7. Skeel T R, Oncology emergencies and critical care issues. Handbook of cancer chemotherapy 7. Skeel T R. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007;686-703.
8. Georgios K Dimitriadis, Paraneoplastic endocrine syndromes. Endocrine Related Cancer 24(6):173-190, 2017.
9. Body JJ, Current use of bisphosphonates in oncology. Journal clinical oncology 16:3890-3898, 1998.
10. Liddle GW, Ectopic adrenocorticotropin produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. Arch Intern Med 111:471-476, 1963.
11. Nieman LK, Ilias I, Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. Am J Med 118:1340-1346, 2005.
12. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N, Cushing's syndrome. Lancet 357:783-786, 2001.
13. Manavoğlu O, Evrensel T, Orhan B, Kızılcı M, Ertürk E, Ektopik ACTH salgılayan büyük hücreli akciğer kanseri olgusu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1(25):45-47, 1998.
14. Winquist EW, Laskey J, Crump M, Khamsi F, Shepherd FA, Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol 13:157-159, 1995.
15. Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. BMJ 2(6081):215-217, 1977.
16. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. Ann Oncol 12:83-87, 2001.
17. Wells T, Ectopic ACTH production: diagnosis, treatment and prognosis. J Cancer Prev Curr Res 6(3): 1-5, 2016.
18. Vignati F, Loli P, Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab 81(8):2885-2890, 1996.
19. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE, Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 119(1):30-35, 2006.
20. Flombaum CD, Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 27(3):322-334, 2000.
21. Adrogué HJ, Consequences of inadequate management of hyponatremia. Am J Nephrol 25:240-249, 2005.
22. Adrogué HJ, Madias NE, Hyponatremia. N Engl J Med 342(21):1581-1589, 2000.
23. Lopes MB, Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. Neurosurg Focus 29:4-11, 2010.
24. Valdes-Socin H, Niaourou, Vandeva S, Bosquee L, Beckers A, Paraneoplastic endocrine syndromes: diagnosis and management. Rev Med Suisse 26;5(214):1668-1674, 2009.
25. Feelders RA, Hofland LJ, Van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. Drugs 69:2207-2226, 2009.
26. Silbert CK, Rossini AA, Ghazvinian S, Tumor hypoglycemia: deficient splanchnic glucose output and deficient glucagon secretion. Diabetes 25:202-208, 1976.
27. Rikhof B, de Jong S, Suurmeijer AJ, Meijer C, van der Graaf WT, The insulin-like growth factor system and sarcomas. J Pathol 217(4):469-482, 2009.
28. Adukauskiene D, Blauzdyte J, Causes, diagnosis and treatment of hypoglycemia. Medicina. (10):860-867, 2006.
29. Johnson RE, Murad MH, Gynecomastia: pathophysiology, evaluation and management. Mayo Clin Proc. 84(11):1010-1015, 2009.

KISIM: 13
OBEZİTE

Prof. Dr. Fahri BAYRAM¹, Prof. Dr. Tevfik SABUNCU², Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN³, Doç. Dr. Sinem KIYICI⁴,
Doç. Dr. Seda SANCAK⁵, Doç. Dr. Aydoğın AYDOĞDU⁶, Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN⁷,
Doç. Dr. Mehmet Ali EREN², Dr. Öğr. Üyesi Gülhan DUMAN⁸, Uzm. Dr. Mehmet ÇELİK³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ş. Urfa

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas SUAM, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet SUAM, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

⁷Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, Serbest Çalışan Hekim

⁸Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Sivas

ÖZET

Obezite genellikle vücut yağ kitlesinin kabul edilen normal düzeylerin üstüne çıkması olarak tanımlanır. Obezite sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm yaş gruplarında, özellikle son birkaç dekada dramatik bir biçimde artmış ve pandemi halini almıştır. Obezitenin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Çevresel etmenler, genlerin epigenetik değişiklikleri, kişisel davranış özellikleri gibi durumlar sorunlu bir patofizyolojik zemin yaratmakta, besin tüketimi ve enerji harcanması arasındaki dengesizlik sonucunda da obezite geliştiği düşünülmektedir. Obezite, Tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi, bazı kanser tipleri, uyku apne sendromu, osteoartrit, gastroözofageal reflü, üriner inkontinans, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, depresyon, polikistik böbrek hastalığı ve azalmış akciğer fonksiyonları gibi ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan pek çok komorbid hastalığa neden olmaktadır. Obez bireylerde yüzde 5–10'luk bir kilo kaybının bile obezite ilişkili komorbid hastalıkların önlenmesi ve sağaltımında önemli olduğu gösterilmiştir. Obezite tedavisinin ilk ve en önemli basamağı uygun hayat tarzı değişiklikleri, hipokalorik diyet ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Kilo kontrolünün bu yöntemlerle sağlanamaması durumunda ise farmakolojik ajanlar ve/veya bariyatrik cerrahi yöntemler gündeme gelmektedir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar yağ emilimini bozan, glukagon benzeri peptid-1 analogu, serotonin agonisti, sempatomimetik ve kombine ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Bariyatrik cerrahi yöntemler ise; mide hacmini küçültüp gıda alımını kısıtlayarak, alınan gıdaların absorbe edileceği barsak segmentini kısaltarak ve/veya bypass ederek ya da her iki yöntemin kombine edilmesiyle kilo vermeyi sağlayan cerrahi tekniklerdir. Kullanılabilecek farmakolojik ajanların ve uygulanmakta olan bariyatrik cerrahi tekniklerin her birinin kendine özgü endikasyon, kontrendikasyon, avantaj ve dezavantajları olup, uygun tedavi kişinin bireysel özellikleri ve eşlik eden komorbid hastalıklarına göre seçilmelidir.

Anahtar kelimeler: Obezite, epidemiyoloji, patogenezi, obezite ilişkili hastalıklar, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi, cerrahi tedavi

53.1. OBEZİTENİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite erişkinlerde, gençlerde ve hatta çocuklarda prevalansı gittikçe artan kronik bir hastalıktır. Günümüzde tüm dünyayı etkileyen bir pandemi haline ulaşmıştır.

53.1.1. Tanım

Obezite genellikle vücut yağ kütlesinin kabul edilen normal düzeylerin üstüne çıkması olarak tanımlanır. Sağlıklı bireylerde normal vücut yağ oranı erkeklerde %15–20, kadınlarda ise %25–30 arasındadır. Ancak vücut yağ miktarını doğrudan hesaplamak pratikte pek mümkün

olmadığından obezite tanımlaması sıklıkla Beden Kitle İndeksi (BKİ) ölçümüyle yapılır (Tablo 53.1). BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanır (kg/m²). BKİ değerinin ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanmakla birlikte, her birey aynı sağlık risklerine sahip

Tablo 1. Beden kitle indeksi değerlerine göre bireylerin kilo tanımı

Ağırlık Sınıfı	BKİ değeri (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5–24,9
Fazla kilolu	25–29,9
Obez	≥ 30
Morbid Obez	≥ 40
Süper Obez	≥ 50

Tablo 53.2. Toplumlara ait santral obezite sınır değerleri

Toplum	Bel Çevresi (cm)	
	Kadın	Erkek
Türk	≥90	≥100
Amerikalı	≥88	≥102
Avrupalı	≥80	≥94
Çinli, Japon, Güney Asyalı	≥80	≥90

değildir. Vücut kas, kemik veya su oranı yüksek olanla yağ oranı yüksek olan birey aynı değildir. Hatta yağ miktarı aynı olan bireylerde bile yağın vücuttaki dağılımı riskin farklı olmasına neden olur. Örneğin yağ periferik mi yoksa santral mi dağılmıştır. Santral yağ subkutan mı visseral mi dağılmıştır. Tüm bunlar içinde en riskli olanı visseral yağ birikimi olan obezite tipidir. Bu nedenle bel çevresi ölçümü yaparak obeziteyi tanımlamak pratikte daha uygun bir yaklaşımdır. Bel çevresi için değişik kılavuzlar farklı değerler vermişse de her ırkın kendine özgü değerlerinin belirlenip kullanılması daha uygundur (Tablo 53.2). Amerikalılarda erkekler için 102 cm, kadınlar için 88 cm'nin Avrupalılarda erkekler için 94 cm, kadınlar için 80 cm'nin, Çin, Japon ve diğer Güney Asyalılarda erkekler için 90 cm, kadınlar için 80 cm'nin sınır değerler olarak kullanılması önerilmiştir¹. Türkler için bel çevresi ölçümünü değerlendirmek için kadınlarda 90 cm'in, erkeklerde ise 100 cm'in üzerindeki değerlerin santral obezite olarak kabul edilmesi uygun olur². BKİ'nin 25–29,9 kg/m² arası olması fazla kilolu, BKİ ≥30 kg/m² olması obez, BKİ ≥40 kg/m² olması morbid obez, BKİ ≥50 kg/m² olması ise süperobez olarak tanımlanır.

53.1.2. Epidemiyoloji

Obezite sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm yaş gruplarında, özellikle son birkaç dekada dramatik bir biçimde artmış ve pandemi halini almıştır. Tüm dünyada 1980'den 2013'e fazla kilolu veya obez olanların sıklığı erkeklerde %28,8'den %36,9'a, kadınlarda %29,8'den %38'e çıkmıştır. 2013 yılı istatistiklerine göre gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda da fazla kilolu veya obez olanların sıklığı erkeklerde %23,8'e kızlarda %22,6'ya ulaşmıştır³. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre 2011–2012 yıllarında gençlerin %31,8'i fazla kilolu veya obez, %16,9'u obez; erişkinlerin ise üçte ikisinden fazlası (%68,5'i) fazla kilolu veya obez, üçte biri (%34,9'u) obezdir⁴. 1997–1998 yılları arasında yürütülen TURDEP-I çalışmasında Türkiye'deki obezite sıklığı %31,2, fazla kilolu sıklığı %37,5 iken, 2010 yılında yürütülen TURDEP-II çalışmasında obezite ve fazla kilolu olma sıklıkları sırasıyla %36,0 ve %37,0 olarak tespit edilmiştir⁵. Bizim Türkiye çapında yaptığımız çalışmada ise obezitenin çok daha riskli şekli olan metabolik sendrom sıklığı ülkemizde %36,6 olarak saptanmıştır⁶. 200 ülkedeki 1975 yılından 2014 yılına obezite trendini değerlendiren bir araştırmada 1975'te 34 milyon olan obez erkek sayısının

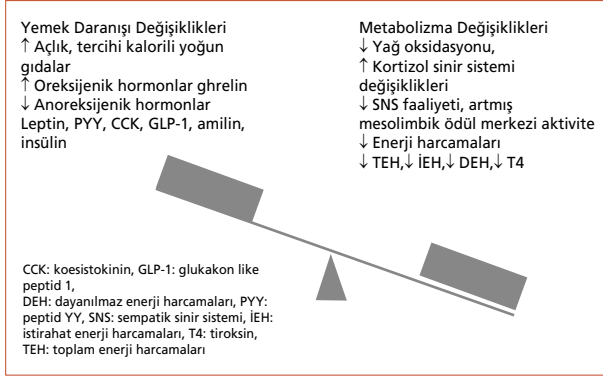
2014'te 266 milyona çıktığı, 1975'te 71 milyon olan obez kadın sayısının da 375 milyona yükseldiği ve trendin lineer bir şekilde artmaya devam ettiği, bu şekilde devam ederse 1975'te %3,2, 2014'te %10,8 olan erkeklerdeki obezite prevalansının 2025'te %18'e yükseleceği; 1975'te %6,4, 2014'te %14,9 olan kadınlardaki obezite prevalansının da 2025'te %21'e yükseleceği hesaplanmıştır⁷. Obezite sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Batı toplumlarındaki verilere göre 50–70 yaş arası kişilerde obezite sıklığı en yüksek bulunmuştur. Bu sıklık 70 yaşından sonra azalma göstermektedir. Obezite prevalansında görülen artışın en önemli nedenleri teknolojik gelişmelere bağlı yaşamın her alanında otomatik cihazların fiziksel işgücünün yerini daha çok almaya başlaması; gıda üretim teknolojilerindeki artışa bağlı daha fazla ürüne daha ucuza sahip olma imkanı; hazır gıdalar ve hızlı beslenme tarzı; kompleks karbonhidratlar, meyveler ve sebzelerin yerine konsantre yiyecek ve içeceklerin daha çok tüketilmesi sayılabilir. Ülkemizde ayrıca kültürel alışkanlıklar olarak ikramların yiyecek ve içeceklerden oluşması, özellikle kadınlardaki spor, eğitim ve çalışma hayatındaki geri kalma, aşırı doğurganlık ve uzun emzirme süreleri de ilave risk faktörleri olarak sayılabilir.

53.2. PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK

Obezite için temel hücre olan adipositlerin, obez kişilerde boyut ve/veya sayısı artar. Bu nedenden dolayı obezite, hipertrofik ve hipersellüler obezite olmak üzere iki grup altında değerlendirilir. Hipertrofik obezite (android abdominal obezite) olarak adlandırılan obezitede karakteristik olarak genişlemiş yağ hücreleri bulunmaktadır. Hipertrofik obezite genellikle yetişkin dönemde başlar, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Kilo verme uygulamalarına da hızla yanıt verir. Hipersellüler obezitede ise, adiposit hücrelerinin sayısında artışının yanı sıra, hipertrofik obeziteden farklı olarak çocukluk ya da ergenlik döneminde başlar. Bu kişiler cerrahi dışı uygulamalarla kilo vermekte zorlanabilirler⁸.

Obezitenin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Çevresel etmenler, genlerin epigenetik değişiklikleri, kişisel davranış özellikleri gibi durumlar sorunlu bir patofizyolojik zemin yaratmakta, besin tüketimi ve enerji harcanması arasındaki dengesizlik sonucunda da obezite geliştiği düşünülmektedir (Şekil 53.1)⁹.

Enerji homeostazının sağlanması merkezi sinir sisteminin koordinasyonu ile gerçekleşir. Hipotalamus bu koordinasyonun temel merkezi organıdır. Hipotalamusun arkuat nükleusu bir yandan iştah üzerine uyarıcı etkiye sahip iken, diğer taraftan iştahı baskılar. Arkuat nükleus, paraventriküler nükleus ve diğer hipotalamik nükleuslar arasındaki sinir iletileri insülin, ghrelin, leptin ve peptid YY 3–36 gibi kan-beyin bariyerini geçebilen moleküllerden etkilenerek yeme davranışını düzenler (Tablo 53.3)¹⁰.



Şekil 53.1. Obezite patofizyolojisi.

Agouti-ilişkili peptid (AgIP) ve nöropeptid Y (NPY) besin alımını artırırken, kokain-amfetamin ile regüle olan transkript (CART) ve proopiomelanokortin (POMC) iştahı baskılayıcı etki ederler. AgIP melanokortin reseptörleri ile kompetitif antagonist olarak etkileşir ve melanosit stimüle edici hormon (MSH) sinyalizasyonunu baskılayarak besin alımına uyarıcı etki eder. Aynı zamanda NPY ve AgIP, GABA ile doğrudan POMC, CART nöronlarını baskılar.

Endokannabinoidler, beyinde yaygın olarak bulunan uzun zincirli poliansatüre yağ asidi ürünleri olup, 2-araşidonigliserol (2-AG) ve N-araşidoniletanolamin (anandamid) en iyi bilinenleridir. Kannabinoidler parakrin etkiyle, ilişkide oldukları hücrelerdeki kannabinoid reseptörlerini (CB1, CB2) uyarırlar. Beslenme sonrası 2-AG seviyeleri azalır ve açlıkta ise artar. CB1 agonistleri, besin alımı üzerine kısa süreli uyarıcı etkiye sahiptir^{10,11}.

Proksimal gastrointestinal sistemden salınan ve glukagonun 6 ila 29 aminoasitlik segmenti olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) anoreksik etkiye sahiptir. GLP-1 intravenöz olarak uygulandığında tokluk seviyesini artırır, dolayısıyla gıda alımı azalır.

Glukoz ventromediyal hipotalamustaki nöronları baskılamak, lateral hipotalamustaki nöronları uyarır. Arkuat nükleusta ise, AgIP nöronları glukozla uyarılan nöronlar olarak çalışırken, POMC nöronları glukozla inhibe olur¹²⁻¹⁴. Ventromediyal nükleusta insülin ve leptin reseptörleri de bulunmaktadır. Farelerde bu bölgenin hasarı sonucunda, steriodojenik faktör-1 (SF-1) içeren nöronların leptin reseptörlerini kaybetmesi sonucunda hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir. Lateral hipotalamusun nöronlarında ise, melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksin/hipokretin bulunmakta olup, bu peptidler oreksijenik olarak etki ederler¹⁵⁻¹⁷.

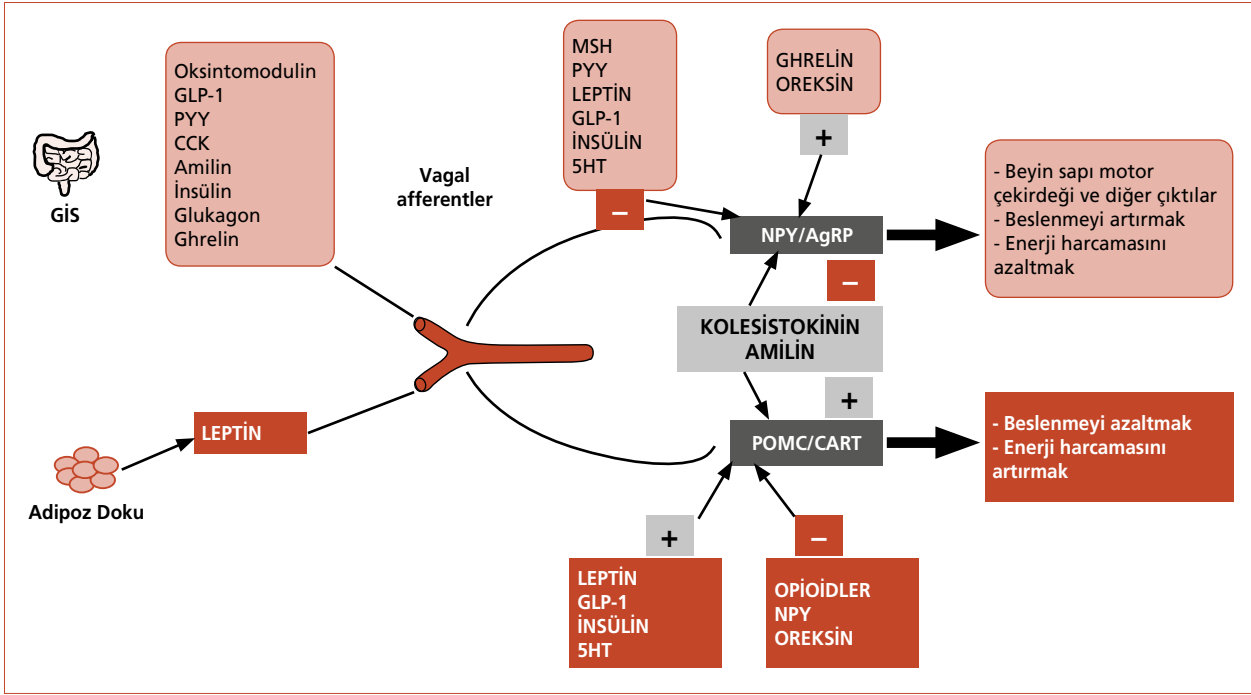
Yağ asitleri normalde beyinde kullanılmamaktadır. Ancak uzun zincirli yağ asitlerinin beyinde enerji homeostazında rolü olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, oleik asidin verilmesiyle vücut ağırlığının ve besin alımının azaldığı gösterilmiştir.

Tablo 53.3. İştah üzerine etkili hormon ve peptidler

İştahı arttıranlar	İştahı azaltanlar
Kolesistokinin	MSH ve POMC
Ghrelin	İnsülin
Agouti-ilişkili protein	Leptin
Kortizol	Dopamin
Oreksin	Serotonin
Nöropeptid-Y	PC-1
GABA	Beta adrenarjik
Endokannabinoidler	Glukagon benzeri peptid
Alfa adrenarjik	PYY
Melanin konsantre edici hormon	Glukoz bağımlı insülinotropik peptid

Barsak ile ilişkili hormonlar ve çeşitli adipokinler de yağ dokusunun düzenlenmesinde ve obezitenin patofizyolojisinde önemli rol oynar. Ghrelin, midede üretilen ve dolaşımda bulunan bir peptid hormondur. Bilinen tek periferik etkili oreksijenik hormon olup iştahı artırıcı etkiye sahiptir. Çift kör yapılan bir çalışmada, intravenöz ghrelin infüzyonunun mide boşalmasını herhangi bir değişiklik yapmadan gıda alımında %30'luk bir artışa yol açtığı gösterilmiştir^{18,19}. Safra kesesi, pankreas ve midede üretilen, ince barsakta yoğunlaşan kolesistokinin (CCK), diyetdeki yağ ürünlerine tepki olarak salınır. Safra kesesi kontraksiyonu, pankreas ekzokrin salgısı, gastrik boşalma ve barsak motilitesini düzenler. CCK aynı zamanda afferent vagal nöronlar üzerindeki alt tip CCK-A reseptörleri aracılığıyla tokluk sinyallerine etki ederek iştahı baskılar. Peptid YY (PYY) distal ince barsak ve kolonun L hücreleri tarafından salgılanır. Kalın barsakta ve rektumda en yüksek seviyede bulunur. PYY yemek sonrası salınır. Hipotalamusa sinyal göndererek gastrik boşalmayı geciktirir, ardından gastrik sekresyonu azaltır. Yemek öncesi PYY'nin verilmesi, gıda tüketiminin azalmasına neden olmaktadır. Yemek sonlandırma, oksintomodülinin postprandiyal salınması ile düzenlenir. Bu peptid aynı zamanda PYY salgılayan barsak hücrelerinden de salgılanır. Tek bir oksintomodülin infüzyonu iştahı baskılar ve 12 saatlik bir sürede yiyecek alımı azalır^{10,20,21}.

Adipositler tarafından üretilen çeşitli hormonlar adipokin olarak adlandırılır. Anahtar salgı ürünleri; tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), leptin ve adiponektindir. TNF- α 'nın obezitedeki rolü, serbest yağ asitlerinin serbest bırakılması, adiponektin sentezindeki azalma ve insülin sinyalizasyonunda bozulma yoluyla neden olduğu insülin direnciyle bağlantılıdır. TNF- α aynı zamanda nükleer faktör-kappa B'yi aktive eder ve vasküler dokuda bir dizi inflamatuvar değişikliğe neden olur. Leptin, yağ enerji depolarının beynin bilgilendirilmesinden



Şekil 53.2. Obezite patofizyolojisi.

sorumludur. Baskın özelliklere sahip olan leptin uzun vadeli sinyal görevi görmektedir. Leptin kan-beyin bariyerini aşarak, iştahı baskılayarak kontrol eden nöronlardaki ve hipotalamustaki kavisli çekirdeğin spesifik reseptörlerine bağlanır. Leptin reseptörlerinden yoksun farelerin hiperfajik ve obez olduğu gösterilmiştir²². Ayrıca leptin eksikliği enerji tüketimini de azaltmaktadır insanlarda gerçek leptin eksikliği nadirdir Bununla birlikte, obez insanlar kısmen leptine dirençlidir^{22,23}. IL-6 ise, iltihaplanma, konukçu savunmalarında bozulma ve doku hasarına yol açan pleiotropik dolaşım sitokindir. Bağışıklık ve endotel hücreleri, fibroblastlar, adipositler de dahil olmak üzere pek çok hücre tipi tarafından salgılanır. Hepatositlerdeki insülin reseptör sinyal iletimini baskılayarak, yağ dokusundan dolaşıma serbest yağ asitlerinin geçişini

arttırır. Ayrıca adiponektin salgısını azaltır. Adiponektin, plazma proteininden türetilmiş bir adipokindir. İnsülin duyarlılığını arttırıcı, anti-inflamatuvar ve antiaterojenik etkilidir. Diğer adipokinlerin aksine, adiponektin haberci-RNA seviyeleri, obez ve diyabetik bireylerde yağ dokusunda azalmaktadır. Adiponektin düzeyi kilo kaybından sonra normal seviyeye geri döner (Tablo 53.4, Şekil 53.2)^{23,24}.

Artan viseral yağ dokusu IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein artışına yol açarken, adiponektin, IL-10 seviyelerinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda da hem insülin direnci hem de endotel disfonksiyonu oluşturan proinflamatuvar bir ortam meydana gelir. Bu da metabolik sendrom, diyabet ve ateroskleroz için zemin oluşturur.

Tablo 53.4. İştah ve enerji dengesi; obeziteye bağlı bozulmuş hormonal düzenleme⁹

Hormon	Kaynağı	Normal Fonksiyon	Değişiklik
Kolesistokinin	Duodenum	İştahı baskılar.	Kilo kaybı ve diyetle seviyesi azalır.
Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid (GIP)	Duodenum, jejunum	Enerji depolar.	Kilo kaybı ve diyetle seviyesi artar.
Ghrelin	Gastrik fundus	İştahı arttırır, özellikle çok yağlı ve şekerli yiyeceklere karşı isteği arttırır.	Kilo kaybı ve diyetle seviyesi artar.
Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1)	İleum	İştahı baskılar, tokluk hissini arttırır.	Fonksiyonu azalır.
İnsülin	Pankreas	Enerji dengesini düzenler, tokluk merkezini uyarır.	İnsülin direnci olan obezlerde diyetle azalır.
Leptin	Adiposit	Enerji dengesini düzenler, iştahı baskılar.	Kilo kaybıyla azalır.
Peptid Y (PYY)	Distal ince barsak	İştahı baskılar.	Obezlerde azalır.

Tablo 53.5. Obezite ilişkili genetik sendromlar²⁶

1. Laurence-Moon Biedl sendromu: Mental gerilik, retinitis pigmentosa, polidaktili, hipogonadotropik hipogonadizm ve progresif jeneralize obezite
2. Prader-Willi sendromu: Boy kısalığı, mental gerilik, hipogonadotropik hipogonadizm, hipotoni, küçük el ve ayaklar, balık ağız, hiperfaji ve progresif jeneralize obezite
3. Alström sendromu: Retinis pigmentozaya bağlı körlük, nörosensoryel sağırılık, gonadal yetersizlik, insülin direncinin eşlik ettiği diyabet, gövdesel obezite, boy kısalığı, küçük el ve ayaklar, taban düşüklüğü, diş gelişiminde bozukluk, akantozis nigrikans, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kardiyomyopati
4. Cohen sendromu: Mikrosefali, yüz anomalileri, mental gerilik, boy kısalığı, gövdesel obezite, hipogonadizm, hipotoni ve küçük (dar) el ve ayaklar
5. Carpenter sendromu: Gelişme geriliği, erkek hipogonadizmi, polidaktili, sindaktili, akrosefali, gövdesel ve gluteal obezite
6. Albright'ın herediter distrofisi
7. Konjenital makrozomiya adipozitas
8. Von Gierke hastalığına eşlik eden obezite
9. Ailevi (familyal) hipoglisemi sendromu
10. Rotmund sendromu
11. Hiperostoz frontalis internaya eşlik eden obezite

53.2.2. Genetik Faktörler

Obezitede kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular, monozigotik ikizlerde BKİ ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, ailesel eğilim ve monozigotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlere göre yüksek olması genetiğin etkisinin önemli olduğunu

göstermiştir. Kişinin obez olma riski; hem anne hem baba obez ise %80, ebeveynlerden biri obez ise %40, anne ve babası obez değilse %14 olarak bilinmektedir²⁵. Obezite ile ilişkili kalıtsal geçiş gösteren birçok hastalık bildirilmiştir (Tablo 53.5)²⁶.

Obezitenin genetik nedenleri monojenik ve polijenik olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Monojenik obezite, tek mutasyonla olan, nadir görülen, genellikle çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir. Bu grupta tanımlanmış hastalıklarda obezite ortak klinik özellik olmakla birlikte dismorfik özellikler, mental retardasyon ve organa özgü anomaliler de eşlik etmektedir. Monojenik olanlar iki grupta incelenir. Birinci grupta POMC, leptin, leptin reseptörünü kodlayan genler vardır. İkinci grupta ise, melanokortin 4 reseptörünün (MC4R) genindeki mutasyonlar bulunmaktadır. MC4R genindeki mutasyonlar, en yaygın görülenidir ve obezite olgularının %1-4'ünde bulunur. Obezitenin diğer kalıtım formları ise polijeniktir. Vücut ağırlığı üstünde ılımlı etkilere sahip olduğu düşünülen gen alelleri polijenler olarak adlandırılır. Polijenik obezite gen mutasyonları iki yöntemle (linkage analizleri ile yapılan genom taramaları, obezitede rolü olabileceği düşünülen aday gen çalışmaları) değerlendirilmiştir (Tablo 53.6). Aday genler, enerji homeostazındaki biyolojik etkileri nedeniyle obezite gelişiminde role sahip oldukları düşünülen genlerdir. Bu genler temel olarak üç yolla etki gösterirler. Birincisi hedef dokularda glukoz metabolizması ve insülin etkisinin modülasyonu, ikincisi merkezi sinir sistemi tarafından besin alımının regülasyonu modülasyonu, bir diğeri de lipid oksidasyonunu içeren lipolizdir. Sonuç olarak bulunan mutasyonlar ılımlı derecede obeziteye neden olan fakat obezite ile kuvvetli ilişkileri olan gen mutasyonlarıdır²⁷⁻³⁰.

Tablo 53.6. Genom-wide dernek çalışmaları tarafından desteklenen obezitenin genetik belirleyicileri³⁰

Gen	Doku Ekspresyon Bölgesi	Enerji Dengesinde Rolü
Melanokortin 4 reseptör (MC4R)	Adiposit, hipotalamus, karaciğer	İştahı artırır.
Beta 3-adrenajik reseptör (ADRB3)	Viseral adipoz doku	Lipolizi düzenler.
Proprotein Konvertaz 1 (PCSK1)	Nöroendokrin organlar, beyin, hipofiz ve adrenal	Hormonların metabolik olarak aktif forma dönüşümünü (insülin dahil) sağlar.
Beyindeki Nörotrofik Faktör (BDNF)	Hipotalamus	İştah uyarır. MC4R sinyal ve beslenme durumu ile düzenlenir.
Laktoz (LCT)	Barsak epitelyal hücreleri	Laktozun sindirimi
Melatonin Reseptörü 1 B (MTNR1B)	Tüm hücrelerde	Sirkadian ritimlerin düzenlenmesi
Toll-like Reseptör 4 (TLR4)	Adiposit, makrofaj	Lipoliz, inflamatuvar reaksiyonlar
Ekotnükleotidpirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1)	Tüm hücrelerde	İnsülin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. İnsülin sinyalini downregüle eder ve insülin duyarlılığını azaltır.
Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1)	Adipoz doku, hipotalamus	Hipotalamik düzeyde gıda alımını ve fiziksel aktiviteyi düzenler.
Leptin, leptin reseptör (LEP, LEPR)	Adipoz doku	İştahı baskılar.

53.3. OBEZİTENİN SAĞLIK SONUÇLARI VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

53.3.1. Obezite ve Diyabet

Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) riski obezitede belirgin olarak artar ve Tip 2 DM'li olgularının %80'inden fazlasında etiolojide obezitenin rol oynadığı bildirilmiştir. Obez olgularda kilo kaybı ile diyabet riski belirgin olarak azalır³¹. Obezitede karbonhidrat metabolizmasının aşikar olarak bozulmasından yıllar öncesinde insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişirken, takiben prediyabet ve diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle obez olguların diyabet gelişimi açısından yıllık olarak açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) yönünden tetkik edilmesi önerilir. Açlık kan şekeri ≥ 200 mg/dL ya da tekrarlayan iki ölçümde ≥ 126 mg/dL ise Tip 2 DM tanısı konulabilir. Laboratuvar incelemesinde AKŞ ve/veya HbA1c düzeyleri prediyabet ile uyumlu ise (sırasıyla 100–125 mg/dL ve %5,7–6,4) diyabet açısından iki saatlik, 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) yapılması önerilir³².

Obez olgularda Tip 2 DM tedavisinin düzenlenmesinde en önemli sorun tedavide kullanılan ajanlarla daha fazla kilo artışı olmasıdır. Kilo artışı ile insülin direnci de artacağından glisemik kontrol zorlaşır. Bunun tersine kilo kaybının ise diyabetin kontrolünde olumlu etkisi vardır. Diyabeti olan obez olgularda %5–15 ağırlık kaybı ile glisemik parametrelerde belirgin iyileşme görülür. Hasta eğer birden fazla antidiyabetik ajan kullanıyorsa kilo kaybı ile bunların sayısını azaltmak mümkün olur. Kısa süreli diyabet öyküsü olan olgularda kilo kaybı ile diyabetin remisyonuna girme olasılığı da vardır. Bu nedenle Tip 2 DM tanılı olgularda kilo kontrolü büyük önem taşır ve hastalarda %10'luk bir kilo kaybının hedeflenmesi önerilir. Ancak diyabetik olgularda, özellikle medikasyonda kullanılan ajanların da etkisiyle kilo kontrolü diyabetik olmayan obez olgulara kıyasla daha güç olabilmektedir.

Obez diyabetik olgularda glisemik hedef değerleri normal kilolu olan diyabetikler gibidir. Yaşam tarzı değişikliği obez olgularda da vurgulanması gereken en önemli noktadır. Hastalar komorbidite ve sosyal şartlarına göre bireysel olarak ele alınıp, gerekirse antidiyabetik ajanların kilo aldirmaları pahasına glisemik kontrol hedefine ulaşmaya çalışılmalıdır. Ancak antidiyabetik ilaç seçiminde önceliğin kilo açısından nötr ve hatta negatif etkisi olan ajanlara verilerek bireysel bir antidiyabetik tedavinin düzenlenmesi gerekir. İnsülin salgılatıcı ajanlar (sülfonilüreler ve glinidler), tiyazolidinediyonlar, insülin ve bu ajanların kombinasyonları obez olgularda daha fazla kilo artışına neden olabilir. Herhangi bir kontrendikasyon yok ve hasta da tolere ediyorsa, kilo üzerine nötr etkilerinden dolayı metformin, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidazlara öncelik verilebilir. Yine bir kontrendikasyon yoksa belirgin kilo kaybı sağlayabilen ajanlardan GLP-1 reseptör agonistleri ve ılımlı

bir kilo kaybı avantajı olan SGLT-2 inhibitörleri de tedavi için düşünülebilir.

Beden kitle indeksi ≥ 35 kg/m² olan diyabetik obez olgularda, eğer yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviyle kilo ve diyabet kontrolünde başarısızlık söz konusu ise bariyatrik cerrahi seçeneği gündeme getirilebilir. Beden kitle indeksi 30–34,9 kg/m² olan olgularda ise diyabet seyri açısından bariyatrik cerrahi ile ilgili uzun dönem veri yoktur ancak yine de olumlu etkilerinden dolayı seçilmiş hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.

53.3.2. Obezite ve Dislipidemi

Obezitede izlenen bir diğer önemli metabolik bozukluk da lipidlerin hem kantitatif hem de kalitatif olarak etkilendiği dislipidemidir. Obez olgularda çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ve trigliserit (TG) yüksekliği ile birlikte yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü izlenir. Obezitede düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksekliği sık ve tipik değildir. Ancak obezitede LDL-K düzeyinden bağımsız olarak aterojenik olan küçük ve yoğun LDL-K partikül düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Obezitede izlenen aterojeniteye yakınlıktan, öncelikli olarak disfonksiyone ve düşük düzeyli HDL-K sorumludur. Obezitede HDL-K düzeyi düşmekle kalmaz, disfonksiyonel HDL-K partiküllerine dönüşerek, anti-inflamatuvar özelliklerini kaybettiği gibi, pro-inflamatuvar özellik kazanır³³. Düzeyi düşme de, HDL-K obezite gibi oksidatif stres ve inflamasyonun arttığı bir ortamda antiaterojen fonksiyonlarını yeterince gösteremez³⁴. Ayrıca yüksek TG ve düşük HDL-K, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı metabolik sendrom kriterlerindedir ve diğer metabolik sendrom komponentleri ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin daha da artmasına katkıda bulunur³⁵. Obezitede TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğüne insülin direnci neden olurken TG ve VLDL-K yüksekliğine diyetteki fazla karbonhidrat ve alkolün de katkısı vardır.

Obez olgularda kilo kaybı, kaybın derecesi ile doğru orantılı olarak lipid parametrelerinde düzelme sağlar. İlk planda %5–10'luk bir ağırlık kaybı hedeflenmeli ancak gerekirse daha fazla ağırlık kaybı sağlanmalıdır. Bu oranda kilo kaybı ile TG düzeyinde %20, LDL-K düzeyinde %15 azalma ve HDL-K düzeyinde ise %8–10 artış sağlanır. Bu amaçla beslenmenin liften zengin, trans yağlar, rafine şeker ve karbonhidrattan arınmış olması önerilir. Alkol kullanımı da sınırlandırılmalıdır. Trigliserit düzeyi 1000 mg/dL ve üzerinde olan olgularda, beslenmede karbonhidratlar için gösterilen özenin yanı sıra yağ da sınırlamak gerekir. Hem kilo kontrolü hem de lipid parametreleri üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle egzersizin vurgulanması gerekir. Egzersiz ile HDL-K düzeyi değişme bile anti-inflamatuvar etkilerinin arttığı gösterilmiştir³⁶. Sayılan öneriler dışında obezitede dislipideminin tedavisi obez olmayan olgular gibidir.

53.3.3. Obezite ve Hipertansiyon

Obez olgularda kan basıncı özellikle de abdominal obezitesi olanlarda sıklıkla yüksektir. Obezitede hipertansiyonun nedenleri arasında artan retroperitoneal yağ dokusunun böbrek üzerine basınç yapması, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve mineralokortikoid reseptör duyarlılığında artış yer alır. Olgularda renal tübüler sodyum reabsorpsiyonu artarken, buna karşılık hipertansiyonda izlenen basınç natriüresi azalmıştır. Sonuç olarak obezitede intravasküler sodyum ve volüm artışı izlenir.

Obez olgularda hipertansiyonun medikal tedavisinde bazı ajanları özellikle tercih etmemize dayanak sağlayacak bir veri yoktur. Artmış sodyum ve sıvı retansiyonu nedeniyle diüretiklerin kan basıncını efektif olarak düşürdüğü gösterilmiştir³⁷. Ancak özellikle tiazid tipi diüretiklerin obez olgularda dislipidemi ve insülin direnci üzerine olumsuz etkileri olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu nedenle tiazid diüretiklerin düşük dozlarda tercih edilmesi ve laboratuvar parametrelerinin takibi önerilir. Metabolik açıdan klortalidonun daha güvenli olabileceği bildirilmiştir³⁸. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini hedef alan ajanlar da obezite ilişkili hipertansiyonun patogenezi hedef aldığından ve insülin direnci üzerine olumlu etkileri, visseral yağ dokuda azalma sağlamaları, sempatik sinir sistem aktivasyonunu azaltmaları ve renal koruyucu etkilerinden dolayı tercih edilebilir³⁹. Beta-blokerlerin ise eşlik eden bir kardiyak sorun varsa verilmesi ve verilecek ise metabolik etkilerinin olmaması nedeniyle özellikle nebivolol ya da karvedilolün tercih edilmesi önerilir⁴⁰. Dirençli olgularda ise mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kan basıncı kontrolü açısından uzun vadede bir beta ya da alfa-bloker ajana göre daha efektif olduğu bildirilmiştir⁴¹.

Hipertansif olgularda da kan basıncında önemli oranlarda düşüş sağladığından %5–10'luk bir kilo kaybı hedeflenmesi önerilir. Bu amaçla gerekirse antiobezite ajanlar ve bariyatrik cerrahi de önerilebilir.

53.3.4. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezitenin kendisi kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür⁴². Obezite aşağıda özetlenen kardiyovasküler problemlerle ilişkilidir.

1) Koroner arter hastalığı: Obezite özellikle genç yaşlarda sigaradan sonra en önemli koroner arter hastalığı risk faktörüdür. Obez olgularda koroner arter hastalığı, obezite derecesi ile de doğru orantılı olarak, daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve mortalitesi de BKİ ile doğru orantılı olarak artmaktadır^{43,44}. Obezitenin kendisi visseral yağ doku artışının neden olduğu insülin direnci ve vasküler inflamasyon yolu ile koroner arter hastalığı riskini artırır.

Visseral yağ doku kaynaklı adipositokinler de endotelial disfonksiyona katkıda bulunarak süreci olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte obezite her birisi bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttıran hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, diyabet ya da prediyabet gibi hastalıklarla da birliktelik gösterir. Bu nedenle artan ateroskleroz riskinin ne kadarının obezitenin sadece kendisi ile ilişkili olduğunu kestirmek güçtür.

Obez olguların iyi bir öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile koroner arter hastalığı risk faktörleri ve varlığı açısından değerlendirilmesi gerekir.

- 2) Kalp yetmezliği:** Obez olgularda kalp yetmezliği görülme sıklığı da BKİ ile doğru orantılı olarak artmıştır⁴⁵. Ancak kalp yetmezliği olan obez olgularda normal kilolu olgularla karşılaştırıldığında kalp yetmezliğine bağlı mortalite oranları daha düşüktür.
- 3) İnme:** Obezitede inme riski de normal kilolu bireylere oranla yüksektir. Kilo kontrolü inme riskini arttıran hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi risk faktörleri üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle inme riskinin de azaltılmasına yardımcı olur.
- 4) Venöz tromboz:** Obezitede hem derin ven trombozu (DVT) hem de pulmoner emboli riski artmıştır⁴⁶. Obezitenin klasik DVT ve pulmoner emboli risk faktörlerinin etkilerini pekiştirdiği bildirilmiştir. Örneğin oral kontraseptif kullanan kadınlardan obez olanların DVT riski normal kilolu kadınlara göre daha yüksektir⁴⁷.
- 5) Miyokardiyal yağlanma:** Obezitede visseral yağlanmadan miyokard da etkilenir. Obezitede izlenen kardiyak sorunların nedenlerinden birisi de miyokardiyal yağlanma olarak kabul edilir.

Mevcut bilimsel verilerin sınırlı olması nedeniyle, obez olgularda kardiyovasküler olayların önlenmesi için ya da koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan olgularda mortalitenin azaltılması için kilo kaybı sağlayan tedaviler önerilmez. Çünkü aktif olarak hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet ya da diyabet gibi komorbid sorunları için tedavi edilen olgularda, sadece kilo kaybının bahsi geçen hedefler üzerine net etkisini saptamak güçtür. Ancak geriye dönük veriler ve ileriye dönük çalışmaların özel istatistiksel analizleri yaşam tarzı değişikliği ve bariyatrik cerrahi ile obez olgularda kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceğini göstermektedir.

53.3.5. Obezite ve Solunum Sistemi

Birçok sistemik komplikasyon obezite ile ilişkilidir ve bu komplikasyonlar organlarda ciddi bozulmalara neden olur. Bu komplikasyonlar ya yağ dokusunun anormal birikimi sonrasında mekanik bir problem olarak ya da yağ dokusundan salınan sitokinler vasıtasıyla ortaya çıkar⁴⁸. Obezitenin solunum sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır ve bunlar birçok araştırmanın konusu olmuştur. Yağ dokusunun akciğerler etrafında veya göğüste ayrıca

abdomende birikmesi sonrasında akciğer fonksiyonları etkilenerek solunum fizyolojisinde bozulmalar görülür. Bu hastalarda özellikle diyafram ve göğüs kafesinde bulunan kas dokusu zayıflamış olup solunum kapasitesi olumsuz etkilenir. Obez olgularda parsiyel oksijen basıncı normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte özellikle morbid obezlerde alveolar-arteryal oksijen gradienti genişlemiştir. Bunun nedeni olarak atelektazik alanlar gösterilmiştir. Bu hastalarda akciğerlerin özellikle bazalleri daha zayıf perfüze olmaktadır. Bu alanlarda hava yolları daralmış olup akciğerlerin üst kısımları ise daha fazla havalanmaktadır^{49,50}.

Astma, obstrüktif uyku apnesi (OSA), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), çevresel, genetik ve davranışsal bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan çok faktörlü hastalıklardır⁵¹. Birçok çalışmada obezite ile OSA arasındaki ilişki gösterilmiş olmakla birlikte aralarındaki fizyopatolojik ilişki tam olarak ortaya konamamıştır⁵². Bu hastalarda genişleyen boyun çevresi, yağ dokusunun solunum yollarına baskısı ile solunum yollarının daralması, hava yolunda kollaps muhtemel mekanizmalar olarak belirtilmektedir^{53,54}.

Astma da obezite ile ilişkili bulunmuştur. Obez hastalarda astmanın kontrolünü sağlamanın daha zor olduğu gösterilmiş olup BKİ arttıkça hastalarda astma gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir. Obez hastalarda astma gelişim riskinin artmasının birçok nedeni vardır. Bu hastalarda görülen bronşiyal aşırı cevap, solunum hacminin azalması sonrasında solunum fonksiyonlarında düşüş ve yağ dokusundan salınan leptin, adiponektin, plazminojen aktivatör inhibitör gibi inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salınımının artışı/azalışı astma gelişimini kolaylaştıran nedenlerin bazılarıdır⁴⁸⁻⁵⁹. Bunun dışında obez hastalarda solunum fonksiyonlarında bozulmalar, düşük egzersiz kapasitesi, gastroözefagal reflü artışı da astma gelişimini kolaylaştırır^{55,56}.

KOAH ile obezite arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve birliktelik gösterilmiştir. Altı yüz elli bin hastanın dahil edildiği bir çalışmada KOAH hastalarında obezite sıklığı KOAH olmayanlara kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur (olanlarda %24,6, olmayanlarda %17,1, p<0,0001)⁵⁷. KOAH hastalarında artmış inflamatuvar süreç vardır ve benzer durum obezite olgularında da saptanmıştır. Bu inflamatuvar artışın obezite ile KOAH arasındaki bağlantıyı oluşturduğuna inanılmaktadır⁵⁸.

Obez olgularda kilonun azalması ile birlikte akciğer hastalıklarına bağlı olan semptomların iyileşme gösterdiği, ilaç kullanımının azaldığı, ilaç etkinliklerinin arttığı ve akciğer hastalıklarına bağlı hastaneye başvurularda azalma olduğu gösterilmiştir⁵⁹. Özetle kilo fazlalığı akciğer fonksiyonlarını mekanik veya salınan sitokinler vasıtası ile olumsuz yönde etkilemekte olup akciğer hastalığı olanlarda olağan tedavilerinin dışında kilo verdirilmesi de tedaviye belirgin katkı sağlayacaktır.

53.3.6. Obezite ve Gastrointestinal Sistem

Düşük seviyeli inflamasyon, metabolik hormonlardaki değişiklikler ve abdomen içerisinde biriken yağ dokusu obez hastalarda gastrointestinal sistem (GIS) morbiditesine neden olmaktadır⁶⁰. Obez olgularda GIS'i oluşturan hemen hemen tüm organlarda etkilenme görülür.

Artmış vücut ağırlığı, abdominal genişliğin artışı, intraabdominal basıncı ve midede asit üretimini artırır. Alt özofageal basıncı ve alt özofageal sfinkterin uzunluğunu azaltır ve özofageal motor disfonksiyona neden olur^{61,62}. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) mideden özefagusu mide asidinin veya safra sıvısının kaçması sonucu yemek borusu trasesi boyunca yanma ile ortaya çıkar. İki meta-analizde GÖRH ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^{63,64} ve aradaki ilişki özellikle obez kadınlarda daha belirgindir. Bu ilişkinin östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir⁶⁵. Özellikle kilo verilmesi sonrasında GÖRH'na bağlı şikâyetler belirgin gerilemektedir⁶⁶.

Eroziv özofajit GÖRH'na bağlı olarak ortaya çıkan özofagus mukozasının inflamasyonudur. Birçok meta-analizde obezite ile eroziv özofajit varlığı/ciddiyeti arasındaki ilişki ortaya konmuştur^{64,67,68}. Normal kilolu olanlara kıyasla obezlerde 1,87 kat artmış eroziv özofajit gelişimi söz konusudur. Özellikle santral obezite varlığı eroziv özofajit ile ilişkili bulunmuştur (OR 1,87; 95 %CI, 1,51–2,31)⁶⁸. Kronik GÖRH olanlarda ortaya çıkan Barrett Özefagusu da obez olanlarda daha sık görülmektedir. Bu hastalarda artmış özofagus adenokanser riski vardır⁶⁹. İki bin dört yüz seksen sekiz olgunun dahil edildiği bir meta-analizde, özofageal kanser ile obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir [(erkeklerde: OR: 2,4; 95 %CI: 1,9–3,2) ve (kadınlarda: OR 2,1; 95 %CI: 1,4–3,2)]⁷⁰.

Obezite nedeni net olarak bilinmeyen bir şekilde midenin nörohormonal regülasyonunu değiştirir⁷¹. Obez olgularda mide kaynaklı epigastrik ağrı, bulantı, kusma, gerginlik, vb. semptomlar vardır⁷². Obezite eroziv gastrit, mide ve duodenum ülseri için risk faktördür^{73,74}. Düşük adiponektin düzeyi ile eroziv gastrit arasında BKİ veya H.pylori enfeksiyonundan bağımsız bir ilişki olduğu bulunmuştur⁷⁵. Ayrıca bir meta-analizde obezite gastrik kanser ile ilişkili bulunurken⁷⁶, başka bir meta-analizde ise obezitenin esasen gastrik kardiya kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁷.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile obezite arasında ilişki olduğuna dair çalışma olmakla birlikte⁷⁸ olmadığını gösteren çalışma da vardır⁷⁹. Çocuklarda obezite varlığında İBH'nın daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir⁸⁰. Obez olgularda konstipasyon sıklığının arttığına dair çelişkili sonuçlar vardır^{81,82}. Çocuklarda ise obezite varlığında konstipasyonun arttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir^{83,84}. Divertikülozis ve divertikülit obezlerde daha yaygındır. Ayrıca obezlerde divertikül kanamaları ve tekrarlayan divertikülitler daha sık görülmektedir^{85,86}. Obezlerde polip varlığının da daha

yüksek olduğu gösterilmiştir⁸⁷. Kolorektal kanserler de diğer kanserler gibi obez olgularda daha sık görülmektedir. Yetmiş binin üzerinde olgunun dahil edildiği bir meta-analizde obezitenin kolon kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁸⁸. BKİ'de her 5 kg/m²'lik bir artışta kolon kanseri riski %18 artış göstermiştir⁸⁹. Artan adipositokiner, mikrobiota değişiklikleri, safra asit farklılığı ve insülin direncinin kolon kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir⁹⁰.

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAYKH) da obez kişilerde çok sıklıkla görülmektedir. NAYKH'da altta alkol kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler olmadan karaciğerde yağ artışı mevcuttur. Obezitede NAYKH varlığı, hastaların yaklaşık %90-95'inde bulunur⁹¹. Obezlerde NAYKH olma riski normal kiloda olanlara kıyasla 4,6 kat (95 %CI, 2,5-11) daha fazla bulunmuştur⁹². Hastalar kilo verdikleri takdirde NAYKH gerilemektedir⁹³. Obez hastalarda safra taşı oluşumu ve pankreatit riski de artmış olarak saptanmıştır^{94,95}. Obezitenin gerilemesi ile bu patolojilerde belirgin azalma olmaktadır ve bu nedenle GİS bulguları olan obez hastaların kilo vermeleri sağlanarak metabolik hastalık riskinde azalmanın yanı sıra GİS'de de belirgin iyileşmelerin sağlanması hedeflenmelidir.

53.3.7. Obezite ve Jinekolojik Hastalıklar

Gelişmiş ülkelerde üreme dönemindeki kadınların yaklaşık dörtte biri obezdir⁹⁶. Bu yaştaki kadınlarda özellikle obezite ile ilişkili olabilecek jinekolojik problemler olarak menstrüel düzensizlikler, endometriyal patolojiler ve infertilite dikkat çekmektedir. Obez kadınlarda aynı zamanda gebelikte de komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preterm doğum ve sezeryan sıklığında artışır⁹⁷.

Özellikle infertilite bu hastalarda en dikkat çeken bulgudur. Altta yatan mekanizmaların bilinmesi tedavi açısından önemlidir. Obezite durumunda hipotalamo-hipofiz-ovaryan aksta bozulmalar olmaktadır. Obez kadınlarda artan insülin overden androjen üretimini arttırmaktadır⁹⁸. Bu androjenler östrojene aromatize olmakta ve artan östrojen de negatif geri-besleme ile gonadotropin salınımını inhibe etmektedir⁹⁹. Hiperinsülinizm özellikle polikistik over sendromunda (PKOS) çok önemlidir. Bu hastalarda oligomenore ve hiperandrojenizm mevcuttur. Obezite insülin direncini artırarak hastalığın semptomlarını ağırlaştırmaktadır. Böylece hastalar daha ağır tablo ile karşılaşmaktadırlar^{100,101}. PKOS sıklığı obez topluluklarda %30'lara kadar yükselmektedir. Obezite PKOS hastalarında kliniği ağırlaştırmakla birlikte obezitenin PKOS'nin oluşumundaki kesin etkisi gösterilebilmiş değildir^{102,103}.

Obez olguların gebe kalabilmek için geçirdikleri zaman daha uzundur. Danimarka'da hamile kalmayı planlayan kadınlarda yapılmış geniş hasta sayısı içeren iki büyük çalışmada BKİ arttıkça hamilelik oluşum oranlarında

azalma bulunmuştur^{104,105}. Obez kadınlar normal ovülasyon varlığında dahi subfertil olabilmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Hollanda'da yapılan çalışmalarda BKİ >29,9 kg/m² olanlarda spontan gebeliğin azaldığı gösterilmiştir^{106,107}. Obez kadınlarda yardımcı tekniklerle gebeliğin gerçekleşme oranlarında da azalma olduğu görülmüştür. Artmış leptin düzeyi ve BKİ ile invitro fertilizasyon (IVF) başarısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur¹⁰⁸. Normal menstruasyon düzeni olan obez kadınlarda LH pulsatilitesinin belirgin azaldığı gösterilmiştir¹⁰⁹.

Obezlerde gonadotropinlere ovaryan cevap bozulmuştur. Bu hastalarda foliküler gelişimi sağlamak için daha yüksek dozlarla birlikte uzun süreli tedaviler gereklidir^{110,111}. Obezlerde oosit rezervi daha kötüdür¹¹¹. Diyetle indüklenen obez (DIO) fare modellerinde overlerde daha fazla apoptotik foliküller ve daha küçük oositler dikkat çekmiştir¹¹². Obezitenin oosit üzerindeki olumsuz etkileri lipotoksosite, artmış oksidatif stres, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili bulunmuştur¹¹³.

Embriyo da annedeki obezite varlığından olumsuz etkilenmektedir. Obez kadınlarda otolog oosit ile IVF döngüleri incelendiğinde embriyo kalitesinin iyi olmadığı saptanmıştır^{114,115}. BKİ >25 kg/m² olan kadınlar incelendiğinde bu kadınlarda fertilizasyon oranının daha düşük olduğu, blastosist evresinde trafektoderimde daha az hücre olduğu, zayıf glukoz alımı ve artmış trigliserid düzeyi dikkat çekmiştir¹¹⁶.

Obezitenin endometrium üzerindeki olumsuz etkilerine dair çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda obez olgularda endometriyumda implantasyon oranlarında herhangi bir farklılık olmadığını belirtmekle birlikte^{117,118}, DIO fare modelinde endometriyal kabul için önemli bir basamak olan desidülizasyonda bozulma olduğu gösterilmiştir¹¹⁹. Yedi yüz gebenin takip edildiği bir çalışmada ise ilk trimestirdaki spontan düşük oranı obezlerde %38,1 iken bu oran normal kilolularda %13,3 olarak bulunmuştur¹²⁰. Bir meta-analizde ise obez kadınlarda 20. haftadan önce düşük oranı 1,67 kat daha fazla bulunmuştur¹²¹.

Obezite sadece gebeliği veya anne sağlığını etkilememekte aynı zamanda obez gebeden doğan bebekleri de gelecekteki hayatlarında etkilemektedir. Obez anneden doğan bebeklerin ileri yaşamlarında obezite, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık açısından daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir¹²². Bu durumun intrauterin dönemde genetik etkilenmeler sonucu olduğu düşünülmektedir. DIO fare modelinde yavru fareler başta daha küçük iken zamanla akranlarını yakalamış, geçmiş ve sonrasında bu yavrularda metabolik sendrom gelişmiştir¹¹². Bu farelerde lipid metabolizması ile ilgili genlerde farklılıklar saptanmıştır¹²³. Obez kadınların kilo vermesi gebelik başarısını arttırmaktadır. Yapılan çalışmada 52 yüksek kilolu veya obez kadında %10 kilo kaybı amaçlanmış ve bu kadınların %32'si hedeflenen kiloyu verebilmiştir. Kilo

veren kadınlarda gebelik ve sağlıklı doğum oranı belirgin yüksek bulunmuştur¹²⁴.

Sonuç olarak obezite kadınlarda jinekolojik sağlığı olumsuz etkilemektedir. Hem gebe kalmak hem de gebeliğin sağlıklı ilerlemesi obez kadınlarda zorlaşmaktadır. Obezite ayrıca PKOS mevcut kadınlarda da klinik bulguları ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle infertilitesi olan obez kadınlarda yardımcı tedavilerden önce veya eş zamanlı obeziteyi geriletme mantıklı olacaktır. Obezitenin gerilemesi hem annenin hem de bebeğin sağlığını olumlu etkileyecektir.

53.3.8. Obezite ve Kanser

2002 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı obezite ile birçok tip kanser arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Özellikle dikkat çeken kanserler kolon, postmenapozal meme, endometriyal, böbrek ve özofagus kanserleridir. Obezitenin katkısı kolon kanserinde %11, postmenapozal meme kanserinde %9, endometriyal kanserde %39, böbrek kanserinde %25, özofagus kanserinde %37 bulunmuştur¹²⁵. Bu rapordan sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde 900.000 olgunun dahil edildiği bir kohortta obezite ile karaciğer, pankreas kanserleri, non Hodgkin lenfoma ve miyeloma arasında da ilişki olduğu saptanmıştır¹²⁶. Obezitenin seviyesi arttıkça kanser riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Normal kilolulara kıyasla yüksek kilolu veya obez olanlarda kanser riski, kadınlar dikkate alındığında, yüksek kilolularda %8, BKİ'i 30–34,9 kg/m² olanlarda %18, 35–39,9 kg/m² olanlarda %32, ≥40 kg/m² olanlarda ise %62 arttığı bulunurken erkeklerde ise kanser riski BKİ'i 30–34,9 kg/m² olanlarda %9, 35–39,9 kg/m² olanlarda %20, ≥40 kg/m² olanlarda ise %52 artmış bulunmuştur¹²⁶.

Mortalite riskine bakıldığında ise 57 ileriye dönük çalışmada 900.000 olgu 6,5 milyon hasta yılı takip edildiğinde mortalite riski BKİ 22,5–25 kg/m² olanlarda en düşük bulunurken her 5 kg/m²lik artış halinde tüm nedenli ölümlerde %30, kansere bağlı ölümlerde ise %10'luk artış gözlenmiştir¹²⁷.

Kanser ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması çok faktörlüdür. Artan insülin IGF-1 yolağını harekete geçirerek kanser hücrelerinin artışına neden olmaktadır¹²⁸. Ayrıca adipositokinlerin de mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir. Kolon, prostat ve meme kanseri leptin düzeyleri ile pozitif korele bulunurken¹²⁹, adiponektin düzeyleri ile endometriyal, meme, kolon ve prostat kanseri arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur¹³⁰. Ayrıca, obeziteye bağlı gelişen hipoksi, genetik yatkınlık ve artmış inflamasyon da obezite-kanser ilişkisinde suçlanan faktörlerdir¹³¹.

Obez olgular, metabolik hastalıklar dışında kanser riski yönünden de takip edilmeli ve kilo vermeleri yönünden desteklenmelidirler.

53.4. OBEZİTE TEDAVİSİ

53.4.1. Davranış Tedavisi

Obez hastaların geçmişleri başarısız diyet ve egzersiz, hayal kırıklıkları, başkaları tarafından yargılanma, suçluluk hissi ve verilen kiloların tekrar alınması hikayeleri ile doludur. Bu nedenle obez kişinin tekrardan yeni bir diyet programına başlaması için öncelikle buna inanması ve hazır hissetmesi önemlidir. Ayrıca hastanın kültürel, etnik, sosyoekonomik durumunun ve eğitim düzeyinin de göz önünde bulundurulması çok önemlidir^{132,133}. Diyet tedavisinin başarılı olabilmesi için öncelikle hastanın motivasyonunu sağlamak gerekmektedir. Bu nedenle, hem hastanın başvurduğu sağlık kuruluşunun hem de yakın çevresinin desteği çok önemlidir^{132,133}.

Obez hastaya yardımcı olabilmek için, kişinin geçmişteki başarı ya da başarısızlık öykülerini öğrenmek, yeme davranışlarını etkileyen faktörleri tespit etmek gerekmektedir. Sonrasında ise bu sorunları giderebilecek yöntemleri ortaya koymak gerekmektedir^{32,133}. Obez hastaların aile öyküleri de genellikle birbirine benzer. Hastaların ailelerinde de çoğu zaman birden fazla aile bireyinde obezite mevcuttur. Hastalığın yaşam biçimini değiştirmeden obezitenin kontrol edilemeyeceği bilinmelidir. Tüm bunlar göz önüne alınarak sadece obez hastanın değil onun sosyal çevresinin de düzenlenmesi gerekmektedir. Eğer ailede fazla kilosu bulunan kişiler varsa ve hasta aileyle birlikte yaşıyorsa tedavide o ailenin beslenme ve yaşam alışkanlıklarını da düzeltmek gerekmektedir. Aksi bir durumda hasta kendi başına yol alamayacağından bir süre sonra içine yaşadığı çevreye uyum sağlayıp, eski beslenme alışkanlıklarına geri dönecektir^{32,133}.

Gerçekçi olmayan hedefler koymak başarısızlığın en önemli nedenleri arasındadır. Ayrıca yanlış tutum ve davranışların farkında olmamak da önemli başarısızlık nedenleri arasındadır. Bu durum ayrıca hastada stres oluşturmaktadır. Stresi azaltmak önemli amaçlardan birisi olmalıdır. Hasta ve hekim birlikte tutarlı, ulaşılabilir hedefler belirlemelidir. Periyodik olarak da bu hedeflere ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilmelidir. Kontrol sadece ekip tarafından değil esasen hastanın kendisi tarafından yapılmalıdır. Hasta günlük olarak egzersiz, beslenme programı ve kilosunu takip etmeli ve kaydetmelidir^{32,134}. Yapılan çalışmalarda kendisinin ağırlık değişimlerinin kaydını tutanların kayıt tutmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla kilo verdiği gösterilmiştir. Hastanın böyle bir formu, evin içinde görülebilir bir biçimde asıp (örn; buzdolabının üzerine) her gün kilosunu, tükettiği yemek ve miktarlarını ve fiziksel aktivitelerini kayıt altına alması motivasyonunu arttırmada önemli bir rol oynar^{32,134}.

Tedavinin başarısını sağlayan en önemli faktörlerden birisi de kontrollerin sık yapılması ve etkili ve uzun süreli sosyal destek verilmesidir. Hastaların polikliniğe her

başvurularında kilolarının ölçülmesi, daha önceki kilolarına kıyasla değişimlerin tespit edilmesi önemlidir. Ayrıca egzersiz yoğunluklarının ve beslenme alışkanlıklarının sorgulanması ve not alınması önemlidir^{32,134}. En önemli şeylerden birisi de bu süreçte hastanın yalnız olmadığını hissetmesi ve kendisini bir takımın parçası gibi görmesi/görebilmesidir. Mümkünse obezite merkezleri kurulmalı ve burada diyetisyenler, hemşireler, eğiticiler, antrenörler/koçlar bulunmalıdır. Düzenli olarak toplantıların planlanması gerekmektedir. Bu merkezlerde obez hastaların bir araya gelmesi sağlanırken, birbirlerini motive etme imkânı da doğmuş olur. Bu merkezlerde hastalarla birebir yüz yüze ya da grup toplantıları yapılabilirler. Bu oturumlar, genellikle bir terapistin yönetiminde, haftada 1–2 saatlik oturumlar halinde, 10–15 kişilik gruplarla uygulanabilir^{32,134}.

Bir diğer önemli konu da çevresel faktörlerdir. Çevresel faktörler ve uyarıların yeme alışkanlıklarına ve davranışına etkisi iyi bilinmektedir. Özellikle görsel uyarılar bu konuda çok önemlidir. Yeme davranışını tetikleyen her türlü görsel uyarı ortadan kaldırmak, kilo kontrolünde önem taşır. Alışveriş alışkanlığını değiştirmek de önemlidir. Mesela daha fazla çiğ meyve ve sebze tüketecek biçimde alışveriş yapmak, yoğun kalori içeren gıdaları satın almamak, bu stratejilerin başında gelir. Yine ev ortamında yemek yenilen tabakları küçültmek, yemek yenilen ortamda televizyon bulunmamasını sağlamak gibi bazı küçük değişiklikler de önemli sonuçlara yol açar. Böylece, yemek yemenin, farkında olunmadan yapılan bir eylem gibi algılanması engellenir. Yeme davranışının kendisi merkeze konduğu için, kişiler yemeğe odaklanmak durumunda kalırlar^{32,134}. Obez hastaların kilolarında kalıcı değişiklikler yapabilmek için, onların yaşamlarını kalıcı olarak değiştirebilecek stratejileri bulmak ve uygulamak gereklidir.

53.4.2. Egzersiz Tedavisi

Fizik aktivite, obezite tedavisinde ve verilen kilonun muhafazasında çok önemlidir. Fiziksel etkinliğin artırılmasının kilo vermenin dışında insülin direncinin ve visseral yağın azalması, kan basıncı ve lipid profilinin düzelmesi ve kas kitlesinin artması gibi pek çok ek yararı vardır. Ayrıca düzenli egzersiz yapanlarda, koroner arter hastalığı ve ölüm oranlarının çok daha az olduğu gösterilmiştir^{135,136}.

Obez olan birçok hasta fiziksel kısıtlılıkları nedeniyle optimal olarak önerilere uyamamaktadırlar. Bu nedenden egzersiz önerileri kişilere özgü olmalıdır. Hastaya önerilecek fiziksel aktivite, hastaların alışkanlıkları, sosyokültürel özellikleri, ekonomik koşulları, fiziksel kısıtlılıkları göz önüne alınarak kişiselleştirilmelidir. Amaç, yaşam biçimini kalıcı olarak değiştirebilmektir. Ek olarak daha az sedanter ve daha çok aktif yaşam sağlayabilmektir^{32,137}. Yürümek, fiziksel etkinlikler içinde en kolay ve herkes tarafından en rahat uygulanan yöntemdir. Ek olarak yürümenin diyabet

insidansını azalttığı da bilinmektedir. Asıl olan, kişinin düzenli olarak ve severek yaptığı bisiklete binmek, yüzmek, merdiven çıkmak, bahçe işleri ile uğraşmak gibi bir etkinliği bulmaktır^{32,137}.

Genel olarak, her yaştaki hastaya, haftada ≥ 150 dakika ya da günde ortalama 30–45 dakika süren ve mümkünse haftanın her günü yapılan orta düzeyde bir fiziksel etkinlik önerilmelidir¹³⁵. Randomize çalışmalar göstermiştir ki, orta şiddette haftada ≥ 150 dakika egzersiz yapılması ortalama 1–3 kg kaybettirmektedir ve egzersizin şiddeti arttıkça verilen kilo artmaktadır. Başka bir meta analizde ise orta veya yüksek yoğunluktaki aerobik çalışma ile hipokalorik diyet olmadan erkek ve kadınlarda visseral yağ dokusunda azalma sağlanmaktadır^{32,135}. Tek başına fiziksel aktivite artışının kilo vermeye katkısı, kalori kısıtlamasına göre daha fazla değildir. Eğer azaltılmış kaloriye egzersiz eklenirse yaklaşık vücut ağırlığının %1–3'ü kadar ek kilo kaybı görülür. Egzersiz yoğunluğu arttırılırsa bu oran daha fazla olur³².

Randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler egzersizin süre, tip ve sıklığının vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri açısından karşılaştırıldığında direnç egzersizlerinin aerobik egzersizlere göre benzer yağ kaybına yol açtığı ancak daha fazla yağdan fakir kitlenin korunmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kombinasyon tedavilerinin özellikle obez diyabetik kişilerde daha fazla yağ kaybına neden olduğu ve kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirdiği gösterilmiştir^{32,137}. Çalışmalarda yoğun davranış tedavisine ek olarak verilen egzersiz tedavisi sonucu oluşan kilo kaybının diyabeti önlediği gösterilmiştir³². Egzersiz obez hastalara bariyatrik cerrahi sonrasında da önerilmelidir. Yapılan bir çalışmada bariyatrik cerrahi sonrası minimal egzersiz yapan kişilere kıyasla daha yüksek oranda egzersiz yapanlarda 3,6 kg daha fazla kilo kaybı ve BKİ'de %4 daha fazla azalma olduğu görülmüştür^{32,136}.

Sedanter bir yaşam tarzı olan kişiler fiziksel aktiviteye başlamadan önce mutlaka kardiyovasküler açıdan değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, eşlik eden kronik hastalıkları, semptomları gözden geçirilmeli, EKG'si ve gerekli görülen diğer tetkikleri kontrol edilmelidir³². Başlangıçta daha yavaş ve kısa süreli programlar uygulanmalı ve bu programlar zaman içerisinde yoğunlaştırılmalıdır. Başlangıçta çok yoğun ve şiddetli yapılan etkinlikler, kas gerilmelerine, eklem ağrılarına ve uzun süreli sakatlıklara yol açabilir. Bu nedenle, bir egzersiz seansında öncelikle 5–10 dakika süreyle hafif yürüyüş yapılarak kasların ısınması sağlanmalı ve daha sonra germe hareketleriyle kaslar rahatlatılmalıdır. Ayrıca, haftada en az bir iki defa da ağırlık kaldırma egzersizlerinin yapılmasında yarar vardır. Ağırlık egzersizleri, kas kitlesinin korunması veya artırılması için önem taşır. Ağırlık egzersizleri her gün yapılmamalı, iki egzersiz dönemi arasında en az 48 saat kasların dinlenmesi sağlanmalıdır³².

Fiziksel etkinlik artışının temel kuralı, alışkanlık oluşturmaktır. Hastalar ise çoğu zaman bahaneler uyduracak ve bu tür etkinlikler için zamanlarının olmadığını söyleyeceklerdir. Bu nedenle, her hastaya kendi yaşamının akışı içinde fiziksel etkinliğini arttırılabileceği yöntemleri anlatılmak gereklidir. Kişinin yaşamına en uygun saatte ve en uygun sporu yapması sağlanmalıdır. Aksi durumda, fiziksel etkinliğin sürdürülmesi çok zor olacaktır³².

53.4.3. Diyet Tedavisi

Sağlıklı beslenme; kişinin normal fizyolojisini devam ettiren, besinsel bir eksikliğe yol açmayan makrobesin ve mikrobesinlerin yeterli miktarda alınmasıdır. Makrobesinler kalori kısıtlı beslenme planlarının bir parçası olmalıdır¹³⁸. Sağlıklı beslenmede tıbbi tedavi esasları şunlardır:

53.4.4. Sağlıklı Makrobesin Alımı

Karbonhidrat: Sağlıklı bir beslenme planının %55–60'ını karbonhidratlar oluşturmaktadır. Kişi bu karbonhidratları günde 6–8 porsiyon (1 porsiyon 15 gr karbonhidrat) şeklinde ve tercihen; kuru baklagiller (nohut, mercimek, kuru fasulye vb.), tam tahıl ürünleri, bulgur gibi kompleks karbonhidrat içeren besinlerin tüketimi ile sağlamalıdır. Yağlara kıyasla karbonhidratların, enerji yoğunluğu, depo kapasitesi ve lipojenik etkisi düşük, açlığı bastırma yönündeki etkisi ve solunum oranı yüksektir. Meyvelerin ve çiğ sebzelerin tüketimi diyetle lifleri artırır ve kalori kısıtlamaya yardımcı olur^{26,138}.

Glisemik indeks: Elli gram karbonhidrat içeren referans besine (glukoz veya beyaz ekmek) kıyasla, seçilen besinin 50 gram karbonhidrat içeren miktarının kan şekeri yükseltme oranı "glisemik indeks" (GI) olarak tanımlanır.

Alınan gıdada GI ≤ 55 ise glisemik indeksi düşük, 56–69 ise orta, ≥ 70 ise GI'nin yüksek olması demektir. Glisemik indeks, ağırlık kaybını etkileyen önemli bir faktördür. Düşük glisemik indekse sahip besinler, doyumunu uyararak, karbonhidrat oksidasyonu yerine yağ oksidasyonunu destekleyerek ve insülin duyarlılığını artırarak kilo kaybına yardımcı olur¹³⁹.

Protein: Sağlıklı beslenme planının %12–15'i proteinlerden oluşur. Proteinlerin yeterli alınması tokluk hissi sağlar, yağsız vücut kitlesini korur ve doku yapısına katılır. Öğün planında az yağlı hayvan proteinleri total proteinin %30–40'ını (B12 gereksinimini karşılamak için) oluşturmaktadır¹³⁸. Az yağlı süt ürünleri (2–3 porsiyon) kilo ve kan basıncını azaltmak ve mikrobesin gereksinimini karşılamak için ideal proteinlerdir. Bitkisel proteinlerin (fasulye, mercimek, bazı kabuklu yemişler, brokoli, lahanaya ve ıspanak gibi bazı sebzeler) kullanımı kan basıncı ve lipidleri düzeltmek yanında, sağlık üzerinde birçok yarar sağlar^{26,138}.

Yağ: Tüketilecek yağ alınacak kalorisinin %25–30'unu oluşturur. Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)-Erişkin Tedavi Programı (ATP-3) rehberleri diyetle alınan doymuş yağların $<7\%$, trans yağların $<1\%$, doymamış yağların %20–25 (bunun %5–10'u çoklu doymamış yağ asidi, ~ %20'si tekli doymamış yağ asidi) oranında olmasını önermektedir. Yine günlük alınacak kolesterol miktarının <200 ve 300 mg/gün şeklinde olması tavsiye edilmektedir [sırayla NCEP³⁵ ve AHA¹⁴⁰]. Ayrıca yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) yeterli kullanımı için enerjinin yağdan gelen kısmı %20'nin altında olmamalıdır²⁶. Tereyağı ve hayvansal yağ gibi doymuş yağların yerine kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltan zeytin, fındık, tohum yağları ve omega-3'den zengin balık yağı gibi doymamış yağlar tercih edilmelidir¹³⁸.

54.4.5. Sağlıklı Mikrobesin Alımı

Belgelenmiş spesifik vitamin eksiklikleri, hastalıklar ya da gebelik dışında bir durum olmadıkça vitaminlerin diyetle alınan miktarları dışında takviye edilmesi gerekmemektedir. Günlük alınan enerji <1200 kcal/gün olduğunda oluşabilecek mikrobesin eksiklikleri (B vitamini, kalsiyum, demir gibi vitamin ve mineraller) takip edilmelidir. B12 vitamini eksikliği vejeteryan ve vegan diyet yapanlarda takip edilmeli ve eksikliğinde yerine konmalıdır. Çok düşük kalorili diyetlerde oral alım yetersizliğine bağlı D vitamini eksikliği gelişebilir, takip edilmelidir¹³⁸.

Lif tüketimi: Zayıflama diyetlerinde lif (posa) miktarı yüksek olmalıdır. Yetişkinlerin alması gereken lif miktarı 25–35 gr/gün'dür. Sebzeler, meyveler, kuru baklagiller, tam tahıl ürünleri, kepekli ürünler doğal posa kaynaklarıdır. Lifli gıdalar gastrik boşalmayı ve karbonhidrat emilimini yavaşlatır, böylece doyumunu artırır. Ayrıca barsak hareketlerini ve dışkı hacmini artırarak konstipasyonu önler, insülin düzeylerini yükseltmez ve yağ asitlerinin emilimini azaltır. Sterol ve stanol bitki kaynaklı kolesterol deriveleri ve suda çözünen beta-glukan veya pektin; barsaktan kolesterol emilimini engeller, safra üretimini artırır ve serum kolesterolünü düşürürler^{26,138}.

Sıvı: Metabolik atıkların atılımındaki görevleri ve mide dolgunluğunu artırması nedeniyle, günlük 2–3 litre kadar sıvı tüketilmelidir. Bu sıvının 1–1,5 litresi (8–10 su bardağı) sudan karşılanmalıdır. Su içilmesi, kabızlığın önlenmesinde de oldukça önemlidir.

Tuz: Kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi ek hastalık yok ise diyetle tuz kısıtlamasına gerek yoktur. Yine de, tuz alımı günde 5 gramı aşmamalıdır.

Öğün düzeni: Beslenme programı günlük 4–6 öğün olarak düzenlenmelidir. Öğünler arasındaki sürenin 3–4 saat olması gerekmektedir. Sık aralıklarla beslenme fazla yemeyi

önler, acıkmayı geciktirir ve bir sonraki öğünde besin alımını azaltır.

Alkol: Alkol kullanımı önerilmemektedir. Ancak kişi alkol alıyorsa, kalori değerinin hesaplanıp günlük enerji ihtiyacından çıkarılması gerekir¹⁴¹.

Enerji: Obeziteye neden olan problemlerden birisi artmış kalori alımı, diğeri ise azalmış enerji harcamasıdır¹³⁷. Kişilerin enerji ihtiyacı; istirahatteki metabolik hızı (RMR) temel alınarak, güncel kiloya göre Mifflin-St. Jeor denklemi (MSJE) ile hesaplanabilir.

Erkek: $10 \times \text{kilo (kg)} + 6,25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş (yıl)} + 5$

Kadın: $10 \times \text{kilo (kg)} + 6,25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş (yıl)} - 161$

Bu eşitliğe ayrıca fiziksel aktivite skorunun (PAL)'da eklenmesi (sedanter yaşayanlar için 1,2, düşük orta düzey aktivitesi olanlarda 1,4 ve aktif olanlarda 1,6 ile çarpılır) önerilir. Total enerji harcaması (TEE), kısaca RMR x PAL'dir.

Diyet tedavisinde amaç tüketilen total kalorinin azaltılmasıdır. Kişinin ihtiyacı olan gıda miktarı (kcal/gün) günlük enerji ihtiyacını karşılarken, kilo alımını önlemeli ve haftada 250–1300 gr arası sağlıklı kilo kaybını sağlamalıdır. Bazal metabolizma hızı altında enerji verilmemelidir¹³⁸.

Günümüzde kullanılan konvansiyonel diyetler şu şekilde özetlenebilir:

1- Düşük kalorili diyetler: Günlük hesaplanan kalori miktarının 500–1000 kcal/gün (ya da %30) azaltılarak haftada 0,5–1 kg kilo kaybına neden olacak dengeli beslenme planı olarak tanımlanır. %10'luk kilo kaybı için kabul edilebilir süre 6–12 aydır. Bir yıl sonunda daha fazla kilo kaybı sağlanamaz. Kilo kaybı sırasında kas dokusundan da kayıp olur^{137,138}.

Bu tip diyetler kadınlarda genelde 1200–1500 kcal/gün, erkekte 1500–1800 kcal/gün (kalori düzeyi erkek ve kadının kilo ve fizik aktivitesine göre ayarlanır) olarak başlanır¹⁴⁰.

2- Çok düşük kalorili diyetler: Günlük kalorinin ≤ 800 kcal/gün ya da ~ 6 –10 kcal/kg olduğu diyetlerdir. Bu diyetlerle haftada 1,5–2,5 kg ve 12–16 haftada yaklaşık 20 kilo kaybı sağlanabilir. 200–800 kcal/gün'den oluşan besin planı ya da sıvı formülasyonların kullanıldığı diyetlerdir.

Çok düşük kalorili diyetler birçok yan etki ve komplikasyon ile ilişkilidir. Minör yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, konstipasyon, bulantı, diyare, saç dökülmesi ve soğuk intoleransdır. Ciddi komplikasyonlar ise volüm kaybı ve kolelitiazisdir. Çok düşük kalorili diyetler gebe ve laktasyondaki kadınlara, ciddi veya labil psikiyatrik bozuklukları (anoreksiya, bulimia nevroza gibi) olan ya

da kalori kısıtlaması ile hastalığı alevlenebilecek hastalara (aktif malignensi, instabil anjina, gibi) uygulanmamalıdır.

Düşük ve çok düşük kalorili diyetlerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, kilo kaybı benzer bulunmuş ancak tekrar kilo alımı çok düşük kalorili grupta daha fazla olmuştur¹³⁸.

3- Düşük yağlı diyetler: Kilo vermek için kullanılan ve neredeyse tüm diyet kılavuzlarının önerdiği bir diyet türüdür. Günlük alınan yağ miktarının %30 veya daha az olduğu diyetlerdir¹⁴². Düşük yağlı diyetler kilo kaybı yanında LDL-K'de düşme, TG'de hafif bir azalma ve HDL-K'de hafif bir artışa neden olabilir¹⁴⁰. Yağların azaltılması ile birlikte alınan kalori de azalır ve kilo kaybı tetiklenir. Düşük kalori planıyla düşük yağlı diyet birleştiğinde kilo kaybı çok daha fazla olur¹⁴³.

4- Düşük karbonhidratlı diyetler: Diyetteki karbonhidrat içeriği, kısa sürede kilo kaybı için (iki haftadan kısa) önemli bir bileşendir. Karbonhidrat kısıtlanması (düşük karbonhidrat 60–130 gram ve çok düşük karbonhidrat 0–60 gram) glikojen yıkımını sağlar ve <50 gr/gün alındığında ketozis gelişir. Hızlı kilo kaybı glikojen yıkımı ve insülinin azalmasıyla gelişen su kaybı sonucudur¹⁴³.

Düşük ve çok düşük karbonhidratlı diyetler düşük yağlı diyetlere göre kısa sürede daha fazla kilo kaybettirir, ancak bu etki uzun süreli değildir. Yapılan bir meta-analizde; düşük karbonhidrat grubunda, düşük yağlı diyet grubuna göre ilk altı ayda daha fazla kilo ve yağ kaybı sağlanırken bu etki bir yıl sonra belirgin değildir. Altı aydan uzun sürecek diyet programlarında düşük karbonhidratlı diyet önermek ya da önermemek konusunda yeterli kanıt yoktur¹⁴⁴.

5-Düşük glisemik indeksli diyetler: Amerikan Diyet Cemiyeti düşük GI beslenme planının kilo kaybı veya kilo koruması için kullanılmasını önermemektedir. Bu diyet; taze meyve ve sebzelerin daha fazla yenilmesi, daha az işlenmiş gıda, nişasta ve şeker tüketilmesi, daha düşük GI'li karbonhidratların tüketilmesi gibi kapsamlı önerileri içerir¹³⁸.

Altı çalışmanın değerlendirildiği bir analizde düşük GI, yüksek GI, düşük yağ, kalori kısıtlı ve konvansiyonel diyetler karşılaştırılmış ve kilo kaybı ile total yağ dokusu kaybının düşük glisemik indeksli diyetlerde diğerlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır¹⁴⁵.

6- Yüksek proteinli (ketojenik) diyetler: Kalorinin %25–30'ünün protein, %30'u yağ ve %40–45'i karbonhidrattan oluşan, enerji açığı oluşturacak uygun gıdalarla hazırlanan diyetlerdir.

Fazla kilolu ya da obez kişilerde kalori kısıtlandığında ve diyetle protein artırıldığında (total kalorinin %25'i), tipik protein diyetlerinde ulaşılan (total kalorinin %15'i) kilo kaybına ulaşılır. Ancak kardiyovasküler risk faktörleri üzerine daha fazla yarar sağlamamıştır¹⁴⁰.

Yüksek proteinli diyetler; doygunluğu artırır, enerji ihtiyacını azaltır ve termogenezi artırır. Aynı zamanda; doygunluk sağlamayan GI'yi yüksek rafine karbonhidrat alımını azaltıp daha az enerji alımını sağlayarak düşük proteinli diyetlere göre daha fazla kilo kaybettirebilir¹⁴⁶.

Yüksek protein alımının böbrek taşı, ürik asit taşı ve kalsiyum taşı riskini belirgin arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur¹⁴⁶. Ayrıca ketojenik diyetler ile sıvı-elektrolit dengesinde bozukluklar (kalsiyum ve sodyum atılımı artar), hiperürisemi, hiperlipidemi, aritmiler, hiperkalsiüriye bağlı osteoporoz risk artışı, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar ve insülin metabolizmasında olumsuzluklar gibi sağlık sorunları görülebilmektedir. Yine aşırı miktarda sodyum ve su kaybı sonucu hipotansiyon ve kabızlık gelişebilmektedir²⁶.

Kalori kısıtlamasının birlikte olduğu ya da olmadığı yüksek protein içeren diyetlerin fazla kilolu ve obeziteye önerilmesi için yeterli kanıt yoktur¹⁴⁰. Besin öğeleri yönünden dengesiz olmaları ve önemli sağlık sorunları oluşturmaları nedeniyle Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ketojenik diyetleri obezite tedavisinde önermemektedir²⁶.

7-Porsiyon kontrol diyeti: Bu diyetle kural tabağın yarısını sebzelerin, dörtte birini yağsız protein ve dörtte birini kompleks karbonhidratların oluşturmasıdır¹⁴⁷. Kalori kontrollü diyeti sağlamanın basit bir yolu da; belli kalori değerleri olan paketlenmiş gıdaların, sıvı formüller, toz halindeki ürünler, besin barları, donmuş gıdalar şeklinde alınmasıdır. Bunların bir ya da birkaç öğünde alınması günlük düşük kaloriyi sağlamayı ve kilo kaybını (ilk altı ayda konvansiyonel diyetlerden daha fazla) kolaylaştırır. Ancak tek başlarına yeterli besin desteği sağlamazlar¹⁴⁸.

8- Akdeniz tipi diyet: Yüksek oranda doymamış yağları (zeytin, avokado ve diğer bitki yağları) içeren, yüksek miktarda sebze, meyve, kabuklu yemişler, baklagiller, tam buğday tüketiminin olduğu, ılımlı süt ve süt ürünleri ile şarap olmak üzere alkol tüketiminin de bulunduğu, et ve et ürünlerinin daha az tüketildiği diyetdir¹⁴⁷. Akdeniz tipi diyet kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma sağlamakta, metabolik sendrom ve diyabeti önlemede etkin görünmektedir³².

9- Vegeteryan diyet: Vegeteryan diyet; meyveler, sebzeler, baklagiller, tahıllar ve kabuklu yemişleri içeren ancak süt, süt ürünleri, yumurta ve hayvansal besinlerin çeşitli derecelerde tüketilmediği bir diyet tipidir. Vegan diyeti süt, süt ürünleri ve yumurta dahil hiçbir hayvansal gıdanın kullanılmadığı diyetdir¹⁴⁹.

10- DASH (Hipertansiyonu önleyen diyet yaklaşımları) diyeti: Günde 4-5 porsiyon meyve, 4-5 porsiyon sebzelerin olduğu ve yağ oranı <%25 olan diyet tipidir. Bu diyeti uygulayan kişilerde hem sistolik hem diyastolik kan basıncının düştüğü saptanmıştır¹⁵⁰.

Akdeniz, vegeteryan ve DASH diyetleri en yaygın kullanılan ve hedefi kilo kaybı değil, sağlıklı yaşam olan diyetlerdir.

11- Diğer Popüler diyetler: Pritkin (vegeteryan tipte, düşük yağlı ve yüksek posalı diyet), Zone (makrobesin dengeli glisemik diyet), Atkin, Stilman, Dukan (protein ve yağ içeriği yüksek ketojenik diyetler), Learn, Ornish (sırasıyla düşük yağ <%30 ve çok düşük yağ %10 içerikli diyetler), Kilo takipçileri (Weight Watchers; kalori kısıtlı, haftalık hasta eğitimi olan diyet), açlık diyeti gibi popüler diyetlerle^{143,151}; İsveç diyeti (çok düşük kalorili, 500 kcal/gün, diyet), Beverly Hills diyeti (tek besine dayalı diyet), kan grubu diyeti, alkali diyet gibi birçok medyatik diyetler mevcuttur. Ancak bu diyetlerin taşıdığı sağlık riskleri nedeniyle uygulanmaları önerilmemektedir²⁶.

Sonuç olarak; kilo kaybı ve korunması için beslenme planının ideal makrobesin içeriği konusu hala tartışmalıdır. Aktif kilo verme fazında en etkili beslenme planı makrobesin içeriğinden bağımsız olarak total enerjisi azaltılmış plandır. Kısa vadede kilo kaybı sağlamada, düşük glisemik yüklü diyetler hariç çeşitli makrobesin içerikli (düşük yağ, düşük karbonhidrat ya da yüksek protein vb.) diyetler dengeli hipokalorik diyetlerden etkin bulunmamıştır.

Uzun dönem kilo koruma fazında ise makrobesin kompozisyonlu planlar (özellikle düşük yağ ve yüksek karbonhidratlı olanlar) ek yarar sağlayabilir. Birçok büyük kilo kaybı çalışması kilo kaybını bir yıldan fazla sürdürmenin zor olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle mevcut kilonun sürdürülmesi ve kilo alımının önlenmesi için sağlıklı beslenme üzerinde odaklanılmalıdır^{137,138}.

Diyetlerde genel olarak sağlıklı beslenmeyi teşvik edecek şu özellikler bulunmalıdır:

Enerji yoğunluğu yüksek olan gıda ve içeceklerin azaltılması

Porsiyonların küçültülmesi

Günlük öğün sayısının 4-6 öğün şeklinde düzenlenmesi

Öğünler arasında atıştırılmadan kaçınılması

Kahvaltı öğününün atlanmaması ve gece yemekten kaçınılması

Aşırı ve kontrolsüz yeme ataklarının kontrolü ve azaltılması

Kilo verebilmek için gerçekçi ve dengeli diyet seçilmesi ve diyetle;

- Sebze ve meyve tüketiminin artırılması
- Tam tahıl ve bakliyat grubu gıda tüketiminin artırılması
- Yüksek lif içeren gıda tüketiminin artırılması

- Yeterli protein alımı (fazla yağlı süt ve et ürünlerinin yerine az yağlılarının tercih edilmesi, işlenmiş etlerden kaçınılması ve deniz ürünlerinin tüketiminin artırılması).
- Yeterli ve sağlıklı yağ alımı (doymuş katı yağlardan kaçınılması, balık, zeytin, avokado yağları gibi sağlıklı doymamış yağların tüketilmesi)
- Su alımının artırılması
- Diyet şekerlerinin azaltılması (örn: şeker ve şeker tatlandırıcılı içecekler, şekerli gıdalar ve alkollü içeceklerden kaçınılması) ve paketli işlenmiş gıdaların minimuma indirilmesi sağlanmalıdır^{137,147}.

53.4.5. Medikal Tedavi

Obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi, bazı kanser tipleri, uyku apne sendromu, osteoartrit, gastroözofageal reflü, üriner inkontinans, alkolle bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, depresyon, polikistik böbrek hastalığı ve azalmış akciğer fonksiyonları gibi ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklar ve durumlar ile karşımıza çıkar³². Obezitenin önlenmesi bahsedilen hastalıkların görülme sıklığını azaltacağı gibi obezitenin tedavisi de ilgili hastalıkların oluşmasını veya var olan komplikasyonların ilerlemesini durdurup dahası düzelmesini sağlayacaktır. Obez bireylerde tedavinin ilk ve en önemli basamağı uygun hayat tarzı değişiklikleri, kilo verdirici diyet ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır.

Ancak çoğu kez bu önlemler ile yeterli kilo kaybı sağlanmamakta ve bu ilk basamak non-farmakolojik önlemlere ilave olarak medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. BKİ ≥ 30 kg/m² olan veya BKİ ≥ 27 kg/m² olup beraberinde ciddi bir komplikasyonu olan kişilere uygun hayat tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz ile birlikte farmakoterapi önerilmektedir^{32,152}. Genel olarak hastaları 3–6 ay boyunca hayat tarzı değişikliği, uygun diyet ve egzersiz programı ile takip edip başlangıç kilosunun %5'ini veremeyenlere ilaç tedavisi başlamak uygun olacaktır. Obezite tedavisinde hedef normal kiloya ulaşmaktır. Ancak bu çoğunlukla mümkün değildir. İlaç tedavisine başlarken tedavi ile yaklaşık %10–15 kilo kaybı oluşacağı, %15'den fazla kilo kaybının mükemmel bir sonuç olacağı, ilaç tedavisi kesilince genelde verilen kiloların bir kısmının geri alındığı bilinmelidir¹⁵³. Bu nedenle yeterli kilo kaybı sağlanıp ilaç tedavisine son verilenlerin uygun hayat tarzına devam etmeleri teşvik edilmeli ve hastalar takip edilerek önlemler ömür boyu sürdürülmelidir.

Halen antiobezite ajanı olarak kullanılan tüm ilaçların plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir^{154–156}. Ancak mevcut ilaçları birebir karşılaştıran klinik çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu nedenle hangi ilacın ilk önce tercih edileceğiyle ilgili öneri mevcut değildir. Her hastanın obeziteye eşlik eden hastalığı

ve kullanılacak ilaçların yan etki ve kontrendikasyonları göz önüne alınarak kişiye uygun ilaç tercihi yapılmalıdır.

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar yağ emilimini bozan, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogu, serotonin agonisti, semptomimetik ve kombine ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Aşağıda bu ilaçların etki mekanizmaları, etkinlikleri, kontrendikasyonları ve yan etki profilleri anlatılacaktır.

1. Yağ Emilimini Bozan Ajanlar

Orlistat

Barsak lümenindeki lipazlara bağlanarak diyetteki yağın hidrolizini ve normal metabolizmasını önleyip emilimini azaltan bir pankreatik lipaz inhibitörüdür¹⁵⁷. Mevcut ilaçlar içinde açlık mekanizmasını kullanmayarak etki eden tek ilaç olup %1'den azı emilerek dolaşıma katılmaktadır. Davranışsal uygulamalar ile karşılaştırıldığında anlamlı kilo kaybına yol açtığı (ortalama %8) gösterilmiştir¹⁵⁸. Aşırı kilolu/obez diyabetiklerde glukoz metabolizması üzerine, yine dislipidemili hastalarda lipid parametreleri üzerine olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir^{159,160}. Gebelik, emzirme, kronik malabsorpsiyon sendromu ve kolestazi olanlarda kontrendikedir. En sık yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgili olup barsak gurultusu ve krampları, fekal inkontinans, yağlı lekelenme, sık flatulans ve flatulans ile gayta kaçırma şeklindedir. Uzun süre kullanımda yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine yol açabilir. Orlistat kullanımı sırasında oksalat taşı oluşumu ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği ve nadiren de olsa karaciğer yetmezliği gelişebileceği bildirilmiştir^{161,162}.

2. GLP-1 Analogları

Liraglutid

Endojen GLP-1 ile %97 benzerliği olan uzun etkili bir GLP-1 analogudur. Ortamdaki glukozu bağı olarak insülin sekresyonunu artırıp, uygunsuz olarak artmış glukagon seviyelerini baskılamaktadır. Gastrik boşalmayı geciktirerek ve hipotalamustaki merkezi etkiler yoluyla tokluğu artırarak kilo kontrolü sağlar¹⁶³. Tip 2 DM tedavisinde günde bir kez 1,2–1,8 mg dozlarında kullanılmaktadır. Obezite tedavisinde ise günde tek doz 0,6 mg başlanıp yan etki durumuna göre haftalık titre edilerek 3 mg'a kadar doz artırılmaktadır. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda ortalama 4 ila 6 kg kilo kaybına neden olarak plasebodan üstün olduğu, kilo kaybının sürdürülmesinde etkin olduğu, yeni diyabet gelişimini azalttığı ve diyabetli hastalarda kilo kaybının yanı sıra HbA1c kontrolü sağladığı gösterilmiştir¹⁶⁴. Ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri ve MEN 2 öyküsü olanlarda, pankreatit ve akut safra kesesi hastalığında, gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir. Liraglutid, genellikle iyi tolere edilmektedir. Bulantı, kusma ve gastroparezi gibi genellikle geçici olan yan etkiler görülebilir.

3. Serotonin Agonistleri

Lorcaserin

Lorcaserin, serotonin Tip 2C reseptörün (5-HT2C) tam agonistidir. Hipotalamusta bulunan anoreksijenik POMC nöronlarındaki 5-HT2C reseptörünün uyarılması doygunluğun artmasına ve yiyecek tüketiminin azalmasına neden olur¹⁶⁵. İlaç kullananlarda birinci yılın sonunda ortalama 6 kg kilo kaybı sağladığı ve plaseboya göre anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştur. İki yıl kullanımda ise bu kilo kaybının devam ettirildiği gösterilmiştir¹⁶⁶. Tip 2 DM'si bulunan obez hastalarda ortalama %4,5 kilo kaybının yanı sıra açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerine de olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir¹⁶⁷. Gebelik, emzirme ve nöroleptik malign sendrom öyküsü varlığında ve başka bir serotonerjik ilaç kullanımında kontrendikedir. Başlıca yan etkileri bulanık görme, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık ve mide bulantısıdır. Depresyon durumunda kullanımı için yeterli güvenlik verisi yoktur. Duygu-durum bozukluğu, kognitif bozukluk, bradikardili kalp bloğu veya kalp yetmezliği, lökopeni varlığında ve ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı önerilmez. Serotonin ilişkili kalp kapak hastalığı açısından da dikkatli olmak gerekmektedir.

4. Sempatomimetikler

Fentermin

Fentermin santral sinir sisteminde norepinefrin salgılatarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analogudur¹⁶⁸. FDA tarafından kilo verdirici ajan olarak kısa süreli kullanımına onay verilmiştir. Bu nedenle 12 haftadan uzun süre kullanımı uygun değildir. Kısa süreli kullanım sonrası ilaç kesildiğinde kilo alımının sık gözlenmesi ve nispeten ucuz olması nedeniyle kayıt dışı olarak uzun süreli kullanılabilir. Ancak uzun süreli kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Altı aylık kullanımda %7 kilo kaybına neden olduğu ve ortalama sekiz yıl kullanımda bağımlılık potansiyelinin düşük olduğunu gösterilmiştir^{169,170}. Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve kontrol altında olmayan hipertansiyon gibi kalp damar hastalıklarının varlığında, monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon varlığı, ilaç bağımlılığı öyküsü, gebelik ve emzirme durumlarında kullanımı kontrendikedir. Yan etkileri ise hipertansiyon, iskemi, çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi, disfori, öfori, baş ağrısı, uykusuzluk, aşırı uyarılma, psikoz, huzursuzluk, ürtiker, libido değişikliği, kabızlık, ishal, tat değişikliği, ağız kuruluğu ve tremordur. Fentermin ile birlikte fenfluramin veya deksfenfluramin kullanan kişilerde kalp kapak hastalığı geliştiği bildirilmektedir. Fenterminin tek başına kullanımında ise sadece bir olguda kalp kapak hastalığı, başka bir olguda da pulmoner hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir^{171,172}. Yine de fentermin kullanımı sırasında kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Dietilpropion

Dietilpropion, norepinefrin ve dopamin salgısını arttırıp, geri emilimini inhibe ederek amfetamin benzeri etki gösteren ve iştahı baskılayan bir semptomimetik amindir¹⁷³. FDA tarafından 12 haftadan kısa süreli kullanım için onay almıştır. Bir yıl kullanımında yaklaşık %10 kilo kaybına neden olmaktadır¹⁷⁴. İleri derece ateroskleroz, şiddetli hipertansiyon, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon ve ilaç bağımlılığı öyküsü varlığında, monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde ve diğer anorektik ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. İlaç kullananlarda kardiyak aritmi, serebrovasküler olay, hipertansiyon, anksiyete, depresyon, baş dönmesi, öfori, baş ağrısı, aşırı uyarılma, prekordiyal ağrı, psikoz, alopesi, deri döküntüleri, libido değişikliği, jinekomasti, kabızlık, diyare, disfaji, bulantı, kusma, kserostomi, kemik iliği depresyonu, diskinezi, miyalji, tremor, bulanık görme ve midriyazis yan etki olarak görülebilmektedir. Amfetamin benzeri etki gösteren diğer iştah baskılayıcı ajanlarda olduğu gibi uzun süreli kullanımda pulmoner hipertansiyona ve kalp kapak hastalığına yol açabileceği, ilaç kullanımı sırasında bahsedilen hastalıklara bağlı semptomların ortaya çıkması durumunda ilacın kesilip hastanın ivedilikle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir¹⁷⁵.

5. Kombine ajanlar

Fentermin/topiramamat

Fentermin yapısal olarak amfetamine benzeyen, norepinefrin salınımını arttırıp iştahı baskılayan santral etkili semptomimetik amindir. Topiramamat ise voltaj kapılı iyon kanallarını düzenleyen, GABA aktivitesini arttıran, glutamat resptörlerinin AMPA/kainate subtipini ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz monosakkariddir. Topiramamatın hangi mekanizma ile kilo kaybına yol açtığı tam olarak bilinmemektedir ancak fentermin ile kombine edildiğinde iştahı baskılayıp tokluk hissini arttırarak etki ettiği düşünülmektedir¹⁶⁹. Obezite tedavisi için ilk onay alan ilaç kombinasyonudur. Bir yıl kullanımında plaseboya göre %7,5 ile %9,3 arasında değişen oranlarda kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Yine aşırı kilolu ya da obez olan Tip 2 DM tanılı olgularda bir yıl boyunca kullanıldığında plaseboya göre hem anlamlı kilo kaybına neden olduğu hem de yeterli diyabet medikasyonu alanlarda daha fazla HbA1c düşüşüne neden olduğu gösterilmiştir¹⁷⁹. Hipertiroidizm, glokom ve gebelik durumlarında ve monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Fentermin/topiramamat kombinasyonunu kullanan gebelerin bebeklerinde yarıklı ağız oluşumu iki kat fazla görülmektedir¹⁸⁰. En sık yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık ve parestezidir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve dikkat bozukluğu gibi psikiyatrik ve kognitif yan etkiler görülebilir. Mevcut ilaç kombinasyonunun muhtemelen fenterminin sempatik etkisine bağlı olarak kalp hızının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle ilaca başlandığında ya da doz artımı yapıldığında özellikle kardiyak ya da

serebrovasküler hastalığı olanlar yakın takip edilmeli, istirahat kalp hızı yüksek seyredenlerde doz azaltılmalı veya ilaç tamamen kesilmelidir. Topiramate diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinde olduğu gibi bikarbonat ve potasyum düşüklüğüne ve nefrolitiazis riskinde artışa neden olabilir Serum elektrolitleri ve bikarbonat düzeyi monitorize edilmelidir. Serum kreatinin düzeyinde 4–8. haftalarda artış olabilir ancak kademeli olarak düşmektedir. Renal fonksiyonlar tedavi süresince belirli aralıklarla takip edilmelidir^{178,181}.

Naltrekson/bupropion

Hipotalamusun arkuat nükleusundaki POMC hücreleri, α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini arttırarak enerji tüketiminin artmasına, besin alımının ve vücut ağırlığının azalmasına yol açarlar. Endojen bir opioid olan ve POMC hücreleri tarafından salınan β -endorfin ise otoregülatuar beslenme döngüsüne aracılık ederek POMC kaynaklı kilo kaybını azaltır. Naltrekson, alkol ve afyon bağımlılığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir ajan olup β -endorfinin μ -opioid reseptör üzerine etkilerini antagonize etmektedir. Bupropion ise dopamin ve norepinefrin transporterlarının seçici olmayan bir inhibitördür. Depresyon ve sigara bırakma tedavisinde (hem sigara bırakma hem sigara bırakılması sonucu ortaya çıkan kilo alımını engelleme amaçlı) kullanılmaktadır. Bu iki ilacın kombinasyonu beslenme ve ödül yollarında davranışsal değişikliklere yol açarak ve beslenme zevkini azaltarak anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlar^{32,182}. Çeşitli çalışmalarda yaklaşık bir yıl kullanımda ortalama %6,1 ile %9,3 arasında kilo kaybı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda katılanların yaklaşık %50'sinin çalışmayı tamamlayabildiği, tamamlayamayanlarda ise çoğunlukla nedenin ortaya çıkan yan etkiler olduğu gösterilmiştir^{183–185}. Aşırı kilolu/obez diyabetlilerde yapılan 56 haftalık çalışmada ise ortalama %5 kilo kaybı olduğu, ek olarak %0,6 HbA1c düşüşü sağladığı gösterilmiştir¹⁸⁶. Kronik opioid ya da opioid benzeri madde kullananlarda, akut olarak opioid bırakanlarda, kontrol altında olmayan hipertansiyonu ve epilepsi öyküsü olanlarda, alkol, benzodiazepinler, barbitüratlar ve antiepileptik ilaçların aniden kesilmesi durumunda, monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde ve gebelik durumunda kontrendikedir. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve kabızlıktır. Diğer yan etkiler ise uykusuzluk, kusma, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Bupropion aynı zamanda bir antidepresan olduğundan diğer antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Major depresif durumu veya diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuk, adolesan ve genç yetişkinlerde intihar düşüncesini arttırabileceği bilinmelidir.

53.4.6. Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Obezite tedavisinin temelini diyet, egzersiz ve hastalara sağlıklı bir yaşam tarzının kazandırılması oluşturmaktadır.

Hedeflenen kilo kaybına ulaşılamayan hastalarda farmakoterapi gündeme gelmekte olup, buna rağmen pek çok hastada arzu edilen, kalıcı kilo kaybına ulaşılamamaktadır. Obezite tedavisinde son yıllarda bariyatrik cerrahi (BC) olarak adlandırılan obezite cerrahisi giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Bariyatrik cerrahi yöntemler; mide hacmini küçültüp gıda alımını kısıtlayarak, alınan gıdaların absorbe edileceği barsak segmentini kısaltarak ve/veya bypass ederek ya da her iki yöntemin kombine edilmesiyle kilo vermeyi sağlayan cerrahi tekniklerdir. Yapılan çalışmalar serum ghrelin düzeyinde düşme ve GLP-1 ile peptid YY düzeyindeki artış gibi oluşan hormonal değişikliklerin de sağlanan kilo kaybında etkili olduğunu göstermektedir¹⁸⁷. Günümüzde BC sırasında açık cerrahi yerine iyileşme süresini kısaltan ve daha az invaziv olan laparoskopik teknikler tercih edilmektedir. Genel olarak tecrübeli merkezlerde BC'ye bağlı mortalitenin %1'in altında olduğu bildirilmektedir¹⁸⁸. Bariyatrik cerrahide standart olarak kabul edilen ve daha sık uygulanan yöntemler; gastrik bypass, sleeve gastrektomi (SG), ayarlanabilir gastrik bant (AGB) ve duodenal switch ile birlikte biliopankreatik diversiyon (BPD-DS)'dur. Tüm bu yöntemlerin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu dört yöntem dışında BC'de kullanılmakta olan farklı teknikler bulunmakta olup, uzun dönem verileri eksik olduğundan standart yöntemler olarak kabul edilmemektedir^{189,190}.

53.4.7. Bariyatrik Cerrahi Yöntemler

Ayarlanabilir gastrik band

Midenin proksimaline, kardiyanın alt kısmına yerleştirilen ayarlanabilir bir band ile mide proksimalinde 30 mL hacminde ufak bir poş oluşturulur. Bu poşun dolması ile kişinin erken tokluk hissetmesi sağlanır ve bu da daha az gıda tüketimine yol açar. Bu teknikte mide ve barsak rezeksiyonu yapılmadığından normal sindirim ve absorpsiyon devam eder. Sadece restriktif etkili bir yöntemdir. Malnütriyon oluşmaz. Bu nedenle vitamin ve mineral destek ihtiyacı daha düşüktür. Kolay uygulanabilen, geri dönüşümlü ve daha az invaziv bir tekniktir. Ancak kayma, perforasyon ve penetrasyon gibi banda ait komplikasyonlar ve GÖRH sık görülür. Tekniğin bir dezavantajı da kilo geri alınımının daha yüksek oluşudur. Bu nedenle giderek daha az tercih edilmeye başlanmıştır. İki yılın sonunda bu teknikle fazla kilonun (Excess weight loss=EWL) kayıp oranı %50–55 olarak bildirilmektedir^{26,190,191}.

Sleeve gastrektomi

Hacim kısıtlayıcı bir yöntem olan sleeve gastrektomi, midenin büyük kurvatur kısmının çıkarıldığı bir tür parsiyel gastrektomi operasyonudur. Teknik olarak kolay bir yöntemdir. Önceleri çok yüksek BKİ'si bulunanlarda Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), BPD-DS gibi kompleks ameliyatlardan önceki fazla kiloları azaltmak için ilk basamak

operasyon olarak kullanılmıştır. Operasyon sonrası gözlenen etkin kilo kaybı ve iyi metabolik sonuçlar SG'nin primer ameliyat da olarak yapılmaya başlanmasını sağlamıştır. RYGB ile kıyaslanabilir metabolik etkinliği nedeniyle günümüzde en sık uygulanan BC tekniği haline gelmiştir. Hacim kısıtlayıcı etkisinin yanı sıra ghrelin gibi oreksijenik hormon düzeylerini düşürerek de iştahı azaltmaktadır. Bu teknikte pilor sağlam olduğu için dumping sendromu oluşmaz. Malnütrisyon riski görece düşüktür. Hastaların RYGB ve BPD-DS'e kıyasla daha az vitamin ve mineral desteğine ihtiyacı olur. Geri dönüşümsüz bir teknik olması, stapler hattında görülen kaçaklar ve diğer yöntemlere kıyasla uzun dönem verilerin kısıtlı olması (<5-10 yıl) yöntemin dezavantajlarındandır. İki yılın sonunda SG ile EWL %60-70 olarak bildirilmektedir^{26,190,192,193}.

Roux-en-Y gastrik bypass

Restriktif ve malabsorbtif etkili kombine bir yöntem olan RYGB oldukça komplike ve zor bir operasyondur. Bu yöntemde mide proksimalinde küçük bir gastrik poş oluşturulur. Küçük hacimli mide tüketilen besinlerin sınırlandırılmasını sağlar. Treitz bağının 30-50 cm distalinden ince barsak ayrılarak distaldeki açık uç ile gastrik poş arasında gastro-jejunostomi yapılır. İnce barsak ve mide arasında anastomoz ile yapılan bu kısım Roux bacağı (alimenter bacak) olarak adlandırılır. Biliopankreatik bacak gastrojejunostomi anastomozunun 75-150 cm distalindeki jejunuma bağlanarak biliopankreatik ve Roux bacakları birleştirilir. Biliopankreatik bacak mide, duodenum ve pankreas salgılarını taşır, gıda taşımaz. Gıdalar ile biliopankreatik salgılarının son anastomozdan sonraki ince barsak segmentinde karışması nedeniyle emilim anastomoz sonrası ince barsakta gerçekleşmektedir. Bu da malabsorbtif etkiden sorumludur. Yapılan çalışmalar RYGB sonrası serum ghrelin seviyesinde azalma, PYY ve GLP-1 düzeyinde artış olduğunu göstermektedir. Bu hormonal değişikliklerin kilo kaybına ve metabolik sonuçların iyileştirilmesine ek katkı sağladığı düşünülmektedir. Uzun dönem güvenlik ve etkinlik verileri mevcut olup morbid obezite tedavisinde altın standart tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu operasyon sonrasında malnütrisyon ile vitamin ve mineral eksiklikleri sık görülmektedir. RYGB ile ikinci yılın sonunda EWL ortalama %70 (%60-80) olarak bulunmuştur^{26,190,194}.

Biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch

Biliopankreatik diversiyon (BPD), duodenal switch ile birlikte veya tek başına yapılabilir. Biliopankreatik diversiyonda distal mide rezeksiyonu ile birlikte uzun enterik bacaklı gastroileostomi ve kısa ortak kanal oluşturulur. Biliopankreatik diversiyon ile birlikte duodenal switch operasyonu ise pilorun korunduğu parsiyel sleeve gastrektomi ile Roux-en-Y bacağı ve kısa ortak kanalın oluşturulduğu bir operasyondur. Biliopankreatik diversiyondan farkı rezeke edilen mide miktarı ve pilorun korunmasıdır. Mide rezeksiyonu ile alınan gıda miktarı azaltılırken, safra ve pankreas salgılarının besinlerle

temasının azaltılması malabsorpsiyona neden olur. Uzun dönemde en yüksek kilo kaybını sağlayan, diyabet remisyonu gibi metabolik sonuçlar açısından en etkili yöntem olmasına rağmen, çok komplike bir prosedür olup yüksek nütrisyonel risk taşımaktadır. Sadece deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Bu operasyon sonrası protein, vitamin ve mineral eksiklikleri sık görülmektedir. Ek olarak hastalarda ciddi diyare, steatore dumping sendromu ve marjinal ülserler görülebilir. BPD-DS ile ikinci yılın sonunda EWL ortalama %70-80'dir^{26,187,190,194}.

53.4.8. Bariyatrik Cerrahi Endikasyonları

Başarılı bir BC için hastalar operasyon öncesi cerrahi endikasyonlar ve kontrendikasyonlar açısından değerlendirilmeli, hastaların uyum, istek ve karalılık durumu belirlenmelidir. Bariyatrik cerrahi endikasyonları şunlardır¹⁹⁵;

1. BKİ ≥ 40 kg/m² olması (obezite ilişkili bir komorbidite olma şartı yoktur; cerrahi tedavinin risk artışına neden olmaması gerekir)
2. BKİ ≥ 35 kg/m² olması ve obezite ile ilişkili Tip 2 DM, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu vb en az bir komorbiditenin eşlik ediyorsa

Yeterli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen bazı küçük ölçekli çalışmalarda BKİ 30-35 kg/m² arasında olan Tip 2 DM tanılı hastalar için BC'nin glisemik kontrol üzerine yararlı olabileceği gösterilmiştir. Buna rağmen yeterli kanıt olmadığından bu gruba rutin olarak cerrahi tedavi önerilmemektedir. Ancak etkin ve yoğun antidiyabetik tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamayan seçilmiş olgularda BC düşünülebilir¹⁹⁶. Gebelik, ciddi gastrointestinal hastalıklar, aktif kanser, dekompanse kalp ve akciğer hastalığı, portal hipertansiyonun eşlik ettiği ileri karaciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği kontrol altında olmayan uyku apne sendromu, ciddi hematolojik veya otoimmün hastalıklar BC açısından kontrendikasyon oluşturmaktadır. Yüksek tıbbi risk, hastanın yapılacak işlemi anlamaması, gerçekçi olmayan beklentiler, çözümlenemeyen psikolojik/psikiyatrik hastalık, madde kullanımı/alkolizm varlığı durumlarında da BC yapılmamalıdır. On sekiz yaş altı, 65 yaş üstü olmak BC için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekte olup seçilmiş olgularda kar zarar oranı gözetilerek bu yaş gruplarında da BC düşünülebilir^{195,197,198}.

53.4.9. Operasyon Öncesi ve Sonrası Değerlendirme ve Takip

Ameliyat öncesi hasta değerlendirmesi endokrinoloji uzmanı, genel cerrahi uzmanı, anestezi uzmanı, psikiyatrist, ve diyetisyenden oluşan BC konusunda deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Doğru endikasyon ve mevcut kontrendikasyonların ortaya konabilmesi açısından

açısından ameliyat öncesi hasta değerlendirmesi ruhsal, davranışsal, fiziksel, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, endokrin ve metabolik değerlendirmeyi içermelidir. Ameliyat öncesi değerlendirmede standart ameliyat öncesi tetkiklere ek olarak klinik bulgular gerektiriyorsa obezitenin nadir görülen nedenleri için de tetkikler yapılmalıdır. Gerek obezite gerek BC nütisyonel eksiklikler açısından risk oluşturduğundan hastaların vitamin ve mineral eksiklikleri açısından ameliyat öncesi tetkik ve tedavisi planlanmalıdır. Tüm hastalar operasyon öncesi demir, vitamin B12, folik asit ve 25-(OH) vitamin D eksikliği açısından değerlendirilmelidir^{195,199,200}.

Bariyatrik cerrahinin hedefi mikronütrient eksikliği ve yağsız vücut kitlesinden kayıp olmaksızın sağlıklı beslenerek maksimum kilo kaybının sağlanmasıdır. Gelişebilecek nütisyonel eksikliklerin karşılanması ve optimum kilo kaybının sağlanabilmesi için hastaların uzun dönem takibine devam edilmelidir. Erken ameliyat sonrası yaklaşımlar gelişebilecek komplikasyonların önlenmesine yönelik olmalıdır. Bu dönemde uygulanacak beslenme yara iyileşmesi ve beklenen kilo kaybına yönelik basamaklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Uygulanan girişime bağlı olmak üzere besin intoleransı, tüketilebilecek besinin hacim ve yapısı değişiklik gösterebilir. Ancak genel kural operasyondan sonraki ilk birkaç gün içinde berrak sıvılarla başlanıp yaklaşık ikinci haftanın sonunda yumuşak sıvı gıdalara geçilmesi şeklindedir. Hastaların günlük en az 1,5 lt sıvı alması sağlanmalıdır. Zaman ilerledikçe aşamalı olarak yumuşak gıdalara ve takiben hastanın toleransına bağlı olarak katı gıdalara geçilebilir. Yaşa, cinsiyete ve vücut ağırlığına göre değişimle birlikte protein alımının ortalama 60–120 g/gün (1,5 g/kg) olması önerilmektedir. Yapılan operasyon tipine göre değişimle birlikte BC geçiren tüm hastalar günlük olarak demir, folik asit ve tiamin içeren multivitamin+mineral tabletlerden kullanılmalıdır. Rutin kalsiyum, D ve B12 vitamini suplementasyonu da önerilmektedir. Ameliyat sonrası dönemde hastalar multivitamin ve mineral eksiklikleri açısından periyodik olarak kontrol edilmelidir^{195,199,200}.

53.4.10. Bariyatrik Cerrahinin Metabolik Sonuçları

Yapılan çalışmalar BC'nin kilo kaybının yanı sıra obezite ilişkili metabolik komplikasyonlarda iyileşme ve remisyona neden olduğunu göstermektedir. İsveç Obezite Çalışması "The Swedish Obese Subject" (SOS), konvansiyonel tedavi ile BC'yi kıyaslayan ilk uzun süreli ileriye dönük kontrollü çalışmadır²⁰¹. SOS çalışması'nda BC'den 2, 10, ve 20 yıl sonra kilo kaybı sırasıyla -%23,-%17, ve -%18 olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada BC konvansiyonel tedaviye kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite [hazard ratio (HR)=0,71, %95 C; p=0,01], diyabet (HR=0,17; p<0,001), miyokard infarktüsü (HR=0,66; p=0,02), inme (HR=0,7; p=0,008) ve kanser (kadınlarda HR=0,58; p=0,0008,

erkeklerde anlamlı değil) gelişimindeki azalma ile ilişki bulunmuştur. Ek olarak BC yapılan hastalarda diyabet remisyon oranlarında belirgin artış olduğu gözlenmiştir²⁰¹. Kalıcı kilo kaybı açısından BPD-DS ve RYGB daha etkin olmakla birlikte, yapılan son çalışmalar SG'nin RYGB ile kıyaslanabilir etkinlikte olduğunu göstermektedir^{192,193}. BC'nin diyabet dışında dislipidemi ve hipertansiyon üzerine de olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır^{192,201}. Diyabet ve dislipidemi gibi metabolik hastalıkların kontrolünde malabsorptif teknikler olan RYGB ile BPD-DS'nin daha etkin yöntemler olduğu bildirilmektedir¹⁸⁷.

53.4.11. Bariyatrik Cerrahi Hastalarında Ameliyat Sonrası Dönemde Karşılaşılan Problemler

Bariyatrik cerrahi etkin bir tedavi seçeneği olup cerrahi sonrası kilo kaybı ile birlikte obezite ilişkili pek çok komorbiditede belirgin iyileşme gözlenmektedir. Ancak, BC aynı zamanda çeşitli nütisyonel, metabolik ve gastrointestinal problemlere neden olma potansiyeli taşımaktadır. Ek olarak uzun dönemde kaybedilen kilonun geri alınması da BC hastalarında karşılaşılan önemli sorunlardandır²⁰².

Makronütrient eksiklikleri olarak ciddi protein-kalori malnütisyonu ve yağ emilim bozukluğu görülebilir. En sık BPD-DS ve daha az oranda RYGB sonrası görülebilir. Bariyatrik cerrahi sonrası en yaygın mikronütrient eksiklikleri vitamin B12, demir, kalsiyum ve vitamin D eksikliğidir¹⁹⁵. Ameliyat sonrası uzun dönemde hastalarda osteomalazi ve osteoporoz gelişebilir^{203–205}. Komplikasyonlara yol açabilecek diğer ciddi mikronütrient eksiklikleri arasında tiamin, folat ve yağda çözünür vitaminler bulunur¹⁹⁵. Wernicke ensefalopatisi (WE) tiamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan mental konfüzyon, ataksi ve optalmoplejiyle karakterize ciddi bir nörolojik hastalıktır. En sık RYGB sonrası görülse de, tüm cerrahi prosedürlerden sonra inatçı bulantı, kusması olan hastalarda ortaya çıkabilir. Eğer tedavi edilmezse veya ilerlemiş dönemde tanı konursa, kurtulanların %85'inde Korsakoff sendromu olarak bilinen kalıcı mental disfonksiyon gelişebilir. Yine özellikle malabsorptif operasyonlardan sonra çinko, bakır, selenyum gibi mineral eksiklikleri gözlenebilir. Dirençli anemisi, periferik nöropatisi olan hastalarda bu mineral eksiklikleri akla gelmelidir¹⁹⁵.

Hipoglisemi de BC yapılan olgularda görülen önemli bir komplikasyondur. RYGB, BPD ve BPD-DS geçiren diyet değişikliğine yanıt vermeyen postprandiyal hipoglisemisi olan tüm olgular non-insülinomatöz pankreatik hipoglisemi sendromu (NIPHS) açısından değerlendirilmelidir. Faktiyöz, iyatrojenik ve *dumping* sendromuna bağlı hipoglisemi ile NIPHS'in ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle RYGB operasyonundan sonraki 2–9 yıl içerisinde artan GLP-1 uyarısı ile pankreatik adacık hücre hiperplazisinin gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle operasyon sonrası

Tablo 7. Bariyatrik cerrahi sonrası görülebilen nutrisyonel, metabolik ve gastrointestinal problemler

<ul style="list-style-type: none">• Nutrisyonel eksiklikler• Anemi• Barsak alışkanlığında değişme (diyare, konstipasyon)• Sekonder hiperparatiroidi, osteopeni, osteomalazi, osteoporoz• Periferik nöropati• Wernicke ensefalopatisi	<ul style="list-style-type: none">• Gastroözofajal reflü veya disfaji• Dumping sendromu• Hipoglisemi• Marjinal ve gastrojejunal ülserler• Kolelitiazis• Nefrolitiazis• Alkol ve madde bağımlılığı• Depresyon
---	---

uzun dönemde gelişen hipoglisemi olguları NIPHS açısından değerlendirilmelidir^{199,206,207}. Ek olarak hastalarda yapılan operasyon tipine göre değişen oranlarda inatçı kusma, marjinal ülser gelişimi, GÖRH, disfaji, *dumping*

sendromu, kolelitiazis, konstipasyon, diyare ve steatore gibi gastrointestinal problemler ve nefrolitiazis görülebilir. Yine alkol ve madde bağımlılığı riskinin BC geçirenlerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Tablo 53.7)^{191-195,208}.

KAYNAKLAR

1. Hruby A, Hu FB, The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 33:673-689, 2015.
2. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, et al, Waist Circumference Cut off Points to Predict Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Turkish Adults. *Int J Endocrinol* 2013:767202, 2013.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al, Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384:766-781, 2014.
4. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al, Prevalence of childhood and adult obesity in the United States 2011-2012. *JAMA* 311:806, 2014.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al, Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28:169-180, 2013.
6. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, et al, Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci* 9:243-253, 2013.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 387:1377-1396, 2016.
8. Bjorntorp P, Adipose-tissue distribution and function. *Int J Obes* 15:67-81, 1991.
9. Sumithran P, Proietto J, The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *ClinSci (Lond)* 124:231-241, 2013.
10. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS, Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 134:295-298, 2004.
11. Klein S, Fabbrini E, Romijn JA, Obesity. *Williams Textbook of Endocrinology* 12th edition. (Eds. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM) Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012;1605-1632.
12. Claret M, Smith MA, Batterham RL, et al, AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J ClinInvest* 117:2325-2336, 2007.
13. Deacon CF, Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 53:2181-2189, 2004.
14. Oomura Y, Yoshimatsu H, Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst* 10:359-372, 1984.
15. Lam TK, Schwartz GJ, Rossetti L, Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat Neurosci* 8:579-584, 2005.
16. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, et al, Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 49:191-203, 2006.
17. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al, Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 20;92:573-585, 1998.
18. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, et al, Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50:707-709, 2001.
19. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al, Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992, 2001.
20. Degen L, Oesch S, Casanova M, et al, Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology* 129:1430-1436, 2005.
21. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al, Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-4701, 2003.
22. Mizuno TM, Kelley KA, Pasinetti GM, et al, Transgenic neuronal expression of proopiomelanocortin attenuates hyperphagic response to fasting and reverses metabolic impairments in leptin-deficient obese mice. *Diabetes* 52:2675-2683, 2003.
23. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al, Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 24:29-33, 2004.
24. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR, Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 9:282-289, 2007.
25. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM, Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J ClinNutr* 50:1308-1313, 1989.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Obezite tedavisi. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 1. Baskı. Ankara, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 2014;33-42.
27. Mutch DM, Clément K, Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:647-664, 2006.
28. Clément K, Genetics of human obesity. *C. R. Biologies* 329:608-622, 2006.
29. Semerci NC, Obezite ve Genetik, *Gülhane Tıp Dergisi* 46:353-359, 2004.
30. Den Hoed M, Loos RJF. In: Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity*, Vol 1, 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014 105-119.
31. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al, Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:3671-89, 2008.
32. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al, Reviewers of the AACE/AACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*, 22 Suppl 3:1-203, 2016.
33. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al, High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 46(10):1792-1798, 2005.
34. Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al, Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 108(22):2751-2756, 2003.
35. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*, 285(19):2486, 2001.

36. Roberts CK, Katirai M, Croymans DM, et al, Untrained Young Men Have Dysfunctional HDL Compared to Strength Trained Men Irrespective of Overweight/Obesity Status. *J Appl Physiol*, 115(7):1043–49, 2013.
37. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al, Obesity induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 116(6):991–1006, 2015.
38. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288(23):2981–97, 2002.
39. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al, Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 19(4):667–74, 2001.
40. Kidambi S, Kotchen TA, Treatment of hypertension in obese patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 13(3):163–75, 2013.
41. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386(10008):2059–68, 2015.
42. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH, Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 39(3):452–458, 1977.
43. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al, Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 56(4):369–81, 2014.
44. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al, Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 5:1, 2006.
45. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al, Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305–13, 2002.
46. Stein PD, Beemath A, Olson RE, Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 118:978–80, 2005.
47. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, et al, Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 139:289–96, 2007.
48. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al, Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 16:378–400, 2014.
49. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM, Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology* 20:715–21, 2015.
50. Rivas E, Arismendi E, Agustí A et al, Ventilation/perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery. *Chest* 147:1127–34, 2015.
51. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al, Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* 341:1097–105, 1999.
52. Benotti P, Wood GC, Argyropoulos G, et al, The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)* 24:871–7, 2016.
53. Kairaitis K, Foster S, Amatooury J, et al, Pharyngeal mucosal wall folds in subjects with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 118:707–15, 2015.
54. Badran M, Yassin BA, Fox N, et al, Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. *Can J Cardiol* 3:873–9, 2015.
55. Ulrik CS, Asthma symptoms in obese adults: the challenge of achieving asthma control. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9:5–8, 2016.
56. Cortés-Télles A, Torre-Bouscoulet L, Silva-Cerón M, et al, Combined effects of mild-to-moderate obesity and asthma on physiological and sensory responses to exercise. *Respir Med* 109:1397–403, 2015.
57. Vozoris NT, O'Donnell DE, Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 19:18–24, 2012.
58. Hanson C, Rutten EP, et al, Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9:723–33, 2014.
59. Ulrik CS, Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? *Curr Opin Pulm Med* 22:69–73, 2016.
60. Acosta A1, Camilleri M, Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1311:42–56, 2014.
61. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, et al, The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 37:555–63, 2013.
62. Crowell M, Bradley A, Hansel S, et al, Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 104:553–9, 2009.
63. Corley D, Kubo A, Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 101:2619–28, 2006.
64. Hampel H, Abraham N, El-Serag H, Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine*, 143:199–211, 2005.
65. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al, Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 290:66–72, 2003.
66. De Groot N, Burgerhart J, Van De Meeberg P, et al, Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 30:1091–102, 2009.
67. Cai N, Ji GZ, Fan ZN, et al, Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18:2545–53, 2012.
68. Singh S, Sharma A, Murad M, et al, Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1399–1412, 2013.
69. El-Serag H, Kvapil P, Hacken-Bitar J, et al, Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 100:2151–6, 2005.
70. Kubo A, Corley D, Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15:872–8, 2006.
71. Park M-I, Camilleri M, Gastric motor and sensory functions in obesity. *Obesity research* 13:491–500, 2005.
72. Delgado-Aros S, Locke G, Camilleri M, et al, Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 99:1801–6, 2004.
73. Yamamoto S, Watabe K, Takehara T, Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 85:108–10, 2012.
74. Kim H, Yoo T, Park D, et al, Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22:477–81, 2007.
75. Yamamoto S, Watabe K, Tsutsui S, et al, Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis. *Dig Dis Sci* 56:2354–60, 2011.
76. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al, Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England:1990)* 45:2867–73, 2009.
77. Chen Y, Liu L, Wang X, et al, Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 22:1395–408, 2013.
78. Mendall M, Gunasekera A, John B, et al, Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 56:837–44, 2011.
79. Chan S, Luben R, Olsen A, et al, Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol* 108:575–82, 2013.
80. Long M, Crandall W, Leibowitz I, et al, Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 17:2162–8, 2011.
81. Delgado-Aros S, Locke G, Camilleri M, et al, Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 99:1801–6, 2004.

82. Talley N, Howell S, Poulton R, Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *The American journal of gastroenterology* 99:1807–14, 2004.
83. Teitelbaum J, Sinha P, Micali M, et al, Obesity is related to multiple functional abdominal diseases. *J Pediatr* 154:444–6, 2009.
84. vd Baan-Slootweg O, Liem O, Bekkali N, et al, Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 52:442–5, 2011.
85. Kopylov U, Ben-Horin S, Lahat A, et al, Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion* 86:201–5, 2012.
86. Strate L, Liu Y, Aldoori W, et al, Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 136:115–1220, 2009.
87. Kim Y, Lee S, An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 9:4, 2009.
88. Harris DJ, Atkinson G, George K, et al, Lifestyle factors and colorectal cancer risk(1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 11:547–63, 2009;
89. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL, A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 11:19–30, 2010.
90. Bardou M, Barkun AN, Martel M, Obesity and colorectal cancer. *Gut* 62:933–47, 2013.
91. Bellentani S, Marino M, Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology* 8:8, 2009.
92. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al, Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine* 132:112–7, 2000.
93. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al, The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55:2005–23, 2012.
94. John B, Irukulla S, Abulafi A, et al, Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 23:1511–23, 2006.
95. Tsai C-J, Steatocholecystitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci* 54:1857–63, 2009.
96. Vahratian A, Prevalence of overweight and obesity among women of child-bearing age: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Matern Child Health J* 13:268–73, 2009.
97. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al, Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 115:989–97, 2010.
98. Rachon D, Teede H, Ovarian function and obesity—interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol* 316:172–9, 2010.
99. Jungheim ES, Moley KH, Current knowledge of obesity’s effects in the pre- and periconceptual periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol* 203:525–30, 2010.
100. Pasquali R, Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 85:1319–40, 2006.
101. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ, Metabolic risk in PCOS. phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab* 26:136–43, 2015.
102. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, et al, Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–6, 2006.
103. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R, Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:162–8, 2008.
104. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al, An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 25:253–64, 2010.
105. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al, Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 22:1634–7, 2007.
106. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP, Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 22:414–20, 2007.
107. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al, Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 23:324–8, 2008.
108. Brannian JD, Schmidt SM, Kreger DO, et al, Baseline nonfasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod* 16:1819–26, 2001.
109. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al, Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2468–73, 2007.
110. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, et al, Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 95:1042–7, 2011.
111. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, et al, Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 19:2523–8, 2004.
112. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, et al, Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology* 151:4039–46, 2010.
113. Broughton DE, Jungheim ES, A focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med* 34:5–10, 2016.
114. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, et al, Body mass index is inversely related to intrafollicular hCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 3:109–11 2001.
115. Metwally M, Cutting R, Tipton A, et al, Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online* 15:532–8, 2007.
116. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG, Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod* 30:122–32, 2015.
117. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr, Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 83:1629–34, 2005.
118. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, et al, Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 80:336–40, 2003.
119. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al, Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod* 31:1315–26, 2016.
120. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, et al, Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 79:1136–40, 2003.
121. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, et al, Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 90:714–26, 2008.
122. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al, Members of Epi 5. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)* 39:85–97, 2015.
123. Sasson IE, Vitins AP, Mainigi MA, et al, Pregestational vs. gestational exposure to maternal obesity differentially programs the offspring in mice. *Diabetologia* 58:615–24, 2015.
124. Kort JD, Winget C, Kim SH, et al, A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril* 101:1400–3, 2014.
125. Vainio H, Bianchini F., editors, IARC Handbooks of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity. Lyon, France: IARC Press; 2002.
126. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al, Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* 348:1625–1638, 2003.
127. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 Prospective studies. *Lancet* 373:1083–1096, 2009.
128. Calle EE, Kaaks R, Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579–591, 2004.
129. Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, et al, Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 30:690–697, 2009.
130. Hursting SD, Berger NA, Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *J Clin Oncol* 28:4058–4065, 2010.
131. Basen-Engquist K, Chang M, Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 13:71–6, 2011.
132. Wing RR, Phelan S, Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 82:2225–255, 2005.
133. Van Dorsten B, Lindley EM, Cognitive and behavioral approaches in the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:905–22, 2008.

134. Gudzone KA, Doshi RS, Mehta AK, et al, Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 162:501–512, 2015.
135. O’Gorman DJ, Krook A, Exercise and the treatment of diabetes and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:887–903, 2008.
136. Ackermann RT, Finch EA, Caffrey HM, et al, Long-term effects of a community based lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes: the DEPLOY extension pilot study. *Chronic Illn* 7(4):279–290, 2011.
137. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 8:402–24, 2015.
138. Gonzalez J, Sachiko T, St. Jeor S, et al, Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adults: Cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocrine Practice* 19(Suppl 3):1–82, 2013.
139. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al, Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34(3):362, 1981.
140. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and besity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129(25 Suppl 2):102–38, 2014.
141. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Obesite (Şişmanlık) İle Mücadele ve Kontrol Programı(2010–2014). Yayın No:773. Ankara, Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 2010;1–112.
142. Medline Plus: Diets <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/diets.html#cat1> (Accessed on July 19, 2012).
143. Freedman MR, King J, Kennedy E, Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 9 Suppl 1:15, 2001.
144. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al, Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:285, 2006.
145. Thomas D, Elliott EJ, Baur L, Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3. Art. No: CD005105. DOI:10 1002/14651858. CD005105. pub2, 2007.
146. Halton TL, Hu FB, The Effects of High Protein Diets on Thermogenesis, Satiety and Weight Loss: A Critical Review. *Journal of the American College of Nutrition* 23:373–385, 2004.
147. Diets for weight loss. *DynaMed Plus*. EBSCO Information Services. February 7, 2017. <http://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T316887/Diets-for-weight-loss> Accessed June 23, 2017.
148. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, et al, Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. *Obes Res* 8:399, 2000.
149. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada, Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 103:748, 2003.
150. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al, A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336:1117, 1997.
151. Crandall L, Popular weight-loss diets, *Health & Nutrition Article* 15:16–18, 2004.
152. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al, Endocrine Society, Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):342–62, 2015.
153. Bray GA. (2017). Obesity in adults: Drug therapy. Mulder JE (Ed.) Available from: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?source=see_link (Accessed on October 26, 2017).
154. Bray GA, Ryan DH, Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 125:1695–1703, 2012.
155. Li Z, Maglione M, Tu W, et al, Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:532–546, 2005.
156. Ara R, Blake L, Gray L et al, What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess* 16:1–195, 2012.
157. Bray GA, Tartaglia LA, Bray GA, et al, Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 404:672, 2000.
158. LeBlanc ES, O’Connor E, Whitlock EP, et al, Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the u. s. preventive services task force. *Ann Intern Med* 155:434–447, 2011.
159. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, et al, Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 16:1071–1080, 2015.
160. Filippatos TD, Kiotis DN, Liberopoulos EN, Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 21:1997–2006, 2005.
161. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm> (Accessed on October 20, 2011).
162. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al, Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 171:702–710, 2011.
163. Nuffer WA, Trujillo JM, Liraglutide: a new option for the treatment of obesity. *Pharmacotherapy* 35:926–934, 2015.
164. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ, Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity science & practice* 3:3–14, 2017.
165. Hess R, Cross LB, The safety and efficacy of lorcaserin in the management of obesity. *Postgrad Med* 125:62–72, 2013.
166. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al, Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group, Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363:245–56, 2010.
167. O’Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al, Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*20:1426–36, 2012.
168. Jordan J, Astrup A, Engeli S, et al, Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *Journal of Hypertension* 32:1178–1188, 2014.
169. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, et al, Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*21:2163–2171, 2013.
170. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, et al, Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*38:292–298, 2014.
171. Bang WD, Kim JY, Yu HT, et al, Pulmonary hypertension associated with use of phentermine. *Yonsei Med J* 51:971–973, 2010.
172. Yosefy C, Berman M, Beeri R, Cusp tear in bicuspid aortic valve possibly caused by phentermine. *Int J Cardiol* 106:262–263, 2006.
173. Garcia-Mijares M, Bernardes AM, Silva MT, Diethylpropion produces psychostimulant and reward effects. *Pharmacol Biochem Behav* 91(4):621–8, 2009.
174. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al, A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)*33:857–865, 2009.
175. Thomas SH, Butt AY, Corris PA, et al, Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J* 74:660–663, 1995.
176. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al, Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*20:330–42, 2012.
177. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al, Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 95:297–308, 2012.
178. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al, Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377:1341–1352, 2011.

179. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, et al, Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 37:3309–3316, 2014.
180. VIVUS Reports Topline Findings from FORTRESS. (Accessed on 21 December, 2011) Available from: <http://www.ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=634920>
181. Lonneman DJ, Rey JA, McKee BD, Phentermine/topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss pharmacy and therapeutics 38:446–452, 2013.
182. Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS, et al, Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *J Am Coll Cardiol* 68:849–859, 2016.
183. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al, COR-I Study Group, Effect of naltrexone plus bupropion weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376:595–605, 2010.
184. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al, COR-II Study Group, A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 21:935–943, 2013.
185. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al, Weight loss with naltrexone sr/bupropion sr combination therapy as an adjunct to behavior modification: the cor-bmod trial. *Obesity (Silver Spring, Md)* 19:110–120, 2011.
186. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al, COR-Diabetes Study Group, Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36:4022–4029, 2013.
187. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, et al, The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord* 10:17(1):50, 2017.
188. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, et al, Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:547–59, 2005.
189. Khorgami Z, Shoar S, Andalib A, et al, Trends in utilization of bariatric surgery, 2010–2014: sleeve gastrectomy dominates. *Surg Obes Relat Dis* 2017 Jan 25. pii: S1550-7289(17)30045-X.
190. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Bariatric surgery procedures. Gainesville (FL): American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; 2016. Available at: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>.
191. O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, et al, Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Ann Surg* 257:87–94, 2013.
192. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al, First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg* 254:410–20, 2011.
193. van Rutte PW, Smulders JF, de Zoete JP, et al, Outcome of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Br J Surg* 101:661–8, 2014.
194. Nelson DW, Blair KS, Martin MJ, Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg* 147:847–54, 2012.
195. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al, Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 19:337–72, 2013.
196. American Diabetes Association: Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 40(Suppl 1):57–63, 2017.
197. Paulus GF, de Vaan LE, Verdam FJ, et al, Bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 25(5):860–78, 2015.
198. Giordano S, Victorzon M, Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. *Clin Interv Aging* 10:1627–35, 2015.
199. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, et al, Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4823–43, 2010.
200. Parrott J, Frank L, Rabena R, et al, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 13:727–741, 2017.
201. Sjöström L, Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 273:219–34, 2013.
202. Monaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA, Weight regain 10 years after roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 27:1137–1144, 2017.
203. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, et al, Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obesity reviews* 14:52–56, 2013.
204. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al, Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism* 65:574–585, 2016.
205. Switzer NJ, Marcil G, Prasad S, et al, Long-term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Rev* 18:560–566, 2017.
206. Ritz P, Vauris C, Barigou M, et al, Hypoglycaemia after gastric bypass: mechanisms and treatment. *Diab Obes Metabol* 18:217–223, 2016.
207. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 48:2236–2240, 2005.
208. Potoczna N, Harfmann S, Steffen R, et al, Bowel habits after bariatric surgery. *Obes Surg* 18:1287–1296, 2008.

KISIM: 14

DISLİPİDEMI

Dr. Nazlı GÜLSOY KIRNAP

T.C. Sağlık Bakanlığı Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Kan lipidleri trigliserid (TG), fosfolipid ve kolesterolden meydana gelir. Yağ dokusunda depolanan TG'ler vücudun önemli enerji rezervlerini oluşturur. Fosfolipid ve kolesterol hücre zarının yapısal bileşeni olarak kullanılır. Ayrıca, kolesterol steroid hormon ve safra asidi üretiminde de kullanılır. Kan lipidleri çeşitli dokulara lipoproteinler içinde taşınır. Lipoproteinlerin temel işlevi, içerdikleri lipid bileşenlerinin doğru bölgelere taşınmasını sağlamaktır. Lipoproteinler fizikokimyasal özellikleri, partikül büyüklükleri ve lipid konsantrasyonlarına göre sınıflandırılmıştır. Şilomikron, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olmak üzere beş lipoprotein grubu vardır. Lipoprotein parçacıklarının yapısal bileşenleri olan apoproteinler, lipoproteinlerin uygun metabolizma bölgelerine gitmelerini sağlar. Temel apoproteinler Apo A, Apo B, Apo C, Apo E ve (a) proteini'dir. Lipid metabolizması; dış ortamdan karaciğere, karaciğerden periferik dokulara, periferik dokulardan tekrar karaciğere ve sonunda safra asitlerinin atılımı yoluyla dış ortama geri verilen çoklu lipid türlerinin dinamik akışı ile karakterizedir.

Anahtar kelimeler: Şilomikron, Trigliserid, Kolesterol, Fosfolipid, Yağ asidi, Lipoprotein, Apoprotein, LDL, VLDL, IDL, HDL

54.1. LİPİD METABOLİZMASINA GENEL BAKIŞ

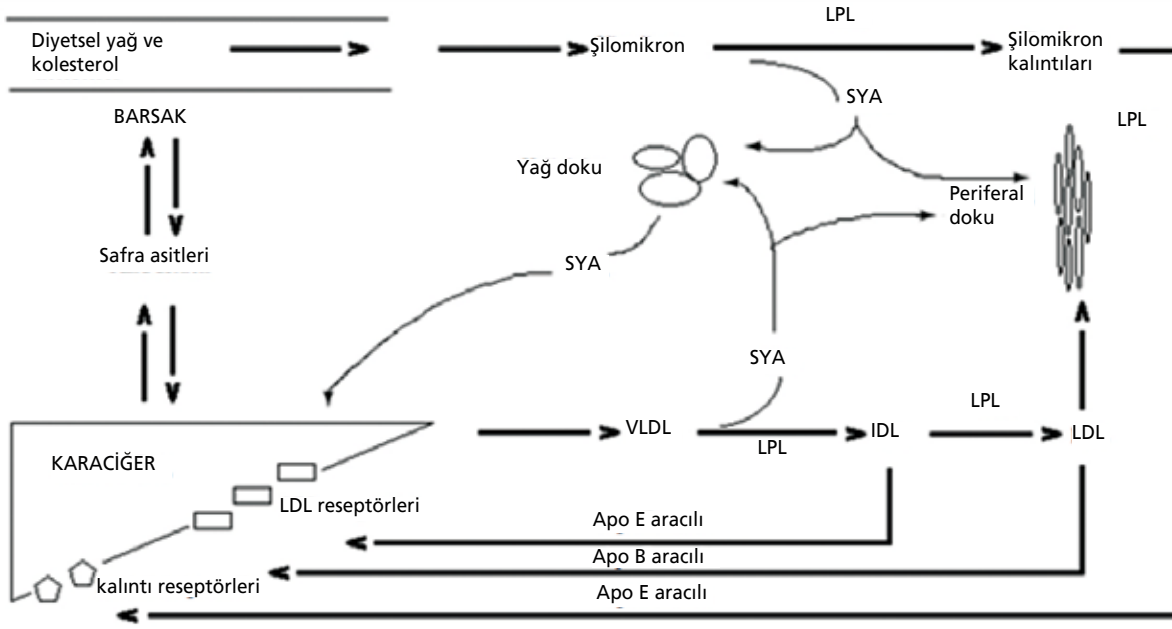
Plazma lipidleri denildiğinde, nötral yağlar olarak bilinen, trigliserid (TG), fosfolipid ve kolesterol kastedilir. TG'ler vücutta esas olarak enerji sağlamak için farklı metabolik süreçlerde kullanılır. Kolesterol ve fosfolipidler ise vücudun tüm hücre zarlarını ve diğer hücrel fonksiyonlarını yerine getirmek için kullanılır¹.

Diyetle alınan ihtiyaç fazlası yağ, karbonhidrat ve proteinler daha sonra enerji için kullanılmak üzere neredeyse tamamen yağ olarak depolanır. Yağ dokusu, negatif enerji dengesi olduğu zaman hayatta kalmayı sağlayan ve hareket edebilen taşınabilir yakıt için etkili bir depolama yeridir². Yağ dokusu ve karaciğer büyük miktarda yağın depolandığı başlıca bölgelerdir. Yağ dokusu, vücudun herhangi bir yerinde enerjiye ihtiyaç duyulana kadar TG'leri depolar. Yağ doku hücreleri olan adipositler, modifiye fibroblastlardır¹. Hacimlerinin %80–95'ini TG'ler oluşturur. Lipidlerin enerji yoğunluğu ve hidrofobik yapısı nedeniyle TG'ler glikojene göre çok daha kompakt bir yakıttır. Yağ asitlerinin metabolizması karbonhidratların veya proteinlerin metabolizmasına göre daha fazla enerji sağlar. TG oksidasyonunda 9,3 kcal/g

enerjiye karşılık, glikojen oksidasyonunda sadece 4,1 kcal/g enerji açığa çıkar². Yağ dokusunun ek fonksiyonları arasında ısı izolasyonu, vücut işlevlerini etkileyen leptin ve adiponektin gibi iştah ve enerji tüketimini etkileyen hormon ve adipositokinleri salgılamak sayılabilir¹.

Diyetle alınan yağ miktarı farklı kültürlerde ve farklı coğrafyalarda önemli derecede değişkenlik gösterir. Bazı Asya ülkelerinde kalori alımının %10–15'i kadarı yağdan oluşurken, bu oran Batı toplumlarında %35–50'ye kadar çıkabilir. Batı diyetlerinde TG kaynağı olarak bulunan tereyağı, yağ asidi olarak benzer miktarlarda palmitat ve oleat ile daha az miktarda stearat içermektedir. Batı diyeti ile beslenen kişilerde yağ dokusu ve dolaşımdaki TG'ler çoğunlukla bu yağ asitlerinden oluşur. Akdeniz diyetlerinde TG kaynağı olan zeytinyağı, ağırlıklı olarak oleat ve çok daha az miktarda palmitat içerir. Bu nedenle Akdeniz diyeti ile beslenenlerde dolaşımdaki TG'ler oleik asitten zenginleşmiştir².

Tipik bir Batı diyeti ile beslenmede denovo lipogenezin lipid metabolizmasına genel katkısı azdır. Eksojen yağ alımı, karbonhidratlardan yağ sentezlenmesini gerektiren enerji sürecini bastırmak için yeterlidir³. Bununla birlikte,



Apo B: apolipoprotein B, **Apo E:** apolipoprotein E, **SYA:** serbest yağ asitleri, **IDL:** orta yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** düşük yoğunluklu protein, **LPL:** LPL, **VLDL:** çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Şekil 54.1. Barsakta şilomikron ve karaciğerde VLDL sentezi ve metabolizması için ana yolların özeti.

yüksek karbonhidratlı, özellikle fruktoz içeren diyetlerde fazla miktarda karbonhidrat karaciğer ve yağ dokusunda lipogenezi önemli ölçüde arttırmaktadır⁴. Vücut hücrelerinin karbonhidratları glikojen formunda depolama kapasitesi sınırlıdır. Karaciğerde, iskelet kaslarında ve diğer tüm dokularında sadece birkaç yüz gramlık glikojen depolanabilir. Buna karşılık kilogramlarca yağ, yağ dokusunda saklanabilir. Nitekim ortalama bir kişide yağ depoları, karbonhidrat depolarına göre 150 kat fazla enerjiye sahiptir. Fazla miktarda karbonhidrat hızlıca TG'lere dönüştürülür ve bu şekilde yağ dokusunda depolanır. İnsanlarda TG sentezinin çoğu karaciğerde oluşur ancak az miktarda yağ dokusunda da sentezlenebilir. Karaciğerde oluşan TG'ler ağırlıklı olarak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'ler içinde yağ dokusuna taşınır ve burada depolanırlar¹.

Lipid metabolizması; dış ortamdan karaciğere, karaciğerden periferik dokulara, periferik dokulardan tekrar karaciğere ve sonunda safra asitlerinin atılımı yoluyla dış ortama geri verilen çoklu lipid türlerinin dinamik akışı ile karakterizedir. Lipid metabolizmasını özetleyen çizim Şekil 54.1'de gösterilmektedir².

54.2. LİPİDLERİN EMİLİMİ, ŞİLOMİKRON OLUŞUMU VE KANDAN UZAKLAŞTIRILMASI

Diyette bulunan yağ, mide ve proksimal ince barsakta sindirilen çoğunlukla TG, daha az miktarda fosfolipid ve kolesterolden oluşur. TG'ler kısmen safra asitleri tarafından aktive edilen pankreatik lipazın etkisiyle barsakta β monogliserid ve yağ

asitlerine hidrolize edilir². Gliserid ve yağ asitleri barsak epitelini tarafından emilen miçeller oluşturur. Emilen yağ asitleri monogliseridlerle reesterifiye edilerek tekrar TG'leri oluşturur. Gastrointestinal sistemden emilen kolesterol ve fosfolipidlerin çoğu, barsak epitel hücrelerinde üretilen şilomikronlara girer. Dolayısıyla, esas olarak barsaktan emilen TG'leri taşıyan şilomikronlar, daha az oranda fosfolipid (%9) ve kolesterol (%3) taşır¹. Diyetle alınan serbest kolesterol, açıl koenzim A kolesterol açıl transferaz (ACAT) aracılığıyla yağ asitleri ile esterleşir. Barsakta yeniden oluşan TG damlacıkları küçük miktarda kolesterol esterleri, serbest kolesterol, B-48 ve tek katlı fosfolipid tabakası kazanır. Bu süreçte Apo A-I ve Apo A-II eklenerek şilomikron oluşur. Şilomikron ekstrasellüler lenf boşluğuna geçer, barsak lenfatikleri ile torasik kanala ve oradan kan dolaşımına taşınır⁵. Uzun zincirli yağ asitleri, enterositler tarafından alınır, TG'lere yeniden esterlenir ve şilomikron yapısında lenfatik dolaşım aracılığı ile sistemik dolaşıma aktarılır. Orta zincirli yağ asitleri doğrudan portal dolaşıma girer ve karaciğere ulaşırlar².

Dolaşımdaki şilomikronların çoğu, başta yağ dokusu, iskelet kası ve kalp olmak üzere, dokuların kapiller alanlarından geçtikçe kandan uzaklaştırılır. Bu dokular, kapiller endotel hücrelerinin yüzeyine taşınan lipoprotein lipaz (LPL) enzimini sentezler. LPL, endotel duvarı ile temas eden şilomikronların TG'lerini hidrolize ederek TG'leri yağ asidi ve gliserole ayırır. Şilomikronlardan salınan yağ asitleri adipoz doku ve kas dokusunun hücrelerine girer. Yağ asitleri bu hücrelere girdikten sonra, yakıt için kullanılabilir ya da metabolik bir dizi işlem sonrası gliserole birleştirilerek yeniden sentezlenen TG'ler halinde depolanabilir. Şilomikronlar LPL ile TG'leri hidrolize edildikten sonra kolesterol ile zenginleşmiş

şilomikron kalıntılarına dönüşür ve plazmadan hızla temizlenir. Bu şilomikron kalıntıları karaciğer sinüzoidleri endotel hücrelerinde bulunan reseptörlere bağlanır. Şilomikron kalıntılarının yüzeyinde bulunan ve karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen Apo-E plazma lipoproteinlerinin temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır¹.

54.3. FOSFOLİPİDLER

Hücre membranlarında suda çözünmeyen maddeler bulunmalıdır. Vücutta bazı protein ve kemikteki inorganik maddeler dışında suda çözünmeyen tek madde lipidlerdir. Hücrelerinin fiziksel bütünlüğü esas olarak fosfolipid, kolesterol ve bazı çözünmeyen proteinlere dayanır. Fosfolipidlerin başlıca türleri lesitin, sefalin ve sfingomiyelindir. Fosfolipidler her zaman bir veya daha fazla yağ asiti molekülü ve bir fosforik asit kökü ve genellikle azotlu bir baz içerir. Fosfolipidlerin kimyasal yapıları biraz değişken olsa da fiziksel özellikleri benzerdir. Hepsisi lipoproteinlerde taşınır. Hem hücre zarında hem de tüm hücrelerin organel zarlarında büyük miktarda fosfolipid ve kolesterol bulunur. Membran kolesterolünün fosfolipidlere oranının hücre membranlarının akışkanlığını belirlemede özellikle önemli olduğu bilinmektedir. Fosfolipidler üzerindeki polar yükler, hücreyi çevreleyen sıvılar arasındaki yüzey gerilimini düşürür.

Fosfolipidlerin en önemli işlevleri, hücre zarının ve diğer yapısal elementlerin oluşumuna katılımdır. Bunun dışında Fosfolipidlerin diğer işlevleri şöyle sıralanabilir:

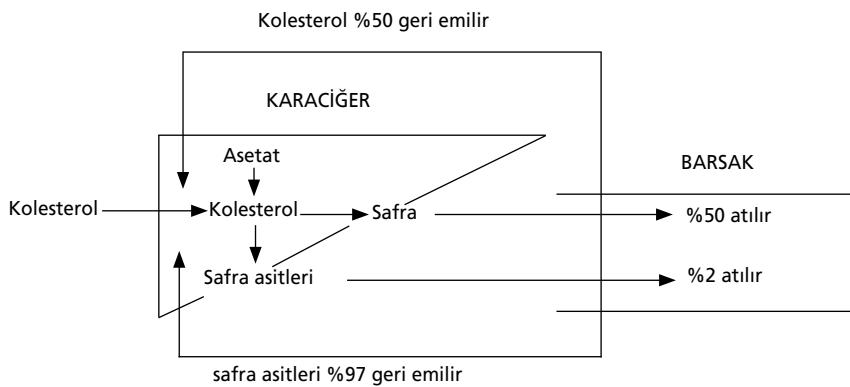
- Lipoproteinlerin çoğunun oluşumu ve işlevi için gereklidir. Fosfolipidlerin yokluğunda, kolesterol ve diğer lipidlerin ciddi anormallikleri ortaya çıkabilir.
- Pıhtılaşma sürecini başlatmak için gerekli olan tromboplastin, esas olarak bir sefalinden oluşur.
- Sinir sisteminde büyük miktarlarda sfingomiyelin bulunur. Bu madde sinir liflerinin etrafındaki miyelin kılıfında elektriksel yalıtkanlık görevi görür.
- Fosfolipidler dokularda farklı kimyasal reaksiyonlar için gereken fosfat radikalleri için donördür¹.

54.4. KOLESTEROL

Plazma membranında kolesterol varlığı membran akışkanlığını korumak için çok önemlidir⁶. Kolesterol daha çok hücre plazma zarında, daha az oranda hücre içi organellerin zarlarında bulunur. Kolesterol ayrıca östrojen, progesterinler, androjenler, aldosteron, D vitamini, glukokortikoidler gibi steroid hormonların ve safra asitlerinin sentezi için gereklidir. Adrenal bez, over ve testis az miktarda kolesterol kullanılır. Bu bezler kendi sterollerini sentezleyebilir ve onlardan hormonlar oluşturabilirler¹.

Yetişkin diyetinde kolesterol gerekli değildir; çünkü pek çok dokuda kolesterol sentezi mümkündür. Plazma lipoproteinleri içinde yer alan, dolaşımdaki bütün kolesterol, endojen olarak karaciğerde sentezlenir¹. Diyetteki kolesterol kaynağı hayvansal ürünlerdir. Bitkilerde kolesterol bulunmaz; ancak bitki zarlarında yapısal olarak kolesterole benzeyen fitosteroller bulunur. Bu fitosteroller emilimde kolesterol ile rekabet ettiği için hiperkolesterolemi olgularında diyetle alınması yararlıdır. Karaciğer ve barsak kantitatif kolesterol metabolizması için en önemli yerlerdir. Kolesterol, safra tuzu misellerinin oluşmasını gerektiren bir süreçle absorbe edilir. Absorpsiyonun etkinliği insanlarda geniş ölçüde değişir⁷. En çok proksimal ince barsaktan daha az oranda ileumdan emilir. Enerji verici özelliği olmayan, karbondioksit ve su ile katabolize edilemeyen kolesterol, serbest olarak safra içine salınır ve bunun yaklaşık yarısı yeniden emilir². Kolesterolün hücre membranı dışında en fazla kullandığı yer safra asidi oluşumudur. Vücuttaki toplam kolesterolün %80'i safra asidine (kolik aside) dönüştürülür. Kolik asit, yağların sindirimini ve emilimini arttıran safra tuzları oluşturmak üzere diğer maddelerle konjuge edilir¹. Çoğu safra asidi terminal ileumdan geri emilir. Bu enterohepatik kolesterol ve safra asidi dolaşımı Şekil 54.2'de gösterilmektedir². Cildin olağan yenilenmesi sürecinde çok az miktarda kolesterol kaybedilir⁸.

Safra asitleri tarafından negatif feedback ile kontrol edilen 7alfa-hidroksilaz, safra asidi sentezi için hız sınırlayıcı enzimdir. Hiperkolesterolemi tedavisinde safra asidi



Şekil 55.2. Kolesterol ve safra asidi dolaşımı.

Tablo 54.1. Lipoproteinlerin temel içeriği

TİP	Orjin	Major lipid içeriği	Major apoproteini
Şilomikron	Barsak	%85 TG	B48, AI-IV, CI-II-III, E
Şilomikron kalıntısı	Şilomikron	%60 TG %20Kolesterol	B48, E
VLDL	Karaciğer	%55 TG %20 Kolesterol	B100, CI-II-III, E
IDL	VLDL	%25 TG %35 Kolesterol	B100, E
LDL	IDL	%5 TG %60 Kolesterol	B100
HDL	Karaciğer barsak plazma	%5 TG %20 Kolesterol %25 Fosfolipid	AI-II, CI-II-III, E
Lp(a)	Karaciğer	%5 TG %60 Kolesterol	B100, Apo(a)

TG: trigliserit, IDL: orta yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, LPL: LPL, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp (a): lipoprotein (a)

bağlayıcılarının kullanımı, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratarak safra asidi sentezini artırır, plazma kolesterolünü düşürür ve vasküler olayları azaltır².

54.5. PLAZMA LİPOPROTEİNLERİ

Lipoproteinler; çekirdeğinde TG ve kolesterol esterleri gibi nötr (yüksüz) hidrofobik lipidleri ve yüzeyinde, sıvı ortamda yapısının korunmasını sağlayan hidrofilik fosfolipid ve serbest kolesterolü barındırır. Apolipoproteinler (veya basitçe Apoproteinler) hem hidrofilik hemde hidrofobik alanları birlikte barındıran (amfipatik) proteinlerdir. Hücre yüzeyinde; hidrofilik alanları plazmaya, hidrofobik alanları merkeze bakacak şekilde yerleşirler².

Postabsorptif dönemde, tüm şilomikronlar kandan uzaklaştırıldıktan sonra plazmadaki tüm lipidlerin %95'inden fazlası lipoprotein formundadır¹. Çok büyük lipoproteinler olan şilomikronların yanı sıra ultra santrifüjde ölçülen yoğunluklarına göre sınıflandırılan beş lipoprotein tipi vardır. Bu lipoproteinler aşağıda özet olarak belirtilmiş olup, içerdikleri lipid oranları Tablo 54.1'de gösterilmiştir:

1. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL): Yüksek konsantrasyonda TG ve orta konsantrasyonda kolesterol ve fosfolipidleri içerir.
2. Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL): IDL'ler TG'lerinin bir kısmını yitirmiş VLDL'lerdir. Azalmış TG içeriği nedeniyle kolesterol ve fosfolipid konsantrasyon oranları artmıştır.
3. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL): LDL'lerin hemen hemen tümü TG'lerin giderilmesiyle IDL'lerden türetilir ve yüksek kolesterol konsantrasyonu ve orta yüksek fosfolipid konsantrasyonu içerir.
4. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL): Yüksek konsantrasyonda protein (yaklaşık %50) çok daha küçük konsantrasyonlarda kolesterol ve fosfolipidleri içerir.
5. Lp (a): Düzeyi genetik olarak belirlenen ve aterosjenik bir LDL şeklindedir. LDL gibi yüksek kolesterol içerir.

Hemen tüm lipoproteinler karaciğerde oluşur. Ayrıca plazma kolesterolü, fosfolipidleri ve TG'lerin çoğu da karaciğerden sentezlenir. Buna ek olarak, küçük miktarlarda HDL barsak epitelinde barsaklardan yağ asitlerinin emilmesi sırasında sentezlenebilir. Lipoproteinlerin temel işlevi, içerdikleri lipid bileşenlerinin kanda taşınmasını sağlamaktır. VLDL'ler karaciğerde sentezlenen TG'leri ağırlıklı olarak yağ dokusuna aktarırken, diğer lipoproteinler fosfolipid ve kolesterolü karaciğerden periferik dokulara veya çevreden geri karaciğere taşınmasının farklı evrelerinde özellikle önemlidir¹. Lipoproteinlerin içerdikleri lipid oranları Tablo 54.1' de gösterilmiştir.

54.6. APOPROTEİNLER

Apoproteinler, lipoproteinlerin yapısal bileşenleridir. Enzimler için kofaktör ve hücre yüzey reseptörleri için ligand işlevi görür⁹. Lipoproteinleri uygun metabolizma alanlarına yönlendirir. Temel apoproteinler Apo A, Apo B, Apo C, Apo E ve (a) proteini'dir².

Apolipoprotein B (Apo B): VLDL'de Apo B100 ve şilomikronda Apo B48 formunda bulunur. Apo B100 karaciğer kaynaklıdır ve diğer apoproteinlerin aksine bir lipoprotein partikülünden diğerine geçmez. VLDL'nin içerdığı Apo B100 karaciğerde VLDL kalıntılarında LDL oluşumu esnasında korunmaktadır. Apo B100'de LDL reseptörüne bağlanmayı sağlayan ligand bulunur². Her bir şilomikronda bir veya iki tane B48 molekülü bulunur. LDL reseptör etkileşimini sağlayan ApoB100 de bulunan C-terminal ucu Apo B48 de yoktur. Bu nedenle Apo B48, barsak kaynaklı lipoproteinlerin temizlenmesinde ligand görevi görmez¹⁰.

54.7. APOLİPOPROTEİN A (APO A)

Apo AI, HDL nin majör apoproteinidir². Karaciğer ve barsak tarafından sentezlenir. Kolesterol esteri üretmek için

kolesterol üzerindeki serbest hidroksil grubuna lesitinden bir yağ asidi aktaran, lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimini aktive ettiği bilinmektedir¹¹. Bu aktivite HDL parçacıklarının olgunlaşması ve serbest kolesterolün kazanılmasıyla ilgilidir. Apo AI, ters kolesterol taşınması sürecinde önemli bir adım olan periferik dokulardaki kolesterol çıkışına aracılık etmek için önemlidir¹². Apo AIV; başlıca şilomikronlar ile ilişkilidir. Apo AV; TG'lerin plazmadan uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır⁵.

Apo CII-III: Apo CII'nin fonksiyonu CI ve CIII'den daha karmaşıktır. Bu apoprotein, LPL enzimi için bir kofaktör olduğundan, normal lipid klirensi için normal seviyelerde Apo CII gereklidir. İnsanlarda Apo CII mutasyonları LPL eksikliğini taklit eden şiddetli hipertrigliseridemiye neden olur². Apo CIII LPL aktivitesini inhibe ederek Apo CII'nin tersi etkide bulunur. Birçok dislipidemide seviyesi artmaktadır ve çoğu lipid düşürücü ilaçlar apoCIII düzeylerini düşürür¹³.

Apo E: Apo E biyolojisi diğer apoproteinlere göre daha karmaşıktır. Apo E ekspresyonu en fazla karaciğerde, ikinci sırada beyinde olur. Makrofajlar da dahil olmak üzere birçok başka hücre tipi bu proteini sentezler. Beyinde, astrositler ve mikroglyal hücreler apoE'yi oluşturur. ApoE muhtemel LDL hariç her lipoprotein için bir parçası olarak plazmada dolaşır. Öncelikle yemekten sonra barsak kaynaklı lipoproteinlerin temizlenmesinden ve LDL'ye dönüştürmeden önce VLDL ve IDL parçacıklarının temizlenmesinden sorumludur¹⁴.

(a) proteini: Plazminojen ile sekans benzerliği gösterdiğinden plazminojen aktivatörüne bağlanan bir glikoproteindir. Apo (a), Lp (a) olarak adlandırılan bir LDL türü oluşturmak için Apo B ile birleşir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür^{15,16}.

54.8. TRİGLİSERİDEN ZENGİN LİPOPROTEİNLERİN METABOLİZMASI

54.8.1. Çok düşük ve Orta Yoğunluklu Lipoproteinler

Plazmadan karaciğere gelen serbest yağ asitleri karaciğerde TG'lere çevrilerek VLDL içerisinde periferik dokulara tekrar iletilir. Obezite, artmış kalori alımı, östrojenler, etanol alımı gibi faktörler, VLDL salınımını arttırarak hipertrigliseridemiye neden olur⁵. Şilomikron ve VLDL içerisinde yer alan TG'ler LPL ile hidrolize edilir ve oluşan yağ asitleri çevresel dokulara transfer edilir. Bu reaksiyon kapiller endotelde gerçekleşir. LPL endotel hücrelerinde sentezlenmez. Adiposit, kalp ve iskelet miyositlerinde üretilerek salgılanır ve endotel lümen yüzeyine nakledilir¹⁷. Böylece, çizgili kas, kalp, yağ doku, meme dokusu ve diğer dokuların kapiller endotelinde bağlı olan LPL, plazma TG'lerinin klirens hızını belirler⁵. Ayrıca lipoproteinlerin içerisindeki TG'leri ve daha az ölçüde fosfolipidleri hidrolize ederek yağ asitlerinin

üretilmesi ve yağ dokusu ve kas gibi periferik bölgelere geçişine izin verir¹⁸. Bu lipid akışının çoğu insülin tarafından kontrol edilir. İnsülin adipoz dokuda LPL'yi arttırır, kasda LPL'yi azaltır¹⁹. LPL'nin etkisiyle lipoproteinlerden salınan serbest yağ asitleri muhtemelen lokal dokulardaki yerleşik hücrelere yayılır ve orada asil-CoA'ya dönüştürülür. Hücrede enerji için kullanılması gerekiyor ise yağ asidi oksidasyonuna maruz kalır ve fazlası TG olarak tekrar depolanır¹⁷.

Şilomikron ve VLDL içinde yer alan TG'ler LPL hidrolizi sonrasında azalır. Şilomikronlardan şilomikron kalıntıları, VLDL'den IDL oluşur ve partikül çapları küçülür. Bu süreçte yüzeydeki lipidler ve C proteinleri HDL'ye nakledilir. Bu kalıntı lipoproteinler orijinal komponentleri olan Apo B, belirli oranda Apo E ve az miktarda Apo C içerir. TG içeriğinin %70'ni kaybederek kolesterol esteri ile zenginleşmiştir. Şilomikron ve VLDL kalıntıları (IDL) karaciğerde endositozla alınarak plazmadan temizlenir. Karaciğerde endositoz için Apo E3-4 gereklidir. Hepatik havuzda şilomikron kalıntılarının B-48 proteini yıkılır. Karaciğer tarafından alınmayan ve plazmaya kaçan IDL'ler kanda LDL'ye dönüştürülür. VLDL kalıntılarının kandan uzaklaştırılma hızı dolaylı olarak LDL üretim hızını belirler⁵.

54.8.2. Düşük Dansiteli Lipoproteinler

Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), başlıca kolesterol esteri taşıyan ve tanımlayıcı apoproteini Apo B100 olan lipoproteinlerdir. Sağlıklı bireylerde LDL deki Apo B'nin tamamı VLDL'den gelir. VLDL'den LDL'ye dönüşüm bozukluğu yoksa, VLDL sekresyonu artınca LDL artar. LDL yıkımı karaciğerde gerçekleşir. LDL yüzeyindeki Apo B ve ApoE karaciğer yüzeyindeki reseptörlere bağlanmayı sağlar (Şekil 54.1). LDL karaciğerde reseptörüne bağlanınca endositozla hücre içine alınır. Endositoz sonrası Apo B yıkılır ve reseptör hücre membranına geri döner. LDL'deki kolesterol serbest kolesterole hidrolize olur. Oluşan bu serbest kolesterol, hücre membranlarının iki katmanlı yapısına girer. Ayrıca serbest kolesterol biyosentez yolundaki hidroksimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini regüle eder. Membran sentezi için gerekli olandan fazla oluşan serbest kolesterol ACAT 2 ile etkileşerek esterleşir ve depolanır⁵.

54.8.3. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler

İmmünokimyasal çalışmalarda HDL2 ve HDL3 olmak üzere iki ana sınıfa ayrılan toplam 20 kadar HDL tipi tanımlanmıştır. HDL, periferik dokulardan kolesterolün primer alıcısıdır. İçerdiği Apo C'yi yeni oluşan şilomikron ve VLDL'lere transfer eder. Şilomikron ve VLDL'deki TG'lerin hidrolizi sırasında lipoproteinlerin yüzey tek katlarından serbestleşen fazla serbest kolesterol ve fosfolipidler, fosfolipid transfer proteini tarafından HDL'ye dönüştürülür. HDL'ye katılan serbest kolesterol karaciğer tarafından sentezlenen LCAT

tarafından esterleştirilir. HDL ve LDL steroidogenezini desteklemek için adrenal korteks ve gonadlara kolesterol iletilirler⁵.

54.8.4. Yağ Dokusunda Depolanmış Trigliceridin Lipolizi

Yağ dokusunda iki önemli lipaz enzimi vardır. Bunlardan birisi olan *hormon duyarlı lipaz*, aktive olduğunda yağ dokusunda TG'lerin hidrolizi ile yağ asitlerinin dolaşıma geçmesini sağlar. Diğeri ise dolaşımda bulunan lipoproteinler ve şilomikronlardaki TG'leri yağ dokuna transfer eden *lipoprotein lipazdır*⁵.

Vücutta aşırı miktarda karbonhidrat bulunduğunda, enerji için TG'lere göre daha çok tercih edilir. Karbonhidratlar yağ tüketimini azaltıcı etkiye sahiptir. Yağ dokusunda bulunan depolanmış TG'ler ve az miktarda serbest yağ asitleri sürekli denge halindedir. Fazla miktarda karbonhidrat bulunduğunda glikoz metabolizmasının önemli bir ürünü olan α -gliserolfosfat, serbest yağ asitlerini depolanan TG formunda bağlar. Sonuç olarak, serbest yağ asitleri ile TG'ler arasındaki denge, depo TG'lere doğru kayar. Böylece yağ asitlerinin enerji için kullanılmasını otomatik olarak engeller ve enerji için sadece dakikalık miktarlarda yağ asidi mevcut olur. Ayrıca karbonhidratlardan yağ asitlerinin sentezi TG yıkımdan sağlanacak yağ asidi üretim hızından daha hızlı olur. Karbonhidrat metabolizmasının sitrik asit döngüsünde oluşan ara ürünleri, yağ asidi sentezinin hız kısıtlayıcı adımında asetil-CoA karboksilazı (asetil-CoA'nın malonil-CoA karboksilasyonunu sağlar) aktive eder. Aşırı karbonhidrat alındığında bu ara maddeler artar, otomatik olarak karbonhidratlardan artmış yağ asidi sentezine neden olur. Dolayısıyla, diyetteki karbonhidrat fazlalığı yalnızca bir yağ yedeği gibi davranmakla kalmaz aynı zamanda yağ depolarını da arttırır¹.

Diyetle alınan karbonhidratın yeterli olmadığı durumlarda, yağ tüketimini azaltan etkiler kaybolur ve denge ters yönde kayar. Depolanmış TG yağ hücrelerinden harekete geçirilir ve karbonhidratların yerine enerji için kullanılır. Ayrıca, yağ dokusundan hızlı yağ asidi mobilizasyonunu teşvik etmek için gerçekleşen bazı hormonal değişiklikler de önemlidir. Bunlardan en önemlisi, pankreastan insülinin sekresyonunun belirgin azalmasıdır. Hipoinsülinemi sadece dokuların glikoz kullanım oranını düşürmekle kalmaz, aynı zamanda dengeyi karbonhidratların yerine yağ metabolizması lehine değiştirir. İnsülinin hormon duyarlı lipaz üzerindeki inhibitör etkisi, insülin eksikliğinde ortadan kalkar. Endokrin bezlerden salgılanan hormonlar lipidlerin kullanımı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Yağ kullanımında meydana gelen muhtemelen en dramatik artış, ağır egzersiz sırasında gözlemlenir. Egzersiz sırasında artan sempatik uyarı, adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salımında artışa neden olur. Bu iki hormon, yağ hücrelerinde bol miktarda bulunan hormon duyarlı lipazı doğrudan aktive eder ve

TG'lerin hızla parçalanmasına ve yağ asitlerinin mobilize edilmesine neden olur. Sempatik sinir sistemini aktive eden diğer stres türleri, aynı şekilde yağ asidi mobilizasyonu ve kullanımını da arttırabilir. Stres aynı zamanda ön hipofizden kortikotropin salınmasına ve böylelikle adrenal korteksten fazla miktarlarda glukokortikoid salgılanmasına neden olur. Hem kortikotropin hem de glukokortikoidler aynı hormon duyarlı lipazı etkinleştirir. Büyüme hormonunu da, kortikotropin ve glukokortikoidler gibi ancak daha zayıf olarak hormona duyarlı lipazı aktive eder. Tiroid hormonu vücudun tüm hücrelerinde dolaylı olarak enerji metabolizmasında genel bir artışa neden olur. Bu da hücrelerde hem lipid hem de karbonhidrat metabolizması sırasında oluşan asetil-CoA ve diğer ara maddelerin tükenmesine neden olarak lipoliz için uyarıcı olur^{1,2}.

Trigliceritlerin enerji üretimi için kullanılmasında ilk aşama yağ asitlerine ve gliserole hidrolizdir. Ardından, hem yağ asitleri hem de gliserol dokulara taşınır ve enerji üretimi için oksitlenir. Beyin dokusu ve alyuvarlar gibi bazı istisnalar dışında neredeyse tüm hücreler enerji için yağ asitlerini kullanabilir. Gliserol aktif dokuya girdikten sonra hemen hücre içi enzimlerle gliserol-3-fosfata dönüştürülerek glikolitik döngüye katılır. Yağ asitleri enerji için kullanılmadan önce mitokondriyumda işlenmelidir. Bu nedenle, yağ asitlerinin kullanımı için ilk adım, mitokondriye taşınmalarıdır. Burada taşıyıcı madde olarak karnitin kullanılır. Mitokondriye girdiğinde yağ asitleri karnitinden ayrılır. Bir dizi işlemlerle beta oksidasyona uğrayarak asetil-CoA oluşur. Oluşan asetil-CoA molekülleri hemen sitrik asit döngüsüne girer. Yağ asitlerinin ilk yıkımı büyük oranda karaciğerde gerçekleşir. Bununla birlikte, karaciğer kendi asli metabolik süreçleri için yağ asitlerinin yalnızca küçük bir bölümünü kullanır. Karaciğerde yağ asit zincirleri asetil-CoA'ya bölündüğünde iki molekül asetil-CoA bir molekül asetoasetik asit oluşur. Asetoasetik asitin bir kısmı da β -hidroksibutirik ve asetona dönüştürülür. Üç bileşik keton cismi olarak adlandırılır. Keton cisimcikleri karaciğer hücre zarları boyunca serbestçe dağılır ve kanla çevresel dokulara taşınır. Buralarda tekrar ters reaksiyonlar ile asetil-CoA molekülleri oluşarak sitrik asit döngüsüne girer enerji için kullanılır. Normalde kana geçen ketoasitler çok büyük miktarlarda ancak çok hızlı şekilde dokulara taşınır. Plazma konsantrasyonu nadiren 3 mg/dL'nin üzerine çıkar. Asetoasetik asit, β -hidroksibutirik asit ve asetonun konsantrasyonları bazen kanda ve interstisyel sıvılarda normalden fazla yükselir. Bu duruma ketoz denir. Ketoz özellikle açlıkta, diabetes mellitusta ve bazen bir kişinin diyeti neredeyse tamamen yağdan oluştuğunda meydana gelir. Karbonhidrat alım yetersizliğine neden olan açlık ve yüksek yağlı diyet ile glikozun hücre içine taşınmasını sağlayan insülinin eksikliği ve/veya insüline hücresel direnç ile karakterize diyabette karbonhidratlar metabolize edilmez. Karbonhidratlar enerji için kullanılmadığında, vücudun hemen hemen tüm enerjisi yağ metabolizmasından gelmelidir. Buna ek olarak, birtakım hormonal faktörler; adrenal kortekste glukokortikoidlerin artmış salgılanması, pankreasta artan glukagon salgısı ve insülin salınımının

azalması gibi birçok hormonal faktör, yağ asitlerinin yağ dokularından mobilizasyonunu artırır. Sonuç olarak, büyük miktarlarda yağ asidi keton cisimlerine dönüştürülmek ve periferde kullanılmak üzere karaciğere mobilize edilir. Hücrelerin, keton cisimlerini okside etmede kapasiteleri sınırlıdır. Bu kısıtlamanın en önemli nedeni; karbonhidrat metabolizma ürünü olan okzaloasetatın eksikliğidir. Asetil-CoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesi için okzaloasetata bağlanması gereklidir. Hücrelerde kullanılmayan keton cisimcikleri birikerek asidoza neden olur!

KAYNAKLAR

1. John E. Hall, Lipid Metabolism. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Thirteenth Edition. (Eds. John E. Hall). USA, Elsevier, 2015;863-874.
2. Clay F. Semenkovich, Anne C. Goldberg, Ira J. Goldberg, Disorders of Lipid Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology. Twelfth Edition. (Eds. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg). Philadelphia, Elsevier, 2011;1633-1674.
3. U. S. Department of Agriculture and U. S. Department of Health and Human Services. Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, 5th ed. (Home and Garden Bulletin no 232). Washington, DC. US Government Printing Office; 2000.
4. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al, Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults. N Engl J Med 341:1097-1105, 1999.
5. Marry JM, John PK, Disorders of Lipoprotein Metabolism. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Ninth Edition. (Eds. David G. Gardner, Dolores Shoback). New York, Mc Graw Hill Medical, 2011;675-698.
6. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in Adults: the evidence report. Obes Res 2:51-209, 1998.
7. Mano A, Fujita K, Uenomachi K, et al, Body mass index is a useful predictor of prognosis after left ventricular assist system implantation. J Heart Lung Transplant 28:428-433, 2009.
8. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al, Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a metaanalysis. Obesity (Silver Spring, Md.)16:442-450, 2008.
9. Nedelkov D, Mass spectrometric studies of apolipoprotein proteoforms and their role in lipid metabolism and type 2 diabetes. Proteomes 5:1-7(e27), 2017.
10. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al, A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 18:213-215, 1998.
11. McGowan BM, Bloom SR, Peptide YY and appetite control. Curr Opin Pharmacol 4:583-588, 2004.
12. Deacon CF, Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. Diabetes 53:2181-2189, 2004.
13. Jackson RS, Creemers JWM, Farooqi IS, et al, Small intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. J Clin Invest 112:1550-1560, 2003.
14. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al, Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. J Clin Invest 106:271-279, 2000.
15. Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, et al, Brown adipose tissue and seasonal variation in people. Diabetes 58:2583-2587, 2009.
16. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al, Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord 22:39-47, 1998.
17. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al, Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. Am J Med 120:863-870, 2007.
18. Andres R, Elahi D, Tobin JD, et al, Impact of age on weight goals. Ann Intern Med 103:1030-1033, 1985.
19. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, et al, TRACE study group: impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. Int J Cardiol 98:123-131, 2005.

Dr. Nazlı Gülsoy KIRNAP

T.C. Sağlık Bakanlığı Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Ateroskleroz, kronik patolojik bir süreçtir. Koroner, serebral, periferik arterler ve aortaya bağlı olaylara neden olur. Başlangıç lezyonu olan yağlı çizgilenme çocukluk çağında gelişmeye başlar ve yaşlanma ile birlikte aterom plağına doğru ilerler. Otopsi çalışmalarında 15 ila 34 yaşları arasındaki tüm bireylerde aortik yağlı çizgiler görülmüştür. Aterosklerotik damar hastalıklarının hastalıkların patofizyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynar. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki ölümlerin başlıca nedenini aterosklerotik damar hastalıkları oluşturmaktadır. Ateroskleroz gelişimine neden olan değiştirilebilir risk faktörlerinin başlıcaları arasında da dislipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve fiziksel inaktivite sayılabilir. Dislipidemi aterosklerotik plak gelişiminde temel etmendir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Lp (a) veya Trigliserit yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün düşük seviyeleri aterom oluşumunda risk faktörüdür. LDL ayrıca reaktif oksijen türlerinin üretimini uyararak endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroz gelişiminin kolaylaşmasına neden olur. Çok sayıda epidemiyolojik ve genetik çalışma, açlık ve postprandial TG seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir. HDL'nin ise kolesterolün karaciğere doğru taşınmasını artırarak ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Dislipidemi, Lipoprotein, Trigliserid, LDL, VLDL, IDL, HDL, Lp (a), Koroner arter hastalığı

55.1. ATEROM PLAĞININ HİSTOLOJİSİ

Yağlı çizgilenme: Ateroskleroza ait ilk evredir. İntimanın köpük hücreleri adı verilen lipid yüklü makrofajlarla ve matris birikimi ile fokal kalınlaşmasıdır¹⁻⁴. Bazı hematopoyetik kök hücreleri buraya göç edebilir ve çoğalabilir⁵. Yağlı çizgilenmenin erken döneminde Apo B içeren lipoproteinler ve T lenfositleri birikir. Genişledikçe düz kas hücreleri intimada birikir. Yağlı çizgileme derin tabakasındaki yumuşak kas hücreleri, makrofaj birikimi, kalsifikasyona neden olan mikroveziküler yapıların oluşumu aterosklerotik plaklara dönüşmesine katkıda bulunur⁶.

Fibröz kılıf: Lipid çekirdeği ve nispeten asellüler kollajenden oluşmuş lifli bir kılıfla kaplı plaklar olarak tanımlanır.

Vaza vazorum: Büyük damarların adventisia tabakasından kaynaklanan bir mikro-damar ağıdır. Bu damarlar arteriyel duvarın dış katmanlarına oksijen ve besin sağlar⁷. Aterosklerotik plaklar gelişip genişledikçe, adventisyadan intima medya yoluyla intimaya uzanan kendi mikrovasküler ağını kazanır⁸. Bu ince duvarlı damarlar bozulma eğilimi

gösterir ve plak içinde kanamalara neden olur ve koroner aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur⁹.

Fibröz plak: Yağlı çizgilenmeye göre sıklıkla daha derin bir hücre dışı lipid havuzuna sahip, bağ doku birikimi ve düz kas hücrelerinin artması ile gelişir.

İlerlemiş lezyon: Daha ileri lezyonlar sıklıkla lipid açısından zengin nekrotik bir çekirdek ve kalsifiye olmuş bölgeler içerir. Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamasyon, sigara içimi ve immünolojik faktörler ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunur ve plak rüptürüne yol açarak aterosklerozun klinik sonuçlarını meydana getirir².

55.2. DİSLİPİDEMI

Anormal lipoprotein metabolizması ateroskleroz için en önemli predispozan faktördür. Prematüre koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastaların %70'inde dislipideminin mevcut olduğu bildirilmektedir¹⁰. Tanım olarak dislipidemi, lipid ve lipoproteinlerin kanda yüksek veya düşük seviyede

olmasını veya lipoprotein fonksiyonlarındaki bozuklukları tanımlar. Bu tanıma göre genel popülasyona göre ortalamanın %90'ını ve üzerindeki Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K), Lp (a) veya trigliserit (TG) seviyeleri ve/veya ortalamanın %10 undan daha düşük miktardaki Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) veya Apo A-1 seviyeleri dislipidemi olarak tanımlanır. Dislipidemi sıklığı risk grubuna göre değişmekle birlikte, erken KKH (erkekler 55–60 yaş ve kadınlarda 65 yaş öncesinde) geçiren hastalarda en yüksektir¹¹.

Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar sıklıkla aileseldir. Dislipidemi hastalarının büyük çoğunluğunda kalıtım poligeniktir. Obezite, diyetle yüksek doymuş yağ ve kolesterol içeriği gibi çevresel faktörlerden etkilenir. Obezite prevalansının ve doymuş yağ alımının düşük olduğu ülkelerde hem dislipidemi prevalansı hem de KKH insidansı daha düşüktür. Poligenik dislipidemiler KKH gelişiminde önemli rol oynar. Monogenik dislipidemi daha ciddi ailevi bir hastalık grubudur. Bu hastalar genç yaşta yüksek KKH riski taşır ve erken tanınırlar. Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi bu grup için en bilinen örnektir¹⁰.

Kolesterol ve TG gibi lipidler plazmada çözünmez. Dolaşan lipid, enerji kullanımı, steroid hormon üretimi, safra asidi oluşumu ve fazlasının depolanacağı dokulara lipoproteinler aracılığı ile taşınır. Lipoprotein, serbest ve esterleşmiş kolesterol, TG, fosfolipid ve proteinden oluşur. Lipoproteinler büyüklükleri ve konsantrasyonlarına göre sınıflandırılmıştır. Plazmada bulunan ana lipoproteinler ve içerikleri aşağıda belirtilmiştir¹²:

Şilomikron: Diyetle alınan lipidleri taşıyan çok büyük lipoproteinlerdir. Apo A-I, Apo A-II, Apo A-IV, Apo B-48, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E dahil olmak üzere çeşitli apoproteinleri taşırlar.

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL): VLDL partikülleri daha çok endojen TG ve daha düşük oranda kolesterol taşır. VLDL ile bağlantılı ana apoproteinler Apo B-100, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E'dir.

Ara yoğunluklu (kalıntı) lipoprotein (IDL): IDL parçacıkları, kolesterol esterleri ve TG taşır. Apo B-100, Apo C-III ve Apo E'i içerir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL): LDL partikülleri, kolesterol esterleri taşır. Apo B-100 ve Apo C-III'ü içerir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL): HDL parçacıkları kolesterol esterleri taşır. Bu parçacıklar Apo A-I, Apo A-II, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E içerir.

LDL: LDL parçacıkları kolesterol, TG, fosfolipid, Apo B-100 ve Apo C-III içerir. Tüm LDL parçacıkları bir Apo B-100 içerirken, LDL parçacıklarının ancak %10–20'si Apo C-III

içerir. Dolayısıyla Apo B-100 ile LDL partikül sayısı arasında doğrudan bir ilişki vardır.

55.3. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDE DİSLİPİDEMİNİN ROLÜ

Aterojenezi başlatan temel olay Apo B-100 içeren lipoproteinlerin subendotelial alana geçişidir¹³. Küçük LDL parçacıkları, büyük LDL parçacıklarından 1,7 kat daha fazla endotel bariyerine nüfuz eder. Bu elektronegatif küçük LDL parçacıkları pozitif yüklü intimal proteoglikanlarla etkileşir¹⁴. Boyutlarına bakılmaksızın tüm LDL parçacıkları aterosklerotik kardiyovasküler olay riskini arttırmaktadır¹⁵. Damar duvarında artan LDL partikülleri reaktif oksijen ürünleri ile modifiye edilerek oksitlenir. LDL oksidasyonu, endotel hücreleri, makrofaj, düz kas hücreleri ve T lenfositleri de dahil olmak üzere arter içindeki herhangi bir hücrede oluşabilir. LDL'nin oksitlenmesi, klasik prostaglandinlerin yapısal izomerleri olan olan izoprostanların oluşumuyla sonuçlanır. Bunlar hiperkolesterolemide ve aterosklerozda oksidan stres belirteçleridir. İzoprostan aterosklerotik lezyonlarda artar, köpük hücrelerine ve hücre dışı matrise lokalize olur^{16,17}. Okside LDL konsantrasyonlarındaki artış KKH riskini önemli ölçüde artırır¹⁸. Oksitlenmiş LDL partikülleri monositler için bir kemotaktan gibi davranır. Akümüle olan bu monositler daha sonra doku makrofajlarına dönüşür^{19,20}. Köpük hücreleri olarak adlandırılan kolesterol ile zenginleşmiş makrofajlarda okside LDL, hücre içi enzimleri ve serbest oksijen radikallerinin salınımını arttırarak endotel hücre yüzeyinde hasarı arttırabilir. Endotele bağlı vazodilatasyonun ana aracı olan nitrik oksit (NO) salınımını azalır ve endotel fonksiyonu bozulur²¹. Yüksek kolesterol seviyeleri aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin endotelial üretimini de artırır. Bu serbest oksijen radikallerinin kendisi de NO'ya bağlanarak NO etkisini azaltır²². LDL-K düzeylerinin arttığı herhangi bir durumda karaciğer tarafından alınamayan LDL-K, makrofaj çöpçü reseptörleri ile alınarak okside LDL'nin aşırı birikimine yol açar. Köpük hücre oluşumunu engelleyebilen potansiyel stratejiler ateroskleroz gelişimini önleyebilir²³. Hayvan çalışmalarında NO prekürsörü olan L-arginin, vitamin C, folat ve folik asidin aktif formu olan 5-metiltetrahidrofolatın uygulanması NO hasarını önleyebildiği ve bunu plazma lipidlerinde herhangi bir değişiklik yapmadan gerçekleştirdikleri gözlenmiştir²⁴.

LDL parçacıkları makrofajlardan sitokin salınımı ve antikor üretimiyle inflamatuvar immün değişiklikleri tetikleyebilir. Hiperkolesteroleminin endotelial adhezyonu arttıran endotelial lökosit adhezyon molekülü-1 (ELAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir²⁵.

Okside LDL, platelet aktivitesini ve agregasyonunu uyarır. Aktive trombositlerde artmış tromboksan salınımı vazokonstrüksiyon ve intravasküler trombüs oluşumuna

katkıda bulunur²⁶. L-arginin takviyesi, insanlardaki trombosit agregasyonunu hafifletir ancak etki büyüklüğü hastalar arasında bireysel farklılık gösterir. Böylece okside LDL, köpük hücresi oluşumu, platelet birikimi ve düz kas proliferasyonu ile aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur²⁷.

Özetle okside LDL parçacıkları ateroskleroza aşağıdaki etkilerden biri veya birkaçı ile tetikler:

- Endotel hasarı
- Damar tonusunda değişiklik
- Monosit/makrofaj göçü
- Makrofajlar tarafından LDL alımının artışı ile köpük hücresi oluşumu
- Büyüme faktörlerinin indüksiyonu
- Trombosit agregasyonunda artış
- Oksitlenmiş LDL'ye karşı otoantikörlerin oluşumu

IDL: Aterosklerozun ilerlemesinde ana risk faktörü olarak LDL kabul edilse de aslında ApoB içeren tüm lipoproteinler sorumludur. Serum IDL konsantrasyonları KKH'na bağlı olayların bağımsız belirleyicisidir²⁸. Bu ilişki total kolesterol düzeyleri normal ve IDL/HDL oranı yüksek olan hastalarda özellikle güçlüdür²⁹. IDL yüksekliğinin karotid arter intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir³⁰. Tıpkı LDL gibi, IDL makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşumuna neden olabilir ve koroner arterlerde endotele bağlı vazomotor fonksiyonu bozabilir³¹.

VLDL: VLDL düzeylerinin artması da ateroskleroz gelişimini ve KKH riskini artırır. VLDL içeriği TG ve ApoC-III'nin bu süreçte rolü vardır. VLDL parçacıklarının Apo E bakımından zengin olması da VLDL parçacıklarının makrofaj çöp alıcı reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırarak aterogenezde etkili olabilir³². Lipoprotein lipaz (LPL), şilomikronların ve VLDL'nin çekirdeğinde bulunan TG'leri hidrolize eder. LPL'de işlev bozukluğuna neden olan mutasyonlar da plazma TG düzeylerinde artışla sonuçlanır. Bu mutasyonun taşıyıcılarında, KKH ve serebrovasküler hastalık riskinde iki kat artış vardır³³.

Aterojenik dislipidemi adını verdiğimiz, Apo B içeren lipoproteinlerin yüksekliği ile seyreden hipertrigliseridemi hastalarında ise ateroskleroz gelişimi daha farklı bir mekanizma ile oluşur. Bu hastalar normal trigliserid düzeyleri olan hastaların LDL'sine kıyasla daha küçük ve daha yoğun LDL alt türleri taşır. Küçük, yoğun LDL parçacıkları karaciğerdeki LDL reseptörüne daha düşük afinite ile bağlanır. Buda dolaşımdaki yarı ömrünü uzatır. Bu durum, LDL parçacıklarını oksidatif modifikasyona ve makrofaj hücrelerine karşı daha duyarlı hale getirir³⁴.

TG: Açlıkta ve postprandial dönemde artan TG'ler ile kardiyovasküler risk arasındaki nedensel ilişki belirsizdir. İnsülin direnci gibi kardiyovasküler riskle ilişkili diğer

durumlara sekonder gelişebilir. İnsülin direncinde azalmış LPL aktivitesi, VLDL ve TG'den zengin lipoproteinlerin klirensinde gecikmeye neden olur. Artmış VLDL kalıntıları damar duvarına girebilir ya da küçük LDL partiküllerine dönüştürülebilir. Küçük LDL parçacıkları Apo B'de konformasyonel değişiklikler yaparak LDL reseptör aracılı klirensi zayıflatır. Bu parçacıkların dolaşımında uzun süre kalması oksidasyona duyarlı hale gelmelerine neden olur. TG açısından zengin lipoproteinler endotelial aktivasyonunu artırır, arteriyel duvara monosit infiltrasyonunu kolaylaştırır³⁵. Kalıntı lipoproteinler ayrıca arteriyel duvara nüfuz eden kolesterol bileşenleri ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur³⁶.

Apo C-III: Apo C-III düzeyleri TG yüksekliğinde artar ve KKH riski ile ilişkilidir³⁷. Trigliserid açısından zengin lipoproteinlerin yüzeyindeki aşırı Apo C-III, farklı mekanizmalarla ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir: Apo C-III, TG açısından zengin lipoproteinlerin (şilomikronlar ve VLDL dahil) LPL tarafından lipolizini inhibe eder. TG açısından zengin kalıntı lipoproteinlerin karaciğer tarafından alımını azaltır³⁸. Bu mekanizma ile trigliserid seviyeleri artar. Lipoprotein partikülü üzerindeki Apo C-III'ün hem LPL' in hem de hepatik lipazın lipolizini önlediği düşünülmektedir. Ayrıca, Apo C-III periferik monositlerde hem de endotel hücrelerinde arteriyel inflamasyonu artırır³⁷. Apo C-III'ün endotelial nitrik oksit fonksiyonunu ve insülin sinyalizasyonu bozarak endotel disfonksiyonuna neden olabileceği de düşünülmektedir³⁹.

VLDL parçacıkları üzerindeki Apo C-III, VLDL'nin Apo E aracılı hepatik alımını inhibe eder. Böylece Apo E'nin aterosklerotik kardiyovasküler risk üzerindeki olumlu etkilerini engellemiş olur^{40,41}.

HDL: HDL partikülü, anti-inflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik etkilerle endotel fonksiyonunun korunması, kolesterolün makrofajlardan geri alınması ve eritrosit deformitesine karşı koruyucu olması başlıca etkileridir^{12,42}.

HDL'nin antiaterojenik etkisinin çoğunun makrofaj kolesterol akışı ile olduğu düşünülmektedir. Bu süreçte Apo A-I önemli rol oynamaktadır. HDL makrofajlardan ve diğer çevresel hücrelerden aşırı kolesterol alır ve karaciğere taşır. Karaciğerde çoğu kolesterol safra tuzuna dönüştürülür. Bu süreç kolesterolün geriye taşınması olarak bilinir⁴².

HDL'nin antioksidan özellikleri kısmen paraoksonaz gibi HDL'ye bağlı enzimlerin aktivitesinden kaynaklanabilir. Paraoksonaz, LDL'nin invitro oksidasyonunu inhibe eder. Paraoksonazın genetik yokluğu invivo olarak LDL'nin oksidasyona duyarlılığının artırır. Paraoksonaz küçük HDL parçacıklarına daha güçlü bağlanır. Bu nedenle küçük HDL büyük HDL partiküllerden daha fazla antioksidan aktivite gösterir. Yüksek paraoksonaz aktivitesi olanlarda KKH prevalansı düşük bulunmuştur⁴³.

HDL ve Apo A-I, hücre membranı stabilize etkisi ile eritrositler üzerinde kalsiyumun indüklediği prokoagulan aktiviteyi engeller⁴⁴. HDL NO üretimini artırarak hücresel adhezyon molekülünün ekspresyonunu inhibe eder. Böylece endotel fonksiyonunu olumlu etkiler⁴⁵.

Lipoprotein (a)-Lp (a): LDL'nin özel bir şekli olan Lp (a), intrahepatik olarak Apo (a) ve LDL birleşmesiyle meydana gelir. Apo (a) disülfür köprüleri ile LDL yüzeyinde Apo B-100'e bağlanır. Lp (a)'nın Apo (a) zinciri, plazminojenin fibrin bağlama alanlarıyla homolog bölgeler içerir. Plazminojenle olan bu yapısal benzerlik sayesinde Lp (a) plazminojenin plazminojen reseptörlerine, fibrinojene ve fibrin'e bağlanmasıyla rekabet eder. Plazminojen aktivasyonu ve tromboz yüzeyindeki plazmin oluşumu bozularak tromboliz inhibe olur⁴⁶. Lp (a) aynı zamanda yüksek afiniteli bir reseptör aracılığı ile aterosklerotik plaktaki makrofaja bağlanarak köpük hücre oluşumunu hızlandırır⁴⁷. Genel popülasyona göre ortalamının %95 persentil üzerindeki Lp (a) düzeyleri KKH ile ilişkilidir^{13,14,21,37,38}. Meta-analizler Lp (a) ile KKH riski arasında doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir^{48,49}. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek Lp (a) konsantrasyonları kardiyak ölüm riskinde artışa neden olur^{50,51}.

KAYNAKLAR

1. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al, Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III. pathophysiology. *Circulation* 109:2617-2625, 2004.
2. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al, A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation* 92:1355-1374, 1995.
3. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al, Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 281:727-735, 1999.
4. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, et al, Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 60:459-464, 1988.
5. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al, Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 8:403-409, 2002.
6. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al, Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 97:2307-2315, 1998.
7. Heistad DD, Marcus ML, Larsen GE, et al, Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *Am J Physiol* 240:781-787, 1981.
8. Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, et al, Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 310:175-177, 1984.
9. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al, Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316-2325, 2003.
10. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al, Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 85:2025-2033, 1992.
11. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al, Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 85:2065-2072, 1992.
12. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al, HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 57:392-410, 2011.
13. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al, Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417:750-754, 2002.
14. De Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, et al, Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 11:298-306, 1991.
15. Mora S, Buring JE, Ridker PM, et al, Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: a cohort study. *Ann Intern Med* 155:742-750, 2011.
16. Pratico D, Iuliano L, Mauriello A, et al, Localization of distinct F2-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 100:2028-2034, 1997.
17. Reilly MP, Pratico D, Delanty N, et al, Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:2822-2828, 1998.
18. James RW, Leviev I, Righetti A, Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 101:2252-2257, 2000.
19. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, et al, Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 101:1249-1254, 2000.
20. Shih PT, Elices MJ, Fang ZT, et al, Minimally modified low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial connecting segment-1 by activating beta1 integrin. *J Clin Invest* 103:613-625, 1999.
21. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB, Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 89:10-18, 1992.
22. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, et al, Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 327:237-239, 1987.
23. Laukkanen J, Lehtolainen P, Gough PJ, et al, Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted form of human macrophage scavenger receptor inhibits modified low-density lipoprotein degradation and foam-cell formation in macrophages. *Circulation* 101:1091-1096, 2000.
24. Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, et al, L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 67:1301-1308, 1990.
25. Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, et al, Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 96:1381-1385, 1997.
26. Hassall DG, Owen JS, Bruckdorfer KR, The aggregation of isolated human platelets in the presence of lipoproteins and prostacyclin. *Biochem J* 216:43-49, 1983.
27. Wolf A, Zalpour C, Theilmeyer G, et al, Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 29:479-485, 1997.
28. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al, Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99:2858-2860, 1999.
29. Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, et al, Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J* 139:305-310, 2000.
30. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, et al, Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid artery intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 95:2022-2026, 1997.
31. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al, Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 97:2519-2526, 1998.
32. Gianturco SH, Bradley WA, A cellular basis for the potential atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque. First edition. (Eds. Glagov S, Newman WP III, Schaffer SA). New York, Springer-Verlag, 1990;513-523.
33. Wittrop HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, et al, A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 99:1606-1613, 1997.

34. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al, Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 32:1741–1753, 1991.
35. Wang YI, Bettaieb A, Sun C, et al, Triglyceride-rich lipoprotein modulates endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 expression via differential regulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 8:1–13(e78322), 2013.
36. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B, Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:534–542, 1995.
37. Bobik A. Apolipoprotein CIII and atherosclerosis: beyond effects on lipid metabolism. *Circulation* 118:702–704, 2008.
38. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al, VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 102:1886–1892, 2000.
39. Kawakami A, Osaka M, Tani M, et al, Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. *Circulation* 118:731–742, 2008.
40. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, et al, Apolipoprotein E in VLDL and LDL with apolipoprotein C-III is associated with a lower risk of coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2:1–7(e000130), 2013.
41. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al, Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 371:32–41, 2014.
42. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al, Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 125:1905–1919, 2012.
43. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al, Relationship of paraoxonase 1(PON1)gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA* 299:1265–1276, 2008.
44. Rosenson RS, Shott S, Tangney CC. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity. *Atherosclerosis* 161:433–439, 2002.
45. Bisceglia RJ, Hovingh GK, Levels JH, et al, Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. *Circulation* 107:2944–2948, 2003.
46. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al, Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10:240–245, 1990.
47. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, et al, Interaction of recombinant apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) with macrophages. *J Clin Invest* 87:767–771, 1991.
48. Buhman KK, Accad M, Novak S, et al, Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med* 6:1341–1347, 2000.
49. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al, Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 114:1343–1353, 2004.
50. Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, et al, Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib. *J Lipid Res* 53:540–547, 2012.
51. Pajukanta P. Do DNA sequence variants in ABCA1 contribute to HDL cholesterol levels in the general population? *J Clin Invest* 114:1244–1247, 2004.

Uzm. Dr. Emine KARTAL BAYKAN, Doç. Dr. Ayşe KARGILI ÇARLIOĞLU

Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Erzurum

ÖZET

Dislipidemi, terim olarak lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliğini veya işlevsel bozukluklarını ifade eder ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Çoğunlukla asemptomatik seyreden dislipidemilerin zamanında tanınması ve gerekli tedavilerin başlanabilmesi için uygun tarama yöntemleri ile hastaların belirlenmesi gerekir. Daha sonra da kimlerin tıbbi tedaviden yarar göreceğini tespit etmek amacıyla uygun anamnez ve fizik muayene ile dislipidemi nedeniyle gelişebilecek sorunların, eşlik eden hastalıkların, aile öyküsünün ve alışkanlıklarının tespit edilmesi gerekir. Özellikle henüz hiçbir damarsal sorun yaşanmamışken, hangi hastalara tıbbi tedavi verileceğini belirlemek önem taşır. Bu amaçla, toplam kardiyovasküler riskin hesaplanması ve bu riskin azaltılması tedavinin temelini oluşturur. Dislipidemi tedavisinin temel bileşenleri, yaşam tarzı değişikliği (sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite) ve medikal tedavidir. Tedavi toplam kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlamalıdır. Birden fazla risk faktörünün düzeltilmeye çalışılması olumlu sonuçlar verecektir.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, kardiyovasküler risk tahmini, tedavi

56.1. GİRİŞ

Kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip olan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada ve ülkemizde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Dislipidemi, terim olarak lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliğini veya işlevsel bozukluklarını ifade eder ve KVH için majör risk faktörüdür.

Toplumsal taramalar Total Kolesterol (Total-K), LDL Kolesterol (LDL-K) ve HDL Kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilişki sadece basit bir korelasyon değildir. Toplam kardiyovasküler risk ile söz konusu parametreler arasında nedensel bir ilişki vardır. Aterosklerotik kalp hastalıklarını önlemek için aterojenik lipoproteinlerin azaltılması önemlidir. Bunun için öncelikle sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteden oluşan yaşam tarzı değişikliği uygulanmalı ve gerekli olgularda tıbbi tedavi başlanmalıdır. Tedavi toplam kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlamalıdır ve birden fazla risk faktörünün düzeltilmeye çalışılması olumlu sonuçlar verecektir^{1,2}. Dislipidemi ile karşılaşıldığında önce sekonder nedenler dışlanmalıdır.

56.2. SEKONDER DİSLİPİDEMİ NEDENLERİ

- Hipotirodizm,
- Nefrotik sendrom,
- Kronik karaciğer hastalıkları,
- Kolestatik karaciğer hastalıkları,
- Kronik alkol kullanımı,
- Obezite,
- İlaçlar: Beta blokerler, Diüretikler, Oral kontraseptifler
- Cushing Sendromu,
- Diabetes mellitus

56.2.1. Dislipidemik Olguda Anamnez ve Fizik Muayene Özellikleri

Dislipidemisi olan olgular çoğunlukla asemptomatiktir. Genellikle başka nedenle yapılan tetkiklerde veya KVH nedeniyle yapılan değerlendirilmeler esnasında saptanır. Hastaların diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik KVH öyküsü, inflamatuvar hastalıklar geçirip geçirmediği, böbrek ve karaciğer hastalıkları olup olmadığı sorgulanmalı,

kullandıkları ilaçlar öğrenilmelidir. Hastaların sigara ve alkol tüketimleri tespit edilmeli, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları gözden geçirilmelidir. Birinci derece akrabalarında dislipidemi veya erken yaşta KVH hikâyesi olması önemlidir.

Bir dislipidemi olgusunun fizik muayenesi sırasında öncelikle ağırlık, boy ve bel çevresi değerlendirilmeli, beden kitle indeksi hesaplanmalı, arteriyel kan basıncı ölçülmelidir. Dislipidemi olgusunda fizik muayene tamamen normal olabilir. Bazen, özellikle ailesel dislipidemi olgularında sistemik muayene bulguları saptanabilir. Aşil tendonu, el bileği, dirsek tendonları ve metakarpofalangeal eklemler yüzeyinde görülebilecek ksantomlar bunların başlıcalarıdır. Bu olgularda, arkus kornea görünümü ve göz çevresinde sarı renkli, ksantalezma adı verilen deriden kabarık plaklar da görülebilir.

Klinik pratikte ise en sık karşılaşılan durum, dislipidemi nedeniyle hızlanan ateroskleroza bağlı klinik bulgulardır. Ateroskleroza bağlı olarak periferik nabızlar alınamayabilir. Kalp yetersizliği bulguları tespit edilebilir. EKG'de koroner arter hastalığı ile uyumlu bulgular saptanabilir. Ayrıca dislipidemiye neden olan sekonder nedenlerin fizik muayene bulgularına dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastaların tiroid muayenesi yapılmalı, tiroid hastalıklarına ait klinik bulgu ve belirtiler gözden geçirilmelidir. Cushing hastalığı, akromegali gibi endokrinolojik hastalıkların bulguları incelenmelidir. Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları ile romatolojik hastalıkların fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir.

56.2.2. Kardiyovasküler Risk Tahmini

Kardiyovasküler hastalık riskini pek çok faktör belirler. Bunlardan bazıları (sigara içimi, hipertansiyon vb) değiştirilebilen risk faktörleridir. Bazı risk faktörleri ise (yaş, cinsiyet, ailede erken yaşta KVH öyküsü vb) değiştirilemezler. Bu faktörlerin etkisi her birey için farklı boyutlardadır. Dolayısıyla bir erişkinde önümüzdeki 10 yıl içinde bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalık nedeniyle olay veya ölüm gerçekleşme olasılığını tahmin etmek önemlidir. Bu sayede kimlere daha yoğun tedavi başlanacağı ve kimlerin daha yakından izleneceği bilinebilir. Söz konusu riski belirlemek amacıyla farklı ülkelerde, değişik çalışma grupları, çeşitli yöntemler kullanarak risk hesaplayıcıları geliştirmişlerdir. Bu risk hesaplayıcıları arasında, Sistemik Koroner Risk Hesaplaması (SCORE), ASSIGN (Üniversitelerarası Kılavuzlar İletişimine Göre Oluşturulmuş KVH Risk Değerlendirme Modeli), Q-Risk, Munster Prospektif Pravastatin Çalışması (PROCAM), Reynolds, CUORE, Birleştirilmiş Kohort eşitlikleri ve Globorisk gibi değişik hesaplayıcılar sayılabilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilen çeşitli ve geniş bir Avrupa nüfusunun ileriye dönük verilerine dayanarak hazırlanan SCORE hesaplama sistemi ile farklı risk grubundaki popülasyonlar

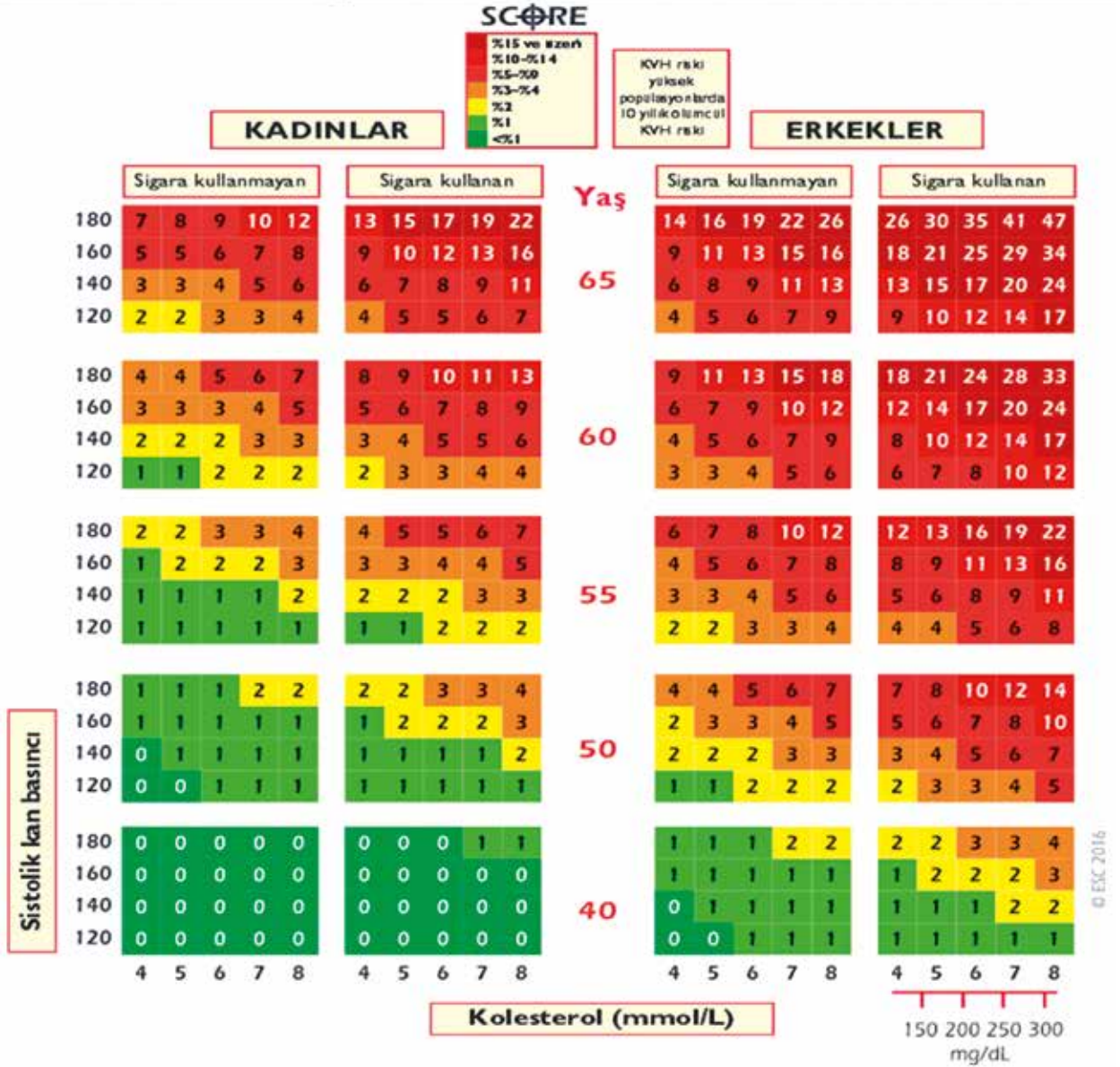
için toplam kardiyovasküler risk hesaplanabilir (<http://www.heartscore.org>). Türk toplumu için uyarlanmış ve daha çok kabul edilebilir bir sistem kullanıma girene kadar, toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinde SCORE sisteminin kullanımı uygun olacaktır³.

SCORE verisi, KVH riski farklı seviyelerde olan, geniş bir coğrafi alanı kapsayan, üç milyondan fazla kişiye ait gözlemi ve 7,934 ölümcül kardiyovasküler olayı içermektedir. Klinik uygulamada kullanım için geliştirilmiş olup uygulaması kolay bir yöntemdir, kolay anlaşılabilen renkli tabloları vardır. Sadece Koroner Kalp Hastalığı değil bütün aterosklerotik KVH riskinin tahminini sağlar. SCORE sistemi, çoğu risk hesaplama sistemlerinden farklı olarak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve TK gibi risk faktörlerine göre, 10 yıllık süreçte yalnızca ölümcül aterosklerotik bir olayın gelişme olasılığını hesaplamayı hedefler. SCORE ile görünürde sağlıklı olan, klinik olarak hiçbir belirti göstermeyen bireylerde risk tahmini yapılması amaçlanmaktadır^{4,6}.

SCORE sistemi, farklı popülasyonlarda kullanılmak üzere, KVH mortalitesi ve risk faktörü prevalanslarındaki değişiklikler için yeniden kalibrasyona tabi tutulabilmektedir. Klinik uygulamada KVH önleme ile ilgili Avrupa'yı temsil eden büyük kohort çalışmalarına dayandığı için, SCORE sisteminin kullanmak daha avantajlı hale gelmektedir. Ayrıca SCORE sistemi, kalp krizi, inme veya ani kardiyak ölüm de dahil olmak üzere ilk ölümcül aterosklerotik olayın 10 yıllık kümülatif riskini hesaplar. Risk tahminleri, Avrupa'daki yüksek ve düşük riskli bölgeler için çizelgeler halinde üretilmiştir (Şekil 56.1-4).

SCORE sistemi kullanımı oldukça kolaydır. SCORE içindeki basit risk değerlendirme ilkeleri şu şekilde tanımlanabilir: Belgelendirilmiş KVH, Tip 1 veya Tip 2 diyabet, Kronik böbrek hastalığı gibi otomatik olarak çok yüksek veya yüksek toplam KVH riski altında olanlar için hiçbir risk tahmini gerekmez. Hepsinin tüm risk faktörlerinin aktif yönetilmesi gerekmekte olup sekonder koruma amaçlı tedavi planlanmalıdır. Çoğu bireyde birden fazla risk faktörü bir araya gelerek farklı düzeylerde KVH riskine neden olduğundan, riski ön görmek amacıyla SCORE risk tahmin sisteminin kullanılması önerilmektedir. Ülkemiz için de kullanılması önerilen Avrupa'daki yüksek KVH riskli popülasyonlar için üretilmiş SCORE risk çizelgesi Şekil 56.1'de gösterilmiştir.

Skor tablolarında lipid parametresi olarak Total-K kullanılır. Bununla birlikte SCORE veri tabanında yapılan daha sonraki çalışmalar, ayrı bir değişken olarak girildiğinde HDL-K'nin risk tahminine daha fazla katkıda bulunabileceğini göstermiştir. HDL-K, her yaş ve cinsiyette ve tüm risk düzeylerinde KVH riskini değiştirir. Bu durum, özellikle risk yönetiminde ilaç başlanması için eşik değer olan %5'lik eşik biraz altında kalan risk düzeylerinde önemlidir. Böyle olgulardan HDL-K değeri düşük olanlar genellikle yoğun tedavi almak



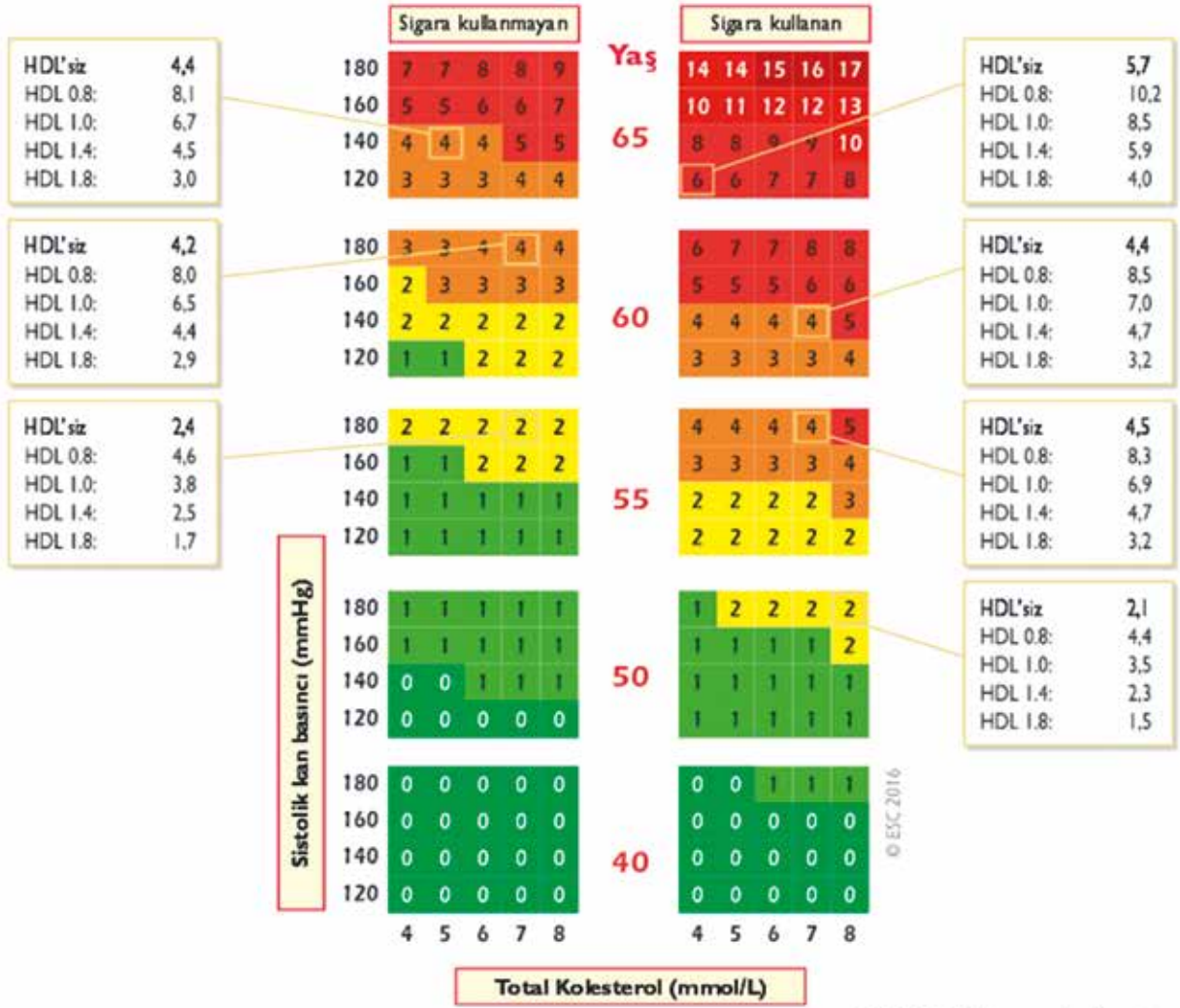
2016 ESC/EAS Kılavuzundan alınmıştır.

Şekil 56.1. Ülkemizde kullanımı önerilen, yüksek riskli popülasyonlar için SCORE Kardiyovasküler risk hesaplayıcısı³.

durumunda kalacaklardır. HDL-K'nin risk tahmini üzerindeki etkisi Şekil 2'de gösterilmektedir. SCORE'un internet üzerinden erişilebilecek elektronik versiyonu olan HeartScore (<http://www.heartscore.org>), HDL-K'yi sürekli olarak dikkate almak üzere değiştirilmiştir. Risk değerlendirmesinin doğruluğunu arttırmak için kullanılması önerilir⁷.

Toplam KVH riski değerlendirilirken önemli bir problem de yüksek düzeyde risk faktörü olan genç insanlarla ilgilidir. Mutlak riskleri düşük olduğu için, yaşlılarına göre riskleri aslında çok yüksek olan genç kişilerde yoğun yaşam biçimi önerileri yapılmasında geç kalınmaktadır. Gençlerin sağlıksız yaşam biçimlerini değiştirmelerini sağlamak için

görece risk tahmini kullanılabilir (Şekil-56.3). Yaşam tarzı değişikliklerinin göreceli riski büyük ölçüde azaltabileceğini göstermektedir. Bu soruna bir diğer yaklaşım, KVH risk yaşını kullanmaktır. Çeşitli KVH risk faktörlerine sahip bir kişinin risk yaşı, aynı düzeyde risk taşıyan ancak ideal risk faktörleri seviyesine sahip bir kişinin yaşıdır. Dolayısıyla yüksek riskli 40 yaşındaki bir kişinin, risk yaşı ≥ 60 olabilir. Risk yaşı tahmini ile, önleyici tedbirler alınmazsa KVH riskine sahip genç bir kişinin ömür beklentisinin azalacağı anlaşılacaktır. Risk yaşı SCORE grafiklerine bakılarak görsel olarak tahmin edilebilir (Şekil 56.4). Bu tabloda, ideal risk faktörlerine sahip olan, yani sigara içmeyen, toplam kolesterol seviyesi 155 mg/dL ve sistolik kan basıncı 120 mmHg olan bir kişiye kıyasla



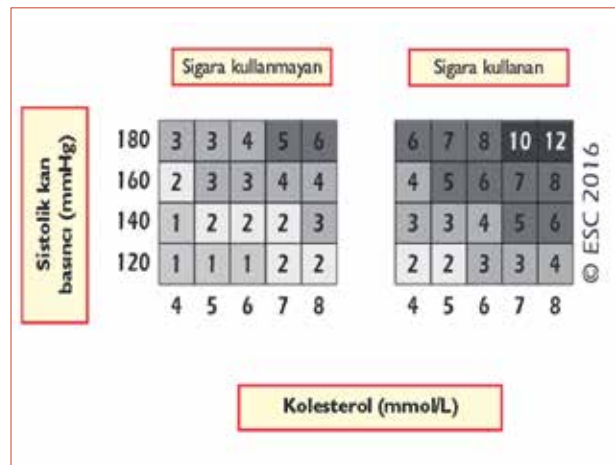
2016 ESC/EAS Kılavuzundan alınmıştır.

Şekil 56.2. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlardaki kadınlarda HDL-K oranı için SCORE çizelgeleri³.

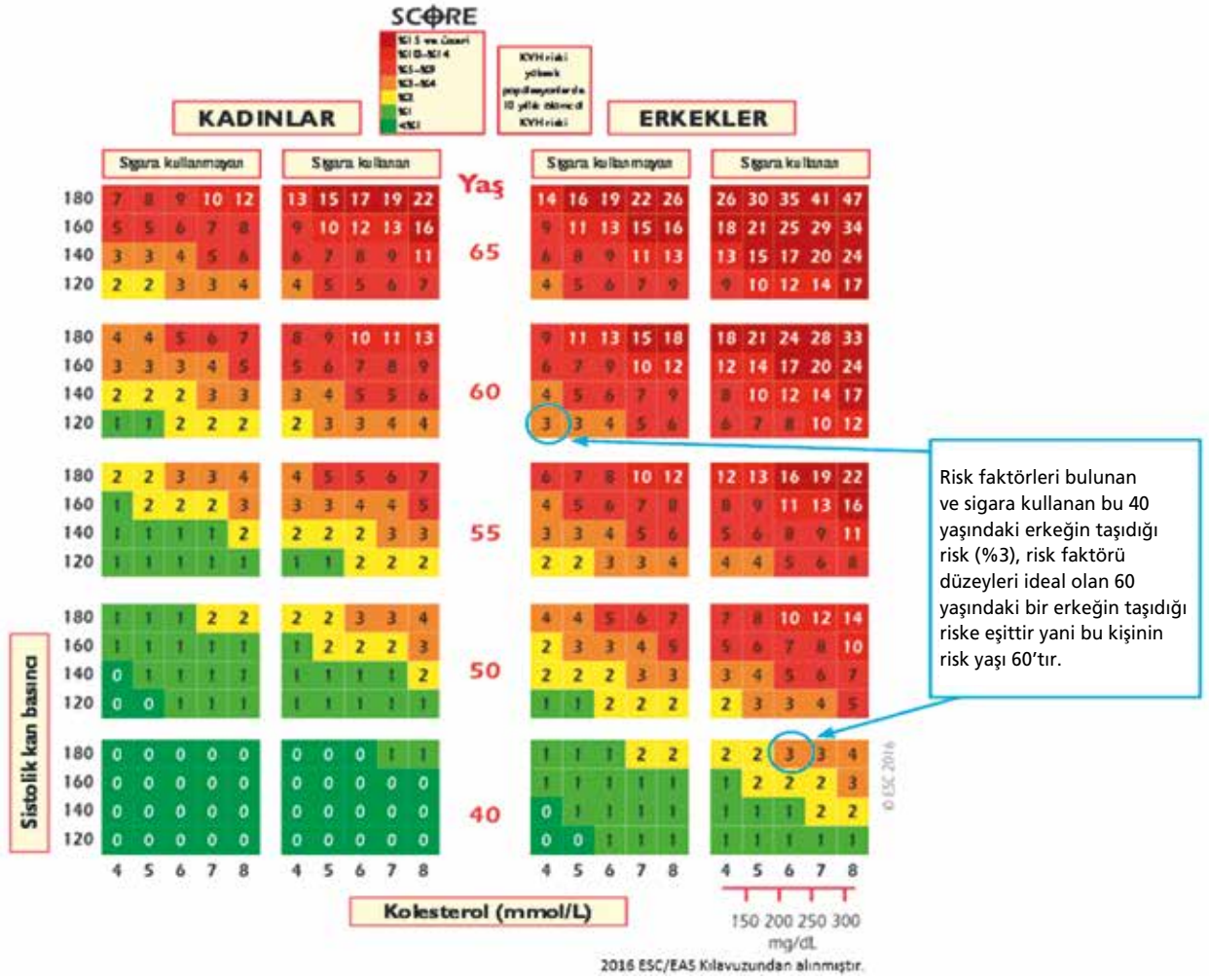
risk yaşı hesaplanmaktadır. Risk yaşı, HeartScore'un en yeni revizyonunun bir parçası olarak otomatik olarak hesaplanır (<http://www.HeartScore.org>). Risk yaşının kullanılan KVH sonlanım noktasından bağımsız olduğu gösterilmiştir^{8,9}.

56.2.3. Toplam Kardiyovasküler Risk Puanına Göre Tedavi Kararı Vermek

Hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski <%1 olduğunda *Düşük Risk*, %1-5 arasında olduğunda *Orta Risk*, ≥%5 ve <%10 ise *Yüksek Risk* ve ≥%10 olduğunda *Çok Yüksek Risk* kabul edilir (Tablo 56.1). SCORE hesaplayıcısında sadece yaş, cinsiyet, sigara içimi, Total-K ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanıldığından, hastada diğer risk faktörlerinin de varlığında (Düşük HDL-K veya Yüksek TG, Obezite, Sedanter yaşam vb.), riskin hesap edilenden daha yüksek olacağını unutmamak gerekir³.



Şekil 56.3. Kırk yaşın altındaki kişilerde 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan görece risk çizelgesi³.



Şekil 56.4. Kardiyovasküler risk yaşının tespiti³.

Aterosklerotik KVH için en önemli risk faktörlerinden biri olan dislipidemilerin takip ve tedavi edilebilmesi ile mortalite ve morbiditenin ve sağlık harcamalarının önemli oranda azalacağı görülmektedir. Dislipidemi tedavisi; yaşam şekli değişikliği, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, ikincil nedenlerin tedavisi ve tıbbi tedaviyi içerir. Kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için tedaviye hayat boyu devam edilmelidir¹⁰. Dislipidemi olgularında tedavi kararı verilirken, lipid düzeylerinin ne kadar yüksek ve hastanın toplam kardiyovasküler riskinin ne kadar fazla olduğu önemlidir. Bu nedenle, hastanın LDL-K düzeyleri tespit edildikten sonra, Tablo 56.1'de yer alan risk kategorilerinden hangisinde yer aldığı tespit edilir. Tedavi kararı verirken ve tedavi hedeflerini belirlerken, ilk dikkate alınacak olan LDL-K düzeyleridir. Eğer TG düzeyleri çok yüksek ise (>500 mg/dL) öncelik TG düşürücü tedaviler olmalıdır. HDL-K düşüklüğünde, direkt olarak HDL-K'yi yükseltmeye yönelik birincil tedavi hedefi bulunmamaktadır. Ancak, LDL-K ve TG yükseklikleri için uygulanan tedavilerin ve egzersiz yapmak sigarayı bırakmak gibi yöntemlerin HDL-K düzeyine olumlu etkileri mevcuttur.

56.2.4. Dislipidemi Tedavisinde Amaç ve Hedefler

Dislipidemi tedavisinde iki temel amaç vardır. Birincil Koruma ile henüz KVH bulunmayan kişilerde hastalığın önlenmesi amaçlanır. İkincil Korumada ise daha önce hastalık gelişmiş kişilerde ikinci bir KVH yaşamaksızın uzun ve kaliteli bir yaşamın sağlanması amaçlanır. Tedavi planlamaları ve takipler bu amaçlar için yapılmalıdır. Hem birincil hem de ikincil koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavilerin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Hangi korunmanın daha önemli olduğu sorusu hep tartışılmalıdır¹¹. İkincil korunma amacıyla tedavi altına alınan kişilerin mutlak riskleri elbette ki daha fazladır. Ama öte yandan popülasyonun büyük kısmı birincil korunma kategorisinde yer alır. Unutulmaması gereken bir önemli konu da ikincil korunma için tedavi edilen hastaların büyük bir kısmının zamanında yeterli birincil korunmaya alınmadığı için ikincil korunmaya ihtiyaç duymuş olmasıdır. Yapılan çalışmalarda LDL-K düzeylerinde yaklaşık 40 mg/dL düzeylerindeki bir azalmanın, KVH

Tablo 56.1. On yıllık ölümcül kardiyovasküler riskin boyutlarının gösterilmesi³

Çok yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Klinik olarak ya da görüntülenme yöntemleri ile kayıt altına alınmış kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlar. Mesela daha önceki miyokard infarktüsü (MI), akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim (PCI), koroner arter baypas greft cerrahisi (KABG), diğer arteriyel revaskülarizasyon işlemleri, inme ve geçici iskemik atak (TIA) ve periferik arter hastalığı (PAH) klinik olarak dökümente edilmiş KVH'lara örnek gösterilebilir. Görüntüleme yöntemleri ile kayıt altına alınan KVH'lara örnek olarak koroner anjiyografide veya karotis ultrasonunda plak gösterilmesi de verilebilir.• Proteinüri gibi hedef organ hasarı olan veya sigara, hipertansiyon veya dislipidemi gibi önemli bir risk faktörü bulunan Diyabetli hastalar.• Ağır KBY (GFR <30 mL / dak / 1.73 m²).• SCORE 10 yıllık KVH ölüm riski \geq %10
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Tek bir risk faktörünün belirgin bir şekilde yükseldiği durumlar, özellikle LDL- kolesterol > 310 mg / dl (ailesel hiperkolesterolemi) veya Arteriyel Kan Basıncının \geq180 / 110 mmHg olması.• Diğer Diyabetliler (Bazı genç Tip 1 diyabetliler düşük veya orta risk grubunda değerlendirilebilir).• Orta KBY (GFR 30-59 mL / dak / 1,73 m²).• SCORE 10 yıllık KVH ölüm riski \geq %5 ve < %10
Orta risk	SCORE 10 yıllık KVH ölüm riski %1-5
Düşük risk	SCORE 10 yıllık KVH ölüm riski < %1

riskinde yaklaşık %25 dolayında bir risk azalması yaptığını göstermektedir. Hem birincil hem de ikincil korunmada statinlerin KV morbidite ve mortaliteyi her iki cinsiyet için ve tüm yaş gruplarında belirgin derecede azalttığını göstermiştir. Cochrane analizleri birincil korunmada statin kullanımının tüm nedenlere bağlı mortalite, vasküler olaylar ve revaskülarizasyonlar bakımından azalma sağladığını göstermiştir¹²⁻¹⁵.

Tedavide öncelikli hedef LDL-K düzeyleri üzerinden belirlenir. Çok yüksek riskli hastalarda LDL-K hedefi <70 mg/dL'dir. Riskli hastalarda ise LDL-K değerinin <100 mg/dL olması hedeflenir. Eğer bu değerlere ulaşamıyorsa en azından bazal değer %50'si hedeflenmelidir. Düşük ve ortalama riskli hastalarda ise hedef LDL-K değeri <115 mg/dL'dir. Kanıtlanmış aterosklerotik KVH varlığında, diyabetik bireylerde ve TG düzeyi 200–500 mg/dL aralığında olan bireylerde non-HDL-K düzeyleri tedavi hedefi olarak alınabilir. Non-HDL-K hedefi, LDL-K hedefinden 30 mg/dL daha yüksektir. Çok yüksek riskli hastalarda non-HDL-K değeri <100 mg/dL, yüksek riskli hastalarda ise <130 mg/dL olmalıdır. Düşük ve ortalama riskli hastalarda ise hedef non-HDL-K değeri <145 mg/dL olmalıdır³.

56.2.5. Dislipidemi Olgusunun Takibi

Lipid düşürücü tedavinin amacı, kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve hatta geri döndürmektir. Bu nedenle tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir.

Dislipidemi tedavisine başlanan olgular olası ilaç yan etkileri yönünden sorgulanmalıdır. Açıklanamayan halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, kognitif bozukluklar, bu grup hastalarda zaman zaman dile getirilen yakınmalar arasındadır.

Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra transaminazlar kontrol edilmelir. Normalin üst sınırının üç katından daha fazla bir yükselme yoksa tedaviye devam edilir. Çünkü sıklıkla dislipidemiye eşlik eden yağlı karaciğer hastalığı transaminazlarda bu türlü yükseklikler yapabilir. Normalin üst sınırının üç katından daha fazlasına yükselme söz konusu ise lipid düşürücü tedavinin sonlandırılması veya doz azaltımı düşünülebilir.

Lipid düşürücü tedavi başlanan hastalara miyalji şikayeti olmadığı sürece kreatin kinaz (CK) ölçümü önerilmez. Çünkü pek çok başka durum da CK yüksekliği yapabilir. Tedavi sırasında CK yüksekliği saptanırsa; eğer normalin üst sınırının dört katından daha az bir yükselme söz konusu ise ve kas semptomu yoksa tedaviye devam edilmesi önerilir. Kas semptomları varlığında tedaviye devam edilmeli ancak hastalar düzenli olarak semptomlar ve CK düzeyleri yönünden kontrol edilmelidir. Ama CK normalin üst sınırının on katından daha fazla yükseldiği hastalarda tedavi kesilmeli, renal fonksiyonlar rabdomiyoliz yönünden kontrol edilmeli ve CK ölçümleri iki haftada bir tekrarlanmalıdır.

Tablo 56.2. On yıllık ölümcül kardiyovasküler risk puanına göre hastalara yaklaşım şeması

TOPLAM KVH RİSK	LDL SEVİYESİ				
	<70 mg/dL	70 ile<100 mg/dL	100 ile<155 mg/dL	155 ile<190 mg/dL	≥190 mg/dL
Düşük Risk SCORE puanı < %1	Müdahale etme	Müdahale etme	Müdahale etme	Müdahale etme	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün
Orta Risk SCORE puanı ≥ %1 ve < %5	Müdahale etme	Müdahale etme	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün
Yüksek Risk SCORE ≥ %5 ile <10 ve yüksek risk	Müdahale etme	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç
Çok Yüksek Risk SCORE puanı ≥ %10	Yaşam değişikliği ve eğer kontrol altına alamazsan ilaç düşün	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç	Yaşam değişikliği ve ve beraberinde ilaç
TG > 500 mg/dl	Yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi (fibrat/niasin/omega-3 yağ asidi)				

56.3. SONUÇ

Sonuç olarak, dislipidemiler KVH gelişiminde en önemli değiştirilebilir bağımsız risk faktörlerindedir ve günümüzde etkin ve güvenli şekilde tedavi edilebilir. Dislipidemilerin etkin şekilde tedavi edilmesi, modern dünyanın en önemli sorunu gibi gözükür, aterosklerotik KVH'lere bağlı olay ve ölümlerin önlenmesi için önemli yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization: Gaining Health: The European Strategy for the Prevention and Control of noncommunicable diseases. WHO Regional Committee for Europe www.euro.who.int/Document/RCS6/edoc08.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al, Reevaluating the Rose approach: Comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16:541–549, 2009.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al, 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal, 217:3–46, 2011.
4. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al, Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O. P. Eur J Prev Cardiol 23:1093–1103, 2016.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 24:987–1003, 2003.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 33:1635–701, 2012.
7. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al, The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30, 824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J 36:2446–2453, 2015.
8. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. J Am Coll Cardiol 54:1209–1227, 2009.

9. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, et al, Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? Circulation 122:300–310, 2010.
10. Unal B, Critchley JA, Capewell S, Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981–2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. BMJ 331:614, 2005.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 333:1301–7, 1995.
12. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al, Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 368:1155–63, 2006.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al, Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 368:1279–90, 2013.
14. Lorigeril M, Salen P, Martin JL, et al, Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications. after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 99:779–85, 1999.
15. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al, Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 1: CD004816, 2013.

Doç. Dr. Cem HAYMANA¹, Prof. Dr. Alper SÖNMEZ²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki ölümlerin başlıca nedeni Aterosklerotik kalp hastalıklarıdır (ASKH). Dislipidemiler, ASKH gelişiminden sorumlu değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. Sanıldığına aksine, her zaman sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam yüzünden ortaya çıkan hastalıklar değildir. Önemli bir bölümü lipoprotein metabolizmasındaki çeşitli enzim ve reseptörlerin doğumsal bozuklukları veya eksiklikleri nedeniyle gelişir. Etiyolojide yer alan faktöre göre farklı lipoproteinlerin aşırı üretilmesi veya dolaşımdan temizlenememesi ile karakterize olan bu tür kalıtsal hastalıklara Ailesel Dislipidemiler adı verilir. Toplumda görülme sıklıkları %5–8 arasında değişen Ailesel Dislipidemiler genellikle, Fredericson sınıflamasına göre isimlendirilir ve temel olarak beş tipe ayrılır. Bu alt tiplerin bir kısmı sadece VLDL ve şilomikronların artışı ile bir kısmı sadece LDL Kolesterol artışı ile bazıları da karışık tipler şeklinde ortaya çıkar. LDL Kolesterol artışı ile seyreden ailesel dislipidemilerde erken yaşta ASKH görülmesi klinik açıdan önemlidir. Trigliserid (TG) yüksekliği ile seyreden formlarda ise en korkulan klinik tablo akut pankreatit gelişimidir. Ailesel Dislipidemiler içinde klinik açıdan önemi en fazla olan ve çok sık görülen Ailesel Hiperkolesterolemiye (AH) özellikle önem gösterilmelidir. AH, çok yüksek LDL Kolesterol ve normal TG düzeyleri ile seyrederek ve genç yaşta ASKH gelişimine neden olur. Çoğu defa gözden kaçan Ailesel Dislipidemi formlarının tanı ve tedavisindeki başarı ASKH nedeni olay ve ölümlerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Dislipidemi, Ailesel Hiperkolesterolemi, Aterosklerotik kalp hastalıkları, lipoprotein metabolizma bozuklukları

57.1. TANIMLAMA

Lipoprotein metabolizmasında yer alan enzim veya reseptörlerin kalıtsal defektleri sonucu gelişen dislipidemilere, Ailesel veya Primer Dislipidemiler adı verilir.

57.2. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki başlıca ölüm nedeni Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (ASKH)¹. ASKH gelişimindeki önemli risk faktörlerinden birisi dislipidemi dir. Dislipidemi sıklığı ve şiddeti olumsuz yaşam biçimi, azalan fizik aktivite ve yüksek kalorili karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığı ile yakından ilişkilidir. Ancak dislipidemilerin tümüyle yaşam biçimi sonucu geliştiğini düşünmek doğru değildir. Dislipidemilerin önemli bir kısmı da poligenik

veya monogenik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar ve kalıtsal geçiş gösterir. Ailesel Dislipidemiler adı verilen bu grup ne yazık ki klinisyenler tarafınca az bilinmekte ve gözden kaçmaktadır.

Ailesel Dislipidemiler adı altında görülme sıklıkları birbirinden farklı olan çeşitli lipoprotein metabolizma bozuklukları yer alır (Tablo 57.1)². Ailesel Dislipidemiler otozomal geçişli hastalıklardır bu nedenle görülme sıklıkları erkek ve kadınlar arasında farklı değildir. Genellikle poligenik kalıtım söz konusu olan Ailesel Dislipidemiler içinde monogenik ve otozomal dominant geçişli olan Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) klinik açıdan çok önemlidir. Homozigot formunun sıklığı yaklaşık 1/200 bin ile 1/1 milyon arasında değişen AH'nin heterozigot formunun görülme sıklığı farklı toplumlarda 1/200 ile 1/500 arasında bildirilmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde izole olarak yaşayan toplumlardaki görülme sıklığının 1/80–1/120 gibi daha da sık olduğu bildirilen heterozigot AH için ne yazık

Tablo 57.1. Ailesel Dislipidemilerin Sınıflandırılması (Fredericson sınıflaması)

Sınıflandırma (Yüksek lipoproteinler)	Primer dislipidemiler (Sıklığı)	Genetik bozukluk (Kalıtımı)	Laboratuvar özellik	Klinik Tablo
Tip 1 (Şilomikron)	Lipoprotein lipaz eksikliği (1:1,000,000)	LPL gen defekti (OR)	TG >1000mg/dl, (Bazı olgularda ≈10,000 mg/dl)	Eruptif Ksantomlar Lipemi retinalis Pankreatit
	Apo CII eksikliği (1:1,000,000)	Apo CII gen defekti (OR)	Parsiyel tablolarda TG > 500 mg/dL	
Tip 2a (LDL)	Poligenik Hiperkolesterolemi (1:20)	Multipl genetik defektler (Kalıtım var olan genetik defekte göredir)	LDL-Kol >130mg/dl	Aterosklerotik KVH riski
	Heterozigot Familial Hiperkolesterolemi (1:500)	LDL reseptör disfonksiyonu veya yokluğu (OD)	LDL-Kol >190mg/dl	Prematür aterosklerotik KVH riski
	Homozigot Familial Hiperkolesterolemi (1:1,000,000)		LDL-Kol >350mg/dl, Genellikle 500-1000mg/dl	Tendon Ksantomları
Tip 2b (LDL, VLDL)	Familial Kombine Hiperlipidemi (1:50-1:200)	Çeşitli Apolipoproteinlere ve/veya LPL genine ait multipl genetik defektler	LDL-Kol > 160 mg/dL TG > 300 mg/dL	Aterosklerotik KVH riski
Tip 3 (IDL)	Familyal disbetalipoproteinemi (1:1000-1:5000)	Apo E gen defekti (OR, Nadiren OD)	LDL-Kol> 220 mg/dL TG > 300 mg/dL	Prematür aterosklerotik KVH riski Palmar Ksantomlar Dirsek ve dizlerde tuberoeruptif ksantomlar
Tip 4 (VLDL)	Familyal Hipertrigliseridemi (1:50-1:100)	Genetik defekt bilinmez (OD)	TG > 150mg/dl	Pankreatit
Tip 5 (VLDL, Şilomikron)	çok nadir	Genetik defekt bilinmez, Muhtemelen bir LPL inhibitörüne bağlı (Kalıtım bilinmez)	TG > 500 mg/dL LDL-Kol> 130 mg/dL	Eruptif ksantomlar Pankreatit Aterosklerotik KVH riski

ki ülkemize ait sıklık verisi bulunmamaktadır. Poligenik Ailesel Dislipidemilerin bir kısmı toplumda çok sık görülür. Örneğin Tip 2a formunun bir alt çeşidi olan poligenik hiperkolesteroleminin toplumda görülme sıklığı 1/20 düzeyindedir. Bir başka Ailesel Dislipidemi tipi olan Ailesel Kombine Hiperlipideminin görülme sıklığı 1/50 ile 1/200 olarak bildirilmektedir. Ailesel dislipidemileri tümüyle değerlendirdiğimizde, toplumda görülme sıklıklarının %5-8 arasında değiştiğini söyleyebiliriz. Genç yaşta ASKH nedeni olaylar yaşayanlar içinde herhangi bir lipoprotein anormallığı saptanma oranı, sağlıklı yaşlılarına göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur³.

57.3. AİLESEL DİSLİPIDEMİ NEDENLERİ

Ailesel dislipidemiler lipoprotein metabolizmasında yer alan enzim veya reseptörlerin kalıtsal defektlerine bağlı gelişir. Ailesel dislipidemilerin Fredericson sınıflamasına göre sınıflandırıldığı Tablo 57.1'de bu nedenler ve her bir alt tipin klinik özelliği özet olarak verilmiştir.

57.4. AİLESEL DİSLİPIDEMİLERİN SINIFLAMASI VE PATOGENEZİ

57.4.1. Tip I Ailesel Dislipidemiler

Ailesel Lipoprotein Lipaz Eksikliği: Lipoprotein lipaz (LPL) gen mutasyonuna bağlı otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Ailesel Lipoprotein Lipaz Eksikliğinde temel sorun TG açısından zengin lipoproteinlerin plazmadan temizlenememesidir.

Ailesel Apoprotein C-II (Apo C-II) Eksikliği: Ailesel Apo C-II eksikliği de Tip I hiperlipoproteinemi grubunda yer alan, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir ailesel lipid metabolizma bozukluğudur. Apo C-II eksikliği LPL enziminin aktivasyonunu engeller. Bu nedenle VLDL ve şilomikron klirensi azalır. Şilomikronlar ve VLDL, arterlerin intima tabakası içine girmek için çok büyüktür. Remnantlara dönüştürülemezler ve bu nedenle Tip 1 Ailesel Dislipidemilerde ateroskleroz görülmez.

57.4.2. Tip 2a Ailesel Dislipidemiler

Poligenik Hiperkolesterolemi (PH): Poligenik Hiperkolesterolemi LDL Kolesterol yüksekliğinin en sık görülen nedenidir. Toplumda görülme sıklığı %5 olan PH'de multipl genetik defektler söz konusudur.

Ailesel Hiperkolesterolemi (AH): Tip 2a grubunda yer alan bir diğer hastalık olan AH, en sık görülen monogenik hastalıklardan biri ve klinik önemi en büyük olanıdır⁴. Otozomal dominant geçiş gösteren AH'nin heterozigot veya homozigot formları bulunmaktadır. Heterozigot AH'nin toplumda görülme sıklığının 1/200 ile 1/500 arasında olduğu düşünülmektedir. Askanazi Yahudileri gibi bazı toplumlarda ise sıklığının 1/70'lere kadar düştüğü de bilinmektedir. Homozigot AH'nin ise görülme sıklığı 1/200 bin ile 1/1 milyon düzeyindedir. AH'de temel patoloji LDL reseptöründeki genetik kusurlar nedeni ile LDL'nin karaciğer hücresi içine alınamaması ve bunun sonucunda da dolaşımdan temizlenememesidir. Hastaların %95'inde üç genden birinde mutasyon gözlenmektedir. En sık görülen mutasyon LDL reseptör mutasyonudur. Bunun dışında LDL partiküllerinin LDL reseptörüne bağlanmasını sağlayan Apolipoprotein B geninde mutasyon da görülebilmektedir. Daha az sıklıkta ise LDL reseptörünün hücre yüzeyine dönmesini engelleyerek dolaşımda LDL kolesterol düzeylerinin artmasına yol açan proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gen mutasyonu da görülebilmektedir. AH kalıtımının en büyük özelliği penetransının %100 olmasıdır. Yani bir kişide AH ile ilişkili genetik mutasyon varsa, o kişide AH kliniğinin görülme ihtimali çok yüksektir.

Tip 2b Ailesel Dislipidemi (Ailesel Kombine Hiperlipidemi (AKH)): Ailesel Dislipidemilerin en sık görülen nedenlerinden biri olup sıklığı 1/50–1/200 arasında değişir. Çeşitli apoproteinlere veya LPL genine ait farklı genetik defektler mevcuttur. Büyük bir kısımda karaciğer kaynaklı Apo B-100 ve VLDL lipoproteinleri aşırı miktarda üretilmektedir.

57.4.3. Tip 3 Ailesel Dislipidemi

Ailesel Disbetalipoproteinemi: Ailesel Disbetalipoproteinemi hastalığında Apolipoprotein E gen defekti nedeniyle remnant lipoproteinler (şilomikron, IDL, VLDL) karaciğerdeki reseptörlerine bağlanamaz. Böylece bu lipoproteinlerin içindeki TG ve Kolesterol plazmada birikir. Diyabetes mellitus, hipotiroidizm veya obezite gibi hastalıklar lipoproteinlerin üretimini artırarak veya serumdan temizlenmesini azaltarak klinik tablonun ortaya çıkmasını kolaylaştırırlar.

57.4.4. Tip 4 Ailesel Dislipidemi

Ailesel Hipertrigliseridemi: Ailesel Hipertrigliseridemi, otozomal dominant geçişli bir dislipidemi olup, toplumda görülme sıklığı 1/50 ile 1/100 civarındadır. Genetik defekt tam olarak bilinmemektedir. Bu olgularda karaciğerde VLDL

sentezinde artış ve/veya lipoprotein lipaz enzim eksikliğine bağlı klirenste azalma söz konusudur. VLDL düzeyleri artarken LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma gözlenir. TG düzeylerinde genellikle ılımlı yükseklik gösterir.

57.4.5. Tip 5 Ailesel Dislipidemi

Tip 5 Ailesel Dislipidemi şilomikron ve VLDL kolesterolün birlikte yüksekliği ile karakterizedir. TG düzeyleri genellikle >1000 mg/dL civarında, Total Kolesterol düzeyleri de artmıştır. Tip1 Ailesel Dislipidemiler çok nadir görüldüğü için bir hastada TG düzeyi 1000 mg/dL'nin üzerindeyse, bu olgunun Tip 5 Ailesel Dislipidemi olduğu düşünülmelidir.

57.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Ailesel Dislipidemilerin en önemli klinik sonucu erken ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler olay ve ölümlerdir. Tablonun ağırlığını çoğu defa LDL Kolesterol düzeylerindeki yükseklik belirler. Homozigot AH'de, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar daha çocukluk döneminde başlar ve bu olgular eğer uygun biçimde tedavi edilmezlerse adolesan ve genç erişkin dönemlerde kardiyovasküler olaylar nedeniyle kaybedilirler. Heterozigot AH'de ise aterosklerotik olay ve ölümler ortalama 50–60 yaşından önce ortaya çıkar. Bu olgularda erken ateroskleroz dışında tendon ksantomları ve göz bebeklerinin etrafında belirgin olarak görülebilen korneal halkalar dikkati çekebilir. Ailesel dislipidemilerin diğer türlerinde de lipid birikimine bağlı görülen cilt bulguları mevcuttur. Bunlar arasında daha çok gözlerin etrafındaki cilt bölgesinde görülen silik kenarlı ve sarımsı renkteki ksantelezmalar veya cilt yüzeyinde yaygın ve keskin sınırlı papüller şeklinde dikkati çeken tüber ksantomlar sayılabilir.

Ailesel Dislipidemilerin Tip1, Tip 4 ve Tip 5 alt gruplarıysa hipertrigliseridemi ile seyredir. Hipertrigliseridemi için en korkulan klinik tablo akut pankreatittir. TG düzeyleri >1000 mg/dL olduğunda pankreatit görülme riski artar⁵. Tekrarlayan akut pankreatit atakları nedeniyle bu kişilerde morbidite ve mortalite artmıştır. Hiperkolesterolemi olgularındaki kadar olmasa da bu kişilerde de kardiyovasküler mortalite artışı söz konusudur. Aşağıda, Ailesel Dislipidemilerin klinik özellikleri alt gruplarına göre ayrı ayrı ifade edilecektir.

Tip I Ailesel Dislipidemiler: Bu grupta yer alan Ailesel Lipoprotein Lipaz Eksikliği ve Ailesel Apo C-II Eksikliği benzer klinik özellikler gösterir. Her iki hastalık da bebeklik ve çocukluk yaşlarından itibaren hipertrigliseridemi, tekrarlayan karın ağrıları ve pankreatit atakları ile seyredir. Plazma trigliserid düzeyleri çoğu defa >1000 mg/dL olabilir. Her iki hastalıkta da plazmadaki aşırı miktardaki şilomikron ve VLDL düzeyleri nedeniyle hepatosplenomegali, erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis saptanabilir. Eruptif

ksantomlar genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, sırt ve kalçada yer alır. Bu olgularda gece boyunca buzdolabında bekletilen plazma tüpünde şilomikronlardan oluşan kremi bir süpernatant görülmesi tipiktir.

Tip2a Poligenik Hiperkolesterolemi: TG düzeyleri genellikle normaldir. Ailesel kombine hiperlipidemiden ayırt edilecek kendine özgü laboratuvar bulguları yoktur. PH'de plazma kolesterol yüksekliğine neden olan genetik bozukluk tanımlanmamıştır. Yaşam biçimi ve çevresel faktörlerin olumsuz etkisi, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde dislipideminin ortaya çıkmasına neden olur. Olgularda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Diğer primer genetik nedenleri ekarte ederek tanı konabilir. PH'yi, ksantomaların görülmediği ailesel hiperkolesterolemi olarak da isimlendirenler vardır.

Ailesel Hiperkolesterolemi: Heterozigot AH hastasında LDL Kolesterol >190 mg/dL olup, Trigliserid düzeyleri genellikle normaldir. LDL Kolesterol düzeyleri genellikle 250–500 mg/dL aralığında olup erkeklerde 30–50 yaş aralığında kadınlarda ise 40–60 yaş aralığında kardiyovasküler olaylar gelişmektedir⁶. Genellikle güçlü bir aile öyküsü bulunur (Erkek birinci derece akrabalarda 55 yaşından önce, Kadın akrabalarda ise 60 yaşından önce koroner arter hastalığı veya kardiyovasküler hastalık). Genç bir hastada korneal arkusların veya tendon ksantomlarının bulunması her zaman Heterozigot AH araştırılmasını gerektirir. Heterozigot AH tanısında genetik araştırma yapılması da önem taşır. Genetik testler ile tanı koymak, sınır olgularda tedavi kararını güçlendirir, hastanın tedaviye uyumunu ve

motivasyonunu artırır. Homozigot AH olgularında ise daha çocukluk çağından itibaren belirgin tendon ksantomları ortaya çıkar. LDL Kolesterol düzeyleri 500–1000 mg/dL düzeylerinde seyretmektedir. Homozigot AH'de LDL reseptörleri mevcut olmadığından statin vb. ilaçlarla yeterli LDL Kolesterol düşüşü sağlanamamaktadır. Bu olgular eğer erken ve agresif olarak tedavi edilmezse erken ASKH nedeniyle 30'lu yaşlara varamadan kaybedilmektedirler⁷.

57.6. TİP 2B AİLESEL KOMBİNE HİPERLİPİDEMI

Kalıtımsal nedenli koroner arter hastalarının yaklaşık yarısında neden AKH'dir. AKH olgularında Tip 2 Diyabet görülme sıklığı da yüksektir. Aynı ailenin farklı bireyleri arasında değişken lipoprotein fenotipleri olabilir. AKH'de tedavi kararı LDL Kolesterol veya TG düzeylerine göre verilir. TG ve LDL Kolesterolün her ikisi birden veya sadece bir tanesi yüksek olabilir. Bu nedenle AKH olgularında tanı zor olabilir.

Tip3 Ailesel Dislipidemi Bu olgularda prematür ASKH riski artar. Palmar Ksantomlar, dirsek ve dizlerde tuberoeruptif ksantomlar görülebilir.

Tip 4 Ailesel Hipertrigliseridemi olgularında klinik tabloya genellikle obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve hipertansiyon da eşlik edebilmektedir. Bu olgularda ASKH riskinin artığına dair bilgi yoktur.

Tablo 57.2. Ailesel Hiperkolesterolemi tanısında Hollanda Lipid Kriterleri

Kriterler	Özellik	Puanlama
Aile Öyküsü	Birinci derece akrabalarda Erken koroner veya vasküler hastalık öyküsü veya > %95 persentil LDL Kol düzeyi	1
	Tendon ksantomu veya arkus kornea 18 yaş altı çocuklarda > %95 persentil LDL Kol düzeyi	2
Klinik Öykü	Hastada erken koroner arter hastalığı	2
	Hastada erken serebral veya periferik arter hastalığı	1
Fizik Muayene	Tendon Ksantomu	6
	Arkus Kornea (45 yaşın altındaki kişilerde)	4
LDL Kol (mg/dl)	330	8
	250-320	5
	190-250	3
	150-190	1
DNA Analizi	LDL Reseptörü, Apo B veya PCSK9 gen mutasyonu	8
	Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) olasılığı:	Kesin > 8 Muhtemel 6-8 Olası 3-5

57.7. TANI VE AYIRICI TANI

Ailesel Dislipidemilerin tanı ve ayırıcı tanısı hemen her zaman klinik tablo ve laboratuvar bulgular üzerinden yapılır. Genetik testler, özellikle AH olguları için tanı koydurucu olabilir. Ama AH olgularının önemli bir kısmında genetik taramalarda sorumlu mutasyonlar saptanamayabilir. Ayrıca genetik testlerin zor ve pahalı olmaları da önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle klinik pratikte genetik testler sık olarak kullanılmamaktadır.

Ailesel Dislipidemiler içindeki klinik önemi nedeniyle, AH tanısını koymak çok önemlidir. Bu nedenle AH olduğundan şüphe edilen olgular için geliştirilmiş, klinik ve biyokimyasal bulgulardan oluşan puanlama sistemleri vardır⁸. Bu puanlama sistemlerinden ülkemizde en sık kullanılan Hollanda lipid kriterleri Tablo 57.2'de gösterilmiştir. Hollanda lipid kriterleri ile hastanın klinik tablosu, aile öyküsü, yapıldıysa genetik test sonucu ve LDL Kolesterol düzeylerine göre puanlama yapılır. Toplam puanı 8 ve üzerinde olan hastalara kesin AH tanısı konurken, 6-7 puan muhtemel, 3-5 puan ise olası AH olarak değerlendirilir.

57.8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dislipidemilerin tedavisinde söz edilen temel prensipler Ailesel Dislipidemilerin tedavisi için de geçerlidir. Sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz her zaman için uygulanmalı ve plazmada yüksek olan lipoprotein türlerine göre de tıbbi tedavi düzenlenmelidir. Ciddi hipertrigliseridemi ile seyreden Tip 1 ve Tip 5 Ailesel Dislipidemilerde mutlaka yağsız diyet uygulanmalıdır. Bu olgularda yağ alımının kısıtlanması nedeniyle yağda eriyen vitaminlerin de tedaviye eklenmesi doğru bir yaklaşımdır.

Tıbbi tedavide yaklaşım TG ve LDL Kolesterol düzeylerinin yüksekliğine göre belirlenir. TG yüksekliği ön planda olan olgularda Fibratlar, Omega 3 yağ asitleri ve Niasin tıbbi tedavide kullanılacak başlıca ilaçlardır. Ancak, Tip1 ve Tip5 gibi çok yüksek TG düzeyleriyle seyreden olgularda bu ajanların tekli veya kombine kullanılmalarına karşın TG düzeyleri normal sınırlara indirilemeyebilir. Böyle olgularda TG düzeylerini 1500 mg/dL nin altında tutmak ve hastayı akut pankreatit ataklarından korumak da bir başarı olarak görülebilir.

Ancak tedaviye rağmen TG düzeyleri çok yüksek seyrediyor ve çok yüksek TG düzeyleri nedeniyle akut pankreatit atakları geliyorsa, o takdirde TG düzeylerini düşürmek için lipid aferezi uygulanması gerekebilir. Elde edilen TG düzeylerine ve klinik tablonun şiddetine göre böyle olgularda 1-3 hafta aralıklarla lipid aferezini tekrarlamak mümkündür.

LDL Kolesterol yüksekliği ile seyreden olgularda ise tedavide primer ilaç statinlerdir. Bu hastalarda tanı konar konmaz, yaşam tarzı değişikliği ve diyet düzenlenmesiyle birlikte tolere edebildikleri en yüksek dozda statin tedavisi (Atorvastatin 80 mg veya Rosuvastatin 40 mg) başlanmalıdır. Statin tedavisine yanıt almayan yatan genetik duruma bağlı olarak değişkenlik gösterir. Genellikle hastaların önemli kısmında hedef LDL kolesterol düzeyleri sağlanamamaktadır. Böyle olgularda tedavinin ikinci basamağını kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimib eklenmesi oluşturmaktadır. Bu tedaviye rağmen LDL kolesterolü istenilen düzeylere düşmeyen olgularda ise tedavi seçenekleri olarak proprotein konvertaz subtilisin keksin Tip 9 (PCSK9) inhibitörleri veya plazma aferezi kullanılabilir. Son zamanlarda mipomersen ve lomitapide gibi yeni tedavi ajanları da geliştirilmiş ve Homozigot AH tedavisinde onay almışlardır.

KAYNAKLAR

1. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, et al, Predicted 10-year risk of developing cardiovascular disease at the state level in the US. *Am J Prev Med* 48:58-59, 2015.
2. Fredrickson DS, An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 75:471, 1971.
3. Sönmez A, Dislipidemiler, Endokrinoloji, 3. Baskı, (Ed. Özata M). Türkiye, İstanbul Medikal yayıncılık, 2016.
4. Parhofer SG, Watts GF, Essentials of Familial Hypercholesterolemia. UK, London, Springer Healthcare Ltd, 2014;49-58.
5. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd, Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90:2134, 1995.
6. Sinan ÜY, Sansoy V, Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. *Arch Turk Soc Cardiol* 42:1-9, 2014.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al, Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35:2146-2157, 2014.
8. Goldberg AC1, Hopkins PN, Toth PP, et al, Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 5:133-140, 2011.

Doç. Dr. Cem HAYMANA¹, Prof. Dr. Alper SÖNMEZ²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Dislipidemi tedavisinde birincil yaklaşım diyet ve egzersizden oluşan yaşam biçim değişikliğinin uygulanmasıdır. Egzersiz programı olarak haftada en az 4–6 defa ve en az 30 dk süreli orta şiddette bir egzersiz önerilmektedir. Beslenme önerilerinde ise doymuş yağlar yerine tekli veya çoklu doymamış yağların tüketilmesi birincil öneridir. Özellikle de çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketilmesi LDL kolesterol düzeylerinde daha anlamlı azalmalara neden olur. Primer korumada tıbbi tedaviye başlamadan önce en az üç ay süreyle diyet tedavisi uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda diyet tedavisi ile beraber tıbbi tedavi de başlanmalıdır. Tıbbi tedavi başlarken öncelikle hastanın mevcut risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları göz önüne alınarak hastanın kardiyovasküler riski hesaplanmalıdır. Statin, kolesterol emilim inhibitörleri, fibrat, niasin ve safra asidi bağlayıcıları, PCSK9 inhibitörleri olmak üzere hastanın risk durumuna göre kullanılacak altı grup lipid düşürücü ajan bulunmaktadır. Lipid düşürücü ilaçlar arasında en sık kullanılan ilaçlar olan statinlerin hem primer korumada hem sekonder korumada her iki cinste ve her yaş grubunda kardiyovasküler morbiditeyi ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan PCSK9 inhibitörleri ise kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, maksimum dozda kullanılan birinci ve ikinci sıra ilaçlara rağmen düşmeyen LDL kolesterol yüksekliklerinde veya statinlere dirençli olgularda kullanılması önerilen ilaçlardır.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, LDL kolesterol yüksekliği, diyet, egzersiz, statin, niasin, fibrat, safra asidi bağlayıcılar, ezetimib, PCSK9 inhibitörleri

58.1. DİYET VE EGZERSİZ

Dislipidemi yönetimi, lipid düzeylerini kontrol altına almanın yanında, ilişkili metabolik anormallikleri ve hipertansiyon, diyabet, obezite ve sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerini de içeren kapsamlı bir strateji gerektirir. Dislipidemi tedavisinde birincil yaklaşım egzersiz ve diyet önerilerinden oluşan yaşam biçim değişikliğinin uygulanmasıdır. Bu nedenle diyet ve egzersiz önerileri her dislipidemi hastasında mutlaka vurgulanmalı ve her vizitte sorgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz önerileri yetersiz kaldığında veya hastanın kardiyovasküler riski tedavi gerektirecek kadar yüksek olduğunda, ilaç tedavisi gündeme gelmelidir. Bununla birlikte hasta tedavi alıyor olsa bile mutlaka yaşam biçim değişikliği açısından motive edilmeli ve izlenmelidir^{1,2}.

Düzenli fiziksel aktivite, kas gücünü ve esnekliği artırır, kemik yoğunluğunun azalmasını önler ve insülin duyarlılığını artırır. Düzenli egzersizle beraber HDL kolesterol düzeyleri

artarken VLDL ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma gözlenir. Bir dislipidemi hastasının egzersiz programı haftada en az 4–6 defa ve en az 30 dk'dan oluşan ve en az 200 kcal/gün enerjinin harcadığı orta şiddette bir egzersizi içermelidir³. Tempolu yürüyüş, bisiklet sürme gibi aktiviteler ve basketbol, voleybol gibi sporlar önerilen egzersiz çeşitleridir. Egzersiz süresinin 60–90 dk'ya kadar uzatılması ilave yararlar sağlayabilir. Özellikle de 60 dk'nın üzerindeki egzersizler kilo kaybının sağlanması ve devam ettirilmesi açısından önemlidir. Ancak 30 dk'nın üzerinde yapılan egzersizlerin hasta motivasyonunu azaltabileceği de unutulmamalıdır. Aerobik aktivitenin yanında kas güçlendirici egzersizlerin de özellikle insülin direncini azaltmada önemli yararları gösterilmiştir. Bu nedenle dislipidemi hastasının aerobik aktiviteye ilaveten haftada iki gün de kas güçlendirici egzersizler yapması önerilmektedir⁴. Egzersiz devamlılığı olmayan bireyler mutlaka egzersiz yapmaları konusunda cesaretlendirilmeli, egzersiz yapmasına engel olan durumlar araştırılmalı ve sıkı bir takip altında tutulmalıdırlar.

Beslenme tarzındaki değişiklikler de dislipidemi hastasının tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Beslenme tarzı ile ilgili önerilerde bulunurken hastanın sosyoekonomik ve kültürel düzeyini ve alışkanlıklarını iyi tespit edip hastaya göre bireyselleştirilmiş önerilerde bulunmak gerekmektedir. Aksi durumda hastalarda beslenme önerilerine karşı uyumsuzluklar oluşabilmekte ve sürdürülebilir bir beslenme alışkanlığı sağlanamamaktadır.

Beslenme önerilerinde diyetteki yağ içeriğinin düzenlenmesi önemli yer tutar. Bir erişkinin günlük kalorinin %25–35'ini yağlar oluşturmaktadır⁵. Diyetteki yağ hem doymamış hem doymuş yağ asitlerini içerir. Doymuş yağlar yerine tekli veya çoklu doymamış yağların tüketilmesi LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı derecede azalmaya yol açar. Özellikle de çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketilmesi LDL kolesterol düzeylerinde daha anlamlı azalmalara neden olur. Total kalorinin %25–35'inin yağlardan oluşması gerekmektedir. Doymuş yağ asit tüketiminin total kalorinin %7'sinden daha az olması, çoklu doymamış yağ tüketiminin %10'a ve tekli doymamış yağ tüketiminin ise %20'ye kadar çıkarılması önerilmektedir. Sanayi türü besinlerin üretiminde çok kullanılan trans yağlar LDL kolesterol düzeylerinde artmaya ve HDL kolesterol düzeylerinde de azalmaya neden olur. Bu nedenle diyet önerilerinde mutlaka trans yağ tüketiminden kaçınılması yer almalıdır. Trans yağ tüketiminin total kalorinin %1'inden daha az seviyeye çekilmesi önemlidir.

Diyetteki yağ oranının azaltılması hastaları karbonhidrat tüketimine yönlendirebilir. Yoğun karbonhidrat tüketimi trigliserid düzeylerinin artışına neden olur. Bu nedenle özellikle insülin direnci açısından risk altında olan bireylerin daha fazla doymamış yağ içeren besinleri tüketmesi önerilir. Basit karbonhidratlar yerine liften zengin kompleks karbonhidratların tüketilmesi önerilmektedir. Diyet içeriğinin meyve ve sebzeden zengin olması (günde ≥ 5 porsiyon tüketilmeli ve bu porsiyonların birden fazlasında koyu yeşil veya turuncu sebzeler olmalıdır) ve bununla birlikte baklagillerin, yüksek lifli tahılların, yağsız et ve balığın da diyet içeriğinde yer alması gereklidir⁶.

Alkol tüketiminin erkeklerde 20 g/gün'ü, kadınlarda 10 g/gün'ü geçmeyecek şekilde kısıtlanması önerilmektedir. Günlük tuz tüketimi de 5 g'dan daha az olmalıdır. Sigaranın bırakılmasının kardiyovasküler risk ve özellikle de HDL kolesterol üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle hastalara mutlak suretle sigarayı bırakmaları önerilmektedir. Ancak sigarayı bırakanlarda kilo alımına da dikkat edilmesi gerekmektedir. Primer korumada tıbbi tedaviye başlamadan önce en az üç ay süreyle diyet tedavisi uygulanmalıdır. Bu süre hastanın durumuna göre altı aya kadar da uzatılabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda diyet tedavisi ile beraber tıbbi tedavinin de başlanması uygun olacaktır.

58.2. TIBBİ TEDAVİ

Bir dislipidemi olgusunda farmakoterapi başlarken öncelikle hastanın mevcut risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları göz önüne alınarak hastanın bir önceki bölümde de anlatıldığı şekilde kardiyovasküler riski hesaplanmalıdır. Tedavi kararı verirken ve tedavi hedefleri belirlenirken LDL kolesterol düzeylerine göre hareket edilmelidir. Yüksek trigliserid düzeyleri (>500 mg/dL) mevcut ise öncelikle trigliserid düzeylerinin düşürülmesi hedeflenmelidir. Hastanın risk durumuna göre kullanılacak lipid düşürücü ajanlar aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

58.3. STATİNERLER

Statinler, günümüzde lipid düşürücü ilaç grupları arasında en sık kullanılan ajanlardır. Hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) aktivitesini inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltırlarken bir yandan da LDL reseptör sayısını artırarak LDL kolesterol düzeylerini azaltırlar. LDL kolesterol düzeylerindeki azalma doz bağımlı olup değişik statin grupları arasında da değişkenlikler göstermektedir. Atorvastatinin 40 mg ve üzerindeki dozları ile rosuvastatinin 20 mg ve üzerindeki dozları daha güçlü etki göstermektedir⁷. Diğer statinler (fluvastatin, simvastatin, pravastatin) ile atorvastatin ve rosuvastatinin daha düşük dozları ise orta derecede etki gösterir. Aynı ilaç dozu ile LDL kolesterol düzeylerindeki azalmada bireyler arasında da önemli farklılıklar vardır.

Yapılan birçok çalışmada statinlerin hem primer korumada hem sekonder korumada, her iki cinste ve her yaş grubunda kardiyovasküler morbiditeyi ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir⁸. Ayrıca statinlerin koroner aterosklerozu yavaşlattığı hatta geriletmediği de gösterilmiştir. Statinler 'pleitrofik etki' adı verilen etkileri ile LDL kolesterol üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak aterom plağını stabilize ederler, plak rüptürünü önlerler ve bu sayede kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalmaya yol açarlar.

Farklı statinlerin emilimleri, biyoyararlanımları, plazma proteinlerine bağlanmaları ve atılımları birbirlerinden farklıdır. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin dışındaki statinler sitokrom P450 izoenzimi ile karaciğerde metabolize olur. Statinler genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen bazı yan etkileri görülebilir⁹. Statinlerin en sık görülen yan etkisi miyaljidir. Kreatin kinaz enzimlerinde artış görülmesizden ortaya çıkan miyaljinin sıklığı, farklı raporlara göre %0,5–10 arasında bildirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda gözlenen yan etki sıklığı, açık karşılaştırmalı çalışmalara göre çok daha düşüktür. Nosebo etki adı verilen bu durumda statin kullanımına karşı toplumda oluşturulan kaygının önemli olduğu düşünülür. Rabdomiyoliz ise statinlere bağlı oluşan myopatinin en ciddi formu olup ciddi kas ağrısı, kas

nekrozu ve böbrek yetmezliğine yol açabilen myoglobinüri ile karakterizedir. Rabdomiyoliz durumunda kreatin kinaz enzimi 10 kattan 40 kata kadar artabilir.

Miyalji yakınması olan birisinde kas enzimlerinde beş katın üzerinde bir yükselme var ise ilacın kesilmesi uygun olacaktır. Eğer hastanın mutlaka statin kullanması gerekiyor ise hastanın tolere edebildiği en yüksek dozda tedaviye devam edilmesi veya başka bir grup ile düşük dozdan tedaviye başlanması uygun bir yaklaşımdır. Statinler, sitokrom P3A4 enzim inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte alındığında miyopati riski artmaktadır. Miyopati riskini arttıran ilaçlar arasında en önemlileri fibratlar (özellikle gemfibrozil), ketakonazol, makrolid grubu antibiyotikler, siklosporin, amiodoron, digoksin ve varfarindir.

Statinlerin diğer bir yan etkisi ise karaciğer üzerine olan etkileridir. ALT düzeylerinde orta derecede bir artış hastaların %0,5–2'sinde görülür. Klinik olarak anlamlı ALT yüksekliği, iki ölçümde normalin üç katından daha yüksek enzim yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer yetmezliğine gidüş oldukça nadirdir ve bu nedenle artık günümüzde statin tedavisi alan hastalarda rutin ALT takibinin yapılması önerilmemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda statin tedavisinin Tip 2 diyabet gelişimini arttırılabileceği gösterilmiştir. Özellikle daha potent statinlerle tedavi olanlarda, yaşlılarda, aşırı kilolu ve insülin direnci olanlarda risk daha da artmaktadır. Ancak bu risk artışı, statin kullanımına bağlı elde edilen kardiyovasküler koruma göz önüne alındığında klinik olarak anlamsız kalmaktadır. Statin kullanımının yararları, olası yan etkileri ve zararları açısından daha anlaşılır olması amacıyla şu değerlendirme yapılabilir. Eğer, sekonder korunma amacıyla yüksek KVH riski olan 10 Bin hastaya beş yıl süreyle potent bir statin tedavisi (Atorvastatin 40 mg veya eşdeğeri) uygulanırsa, 1000 kişide majör kardiyovasküler olay gelişimi önlenir (%10). Bu etki sağlanırken 50–100 kişide kas ağrısı (%0,5–1), 50–100 kişide yeni diyabet gelişimi (%0,5–1), beş kişide Miyopati (%0,05) gelişebilir. Sonuç olarak, günümüzde statin tedavisinin etkinliği ve emniyetli olduğu oldukça net biçimde gösterilmiştir¹⁰.

58.4. EZETİMİB

Safra ve diyet kaynaklı kolesterolün emilimini azaltarak sterollerin enterohepatik dolaşımını azaltırlar ve sterol atılımını arttırır. Sonuçta karaciğere dönen kolesterol miktarı azalır, karaciğerde LDL reseptör ekspresyonu artar ve kandaki LDL kolesterol düzeyinde azalma olur. Yapılan çalışmalarda Ezetimibin, LDL kolesterol düzeylerinde %15–22 oranında azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Maksimum dozda statin tedavisine rağmen hedef değerler sağlanmayan olgularda ya da statin tedavisine dirençli ya da kullanamayan olgularda ikinci tedavi seçeneği olarak

kullanılması önerilir. Önerilen günlük doz 10 mg olup sabah ya da akşam tek doz olarak alınır. Karaciğer enzimlerinde orta derecede bir yükselme ve kas ağrısı en sık görülen yan etkileridir.

58.5. FİBRATLAR

Fibratlar, Peroxisome Proliferator Activated Reseptor alfa (PPRA α) aktivasyonu ile işlevlerini gerçekleştirir. PPRA α aktivasyonu ile lipoprotein lipaz inhibitörü olan Apo CIII yapımı azalır ve sonuçta VLDL ve şilomikronların klirensi artar. Ayrıca PPRA α aktivasyonu ile karaciğerde LDL gen ekspresyonu artarak lipoliz artışı sağlanır. Fibratların trigliserid düzeylerini düşürme üzerine olan etkileri oldukça kuvvetli iken HDL kolesterol düzeylerini arttırıcı etkileri ise biraz daha ılımlıdır. LDL kolesterol düşürücü etkileri ise oldukça kısıtlıdır. Dislipidemi tedavisinde ilk hedef LDL kolesterolü düşürmek olduğu için ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaz. Fibratların kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan etkileri statinlere göre daha az belirgindir. LDL kolesterol düzeyi kontrol altına alınan ancak trigliserid düzeyleri 200 mg/dL'nin üzerinde seyreden kardiyovasküler riski yüksek olgularda tedaviye fibrat eklenmesi düşünülebilir. Ancak bu kombinasyonun kardiyovasküler riski azaltması konusunda yeterli çalışma sonuçları bulunmamaktadır.

Fibratlar genellikle iyi tolere edilen, hafif yan etkileri olan ilaçlardır. En bilinen yan etkileri miyopati, karaciğer enzim yüksekliği ve kolelitiazistir. Statinlerle kombine edildiklerinde miyopati riski artabilir. Statinlerle kombinasyonda en güvenilir fibrat fenofibrattır.

58.6. NİKOTİNİK ASİT (NİASİN)

Niasin LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürürken HDL kolesterol düzeylerini arttıran bir ilaçtır. Ayrıca Lp (a) düzeylerini de azaltabilen bir ilaçtır. Karaciğerde VLDL sentez ve sekresyonunu inhibe ederek ve LPL enzimini aktive edip VLDL ve trigliserid klirensini arttırarak etki eder. Yapılan çalışmalarda özellikle de sekonder koruma çalışmalarını içeren meta analizlerde niasinin olumlu kardiyovasküler sonuçları olduğu gösterilmekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda statinlerle kombinasyonunda ek bir yarar sağlamadığı kanıtlanmıştır.

Yüzde ateş basması niasinin en sık görülen yan etkisidir. Bunun yanında hepatotoksisteye, kan glikoz düzeyinde artmaya, peptik ülser ve inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivasyonuna neden olabilir. Yüzde ateş basması yakınması tedaviye düşük dozla başlanıp dozun kademeli olarak arttırılmasıyla azalabilir. Niasin alımı öncesinde aspirin ya da nonsteroid anti-inflamatuvar alımı ile ateş basması yakınmasının oluşması azaltılabilir.

58.7. SAFRA ASİT BAĞLAYICILAR

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentez edilerek barsak lümenine salgılanırlar ve büyük bir kısmı geri emilerek tekrar karaciğere gelir. Bu ilaçlar barsaklardan safra asitlerinin geri emilimini engellerler ve böylece safra asidi miktarını azaltarak kolesterolün safra asidi yapımında kullanımını sağlar. Bunun sonucunda da karaciğerde LDL reseptör ekspresyonu artar ve periferden LDL'nin karaciğere alımı artar. Ancak zaman içinde karaciğerde HMGCo redüktaz ekspresyonu artarak karaciğerdeki VLDL sentezinin artmasına neden olur ve bu da ilacın etkinliğini azaltır.

Kolestiramin ve kolestipol grubun en eski ve iyi bilinen üyeleri olup kolesevalam ise grubun en yeni üyesidir. Bu ilaçlar LDL düzeyinde %15–30 azalma sağlarken az da olsa HDL düzeylerini arttırır. Trigliserid düzeylerinde ise bir miktar artış yapabilir. Bu nedenle hipertrigliseridemili olgularda dikkatli kullanılmalıdır. Ortalama günlük doz kolestiramin için 8 gr, kolestipol için 10 gr'dır. İki eşit dozda sıvı ve meyve suları ile beraber alınır. Kolesevalam ise günde tek doz yemeklerle beraber alınır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma konstipasyon gibi gastrointestinal yakınmalardır.

58.8. PCSK9 İNHİBİTÖRLERİ

PCSK9, LDL reseptörün kontrolünde rol alan bir protein olup, artan düzeyleri LDL reseptör ekspresyonunu azaltır ve bu da plazmadaki LDL düzeylerinin artışına yol açar. PCSK9 inhibisyonu ile beraber LDL düzeylerinde de %60'a varan oranlarda azalma gözlenir. Total kardiyovasküler riski yüksek olanlarda, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında, maksimum dozda kullanılan birinci ve ikinci sıra ilaçlara veya afereze rağmen düşmeyen LDL kolesterol yüksekliklerinde veya statinlere dirençli olgularda kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al, American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 23:1–87, 2017.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al, Authors/Task Force Members; Additional Contributor, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 14:37:2999–3058, 2016.
3. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al, American College of Sports Medicine; American Heart Association, Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116:1081–93, 2007.
4. Kelley GA, Kelley KS, Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 48:9–19, 2009.
5. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, et al, Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 72:912–21, 2000.
6. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al, Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 76:93–99, 2002.
7. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al, A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 35:139–51, 2010.
8. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al, Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 64:485–94, 2014.
9. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA, FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:264–71, 2012.
10. Collins R, Reith C, Emberson J, et al, Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388:2532–61, 2016.

Uzm. Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Bir gliserol ve esterleşmiş üç yağ asidi molekülünden oluşan trigliseridler (TG) enerji depolanmasının en ideal yoludur. TG'ler adipoz dokuda enerji kaynağı olarak depolanır, kas ve diğer dokularda enerji elde etmek amacıyla yakılır. Yağlar temel enerji kaynağımız, proteinler ve glikojen ise katabolik durumlarda saklı enerji kaynaklarımızdır.

Trigliseridler başlıca diyetle alınırken karaciğerde de sentezlenir. Lipoprotein lipaz (LPL) ve onun kofaktörü apoprotein C-II, TG'leri yağ asitlerine ve monogliseridlere parçalamaktadır. TG yıkımı ile oluşan yağ asitleri, yağ dokusunda depolanır ya da kas hücrelerine girerek enerji kaynağı olarak kullanılır. LPL; başlıca kalp kası, iskelet kası, adipoz doku, meme dokusu ve diğer dokuların kapiller endotelinde bulunur. İnsülin ve heparin etkisi ile LPL aktivitesi artar.

Çeşitli fizyolojik ve genetik durumlar TG seviyelerini etkiler. Çeşitli ilaçlar da TG düzeylerini yükseltebilir. Yüksek TG düzeyleri; artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH), hepatik steatoz ve pankreatit riski ile ilişkilidir. Hipertrigliserideminin erken tanısı ve tedavisi, doğru tedavi yönetimi; morbid ve mortal olabilecek komplikasyonları önlemektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertrigliseridemi, Şilomikron, Yağ Asidi, Lipoprotein, Kolesterol, Beslenme, Aferez, Plazmaferez, Fibrat, Nikotinic asit, Omega-3, İnsülin, Heparin

59.1. TANIMLAMA

Hipertrigliseridemi (HTG) dolaşımdaki trigliseridlerin (TG) normal sınırların üzerinde olması durumudur. TG düzeyleri için normal sınır, tokluk TG düzeyleri için <175 mg/dL, açlık TG düzeyleri için <150 mg/dL olarak belirlenmiştir^{1,2}. Bu

düzeylerin üzerinde HTG varlığından söz edilir. Ancak HTG'yi hafif, orta ve yüksek HTG diye ayırmak için farklı kılavuzlar farklı kesme noktaları kullanmışlardır. Bu kılavuzların farklı TG düzeylerine göre yaptıkları sınıflandırma Tablo 59.1'de gösterilmiştir.

Tablo 59.1. Farklı kılavuzların hipertrigliseridemi sınıflandırmaları

HTG sınıflaması	TG değeri (mg/dl)			
	AACE 2017 ³	NCEP ATP III ⁴	Endocrine Society ⁵	ESC:EAS 2016 ⁶
Normal	<150	<150	<150	<150
Hafif yüksek	150-199	150-199	150-199	150-880
Orta yüksek	200-499	200-499	200-999	>880
Ciddi yüksek	≥500	≥500	1000-1999	
Çok ciddi yüksek	-	-	≥2000	

59.2. PATOGENEZ

Hipertrigliseridemi önemli bir lipid metabolizması bozukluğudur. Sağlıksız beslenme, karaciğerde aşırı sentez, bozulmuş metabolizma ve temizlenme veya bunların ortak etkileri sonucu gelişir. Diyetle alınan trigliseridler, pankreatik lipazla işlendikten sonra incebarsaktan emilip lenfatik sisteme geçer; daha sonra duktus torasikus yoluyla şilomikron olarak sistemik dolaşıma karışır. Kas ve yağ dokusu bir kısım trigliseridi şilomikrondan ayırır ve karaciğer şilomikron artıklarını alarak kolesterolden zengin lipoproteinler haline getirir. Kanda bulunan trigliseridlerin çoğu ince barsaktan emilenler olsa da, karaciğer de bir miktar trigliserid üretir. Kapiller lümende lipoprotein lipaz (LPL), şilomikronların ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'lerin çekirdeğinde bulunan trigliseridleri hidroliz eder; aynı zamanda bu lipoproteinlerden yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL) de kolesterol transferini kolaylaştırır. Trigliseridlerin hidrolizi ile enerji kaynağı olarak kullanılan, trigliserid haline dönüştürülen veya yağ dokusunda depolanan, serbest yağ asitleri dolaşıma geçer. TG hidrolizi ile açığa çıkan yağ asitleri kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır, fazlası ise yağ dokusunda depolanır.

Trigliseritler vücudumuzun temel enerji kaynaklarından biridir. Ancak TG düzeyleri arttığında, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH), karaciğerde yağlanma

ve pankreatit riski de artmaktadır. TG ve KVH ilişkisi, TG moleküllerinin direkt aterom plağında yer almasından çok, artık-kalıntı lipoproteinler aracılığı ile ve TG aracılıklı inflamasyon nedeniyle olmaktadır.

Trigliserid düzeyleri diyetimizle yakın ilişki içindedir. Beslenmemizde yağ, karbonhidrat ile değiştirildiğinde glikoz ve insülin, karaciğerde serbest yağ asidi sentezini uyarır. Serbest yağ asitleri TG'lere çevrilir ve VLDL yapısına katılır. Karbonhidrattan zengin beslenme ile kanda TG düzeyleri yükseltmektedir.

59.2.1. Hipertrigliseridemiye Neden Olan Klinik Tablolar

Trigliserid metabolizmasının kalıtsal ve edinilmiş bozuklukları tanımlanmıştır. Trigliserid metabolizmasındaki pek çok genetik kusur, primer hipertrigliseridemiden sorumlu olabilir. Tanı anındaki TG düzeyi de göz önünde tutularak öncelikle sekonder nedenleri dışladıktan sonra primer olarak adlandırılıp genetik inceleme yapılabilir. Primer hipertrigliseridemiler, çok az kısmını oluştursa da ciddi hipertrigliseridemi olgularında öncelikle düşünülmeli ve mutlaka aile öyküsü sorgulanmalıdır. Primer ve sekonder hipertrigliseridemi nedenleri Tablo 59.2'de sıralanmıştır.

Tablo 59.2. Hipertrigliseridemi yapan birincil ve ikincil nedenler

Primer nedenler	Sekonder nedenler
Familyal disbetaproteinemi	Tip 2 Diabetes Mellitus, kötü kontrollü
Familyal kombine hiperlipidemi	Obezite
LPL eksikliği	Kronik böbrek yetmezliği
Apo CII eksikliği	Nefrotik sendrom
Apo CII aşırı yapımı	Gebelik
Anjiyopöietin benzeri protein 3 (ANGPLT3) aşırı yapımı	Aşırı alkol kullanımı
Kolesterol ester depo hastalıkları	Hipotiroidi
Glikozilfosfatidilinozitol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1) 'e karşı antikor ya da eksikliği	Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Multipl Myeloma, Gaucher hastalığı (lipid depo hastalığı), progeria (Werner sendromu), glikojen depo hastalıkları
LPL inhibitörü	Kortikosteroid tedavisi ya da endojen kortizol artışına sebep olabilecek aşırı stress durumları ya da Cushing Sendromu
Hiperapobetalipoproteinemi	Oral östrojen tedavisi, oral kontrseptif ilaçlar
Apo E2 sentez kusuru	HIV enfeksiyonunda kullanılan proteaz inhibitörleri
	Lipodistrofi sendromları
	Antihipertansif ilaçlardan karvedilol dışındaki β -adrenerjik blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler
	Sepsis
	Diğer ilaçlar: Tamoksifen, isotretinoin, safra asidi bağlayıcı reçineler, siklosporin, fenotiazinler, ikinci kuşak antipsikotikler

59.2.3. Hipertrigliseridemi Olgusuna Yaklaşım

Hipertrigliseridemide tedavi için iki temel hedef vardır; pankreatit ataklarının önlenmesi ve kardiyovasküler riskin azaltılması. Tedavi başlamadan önce laboratuvar değerleri ile birlikte hastanın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk analizi ortaya koyulmalıdır. Daha önce pankreatit öyküsü veren olgularda pankreatit profilaksisi öncelikle düşünülmeli, eşlik eden KVH varlığında ise aterosklerotik hastalık riskinin azaltılması hedeflenmektedir. Hafif yüksek ve yüksek TG değerleri bulunan hastalarda öncelik LDL-kolesterol hedeflerine ulaşmak olmalıdır⁴.

Trigliserid düzeyleri 150–199 mg/dL arasında ise öncelikle, tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri (TAYTD) uygulanmalıdır. TG düzeyleri 200–499 mg/dL arasında ise LDL-kolesterolden sonraki tedavi hedefi non-HDL Kolesterol olmalıdır. Dislipidemi tedavisinde non-HDL-kolesterol hedefleri, LDL-Kolesterol hedeflerinin 30 mg/dL üzerindedir. Bu olgularda TAYTD yanı sıra, özellikle diyabet ve/veya KVH bulunan yüksek riskli olgularda, ilaç tedavisi de başlanabilir. Bu hedeflere ulaşmak için statin tedavisi yoğunlaştırılır veya tedaviye fibrat ya da nikotinik asit eklenir.

Triliserid düzeyleri ciddi yüksekse (≥ 500 mg/dL), öncelikli hedefimiz TG düzeyini düşürmek olmalı ve TAYTD ile birlikte fibrat veya nikotinik asit gibi trigliserid düşürücü ilaç tedavisine başlanmalıdır. Ciddi yüksek TG düzeylerinde, statin odaklı tedaviler yerine fibratlar düşünülmelidir. Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin altına düşünce LDL kolesterol hedeflerine odaklanılmalıdır.

59.2.4. Hipertrigliseridemide Tıbbi Beslenme Tedavisi

Hipertrigliseridemi tedavisinde her aşamada ve ilk basamakta uygun diyet kompozisyonu sağlayan tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalıdır. Kilo fazlalığı durumlarında kilo kaybı sağlamak üzere beslenme tedavisine fiziksel aktivite artışı eklenmelidir. Diyet içeriğindeki doymuş yağlar ve de basit karbonhidratlar azaltılmalıdır. Orta ve ağır hipertrigliseridemi durumlarında yağ içeriğinde ciddi kısıtlamaya gidilmesi gerekir. Bu durumda katı bir uygulama ile toplam yağ oranı günlük kalorinin %10–15'inden az olmalıdır. Yağ kaynağı olarak şilomikronlarla taşınmadan portal dolaşıma direkt geçen kısa-orta zincirli yağ asitleri (Medium Chain Triglyceride-MCT) tercih edilmelidir. MCT'ler, uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak karnitinden bağımsız olarak mitokondriye girip β oksidasyonda yakıt olarak kullanılır. Bu sayede, LPL eksikliğinin neden olduğu hipertrigliseridemili olgularda diyete MCT eklenmesi TG düzeylerinde düşüş sağlar⁷. Ayrıca MCT'nin, postprandiyal HTG'ye bağlı pankreatit gelişme riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu da belirtilmiştir⁸. Orta zincirli yağ asitleri, sıvı şekilde içeceklerle veya salata gibi pişirilmeden yenilen yiyecekler üzerinde kullanılarak esansiyel yağ asidi ihtiyacını

Tablo 59.3. Dislipidemide tıbbi beslenme tedavisi

Doymuş yağ oranı	Günlük alınan toplam kalorinin <%7'si
Poliansatüre yağ oranı	toplam kalorinin %10'u
Monoansatüre yağ oranı	toplam kalorinin %20'si
Yağ oranı	toplam kalorinin %25-35'i
Karbonhidrat oranı	toplam kalorinin %50-60'ı
Protein oranı	toplam kalorinin %15'i
Toplam kalori	kilo aldirmayacak, gerekirse verdirecek düzeyde
Kolesterol	<200 mg/gün
Çözünür lif	20-30 g/gün
Bitkisel stanol/steroller	2 g/gün
Omega-3 yağ asitleri (EPA,DHA)	En az 2 g/gün
Bitkisel stanol/steroller	2 g/gün
Tuz	<5 g/gün

karşılar. Hindistan cevizi ve ürünleri doğal bir orta zincirli yağ asidi kaynağıdır. Bu kısıtlama sonucu günlük alınan yağ 20–40 gr olur, kısıtlamayı değerlendirmek için bir batı diyetinde günlük yağ alımının ortalama 120 gr olduğu hatırlanmalıdır. Yağ kısıtlayıcı diyetle yeterli kalori alınmaması kilo kaybı sağlayabilir. Ancak bazen yağın kısıtlanması ile karbonhidrat alımı artabilir ve bu durum da paradoksik olarak açlık TG değerinin yükselmesine neden olur. Bu açıdan yine uygun beslenmenin sağlanabilmesi için uzman diyetisyen kontrolü ve takibi önemlidir. De novo hepatik yağ asidi ve TG sentezini arttıracığı için yüksek glisemik içerikli yiyecekler; rafine şekerler, yüksek fruktozlu besinler mutlaka kısıtlanmalıdır. TAYTD Tablo 59.3'te özetlenmiştir.

59.2.5. Hipertrigliseridemide Tıbbi Tedavi

İlimli-orta hipertrigliseridemili hastalarda tedavi seçeneği olarak üç ilaç sınıfının (fibrat, niyasin, omega-3 yağ asitleri) tek başına veya statinler ile birlikte kullanılması düşünülmelidir. Statinler TG Düzeylerinde %10–20 oranında düşme sağlayabilir. Maksimum dozda statin tedavisi ile yaklaşık %40 oranında TG düşüşü sağlanabilir^{9,10}. Genel olarak statin tedavisi, hipertrigliseridemide monoterapi olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte statin kullanımı, ilimli hipertrigliseridemide kardiyovasküler riski azaltmak için kombinyon tedavisinde endike olur.

59.3. FİBRATLAR

Ağır hipertrigliseridemide pankreatit riskini azaltmak için ilk sırada kullanılması önerilen ilaçlar, fibratlardır.

Fibratlar, nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör- α (PPAR- α) agonistleridir. PPAR reseptörü aktifleştiren retinoik asit X reseptörü ile heterodimer yapı oluşturur. Bu heterodimer yapı lipid metabolizmasında görevli genlerin ifadesini düzenler. Bu sayede; LPL ve Apo-IV'ün aktifleşmesi ile lipoliz artar, LPL inhibitörü olan Apo-CIII üretiminde azalma meydana gelir, yağ asitlerin β -oksidasyonunda artma sonucunda TG sentezinde substrat olacak serbest yağ asidi miktarında azalma, Apo-B ve VLDL-kolesterol üretimi ve salgılanmasında azalma, LDL-kolesterol klirensinde artış, HDL-kolesterol ve Apo-AI ve Apo-AI düzeylerinde artış ve kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesinde azalma meydana gelir. Sonuç olarak, fibratlar hem açlık TG düzeylerini düşürür ve hem de postprandiyal TG'leri ve TG'den zengin lipoprotein kalıntı parçacıklarını azaltır. Ancak fibratların HDL-kolesterolü yükseltici etkileri azdır. Özellikle düşük HDL kolesterol ve yüksek TG değerlerine sahip aterosklerik dislipidemili hastalarda etkileri daha belirgindir. Dünyada kullanımda olan fibratlar; fenofibrat, gemfibrozil, siprofibrat ve bezafibrattır. FIELD çalışmasında fibratların Tip2 Diyabetli olgularda mikrovasküler hastalık progresyonunu azalttığı, majör koroner olayları azaltmadığı, ancak toplam kardiyovasküler olayları azalttığını bildirmişlerdir¹². Fibratlar, karaciğerde metabolize olup idrarla atılır. Çoğunlukla hafif yan etkilerle iyi tolere edilmektedir. En sık olarak gastrointestinal huzursuzluk, bulantı, diare, karaciğer enzimlerinde artış, deri döküntüsü, hafif anemi ve baş ağrısı görülebilir. Diğer ciddi yan etkiler ise safra kesesinde taş oluşumu, miyopati ve rabdomiyolizdir. Fibratların miyopati yapma riski özellikle statinlerle veya niasinle kombine kullanıldığında artmaktadır. Statinler ile birleşim tedavisinde fenofibratlar daha fazla LDL düşüşü yaparken gemfibrozilin miyopati yapma riski fenofibrata göre 15 kat daha fazla bildirilmiştir. Yan etki riski daha fazla olsa da TG düşüşü üzerine etkili fibrat grubu gemfibrozildir. Albümine sıkı bağlandıkları için warfarin kullanan hastalarda protrombin düzeyleri daha sıkı takip edilmelidir. Yemekle birlikte alındıklarında TG düşürücü etkileri daha iyidir.

59.3.1. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri, 2-4 gr dozunda yaklaşık %25-30 TG düşüşü sağlar, 2 gr altı dozlar hipertrigliseridemi tedavisinde uygun değildir. Omega 3 yağ asitlerinin insanlarda hepatik trigliseridenden zengin lipoproteinlerin sekresyonunu azalttığı üzerine bir fikir birliği vardır, ama bu etkiden sorumlu moleküler mekanizmalar halen net değildir. Triglicerid sentezi omega 3 yağ asitlerince başlıca üç yolla azaltılabilir; 1) β -oksidasyonun artışına bağlı olarak yağ asidi kullanımının azalması, karaciğere serbest yağ asidi gelişiminin azalması ve hepatik yağ asidi sentezinde azalma 2) fosfolipid sentezinde artış ve 3) triglicerid sentezleyen enzim aktivitesinde azalma. Omega-3 yağ asitlerinin, monoterapi olarak TG düşürücü etkileri oldukça azdır.

Omega-3 yağ asitleri TG düzeylerini düşürürken aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenler, vazodilatasyon ve artmış trombosit fonksiyonlarını azaltıcı etki de sağlar¹¹. Son yapılan çalışmalarda omega-3 karboksilik asitlerin (OM3-CA), kullanımda olan omega-3 yağ asitlerinin etil esterleri ve ikosapent etillerden daha yüksek biyoyararlanımı olduğu gösterilmiştir. OM3-CA'lerin, yağlı yemekle birlikte alınması gerekmez ve pankreatik enzim aktivitesine gerek duymaz¹³.

59.3.2. Nikotinik Asit

Nikotinik asit suda çözünür yapıda bir B kompleks vitamindir ve birçok yiyecek maddesinin doğal bir bileşenidir. Ayrıca vücudumuzda triptofandan da sentezlenebilir. Nikotinik asidin lipid profillerini değiştirme mekanizması günümüzde halen tam belirlenmemiştir. Ancak nikotinik asidin adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınmasını engellediği bilinmektedir. Böylece, daha az yağ asidi karaciğere girmektedir. Karaciğere daha az serbest yağ asidi girişi ile, daha az yağ asidi trigliseritlere esterifiye olur ve VLDL ile bütünleşir. Böylece LDL yapımı da azalır. Bu etkisi, kısmen yağ dokusundaki hormon duyarlı lipaz üzerindeki etkisi ile sağlanmaktadır. Nikotinik asit karaciğerde, diaçilgliserol açıltransferaz-2'yi (DGAT-2) inhibe eder, bu da karaciğerden VLDL partiküllerinin salgılanmasının azalmasına neden olur ve bu hem IDL hem de LDL parçacıklarının azaltılmasını sağlar. Nikotinik asit, karaciğerdeki apoA1 üretimini uyararak HDL-kolesterolü ve apoA1'i artırır. Nikotinik asit ayrıca LPL aktivitesini artırır. Nikotinik asit 2 gr/gün dozunda; HDL-kolesterolü %25 artırırken, TG'leri %20-40 LDL-kolesterolü %15-18 azaltmaktadır. Yine bu dozda Lp (a) seviyelerini %30'a kadar düşürebilen tek ajandır. Bir niasin analogu olan ARI-3037MO ile prelinik çalışmalarda %50-70 TG düşüşü bildirilmiş, faz II çalışması devam etmektedir. "Flushing" yapmaması en ilgi uyandıran ve istenen özelliğidir¹⁴. Eikosapentaenoik asid (EPA) ile yeni bir niasin analogu ile denenen hedefe yönelik ajan ve Apo-E mimetikler ile çalışmalar devam etmektedir.

59.4. PANKREATİT GELİŞEN HİPERTRİGLİSERİDEMİ OLGUSUNUN YÖNETİMİ

Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin altında pankreatit beklenmezken, TG >1000 mg/dL olduğunda pankreatit riski %5, TG >2000 mg/dL olduğunda %10-20'dir. Hipertrigliseridemide pankreatik lipazlar tarafından yıkılan TG'lerden açığa çıkan serbest yağ asitlerinin neden olduğu lipotoksisite şimik pankreatite yol açmaktadır. Yukarıda belirtilen pankreatit oluşturabilecek TG değerleri her olguda mutlak olmamakla birlikte takip açısından yol göstericidir. Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit gelişen olgularda, akut dönemde lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmaya dayalı insülin uygulanabilir. İnsülin infüzyonu; özellikle diyabet tanısı bilinen, kan şekeri yüksek olan,

aferezi tolere edemeyen veya aferez yapılabilmesi için teknik koşulların uygun olmadığı durumlarda tercih edilen bir yaklaşımdır. Ayrıca aferez tedavisi başlanan ciddi yüksek TG seviyelerinde aferez intervalleri arasında destek tedavisi olarak da kullanılmaktadır. İnsülin, lipoprotein lipazı aktive ederek TG düzeylerini düşürürken hormona duyarlı lipazı inhibe ederek yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçmesini engeller. Hastanın kan şekeri düzeyine göre intavenöz reguler insülin infüzyonu başlanır. Hipoglisemiyi önlemek için yakın kan şekeri takibiyle birlikte kan glikozu 150–200 mg/dL düzeylerine indiğinde dekstrozlulu sıvı eklenerek tedaviye devam edilir. İnsülin infüzyonu sırasında hipoglisemiden korunmak adına diyabetik olmayan bireylerde eş zamanlı dekstroz infüzyonu ve sık kan şekeri ölçümü önerilmektedir. İnsülin infüzyonu ile genellikle 1–2 gün içinde TG düzeyleri düşüş gösterir. İnsülin infüzyonu tedavisi TG düzeyleri 500 mg/dL altına ininceye kadar sürdürülmelidir.

Akut pankreatitte inflamasyonun tetiklediği trombus oluşumu nedeniyle pankreatik dokuda mikrosirkülasyon bozulur. Damarların trombotik oklüzyonu akut pankreatit patogenezi ve progresyonunda rol almaktadır. Heparin, trombus aktivitesini ve trombus oluşumunu azaltır. Heparin uygulaması endotelial lipoprotein lipazı aktive ederek TG düzeylerini geçici olarak azaltabilmektedir. Heparin, dolaşımdaki lipoprotein lipaz düzeylerinde başlangıçta bir artışa neden olur ama bunu hızla lipoprotein lipazın artmış hepatik yıkımı izlemektedir. Bu durum, lipoprotein lipazın plazma depolarının daha da tükenmesine katkıda bulunur ve şilomikron düzeylerinde artışa neden olur. Heparin tedavisinin yarattığı önemli bir endişe, HTG pankreatitin patofizyolojisinin TG'lerle değil, serbest yağ asitleri aracılığı ile olmasıdır. TG düzeylerini serbest yağ asitlerine dönüştürerek hızlı bir şekilde azaltmak, durumu iyileştirmektense kötüleştirilebilir, TG düzeyi azalırken serbest yağ asitleri artar. Heparin ile görülen yarar geçicidir ve monoterapi olarak kullanımıyla ilgili soru işaretleri mevcuttur. Ayrıca, heparin kanama riskini artırır. Antikoagülan olarak kullanmak gerektiğinde bile sitratla ilgili sonuçların heparine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle HTG pankreatit tedavisinde heparin uygulaması tercih edilmez.

Tedaviyi pekiştirmek için, antilipidemik ilaç tedavisi mutlaka yapılmalıdır. İlk tercih fibratlardır. Nikotik asit ve omega-3 yağ asidi de tedaviye eklenmelidir. Mevcut tedavilerle yanıt alınamayan olgularda TG düzeylerini kandan uzaklaştırmaya yönelik aferez daha doğru tanımlama ile terapötik plazma değişimi (TPD) uygulanabilecek seçenekler arasındadır. TPD ile TG düzeyleri %50–80 oranında azaltılabilmektedir¹⁵. Bu düşüş akut ama geçicidir, yanıtızsız gibi gözükse de diğer medikal tedavilerle desteklenmelidir. Bu hastalarda amaç, TPD ile TG düzeyini 500 mg/dL altına indirmektir. Akut

pankreatit dışında oral ilaç tedavileri ile yeterli etkinlik sağlanıyorsa 2–4 haftada bir TPD yapılabilir¹⁵. Amerikan Aferez Derneği'ne göre hipertrigliseridemik pankreatit için terapötik aferez, kategori III olarak belirtilmiştir¹⁶. Bu nedenle plazmafereze yönelik öneriler bulunmamakla birlikte bilgiler olgu raporları düzeyinde uzman görüşüne dayanmaktadır. Çok hızlı TG düşüşü sağlama ve deneyimli merkezlerde yan etki potansiyelinin az olması nedeniyle hayat kurtarıcı bir tedavidir.

59.5. HİPERTRİGLİSERİDEMI TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞTİRİLEN AJANLAR

Heyecan uyandıran yeni tedaviler içinde LPL eksikliği tanımlanmış ciddi HTG'de yapılan gen tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Alipogene Tiparvovec (Glybera®) adı ile çalışmaları devam eden gen tedavisinin erken sonuçları yüz güldürücüdür^{17,18}. Mikrozoal TG transfer protein (MTP) inhibitörü olan lomitapide, Apo-B içeren tüm partiküllerin düzeyini düşürmektedir. Esasen homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında kullanım onayı almıştır ancak TG düzeylerinde de %45 oranında düşüş sağlamaktadır. Apo-B'yi düşüren tüm ajanlarda olduğu gibi karaciğeryağlanmasıyolaçabilir, bu nedenle kullanımda iyi bir izlem gereklidir¹⁹. Diaçilgliserol açıl transferaz 1 (DGAT1), serbest yağ asitlerinden TG sentezinde son basamakta yer alır. DGAT1 inhibitörü pradigastat ile yapılan çalışmaların önemli özelliği diğer biyolojik ajanlardan farklı olarak oral olarak uygulanabilmesidir²⁰. AZD7687 olarak tanımlanan diğer bir DGAT1 inhibitörü, postprandiyal TG düzeylerini %50'den fazla azaltırken ciddi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle devam eden çalışmaları kısıtlıdır²¹. Tip 2 Diyabet olgularında peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α (PPAR) tedavisi hem antihiperglisemik hem de TG düşürücü etkileri ile ilgi uyandırmaktadır. PPAR- γ ve PPAR- α etkisini ortak olarak içeren dual PPAR agonisti olan aleglitazar ile yapılan çalışmalarda TG düşüşünün (%20–24) yanında hipoglisemi, ödem ve kasla ilgili yan etkiler bildirilmiştir²². PPAR- α ve PPAR- δ agonisti olan GFT505 ile majör yan etki olmadan etkili TG düşüşü bildirilmiştir²³.

59.6. SONUÇ

Hipertrigliserideminin doğru biçimde tedavi edilebilmesi için her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Günümüzde HTG tedavisi için kullanımı mümkün, eski ve yeni pek çok tedavi ajanı vardır. Ancak bunların hangisi kullanılırsa kullanılsın TAYTD'nin tedavi başarısı için esas olduğu unutulmamalıdır. Tüm HTG olguları komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al, European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative, Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints—a joint consensus statement from the European atherosclerosis society and European federation of clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem* 62:930–46, 2016.
2. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, et al, Identifying an optimal cutpoint for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem* 61:1156–63, 2015.
3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al, American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 23:1–87, 2017.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143–3421, 2002.
5. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al, Endocrine society, Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2969–89, 2012.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al, Authors/Task Force Members; Additional Contributor, ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999–3058, 2016.
7. Asakura L, Lottenberg AM, Neves MQ, et al, Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 71:701–5, 2000.
8. Mizushima T, Ochi K, Matsumura N, et al, Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. *Int J Pancreatol* 23:187–92, 1998.
9. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al, Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 15:115–23, 2004.
10. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al, Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 275:128–33, 1996.
11. Weintraub H, Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis* 230:381–9, 2013.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al, FIELD study investigators, Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849–61, 2005.
13. Blair HA, Dhillon S, Omega-3 carboxylic acids (Epanova): a review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 14:393–400, 2014.
14. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A, New lipid-lowering drugs: an update. *Int J Clin Pract* 66:270–80, 2012.
15. Schwartz J, Padmanabhan A, AQUI N, et al, Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 31:149–62, 2016.
16. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al, Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 28:145–284, 2013.
17. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al, Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 20:361–9, 2013.
18. Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM, et al, Effect of alipogene tiparovec (AAV1-LPL (S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1635–44, 2012.
19. Sacks FM, Stanana M, Hegele RA, Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med* 174:443–7, 2014.
20. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, et al, Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 14:8, 2015.
21. Denison H, Nilsson C, Löfgren L, et al, Diacylglycerol acyltransferase 1 inhibition with AZD7687 alters lipid handling and hormone secretion in the gut with intolerable side effects: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 16:334–43, 2014.
22. Erdmann E, Califf R, Gerstein HC, et al, Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor activator aleglitazar in patients with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Am Heart J* 170:117–22, 2015.
23. Cariou B, Zaïr Y, Staels B, Bruckert E, Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 34:2008–14, 2011.

Dr. Öğr. Üyesi Işlay KALAN SARI

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Antalya

ÖZET

Hipolipidemi, plazma kolesterol düzeyinin 120 mg/dL, LDL kolesterol (LDL-K) düzeyinin ise 50 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Etiyolojide öncelikle sekonder nedenler araştırılmalıdır. Bazı kanserlerde, kronik anemi ve enfeksiyonlarda, hipertiroidide, karaciğer hastalıkları ve malabsorpsiyon sendromlarında, sepsiste ve yoğun bakım hastalarında LDL-K düşüklüğü görülebilmektedir. Sekonder bir neden saptanmamışsa en sık görülen primer hipolipidemiler olan ailesel hipobetalipoproteinemi ve abetalipoproteinemi akla gelmelidir. Düşük HDL-K; erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL, çok düşük HDL-K ise <20 mg/dL olarak tanımlanmaktadır. HDL-K düşüklüğü sıklıkla TG yüksekliği ile birlikte ve aterojenik dislipidemi oluşturur. Aterojenik dislipidemi insülin direnci ve abdominal obezite ile ilişkili olup metabolik sendrom da görülür. Çok düşük HDL-K seviyeleri, primer monojenik bozukluklarda ve paraproteinemilerde ölçüm interferansına bağlı olarak görülebilmektedir. Apo A-1, ABCA1 veya LCAT genlerindeki çeşitli mutasyonlar primer HDL-K düşüklüğüne yol açmaktadır. HDL-K düşüklüğünün bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ve ateroskleroz riskini azaltmada HDL-K'yi yükseltmenin önemi vurgulansa da mevcut farmakolojik tedaviler ile HDL-K'yi yükseltmenin kardiyovasküler olay riskini azaltmadığı görülmüştür. Egzersiz, kilo kaybı, sigaranın bırakılması ve Akdeniz tipi beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri HDL-K'yi yükseltebileceğinden, tedavide öncelikle önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hipobetalipoproteinemi, abetalipoproteinemi, kombine hipolipidemi, anjiyopietin benzeri protein, PCSK9, Tangier hastalığı, ApoA-1, LCAT, HDL, LDL

60.1. TANIMLAMA

Hipolipidemi, plazma kolesterol düzeyinin 120 mg/dL, LDL kolesterol (LDL-K) düzeyinin ise 50 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır¹.

60.2. EPİDEMİYOLOJİ

Prevalansı beyaz ırkta %1,8–2,9, siyah ırkta %3,6, yatan hastalarda ise %0,5–6,2 arasında değişmektedir¹. Hiperlipideminin aksine çoğu zaman göz ardı edilen bu durum ciddi hastalıkların göstergesi ya da nedeni olabilir. Hipolipidemiler primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmektedir. Kardiyovasküler risk analizi için tetkikleri değerlendirilen ve kolesterol düşürücü ilaçları kullanmayan olgularda LDL-K <50 mg/dL olması hipolipidemi

düşündürmeli ve daha fazla sıklıkta görülmesinden dolayı öncelikli olarak sekonder nedenler araştırılmalıdır^{2,3}.

60.3. LDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN ETİYOPATOGENEZİ

Kolesterol ve trigliseridler (TG) plazmada lipoprotein partikülleri içinde taşınır. Apolipoprotein B (ApoB), ApoB-48 ve ApoB-100 olarak iki izoformda bulunur. Diyetle yağ alımı sonrası enterositlerden salgılanan şilomikronlar, Apo B-48 içerir. ApoB-100 ise karaciğerde sentezlenerek TG'den zengin VLDL-K formunda salgılanır. Mikrozoal trigliserid transport protein (MTP), karaciğer ve barsak hücrelerinde TG'nin sitozolden endoplazmik retikülüne transportu ve ApoB'ye bağlanmasından sorumludur. şilomikronlar ve VLDL içerisindeki TG, başta kas ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) ile hidrolize olur. VLDL kalıntıları sonrasında IDL ve LDL molekülüne dönüşür. ApoB-100,

LDL'nin ana yapısal proteinidir ve LDL-reseptör bağlanma alanı içerir. LDL hepatik LDL reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılır. Proprotein konvertaz subtilisin/ kaksin Tip 9 (PCSK9), LDL-reseptörünün parçalanmasını arttıran ve dolayısıyla plazmada LDL-K seviyelerini yükselten bir serin proteazdır. Anjiyopietin benzeri protein 3 (ANGPTL3) ise, lipoprotein lipaz (LPL) ve endotelial lipazları (EL) inhibe eder. Bu nedenle, ANGPTL3 eksikliğinin, LPL ve EL'nin aktivitesinde artışa ve hipolipidemiye neden olduğu düşünülmektedir².

ApoB, MTP ve PCSK9 genlerinde çeşitli mutasyonlar, LDL-K ve ApoB düzeylerinde ciddi düşüklüklerle karakterize ve en sık görülen primer hipolipidemiler olan ailesel hipobetalipoproteinemi ve abetalipoproteinemiye neden olur. Ailevi kombine hipolipidemide ise ANGPTL3 geninde mutasyonlar söz konusudur².

60.4. LDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PRİMER NEDENLERİ

Abetalipoproteinemi (ABL): ABL, MTP genindeki mutasyona bağlı oluşan otozomal resesif bir bozukluktur. TG'lerin ApoB'ye bağlanması bozulacağından tüm lipoproteinler serumda düşük saptanır. LDL-K ve ApoB saptanamayacak seviyededir. Karaciğerden VLDL salınımında azalma, hepatositlerde TG birikmesi ve hepatosteatoza yol açar. Şilomikron oluşumu bozulduğundan yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) transportu bozulur. Bebeklik döneminde yağlı dışkılama, karın şişliği ve büyüme anormallikleri tipiktir. Periferik nöropatiler, progresif ataksi gibi nörolojik bozukluklar, görme bozuklukları ve miyopati görülebilir. Hemolize bağlı olarak hafif anemi ve periferik yaymada akantositozis görülür²⁻⁴.

Familiyal hipobetalipoproteinemi (FHBL): FHBL, APOB gen defekti sonucu ortaya çıkan otozomal ko-dominant bir bozukluktur. ApoB proteininde kısalma ve fonksiyon kaybı olur. ApoB düzeyi <5. persentil ve LDL-K düzeyi 25–40 mg/dL arasındadır. Karaciğerden VLDL sekresyonunda azalma; ciddi hepatosteatoza yol açar. Siroz ve hepatosellüler karsinom görülebilir. Yağda eriyen vitamin eksikliklerinin tedavisi gerekir. Kardiyovasküler hastalıklar nadir görülür.

PCSK9 gen mutasyonları: PCSK9, LDL-reseptörünün parçalanmasını arttıran bir serin proteazdır. PCSK9 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonu, karaciğere LDL-K alımında artışa ve LDL-K seviyesinde %30–70 azalmaya neden olur. Kardiyovasküler hastalık riski azalmıştır. ApoB mutasyonunun aksine hiçbir klinik semptom görülmez. Yeni geliştirilen PCSK9 inhibitörlerinin statin tedavisine eklenmesinin kardiyovasküler sonlanım üzerine yararı olabileceği düşünülmekte ve klinik çalışmalar devam etmektedir².

Familiyal kombine hipolipidemi (FHBL2): ANGPTL'ler lipoprotein metabolizmasında düzenleyici rol oynar. FHBL2, ANGPTL3 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon ve fonksiyon kaybı sonucu, LPL aktivitesinde artış, LDL-K, HDL-K ve TG seviyelerinde azalma olur. FHBL'de görüldüğü gibi hepatosteatoz ve ciddi karaciğer problemleri görülebilir².

Şilomikron retansiyon hastalığı (Anderson hastalığı): SAR1B genindeki mutasyona bağlı gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. SAR1B proteini; şilomikronların enterositlerde, endoplazmik retikulumdan golgiye taşınmasında rol alır. Bebeklik döneminde; büyüme anormallikleri, kusma, steatore ve karın şişliği görülür. Yağda çözünen vitaminlerde, özellikle E vitamininde ciddi eksiklik vardır. LDL-K ve HDL-K düşüktür. Şilomikron üretimi bozulmuş olsa da, TG seviyeleri normaldir. İnce barsak biyopsisinde yağ yüklü enterositler görülür ve hepatosteatoz siktir. Erişkin hastalarda, kas ağrıları, kas krampları ve kreatin kinaz yüksekliği görülebilir^{3,5}.

60.5. LDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜNÜN SEKONDER NEDENLERİ

Sekonder nedenler primer nedenlere göre daha sık görülmektedir. Birçok kronik hastalıkta LDL-K düzeyleri düşebilir. Kolon ve prostat kanserlerinde, kronik anemide, kronik enfeksiyonlarda, hipertiroide, karaciğer hastalıkları ve malabsorpsiyon sendromlarında, multipl miyelomda, sepsiste ve ameliyat sonrası dönemde LDL-K düşüklüğü gösterilmiştir^{1,3}.

60.6. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜ

Düşük HDL-K; erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL, çok düşük HDL-K ise <20 mg/dL olarak tanımlanmaktadır. HDL-K düşüklüğü sıklıkla TG yüksekliği ile birlikte ve aterosklerotik dislipidemi oluşturur. Aterosklerotik dislipidemi insülin direnci ve abdominal obezite ile ilişkili olup metabolik sendromda görülür. Çok düşük HDL-K seviyeleri, primer monogenik bozukluklarda ve paraproteinemilerde ölçüm interferansına bağlı olarak görülebilmektedir^{6,7}.

60.7. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN ETİYOLOGENEZİ

HDL, kolesterolün karaciğere geri taşınmasında görev yapmaktadır. ApoA-1, karaciğer ve barsaklardan salgılanır. ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCA1) aracılığı ile periferik dokulardan kolesterolü alır ve diskoid yapıdaki HDL parçacığını oluşturur. Lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) HDL parçacığı içindeki serbest kolesterolün esterleşerek HDL çekirdeğinde depolanmasını sağlar. Böylece sferik

yapıdaki HDL parçacığı oluşur. Kolesterol ester transfer proteini (CETP) HDL'den diğer lipoproteinlere, kolesterol/ TG değişimini sağlar. Oluşan kolesterol içeriği azalmış ve TG'den zenginleşmiş HDL parçacığı, scavenger reseptör sınıf B Tip 1 (SR-B1) aracılığıyla karaciğere alınarak yıkılır. ApoA-1 böbreklerden atılırken, kolesterol sonunda nötral steroidler veya safra asidi olarak dışıyla atılır. Bu döngüdeki Apo A-1, ABCA1 veya LCAT genlerindeki çeşitli mutasyonlar primer HDL-K düşüklüğüne yol açar.

60.8. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PRİMER NEDENLERİ

ApoA-1 eksikliği ve mutasyonları: ApoA-1 HDL'nin ana proteindir. ApoA-1 eksikliği, ApoA-1 genindeki nokta mutasyonlar veya delesyonlar sonucu gelişir. ApoA-1 sentezlenmez veya salgılanmaz. Sonuç olarak; HDL-K düzeyi çok düşük olup, ApoA-1 plazmada saptanamaz. Periferde kolesterol akışının bozulması sonucu kolesterolün birikmesi ile korneal opasiteler, kutanöz ksantomlar ve ksantelazma görülebilir. Erken ateroskleroz riski artmıştır⁶.

ABCA1 Mutasyonu (Tangier Hastalığı): ABCA1 genindeki mutasyona bağlı olarak dokulardaki kolesterol HDL partikülüne aktarılamaz. HDL-K çok düşüktür. APO-A1 ve LDL-K düzeyleri de düşük saptanır. Makrofajlardan HDL aracılı kolesterol akışının bozulması sonucu karaciğer, dalak ve kemik iliğinde hiperplastik köpük hücreleri oluşur. Hepatosplenomegali, periferik nöropati, korneal opasiteler ve portakal rengi tonsiller görülebilir. Prematür koroner hastalık gelişebilir⁶.

Ailesel LCAT eksikliği: HDL'deki serbest kolesterol, kolesterol esterlerine LCAT ile esterleştirilir. LCAT eksikliğinde serbest kolesterol çeşitli dokularda birikir. Ailesel LCAT eksikliğinin iki ayrı fenotipik formu bulunmaktadır: Klasik LCAT eksikliğinde; nefritik/nefrotik sendrom, anemi ve korneal opasiteler görülür. Böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Balık göz sendromunda (Fish eye disease) ise kısmi LCAT eksikliği mevcuttur. Korneal opasiteler en önemli bulgudur, görme kaybı gelişebilir. Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren kanıtlar sınırlıdır^{6,8}.

60.9. HDL-K DÜŞÜKLÜĞÜNÜN SEKONDER NEDENLERİ

Diyabet, obezite, metabolik sendrom, sigara kullanımı, lenfoma gibi bazı hematolojik maligniteler, kronik böbrek yetmezliği ve otoimmün hastalıklarda düşük HDL-K seviyeleri saptanmaktadır. Anabolik androjenik steroidler; hepatik lipazın aktivitesini arttırıp HDL düşüklüğüne yol açabilir⁹.

60.10. TEDAVİ

Mevcut farmakolojik tedaviler ile HDL-K'yi yükseltmenin kardiyovasküler olay riskini azaltmadığı görülmüştür. Günümüzde spesifik olarak HDL-K'yi yükseltici farmakolojik tedaviler önerilmemektedir. Kilo kaybı, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve Akdeniz tipi beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri HDL-K'yi yükseltebileceğinden, HDL-K düşüklüğünde mutlaka önerilmelidir¹⁰⁻¹².

KAYNAKLAR

1. Elmehdawi RR, Hypolipidemia: A Word of Caution. *Libyan J Med* 3:84–90, 2008.
2. Welty FK, Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 25:161–8, 2014.
3. Zamel R, Khan R, Pollex RL, et al, Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 3:19, 2008.
4. Erdur CB, Güzin Y, Çocuklarda Hipolipidemiler. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 6:1–8, 2016.
5. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, et al, Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis* 5:24, 2010.
6. Rader D, deGoma EM, Approach to the patient with extremely low HDL-Kholesterol. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3399–3407, 2012.
7. Castelli WP, Wilson PW, Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 35:871–882, 1994.
8. Langlois MR, Blaton VH, Historical milestones in measurement of HDL-Kholesterol: impact on clinical and laboratory practice. *Clin Chim Acta* 369:168–178, 2006.
9. Chung S, Timmins JM, Duong M, et al, Targeted deletion of hepatocyte ABCA1 leads to very low density lipoprotein triglyceride overproduction and low density lipoprotein hypercatabolism. *J Biol Chem* 285:12197–12209, 2010.
10. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnovo S, Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation* 120:628–635, 2009.
11. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al, High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 7:484–525, 2013.
12. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, et al, Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1, 479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 46:625–33, 1997.

KISIM: 15

**ENDOKRİNOLOJİDE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEMELER**

Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Hipotalamus ve hipofiz bezinin patolojileri pek çok endokrin probleme yol açar. Manyetik rezonans inceleme, hipotalamus ve hipofiz bezinin temel inceleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi kemik varyasyonları ve kalsifikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır.

Anahtar kelimeler: Hipotalamus, hipofiz, manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, adenom

Manyetik rezonans (MR) inceleme hipotalamus ve hipofiz bezinin temel inceleme yöntemidir. Yüksek yumuşak doku çözümüyle güçlü ve multiplan görüntüleme MR'nin üstünlükleridir. Özellikle koronal plandaki görüntüler volüm artefaktlarını en aza indirerek ayrıntılı incelemeyi sağlar. Görüntüleme rutinde T1 ve T2 ağırlıklı (T1A ve T2A) görüntülere dinamik kontrastlı T1A görüntüler eklenir. Normal adenohipofiz T1A görüntülerde beyin dokusu ile izointenstir. Hayatın ilk iki ayında adenohipofiz parlak (hiperintens) izlenir. Nörohipofiz ise nörosekretuar protein nedeniyle hiperintens görünümündedir. Normal hipofiz bezi kan-beyin bariyerine sahip olmadığı için i.v. kontrast madde enjeksiyonu sonrasında belirgin şekilde boyanır. Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik varyasyonları ve kalsifikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır¹⁻⁴.

Hipofizin boyutları yaş, cinsiyet ve sekreteruar aktivitesi ile yakın ilişkilidir. Bezin yüksekliği tek başına bez boyutunu değerlendirmek için optimal bir ölçüttür. Hayatın ilk yılında yükseklik azalırken, puberte ile birlikte artar ve daha sonrasında bir plato çizer. Çocuklarda 6 mm, erkek ve postmenapozal kadınlarda 8 mm, reproduktif çağıdaki kadınlarda 10 mm ve gebe ya da emziren kadınlarda 12 mm normal yükseklik sınırlarıdır^{1,3}.

61.1. HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ PATOLOJİLERİ

Tuber cinereum hamartomu; (hipotalamik hamartom) parahipotalamik ya da intrahipotalamik lokalizasyonda

olabilir. Genellikle 1 cm boyuta sahip, sesil ya da pedinküle, yuvarlak morfolojide suprasellar bir lezyondur. BT'de beyin dokusu ile izodens yada hafifçe hipodens suprasellar kitle şeklinde izlenir. Kontrast sonrası boyanmaz. MR'de T1A görüntülerde izointens ya da hafifçe hipointens, T2A görüntülerde izointens ya da hafifçe hiperintens görünümündedir. BT'de olduğu gibi kontrast sonrası boyanmaz. Ayrıca lezyonun boyut, şekil ve intensitesinde uzun süre değişiklik olmaması da hamartom tanısını destekler¹⁻³.

Ratke kleft kisti; olguların %70'inde intra-suprasellar lokalizasyondadır. Tipik olarak stalkın anteriorunda uzanır. İnternal solid nodül içeren kistik bir lezyondur. BT'de izo-hipodens suprasellar kitle olarak izlenir. MR'de T1A görüntülerde intrakistik nodül hiperintenstir. Kistik kesim ise protein içeriğine göre hipointens ya da hiperintens olabilir. T2A görüntülerde intrakistik nodül hipointens izlenirken kist için T1A görüntüde söylenenler geçerlidir. Lezyon hem BT'de hem MR'da kontrast sonrası boyanmaz¹⁻³.

Hipofiz bezi adenomları; adenohipofizden kaynaklanırlar klasik olarak boyutuna göre iki gruba ayrılır. Boyutu 10 mm'nin altındaki adenomlar 'mikroadenom' bu boyutun üzerindeki 'makroadenom' olarak adlandırılır^{1,2,4-7}.

Mikroadenomlar; en sık intrasellar, nadiren sfenoid ya da kavernoöz sinüs, stalk, 3. ventrikül gibi ektopik lokalizasyonda yerleşirler. Bez asimetrik kalınlıktadır. Stalk deviyeye olabilir. BT'de kontrastsız görüntülerde komplike

olmamış adenomların saptanması mümkün değildir. Kontrast verilmesini takiben mikroadenomların yaklaşık üçte ikisi normal bez parakimine göre daha hipodens izlenir. MR'de T1A görüntülerdeki intensiteleri değişkendir, çoğunlukla intensite farklılığı seğilmez. T2A görüntülerde normal bez parankimi ile izointenstir. Kontrast sonrası elde olunan T1A görüntülerde mikroadenomların %70-90'ı rölatif olarak hipointenstir. Bunun nedeni mikroadenomun normal parankimden daha yavaş boyanmasıdır^{1,4-8}.

Makroadenomlar; en sık sınırları hipofiz bezinden ayrılamayan intrasellar kitle olarak izlenirler. İntrasellar ve intra-suprasellar lokalizasyon sıktır. İntra-suprasellar lokalizasyon 'kardan adam' ya da '8' görünümüne neden olur. Kafa tabanını invaze edebilir bu nedenle malign lezyonlar ya da metastaz ile karıştırılabilir. Nadiren sfenoid ya da kavernöz sinus içersinde, stalkta, 3. ventrikül içinde ya da klivus gibi ektopik lokalizasyonlarda yerleşim gösterebilir. BT'de kontrastsız görüntülerde genellikle gri cevher ile izodenstir. Kist formasyonu ve nekroz sıktır. Hemoraji olguların %10'unda, kalsifikasyon ise %1-2'sinde izlenir. Büyük boyutlu adenomlar sellayı genişletir ve sella tabanını erode edebilir. Daha agresif olanları sfenoid kemiği invaze edip klivus destrüksiyonuna neden olabilir. BT sözü edilen kemik değişikliklerini göstermekte MR'ye kıyasla üstündür. Kontrast sonrası makroadenomlar orta derecede ve nonhomojen boyanır. MR'de T1A ve T2A görüntülerde gri cevherle izointens izlenirler. Hemoraji olduğunda hemoglobulin ürünlerinin fazına bağlı olarak intensite değişiklikleri izlenir. Posterior hipofiz diafragma sella üstüne doğru yer değiştirir. Kontrast sonrası T1A imajlarda bez parakiminden daha önce, yoğun ama heterojen boyanma gözlenir. Nekroz içeren kesimler varsa bu kesimler boyanmaz. İnvaziv benign makroadenomu çok nadir görülen hipofiz karsinomundan ayırmak mümkün deęildir¹⁻⁷.

Hipofizer apopleksi; periferi boyanan, genellikle 1 cm'in üstünde boyuta sahip hipofizer kitle şeklinde izlenir. Makroadenomlara benzer şekilde 'kardan adam' ya da '8' görünümüne neden olabilir. Kronik dönemde ise 'empty sella'ya neden olur. BT'de heterojen dansitede, periferik halka tarzında kontrast tutan kitle izlenir. MR'de erken dönemde T1A ve T2A görüntülerde hipointens, subakut dönemde hiperintens izlenir. Geç dönemde T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintenstir. Kontrast sonrası tıpkı BT'deki gibi periferik halka tarzında boyanma gösterir^{1,4,5}.

Kraniyofarenjiyom; 3. Ventrikül tabanından hipofiz bezine kadar uzanan infundibular, stalk boyunca herhangi bir lokalizasyonda olabilir. Kalsifiye, solid-kistik komponentleri olan kitle şeklinde izlenir. Çoğunlukla suprasellar yerleşir. Boyutları değişken olmakla birlikte tanı konulduğunda

genellikle 5 cm'den büyüktürler. BT'de kalsifikasyon içeren, heterojen dansitede ve kontrast sonrası değişken şekilde boyanan kitle olarak izlenir. MR bulguları da lezyonun kalsifikasyon, kistik alanlar ve hemoraji içermesine bağlı olarak heterojendir^{1,2,4-7}.

Pituisitom; nörohipofiz ya da stalktan kaynaklanan iyi sınırlı, yuvarlak morfolojide kitledir. İntra-suprasellar lokalizasyondadır. BT'de hiperdens izlenir ve homojen şekilde kontrast tutar. MR'de izointens ya da hipointens solid kitle şeklindedir. Nörohipofizin normal hiperintens görüntüsü kaybolur^{1,2,6-8}.

Hipofiz hiperplazisi'nde bez boyutlarında artma (yüksekliliğin 15 mm'nin üzerine çıkması), üst konturunda konveksleşme ve homojen şekilde kontrast tutma izlenir. BT ve MR incelemelerinde bezin dansite ve sinyal intensite özellikleri deęişmez¹⁻⁴.

Hipotalamus ve hipofizer bölgedeki kitlelerin ayırıcı tanısında yukarıda sözü edilen kitlelerin dışında menenjiyom, hipotalamik gliyom, distal karotid arter anevrizmaları ve optik sinir gliyomu da sayılabilir. MR'de T1A görüntülerde nörohipofizin normal hiperintens görünümünün korunması kitlenin hipofiz ile ilişkisi olmadığını düşündürmelidir. Menenjiyomlar içlerinden geçen vasküler yapıları daraltır ve komşu kemikte hiperostoz yapar. Anevrizmalar içindeki akımın ve trombüsün tipik MR görünümleri vardır. Kraniofarenjiyom ve Rathke kleft kisti yüksek protein içerikleri nedeniyle T1A görüntülerde hiperintens izlenir^{1,2,5-7}.

KAYNAKLAR

1. Osborn AG, Blaser SI, Castillo NM, Hedlund GL, Salzman KC, Sellar, parasellar anatomy-imaging issues. Diagnostic Neuroradiology. First edition (Eds. Osborn AG, Blaser SI, Salzman KC, Katzman GC, Provenzale J, Castillo NM, Hedlund GL, Illner A, Harnsberger HR, Cooper JA, Jones BV, Hamilton BE). USA, Amirsys Inc, 2004;461-484.
2. Tuncel E, Merkezi sinir sistemi, baş-boyun. Klinik Radyoloji 1. Baskı. Türkiye, Nobel&Güneş Tıp Kitapevi, 2008;929-934.
3. Saleem SN, Said AH, Lee DH, Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. Radiographics 27:1087-1108, 2007.
4. Tamanaha T, Usui T, Fujisawa I, Okuno Y, Minamiguchi S, Komeda T, Iogawa H, Hagiwara H, Tagami T, Naruse M, Shimatsu A. Vanishing pituitary gland on MR imaging. Intern Med 49:201-202, 2010.
5. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. Endocrinol Metab Clin North Am 28:45-79, 1999.
6. Fujisawa I. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-neurohypophyseal system. J Neuroendocrinol 16:297-302, 2004.
7. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F, Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas Eur Radiol 15:543-548, 2005.
8. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. Pediatr Radiol. 35:1045-1055, 2005.

TİROİD BEZİNİN RADYOLOJİK İNCELEMESİ

Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Tiroid bezinin temel inceleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yöntemle tiroid bezinin morfolojisi, fokal ve diffüz patolojileri incelenebilir. Ultrasonografi ayrıca biyopsi için kılavuz yöntemdir. Sintigrafi ile fonksiyonel inceleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans malign patolojilerin çevre yapılarla ilişkisini, kanser rekürsini ve torasik uzanımı olan guatrı saptamak için kullanılır.

Anahtar kelimeler: tiroid, ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, nodül, tiroidit, malign, benign, kist

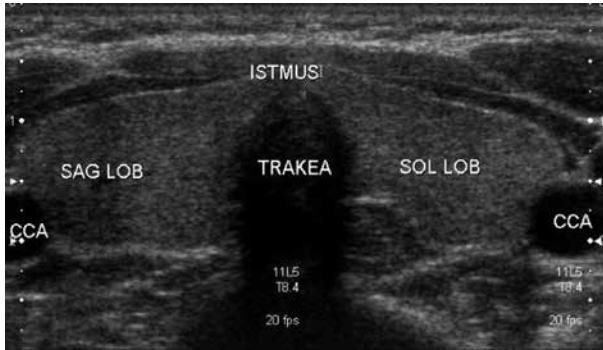
Tiroid bezi hafif asimetri gösteren üçgen şekilli iki lob ve onları birleştiren istmustan oluşur. Ortalama lob boyutları 5x3x2 cm, istmus kalınlığı 0,5 cm dir. Tiroid bezinin ilk ve temel inceleme yöntemi ultrasonografi (US)'dir. US incelemesi yüksek frekanslı transduserler ile yapılır. Tiroid bezinin normal parankimi komşuluğundaki boyun kas gruplarından daha hiperekoik görünümde olup iç yapısı homojendir. İstmusun posteriorunda hava dolu olması nedeniyle akustik gölge veren trakea, her iki lobun lateralinde anekoik görünümde karotid arterler ve sol lobun inferomediyalinde tabakalı halkasal görünümü ile özofagus yer alır (Şekil 62.1)'.

Tiroid bezinin US incelemesi; bez morfolojisinin ve bez içi yer kaplayan oluşumların değerlendirilmesi için kullanılır. Nodül iç yapısını belirlemede, kistik solid ayrımı yapmakta, supresyon

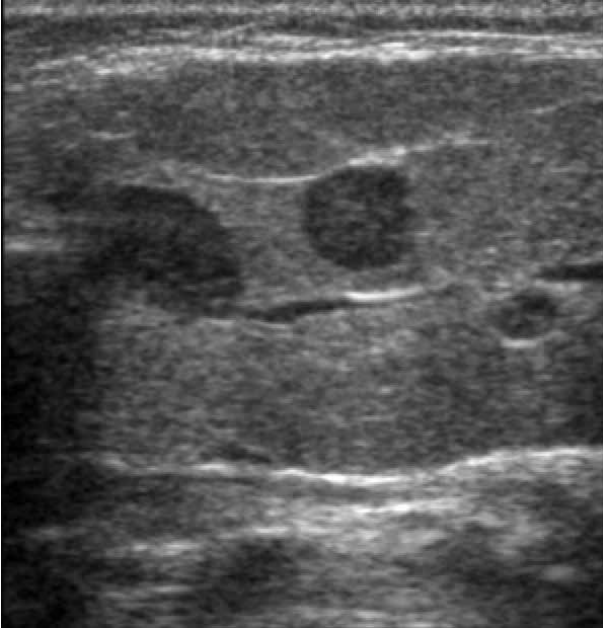
tedavisi alan olgularda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, kanserli olgularda operasyon sonrası rezidü ya da nüks araştırılmasında ve ince iğne biyopsisi yaparken kılavuz olarak kullanılır. Doppler US yöntemi ile vaskülarizasyonun değerlendirmesi yapılabilir. US, tiroid bezinin substernal, retroklavikular, intratorasik ve retrotrakeal uzanımlarını göstermede yetersizdir¹⁻³. Son dekada elastografi olarak adlandırılan ve doku sertliğini çeşitli tekniklerle ölçebilen bir US modu kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde yüzün üzerinde çok çalışmayla etkinliği kanıtlanmış elastografi yöntemleri 'strain' ve 'shear-wave'dir. Bu yöntemlerin çalışma prensipleri birbirinden farklı da olsa, temel olarak doku sertliğini kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirebilen yöntemlerdir. Doku sertliğinin ölçülebilmesi malign ve benign ayrımında katkı sağlamaktadır⁴.

Sintigrafi, bez fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Sintigrafik inceleme iyot izotopları (I-123) ve teknesyum 99 m-perteknetat (Tc-99 m-O₄) ile yapılır. İyot izotopları bez tarafından kullanılır, teknesyum ise sadece tutulur ve tutulum oranı iyoda göre oldukça düşüktür. Sintigramlar radyoizotop maddenin damar içi enjeksiyonundan 20-30 dakika sonra alınır. Anterior ve gerekirse oblik planda görüntüler elde olunur. Tiroid bezinin sintigrafik görünümü kelebeğe benzer. İstmusun görünümü değişikdir, hiç görülmeyebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'ın tiroid bezinin görüntülenmesindeki ana endikasyonları



Şekil 62.1. Normal tiroid bezinin US görüntüsü.



Şekil 62.2. Sağ lobda solid nodüller.

malign patolojilerin çevre yapılarla ilişkisini, kanser rekürrensini ve torasik uzanımı olan guvatri saptamaktır¹.

62.1. FOKAL TİROİD PATOLOJİLERİ

Tiroidin fokal lezyonları genel olarak 'nodül' olarak adlandırılır (Şekil 62.2). Tiroid bezinde nodül görünümüne neden olan benign ya da malign birçok patoloji vardır^{1-3,5-7}.

Foliküler adenomlar genellikle soliter ve kapsüllü nodüllerdir. Normal tiroid dokusuna benzer ekojeniteye sahiptir. İçlerinde hemoraji, nekroz, kalsifikasyon olabilir. Çevrelerinde 1–2 mm kalınlığında hipoekoik halo bulunur (Şekil 62.3). Foliküler adenom ve foliküler karsinom ayrımını US ile yapmak mümkün değildir çünkü kanser tanısı mikroskopik düzeyde kapsül ve/veya vasküler invazyon ile konulabilir^{1,2,5}.

Kolloid nodüller genellikle çok sayıdadır. Tiroid dokusuna benzer ekojenitede ya da daha hipoekoik görünümündedir. Sıklıkla kistik, nekrotik alanlar içerir^{1,6,7}.

Tiroidin gerçek konjenital kistleri US'de anekoik içeriğe sahip ince ve düzgün duvarlı lezyonlar olarak izlenir. Lezyon posteriorunda tipik olarak akustik güçlenme mevcuttur¹⁻³.

Hemorajik tiroid kistleri kalın duvarlıdır ve iç ekojeniteleri heterojendir. Hemoraji kronikleştikçe kistin iç yapısı da değişir ve sıvı-sıvı seviyelenmesi görülebilir¹⁻³.

Multinodüler guvatrdaki çok sayıda nodül bezin asimetrik olarak büyümesine neden olur. Nodüllerin çoğu heterojen iç yapıya sahiptir. Solid, kistik ve mikst tipte nodüller bir arada



Şekil 62.3. Heterojen iç yapıda nodül ve etrafında hipoekoik halo.

görülebilir. Bazen nodüller arasında normal tiroid dokusu hiç seçilemeyebilir¹⁻⁷.

Tiroid karsinomlarının %90'ı hipoekoik ve solid görünümündedir. İçlerindeki kistik alanların genişliği benign nodüllere oranla daha azdır. Kenarları belirgin değildir. Papiller karsinomlarda psammoma cisimlerinin neden olduğu mikrokalsifikasyonlar arkasında akustik gölgesi olan hiperekoik odaklar şeklinde izlenir. Bu görünüm tipiktir. Foliküler kanserler bez parankimi ile izoekoik olabilir. Medüller kanserler sınırları net seçilemeyen, solid heterojen nodüller şeklinde izlenir. Doppler US incelemede nodülde kaotik internal vaskülarizasyon izlenir. Anaplastik karsinom hızla büyüyen ve çevre yapıları invaze eden belirgin hipoekoik bir lezyondur. Doppler US incelemede nekroz nedeniyle hipovaskülarite izlenir^{1,2,8-11}.

Yukarıda bahsedildiği gibi malign ve benign nodüllerin US bulgularında pek çok örtüşen nokta vardır. Buna rağmen bazı US bulguları nodülün malign yapıda olduğunu düşündürür. Bu bulgular; mikrokalsifikasyon, hipoekoik iç yapı, düzensiz kontur ve çevresel halonun olmaması, tamamen solid iç yapı ve nodülün ön arka çapının transvers çapından uzun olmasıdır. Tümyle kistik bir nodülün malign olma olasılığı yoktur. Kistik-solid komponentli nodüllerin malign potansiyelleri değişkendir. Solid komponent miktarı arttıkça malign olma olasılığının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Bal peteği görünümündeki multipl lokülasyonlu kistik nodüllerde malignite olasılığı çok düşüktür. Kapsül, çevre doku ve lenf nodu invazyonunun olması maligniteyi düşündüren bulgulardır. Nodül boyutu, nodül sayısı ve nodülün büyüme hızı malign-benign ayrımı açısından nonspesifik bulgulardır. Doppler US'de nodülün santral kesimindeki vaskülarizasyonun çevresel vaskülarizasyonundan daha

belirgin olması ve rezidivite indeksinin 0,75'in üzerinde olması gibi bazı bulgular maligniteyi düşündüren bulgulardır^{1,2}. Bu bulgular malignite için spesifik olmamakla birlikte, multipl nodül varlığında biyopsi yapılacak nodülü seçmeye yardımcıdır. Ayrıca, kistik-solid komponentli nodüllerde solid komponentin gerçek bir mural nodül mü yoksa hemorajiye bağlı retrakte pıhtı ya da debris mi olduğu Doppler US ile ayırt edilebilir^{2,9}. Yukarıda sözü edilen tüm US bulgularının tek başına pozitif prediktif değerleri düşüktür. Ancak, birden fazla bulgu bir arada olduğunda duyarlılık ve özgüllüğün arttığı bildirilmektedir. Benign sitolojik bulgulara sahip nodüllerde %20'nin üzerinde bir çap artışı ya da 2 mm'nin üzerinde boyut artımı biyopsi tekrarının gerektiğini gösterir. Boyut değişikliği göstermeyen benign sitolojideki nodüller US ile 6–24 aylık aralarla takip edilebilir. Malign sitolojideki nodül varlığında ameliyat öncesi US ile tiroid ve boyun lenf nodu incelemesi yapılmalıdır. Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış olgularda ameliyat sonrası 6–12 ay ara ile 3–5 yıl boyunca US takibi önerilmektedir. Fizik muayene ile palpe edilemeyen rekküren veya servikal lenf nodları US inceleme ile saptanabilir.

US incelemenin uygulayıcı bağımlı bir yöntem olması ve malign-benign kitlelerin bulguları arasında yüksek örtüşme oranları nedeniyle, standart raporlama yöntemi geliştirilmiştir. Thyroid Imaging and Reporting Data System (TIRADS) olarak adlandırılan bu raporlama yöntemi fokal patolojileri malignite riskine göre raporlamaya yaramaktadır. European Thyroid Association tarafından da 2017'de yayımlanan kılavuzda tiroid nodülleri kısaca beş grupta raporlanmaktadır¹²:

TIRADS 1: Saptanabilen bir nodül yoktur.

TIRADS 2: Benign kategori; pür anekoik kistler ve spongiform nodüller.

TIRADS 3: Düşük risk kategorisi; oval şekilli, düzgün sınırlı, izo ekoik ya da hipoeikoik nodüller.

TIRADS 4: Orta risk kategorisi; hafifçe hipoeikoik, oval şekilli, düzgün sınırlı nodüller.

TIRADS 5: Yüksek risk kategorisi; oval olmayan şekil, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyonlar ve belirgin hipoeikoik nodüller.

BT ve MR incelemeleri, tiroide var olan nodülleri göstermekle birlikte malign-benign ayrımını yapmakta yetersiz kalmaktadır. Kanser tanısı konulduğunda ise BT ve MR çevre yapıların invazyonunu ve lenf nodlarını göstermekte US'ye üstündür^{1,2}.

Sintigrafik olarak nodüller sıcak ve soğuk olarak ikiye ayrılır. Sıcak nodüller radyonükleid maddeyi çok tutar. İyot izotopları ile yapılan çalışmalarındaki sıcak nodüller hemen daima benign yapıdadır. Teknesyum 99 m-pereteknetat çalışmalarındaki

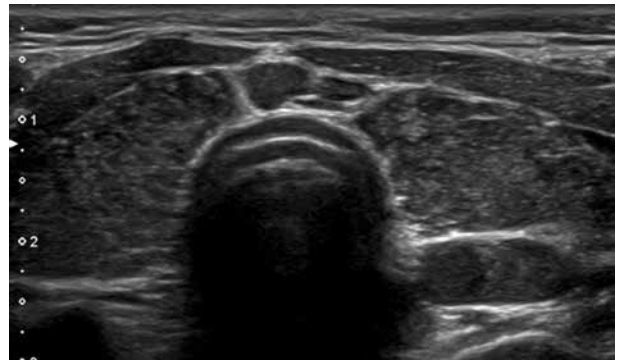
sıcak nodüllerde karsinom olasılığı iyot izotopları ile yapılan çalışmalarda saptanan sıcak nodüllere kıyasla daha yüksektir. Sintigramlarda yalnız bir lobun görülmesi karşı lobu baskılayan hiperfonksiyone bir nodülü gösterebilir. Radyonükleid maddeyi bez dokusuna göre daha az tutan ya da hiç tutmayan soğuk nodüllerde malignite riski daha yüksektir. Buna rağmen soğuk nodüllerin %77'si benigndir. Kist, adenom, tiroidit alanları ve nodüler guatrın erken fazı benign yapıdaki soğuk nodül nedenleridir. Multinodüler guatrda sintigramlarda asimetric büyüme ve şekilsel bozulma mevcuttur. Azalmış ve artmış aktivite alanları nedeniyle bez heterojen görünümündedir. Tiroid kanserlerinin uzak metastazlarının araştırılmasında iyot-131 izotopu ile tüm vücut taraması yapılır¹.

62.2. DİFFÜZ TİROİD PATOLOJİLERİ

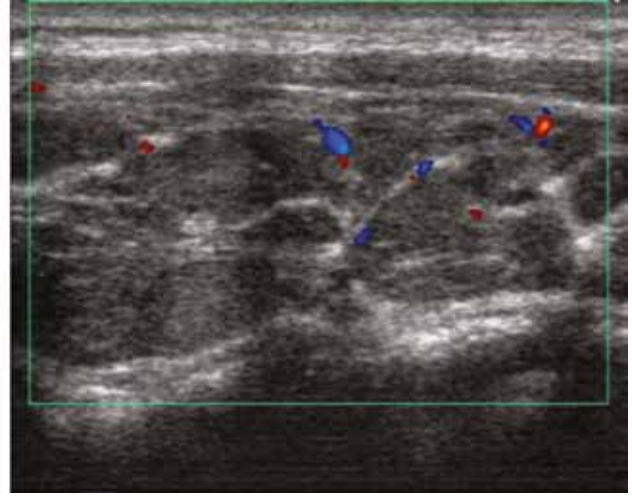
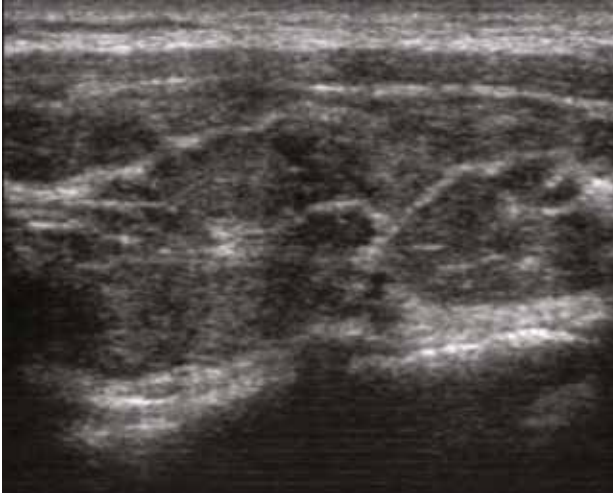
Diffüz tiroid patolojilerinde bez boyutu genellikle artar. US incelemede bezin ön yüzlerinin konveksitesinin artması, lobların ön-arka çapının 2 cm'yi, istmus kalınlığının 5 mm'yi geçmesi, tiroide diffüz büyüme bulgularıdır¹⁻³.

Graves hastalığında bezde diffüz büyüme vardır, parankim ekojenitesi homojendir. Doppler US inceleme bezde hipervaskülarizasyon izlenir. Bu görünüm 'tiroid inferno' olarak adlandırılır. Akımın kantitatif incelemesinde sistolik tepe hızının arttığı görülür. Doppler US, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Tedavi sonrası bezi besleyen arterlerin hız değerlerinde tedavi öncesine oranla azalma saptanır. Sintigramlarda aktivite tutulumu homojen şekilde artar^{1,3}.

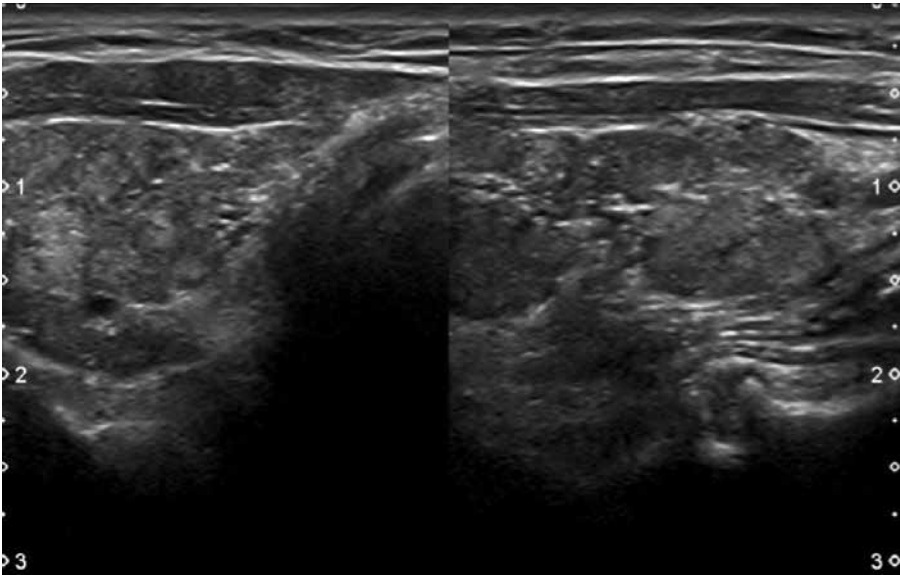
Tiroiditlerin US bulguları genellikle birbirine benzer. Akut süpüratif tiroiditte US ile abse oluşumu saptanabilir. Subakut granümatöz tiroiditte (Quervain tiroiditi) tutulan kesim hipoeikoiktir. Bezin vaskülaritesi normal ya da azalmış olabilir. Kronik lenfositik tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) akut fazda bez boyutlarında artma vardır. Bez ekojenitesi kabalaşmıştır ve normal bez ekojenitesinden daha düşüktür. Parankimde çok sayıda 1–6 mm boyutlu hipoeikoik nodüller mevcuttur (Şekil 62.4). Kronik dönemde bez atrofiye olur ve normal



Şekil 62.4. Hashimoto tiroidinde bez parankiminde 1-6 mm boyutlu hipoeikoik nodüller.



Şekil 62.5. Hashimoto tiroiditinde kronik dönem; normal tiroid parankiminin yerini hiperekoik septalarla ayrılmış hipoekoik alanlar almış.



Şekil 62.6. Subakut lenfosittik tiroidit, özellikle periferik alanlarda yerleşmiş sınırları net seçilemeyen hipoekoik heterojen alanlar.

parankimin lenfositlerce infiltrasyonunu ve fibrozisini temsil eden ekogen fibröz septalarla birbirinden ayrılmış, hipoekoik alanlar izlenir (Şekil 62.5). Bu dönemde bez vaskülarizasyonu azalır (Şekil 62.6). İnvaziv fibröz tiroiditte (Riedel struma) bez diffüz olarak büyür ve parankimi heterojendir. Bu görünüm anaplastik kanser ile karışabilir^{1-3,5}.

Adenomatöz guvatrdaki US bulguları Hashimoto tiroiditine benzer şekilde nonhomojenite ve mikronodüler görünümdür^{1,3}.

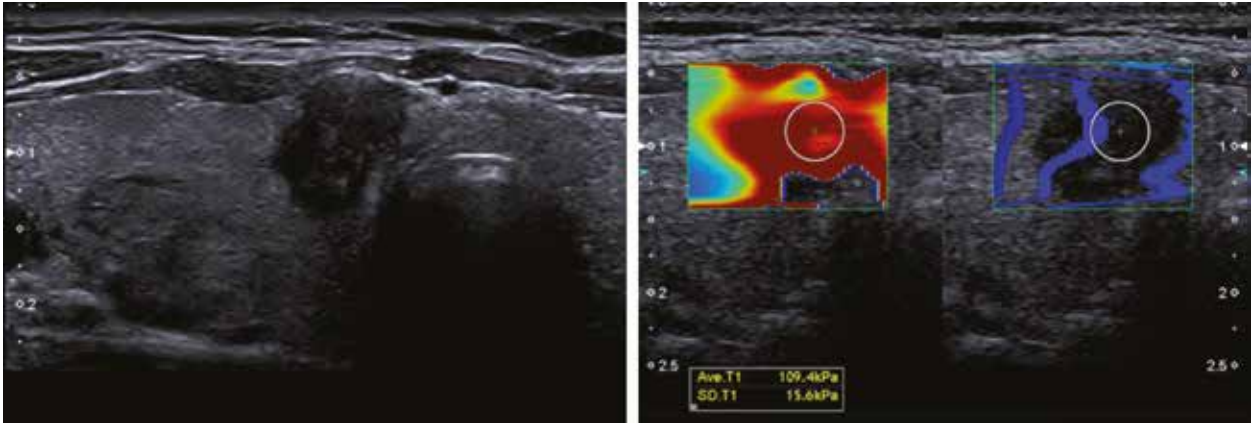
62.3. PARATIROID BEZLERİNİN RADYOLOJİK İNCELEMESİ

Özet: Paratiroid bezlerinin başlangıç inceleme yöntemi US'dir. Bu yöntemle normal anatomik lokalizasyondaki

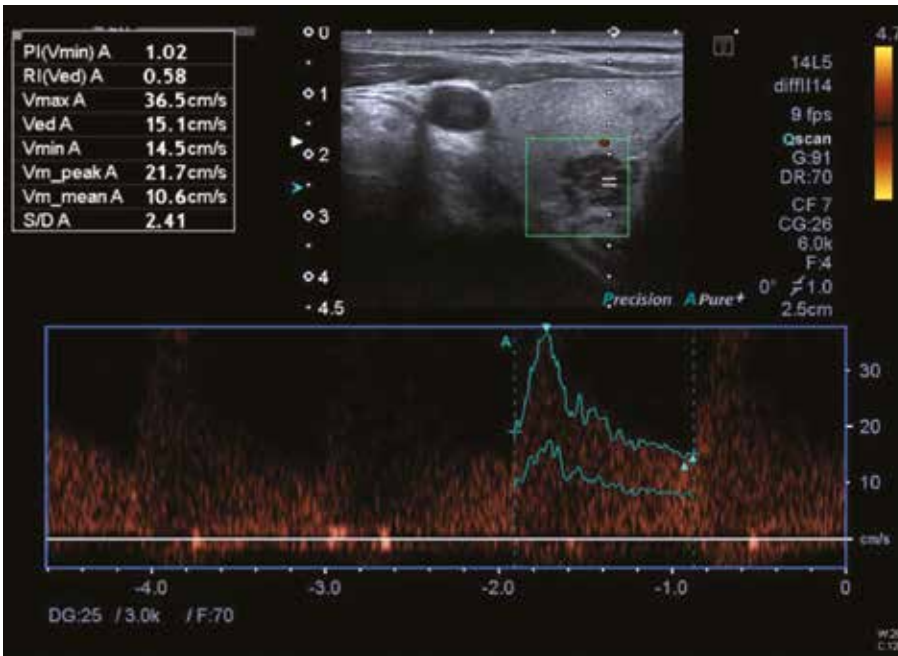
paratiroid bezlerinin boyutunu arttıran patolojiler saptanabilir. MR, BT ve sintigrafi US incelemesinin başarısız olduğu veya ektopik lokalizasyondaki bez patolojilerini saptamak için kullanılır.

Anahtar kelimeler: paratiroid, ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, adenom, hiperplazi, hiperparatiroidizm

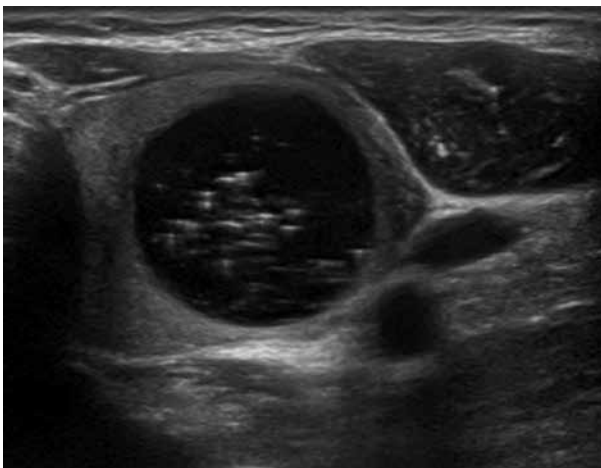
Normal paratiroid bezleri oval şekillidir, boyutları ortalama 5x3x1 mm'dir. Tiroid bezi sağ ve sol loblarda superior ve inferiora olmak üzere genellikle dört adet paratiroid bezi vardır. Superiordaki bezler %80-90 oranda tiroid bezinin mediyalinde ve posteriorundadır. İnfieriordaki bezlerin lokalizasyonu daha değişkendir. Genellikle trakea lateralinde tiroid loblarının posteroinferiorunda yer alır. Özofagus ve trakea posteriorunda ya da intratiroidal



Şekil 62.7. Sağ tiroid lobunda papiller Ca, düzensiz sınırlı, yuvarlak şekilli belirgin hipoekoik solid nodül ve elastografide doku sertliğinin yüksek olduğunu gösteren bulgular.



Şekil 62.8. hipoekoik solid nodülde santral düşük rezistanslı vaskülarizasyon, biyopsi sonucu benign sitoloji.

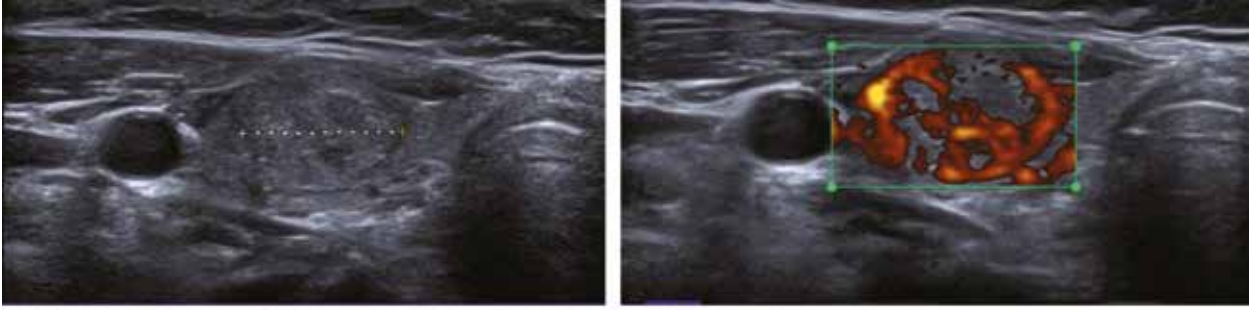


Şekil 62.9. Sol tiroid lobunda kolloid nodül.

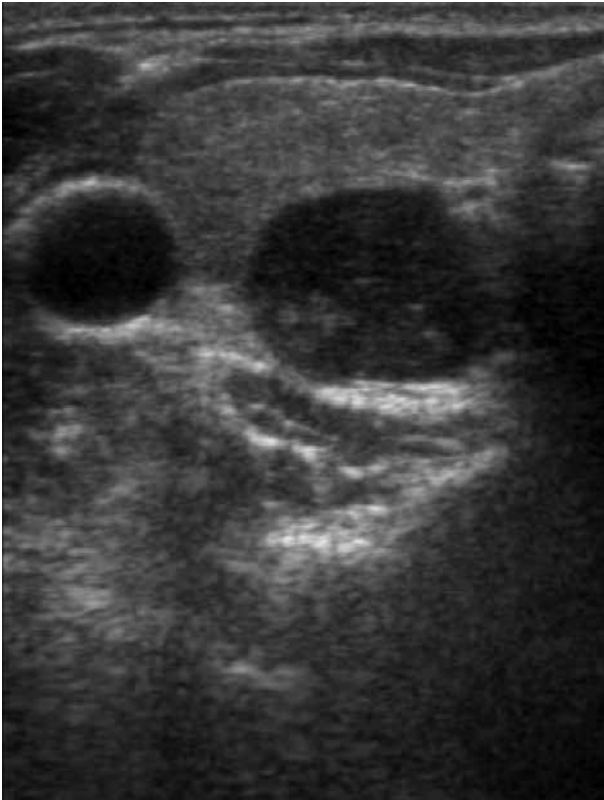
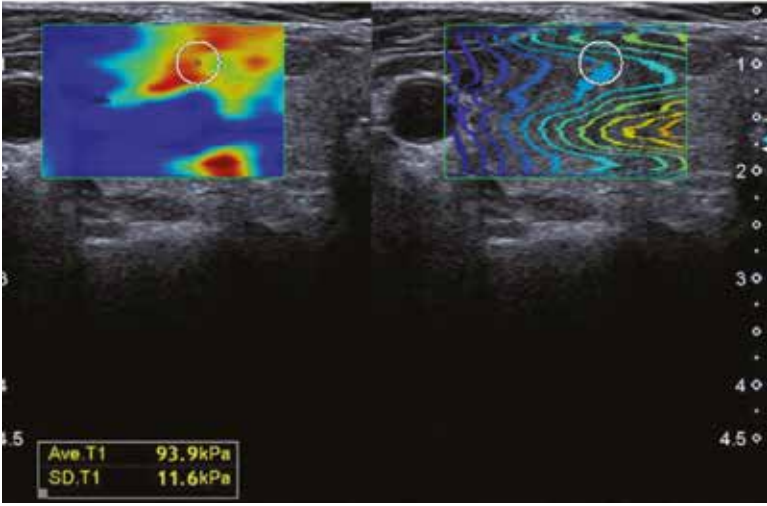
yerleşimde olanları da vardır. Ektopik olarak tiroid bezi inferior kenarı ile timus arasında bir lokalizasyonda, timus içinde ya da mediastende yerleşebilir^{1-3,11}.

Paratiroid bezlerinin incelemesinde US, BT ve MR gibi kesit görüntüleme yöntemleri ve sintigrafi kullanılır.

US incelemede normal paratiroid bezleri küçük boyutu ve tiroid parankimi ile izoekoik olması nedeniyle genellikle seçilemez. Hiperplazi, adenom veya karsinom nedeniyle büyümüş paratiroid bezi US incelemede hipoekoik ve oval şekilli görünümündedir. Adenom ve karsinomlar genellikle bez boyutlarını hiperplaziden daha çok artırır. Adenomların etrafı ekojen ince bir kapsülle çevrilidir (Şekil 62.7). Hiperplazi adenoma oranla daha hipoekoiktir ve etrafında genellikle ekojen kapsül olmaz. Adenom ve karsinomlarda nadiren



Şekil 62.10. Sağ tiroid lobunda medüller Ca, heterojen iç yapıda solid nodül, düzensiz sınırlı, hipervasküler ve elastografik incelemede nodülün bazı kesimlerinde doku sertliğinin yüksek olduğunu gösteren bulgular.



Şekil 62.11. İnförior paratiroid bezinde oldukça hipoekoik ve vasküler görünümde adenom.

kistik dejenerasyon izlenir. Adenomu saptamakta US'nin duyarlılığı %34–92, özgüllüğü %92–97 olarak bildirilmiştir. Duyarlılıktaki bu değişkenliğin nedeni, başta uygulayıcının tecrübesi olmak üzere, uygun prob kullanımı, eşlik eden tiroid hastalığı ve paratiroid bezinin ektopik yerleşimi gibi birçok faktördür. Paratiroid bezinin çok nadir patolojisi olan gerçek kistleri, tıpkı tiroidin gerçek kistleri gibi homojen anekoik iç yapıya ve ince düzgün bir duvara sahiptir^{1–3,11}.

Paratiroid patolojilerini değerlendirmek için sık kullanılan diğer yöntemler BT, MR ve teknesyum 99m sestamibi ve talyum-201 ile yapılan sintigrafidir. Bu yöntemler özellikle US incelemesinin başarısız olduğu ektopik lokalizasyondaki bez patolojilerini saptamak için kullanılır. BT, US ile karşılaştırıldığında retrotrakeal, retroözofageal ve mediastinal yerleşimli adenomları saptamada üstündür. Ancak intratiroidal yerleşimli lezyonları saptamakta yetersizdir. Ayrıca hiperplastik bezi adenomdan ayıramaz. MR'de değişik düzlemlerde imajlar elde edilebilmesi bir avantajdır. Hiperplazi, adenom ve karsinomun MR görünümleri birbirine benzer; T1 ağırlıklı imajlarda çevre yumuşak dokulara benzer intensitede, T2 ağırlıklı imajlarda ise hiperintendir. Bu üç patolojiyi MR ile birbirinden ayırmakta yetersizdir. Cerrahi öncesi bu yöntemlerin kombinasyonunu kullanmak tek bir yöntem kullanmakla karşılaştırıldığında doğruluk oranını arttırmaktadır. Böyle bir durumda başlangıç görüntüleme yöntemi olarak US en uygun seçenektir^{1–3,11}.

KAYNAKLAR

1. Tuncel E, Merkezi sinir sistemi, baş-boyun. Klinik Radyoloji 1. Baskı. Türkiye, Nobel & Güneş Tıp Kitapevi, 2008;1015-1021.
2. Solbiati L, Charboneau JW, James EM, Hay ID, The thyroid gland. Diagnostic Ultrasound. Second edition (Eds. Rumack CM, Charboneau JW, Wilson SR). USA, Mosby-Year Book Inc, 1998;703-729.
3. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC, Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. Ultrasound Q 19:162-176, 2003.
4. Dudea SM, Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease. Med Ultrason 17:74-96, 2015.
5. Rago T, Vitti P, Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22:913-928, 2008.
6. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS, Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. J Med Imaging Radiat Oncol 53:177-187, 2009.
7. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW, Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. World J Surg 32:1253-63, 2008.
8. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johson D, Farrell S, US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. Radio Graphics 27:847-865, 2007.
9. Haber RS, Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. Endocr Pract 6:396-400, 2000.
10. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB, The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay. Ultrasound Q 21:39-45, 2005.
11. Hopkins CR, Reading CC, The parathyroid gland. Diagnostic Ultrasound. Second edition (Eds. Rumack CM, Charboneau JW, Wilson SR). USA, Mosby-Year Book Inc, 1998;731-748.
12. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 6:225-237, 2017

Uzm. Dr. Nalan YILDIRIM ERYILMAZ¹, Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL²

¹310Klinik MVZ Radiologie und Nuklearmedizin am Krankenhaus Schwabach, Almanya

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Adrenal bezler, korteks ve medullayı ya da her ikisini de tutan çok sayıda patoloji tarafından etkilenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, kitle saptanması ve karakterizasyonunda kullanılan yöntemlerdir. Adenom/non-adenom ayrımı trifazik BT ve intrastoplazmik yağa duyarlı bir MR sekansı olan kimyasal shift inceleme ile güvenilir olarak yapılabilir. Adenom dışı kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında ise metastatik lezyonlar, yağdan fakir adenomlar, adrenal medulladan gelişen kitleler, lenfoma-lösemi tutulumları ve tüberküloz gibi patolojiler akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Adrenal bez, MR, BT, US, adrenokortikal adenom, Addison hastalığı, Cushing, feokromasitoma, konjenital adrenal hiperplazi

Normal adrenal bez, batin içinde anteromediyalde korpus ve iki posterior bacağı ile en iyi BT veya MR ile gösterilebilen Y sekinde bir konfigürasyona sahiptir. Bacak kalınlıkları 3–6 mm arasındadır¹.

Böbrek üstü bezlerinin görüntülenmesi klinik olarak hormon aktif tümörden şüphelenildiğinde, malign hastalığı bilinen olguda metastaz araştırılırken veya rastlantısal bulunan kitlelerin (insidentaloma) karakterizasyonu amacıyla yapılır².

Büyük boyutlu kitle lezyonları ultrasonografik olarak saptansalar da kitle saptanması ve karakterizasyonunda rol oynayan esas yöntemler BT ve MR görüntülemidir.

Adrenal bezde kitle araştırılırken seçilecek ilk yöntem kontrastsız BT olmalıdır. MR inceleme genellikle problem çözücüdür (özellikle kontrast madde alerjisi olan olgularda veya feokromasitoma şüphesi varlığında tercih edilir)³. Kitlenin boyutunun 4 cm'den fazla olması, konturda düzensizlik, kontrol incelemelerde boyut artışı malignite lehine bulgudur⁴.

Kontrastsız BT incelemede elde edilen yoğunluk (*Hounsfield Unit* - HU) X-ışını atenuasyonunu (kitle tarafından X-ışınının zayıflatılma derecesi) gösterir². Benign adenomlar yüksek yağ içerikleri nedeniyle düşük HU değerlerine sahiptir.

Eşik değeri 10 HU ile testin duyarlılığı %71, özgüllüğü %98'dir¹. Elde edilen HU değerine göre, kontrast verilip verilmeyeceğine karar verilir. Eğer kontrastlı ve geç faz (15 dakika) incelemelerde boyanma yıkanma yüzdesi yaklaşık %50'den az ise (özellikle de geç faz yoğunluğu 35 HU'dan fazla iken), kitle "*indeterminate* - belirsiz" olarak kabul edilir. Eğer hastada yeni bir adrenal dışı primer tümör var ise, perkütan biyopsi önerilir. Hastada kanser yoksa kitlenin boyutu ve diğer klinik bulgulara göre operasyon, BT ile takip veya NP-59 (I¹³¹ iodometil-I-19-norkolesterol) sintigrafisi önerilir¹. Bu kriterlerin uygulanabilmesi için kontrastlı incelemede adrenal kitle tespit edilen hastalarda (hasta masadan kalkmadan) 15 dakika sonra adrenal bezler tekrar görüntülenmelidir¹. Kontrastsız ve kontrast sonrası yıkanmaya ait HU değerleri birlikte değerlendirildiğinde, adenomları karakterize etmede ve diğer tümörlerden ayırmada %98 duyarlılık ve %92 özgüllük ile yararlı olur⁵⁻⁷. Mutlak yıkanma yüzdesinin %60, nisbi yıkanma yüzdesinin ise %40'ın üzerinde olması adenomu %98 ve %92 duyarlılık ve özgüllükle karakterize eder⁷⁻⁹. Adenom ile uyumlu görünümü olmayan kitleler, metastatik lezyonlar olabileceği gibi yağdan fakir adenomlar, adrenal medulladan gelişen kitleler, lenfoma-lösemi tutulumları ve tüberküloz gibi patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Son dönemlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanan çok kesitli BT ile daha ince kesitler elde edilebilir ve her planda yeniden biçimlendirilmiş (reformat) imajlar değerlendirmeye katkı sağlar¹⁰.

Mitchell ve ark.'nın 1992 yılında tanımladıkları ve sonraki yıllarda farklı ekipler tarafından da değeri araştırılan kimyasal değişim (*chemical shift*) MR yöntemi ile yeni bir dönem başlamış ve bu ayrımı yapmak mümkün olmuştur^{4,11,12}.

Kimyasal değişim MR inceleme; az miktardaki yağa bile duyarlıdır. Tekniğin fizik temeli ise aynı voksel (noktanın üç boyutlu konumu) içindeki yağ ve su protonlarının farklı presesyon (devinim) frekanslarına sahip olmalarıdır. Böylece intrastoplazmik mikroskopik yağ varlığında adenom tanısı konurken ileri tetkike gerek kalmaz¹³⁻¹⁶. Kimyasal değişim MR incelemenin adenomların karakterizasyonunda duyarlılığı %81-100, özgüllüğü %94-100 arasında değişmektedir¹⁷.

US (ultrasonografi) incelemenin ise özellikle çocuklarda üstünlüğü ortaya çıkmaktadır². Özellikle yenidoğanda hem doku kalınlığı az olduğu için hem de adrenal bezler erişkinlere kıyasla nispeten daha büyük oldukları için US inceleme temel yöntem haline geçer².

Arteriyografi, venografi, venöz örnekleme, RG (radyonükleid görüntüleme) ve perkütan biyopsi sorun çözücü olarak uygulanır².

Hiperplazi, adenom, adrenokortikal kanser, miyelolipoma daha çok adrenal korteks ile ilgili iken, feokromasitoma, nöroblastoma ve kanama adrenal medulladan kaynaklanır. Metastaz, kist, granülatöz hastalık ve lenfoma ise hem korteks hem de medullayı etkiler.

Belirgin yağ içeriği olan miyelolipoma veya adrenal kist gibi benign kitleler, T2A imajlarda genellikle belirgin hiperintens görüntü veren feokromasitomalar ve nekroz içerip heterojen görünümde olan ve invaziv karakter taşıyan adrenokortikal kanserler tanı problemi oluşturmaz^{13,18}.

Primer Adrenal Yetmezlik

Addison hastalığı olan hastalarda, adrenal bezler kesitsel yöntemlerde güçlükle seçilebilir veya izlenemez. Tüberküloza bağlı olgularda her iki adrenal bezde kalsifikasyon veya hipodens nekrotik alanlar içeren yumuşak doku kitlesi görülebilir¹. Kontrast madde uygulaması sonrası periferik boyanma ve santralde boyanmayan hipodens alanlar tipiktir¹⁹. Bilateral tutulumla seyreden metastaz, hemoraji, infarkt ve fungal enfeksiyonlar da bezde destrüksiyona neden olarak yetmezliğe neden olabilir¹.

Cushing Sendromu: Etiyolojide, olguların %70'inde adrenal hiperplazi, %20'sinde adrenal adenom ve %10'unda ise kortikal karsinom söz konusudur¹. ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) hipersekresyonuna neden olan pitüiter adenomu

olan olguların yarısında görüntülemeye adrenal bezler normal tespit edilirken diğer yarısında ise diffüz veya makronodüler genişleme görülebilir¹.

Conn Sendromu

Olguların %75'inde adenom, %25'inde ise hiperplaziye bağlı olarak ortaya çıkar¹. Conn sendromuna neden olan adrenal tümörler genellikle 2 cm'den küçüktürler bu nedenle adrenal bezlere yönelik yapılacak BT veya MR incelemelerde kesit kalınlıklarının ince olması gerekir (1,5-3 mm)¹. BT ile olguların %90'ında adenom/hiperplazi ayrımı yapılabilir².

Adrenogenital sendromlar: Yenidoğanda US ile adrenal bezlerde hiperplazi saptanır. Erişkinlerde ise neden adenom veya karsinomdur².

Konjenital adrenal hiperplaziler (KAH)

Çocuklarda adrenal yetmezliğin en sık nedenidir. Görüntüleme bulguları lipoid formda adrenal korteks hücreleri içinde yoğun yağ damlacıkları birikimine bağlı olarak ortaya çıkar. US, BT ve MR'de bilateral genişlemiş adrenal korteks saptanır; medulla normaldir. Lipoid olmayan diğer konjenital adrenal hiperplazilerde ise her iki adrenal bezde yağ birikimi olmaksızın diffüz genişleme veya nodülerite izlenir²⁰. Ancak, adrenal bezlerin normal olması durumunda KAH ekarte edilemez²¹.

Adrenal insidentalomalalar

Adrenal dışı hastalık araştırılırken radyolojik görüntülemeye adrenal bezde tesadüfen saptanan kitlelerdir. Kanser nedeniyle veya evreleme amacıyla radyolojik inceleme yapılan hastalar bu gruba dahil edilmezler²².

Yapılan çalışmalarda BT yapılan hastalarda adrenal insidentaloma saptanma oranı %0,35-5 arasında bildirilmiştir²³. Bu oran yaşla birlikte artmaktadır²². Bilinen kanseri olmayan bireylerde bu kitlelerin hemen tamamı benignidir ve klinik önemleri yoktur. Ancak, primer kanser varlığında, adrenal kitlenin metastaz olma olasılığı yüksektir (yaklaşık %45-73)²⁴.

Feokromasitoma

Paragangliomaların adrenal medulla kaynaklı olan alt tipidir. Yoğun kontrast tutan adrenal kitleler şeklinde görülür¹. Özellikle büyük boyutlular olmak üzere heterojen veya kistik yapıda olabilir². Kalsifikasyon içerebilir. MR incelemede oldukça yüksek T2A sinyal intensitesi gözlenir¹. Bununla birlikte, T2A imajlardaki sinyal intensitesi olguların %35'inde atipiktir. Tipik sinyal intensitesi de spesifik değildir ve ödemli ve nekrotik adrenal metastazlarla örtüşme söz konusudur²⁵.

Kitle lokalizasyonu sırasıyla %85 adrenal bez, %8 paraaortik, %5 Zuckermandl organı ve %1 mesanedir. Bu nedenle feokromasitoma araştırılan hastalarda adrenal bez loju ile birlikte bifurkasyon seviyesi de dahil olacak şekilde para-aortik alan tetkike dahil edilmelidir. Kontrast madde ve perkütan biyopsi katekolamin deşarjına ve hipertansiyon krizine neden olabilir bu yüzden feokromasitoma lehine laboratuvar bulguları olan olgularda kontrast madde kullanılmaması önerilir².

Adrenokortikal kanser

Radyolojik yöntemlerle adrenokortikal karsinom, metastaz, feokromasitoma, atipik adenomlar birbirinden ayırlamaz²¹. Adrenokortikal kanserlerin MR incelemede adenomlar gibi baskılanma özelliği olabileceği, BT incelemede de yine adenomlar gibi hızlı yıkanma gösterebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle MR veya BT bulgularına bakılmaksızın çoğu büyük boyutlu ve heterojen olan, nekroz ve kalsifikasyon içeren kitle lezyonlarından histopatolojik örnekleme yapılması veya çıkarılmaları gereklidir¹⁷.

KAYNAKLAR

1. Weissleder R, Wittenberg J, Harishinghani M, Chen JW, Primer of diagnostic imaging. Fourth Edition. (Eds. Mcateer M, Gaertner R, Dudlick M, Milnes J). USA, Mosby Elsevier, 2007;322–328.
2. Tuncel E, Klinik Radyoloji. Genisletilmiş 2. Baskı. Nobel & Gunes Tip Kitabevleri Ltd. Sti, 2008;600–607.
3. Itchikawa T, Fujimoto H, Murakami K, Tauchi M, Mochizuki S, Ohtomo K et al, Adrenal tissue characterization with 0 5-T MR imaging: value of T2-weighted images. JMIRI 3:742–745, 1993.
4. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM, Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. Radiology 185:345–351, 1992.
5. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F, CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. AJR Am J Roentgenol 170(3):747–52, 1998.
6. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI, Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 222(3):629–33, 2002.
7. Sahdev A, Reznik RH, Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. Trends Endocrinol Metab 15(6):271–6, 2004.
8. Dunnick NR, Korobkin M, Imaging of adrenal incidentalomas: current status. AJR Am J Roentgenol 179(3):559–68, 2002.
9. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H, Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 234(2):479–85, 2005.
10. Ilias I, Sahdev A, Reznik HR, Grossman AB, Pacak K, The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocrine-Related Cancer 14:587–599, 2007.
11. Yazıcı Z, Doğan Ö, Kuyucu M, Savcı G, Adrenal kitlelerin tanısında kimyasal shift MRG'nin değeri: kantitatif değerlendirme, Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 8:377–383, 2002.
12. Yazıcı Z, Doğan Ö, Yalçın R, Savcı G, Adrenal adenomların tanısında kimyasal shift MRG'nin değeri: kalitatif değerlendirme, Uludağ üniversitesi tıp fakültesi dergisi 28:17–21, 2002.
13. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, Lewis JS Jr, Shirkhoda A, Farooki A, et al, Adrenal masses: MR imaging of masses with pathological correlation. Radiographics 24:73–86, 2004.
14. Pagani JJ, Normal adrenal glands in small cell carcinoma: CT-guided biopsy. AJR 140:949–951, 1983.
15. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S, Characterization of adrenal masses(<5 cm) by use of chemical shift imaging: observer performance versus quantitative measures. AJR 165:91–95, 1995.
16. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG, Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical shift MR imaging. AJR 165:579–583, 1995.
17. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G, Chemical shiftMR imaging of hyperattenuating(>10HU) adrenal masses: does it still have a role?. Radiology 231:711–6, 2004.
18. Krestin GP, Genitourinary MR. kidneys and adrenal glands. Eur Radiol 9:1705–14, 1999.
19. Guoa Y, Z Yang, Li Y, Denga Y, Maa E, Mina P, Zhang X, Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. European Journal of Radiology 62:359–370, 2007.
20. Kohda E, Yamazaki H, Hisazumi H, Tutumi Y, Ogata T, Shiraga N, Imaging of congenital lipoid adrenal hyperplasia. Radiat Med 24:217–219, 2006.
21. Rumack CM, Wilson RS, Charboneau W, Diagnostic ultrasound. Second edition. (Eds. Hurley RA, Corra E, Carino M.). USA, Mosby, 1998;431–451M
22. Shirodkar, SA Jabbour, Endocrine incidentalomas. Int J Clin Pract, 62:9, 1423–1431, 2008.
23. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR, The incidental adrenal mass. Radiol Clin North Am 34:1037–1054, 1996.
24. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M, Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol 149:273–85, 2003.
25. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA, Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. Fam Cancer 4(1):61–8, 2005.

Uzm. Dr. Nalan YILDIRIM ERYILMAZ¹, Doç. Dr. Naile BOLCA²

¹310Klinik MVZ Radiologie und Nuklearmedizin am Krankenhaus Schwabach, Almanya

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Ultrasonografi (US); skrotum ve testislerin temel inceleme yöntemidir. Testis; hacmi ve parankim özellikleri, kanlanması, kitle lezyonları, kalsifikasyonlar açısından değerlendirilir. Manyetik rezonans (MR) inceleme kitlelerin intratestiküler-ekstratestiküler ayrımında, lokal yayılımın değerlendirilmesinde ve seminomatöz-nonseminomatöz kitle ayrımında yararlı olabilir. Her iki yöntemin lezyon saptamada duyarlılığı %100'e yakındır, ancak malign-benign ayrımı yapılamaması önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu bölümde infertilite, testiküler kitleler, inmemiş testis ve adrenal rest gibi başlıklar ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Görüntüleme, ultrasonografi, manyetik rezonans, ekojenite, kriptorşidizm, infertilite, testiküler mikrolityazis, adrenal rest, testis hacmi, kitle

Ultrasonografi (US); skrotum ve testislerin temel inceleme yöntemidir¹. İnceleme 7,5–14 mHz veya üzeri yüzeysel problemlerle yapılır². Testis, homojen ekojenitede izlenir. Posteriorunda ince ekojen çizgi şeklindeki yapı ise mediastinum testistir¹.

Testis görüntülemesinin özellikle yararlı olduğu durumlar şunlardır: Skrotal kitlelerin yerleşim ve karakter özelliklerinin değerlendirilmesi, bilinen metastatik tümörü olan hastalarda okkült primer tümörün saptanması, testiküler mikrolityazis olgularının takibi, lösemi, lenfoma tutulumunun araştırılması (özellikle relaps olduğunda), skrotal travmanın değerlendirilmesi, infertile, varikosel açısından araştırma, inmemiş testis ve testiküler kan akımının değerlendirilmesi³.

MR inceleme kitlelerin intratestiküler-ekstratestiküler ayrımında, lokal yayılımın değerlendirilmesinde ve seminomatöz-nonseminomatöz kitle ayrımında yararlı olabilir⁴⁻⁸. Homojen sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı imajlarda düşük sinyal intensitesi ve kontrast madde ile tümörden daha fazla boyanan septalar seminom lehine iken; heterojen sinyal paterni (hemoraji, nekroza bağlı), kontrast madde ile heterojen boyanma ve yağ içeriği ise nonseminomatöz lezyonların özelliğidir⁴.

US ve MR, lezyonları saptamada %100'e varan duyarlılığa sahipken, malign-benign ayrımı yapılamaması önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Klinefelter sendromu

Klinefelter sendromlu erkeklerde genellikle testisler normalden küçüktür (testis hacmi 2–6 ml). US incelemede testisler küçük ve heterojen, düzensiz ekojenitede izlenir. Hiper ve hipoeoik odaklar saptanır⁹.

Kriptorşidizm (inmemiş testis)

İnmemiş testis böbrek alt polünden inguinal kanalın dış ağzına kadar herhangi bir yerde bulunabilir¹. Inguinal kanal içinde %80 oranında palpe edilebilir, geriye kalanlar ise karın içindedir¹. İnmemiş testisleri araştırmada seçilecek görüntüleme yöntemleri US ve MR incelemidir¹⁰. Bu yöntemler non-invaziv olmaları, iyonizan ışın içermemeleri ve diğer yöntemlere benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları nedeniyle tercih edilir¹⁰.

US, inguinal kanal içindeki inmemiş testisleri araştırmada kullanılır. İnmemiş testislerin çoğu atrofik olup 1 cm'den küçük ve hipoeoiktir¹. Inguinal kanal içinde hareket eden, batin içi yerleşim gösteren veya atrofik olan testisleri saptamada ise US'nin duyarlılığı düşüktür¹⁰. Karın içindeki

inmemiş testisler MR ile araştırılır, ancak atrofik olmaları ve sinyal özelliklerinin diğer çevre dokulardan ayırma yardımcı olmayışı nedeniyle kolay saptanamaz¹. MR incelemenin diğer zorlukları arasında sedasyon gerektirmesi ve hareket artefaktlarına duyarlılığı sayılabilir¹⁰. Çeşitli yayınlarda MR ile inmemiş testis saptama yüzdesi %52 ile %93,7 arasında bildirilmektedir^{11,12}. Testiküler venografi ve spermatik arteriyografi ağırlı ve invaziv ileri yöntemlerdir¹.

Erkek infertilitesi

Nedenleri; impotans, oligospermi, aspermi (varikozel de dahil olmak üzere pek çok nedeni olabilir) ve sperm disfonksiyonu şeklinde sıralanabilir¹³. US inceleme, testisle ilgili yapısal ve fonksiyonel bilgiler verebilir². Yapısal değerlendirme testis hacmi, eko-paterni hakkında bilgi sağlar; makrovasküler ve mikrovasküler değerlendirme ile fonksiyonel veri elde edilebilir. Son zamanlarda 'real-time sonoelastography' (RTE) ile doku elastisitesi hakkında ek bilgi edinilebilmektedir. Daha ileri fonksiyonel analizi için kontrastsız ve kontrastlı renkli Doppler US, ileri kontrast ajan tespit yöntemleri (MVI; "microvessel imaging" gibi) ve zaman-intensite eğrisi hesaplamaları da değerlendirmeye eklenebilir².

Testis eko-paterninde hafif bir bozukluk azalmış testis fonksiyonunu işaret eder². İnfertil erkeklerde testis hacmi semen profili ile ilişkilidir². Testis hacminin %70–80'i seminifer tübüller tarafından oluşturulur ve spermatogenez yansıtır². Testis fonksiyonu ile US ve diğer yöntemlerle ölçülen testis hacmi arasındaki korelasyon gösterilmiştir¹⁴. US, hacim ölçümü için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir ve yapılan son çalışmalara göre $L \times W \times H \times 0,71$ formülü gerçek testis hacmine en yakın değeri vermektedir². Testiküler perfüzyon, fonksiyonla yakın ilişkilidir. Renkli Doppler US, 'power' Doppler US ile makrovasküler durum, kontrastlı renkli Doppler US ile mikrovasküler durum değerlendirilebilir².

İnfertilite yakınmasıyla başvuran olgularda saptanabilecek bir diğer patoloji Leydig hücre hiperplazisidir⁸. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte; testiküler ağrı veya şişlik yakınmalarına da neden olabilmektedir⁸. Leydig hücre hiperplazisinin nedenleri kriptoorsidizm, konjenital adrenal

hiperplazi, germ hücreli tümörler veya koryokarsinom tarafından üretilen hCG, pituitar anomaliler, Klinefelter sendromu, eksojen hCG terapisi ve prostat kanserinde uygulanan antiandrojen tedavidir⁸. MR incelemede bilateral, T1 ağırlıklı görüntülerde testis parankimine göre hipointens, multipl, solid karakterde 1–6 mm çapında lezyonlar olarak karşımıza çıkar ve minimal boyanma gösterebilir¹⁵. Ayırıcı tanıda lenfoma, lösemi, metastatik hastalık ve primer testis tümörü olmakla birlikte eğer laboratuvar bulguları ve anamnezle Leydig hücre hiperplazisi yönünde bir etioloji ortaya konulabilirse, medikal tedavi mümkündür⁸.

Testiküler tümörler: Saptamada US yüksek duyarlılığı sahiptir (%95)¹³. Ancak, tanı biyopsi/testisin çıkarılması ile konur¹³. Bazı tümörler tipik US görünümüne sahiptir. Örn; seminomlar, homojen hipoeoik; embriyonel hücreli karsinomlar kistik, heterojen görünürler. Diffüz veya multifokal testiküler büyüme lenfomada görülür¹³.

Leydig hücreli tümörler en sık görülen stromal tümörlerdir³. US'de genellikle küçük, solid ve hipoeoik kitleler şeklinde izlenir. Büyük olanlar nekroz ve hemorajiye bağlı kistik alanlar içerebilir³.

Adrenal kalıntılar

Konjenital adrenal hiperplazi ve ACTH artışı varlığında saptanan bilateral testiküler lezyonlar neredeyse kesinlikle adrenal kalıntılara bağlıdır⁸. US incelemede bilateral hipoeoik nodüller saptanır¹⁶. MR incelemede T1 ağırlıklı görüntülerde testis dokusuna göre hipointens olup kontrast madde ile boyanır¹⁷. Seri görüntülemelerde lezyonun boyutunun sabit kaldığı, büyüdüğü, küçüldüğü veya kaybolduğu gözlemlenebilir¹⁸.

Testiküler mikrolityazis

Seminifer tübüllerin içinde kalsifikasyonlar vardır³. Bu kalsifikasyonlar normal veya inmemiş testislerde bulunabilir; Klinefelter sendromunda, erkek psödohermafroditizmde ve testiküler neoplazmlarda bildirilmiştir³. US incelemede çok sayıda, hiperekoik, gölgesi olmayan odak vardır ve testiküler neoplazmlarla ilişkili olduklarından tümör belirteçleri ve US ile takip gerekir³.

KAYNAKLAR

1. Tuncel E, Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı. Türkiye, Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2008;613–620.
2. Schurich M, Aigner F, Frauscher F, Pallwein L, The role of ultrasound in assessment of male fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 144 Suppl 1:192–198, 2009.
3. Rumack CM, Wilson RS, Charboneau W, Diagnostic ultrasound. Second edition. (Eds. Hurley RA, Corra E, Carino M.). USA, Mosby, 1998;791–821.
4. Tsili AC, Tsampoulas C, Giannakopoulos X, Stefanou D, Alamanos Y, Sofikitis N, Efremidis SC, MRI in the histologic characterization of testicular neoplasms. AJR 189:331–337, 2007.

5. Akbar SA, Sayyed TA, Jafri SZ, Hasteh F, Neil JS, Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. RadioGraphics 23:1461–1476, 2002.
6. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA, From the archives of the AFIP. extratesticular scrotal masses-radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 23:215–240, 2003.
7. Mason BJ, Kier R, Sonographic and MR imaging appearances of paratesticular rhabdomyosarcoma. AJR 171:523–524, 1998.
8. Siegelman Evan S, Body MRI; Tüm vücut MRG 1. Baskı. (Ed: Uzm. Dr. Deniz Çebi Olgun). İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, 2008;371–386.
9. Ekerhovd E, Westlander G, Testicular sonography in men with klinefelter syndrome shows irregular echogenicity and blood flow of high resistance, Journal of Assisted Reproduction and Genetics 19:517–522, 2002.

10. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Maruyama T, Ito M, Kohri K, Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *International Journal of Urology* 12:668–672, 2005.
11. Maghnie M, Vanzulli A, Paesano PL, Bragheri R, Palladini G, Preti P, Del Maschio A, Severi F, The accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography compared with surgical findings in the localization of the undescended testis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med* 148:699–703, 1994.
12. Fritzsche PJ, Hricak H, Kogan BA, Winkler ML, Tanago EA, Undescended testis: value of MR imaging. *Radiology* 164:169–73, 1987.
13. Weissleder R, Wittenberg J, Harishinghani M, Chen JW, Primer of diagnostic imaging. Fourth Edition. (Eds. Mcateer M, Gaertner R, Dudlick M, Milnes J). USA, Mosby Elsevier, 2007;333–337.
14. Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H, Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl* 10:319–24, 2008.
15. Carucci LR, Tirkes AT, Pretorius ES, Genega EM, Weinstein SP, Testicular Leydig's cell hyperplasia: MR imaging and sonographic findings. *AJR* 180:501–503, 2003.
16. Proto G, Di Donna A, Grimaldi F, Mazzolini A, Purinan A, Bertolissi F, Bilateral testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: US and MR features. *J Endocrinol Invest* 24:529–31, 2001.
17. Avila NA, Premkumar A, Merke DP, Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *AJR* 172:1003–6, 1999.
18. Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB Jr, Merke DP, Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *AJR* 172:1235–1238, 1999.

B) OVER: ULTRASONOGRAFI ve DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Uzm. Dr. Nalan YILDIRIM ERYILMAZ¹, Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL²

¹310Klinik MVZ Radiologie und Nuklearmedizin am Krankenhaus Schwabach, Alanya

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Overlerin görüntülenmesinde ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) inceleme temel radyolojik yöntemlerdir. Bilgisayarlı tomografi (BT), over tümörlerinde batın taraması amacıyla ve takipte ön plandadır. Bu yöntemlerle overlere ait boyut, hacim, folikül içeriği gibi morfolojik bilgiler elde edilir. Varsa; yer kaplayıcı kitle lezyonları ve iç yapılarına ait özellikler saptanır. İç genital organlara ait doğumsal anomaliler tanımlanır. Doppler US ile vaskülarizasyon değerlendirilir.

Anahtar kelimeler: over, ultrasonografi, histerosalpingografi, manyetik rezonans, inceleme, infertilite, polikistik over sendromu, fibroma, endometriozis, dermoid kist

Overlerin görüntülenmesinde ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) inceleme temel radyolojik yöntemlerdir. US, transabdominal veya transvajinal olarak uygulanabilir¹. US inceleme ile foliküller ve stroma gösterilebilir, over hacmi hesaplanabilir². Hacim, uzunluk×genişlik×boy×0,523 formülü ile hesaplanır. Yaşla değişmekle birlikte adet gören erişkin bir kadında over hacmi 9,8±5,8 cc olarak bildirilmektedir³. Postmenopozal dönemde overler atrofiye olur ve foliküller izlenemez. Bu nedenle overleri (özellikle histerektomi sonrası) US ile görüntülemek zorlaşır². Bu dönemde 8 cc üzerindeki hacim anormal kabul edilir².

US inceleme ile jinekolojik kitlenin çıkış yeri, lokalizasyonu, iç yapısı, solid-kistik komponentleri, septa ve mural nodül içerip içermediği değerlendirilir. Malign-benign ayrımı yapılamaz. Lenf nodları değerlendirilemez ve 2 cm'den küçük kitlelerde duyarlılığı düşer¹.

Pelvik MR inceleme miyom lokalizasyonu, endometriozis, adenomyozis ve cerrahi öncesi planlama için kullanılır⁴. Over malignitesi olan olgularda hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve tedavi sonrası takip amacıyla ilk seçilecek yöntem uygun teknik parametreler ve intravenöz kontrast madde uygulaması ile gerçekleştirilen BT'dir. BT yapılamayan durumlarda (iyotlu kontrast madde alerjisi, gebelik, renal yetmezlik gibi) MR inceleme yapılabilir. Böylece ileri over kanseri olan olgularda ameliyat öncesi kemoterapiden yarar göreceği grubu belirlemek ve tümör yükünü tespit etmek mümkün olur^{5,6}. MR inceleme, endometriomalar ve matür kistik teratomların karakterizasyonunu sağlayarak gereksiz cerrahi işlemlerin engellenmesi ve cerrahi yaklaşımın daha uygun hale getirilmesini sağlayabilir^{7,8}. Tümör içi kalsifikasyonların MR ile tespiti zordur.

Kitleler: Seks-kord stromal hücreli tümörler over tümörleri içinde hormonal olarak aktif olabilen tümörlerdir ve endokrinolojik değişikliklere neden olabilir⁹. Örneğin bu grupta yer alan granüloza hücreli tümörler, fibrotekomalar östrojen fazlalığı belirti ve bulgularına yol açabilir. Fibrotekomalar MR görüntülerde T2 ağırlıklı imajlarda homojen, düşük sinyal intensitesi gösterir⁹. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin %30'u aşırı androjen sekresyonuna neden olur ve virilizasyona en sık neden olan over tümörleridir⁹.

Radyolojik görüntülemenin hem kitleyi tespit etme hem de karakterizasyon açısından en yararlı olduğu lezyonlarından biri matür teratomlardır (dermoid kist). Tanı konmasında esas olan bu tümörlerin %95'inde görülen yağ veya lipid varlığıdır¹⁰⁻¹². BT ile yağ, diş, kalsifikasyon, sıvı-sıvı veya yağ-sıvı seviyesi gibi farklı natürdeki komponentleri görmek mümkündür¹⁰. MR incelemede yağ içeriğini göstermek için yağ baskılı ve baskısız T1 ağırlıklı görüntüleme, kimyasal çift görüntüleme ve kimyasal seçici yağ baskılama kullanılabilir¹³.

İnfertilite

En sık görülen nedenler, ovulatuvar disfonksiyon (hipotalamik-pitüiter-ovaryan aks, %25), mekanik tübal problemler (%25), endometriozis (%40), yetersiz servikal mukus (zayıf östrojen cevabı, %5) ve luteal faz defektleri(zayıf progesteron cevabı, %5)dir⁴.

US; hormonal uyarıya yanıtı takip etmede, matür oositlerin perkütan alımında ve infertilitenin mekanik nedenlerini saptamada kullanılır⁴.

Histerosalpingografi (HSG) özellikle in vitro fertilizasyon öncesi anatomik çalışma olarak yararlıdır⁴. Konjenital anomali araştırmasında MR görüntüleme esastır, bazen

HSG de yardımcı olabilir (4). Uterus içinde septaların bulunması infertilite ve spontan abortuslara neden olabilir⁴. Anomaliler, prematüre doğum ve malprezentasyonlara da neden olabilir⁴.

Endometriozis

Endometriozisi olan kadınların %30–50'sinde değişen derecelerde infertilite görülür^{14,15}. Etkilenen bölgeler sıklık sırasına göre overler, 'cul-de-sac', arka pelvik duvar, uterosakral bağlar şeklinde sıralanabilir. Daha nadir olarak üreter, mesane, sigmoid serozası ve sezaryen skarları etkilenebilir^{16,17}. US incelemede endometriozise bağlı olarak oluşan hemorajik over kistleri saptanabilir¹. Endometriozisin MR bulguları endometriomalar, fibrotik kitleler ve hidrosalpinksir⁹. MR endometriomaları göstermede başarılı iken, küçük endometrial implantlar ve adhezyonların tespiti zordur⁹.

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu şüphesinde seçilecek radyolojik yöntem US'dir. Olguların yarısında her iki overde boyut artışı ve eşlik eden çok sayıda küçük follikül saptanır. Herbiri 5 mm'den büyük, beşten daha fazla sayıda, periferik yerleşimli kistler görüntülenebilir. Santral stroma fibrozis nedeniyle hiperekoiktir. Olguların %25'inde kistlerin eşlik etmediği hipoekoik over vardır, geriye kalan %25 olguda ise overler normaldir⁴.

US incelemenin yetersiz kaldığı durumlarda (özellikle obezite nedeniyle), MR inceleme overleri görüntülemeye etkin bir alternatif yöntemdir¹⁸. Periferik yerleşimli foliküllerin sayısında artış ve artmış stroma MR incelemede saptanan özellikler olmakla birlikte bu morfolojik bulgular normal bireylerde de görülebilmektedir¹⁸. Rotterdam kriterlerine göre overde görülen bulgular 2–9 mm çapa sahip en az 12 adet kist ve over hacminin 10 cm³'ün üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır^{18,19}.

KAYNAKLAR

1. Tuncel E, Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı. Türkiye, Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2008;625–633.
2. Rumack CM, Wilson RS, Charboneau W, Diagnostic ultrasound. Second edition. (Eds. Hurley RA, Corra E, Carino M.). USA, Mosby, 1998;544–561.
3. Cohen HL, Tice HM, Mandel FS, Ovarian volumes measured by US. bigger than we think. Radiology 177:189–92, 1990.
4. Weissleder R, Wittenberg J, Harishinghani M, Chen JW, Primer of diagnostic imaging. Fourth Edition. (Eds. Mcateer M, Gaertner R, Dudlick M, Milnes J). USA, Mosby Elsevier, 2007;348–358.
5. Coakley FV, Staging ovarian cancer: role of imaging. Radiol Clin North Am 40:609–636, 2002.
6. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H, Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. Radiology 223:495–499, 2002.
7. Rieber A, Nüssle K, Stöhr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, Reske SN, Brambs HJ, Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. AJR 177:123–129, 2001.
8. Schwartz LB, Panageas E, Lange R, Rizzo J, Comite F, McCarthy S, Female pelvis: impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis. Radiology 192:55–60, 1994.
9. Siegelman ES, Body MRI; Tüm vücut MRG 1. Baskı. (Ed: Uzm. Dr. Deniz Çebi Olgun). İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, 2008 302–326.
10. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, Bazot M, Doucet M, Hugot D, Truc JB, Poutout P, Ecoiffier J, Cystic teratoma of the ovary: CT detection. Radiology 171:697–701, 1989.
11. Yamashita Y, Hatanaka Y, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, Mature cystic teratomas of the ovary without fat in the cystic cavity: MR features in 12 cases. AJR 163:613–616, 1994.
12. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Sago T, Minami S, Nakano Y, Itoh H, Torizuka K, Ozasa H, Ovarian cystic teratomas: MR imaging. Radiology 162:669–673 1987.
13. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL, Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. Radiographics 21:475–490, 2001.
14. Eskenazi B, Warner ML, Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 24:235–258, 1997.
15. Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP Jr, Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 21:193–216, 2001.
16. Nirula R, Greaney GC, Incisional endometriosis: an underappreciated diagnosis in general surgery. J Am Coll Surg 190:404–7, 2000.
17. Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ, Abdominal wall endometriomas. Dig Dis Sci 47:456–61, 2002.
18. Barber TM, Alvey C, Greenslade T, Gooding M, Barber D, Smith R, Marland A, Wass JA, Child T, McCarthy MI, Franks S, Golding SJ, Patterns of ovarian morphology in polycystic ovary syndrome: a study utilising magnetic resonance imaging. Eur radiol, 2009 e pub.
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group(2004)Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS). Hum Reprod 19:41–47, 2004.

KISIM: 16

**ENDOKRİNOLOJİDE NÜKLEER
GÖRÜNTÜLEMELER**

Doç. Dr. Handan TOKMAK

Acıbadem Üniversitesi Maslak Hastanesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Departmanı, İstanbul

ÖZET

Tiroid hastalıklarının teşhis ve tedavisindeki rolü ile Nükleer Tıp bir tıp dalı olarak kabul görmüş ve zamanla günümüzde nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme bilim dalı olarak endokrinolojik tanı ve tedavideki güncel yerini almıştır. İyi diferansiye tiroid kanserleri ve hipertiroidinin radyoyot tedavisi ile başlayan, radyoimmunoassay, tüm endokrin sistem benign ve malign hastalıklarının sintigrafik incelemeleri, tek foton emisyon tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve yeni radyomoleküllerin bulunması ile devam eden yaklaşık 80 yıllık süreç, günümüzde de endokrinoloji ve nükleer tıp bilim dallarının birlikte çalıştığı multidisipliner bir süreci doğurmuştur. Son yıllarda tiroid sintigrafisi endikasyonları azalmakla birlikte, radyonüklid tutulum oranlarına dayalı doz hesaplanması ve hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılan yöntemler olarak güncelliğini korumaktadır. Nükleer tıp yeni görüntüleme yöntemlerinin ve giderek artan sayıda yeni radyomolekülün devreye girmesi ile metabolik görüntüleme ve tedavi alanında endokrinolojinin yanısıra pek çok klinik alanda daha geniş yermeye devam etmektedir. Günümüzde 'Therapy' ve 'Diagnostic' kelimelerinden türetilen teranostik kavramı özellikle nükleer onkoloji alanındaki hastaya özel ve hastalığa hedefli tanı ile tedaviyi birleştiren yaklaşımı özetlemektedir. Nitekim radyoyot tedavisini takiben radyopeptitler ile nöroendokrin tümör (NET) tedavisi ve bunların karaciğer metastazlarının tedavisinde radyoembolizasyon klinik uygulamaya girmiştir. Son on yılda diferansiye tiroid kanser tedavisi ve hasta takibinde önemli değişiklikler olmuştur. Amerikan Tiroid Birliğinin 2015'te (ATA- 2015) yayımlanan rehberi bu konuda en önemli kaynaktır. Yakın zamanda güncellenmesi gündemdedir. Zira moleküler testlerdeki gelişmeler ve TNM/AJCC'nin 8. versiyonu iyi diferansiye tiroid kanserlerinin tanı takip ve tedavisinde güncel pratiği önemli oranda değiştirecektir.

Bu bölümde, teşhis ve tedavide kullanılan tüm nükleer tıp uygulamaları gözden geçirilmiştir. Bölüm sonuna eklenen ve kendi arşivimizden seçilerek oluşturulan atlas ile hemen tüm ilgili hastalıklardan örnekler verilmeye çalışılmıştır. Ayrıca, iyot metabolizması, radyoyotun fiziksel özellikleri, radyobioloji, radyasyon kavramı, radyasyon güvenliği, aktivite ve doz birimleri, dozimetri konuları genel olarak anlatılmıştır.

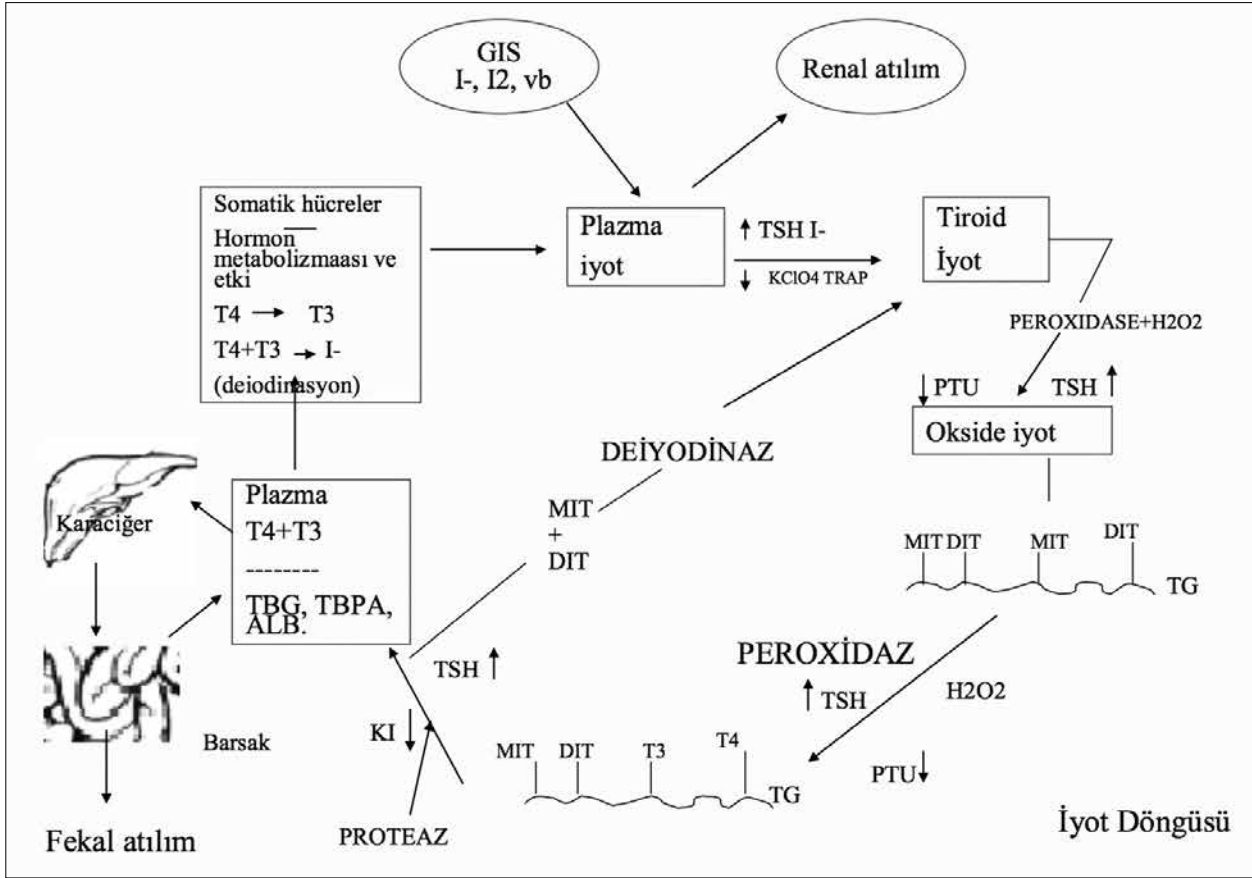
Anahtar kelimeler: Tiroid, hipertiroidi, tiroit kanseri, radyoyot, nöroendokrin tümör, radyopeptit, radyoembolizasyon, sintigrafi, SPECT, PET/CT, radyasyon, dozimetri.

65A.1. NÜKLEER-ENDOKRİNOLOJİ: TEŞHİS

Tiroid radyonüklid görüntülemesi

Benign tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde tanı tedavi ve takip aşamalarında tiroid patofizyolojisinin (Şekil 65A.1) bilinmesinin gerekliliği nükleer tıp metodlarının bu konudaki vazgeçilemez rolünü belirler. Tiroidin ana fonksiyonu olan iyodu yakalama ve organifiye etme basamaklarını değerlendirmede anatomik görüntülemenin yanısıra fonksiyonel değerlendirmeye de olanak sağlayan nükleer tıp uygulamalarının önemli bir yerinin olması kaçınılmazdır.

Görüntüleme amacıyla en sık kullanılan radyofarmasötikler Teknesyum-99m (^{99m}Tc) perteknetat ve iyot-123 (^{123}I) türü. ^{123}I tiroidin tutulum kapasitesinin yanısıra organifikasyon yeterliliğini de değerlendirebilmesi nedeni ile tiroid fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak siklotron ürünü olan ^{123}I 'ün pahalı olması ve elde edilmesinin güç olmasının yanısıra ^{124}Te (p, 2n)'den elde edilmesi durumunda üretim esnasında ^{124}I (t $\frac{1}{2}$ =4,2 gün, foton enerjisi 603 KeV: %62, 723 keV: %10) ve ^{125}I (t $\frac{1}{2}$ =4,2 gün) ile kontamine olabilir². Kalibrasyon anında ^{124}I kontaminasyon oranının %6'dan az olmalıdır. Nitekim her gün $^{124}\text{I}/^{123}\text{I}$ oranı üç katına çıkar. ^{123}Xe 'den elde edilen ^{123}I , ^{124}I kontaminasyonu içermez. Ancak yukarıda tanımlanan sorunlardan kaynaklanan nedenlerle (Tablo 65A.1) tiroid sintigrafisi uygulamalarında daha sıklıkla tercih edilen ajan ^{99m}Tc perteknetattır.



Şekil 65A.1. Benign tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde tanı tedavi ve takip aşamalarında tiroid patofizyolojisi.

^{99m}Tc Perteknetat

Yukarıda belirtilen avantajları dolayısıyla tiroid sintigrafisinde günümüzde en sık kullanılan ajandır. Teknesyum-99 m'in molekül büyüklüğü iyotun molekül büyüklüğüne çok yakındır. Bu özelliği nedeniyle Teknesyum-99 m'in molekülü NIS aracılığıyla iyot gibi alınarak folikül hücresine taşınır. Ancak organifikasyon gerçekleşmediği için hormon sentezine girmez. Yarılanma ömrü 6 saat olan ^{99m}Tc'un (Tablo 65A.2) gama enerjisi 140 keV'dir ve bu özellikleri

Tablo 65A.1.

Radyonüklid	Avantajları	Dezavantajları
^{99m} Tc Perteknetat	Ucuz Kolay elde edilebilir Hemen değerlendirilebilir	Organifikasyon değerlendirilemez Tutulum düşük olduğunda görüntü kalitesi kötüdür.
¹²³ I	Retrosternal tiroid değerlendirmesinde ve düşük tutulumun izlendiği durumlarda daha iyi görüntü kalitesi	Pahalı Görüntüleme süresi uzun Genellikle 24. saat görüntülenmesine ihtiyaç duyulur Elde edilmesi zor

nedeni ile nükleer tıp departmanlarında en sık kullanılan tiroid görüntüleme ajanıdır^{3,4}. Görüntüleme protokolü kısa ve kolay olan ^{99m}Tc perteknetatın 3-5 mCi i.v. enjeksiyonunu takiben 20. dakikada görüntüleme yapılır. Maksimum görüntüleme kalitesi ve rezolüsyonun sağlanması amacıyla genellikle pinhol kolimatörlerin kullanılır. Daha ayrıntılı bilgi edinilmesi amacıyla anterior görüntülemeye, posteriorda yerleşmiş olabileceği düşünülen ve anterior görüntüleme ile saptanması mümkün olmayan küçük nodüllerin değerlendirilmesi için oblik görüntüler de eklenir. Zaman zaman tiroid dokusunun çevre doku ile ilişkisinin değerlendirilmesi gerektiğinde daha ayrıntılı görüntüleme amacıyla çalışmaya SPECT-CT denilen anatomik ve fonksiyonel değerlendirmenin birlikte yapıldığı hibrid

Tablo 65A.2. Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler (yetişkinler için)

Radyonüklid	Yarı Ömür	Foton Enerjisi (keV)	Doz (tüm vücut)	Radyasyon dozu (rad)
^{99m} Tc perteknetat	6 saat	140	5 mCi	0,06
¹³¹ I	8,1 gün	364	50 µCi	0,22
¹²³ I	13 saat	159	200-400 µCi	0,01

görüntüleme uygulanabilir. Daha uzun zaman gerektiren bu uygulama genellikle cerrahi girişim planlanan hastalar için tercih edilen bir yöntemdir.

¹²³I

Hastaya oral yolla uygulanır. İyot-123 (¹²³I), tiroid folikül hücresi bazolateral membranında bulunan "sodium/iodine symporter" (NIS) olarak adlandırılan taşıyıcı protein aracılığıyla folikül hücresine girer. Bundan sonraki aşamada organifikasyon ve hormon yapımına katılarak hücre içinde kalır. Gama enerjisi 159 keV olan ¹²³I'ün yarılanma ömrü 6 saattir⁵.

¹³¹I

Beta enerjisi nedeniyle daha çok tedavi amacıyla kullanılan ¹³¹I aynı zamanda 364 keV'lik yüksek gama enerjisi nedeni ile substernal guatrın değerlendirilmesinde tercih edilir. Yarılanma ömrünün uzun (8,04 gün) olmasından dolayı tanısıl amaçla çok kullanılmamakla birlikte çok düşük dozlarda (30–50 µCi) tiroid tutulum oranının değerlendirilmesinde ve tiroid kanserlerinde nüks ve/veya metastaz araştırılması amacıyla kullanılır^{4,5}. Tarama amacıyla kullanılan dozu 3–5 mCi'dir⁶. Bu hastalarda çalışma öncesinde tiroid replasman tedavisinin L-tiroksin alanlarda 4 hafta, T3 alan hastalarda 2 hafta önce kesilmesi gerekir. Amaç I tutulumunun yeterli olması için TSH düzeyinin 30 µU/ml'üzerine çıkarılmasıdır. Günümüzde tiroid replasman tedavisinin her tarama döneminde kesilerek hastanın bir süre hipotiroidi de bırakılmasının yarattığı sıkıntılardan kaçınmak amacıyla rekombinant TSH (rhTSH) uygulanabilir. Bu yöntemde iyot diyetinden sonra hasta bir gün önce levotiroksin tedavisini kestikten sonra levotiroksin tedavisine devam eder ve 2 gün üst üste 0,9 mg dozu ile kas içine enjekte edilir. Son enjeksiyondan 24 saat sonra TSH düzeyinin amaçlanan düzeye ulaştığı izlenir.

Tarama amacıyla yapılan tüm vücut taramalarında yanlış pozitif I-131 tutulum nedenleri Tablo 65A.3'te özetlenmiştir.

²⁰¹Tl Klorid

Talyum-201 (²⁰¹Tl) potasyum analogudur. ATP'ye bağlı Na-K pompası aracılığı ve aktif transport ile hücreye girer. Normal tiroid, tiroid adenomları, paratiroid adenomları ve değişik kanser türleri talyum tutulumu gösterir. Benign lezyonlarda Talyum ekskresyonu malign lezyonlardan daha hızlıdır. Özellikle tiroid kanser metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Duyarlılık değerleri %84–97 arasında değişmektedir^{7,8}. Tiroglobulin değerlerinin yüksek olduğu diagnostik tüm vücut ¹³¹I taramalarının negatif olduğu durumlarda metastaz araştırılmasında kullanılır. Özellikle lenf bezi metastazlarının gösterilmesinde duyarlı olduğu bildirilmiştir^{9–11}.

^{99m}Tc Sestamibi (^{99m}Theksakis-2-metoksi izobutil-izonitril) ve ^{99m}Tc Tetrofosmin (^{99m}Tc-bis [bis (2-etoksietil) fosfino] etan)

Tablo 65A.3. Tüm vücut radyoiyot taramalarında yanlış pozitif ¹³¹I tutulumu

Baş	Menenjiyom, saçlı deri inflamasyonu, dakriyosistit, gözyaşı kontaminasyonu, nazal sekresyon, sinüzit, mukosel, periodontal hastalık, oral inflamasyon, lingual tiroid
Boyun	Tiroglossal duktus
Toraks	Timus, akciğer tümörleri, bronşiektazi, kist enfeksiyonları, divertiküller, emziren kadınlarda meme tutulumu, deri enf. vs.
Abdomen, üriner trakt	Diffüz hepatik, gastrik tutulum, safra kesesi enfeksiyonları, fistül, ektopik organ tutulumları vs.
Over-testis	Over, testis kistleri, adenomlar, bu bölgelerde izlenen enfeksiyonlar vs.
Kontaminasyon	İdrarın direkt veya ellerin ulaşabileceği yerlere ellerle bulaşması

Lipofilik katyonik bir ajandır ve hücre içinde mitokondride bulunur. Tiroid hastalıklarındaki kullanım endikasyonları ²⁰¹Tl klorid ile benzerdir. Benign tiroid lezyonlarında da (örnek koloidal guatr, Hashimoto tiroiditi, adenoma) ^{99m}Tc Sestamibi ve ^{99m}Tc Tetrofosmin tutulumu izlenebilir.

Galyum-67

Ferrik iyon analogudur. İntravenöz olarak verilen Ga-67 başlıca plazma transferrin ve laktoferrine bağlanmakta ve tümör hücrelerindeki tutulumundan başlıca transferrin reseptörlerine afinitesi sorumludur. Fiziksel yarı ömrü 77,9 saattir. Tiroid lenfomalarının değerlendirilmesinde duyarlı olduğu bilinmektedir¹².

^{99m}Tc Penta (V) DMSA

Yapısı fosfat iyonlarına benzeyen penta (V) DMSA statik böbrek sintigrafisinde kullanılan DMSA'nın alkali koşullarda hazırlanan beş değerlikli halidir. Özellikle amiloid depolanmasının karakteristik¹³ olduğu medüller tiroid kanserlerinde yüksek oranda tutulur^{14,15}. Aynı mekanizma ile tiroid amiloidozunda da tutulum izlenir.

¹³¹I-MIBG

Norepinefrin ve guanetidin fizyolojik analogu olan bu radyofarmasötik kromafin hücrelerinde depolanır. Özellikle medüller tiroid kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılabilir. Medüller tiroid kanserinin yumuşak doku ve kemik metastazlarının değerlendirilmesinde de oldukça başarılıdır. Bu ajan yalnız tanı amacı ile değil metastazların tedavisi amacıyla da kullanılmaktadır¹⁶.

^{99m}Tc Fosfonatlar

Kemik görüntüleme ajanıdır. Kemik metastazının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Tiroid kanserlerinin genellikle osteolitik metastaz yapmasından dolayı osteoblastik metastaz yapan kanserlerdeki kadar duyarlı olmamakla birlikte özellikle vertebralarda ve toraksta izlenen metastatik lezyonların gösterilmesinde ¹³¹I sintigrafisinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir¹⁷. Tiroid kanser görüntülemesinde rutin tarama testi değildir, gerekli hastalarda kullanılır. Metabolik kemik hastalıklarında, Paget hastalığında kullanım alanı bulunur.

18-florodeksiglukoz (18 FDG)

FDG glukoz analogudur ve tiroid bezinde tiroidin asıl enerji kaynağının serbest yağ asitleri olmasından dolayı normal koşullarda yoğun bir konsantrasyon beklenmez. Tiroid hastalığı olmayan hastalarda tiroid dokusunda bazen hafif diffüz bir tutulum izlenir ki, bu büyük olasılıkla subklinik kronik bir inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Otoimmün tiroiditlerde ve lenfomada tiroide diffüz 18 FDG tutulumu izlenir. Fokal 18 FDG tutulumunun izlendiği durumlarda benign-malign ayırımının yapılabilmesi amacıyla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önerilir. İyi differansiye lezyonlarda daha zayıf 18 FDG tutulumu görülürken, anaplastik ve kötü diferansiye metastazlarda aktivite tutulumunun daha yüksek olduğu gözlenir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin post-operatuar takibinde özellikle Tg seviyesi yüksek olup diagnostik ¹³¹I sintigrafisi negatif olan hastalarda hastalığın lokalize edilmesinde 18 FDG PET önemli rol oynamaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan oksifilik (Hürthle) hücreli ve insular tip tiroid kanserleri gibi radyoaktif iyot tutma yeteneği daha düşük olan alt gruplarda tümör hücrelerinin diferansiyasyonu ile ilişkili olarak FDG tutulumu ve buna bağlı olarak 18 FDG-PET duyarlılığı artmaktadır¹⁸. Tiroid kanserinin kemik metastazlarının değerlendirilmesinde oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir¹⁹.

Tiroid tutulum oranı ve görüntülenmesi tiroid hastalıklarında ayırıcı tanıda öncelikli olarak şu amaçlarla kullanılır:

1. Nodüler veya diffüz guatr ayırıcı tanısında, nodüler guatr ile Graves hastalığının ayırıcı tanısı sintigrafik olarak kolaylıkla yapılabilir.
2. Retrosternal guatr değerlendirmesinde,
3. Cerrahi sonrası bakiye tiroid dokusunun değerlendirilmesinde,
4. Boyun ve üst mediasten kitlelerinin değerlendirilmesinde,
5. Tiroidnodüllerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, İİAB öncesinde nodüllerin sıcak ve ya soğuk olduğunun belirlenmesinde kullanılır.
6. Tirotoksikoz ayırıcı tanısında (toksik diffüz veya nodüler guatr, tiroidit veya eksojen hormon alımı),
7. Tiroiditlerin tanı ve takibinde,
8. Konjenital hipotiroidizm'in ayırıcı tanısında.

USG ile kombine olarak kullanılan tiroid sintigrafisi tiroid agenezisi, dishormonogenezi ve tiroidin morfojenik gelişim anomalilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tiroid sintigrafisi öncesinde gebelik mutlaka sorgulanır. Hamile veya laktasyondaki kadına (emziriyor olsun veya olmasın) ¹³¹I uygulanması kontrendikedir⁴. Tiroid bezinde radyoaktif madde tutulumunu etkileyen ilaçları (Tablo 65A.4) kullanıp kullanmadığı sorulur.

Tablo 65A.4. Radyoyot tutulumunu azaltabilecek ilaçlar

İlaçlar	Kesilmesi gereken süre
Adrenokortikosteroidler	1 hafta
Bromid	1 hafta
Butazolidin	1 hafta
Cıvalı bileşikler	1 hafta
Metimazol	1 hafta
Nitratlar	1 hafta
Perklorat	1 hafta
Propiliourasil	1 hafta
Salisilatlar (yüksek doz)	1 hafta
Sulfonamidler	1 hafta
Tiyosiyanat	1 hafta
Tri-iyodotironin (Cytomel, tiromel)	2-3 hafta
Tiroid ajanları (T4 preparatları)	4 hafta
İyodin solüsyonları	haftalar
İyodür içeren antiseptikler	haftalar
Kelp	4 hafta
Bazı öksürük şurupları	4 hafta
Intravenöz kontrast ajanlar	1-2 ay
Yağ bazlı iyotlu kontrast maddeler	3-6 ay
Amiodaron	3-6 ay

Tc-^{99m} perteknetat ile yapılan tiroid sintigrafisinde diyet kısıtlaması yoktur. ¹³¹I ve ¹²³I tiroid sintigrafisinde ise, düşük iyotlu diyet uygulanır. Ayrıca, emilimin etkilenmemesi için radyoyot alınımından 3-4 saat önce ve bir saat sonra katı gıda yememesi gerektiği, su içebileceği söylenir. Sintigrafik inceleme, mutlaka biyopsi uygulamasından önce yapılmalıdır. Eğer biyopsi yapılmışsa, yara iyileşmesi süresince (1-2 hafta) beklenmelidir. Diagnostik amaçlı radyonüklit uygulamaları sonrasında farklı çalışmalar için değişen sürelerde emzirmeye ara verilmelidir (Tablo 65A.5).

Tablo 65A.5. Diagnostik amaçlı radyonüklit uygulandıktan sonra önerilen emzirmeme süreleri

Radyonüklit	Emzirmeme süresi
Tc-99m perteknetat	12 saat
¹²³ I	2-3 gün

Guatrların Sınıflandırılması

Normal tiroid bezi ortama 20-30 gr ağırlığında olup, bir isthmusla birleşen iki lobdan oluşur. Yaklaşık 5 cm olan tiroid bezinin kalınlığı ortalama 1 cm'dir. Trakeanın hemen önünde yerleşir ve kısmen trakeayı çevreler. Yüzde 70-80 oranında piramidal lob denen bir küçük lob daha bulunur. Piramidal lob daha çok sol lobdan köken alır.

Guatr tiroidin diffüz veya nodüler büyümesidir. Morfolojik olarak guatrlar üç ana kategoride incelenebilir (Tablo 65A.6).

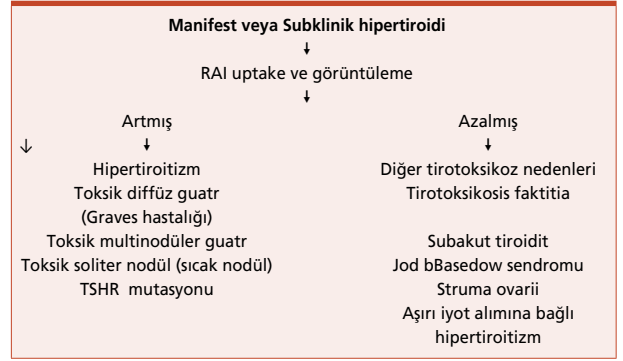
Tablo 65A.6. Guatrların sınıflandırılması

Diffüz Guatr	
	Toksik diffüz guatr: Graves hastalığı
	Nontoksik diffüz guatr: İyot yetersizliği, dışarıdan guatrojenlerin alınmasıyla ortaya çıkan guatr, tiroiti infiltre eden hastalıklar (ör amiloidoz, lenfoma)
Multinodüler Guatr	
	Toksik multinodüler guatr: Plummer hastalığı
	Nontoksik multinodüler guatr: kolloid nodüller, yetersiz iyot alımı, infiltratif hastalıklar ve metastatik kanserler
Uninodüler Guatr	
	Toksik uninodüler guatr: toksik otonom sıcak nodül.
	Nontoksik uninodüler guatr: ötiroid otonom sıcak nodül, adenomlar, lokalize tiroidit, kolloid nodül, kanser.

Tirotoksikozis

Tirotoksikoz dolaşımda artan tiroid hormonlarından kaynaklanan hipermetabolizma durumudur. Hipertiroidizm ve tirotoksikoz zaman zaman eşanlı gibi kullanılsa da hipertiroidi tirotoksikoz nedenlerinden sadece biridir. Hipertiroidizm hiperfonksiyone tiroid bezi tarafından fazla miktarda hormon üretiminden kaynaklanan tirotoksikoz durumudur. Tirotoksikoz durumlarının çoğunda kandan tiroid hormon düzeyleri yükselirken bunu TSH'nın supresyonu takip eder. Bu sistematik durumun aşağıdaki tabloda görülebilecek pek çok etiyolojik nedeni vardır (Tablo 65A.7).

Tablo 65A.7.



65A.2. TOKSİK DİFFÜZ GUATR VE VARYANLARI

Graves hastalığı artmış TSH düzeyi, otoimmün reseptör antikoları, artmış iyot uptake'i, tiroid hormon sentez ve salınımı ile karakterizedir^{20,21}. En sık görülen hipertiroidi nedenidir, kalıtsal olarak geçer ve otoimmün hastalık grubundandır. TSH suprese olmasına rağmen tiroid stimulan immunglobulinler sayesinde RAIU artar. RAI artışı subakut tiroidit ile ayırıcı tanıda yardımcıdır. Nitekim subakut tiroiditte suprese olmuş TSH ve inflamasyondan dolayı azalmış hücrel fonksiyonlardan dolayı RAI uptake'i sifıra yakındır. Graves hastalığında tiroid bezinin diffüz simetrik olarak artmasının yanında sintigrafik olarak gland aktivitesinin zemin aktiviteye oranının belirgin şekilde arttığı görülür. Graves ile ilişkili bazı durumlarda tirotoksik periodik paralizler izlenebilir.

Tirotoksik Periodik Paralizi: Graves hastalığının kol ve bacaklarda periodik paralizi ile seyreden bir formudur. Periferik sinir fonksiyonları tamamen normalken, elektromiyografide (EMG) ataklar sırasında ortaya çıkan ve remisyonunda kaybolan miyopatik patern izlenir. Sintigrafik olarak Graves hastalığı ile aynı özellikleri gösterir. Periodik paralizi TSH sekrete eden tümörlerde de izlenebilir.

Marine Lenhart Sendromu: Graves hastalığının Marine Lenhart tarafından tanımlanmış bir varyantıdır²². Tiroid sintigrafisinde diffüz olarak büyümüş tiroid içinde hipoaktif (soğuk) nodüller izlenir. Bu nodüllerin fonksiyonları TSH tarafından kontrol edilir. Bu nedenle aktif hastalık esnasında düşük TSH düzeylerinden dolayı hipoaktif olarak izlenen bu nodüller medikal veya RAI tedavisinden sonra normale dönen TSH düzeyleri ile bu nodüllerin hiperaktif nodüllere dönüştüğü görülür.

Hashitoksikozis: Nadiren kronik tiroidit (Hashimoto tiroidit) ve Graves hastalığı birarada bulunabilir. Tiroit stimulan antikolar ve sitotoksik antikoların eşzamanlı arttığı bu durumun antikor titrelerinin daha yüksek olabilmesi dışında Graves ile ayırıcı tanısı yapılamaz. Bu hastalarda da RAIU artar ve TSH baskılanmıştır.

Toksik Multinodüler Guatr (Plummer Hastalığı)

Multipl otonom nodülle karakterize bu hastalıkta Tiroid stimulan antikolar izlenmez. Sintigrafik olarak tiroide asimetrik büyüme ve heterojen iyot tutulumu izlenir. Çok sayıda hiperaktif nodül ve nodüller arasında kalan normal baskılanmış tiroid dokusu bu görüntüye neden olur²³.

Otonom Toksik Nodül

Otonom toksik nodül (soliter toksik adenom) RAI veya ^{99m}Tc'nin büyük kısmını konsantre ederek sintigrafik olarak tüm aktivite alanını oluştururken çevre tiroid dokusunda sıfır veya çok az aktivite tutulumu izlenir. Ayırıcı tanıda hemiyajenez²⁴, hemitiroidektomi, veya diğer lobun tümör invazyonu veya enflamasyon nedeni ile destrüksiyonu düşünülmelidir.

Otonom toksik nodülü olan hastalar RAI tedavisi için mükemmel adaylardır. RAI tedavisi sonrası pitüiter gland TSH salgılamaya başladığında suprese olan çevre doku fonksiyonlarını yeniden kazanır ve hasta ötiroid duruma döner. Bu hastalarda RAI tedavisi sonrası hipotiroidi nadirdir.

TSH Reseptör Mutasyonuna Bağlı Tirotiksikoz

TSH reseptör mutasyonunun otozomal dominant geçişli non-otoimmün hipertiroidizme neden olduğu belirlenmiştir²⁵. Agresif tedavi gerektiren ağır ve inatçı bir hipertiroidizm izlenir.

65A.3. TİROTOKSİKÖZİS İLE SEYREDEN DİĞER DURUMLAR

Tirotoksikozis Faktitia (sahte tirotoksikoz)

Tiroid hormon preparatlarının aşırı dozda alınmasından kaynaklanır. TSH baskılandığı için tiroid bezi hipofonksiyone veya afonksiyone olacağından RAI ve ^{99m}Tc uptake'i düşük olacaktır.

Jod Basedow Sendromu

Aşırı iyot alımına bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle düşük iyot alımının izlendiği ve multinodüler tiroidin yaygın olarak izlendiği bölgelerde daha sık izlenir. Normalde tiroid-hipofiz aksının normal çalıştığı kişilerde yoğun iyot alımı tirotoksikoza neden olmazken otonom tiroid dokusunun olduğu durumlarda T4 üretiminin kontrolsüz artması nedeni ile tirotoksikoz izlenebilir. Bu durumda RAIU sifra yakındır.

Struma Ovari

Overde izlenen benign kistik teratomların %1–2'sini oluşturan ve teratom dokusunun majör komponentinin (%50'nin üzerinde) tiroid dokusu olduğu durumdur. Tanımlanan tiroid dokusu otonomi kazanarak hormon üretmeye başlarsa tirotoksikoz izlenebilir. Bu durumda normal tiroid dokusu TSH'ın baskılanmasından dolayı fonksiyon göstermeyecektir. Bu

durumda RAI veya ^{99m}Tc uptake'inin düşük olması beklenirken, pelvis görüntülerinde yoğun RAI ve ^{99m}Tc akümülyasyonunun izlendiği bildirilmiştir. Ancak bu görünümün histopatolojik verifikasyonu gerekir. Nitekim tiroid dokusu içermeyen over kistlerinde de ¹³¹I akümülyasyonu bildirilmiştir²⁶.

Amiodaron Kullanımına Bağlı Tirotoksikoz

Amiodaron tedavisinin erken döneminde ya da yıllar sonra gelişebilen tirotoksikozdur. Daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülür. Amiodaron ve metabolitlerinin dokularda depolanması nedeniyle ilaç kesildikten uzun süre sonra ortaya çıkabilir^{27,28}. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid dokusunda IL-6 düzeyleri ve tiroid vaskülaritesine göre Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere sınıflandırılmışlardır²⁸. Amiodaron'un neden olduğu tiroid disfonksiyonu durumlarında RAIU mekanizmaları (Tablo 65A.8) izlenmektedir.

Tablo 65A.8. Amiodaronun neden olduğu tiroit disfonksiyonları ve RAIU

	Tip 1	Tip 2	Hipotiroiti
Mekanizma	İyot fazlalığı (iyot eksikliği olan bölgelerde)	Destruktif tiroidit	İyot fazlalığı (iyotun yeterli olduğu bölgelerde)
Tiroid antikoru	Genellikle pozitif	Genellikle negatif	Genellikle pozitif
Tiroid fonksiyonu	Tirotoksikoz	Tirotoksikoz	Hipotiroiti
Doppler USG	Hipervaskülarite	Azalmış kan akımı	Değişken
RAIU Artmış-normal-düşük <%5 Düşük			

Santral Hipertiroitizm

Klasik hipertiroidilerin tüm formlarında kanda minimal düzeyde bile artış gösteren serbest T3 veya T4 düzeylerine oldukça duyarlı olan hipofiz bezinden salınan TSH düzeyinde belirgin düşüşe neden olur (<0,05 µU/mL). Santral hipertiroitizm hipofiz bezinden artmış TSH salgılanmasından kaynaklanan nadir bir durumdur. Diffüz toksik guatr, artmış RAIU ve buna karşın yüksek TSH değerleriyle seyreden bu durumdan TSH salgılayan hipofizer adenom veya tiroid hormonlarının feedback inhibitör uyarılarına rezistan hipofiz sorumludur²⁹.

Hipotiroidi

İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni hashimato tiroiditidir. Diğer önemli bir nedende iyot (¹³¹I) tedavisi sonucu oluşan hipotiroididir. Hepatit C tedavisi için kullanılan interferon tedavisinde hipotiroidiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi esnasında ortaya çıkan hipotiroidiye kullanılan interferon tedavisinden ziyade Hepatit C'nin predispozisyon yarattığı, interferon tedavisi

uygulanan Hepatit B hastaları ile yapılan karşılaştırmalı çalışma ile de ortaya konmuştur³⁰. Çocuklarda hipotiroidinin nedenleri konjenital olarak tiroid dokusunun yokluğu, farklı enzim eksikliklerinden kaynaklanan hormon sentez bozuklukları veya lenfositik tiroidittir. Radyoiyot uptake ve görüntüleme testleri hipotiridi testlerinde morfolojik değerlendirme dışında nadiren kullanılır. Konjenital hormon sentez bozukluklarında tiroiddeki iyot yakalama fonksiyonu genellikle bozulmadığı için uptake oranları artmış TSH düzeyinden dolayı normalin üzerindedir. Konjenital hormon sentez bozukluklarında ve Hashimoto tiroidit'inde gelişen edinilmiş hormon sentez bozukluklarında orgnifikasyon defektinin değerlendirilmesinde perklorat boşaltma testi kullanılır. İki saatlik radyoaktif iyot uptake'ı (RAIU) ölçümünü takiben hastaya oral yoldan perklorat verilir. Bir saat sonra yapılan RAIU ölçümünde bazal ölçüme göre %10'un üzerindeki azalma pozitif olarak kabul edilir³¹.

Amiodaron kullanımına Bağlı Hipotiroidi

İyotun yeterli olduğu bölgelerde daha sık rastlanır. Hashimoto hastalığı olan kişilerde önceden zarar görmüş tiroit bezinin iyotun Wolf-Chaikoff etkisinden kaçamamasından kaynaklanır³². Bu hastalarda iyot organifikasyon defekti izlenir.

65A.4. TİROİDİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI

Akut Süpüratif Tiroidit

Tiroidin genellikle bakteriyel nedenlerden kaynaklanan abse formasyonudur. Daha az sıklıkla fungal enfeksiyon izlenebilir. Sintigrafik olarak soğuk nodül şeklinde izlenir.

Subakut Tiroiditler (Viral ve Otoimmün)

Subakut tiroidit'in klasik formu, De Quervain tarafından tanımlanan, tiroidin viral kaynaklı ağırlı granüloamatöz enflamasyonudur. İnflamatuvar hücrelerle infiltre olan ağırlı tiroid bezine, foliküllerden kana tiroid hormonu salınımı nedeniyle tiroitoksikoz bulguları eşlik eder. Bu evrede izlenen tiroitoksikozun Graves hastalığından ayırımı düşük RAIU ile yapılır. Nitekim ağırlı subakut tiroiditlerde serum tiroglobulinlerinin yükseldiği ve seri çalışmalarla da hastalığın başlangıcından sonraki 60. günde en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir³³. Tiroitoksikozun izlendiği dönem birkaç hafta sürer ve bunu geçici hipotiroidi takip eder. Hastalık üç ay ile bir yıl arasında değişen bir sürede iyileşir ve RAIU normale döner.

Subakut tiroiditin diğer formu otoimmün sessiz veya diğer adıyla lenfositik tiroidittir. Yeni tanı konan tiroitoksikozların %20-30'unun nedeni sessiz tiroidittir³⁴. Bu hastaların %5-10'unu postpartum dönemdeki kadınlar oluşturduğu için postpartum tiroidit olarakta adlandırılır. Bu hastaların çoğunda klinik, hipotiroitizmle seyeder. Tiroitoksikoz nadirdir. Subakut tiroiditlerde izlenen tiroitoksikoz ve

hipotirodi fazlarında background düzeyinde tutulum (tutulunun 0'a yakın olması) ile düşük tutulum olarak değerlendirilen düzeylerde RAIU izlenirken tam iyileşme fazında RAIU'nun normale döndüğü izlenir.

Tiroid tutulumunu arttıran ve azaltan faktörler (Tablo 65A.9).

Tablo 65A.9. Tiroid tutulumunu arttıran ve azaltan faktörler

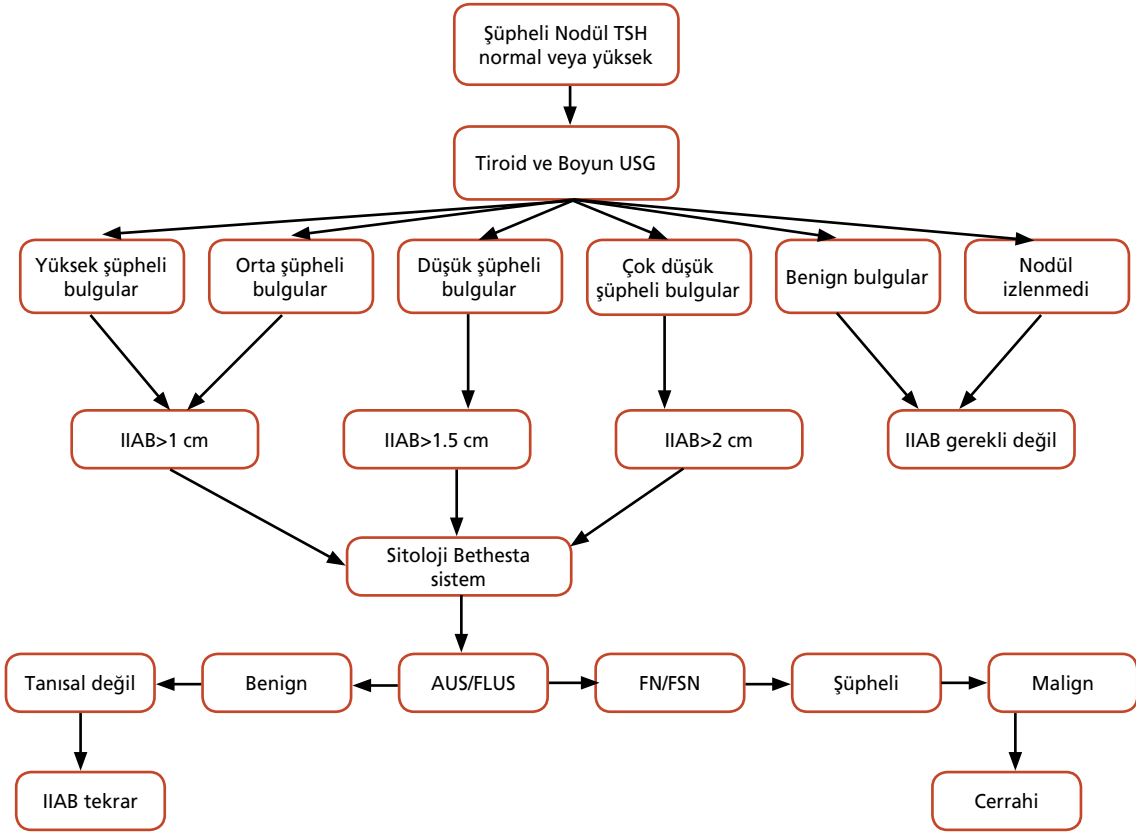
Tiroit RAI tutulumunu arttıran Faktörler	Tiroit RAI tutulumunu Azaltan Faktörler
Hipertiroidi İyot eksikliği Tiroiditlerin iyileşme dönemi Hashitoksikoz Enzim defektleri Antitiroid ilaçların ani kesilmesi TSH verilmesi Eksojen TSH salgılayan tümörler Hamilelik Lityum Hipoalbuminemi	Hipotiroidi İyot yüklenmesi (iyotlu kontrast maddeler, bronkografik ajanlar, miyelografik ajanlar, iyot içeren antiseptikler, lugol solüsyonu, amiodaron, bazı multivitaminler, iyot içeren öksürük şuruplar) Radyoiyot tedavisi sonrası ilaçlar (tri-iodotironin, L-tiroksin, propiltiourasil, metimazole, adrenokortikosteroidler, bromidler, sulfonamidler, yüksek dozlarda salisilatlar, perklorat, fenilbutazon, thiosiyanat, nitratlar, civa bileşikleri) Subakut/sesiz tiroidit Kronik atrofik tiroidit Tiroid hormon tedavisi Böbrek yetmezliği Konjestif kalp yetmezliği Boyuna veya kraniyuma radyoterapi Ektopik tiroid hormonu sentezleye tümörler

Kronik Tiroiditler

Kronik tiroiditlerin Hashimoto hastalığı ve Riedel tiroiditi olarak adlandırılan iki formu izlenir. Hashimoto hastalığı diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis ve folikül epitelinin kaybı ile seyreden otoimmün tiroidittir. En sık izlenen başlangıç kliniği (%50) tiroide diffüz büyümeye eşlik eden hipotiroidizmdir. Yüksek antiperoksidaz (antimikrozomal) ve antitiroglobulin düzeyleri hemen tüm hastalarda izlenir. RAIU hastalığın evresine göre armış, normal veya azalmış olarak izlenebilir. Hastaların %50'sinde diffüz heterojen tiroid uptake'ı izlenirken %30'unda sıcak veya soğuk nodül veren (bazen ikisinin birlikte olduğu) izlenimi veren sintigrafik görünüm izlenir³⁵. Hastaların %20'sinde normal sintigrafik bulgular izlenir. Artmış RAIU ve hipertiroitin izlendiği Hashimoto hastalığı, Hashitoksikozis olarak adlandırılır ve sık görülmeyen bir durumdur (%3-5).

Tiroid Nodülleri

İyodun yeterli olduğu bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda %5, erkeklerde %1 olarak saptanmıştır^{36,37}. Kadınlarda daha sık olarak izlenen ve yaşla insidansı artan tiroid nodüllerine yaklaşım ile ilgili pek çok farklı yaklaşım olmakla birlikte 2009 yılında yayınlanan rehberde yaklaşım aşağıdaki şemada özetlenmiştir (Şekil 65A.2)³⁸.



Şekil 65A.2. Tiroid nodüllerine yaklaşım.

Tablo 65A.10. Tiroid nodüllerinin nedenleri

Benign	
	Multinodüler guatr
	Hashimoto tiroiditi
	Basit veya hemorajik kistler
	Foliküler adenomlar
	Subakut tiroidit
Malign	
	Papiller karsinoma
	Foliküler karsinoma
	Hurtle hücreli karsinoma
	Medüller tiroit karsinoma

Radyoaktif iyot görüntülemesinde kanser hücre fonksiyonlarının normal dokuya göre çok daha düşük (%1–10) olmasından dolayı malign nodüllerin hemen tamamı soğuk (hipoaktif) nodüller olarak izlenir. Bununla birlikte soğuk nodüllerin sadece %10–20’sini malign tiroid nodülleri oluşturur. Bunun dışında kalan diğer soğuk

nodüller dejeneratif nodüller, hemorajik benign nodüller, inflamatuvar nodüller, infiltratif hastalıklar veya tiroid dışı tümör metastazlarıdır.

Fonksiyone Tiroid Nodülleri

Sıcak (hiperaktif) veya ılık (normoaktif) nodüllerde radyoaktif madde normal tiroid dokusundan daha fazla tutulur. Sıcak nodüller genellikle benignidir. Çünkü malign doku çok nadiren normal sintigrafik görünüm gösterir. Tiroid nodüllerinin %7–25’ini fonksiyone tiroid nodülleri oluşturur. Bu nodüller hipertrofik ve otonom nodüller olarak sınıflandırılır.

Hipertrofik nodüller TSH bağımlıdır hiperaktif (sıcak) veya normoaktif (ılık) nodül görünümündedir. Sıklıkla multinodüler guatr ile birlikte izlenir. Çevre dokuda supresyon izlenmez ve TSH normal veya yüksektir.

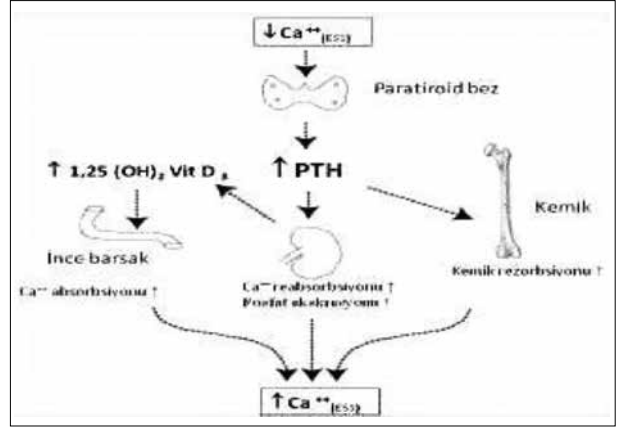
Otonom nodüller TSH’dan bağımsız nodüllerdir. Her yaşta izlenebilir. Hiperaktif nodül dışında kalan tiroid dokusunda genellikle değişik düzeylerde supresyon izlenir. Cerrahi veya RAI tedavisi uygulanabilir. RAI tedavisi sonrası nontoksik hastalarda da geçici hipertiroidi kliniği ortaya çıkabilir (Jod Basedow fenomeni). Hipertrofik nodül ile çevre dokuda

supresyonun izlenmediği otonom adenomun ayırımı T3 supresyon testi ile de yapılabilir. T3 supresyon testinde, tiroid sintigrafisi çekimi, 7–10 gün süre ile Tri-iodotiron'in (3–4 x 25 pg) oral alımından sonraki gün yapılır.

Diskordan Nodüller

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %2–8'inde izlenebilen bu durum, ^{99m}Tc ve $^{123/131}\text{I}$ ile yapılan görüntülerdeki nodüllerin farklı tutulum karakteristikleri göstermesi olarak tanımlanabilir. Adenomatöz guatr ve foliküler adenomlarda nodülde monovalan anyonları (perteknetat ve iyodin) konsantre etme yeteneği devam ederken organifikasyonun yapılamamasından kaynaklanır. Sıklıkla multipl nodüler guatrlarda izlenir. Bu nodüllerin yaklaşık %10'u malign olabilir.

Sıcak nodüllerin totalde %1'inden azı maligndir denebilir¹. Ancak tiroid malignensileri açısından yüksek riskli hastalarda (çocukluk çağında boyuna radyasyon alınması, ailede malign tiroid hastalıklarının bulunması vb.) bu nodüllerin konfirmasyonu gerekir.



Şekil 65A.3. Parathormon Ca⁺⁺ absorpsiyon mekanizması ve D vitamini siklusu.

hücrel komponent ve büyük bir kısmı yağ hücrelerinden oluşan stromadan oluşur. Şef hücreler 84 aminoasitli tek zincir bir peptid olan PTH üretir (Şekil 65A.3).

65A.5. KONJENİTAL TİROİD HASTALIKLARI

Lingual veya Sublingual Tiroid Hemiagenesi

Embriyonel hayatta tiroid, dilin 2/3 ön ve 1/3 arka bölümlerinin birleşim yerindeki foramen caecumdan gelişir ve aşağı doğru hareket ederek tiroid loblarını oluşturur. Tiroid bezinin gelişiminde ve bu yolculuğu sırasında bir takım anomaliler meydana gelebilir. Gelişim anomalisi parsiyel ya da tam olabilir. Parsiyel gelişim anomalisinde istmus ya da lateral loblardan birisinin agenezisi söz konusudur. Tam olursa tiroid bezinin agenezisinden bahsedilir. Tiroid lobları oluştuktan sonra tiroglossal duktusun epiteli dejenerere olarak atrofiye uğrar ve kaybolur. Bazen tiroglossal duktusun epiteli atrofiye uğramaz ve duktus boyunca ektopik tiroid veya piramidal lob gelişebilir.

Tiroid dokusunun yukarıda tanımlanan anomalilerinin araştırılması amacıyla, Tc-99 m, ^{123}I veya ^{131}I kullanılabilir. Ancak ektopik tiroid dokusunun araştırılması sırasında çoğunlukla sublingual yerleşimli olan tiroid dokusunun değerlendirilmesinde ^{99m}Tc -perteknetat'ın tükrük bezlerinde yoğun tutulumundan ve atılımından dolayı ^{123}I veya ^{131}I tercih edilir.

Paratiroid Radyonüklid Görüntülemesi

Paratiroid bezleri genellikle tiroid sırtında veya hemen arkasında yerleşimli küçük elipsoid şekilli bezlerdir ve standart görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemez. Yetişkinlerin büyük çoğunluğunda 4, %3–13'ünde 4'ten fazla, %5'inde ise iki veya üç paratiroid bezi bulunur. Paratiroid bezleri şef ve oksifil hücreler olmak üzere iki

65A.6. HİPERPARATİROİDİZM

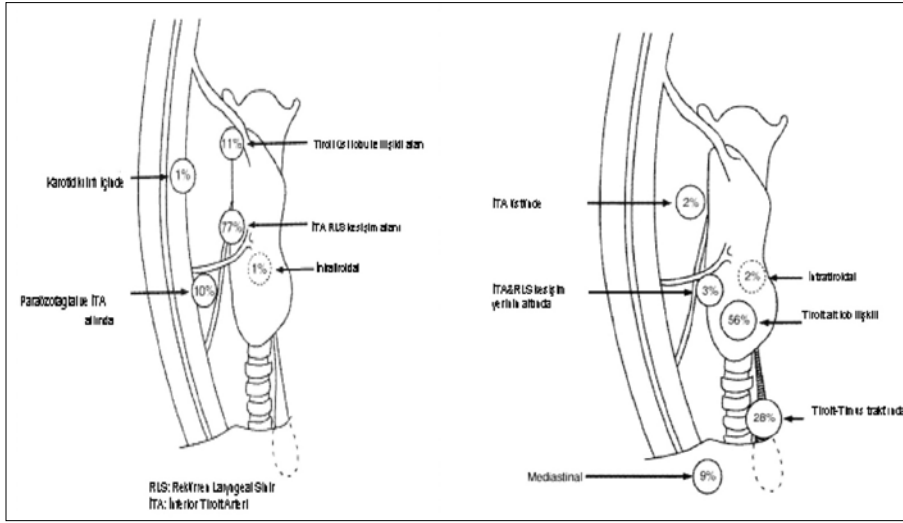
Primer Hiperparatiroidizm

Parathormon sentez ve salınımında artma ve buna bağlı olarak serum kalsiyum düzeyinde yükselme ve serum inorganik fosfat düzeyinde azalma ile karakterize klinik bir durumdur³⁹. Görülme sıklığı 65 yaş üzerinde 1/1000 olup kadınlarda 2–3 kat daha fazladır. Hastaların %80'inden fazlası biyokimyasal taramalar sırasında tesadüfen saptanan yüksek kalsiyum değerleri ile saptanır. Paratiroid bezlerinin birkaçında veya tümünde hiperplazi yaklaşık %12–15 hastada izlenir. Diğer primer hiperparatiroidi olgularının %80'inde neden soliter adenomdur. Adenomlar %3–5 oranında birden fazla sayıda olabilirken %10 oranında ektopik yerleşimli olabilir (Şekil 65A.4)⁴⁰.

Ektopik adenomlar çoğunlukla anterior mediastende izlenir. Paratiroid kanserleri primer hiperparatiroidi hastalarının %1'ini oluşturur. Paratiroid adenomlarının sintigrafik olarak görüntülenebilmesi için genellikle 500 mg'ın üzerinde olması gerekir.

Sekonder hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm, genellikle end organ yanıtında yetersizliğe neden olan bazı metabolik bozukluklardan dolayı kronik hiperkalsemiye yanıt olarak meydana gelir. Paratiroid bezlerinde hiperplazi izlenir. Hiperplazik paratiroid bezlerinin görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmesi zordur.



Şekil 65A.4. Paratiroid adenomlarının yerleşim alanı.

Paratiroid Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler

Paratiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler (Şekil 65.A.3) hem tiroid, hem de paratiroid dokusunda tutulurlar. Paratiroid patolojilerini saptama amacıyla 40 yılı aşkın bir süredir kullanılan subtraksiyon yöntemi hem tiroid hem paratiroid'de izlenen tutulum görüntüsünden salt tiroid dokusunu görüntüleyen bir ajanla elde edilen görüntünün çıkarılmasından sonra kalan rezidü görünümün tiroid patolojisine ait olacağı mantığına dayanır.

^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ subtraksiyon sintigrafisi bu amaca yönelik olarak geliştirilen bir tekniktir. Daha sonra Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ subtraksiyon sintigrafisi kullanılmıştır. Sestamibi, lipofilik monovalan bir katyondur ve iv yoldan verildiğinde hücre membranını pasif olarak geçerek mitokondride lokalize olur. Yapılan çalışmalar ile sestamibinin tiroit ve paratiroidde farklı kinetiklere sahip olduğu ve tiroid dokusundan atılımının patolojik paratiroid dokusundaki atılımından daha hızlı olduğu görülerek burdan yola çıkılarak çift fazlı sestamibi sintigrafisi geliştirilmiştir.

Yetişkinlerde uygulanan paratiroid sintigrafisinde alınan dozlar Tablo 65A.11'de görülmektedir.

Tablo 65A.11. Yetişkinlerde radyasyon dozimetresi

Radyofarmasötikler	Uygulanan Aktivite Dozu MBq (mCi)	En fazla Radyasyona Maruz Kalan Organ mGy/MBq (rad/mCi)	Efektif doz mSv/MBq (rem/mCi)
^{201}Tl -klorid	75–130 iv (2,0–3,5)	0,54 Kidney (2,0)	0,23 (0,85)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat	75–150 iv (2–4)	0,062 Upper large intestine (0,23)	0,013 (0,048)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	185–925 iv (5–25)	0,039 Gallbladder (0,14)	0,0085 (0,031)
^{123}I	7,5–20 po (0,2–0,5)	1,9 Thyroid (7,0)	0,075 (0,28)

International Commission on Radiological Protection. *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*. ICRP Publication 53. London, UK: ICRP; 1988:199,264,373. International Commission on Radiological Protection. *Radiation Protection in Biomedical Research*. ICRP Publication 62. New York, NY: Pergamon Press; 1993:23.

^{201}Tl Klorid

Talyum 201 (^{201}Tl) potasyum analogudur. ATP'ye bağlı Na-K pompası aracılığı ve aktif transport ile hücreye girer (Tablo 65A.16). ^{201}Tl 'in fiziksel yarı ömrü 72 saattir. Enerji aralığı 69–83 keV'dir. Paratiroid sintigrafisi uygulamalarında 75–130 MBq (2–3,5 mCi) Tl-201 intravenöz yolla verilir. Kan akımı ile ilişkili olarak hem tiroid, dokusunda hem de paratiroid dokusunda tutulumu izlenir⁴¹.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Perteknetat

Teknesyum-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) molekülü tiroid folikül hücresi bazolateral membranında bulunan "sodium/iodine symporter" (NIS) olarak adlandırılan taşıyıcı protein aracılığıyla folikül hücresine girer. Yarılanma ömrü 6 saat, enerjisi 140 keV'dir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat fonksiyone tiroid dokusu tarafından tutulduğu için, tiroid bezinin görüntülenmesi amacı ile kullanılır. Bu görüntü $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ya da ^{201}Tl görüntülerinden çıkarılınca, geride kalan aktivite paratiroid adenomunu gösterir. ^{201}Tl kullanıldığı zaman, kullanılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat dozu genellikle 2–4 mCi'dir. ^{201}Tl daha önce enjekte edilir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI kullanıldığı zaman kullanılan perteknetat dozu 5–10 mCi'ye yükseltilir. Çünkü $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI tiroid bezindeki toplam aktivitesi ^{201}Tl 'den yüksektir.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Hem paratiroid dokusu hem de fonksiyone tiroid dokusunda tutulur. Lipofilik katyonik bir ajandır ve hücre içinde mitokondride bulunur. İntravenöz yolla 740 MBq (20 mCi) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI uygulanır. Ancak genelde normal tiroid dokusundan temizlenmesi, anormal paratiroid dokusundaki temizlenmesinden daha hızlıdır. Hiperplazik paratiroid bezinden $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI atılımı, adenomunkinden daha hızlıdır^{42,43}.

İyot-123

NIS aracılığıyla folikül hücresine taşınır. Yarılanma ömrü 13 saat ve enerji aralığı 159 keV'dir. Özellikle ^{99m}Tc -MIBI çıkarma çalışmasında tiroid görüntüleme ajanı olarak kullanılır. Oral olarak verilen radyoaktivite dozu 7,5–20 MBq (200–550 mCi)'dir⁴⁴.

Talyum-201/ ^{99m}Tc -Perteknetat Subtraksiyon (Çıkarma) Sintigrafisi

^{201}Tl hem tiroid hemde paratiroidde tutulur. Enjeksiyondan sonra 5–10 dk. arasında paratiroidde ^{201}Tl tutulumu en yüksektir. ^{99m}Tc paratiroidde tutulmaz. ^{201}Tl i.v. enjeksiyonundan 5 dk sonra anterior statik görüntü alınır. Hasta aynı pozisyonda yatarken ^{99m}Tc perteknetat i.v. enjeksiyonu yapılarak, 15 dk sonra boyundan ve mediastinumdan anterior statik görüntü alınır^{41,45,46}.

^{201}Tl görüntüsünden ^{99m}Tc perteknetat görüntüsünün çıkarılmasından sonra kalan aktivite paratiroid patolojisini gösterir. Çift izotop görüntülemenin paratiroid adenomunu gösterebilme oranı %70–75 olup bu oran MR'inkine eşittir. Genellikle yaklaşık 1 cm çapındaki paratiroid dokusu çıkarma sintigrafisinde gösterilebilir. Üç yüz miligramın altındaki adenomların ya da hiperplazinin gösterilmesi zordur. Yanlış pozitifliğin en sık nedeni hasta hareketidir. Bazı tiroid hastalıklarında çalışmanın doğruluk oranı azalmaktadır. Yanlış pozitiflik oluşturan tiroid hastalıkları, soğuk nodül, tiroid kanseri, adenomu, kolloid kisti, multi nodüler guatr, fokal Hashimoto tiroiditi, sarkoidoz, lenfomadır.

^{99m}Tc -MIBI görüntüleme

Son zamanlarda ^{99m}Tc -MIBI paratiroid adenomlarının gösterilmesinde kullanılmaktadır.

Çift faz ^{99m}Tc -MIBI ya da ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -perteknetat veya ^{123}I çıkarma sintigrafisi şeklinde uygulanabilir. ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisi ile adenomlardan daha düşük oranda olsa da paratiroid hiperplazisi de tespit edilebilmektedir.

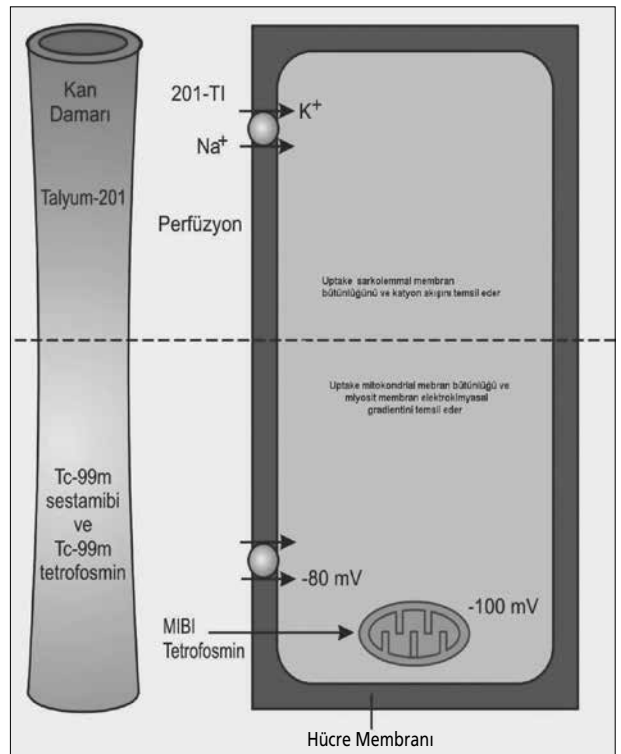
Çift-Faz ^{99m}Tc -MIBI Görüntüleme

^{99m}Tc -MIBI miyokard perfüzyon ajanı olarak geliştirilmiş olmasına rağmen birçok tümörde olduğu gibi paratiroid adenomlarında da tutulur. ^{99m}Tc -MIBI intravenöz enjeksiyondan hemen sonra, yaklaşık 5 dk'dan az bir süre içinde hem paratiroid adenomu hem de tiroid dokusunda tutulur. Nispeten hızlı bir şekilde atıldığı (2–3 saat) normal tiroid dokusundan farklı olarak paratiroid adenomundan atılımı daha yavaştır.

^{99m}Tc -MIBI: 10–20 mCi, i.v. enjeksiyon, erken (enjeksiyondan 15–20 dk sonra) ve geç (enjeksiyondan 2–4 saat sonra) yüksek sayımlı görüntüler alınır. Pinhol kolimatör kullanılarak anterior ve oblik görüntüler alınır. Mediasten değerlendirmesi için planar kolimatör kullanılır. Tiroidin

normal fizyolojik yapısında değişikliklere neden olan bazı tiroid hastalıklarının paratiroid sintigrafisinin duyarlılığını azalttığı gösteren çalışmalar vardır^{47,48}. Paratiroid sintigrafisinin duyarlılığının artırılması ve özellikle nodüler guatr olan hastalarda yalancı pozitif sonuçları minimize indirmek için ultrasonografi (USG) yapılması tavsiye edilmektedir⁴⁹⁻⁵².

Fonksiyonel görüntülemenin anatomik görüntüleme ile birlikte değerlendirilmesinin duyarlılığı önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir⁵⁰. Günümüzde SPECT-CT çalışmaları ile lezyonun anatomik lokalizasyonu, derinliği, tiroid ve çevre dokularla ilişkisinin üç boyutlu olarak değerlendirilmesi sağlanır⁵³. Paratiroid adenomlarının çoğunda erken ve geç görüntülerde radyoaktivite tutulumunda artış vardır. Lezyon, erken görüntülerde genellikle gösterilebilse de ajanın tiroid bezinden hızlı atılımından dolayı geç görüntülerde daha belirgin hale gelir. ^{99m}Tc -MIBI mitokondri içinde lokalize edilir ve paratiroid adenomundaki uzamış radyoaktivite birikimi lezyondaki oksifil hücrelerinden zengin mitokondri varlığını gösterir. Tiroid adenomu veya karsinomundaki ^{99m}Tc -MIBI tutulumu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bazı paratiroid adenomlarında hızlı ^{99m}Tc -MIBI atılımı görülebilir ve bu durum lezyonun yalnızca erken görüntülerde gösterilebilmesine neden olur. Hızlı atılım lezyondaki az sayıda oksifil hücresi bulunması ile ilişkili olabilir. Hızlı atılım olgularında, ^{99m}Tc -MIBI/ ^{99m}Tc -perteknetat çıkarma görüntüleri, çift faz görüntülerinden üstün olabilir. Çift faz ^{99m}Tc -MIBI görüntülemenin duyarlılığı %45–90 (ort. %73) ve pozitif prediktif değeri %97'dir.



Şekil 65A.5. Talyum 201 mekanizması.

^{99m}Tc-MIBI ile görüntüleme, ²⁰¹Tl/^{99m}Tc-perteknetat görüntüleme ile saptanamayan %10 kadar lezyonu daha ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte çift faz çalışması ^{99m}Tc-perteknetat/^{99m}Tc-MIBI çıkarma çalışmasından daha az duyarlıdır. Adenom büyüklüğüne ek olarak, P-glikoprotein varlığı paratiroid adenomlarında ^{99m}Tc-MIBI tutulumunu etkileyen diğer bir olası faktördür. P-glikoprotein pozitif paratiroid adenomlarında, adenomun büyüklüğünden bağımsız olarak tümörün ^{99m}Tc-MIBI tutmaması ve yanlış negatif sonuç elde edilmesi söz konusu olabilir. Erken ve/veya geç dönemlerde (20 dk.-120 dk.) alınan SPECT görüntüleri ektopik yerleşimli paratiroid adenomu olan, tekrarlayan hiperparatiroidizm olgularında daha güvenilir sonuçlar verir⁵³.

^{99m}Tc-Perteknetat/^{99m}Tc-MIBI Çıkarma Sintigrafisi

^{99m}Tc-MIBI: 20 mCi, i.v. enjeksiyon, enjeksiyondan hemen sonra anterior statik görüntü alınır. ^{99m}Tc-perteknetat: 5 mCi, i.v. enjeksiyon, 10–15 dk sonra anterior statik görüntü alınır.

Ektopik yerleşimli paratiroidler tükrük bezlerinden kalbin üst kısmına kadar olan herhangi bir alanda lokalize olabilir. Paratiroid adenomu, ^{99m}Tc-MIBI görüntülerinde küçük bir alanda fokal artmış tutulum şeklinde görülür. Paratiroid bezi tiroid loju dışında yerleşmişse, çıkarma yöntemi kullanılmadan da fokal artmış tutulum şeklinde tespit edilebilir.

Multinodüler guatrli hastalarda yorum zor olabilir. Bu hastalarda geç görüntüler ile ^{99m}Tc-perteknetat görüntülerinin karşılaştırılması, doğru bir değerlendirme yapılabilmesi için özellikle önemlidir^{54,55}.

Cerrahi öncesi pararoid dokusunun çevre doku ile ilişkisinin ve tam lokalizasyonunun değerlendirilmesi gerektiğinde SPECT-CT kullanılarak daha ayrıntılı değerlendirme önemlidir⁵⁶.

Adrenokortikal Sintigrafi

Adrenokortikal sintigrafi adrenal patolojilerin fonksiyonel ve diferansiyel olarak değerlendirilmesinde kullanılan yararlı non invaziv bir tekniktir. Bu çalışma ile adrenal korteksin anatomik lokalizasyonun yanısıra adrenal bezlerin fonksiyonel karakteristiklerinin değerlendirilmesi sağlanır. Nitekim, adrenokortikal patolojilerin değerlendirilmesi oldukça kompleks olup, klinik, biyokimyasal ve görüntüleme sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin yanısıra multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Radyonüklid görüntülemenin en önemli avantajı adrenal korteks fonksiyonlarının invivo olarak değerlendirilebilmesini sağlamasıdır. Kullanılan radyofarmasötikler adrenal fizyolojinin metabolik belirleyicileri olup, sürrenal glandların fonksiyonlarının ve lokalizasyonlarının incelenebilmesine olanak veren ajanlardır.

Adrenokortikal steroidlerin sentezinde temel substrat olan kolesterolün 19-iyodokolesterol analogunun radyoaktif iyot-131 (¹³¹I) ile isaretlenmesi sağlanarak, adrenokortikal görüntüleme alanında yeni bir döneme girilmiştir. ⁵⁷ ve zamanla adrenal kortekste tutulum oranı daha yüksek, invivo stabilizasyonu da daha iyi olan ikinci jenerasyon işaretli iyodokolesterol analogları (¹³¹I-6-beta-iyodometil-19-norkolesterol [NP-59] ve 75 Se-6-selenomethyl kolesterol) gibi radyofarmasötikler geliştirilmiştir^{57,58}. 1-6-beta-iyodometil-19-norkolesterol [NP-59] oldukça spesifik morfo-fonksiyonel karakteristiğe sahip olmakla birlikte adrenal kortekste farklı tutulum paternleri adrenal kitlenin natürüne ve fonksiyonel durumuna göre değişkenlik gösterir^{59,60}. Yeni geliştirilen ajanlarla fonksiyonel tutulum oranları arttırılırken görüntüleme tekniklerindedeki önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Özellikle günümüzde SPECT-CT çalışmaları hipersekretuar adrenokortikal adenomların, destrüktif veya yer kaplayıcı lezyonların görüntülenmesinde mükemmel anatomik ayrıntılar elde edilmesi sağlanmıştır^{61,62,63}.

Hastaya uygulanan (damar yolu ile) verilen radyoaktif kolesterol analogları, plazmada düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) yapısına girer ve LDL reseptörlerinin bulunduğu karaciğer ve adrenal kortekste tutulur. Adrenal korteks hücrelerine giren radyokolesterol esterifikasyona uğrar ve hücre içi lipid keselerinde depolanır, fakat metabolize olmaz⁶⁴. Bu nedenle steroid hormon sentezine girmez. Karaciğerde tutulan radyokolesterol ise safra tuzlarına metabolize olarak, safra yolu ile enterohepatik sirkülasyona sekrete edilir⁶⁵.

Sadece konvansiyonel (planar) görüntüleme ile yapılan değerlendirmede özellikle safra kesesi ve barsak aktivitesi ile süperimpoze olan küçük çaplı lezyonların değerlendirilmesinde sensitivitenin oldukça düşük olması önemli bir sorun oluşturmaktayken, laksatiflerin kullanımının yanısıra pinhol görüntüleme, SPECT-CT gibi daha ayrıntılı anatomik görüntülemeye olanak sağlayan tekniklerle sensitivite önemli ölçüde artmıştır^{61,66}.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ile renin-anjiyotensin-aldosteron eksenine etki eden faktörler NP-59 uptake'ini kontrol ederler. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uptake'ı pozitif olarak etkilerken, deksametazon ve diğer ekzojen kaynaklı glukokortikoidler tutulumu negatif olarak etkilerler (hipofizer ACTH'nın supresyonuna bağlı olarak)⁶⁷.

Görüntüleme yapılacak hastada hiperkolesterolemi olması durumunda bağlanma yerindeki kompetitif inhibisyona bağlı olarak, radyoaktif kolesterolün uptake'inde belirgin azalma görülebileceği akıldta tutulmalıdır^{68,69}.

Görüntüleme için kullanılan doz miktarı 1 mCi/1,73 m² ya da 1 mCi/70 kg olup, maksimum doz 2 mCi'dir⁷⁰⁻⁷². Invivo deiyodasyona bağlı açığa çıkan serbest ¹³¹I'nin tiroid

tarafından tutulumunu önlemek amacı ile 1–2 gün önceden sature potasyum iyodür solüsyonu başlanmalı ve 7–10 gün boyunca devam edilmelidir. Adrenokortikal sintigrafide radyasyon dozu açısından kritik organ adrenal glanddır (26 rad/mCi)^{67,72}. Deksametazon supresyon testinde alınan doz %50 daha düşüktür.

Primer aldosteronizm ve hiperandrojenizm değerlendirilmesinde genellikle deksametazon supresyon testi kullanılır. Aldosteron hipersekresyonu hipofizer ACTH'nın baskılanmasına neden olmadığı için, supresyonsuz sintigrafide normal adrenallerin de görüntülenmesi adenomun tanısını güçleştirir. Testin sensitivitesini düşürmemek için bu hastalarda plazma renin aktivitesini stimüle edecek medikasyonlar dört hafta önceden kesilmelidir (örn; diüretikler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, spironolakton).

Görüntüleme Gross ve Shapiro kriterleri^{59,60} geniş kabul görmüştür.

1. Yalnızca tümör tutulumu ve buna eşlik eden kontrlaterale bezde tutulumun izlenmemesi: uyumlu tutulum. Bu görünüm adenom veya hiperplaziye bağlıdır (%100 spesifite, %93 sensitivite).
2. Tümörün olduğu tarafta daha yoğun tutulum ile birlikte kontrlaterale bezde bir miktar tutulumun izlenmesi
3. Normal bilateral simetrik uptake
4. Tümör tarafında azalmış ve ya hiç tutulumun olmaması 'discordant' (uyumsuz) görüntü:

Burada adrenal kitle olan tarafta azalmış veya bozulmuş tutulum, ya da hiç tutulum olmayabilir. Bu lezyonların büyük bir kısmı malign veya destrüktif patolojilere bağlıdır^{73,74}. Bazı çalışmalarda bu paternin malignite yönünde %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir^{60,75,76}. Bilateral diffüz adrenal hiperplazide her iki adrenalde simetrik aktivite artışı görülür^{77,78}. Ektopik nedene bağlı hiperplazilerde uptake daha belirgin olarak artmıştır⁷⁹. Hafif asimetri kortikal nodüler hiperplazilerde izlenebilir. Mikronodüler hiperplaziler BT'de normal olarak görülebilirken, makronodüler hiperplaziler kortikal adenomu taklit edebilirler. Bilateral diffüz adrenal hiperplazide tipik olarak her iki adrenalde simetrik aktivite artışı görülür^{77,78}. Ektopik nedene bağlı hiperplazilerde uptake daha belirgin olarak artmıştır⁷⁹. Primer hiperaldosteronizmde adrenokortikal sintigrafinin deksametazon supresyonu uygulanarak yapılması sintigrafinin sensitivite ve spesifitesini arttırarak, doğruluk oranının %90'ların üzerine çıkmasını sağlar^{80,81}.

Adrenokortikal sintigrafinin diğer bir kullanım alanı olan adrenal insidentalomalara, nonadrenal nedenler için yapılan abdominal görüntüleme sırasında saptanan klinik olarak sessiz adrenal kitlelerdir. En sık rastlanılan adrenal kitleler olduğu belirtilmektedir⁸². İnsidentalomalara malignite veya hormon üretiminden dolayı önemli olabilir. Otopsi çalışmalarında %1 ile %8,7 (ort. %2,3) arasında değişen

oranlar bildirilmiştir. Prevalans yaşla birlikte artar, genç hastalar için %0,2 olan oran 70 yaşından büyük hastalar için %6,9'a yükselir⁸³. Radyolojik serilerde BT ile teşhis edilmiş insidentaloma prevalansı %0,35 ile %4,4 arasında değişmektedir^{83,84}. Yaklaşık %16'sı hiperfonksiyone, %5'i adrenokortikal karsinom ve %2'si metastazdır⁸³. Adrenokortikal karsinom riski büyüklükle yükselir. Dört santimetreden küçüklerde malignite riski %2, 4,1–6 cm arasında risk %6 ve 6 cm'den büyüklerde risk %25'tir⁸⁵.

İnsidentalomada adrenal gland fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal incelemenin yanısıra kitlenin tanımlanabilmesi için hangi yöntemin kullanılması gerektiği tartışmalı bir konu olmakla beraber, her hasta için en uygun yaklaşım seçilmelidir⁶⁵.

Flor 18-deoksiglukoz (F-18FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) primer ve metastatik adrenal kitlelerin ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılmaktadır. Yararlılığı yüksek olan bu yöntemin bir diğer avantajı tüm vücut taraması ile malignite araştırılmasına olanak tanınmasıdır⁸⁶. Bu konuda yapılmış çok FDG PET-BT çalışmasında, insidentalomalarda adrenal kitlelerin benign malign ayırımlarının yapılmasında doğruluk oranlar oldukça yüksektir. Sensitivitenin %100 olarak bildirildiği çalışmalar vardır⁸⁷.

Adrenal Medulla Sintigrafisi

Adrenal medulla sintigrafisi amacıyla radyoaktif I işaretli guanetidin analogları kullanılır. 1980'lerin başından beri kullanılan işaretli meta iyodo benzil guanidin (MIBG) bretilyumun benzil grubu ile guanidin kombinasyonunun ¹³¹I veya ¹²³I ile işaretlenmesi ile elde edilir (Tablo 65A.12). ¹³¹I-MIBG ve ¹²³I-MIBG, adrenerjik nörotransmitter hormon olan norepinefrinin özelliklerine sahiptir. Spesifik olarak sempatomedüller sistemde aktif ve enerji bağımlı Tip I amin uptake mekanizmasını kullanarak hücreye girer. Sitoplazmaya girdikten sonra aktif transport ile nörosekretuar granüllerde depolanır ve uzun süre kalır.

Tablo 65A.12. ¹²³I MIBG ve ¹³¹I MIBG'in temel özellikleri

	¹²³ I-MIBG	¹³¹ I-MIBG
Enerjisi	159 keV	364, 637, 723 keV
Işın	Gama, EC	Gama, Beta
Fiziksel Yarı Ömrü	13,2 saat	8,05 gün
Verilebilecek Doz	3–10 mCi	0,5–1 mCi

Başta Feokromasitoma, paraganglioma ve nöroblastomada olmak üzere karsinoidler ve medüller tiroid kanser metastazlarının değerlendirilmesinde de kullanılır. Genellikle daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir olması nedeniyle ¹³¹I tercih edilir. MIBG uygulaması öncesi verilen aktivitenin tiroid tarafında tutulumunun engellenmesi amacıyla tiroid blokajı uygulanır. Bu amaçla enjeksiyon gününden bir

gün önce başlamak üzere beş gün günde üç kez satüre potasyum iyodür (KI) uygulanır. İyot alerjisi durumlarında potasyum perklorat kullanılabilir. MIBG uygulamalarında önce oluşabilecek ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için bazı ilaçları uygulama öncesi kesilmesi gereklidir. Tabloda (Tablo 65A.13) MIBG ile etkileşimi olduğu bilinen ilaçların listesi hangi mekanizma ile tutulumu etkiledikleri ve ne kadar süre önce kesilmeleri gerektiği bildirilmiştir⁸⁸.

Nöroendokrin Sistem Sintigrafisi

Somatostatin 14 aminoasitli peptid olup etkisini spesifik, guanozin trifosfat bağlı, 7 sarmallı, transmembran zar resöptörleri aracılığıyla gösterir. Farklı kromozomlarda kodlanan, aminoasit sıralamaları açısından benzer ama hücre dışı amino terminal ve hücre içi karboksil bölgelerinde farklılık gösteren glikoproteinlerden oluşan beş somatostatin reseptör tipi tanımlanmıştır⁸⁹.

Tanımlanmış SR'nin normal dokulardaki dağılım düzeyleri aşağıda verilmiştir.

- SSR1; Beyin, akciğer, mide, jejunum, böbrek, karaciğer, pankreasta
- SSR2; Beyin ve böbrekte, damarlarda, lenfatik dokuda, sinir hücreleri, dalakta, pankreasta
- SSR3; Beyin ve pankreasta
- SSR4; Beyin ve akciğerde
- SSR5; Beyin, kalp, adrenal medulla, plasenta, ince barsak ve iskelet kasında bulunur.

Etkilerini fonksiyonel olarak bağlı oldukları adenilat siklaz ve G protein kompleksi üzerinden gösteren bu reseptörler ayrıca nöronal veya nöroendokrin olmayan, aktive edilmiş lenfositler, böbrek vasa rekta hücreleri gibi hücrelerde bulunur⁹⁰.

Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS) moleküler bir görüntülemedir. Uygun farmakokinetik özellikleri olan somatostatin analoglarının üretilmesi ile diğer rutin yöntemlerle lokalizasyonu güç olan somatostatin reseptörü içeren tümörlerin görüntülenmesi, dokulardaki ve tümörlerdeki somatostatin reseptör varlığı saptanarak sağlanmıştır. SRS'de uygulanan radyofarmasötikler adrenal fizyolojinin metabolik tanımlayıcıları olup, adrenal glandların fonksiyonel durumlarının ve anatomilerinin değerlendirilebilmesini sağlar.

Somatostatin Reseptör Sintigrafisinin klinisyene klinik yaklaşım, tanı, evreleme ve takip aşamalarında sağladığı önemli avantajlar mevcuttur. Özellikle tanı ve evreleme aşamalarında tüm vücudun değerlendirilebilmesi önemlidir. Bunun yanı sıra tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de dokudaki reseptörlerin gösterilmesi aktif tümör olduğunun belirlenmesini sağlar. Nitekim nekroz veya tedavi sonrası fibrotik dokuda reseptör bulunmayacaktır. Öte yandan reseptör pozitifliğinin saptanması ile somatostatin reseptörlerini kullanarak etkili

Tablo 65A.13.

İlaçlar	Mekanizma	Kesilmesi gereken süre (gün)
Opioidler		
Kokain Tramadol Trisiklik antidepresanlar Amitriptilin ve deriveleri	Uptake inhibisyonu	14
İmipramin ve deriveleri, amoksapin, loksapin, doksepin ve diğerleri	Uptake inhibisyonu	30-40
Sempatomimetikler*		
Fenilpropanolamin Psödoefedrin, fenilefrin Amfetamin Dopamin isoproteranol Salbutamol terbutalin fenoterol ksilometazolin	Vezikül boşalımı	10-14
Antihipertansif-kardiyovasküler		
Labetalol	Uptake inhibisyonu	21
Rezerpin	Vezikül boşalımı	14
Bretilyum guanetidini	Vezikül boşalımı ve transport inh.	14
Kalsiyum kanal blokörleri	Bilinmiyor	14
ACE inhibitörleri	Bilinmiyor	14
Antipsikotikler		
Fenotiazinler# (klorpromazin, prometazin, flupenazin, . . .)		
Tioksantinler (maprotilin, trazolon, butirifenonlar, haloperidol, droperidol)	Uptake inhibisyonu	21-28
Vanilin ve katekolamin benzeri madde içeren gıdalar (çikolata)	Vezikül boşalımı	

* Bronkodilatatör, dekonjestan ve diet katkı maddelerinde bulunur

Antiemetik ve antialerjik ajanlarda sıklıkla bulunur

olan tedavi modalitelerinin tedavi için uygunluğunu ve tedavi sonrası başarısının değerlendirilmesinde de kullanılır⁹¹. Reseptör pozitifliği, reseptörleri hedefleyen radyonüklid işaretli peptidler ile yapılacak selektif radyasyon tedavisi için de bir uygunluk kriteridir⁹¹.

Somatostatin sintigrafisi en yaygın olarak karsinoid tümör, pankreas islet cell tümörü (gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, vipoma), feokromasitoma, paraganglioma, kemodektoma, nöroblastoma, akciğer kanserleri medüller tiroid karsinomu, hipofiz adenomu, santral sinir sistemi tümörleri (meningiom, glioma), lenfomalar (Hodgkin,

non-Hodgkin), Merkel hücreli kanserler gibi somatostatin reseptörü pozitif olan tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılır.

SR dağılımının normal dokulardaki oranları açısından farklılıklar gösterdiği ve dağılım düzeyleri yukarıda tanımlanmıştır. Benzeri bir dağılım farklılığı değişik tümör tipleri için de geçerlidir. Yapılan otoradyografik çalışmalarda tümörlerde somatostatin reseptörünün alt gruplarının dağılımları aşağıdaki şekilde bulunmuştur:

- SSR2'nin daha yoğun olduğu tümörler: Nöroblastom, meningiom, medulloblastom, meme karsinomu, lenfoma, renal hücreli karsinom, paraganglioma, küçük hücreli akciğer karsinomu, hepatoma, astirositom
- SSR1'nin daha yoğun olduğu tümörler: Prostat karsinomu ve sarkomlar
- SSR3'ün daha yoğun olduğu tümörler: İnaktif hipofiz adenomları
- SSR2+SSR5'in daha yoğun olduğu tümörler: Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları
- SSR2 ve/veya SSR1'in daha yoğun olduğu tümörler: Gastroenteropankreatik tümörler, feokromasitoma

Gastrik karsinomlar ve ependimomlar, medüller tiroid karsinomları farklı oranlarda SR 2, 5 ve 1 dağılımı gösterir.

Kolorektal karsinomlar ve over karsinomları düşük oranda SR eksprese ederler⁹². Bu reseptörler etkilerini fonksiyonel olarak bağlı oldukları adenilat siklaz ve G protein kompleksi üzerinden gösterirler⁹³.

SRS moleküler bir görüntülemidir. Bu yöntemle dokulardaki ve tümörlerdeki somatostatin reseptör (SR) varlığı saptanır. Somatostatin reseptör sintigrafisinde amaç somatostatin reseptörü içeren tümörlerin görüntülenmesidir. Kullanılan radyofarmasötik; oktreotid, lanreotid gibi biyolojik olarak aktif bir sentetik peptid analogunun radyonüklid ile işaretlenmesinden meydana gelir. Bu amaçla Indium-111 en fazla kullanılan radyonükliddir. Somatostatin reseptörleri ile daha yüksek bağlanma sağlayan radyofarmasötik elde edebilmek için; fizik yarı ömrü 67 saat olan Indium-111 farklı sentetik somatostatin analogları ve DTPA, DOTA gibi şelatör ajanlar ile birleştirilerek radyofarmasötikler üretilmektedir. Indium-111-DTPA oktreotid (Indium-111-pentetreotid), Indium-111-DOTA oktreotid (DOTATOC), Indium-111-DOTA lanreotid (DOTA-LAN), Indium-111-DOTA-NOC ve Indium-111 DOTA-TATE üzerinde çalışılan ajanlardır. Başlıca SSR2 reseptörüne bağlanırken daha zayıf olarak SSR2'ye bağlanma gösterir⁹⁴. Gerek sintigrafik görüntülemenin, gerekse radyonüklid tedavinin etkinliği, reseptör alt grubu, reseptör yoğunluğu ve radyofarmasötüğün bu reseptörlere afinitesine bağlıdır. Hastaya ve tümör tipine göre değişen bu durum, hastadan hastaya ve tümörden tümöre farklı aktivite tutulumlarının izlenmesini açıklar.

Kullanılan Bazı Ajanların Özellikleri

(¹²³I-Tyr3) **Oktreotid**; üçüncü pozisyonda fenilalanin yerine tirozinin yerleştirildiği somatostatin analogudur. ¹²³I'ün pahalı ve elde edilmesinin güç olması, nisbeten kısa yarı ömrü nedeniyle geç görüntülemelerde (24. saatten sonraki) izlenen sorunların yanısıra hepatik ve gastrointestinal ekskresyonun neden olduğu dezavantajlar mevcuttur.

(**Indium-111**) **DTPA-D-Phe-I-Oktreotid** (**In-111 Pentetreotide**); In-111 fenilalaninin peptid ucundaki N terminaline DTPA yerleştirilerek bağlanmıştır. Kolayca bağlanabilmesi, bağlanmadan sonra biyolojik aktivitesinin bozulmaması, In-111'in kısmen uzun yarı ömrü, düşük karaciğer atılımının olması nedeniyle abdominal imajların kalitesinin artması avantajlarıdır.

In-111 DOTA-D-Phe-I-Tyr-3-Oktreotid; *in vivo* akümüasyonu In-111 pentetreotide benzer. Bu bileşiğin elde edilmiş amacı Yttrium-90 ile yapılabilecek radyonüklid tedavi için daha stabil bir bileşik elde etmektir. Bu bileşikte Phe3 molekülün yerine Tyr yer almakta olup bu sayede daha hidrofilik bir bileşik elde edilebilmektedir.

Cu-64 TETA-Oktreotid; TETA, 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N, N, N, N-tetraacetic acid, üriner atılımı ve kan klirensi In-111-DTPA Octreotide benzer. Daha küçük lezyonların saptanmasında daha avantajlı olmasının yanısıra tedavi amacıyla da kullanılabilir.

Endojen somatostatinlerin plazma yarı ömürleri çok kısa olduğu için hem tanı hem de tedavide kullanılmak üzere uzun etkili somatostatin analogları üretilmiştir. Bu analogların somatostatin reseptörlerine afiniteleri değişiktir. Aşağıdaki tablo'da (Tablo 65A.14) tanımlanmış somatostatin reseptörlerinin ve çeşitli somatostatin analoglarının genel özellikleri belirtilmiştir⁹⁵⁻⁹⁷.

Tablo 65A.14. Tümörlerde SR dağılımı

	SSR1	SSR2	SSR3	SSR4	SSR5
Kromozom	14	17	22	20	16
G Pot	+	+	+	+	+
Adenilat siklaz aktivitesi	azalmış	azalmış	azalmış	azalmış	azalmış
Tirozin fosfataz aktivitesi	artmış	artmış	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
Somatostatin-14	1,1	1,1	1,6	0,5	0,9
Somatostatin-28	2,2	4,1	6,1	1,1	0,07
Octreotide	>1000	2,1	4,4-35	>1000	5,6
Vapreotide (RC-160)	>1000	5,4	30,9	45	0,7
Lantreotide (BIM-23014)	>1000	1,8	43	66	0,6

Normal dokular SR dağılımı yönünden fark gösterdikleri gibi değişik tümör tipleri de farklı SSR eksprese eder.

SR Eksprese Eden Tümörlerin Genel Özellikleri

- 1) SR pozitif tümörlerin çoğu nöroendokrin kökenlidir (hipofiz adenomları, karsinoid).
- 2) SR pozitif tümörler çoğunlukla iyi diferansiyel tümörlerdir. Reubi ve ark. yaptığı çalışmada kötü diferansiyel atipik karsinoidlerde ve indifferansiyel medüller tiroid karsinomlarında SR negatif olduğunu saptamıştır. Benzer bulgu astrositomlarda da saptanmıştır^{98,99}.
- 3) Diğer bir özellik de agresif ve kötü diferansiyasyon gösteren tümörlerde daha çok bulunan epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EBFR) ve SR arasındadır. Yapılan çalışmalarda SR pozitif küçük hücreli karsinomlar ve astrositomlarda EBFR negatif; EBFR pozitif olan glioblastoma, küçük hücreli dışı tümörlerde ise SR negatif olarak bulunmuştur¹⁰⁰.

Somatostatin reseptör sintigrafisi gastroenteropankreatik endokrin tümörlerin lokalizasyonunda başarı ile kullanılmıştır^{101,102}. Indium-111 oktretid sintigrafisi yapılan GEP endokrin tümürlü hastaların %25'inde evreleme, %25'inde tedavi planının değiştiği bildirilmiştir¹⁰². Yüzde 20-30 hastada yeni ve bilinmeyen lezyonlar tespit edilmiştir^{103,104}. SRS'nin hasta gruplarında uygulanması tasarlanan tedavi planını %21-53 oranında değiştirdiği görülmüştür^{103,105-107}.

PET-BT ile Görüntüleme

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)-Bilgisayarlı Tomografi, kanser dokusunun glukoz, aminoasit, metabolizması, proliferatif aktivite, canlılık ve diğer biyolojik parametreler gibi özelliklerine bağlı olarak metabolik görüntülemeyi sağlar.

Onkolojik görüntülemede günümüzde en sık (%90) kullanılan PET radyofarmasötiki Floro-18 florodeoksi glukoz (18F-FDG)'dur. 18F-FDG, glukoz analogudur. Artan glikoliz oranını göstererek tümör canlılığını değerlendirir. Bu yüzden F-18 FDG proliferatif aktivitesi düşük olan iyi diferansiyel tümörlerin görüntülenmesinde daha az sensitiftir. Ancak proliferatif aktivitesi yüksek, somatostatin reseptörü taşımayan, Ki-67 indeksi yüksek ve kromogranin A ile boyanmayan az diferansiyel GEP endokrin tümörlerde pozitif sonuçlar alınmakta ve primer tümör ve metastazlarını lokalize edebilmektedir^{107,108}. FDG-PET bu hastaların evreleme ve tedavi planlamasında kullanılır. Bu yüzden, sadece, somatostatin reseptör sintigrafisi negatif GEP endokrin tümörleri hastalarda F-18-FDG önerilebilir. İyi diferansiyel GEP endokrin tümörlerde F-18-FDG duyarlılığının düşük olması nedeni ile PET'de kullanılmak üzere alternatif radyofarmasötikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında karbon-11 ile işaretli 5-hidroksitriptofan (5-HTP) ve L-DOPA sayılabilir. Karbon-11-5HTP serotonin üreten tümörlerde spesifik olarak tutulum gösterir. Karbon-11-5HTP ile gerek primer gerekse metastatik karsinoidlerin lokalizasyonunda başarılı sonuçlar alınmıştır. Gastroenteropankreatik endokrin tümörlerin tanısında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde BT'den daha başarılı bulunmuştur. Gastroenteropankreatik endokrin tümörlerin lokalizasyonu amacıyla araştırmalar yapılan diğer PET

radyofarmasötikleri olarak karbon-11-L-DOPA, indium-110-oktretid, karbon-11 hidroksi efedrin, F-18-floroyodo benzil guanidin, Bakır-64-TETA oktretid ve Galyum-68 DOTATOC ve DOTANOC sayılabilir. Bu radyofarmasötikler arasında en fazla ümit veren ajan Galyum-68 DOTATOC ve DOTANOC'dur.

KAYNAKLAR

1. Kucic Z, Becker DV, Sanger EL, et al. Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med* 31:393-399, 1990.
2. Cahervu S, Chervu LR, Goodwiann PN et al. Thyroid uptake measurements with 1-123 problems and Pitfalls:[Concise Communication] *J Nuc Med* 23:667-670, 1982.
3. Sarkar SD, Becker DV, Thyroid uptake and imaging. Principles and practice of endocrinology and metabolism. (Eds. Becker KL.) Philadelphia, JB Lippincott 1995:307-313.
4. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy, 1999.
5. Friedman M, Toriumi DM, Mafee MF, Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer. *Am J Surg* 158:630-1, 1989.
6. Chevigne -Brancart, Baudoux A, Salamon E, Thyroid imaging using 99m Tc 123I and 131I. *Acta Otolaryngol Belg* 41:637-48, 1987.
7. Becker D, Charkes ND, Dworkin H ve ark. Procedure guideline for thyroid scintigraphy. *J Nucl Med*; 37:1264-6, 1996.
8. Thrall JH, Ziesman HA. Endocrin system. Nuclear medicine the requisities. Second edition (Eds. Thrall JH, Ziesman HA.)Mosby 2001:363-387.
9. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, Relative value of thallium-201 and I-131 scans in the detection of recurrence or distance metastases of well-differentiated thyroid carcinoma. *Eur j Nucl Med* 25:695-700, 1998.
10. Van Sorge-Van Boxtel RA, van Eck-Smit BL, Goslings BM, *Nucl Med Commun* 14:365-372, 1993.
11. James E. Seabold, Nelson Gurll, Michael E. Schurrer, Comparison of 99mTc-Methoxyisobutyl Isonitrite and 201TI Scintigraphy for Detection of Residual Thyroid Cancer After 131I Ablative Therapy. *The Journal of Nuclear Medicine* 40:1434-1440, 1999.
12. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Satoh K, Ohkawa M, Diagnosis of thyroid lymphoma and follow-up evaluation using Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 17:351-7, 2003.
13. Williams ED, Medullary carcinoma of the thyroid. *Endocrinology*. (Eds De Groot LJ.)Philadelphia, WB Saunders CO 1989:1132.
14. Bigsby RJ, Lepp E, Tc-99m pentaavalant DMSA and Tl-201 in detecting medullary thyroid carcinoma of the thyroid. *Canad J Surgery* 35:388, 1992.
15. Mojiminiyi OA, Udelsman R, Soper ND, Shepstone BJ, Dudley NE, Pentaavalent Tc-99m DMSA scintigraphy. Prospective evaluation of its role in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 16:259-62, 1991.
16. Hoefnagel CA, Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 21:561-581, 1994.
17. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, Diagnostic bone scanning in oncology. *Sem Nucl Med* 27;107-141, 1997.
18. Pace L, Nicolai E, Klain M, Salvatore M, Diagnostic value of FDG PET/CT imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53:503-12, 2009.
19. Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL, Prevalence and patterns of bone metastases detected with positron emission tomography using F-18 FDG. *Clin Nucl Med* 28:302-307, 2003.
20. Fountoulakis S, Tsatsoulis A, On the pathogenesis autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin. Endocrinol* 60:397-409, 2004.
21. Weetman AP, Graves' disease. *N Engl J Med* 343:1236-1248, 2000.
22. Carnell NE, Valente WA, Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 8:647-52, 1998.
23. Plummer HS, The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *Am J Med* 15:411-416, 1981.
24. Mortimer PS, Tomlinson IW, Rosenthal FD, Hemiplasia of the thyroid with thyrotoxicosis. *J Clinical Endocrinol Metab* 52:152-155, 1981.

25. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 7:396–401, 1982.
26. Nodine JH, Maldi G, Pseudostroma ovarii. *Obstet Gynecol* 14:460–463, 1961.
27. Wiersinga WM, Amiodarone and the thyroid. *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. (Eds: Weetman AP, Grossman A.) Berlin, Springer Verlag 1997:225–87.
28. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A, Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 26:158–71, 1987.
29. Ryo UY, Vaidya PV, Schneider AB, Thyroid imaging agents: a comparison of I-123 and Tc-99m pertechnetate. *Radiology* 148:819–822, 1983.
30. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 132:587–93, 1995.
31. Bashieri L, Benetti G, Evaluation and limitations of perchlorate test in the study of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 23:786, 1963.
32. Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JL, The temporary nature of the inhibition of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 45:504–13, 1949.
33. Madeddu G, Casu AR, Costanza C, Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow up of subacute "painful" thyroiditis. *Arch Intern Med* 145:243–247, 1985.
34. Vituz AC, Goldman JM, Silent thyroiditis: evidence of a geographic variation in frequency. *Arch Intern Med* 145:473–475, 1985.
35. Fisher DA, Oddie TH, Johnson DE, The diagnosis of Hashimoto 's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 40:795–801, 1975.
36. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA, The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481–493, 1977.
37. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR, The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69:537–540, 1968.
38. Revised ATA management guidelines for Patients with thyroid Nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19;2009.
39. Silverberg SJ, Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:451–64, 2000.
40. Kearns AE, Thompson GB, Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*; 77:87–91, 2002.
41. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, Omar YT, Mechanism of 201Tl uptake in tumors. *Eur J Nuc Med* 15:376–379, 1989.
42. Casas AT, Burke GJ, Mansberger AR Jr, Impact of technetium-99m sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 60:12–16, 1994.
43. Chen CC, Skarulis MC, Fraker DL, Technetium-99m sestamibi imaging before reoperation for primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 36:2186–2191, 1995.
44. Hindie E, Melliere D, Jeanguillaume C, Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med* 39:1100–1105, 1998.
45. Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL, Procedure guideline for parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 9:1111–1114, 1998.
46. ACR practice guideline for tjr performance of parathyroid scintigraphy, Revised 2009.
47. Miskiewicz J, Kobylecka M, Jedrzejowski M, The comparison of dual-phase 99m Tc MIBI scintigraphy versus 99mTc/99mTc MIBI subtraction scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism from goitre area. *Eur J Nucl Med* 29:170, 2002.
48. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med* 24:143–141, 1997.
49. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M, Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J Surg* 24:1573–1578, 2000.
50. Kebapçı M, Entok E, Kebapçı N, Adapınar B, Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease. *Endocrinol Invest* 27:24–30, 2004.
51. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Lind P, Comparison between 99mTc-tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and 99m Tc-tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. *Invest Radiol* 35:453–459, 2000.
52. Mariani G, Güleç SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 44:1443–1458, 2003.
53. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase(99m) Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 48:1084–1089, 2007.
54. Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL, Procedure guideline for parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 39:1111–1114, 1998.
55. Martin WH, Sandler MP. *Parathyroid glands. Diagnostic Nuclear Medicine* 3rd edition. (Eds. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA) Baltimore, Williams & Wilkins 2003:671–696.
56. Lorberboym M, Minski I, Macadzio S, Nikolov G, Schachter P, Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 44:904–908, 2003.
57. Counsell RE, Ranade VV, Blair RJ, Beierwaltes WH, Weinhold PA, Tumor localizing agents. Radioiodinated cholesterol Steroids 16:317, 1970.
58. Basmadjian GP, Hetzel KR, Ice RD, Beierwaltes WH, Synthesis of a new adrenal cortex imaging agent 6-I-31 iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3-ol (NP-59). *J Labelled Compd* 11:427, 1975.
59. Beierwaltes WH, Sturman MR, Ryo U, Ice RD, Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J Nucl Med* 15:246–51, 1974.
60. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano RA, Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 35:1145–1152, 1994.
61. Falke THM, Sandler MP, Classification of silent adrenal masses: timeto get practical. *J Nucl Med* 35:1152–4, 1994.
62. Britton KE, Shapiro B, Hawkins LA, Emission tomography for adrenal imaging. *Nucl Med Commun* 1:37–40, 1980.
63. Hwang I, Balingit AG, Georgitis N, Sisson JC, Shapiro B, Adrenocortical SPECT using Iodine-131 NP-59. *J Nucl Med* 39:1460–3, 1998.
64. Sandler MP, Radionuclides in endocrine imaging. *Radiologic Clinics of North America* 31:909–921, 1993.
65. Lynn MD, Gross MD, Shapiro B. Enterohepatic circulation and distribution of I-131-6-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59). *Nucl Med Comm*; 7:625–30, 1986.
66. Barzon L, Boscaro M, Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 163:398–407, 2000.
67. Gross MD, Freitas JE, Swanson DP, Brady T, Beierwaltes WH, The normal dexamethasone suppression adrenal scintiscan. *J Nucl Med* 20:1131, 1979.
68. Gordon L, Mayfield RK, Levine JH, Lopes-Virella MF, Sagel J, Buse MG, Failure to visualize adrenal glands in a patient with bilateral adrenal hyperplasia. *J Nucl Med* 21:49, 1980.
69. Valk T, Gross MD, Swanson D, Freitas J, Scheingart D, Beierwaltes W, The relationship of serum lipids to adrenal gland uptake of 6-I-131-iodomethyl-19-norcholesterol in Cushing's syndrome. *J Nucl Med* 21:1069, 1980.
70. Freitas JE. Adrenal cortical and medullary imaging. *Semin Nucl Med* 25:235–50, 1995.
71. Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 184:1–13, 1992.
72. Shapiro B, Fig LM, Gross MD, Khafagi F, Radiochemical diagnosis of adrenal disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 27:265–98, 1989.
73. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 16:460–84, 1995.
74. Gros MD, Shapiro B, Bouffard JA, Distinguishing benign from malignant eadrenal masses. *Ann Intern Med* 109:613–8, 1988.
75. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Bree RL, Korobkin M, McLeod MK, Scintigraphy of incidentally discovered bilateral adrenal masses. *Eur J Nucl Med* 22:315–21, 1995.
76. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Greggianni M, Macri C, Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 83:55–62, 1998.
77. Thrall JH, Freitas JE, Beierwaltes WH, Adrenal scintigraphy. *J Nucl Med* 18:23, 1978.

78. Moses DC, Scheingart DE, Sturman MF, Beierwaltes WH, Ice RD, Efficacy of radiocholesterol imaging of the adrenal gland in Cushing's syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 139:1, 1974.
79. Gross MD, Valk TW, Freitas J, Swanson DP, Scheingart DE, Beierwaltes WH, The relationship of adrenal iodomethylnorcholesterol uptake to indices of adrenal cortical function in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52, 1062.
80. Fischer M, Vetter W, Winterg B, Zidek W, Vetter H, Adrenal scintigraphy in primary aldosteronism. Spiranolactone as a cause of incorrect classification between adenoma and hyperplasia. *Eur J Nucl Med* 7:222-4, 1982.
81. Gross MD, Shapiro B, Grekin RJ, The scintigraphic localization of the adrenal lesion in primary aldosteronism. *Am J Med* 77:839-44, 1984.
82. Brunt LM, and Moley JF, Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 25:905-913, 2001.
83. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149:273-285, 2003.
84. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 149:783-788, 1985.
85. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Management of the clinically inapparent adrenal mass("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138:424-429, 2003.
86. Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NK The diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses; a role for I-131-6Biodomethyl-norcholesterol (NP-59) scintigraphy. *World J Surg* 21:36-40, 1997.
87. Maurea S, The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* 42:884-92, 2001.
88. 131I/123I-Meta Iodobenzyl Guanidine (MIBG) scintigraphy procedure guideline, 2003.
89. Krennig EP, Kwekkeboom, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC, Somatostatin receptor Scintigraphy *Nucl Med Ann* 1-50, 1995.
90. Jean Claude Reubi, Beatrice Waser, Jean-Claude Schaer, Jean A, Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28:836-46, 2001.
91. Counsell RE, Ranade VV, Blair RJ, Beierwaltes WH, Weinhold PA, Tumor localizing agents. Radioiodinated cholesterol. *Steroids* 16:317, 1970.
92. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA, Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28:836-846, 2001.
93. Lamberts SWJ, Krennig EP, Reubi JC, The role of Somatostatin and its analogs in diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 12:450-482, 1991.
94. Jean Claude Reubi, Beatrice Waser, Jean-Claude Schaer, Jean A, Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28:836-46, 2001.
95. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB, All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenylyl cy-clase. *Biochem Biophys Res Commun* 28:605-12, 1994.
96. Forsell-Aronsson EB, Nilsson O, Bejegard SA, Kolby L, Bernhardt P, Molne J, Hashemi SH, Wangberg B, Tisel LE, Ahlman H 111In-DTPA-D-Phe1-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med* 41:636-42, 2000.
97. Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses: clinical review 50. *J Clin Endocrinol Metab* 77:885-8, 1993.
98. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 20:716-731, 1993.
99. Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EP, Peptide receptor scintigraphy in oncology. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Third edition. (Eds. Ell PJ, Gambhir SS.) Churchill Livingstone, 2004, 97-106.
100. Sregni E, Chiti A, Bombardieri E, Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 25:639-658, 1998.
101. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 25:1396-1403, 1998.
102. Lebtaki R, Cadiot G, Sarda L, Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 38:853-858, 1997.
103. Jamar F, Fiasse R, Leners L, Pauwels S, Somatostatin receptor imaging with indium 111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors safety, efficacy, and impact on patient management. *J Nucl Med* 36:542, 1995.
104. Adams S, Baum R, Rink T, Limited value of fluorine 18 FDG positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 25:79-83, 1998.
105. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP, Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:228-247, 2006.
106. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 25:1396-1403, 1998.
107. Ahlman H, Tisel LE, Wangberg B, Nilsson O, Forsell-Aronsson E, Fjalling M, Somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: preoperative and postoperative scintigraphy and intraoperative use of scintillation detector. *Semin Oncol* 21:21-28, 1994.
108. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N, Glaser B, Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol*; 93:66-70, 1998.
109. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Localization of endocrin related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*; 1:242-245, 1989.

B) NÜKLEER-ENDOKRİNOLOJİ: TEDAVİ

65B.1. RADYOİYOT TEDAVİSİ

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) en sık görülen endokrin kanserlerdir. Tüm malignitelerin yaklaşık %1'ni oluşturur. Amerika Birleşik Devletlerinde 1973–2002 arası insidansı yaklaşık 2,4 kat artmıştır (artış için, $p < 0,001$)¹. Artış gösteren olguların yaklaşık yarısında primer tümör boyutları 1 cm ve altındadır. Bu artış ultrasonografinin yaygın kullanımına bağlansa da, kanıtlanmış bir veridir. Radyoiyot, hipertiroidi tedavisinde 60 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır².

Bu bölümde, DTK ve hipertiroidi olgularında radyoiyot tedavisi (RİT) anlatılacaktır. İlk bölümde iyot metabolizması, radyoiyot tedavisinin patofizyolojik temelleri, radyoiyotun fiziksel özellikleri, dozimetri ve radyobiyojoloji konuları; ikinci bölümde ise klinik uygulamalar, tedavide problem yaratan özel durumlar, tartışmalı konular üzerinde durulacaktır.

İyot metabolizması ve radyoiyot kullanımının patofizyolojik temelleri

İyot, tiroid fizyolojisinde temel elementtir. Yiyeceklerden iyodür (I⁻) şeklinde alınır. İyodür, iyot elementinin -1 yüklü halidir. Normal tiroid hormon biyosentezi için günde yaklaşık 150 µg inorganik I⁻ gereklidir. Yenmesini takiben hızla üst ince barsaktan absorpsiyon başlar ve iki saatten az bir süre içerisinde tamamlanır. Dolaşıma geçer geçmez, hızla ekstrasellüler aralıklara yayılır. Tiroid tarafından alınması ve idrar ile ekskresyonu şeklinde iki ana kompetitif yol bunu takip eder. Tükürük bezleri, mide ve laktasyon dönemindeki memede de fizyolojik ekskresyon mevcuttur.

Ötiroid deneklerde, radyoaktif iyotun ağız yolu ile alımından hemen sonra tiroid tarafından tutulumu başlar ve 24–48 saat içerisinde, alınan radyoaktivite %10–40 arasında değişen plato değerine ulaşır. Tutulum, plazma I⁻ konsantrasyonu arttığında veya I⁻ alımı arttığı zaman azalır. Üriner ekskresyon ana atılım yoludur. Renal klirens I⁻ alımı ile değiştirilemez. Böbrek yetmezliği ve hipotiroidizm renal klirensi engeller ve bu durum vücutta I⁻ retansiyonunda artışa yol açar³.

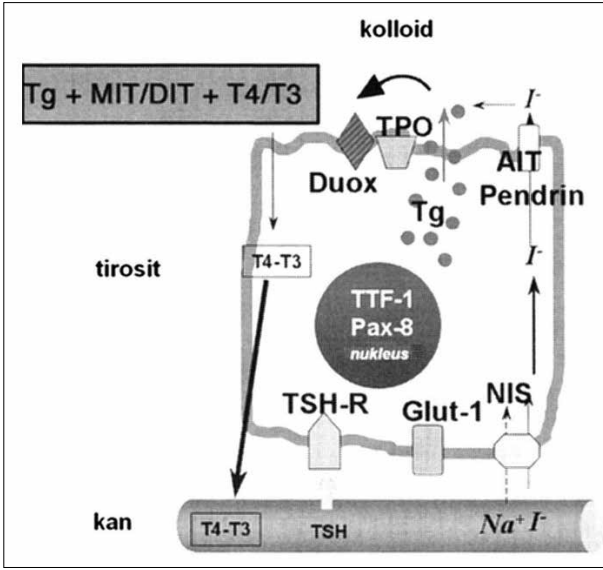
Tiroid hücrelerinde iyot transportu ve metabolizması

İyotun plazmadan tiroisit sitozolüne transportu tiroid hormon biyosentezinin ilk basamağıdır.

Plazma anyon konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında, I⁻ akümülyasyonu tiroidde plazmadan 20–40 kat fazladır. Tiroid hücre membranındaki sodyum/iyot simporter (NIS) isimli taşıyıcı protein, iyotu plazmaya göre çok yüksek olan bu konsantrasyonda hücre içine alabilir. Sodyum/iyot simporter gen klonu 1996'da tanımlanmıştır⁴. Bu membran proteinin aktif olduğu üç ana doku olan tiroid, tükürük bezi (duktal hücrelerde) ve mide (yalnızca musin salgılayan hücrelerde) mukozasında NIS geni eksprese olmaktadır. Ayrıca laktasyon dönemindeki meme alveolar epitel hücrelerinde de bulunur. Bu dokularda plazma membranında ekspresedir. Over, prostat, akciğer gibi diğer dokularda ve özellikle malign lezyonlarda esas olarak intrasellülerdir^{5,6}.

İyodürün interstisyumdan hücre içerisine girişi, tiroisit bazal-lateral polünde, I⁻ aerobik şartlarda NIS tarafından katalize edilen aktif transport ile olur. Sodyum ve I⁻ transportu enerji bağımlıdır ve Na⁺/K⁺ ATPaz ihtiyacı bulunur. Sodyum/iyot taşıyıcı sistemi, iki sodyum iyonu ve bir iyodür iyonunu beraber taşır. Tiyosiyanat, perklorat, perteknetat gibi univalan anyonlar da bu şekilde tiroid tarafından tutulurlar ve bu sistemi kompetitif inhibe ederler^{7,8}.

Tiroid bezinde I⁻ tutulur ve akümüle olur. Bu devam eden akümülyasyon döneminde trans-sellüler yol ile tiroisit bazal-lateral membranından apikal membranına taşınır. Apikal I⁻, varsayılan I⁻ kanalları ile pasif olarak foliküler lümene geçer. Pendrin isimli bir anyon taşıyıcının iyodürü apikal membrandan folikül içerisine taşıdığı düşünüldü (apikal transporter). Pendrin, Pendred sendrom geni (PDS) tarafından üretilen bir proteindir. Ancak son yıllarda, apikal transportta rolünün sınırlı olduğu gösterilmiştir. Tiroisit apikal membranında lokalize, iyodürün pasif transportunu katalize ettiği invitro olarak gösterilen NIS ile homolog başka bir protein tanımlanmıştır. Bu protein 'Apikal I⁻ Transporter' (AIT) olarak adlandırılmıştır. Tiroid hormon biyosentezi tiroisit apikal polünde gerçekleşir. Hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında gerçekleşen her ikisi de tiroperoksidad (TPO) tarafından katalize edilen iki oksidatif reaksiyon içerir. Hidrojen peroksit üreticisi, apikal memembranda lokalize Duox isimli glikoflavoproteindir. Fonksiyonu, nikotinamid adenin nükleotid fosfatdan (NADPH) moleküler oksijene elektron transferidir. İlk olarak, inorganik I⁻ TPO ile okside edilir ve okside I⁻ tiroglobulin (Tg) içerisindeki tirozil grupları ile aynı enzimin katalizörlüğünde, organik bağlanır (organifikasyon) ve moniyodotirozin oluşur. İyodine Tg foliküler lümende depo edilir (Şekil 65B.1)⁹. Tiroid hormon metabolizmasının diğer aşamaları bu bölümün konusu dışındadır.



Şekil 65B.1. Tiroid hücresinde iyot metabolizması.

Kanser dokusunda iyot metabolizmasındaki biyokimyasal değişiklikler; TSH, NIS, TPO, Duox ve Tg gibi proteinlerin ekspresyonu artar. Tiroid hücre proliferasyonu da TSH bağımlıdır. Ayrıca diğer büyüme faktörlerinin de (insülin, EGF gibi) etkilerini kontrol eder. Düşük iyot diyeti ve dolayısı ile düşük iyot seviyesi direkt olarak TSH uyarısına ve tiroid hücrelerinin büyümesine yol açar.

Papiller ve foliküler tiroid kanserleri normal tiroid hücresinin bu biyolojik özelliklerinin çoğunu taşımakla birlikte, çeşitli biyokimyasal defektler de gösterilmiştir. Neoplastik tiroid dokusunda azalmış I tutulumu bu anormalliklerin en önemlilerinden biridir. Tiroglobulin tüm papiller ve foliküler tiroid karsinomaları tarafından üretilir. Tümör dokusundan kana geçen Tg miktarı muhtemelen normal tiroid dokusundan fazladır.

Benign, sintigrafik olarak soğuk adenomlarda peroksidazın biyolojik aktivitesi normalken, tiroid karsinomalarında azalmış veya hiç yoktur. Bunun sonucunda I organifikasyonu azalır. Takiben, tiroid kanser dokusunda, düşük intratiroidal I konsantrasyonu, düşük derecede Tg iyodinasyonu ve tiroid hormon sentez hızında azalma gözlenir. Ayrıca, tiroid tümör hücrelerinde iyotun biyolojik yarı ömrü de azalmıştır. Değişmiş intratiroidal iyot metabolizması, tümör hücrelerinde iyot oteoregülasyon sürecini bozarak, proliferasyon artışına yol açar. Son olarak, tüm bu tümörlerde TSH reseptörü (TSH-R) bulunur. TSH stimülasyonu ile radyoyot tutulumu, serum Tg düzeyi ve tümör büyüme hızı artar. Radyoyot tutulumu olmasa da serum Tg düzeyi ve tümör büyüme hızı artabilir.

Hipofonksiyone benign adenomlarda, Tg, TPO, AIT, PDS, Duox ve TSH-R genlerinin ekspresyonu normal tiroid dokusu ile aynıdır. Ancak, NIS mRNA seviyesinde önemli miktarda azalma mevcuttur.

Foliküler ve papiller tiroid kanser doku örneklerinde, NIS ve TPO mRNA ekspresyonunda önemli derecede; Tg, PDS ve AIT gen ekspresyonunda ise orta derecede azalma saptanmıştır. İlginç bir şekilde TSH-R ekspresyonu birçok malign tümörde normaldir.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda, tiroid kanseri doku örneklerinde NIS protein düzeyinin çok düşük ve heterojen olduğu gösterilmiştir. Yine benzer çalışmalarda, bazı tiroid kanser dokularında NIS proteini miktarının çok fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak, intrasellülerdir ve hücre membranına transfer olamaz. Bu neden ile biyolojik olarak aktif değildir. İlginç olarak, DTK olgularının büyük bölümünde TPO boyası negatifken, Tg boyası ise tümünde pozitiftir. Bütün bu çalışmalarda serum TSH düzeyi normal fizyolojik sınırlar içerisinde ve NIS mRNA bazal ve uyarılmamış seviyededir. Tiroid kanserli hastalarda yoğun TSH stimülasyonu NIS ekspresyonunu artırır ve tiroid kanser dokusu radyoyot tutma yeteneği kazanır. Kanser dokusunda I tutma yeteneğinin tam veya kısmi olarak geri dönebilmesi için NIS gen ve proteininin yapısal bütünlüğünün gerekli olduğu çok açıktır. Bu neden ile NIS gen mutasyonları ve diğer genetik değişiklikler I tutma kabiliyetinde bozulmaya yol açacaktır.

Primer tümör gibi, DTK lenf nodu metastazlarında da, epitelial tiroid hücrelerinin bazı özellikleri bulunur. Tiroglobulin ve TSH-R genlerini kopyalayabilirler. Ancak, primer tümör ile karşılaştırıldıklarında, metastatik lezyonlarda NIS ekspresyonu daha düşüktür. Üstelik, primer tümörde spesifik NIS mRNA yokluğunda, bu tümörün lenf nodu metastazlarında da NIS gen ekspresyonu bulunmaz. Bir çalışmada, tiroid tümör dokusunda NIS boyası pozitif ise, uzak metastazlarında da Iyot-131 (I-131) tutulumunun olacağı öngörülmüştür.

Proto-onkogen aktivasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu tiroid tümörögenezinde rol oynar ve tiroid diferansiyasyon fonksiyonlarının kaybını da belirler³.

Diferansiyasyon tiroid kanserlerinde radyoyot kullanımı

Malign tiroid tümörlerinin çoğunda iyot yakalama yeteneğinde bozulma mevcuttur. Bu tümörlerin, tiroid sintigrafisinde nonfonksiyone nodül şeklinde görülmeleri bu durumun *in vivo* kanıtı gibi düşünülebilir.

Normal ve neoplastik tiroid hücrelerinin diferansiyasyonu, TSH stimülasyonuna bağlıdır. Tiroid hormon tedavisi altında baskılanmış TSH düzeyi olan hastalarda, radyoyot tutulumu mevcut değildir. TSH stimülasyonunun derecesi ile radyoyot tutulumu arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Tiroid hormon tedavisi kesilmesinden sonra veya rekombinant TSH (rhTSH) stimülasyonu ile, rezidüel, nüks veya metastatik dokuda radyoyot tutulumu artar⁹. Benzer şekilde, serum Tg düzeyi de yükselir. Radyoyot tutulumu olmadan da Tg seviyesinde yükselme görülebilir¹⁰.

Bu tip tümörlerin hücre membranında fonksiyonel TSH reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir. TSH reseptörleri yolu ile bu tümörler TSH stimülasyonuna cevap verir ve TSH tümör büyümesine yol açar. Persiste, nüks eden ve metastatik DTK olgularında uzun dönem tiroksin (T4) tedavisi ile TSH sekresyonunun baskılanmasının dayandığı patofizyolojik temel budur³.

Genç hasta grubunda iyi diferansiye primer veya metastatik tümör dokusunda radyoyot tutulumu daha yüksektir. Bu durum, metabolik defektlerin yaş ve tümör progresyonu ile arttığını gösterir¹¹. Genç hastalarda iyi prognoz görülmesi de bununla ilgilidir.

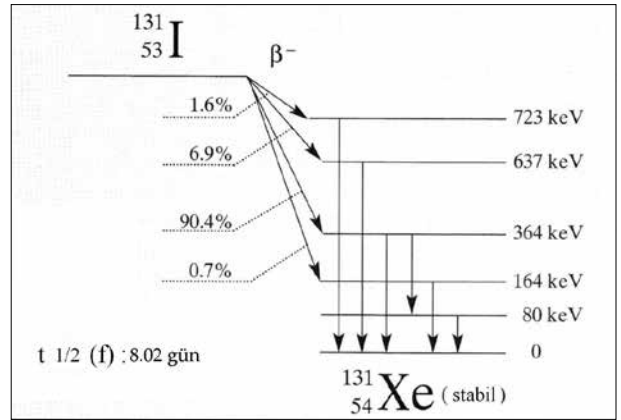
Artmış aerobik glukoz metabolizması tümörlerin non-spesifik özelliklerinden biridir. Ayrıca DNA sentezi ve aminoasit kullanımı artar. Tümör hücre membranında glukoz taşıyıcı (glut) molekül sayısında artış mevcuttur. Bir onkogen olan glukoz taşıyıcı gen aktivasyonu malignitenin bir göstergesidir. Beş tip taşıyıcı vardır (glut 1–5). Glut 1 ve glut-3 tümörlerde dominanttır. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) T4 tedavisi sırasında uygulanabilir. Ancak TSH stimülasyonu altında yapıldığında FDG tutulumu daha yüksek bulunmuştur¹². Bu sürpriz değildir. TSH stimülasyonu glut-1 ekspresyonunu artırır. Florodeoksiglukoz tutulumu az diferansiye, agresif tiroid tümörlerinde daha yüksektir. Bu tiplerde radyoyot tutulumu olmaz veya çok düşüktür. Az diferansiye tiplerde ve metastazlarında NIS gen ekspresyonu yok veya çok düşüktür; glut-1 ekspresyonu ise yüksektir¹³.

Tiroid ablasyonunu takiben yapılan tüm vücut sintigrafisinde (TVS), tükrük bezleri, mide, laktasyon dönemindeki memede, karaciğer (iyodoproteinlerin akümüasyonu nedeni ile), mesane ve kolonda fizyolojik I-131 tutulumu görülür (atlas, resim).

İyot-131'in fiziksel özellikleri

Zenginleştirilmiş Uranyum-235'in nükleer reaktörde parçalanması sonucu ortaya çıkan termal enerjiye sahip nötronlar başka çekirdekler ile reaksiyona girerek çeşitli radyonüklidler oluştururlar. İyot-131, tellüryum dioksidin nötron bombardımanı ile nükleer reaktörde üretilir. Sonuç olarak uranyumun fisyonu esnasında oluşur. Nötrondan zengin olması nedeni ile beta emisyonu ile parçalanır. Nötron protona dönüşür. Enerjisi yüksektir, fazla enerji gama ışını olarak salınır.

Doğal çevrede, stabil iyot 53 proton ve 74 nötrona sahiptir, atom ağırlığı ise 127'dir (I-127). İyot-131, 78 nötrona sahiptir, proton sayısı yani atom numarası 53'dür. I-131 spontan olarak izobarik bozunma tipi olan beta bozunumu (β^-) ile stabil duruma döner. Nötron, proton ve elektrona dönüşür, çekirdekten salınan elektron β partikülüdür (negatron). Proton sayısındaki bir artış ile atom numarası 54 olur. Atom ağırlığı değişmez, 131 olarak kalır. Farklı bir



Şekil 65B.2. İyot-131 bozunum şeması.

kimyasal element oluşur ve stabil xenon (Xe) meydana gelir. Bu dönüşüm sırasında multienerjistik β (6 adet) ve gama (14 adet) ışınları salınır. En yüksek beta enerjisi 606 keV, ortalama 191 keV düzeyindedir. Beta ışınımından sonra, gama ışınımı meydana gelir. Major gama radyasyonlar 364 keV (%90,4) ve 637 keV (%6,9)'dir (Şekil 65B.2).

I-131, sodyum iyodür ($\text{Na}^+ \text{I}^-$) halinde oral alımı için likit veya kapsül şeklinde hazırlanmıştır. Üst ince barsaktan hızla ve tam olarak absorbe olur. Oral alımı mümkün olmayan hastalarda intravenöz kullanım da mümkündür. Kapsül formu likit solüsyona göre daha güvenlidir. Kapsül formunda tedaviye hazırlık esnasında havaya daha az radyoaktivite yayılır. Ayrıca sıvının dökülmesi radyoaktif kontaminasyon ve dozun kaybı ile sonuçlanır. Bol miktarda su ile birlikte aç olarak alınmalıdır. Su, kapsüllerin midede çözülmeden önce yaydığı radyasyonu kısmen bloke ederek yayıflatır, mide duvarını korur.

Radyobioloji

Radyoyot aktivite ve doz terminolojisine bakarsak, Bekerel (Bq) ve Curie (Ci) için aktivite, absorbe edilen doz veya kısaca doz terimi ise organ, doku veya vücut bölgelerinde absorbe edilen radyasyonu tanımlar ve Gy şeklinde ifade edilir (Tablo 65B.1).

İyonize radyasyon biyolojik sistem ile karşılaştığında, enerjisini bu sisteme transfer eder. Bu enerji, kimyasal bağları parçalayarak primer hedef olan DNA molekülünde büyük hasar yaratır; bu hücre disfonksiyonuna ve sonunda hücre ölümüne yol açar. DNA hasarı zincir kırıkları şeklindedir. Çift zincir kırıkları, DNA polimeraz ve DNA lipaz ile onarılabilir. DNA mitoz öncesi, transkripsiyon ve replikasyon sırasında tek zincir aşamasındadır, bu dönemde oluşan tek zincir kırıklarının onarılması güçtür. Ayrıca, yapılan onarımın yanlış olması da mümkündür. Nükleoprotein kompleksi olan kromatin (DNA + histon; histon kromozom yapısında bulunan ve DNA'yı bağlayan protein) yapısında oluşan

Tablo 65B.1. Aktivite ve doz birimleri

Aktivite Birimi Özel Birim: Curie (Ci) SI Birimi: Becquerel (Bq)
Curie: Saniyede $3,7 \times 10^{10}$ parçalanma veya bozunma gösteren maddenin aktivitesidir.
Bequerel: Saniyede 1 parçalanma yapan çekirdeğin aktivitesidir. $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ $1 \text{ Bq} = 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$ $1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$ Örnek: 10 mCi I-131 = 370 MBq I-131
Işınlama Birimi Özel Birim: Röntgen (R) SI Birimi: Coulomb/kg (C/kg)
Röntgen: Normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında $2,58 \times 10^{-4}$ C'luk elektrik yükü değerinde pozitif ve negatif iyonlar oluşturan x ve gama ışını miktarıdır. $1 \text{ R} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ $1 \text{ C/kg} = 3,88 \times 10^3 \text{ R}$
Absorpsiyon Doz Birimi Özel Birim: Rad SI Birimi: Gray (Gy)
Rad: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 10^{-4} joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır. Soğurulan enerji parçacık veya foton olabilir. Gray: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 1joule'lük enerji veren radyasyon miktarıdır. $1 \text{ Rad} = 10^{-4} \text{ Gy}$ $1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$
Doz Eşdeğer Birimi Özel Birim: Rem SI Birimi: Sievert (Sv) Farklı tip radyasyonlardan soğurulan enerjiler eşit olsa bile biyolojik etkileri farklı olabilir. $\text{Rem} = \text{Soğurulan Doz} \times \text{Faktörler}$
Sievert: 1 Gray'lik x ve g ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren radyasyon miktarıdır. $1 \text{ Rem} = 10^{-2} \text{ Sv}$ n 1 Sv = 100 Rem = 1 J/kg
SI: Syst me International d'unit s.

radyasyon hasarı hücrenin ölümü ile birlikte, genetik ve karsinojenik mutasyonlara da neden olabilir.

Moleküler düzeye baktığımızda, serbest radikaller oluşarak molekülün parçalanmasına yol açar. Serbest radikaller yörüngesinde elektron boşluğu nedeni ile elektrofilik ve reaktiftirler. Biyolojik sistemdeki suyu ayrıştırarak toksik H_2O_2 oluştururlar. Organik peroksit serbest radikaller molekülden diğerine transfer edilerek hasar oluşturabilirler, böylece kümülatif etki meydana gelir. Hücre siklusunda geç G2 ve mitoz fazları en duyarlı dönemdir. Mitoz sırasında radyosensitive 4 kat artar. Özellikle S (sentez) fazı yüksek rezistans gösteren dönemdir. Bu DNA kırıklarının onaran sentez enzimleri ile ilgili olabilir.

Radyosensitivite, yüksek az diferansiye hücre sayısı, yüksek mitoz fazında hücre sayısı, hücrenin aktif proliferasyon döneminde kalış süresinin uzun olması ile ilgilidir.

İyonize radyasyonun diğer kritik hedefi hücre membranıdır. Hücre membranı üzerindeki transport mekanizmalarını bozar. Mitoz dışındaki (interfaz) hücre ölümlerinden en çok bu mekanizma sorumludur.

Radyoyot tedavisinin başarısı tiroid kanser dokusunun maruz kaldığı efektif radyasyon dozu ile direkt ilişkilidir. Etkatif doz, efektif yarı ömüre bağlıdır; dokuda tutulan radyoaktif maddenin yarattığı radyasyon konsantrasyonunun yarıya düşmesi şeklinde anlatılabilir. Radyoaktif maddeler vücutta hem biyolojik hem de fiziksel olarak yarılanırlar. Fiziksel yarı ömür başlangıçtaki radyoaktif atomların yarısının parçalanması için geçen süredir. Biyolojik yarı ömür ise vücuda alınan radyoaktif maddenin biyolojik yollar ile vücut dışına atılarak başlangıçtaki miktarının yarıya inmesi için geçen süredir. Fiziksel yarı ömürden uzun veya kısa olabilir. Etkatif yarı ömür, fiziksel yarı ömür ve biyolojik yarı ömürün birlikte ifade edilmesidir.

$1/T_{\text{eff}} = 1/T_{\text{fiz}} + 1/T_{\text{biyo}}$ şeklinde gösterilir.

İyot-131 radyasyon dozunun büyük kısmı β partikülleri ile iletilir. İyot-131'in yaydığı β partiküllerinin doku penetrasyonu yaklaşık 2 mm'dir. Yaklaşık 10 mm yarıçaplı bir alanda etkilidir. Maksimal etki alanı ise 0,36 mm yarıçaplı bir dairedir. Gerçekte, radyoyotun tutulduğu büyük tümör kitlelerinden beta partiküllerinin kaçması mümkün değildir. Bu neden ile etraf dokuda hasar yaratmadan yüksek dozda kullanılabilir.

Total radyasyon dozunun yalnızca %10'luk bölümü gama radyasyonu tarafından oluşturulur. Çok büyük kısmı cildi geçerek vücut dışına çıkar. Bu saçılan radyasyon hastayı ve çevreyi ışınlar. Bu radyasyon detektörleri ile ölçülebilir.

İyot metabolizması neoplastik tiroid dokusunda önemli değişiklik gösterir. Normal tiroid dokusu için gram doku başına radyoyot tutulumu %1'dir. Neoplastik dokuda ise bu oran %0,1–0,001 aralığında hatta daha düşüktür. Bunun yanında, neoplastik dokuda radyoyotun efektif yarı ömrü ortalama üç gündür, bazen daha da kısa olabilir. Normal tiroid dokusunda bu süre 6–8 gündür.

Bu metabolik farklılıklar neoplastik dokunun maruz kaldığı radyasyon dozunda önemli oranda azalmaya neden olur. 100 mCi (3,7 GBq) radyoyot verildiği zaman, normal tiroid dokusunda yarattığı radyasyon dozu 500 Gy ve üzerindedir. Tiroid kanser dokusunda, eğer ortalama tutulum gram doku başına %0,1 düzeyinde ise 100 mCi verilmesi halinde absorbe edilen doz yaklaşık 30 Gy (efektif yarı ömür 3 gün), efektif yarı ömür 1,5 gün olduğunda 15 Gy'dir.

Doz ile ilgili diğer önemli nokta tümör kitesidir. Tutulum oranı %0,5, ağırlığı 5 gr, efektif yarı ömür üç gün olan tümör dokusunda 100 mCi radyoyot yaklaşık 30 Gy doz verir. 100 gr ağırlığında tümör dokusunda, tutulum %1 olsa dahi yaratılan doz yaklaşık 3 Gy düzeyindedir. Dozimetri,

çevrenin korunması, hastanın korunması çok önemli konulardır, radyasyon, radyobioloji, dozimetri fiziği, görüntüleme bilgilerini içerir.

Dozimetri ile ilgili 4 ana problem mevcuttur. Tümör dokusunun veya metastazlarının gerçek hacminin ölçülmesi mümkün değildir. Çok küçük metastatik odaklar mevcut görüntüleme yöntemleri ile gösterilemez. Bunun en iyi örneği akciğerin mikrometastazlarıdır. Diagnostik I-131 TVS (D-TVS) veya akciğer röntgeni ile tespit edilemeyebilir. İkinci problem, biyolojik yarı ömür kişiden kişiye çok büyük farklılık gösterir. Aynı hastada ablate edilecek normal tiroid dokusu, mikroskopik ve makroskopik tümör dokusu olabilir. Her birinin radyoyot tutma düzeyleri farklıdır. Buna bağlı olarak biyolojik yarı ömür ve bağlı olarak efektif yarı ömür çok değişkendir. Doz hesabı çok kompleks hale gelir. İyot-131'in tahmini yarı ömrünü hesaplayabilmek için çok sayıda ölçüme ihtiyaç duyulur. Hatta dozun tam olarak belirlenebilmesi hiçbir zaman mümkün olamayabilir. Üçüncü önemli konu, radyoyot tutulumunun heterojen olmasıdır. Bu aynı odak içerisinde dahi söz konusudur. Tümör hacmini hesaplamak amacı ile yapılan I-124 PET çalışmalarında, değişik tümör odaklarında farklı absorbe edilen doz düzeyleri gösterilmiştir. Neoplastik dokuda radyoyotun doz dağılımı hücresel düzeyde de heterojendir, noktasal dağılım gösterir. Otoradyografi çalışmalarında, heterojen NİS boyanması ve beta partiküllerinin kısa menzilli oldukları anlaşılmıştır. Dördüncü problem, radyoyot kinetiği yüksek dozlarda (>3,7 GBq), diagnostik doza göre (37–185 MBq) farklılık gösterir³.

Tiroid kalıntısı ablasyonu için yaklaşık 300 Gy doz gerekirken, metastatik odaklar için 100 Gy doza ihtiyaç duyulur. Doz ve tedavi etkinliği arasında pozitif korelasyon mevcuttur⁴. Efektif radyasyon dozu ne kadar yüksekse, I-131 tedavisi başarısı da o kadar yüksek olur. 80 Gy ve üzeri dozlarda başarılı tedavi oranı artarken, 35 Gy altında başarı çok düşüktür. Gram doku başına radyoyot tutulumu %0,01 altında olması halinde törepatik yarar yoktur.

Bir çok merkezde, TVS'de görülen, cerrahi olarak çıkarılması mümkün lezyonlar, kaybolana kadar standart doz radyoyot ile tedavi edilmeye çalışılır. Standart doz lezyonun nerede olduğuna bağlı olarak değişse de fiks doz rejimi uygulanır. Ama, lezyonlarda belirgin tutulum olsa da, fiks doz ile tedavinin suboptimal olabileceği göz önünde bulundurulmaz. Kantitatif dozimetrik yaklaşım ile doza karar vermek bu sorunun çözülmesine yardımcı olabilir. Deneyimler, radyoyot ile ancak küçük neoplastik odakların yok edilebileceğini, büyük tümöral kitlelerde kalıcı eradikasyonun nadiren gerçekleşebileceğini göstermiştir. Bu durumda diğer tedavi olasılıkları mutlak gözden geçirilmelidir³.

Diğer önemli konu ekstratiroidal dokuların maruz kaldığı radyasyon dozudur. Bu doz tiroid dozundan 1000–10.000 kez daha düşüktür. Ötiroid deneklere küçük doz radyoyot

verilmesi sonrası, matematiksel modeller kullanılarak tiroid ve organların alacağı doz hesaplanabilir. Tiroid kanserli hastalarda radyoyot tedavisi hipotiroidik şartlarda yapılması, ameliyat sonrası tiroid dokusunun küçük olması gibi nedenler ile renal klirens azalır ve vücutta radyoyot retansiyonu ve tüm vücut radyasyon dozu artar. 100 mCi sonrası lenfosit dozu yaklaşık 500 mGy düzeyindedir. Bu doz ötiroid deneklerde hesaplanan dozun yaklaşık 2–4 katıdır. Bu neden ile tiroid kanserli hastalarda tüm vücut ve diğer organların alacakları dozun hesabında kullanılacak matematiksel modeller çok daha farklı olmalıdır. Günümüzde absorbe fraksiyon metodu olarak adlandırabileceğimiz MIRD metodu (MIRD: Medical Internal Radiation Dosimetry) kullanılmaktadır¹⁵. Hedef organın maruz kaldığı radyasyon dozu bu yolla hesaplanır. Bu amaçla S-tabloları oluşturulmuştur. Bu tablolarda kaynak organın hedef organa etkisi katsayılar ile belirlenmiştir. Matematiksel formülde yerine konularak maruz kalınan doz bulunur.

Radyasyon güvenliği

Genel kural 'ALARA' (As Low As Reasonably Achievable); mümkün olan en düşük doz şeklinde özetlenebilir. Korunmada üç önemli faktör bulunur. Bunlar, zaman, mesafe ve zırlama olarak sıralanır. Doz formülüne baktığımızda;

$$D=K \times A \times t / k \times d^2$$

Doz aktivite (A) ve zaman (t) ile doğru orantılı, zırlama faktörü (k) ve mesafenin (d) karesi ile ters orantılıdır. Formülde K doz sabitini ifade eder.

Ayrıca deri, elbise, eşya kontaminasyonuna çok dikkat edilmelidir. Hastanın kullandığı özel eşyaların doz ölçümü yapılmalıdır. Tedavi öncesi mutlaka hasta bilgilendirme formu verilmeli ayrıca sözel olarak da anlatılmalı, anlaşıldığından emin olunmalıdır. Bu hastaların bakımını yapan hastane personeli de bu konuda eğitilmeli ve sertifikasyon sağlanmalıdır. Bu eğitimler düzenli olarak yapılmalıdır.

Düzenlemeler konusunda ülkeler arasında farklılıklar vardır. İtalya ve Fransa için hastaneye yatırılma için gerekli doz 400–600 MBq, Amerika Birleşik devletlerinde 1000–1200 MBq, ülkemizde ise 800 MBq düzeyindedir. Hastaların taburcu edilme dozları da farklılık gösterir, ülkemizde 30 $\mu\text{Sv}/\text{h}^{-1}$ (h^{-1} :1 metreden ölçülen saatlik doz) olan doz, İtalya ve Fransa'da 40 $\mu\text{Sv}/\text{h}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Almanya'da ise doz sınırlamaları çok daha katıdır. Her ülke yaşanan konutların ortalama büyüklüğü, kanalizasyon sistemi, evdeki ortalama birey ve çocuk sayısı, doğurganlık oranı, hijyenik şartlar, toplu taşıma araçlarının kullanılma sıklığı, alış-veriş yapılan yerler, konutların inşaat ve mimari özellikleri, sosyoekonomik özellikler, insan ilişkileri gibi toplumsal kurallara göre kendi doz sınırlamasını yapmalıdır.

Ayrıca, her hasta için bu özellikler tek tek sorgulanmalı ve hastaya özel talimatlar belirlenmelidir.

Yine unutulmaması gereken nokta, hospitalizasyon ve taburculuk yalnızca doz sınırlamasına tabii değildir. Doz uygun olsa da, tedavi komplikasyonları veya komorbid hastalıkların varlığı gibi olumsuzluklar bu sürelerin uzamasına neden olabilir.

Bazı basit önlemler ile hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltır, TVS kalitesini arttırırken yanlız pozitiflik oranını düşürür. Limon suyu tükrük bezinin ve tükrük kanallarının, bol sıvı alımı mesane ve gonadal maruz kalınan radyasyonu azaltırken, laksatifler kolonik akümüasyonu engeller. Hastalar günlük hayatlarında ve sintigrafiden önce mutlaka duş almalıdır. Radyoyot tedavisi öncesi hasta ve ailesinin eğitimi mutlak yapılmalıdır.

Medikal olarak kullanılan radyoyotun riskleri

Diagnostik dozda kullanımı: Kullanılan doz birkaç megabekerel düzeyindedir. Tiroid dışı organların aldığı doz 10 mGy'i aşmaz. Çocuklarda ve yetişkinlerde artmış tiroid kanseri riski saptanmamıştır. Burada göz önünde bulundurulması gereken nokta, çocukta kullanımı son derece azdır. Yetişkinlerde, stokastik etki olarak adlandırılan diğer organ tümörleri ve lösemi insidansında artış da gösterilmemiştir¹⁶.

Hipertiroidide kullanımı: Doz bir kaç yüz megabekerel düzeyindedir. Tiroid dozu yaklaşık 100 Gy'dir (10,000 rad). Tüm tedavi yöntemleri arasında tiroid kanseri sayısında anlamlı farklılık mevcut değildir¹⁷. Diğer başka çalışmalar ile de bu bulgu onaylanmıştır¹⁸⁻²⁰. Bu dozlarda tiroisit ölümü nedeni ile kanserojen potansiyel de yok edilmiş olur. Yine bu hasta grubunda RİT öncesi antitiroid tedavi yapılmaktadır. Antitiroid tedavi de tiroid karsinomu riskini arttırmaktadır. Diğer solid organ tümörlerinde artış gösterilmemiştir. Mide kanserleri hakkında spekülative olgu bildirimleri vardır. Mide 100 mGy hafif üzerinde doz almaktadır. Ancak kanıtlanmış geriye dönük bir araştırma mevcut değildir¹⁹⁻²¹. Hipertiroidi hastalarında hangi tedavi yapıldığından bağımsız olarak lösemi insidansında artış mevcuttur. Bu hipertiroidi tablosunun kendisi ile ilgilidir²².

Tiroid kanser tedavisi için kullanımı: Doz birkaç bin megabekerel düzeyindedir. Nontiroidal dokuda karsinogenik etki açık değildir. Bir çok seride farklı organ tümörlerinde artış bildirilmiştir. Vücutta diğer organların aldığı doz tiroidin yaklaşık 1/1000'idir. Bu neden ile diğer organ kanserlerinde artış saptanmamış olması sürpriz değildir²³⁻²⁷.

Multipl kemik metastazlı olgularda özellikle radyoterapi (RT) ile kombine edildiğinde kümülatif doz ciddi kemik iliği depresyonuna yol açabilir.

Erken çalışmalarda lösemi insidansında artış bildirilmiştir. Yeni çalışmalarda bu yönde bulgu mevcut değildir. Radyoyot ve RT ile tedavi edilen 549 olguluk seride üç olguda lösemi tespit edilmiştir. Bu olgular yaygın kemik metastazı olan kümülatif RİT ve RT almış hastalardır¹¹. Multipl kemik metastazı varlığında 10 yıllık sağkalım oranının %20 civarında olduğu, beraberinde akciğer metastazı varlığı ile %13 düzeyine indiği göz önünde bulundurulmalıdır. Multipl kemik metastazı ve akciğer metastazı birlikteliği sıktır. 100 mCi (3700 MBq) sonrası lenfosit dozu 0,5 Gy (50 rad) düzeyindedir. 1 mCi (37 MBq) I-131 sonrası over ve testis dozu aynı sıra ile 1,4 mGy, 0,85 mGy'dir. Bu pelvik X-ışını incelemesi ile yakın düzeydedir²⁸. Tedavi dozu sonrası azospermi oranı %33 seviyesindedir. FSH yükselirken testosteron etkilenmez. Etki geçicidir. Kadınlarda amenore oranı %33 seviyesindedir. LH ve FSH yükselir. Çoğunlukla geçicidir, menapoz yakın ise kalıcı olma riski vardır. Erken doğum, düşük doğum tartısı, konjenital malformasyon, ölüm, doğan çocuklarda tiroid ve tiroid dışı malignite artışı görülmez²⁹. Tedavi sonrası gebelikten korunma 6-18 ay arası bildirilmektedir.

Gebelikte RİT mutlak kontrendikedir. Süt verilmesi halinde, tekrar başlanmamak üzere kesilmelidir. Her 1 mCi I-131'in 25 uCi'si süte geçer. Yenidoğanın tiroidi yaklaşık 1 gr'dır. Yenidoğanın tiroidinin alacağı doz her uCi başına 25 cGy'in üzerindedir. 100 mGy gibi küçük dozların dahi tiroid kanseri riskini arttırır³⁰. Tiroid çocukluk çağına çok radyosensitifdir. Tiroid kanseri radyasyonla ilgili olduğu kanıtlanan ilk solid organ tümörüdür. Çocukluk çağına radyasyon alan gruba içeren yedi büyük çalışmanın ortalaması bu grupta sıklığının %1,2 (700/58.000) olduğunu göstermektedir. En riskli dönem beş yaş ve altıdır. Bu dönem proliferasyonun en yoğun olduğu dönemdir. Düşük ya da bölünmüş doz karsinogenez oluşumu üzerine etkili değildir. Çernobil kazası sonrası I-131 ve daha az oranda I-132 ve I-133 izotopları atmosferik kontaminasyon yaratmıştır. Oluşan tiroid tümörleri agresifdir ve latent periyod kısadır (yaklaşık dört yıl), %90'dan fazlası papiller tiptir. Bu çocukların çoğu olay esnasında 10 yaşından küçüktür. RET/PTC3 gen mutasyonu bulunur, bu agresiflik ve kısa latent periyodu açıklar. Bütün bu nedenler ile çocukluk çağı tiroid karsinomları ciddi hastalık olarak ele alınmalıdır³¹.

65B.2. KLİNİK UYGULAMALAR

65B.2.1. Diferansiye Tiroid Kanseri

Diferansiye tiroid kanseri, tiroid folikül epitelinden kaynaklanır ve sağlıklı tiroid dokusunun temel biyolojik karakterlerini taşır. Tüm tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur.

Uygun tedavi yapıldığına, prognozu mükemmeldir. 10 yıllık sağkalım oranı >%95'dir. Uzak metastazlı hastalarda 10 yıllık

sağkalım oranı ise yaklaşık %25–40 düzeyindedir. Hayatın herhangi bir döneminde nüks oranı ise %10–30 arasındadır. Bu nedenle, tüm DTK hastaları hayatları boyunca takip edilmelidir³².

İyot-131 ilk olarak 1942 yılında Graves hastalığı tedavisinde kullanılmıştır². Sawin ve Becker radyoiyot ve hipertiroidi tedavisinde kullanımının tarihsel gelişimini yazılarında ayrıntıları ile anlatmaktadır³³. Bunu takiben 1946'da iyi diferansiyel tiroid kanserleri tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır³⁴. Bu tarihten itibaren DTK tedavisinin önemli parçalarından biri olmuştur.

Ablasyon, adjuvan tedavi ve tedavi terimlerinin bu aşamada tanımlanması ve anlaşılması ileride oluşabilecek karışıklıkları engelleyecektir.

Ablasyon: Normal fonksiyone rezidüel tiroid dokusunun yok edilmesidir. Ablasyon ilk radyoiyot tedavisinin ismi olmakla beraber, ilk dozda sağlanamaması durumunda iki veya daha fazla ablasyon yapılması gerekebilir.

Adjuvan tedavi: Bilinmeyen mikroskobik tiroid kanser odaklarının ve/veya rezidüel tiroid kanser şüphesi olan ancak bu durumu kanıtlanmamış odaklarının yok edilmesi için radyoiyot kullanılmasıdır. Nüks ve mortalite oranını azaltır.

Tedavi: Bilinen bölgesel ve/veya uzak metastazın yok edilmesi için radyoiyot kullanılmasıdır. Odakların yok edilmesi, nüks ve mortalite oranlarında azalma ve/veya palyasyon amacı ile yapılır. Genelde ablasyondan sonra uygulanır. Metastaz varlığı bilinen hastada ise ilk radyoiyot dozu hem ablatif hem de tedavi amaçlı olacaktır.

Bu yazıda, RiT yukarıda tarif edilen tüm ablasyon/tedavi şekillerini ifade edecektir. Radyoaktif tedaviler, metabolik radyoterapi ve internal radyoterapi olarak da isimlendirilir.

Tiroid tümörlerinin primer tedavisi cerrahidir. Primer tümör ve metastatik lenf nodları çıkarılır. Lenf nodu disseksiyonu profilaktik veya törepatik olabilir. Yeterli cerrahi prognozu etkileyen en önemli tedavi şeklidir.

Cerrahi tedavini amaçları, düşük morbidite ile yapılması, gerçek evrelemenin sağlanması, ameliyat sonrası RiT endikasyonunun doğru konulması ve kolaylaştırılması, nüks için uzun dönem takibin doğru yapılmasını sağlamak, nüks ve metastatik yayılım riskini minimize etmek şeklinde özetlenebilir³⁵. Unutulmaması gereken nokta, doğru nodal evreleme ancak boyun disseksiyonu ile olur. Re-operasyon artmış morbidite ile birlikte. Ayrıca, T1 tümörde dahi lenf nodu metastazı %30'un üzerinde bulunmuştur. Sonuç olarak, lenf nodlarının durumu düşük risk ve orta risk grubuna girecek hastaları, dolayısı ile RiT tedavisi alacak hastaları belirler³⁶. Radyoiyot tedavisi ise tamamlayıcı tedavidir. Önemli yararları Tablo 65B.2'de özetlenmektedir.

Tablo 65B.2. Radyoiyot tedavisinin yararları

1. Mikroskobik tümör odaklarını yok ederek nüks ve mortalite oranını düşürür.
2. Tiroid dokusunun yok edilmesi, bölgesel nüks ve metastazın belirlenmesinde I-131 TVS ve serum Tg sırası ile duyarlılığını ve özgünlüğünü artırır.
3. Post-ablatif TVS ile daha önce tespit edilmemiş odakların görülmesine, dolayısı ile hastaların yeniden evrelendirilmesine imkan verir.
4. Nüks ve metastatik hastalık nedeni ile, ileride yapılacak radyoiyot tedavilerinin törepatik etkinliğini arttırmak.

Tablo 65B.3. Risk grupları

DÜŞÜK RİSK GRUBU <ul style="list-style-type: none">• Bölgesel ve uzak metastaz yok• Tüm makroskobik tümör odakları çıkarılmış• Bölgesel doku ve yapılar invazyon yok• Tümör agresif histolojiye sahip değil veya vasküler invazyon yok• Eğer RiT uygulanmış ise ilk post-RiT TVS'de tiroid yatağı dışında RAI tutulumu gösteren metastaz yok• Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı <0,2 cm)• İntratiroidal FVPTK• Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiyel FTK.• İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom BRAFV600E mutasyonlu olanlar dâhil.
ORTA RİSK GRUBU <ul style="list-style-type: none">• Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik tümör invazyonu• Servikal lenf nodu metastazı• Post-RiT TVS'de tiroid yatağı dışında tutulum var• Tümör agresif histolojiye sahip veya damar invazyonu var (Tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan varyant, yaygın invaziv foliküler kanserin alt tipi olan Hurthle hücreli tümör, az diferansiyel trabeküler, insuler ve solid tümörler)• Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAFV600E mutasyonu varlığı• Klinik olarak N1 veya >5 patolojik LN+ ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm
YÜKSEK RİSK GRUBU <ul style="list-style-type: none">• Peritiroidal makroskobik tümör invazyonu• Yetersiz tümör rezeksiyonu• Uzak metastaz veya uzak metastaz düşündürülen post-op yüksek Tg düzeyi.• Çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)

Hastaların değerlendirilmesinde Amerikan Tiroid Birliğinin (*American Thyroid Association, ATA*) 2015 rehberinde tanımladığı risk gruplarının kullanılması, tedavi ve takip için önemli dayanak noktasıdır (Tablo 65B.3)³⁷.

Halen kullanımda olan Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) evrelemesi, klinikopatolojik kriterlere dayanır. Teşhis ve ilk cerrahi tedavinin sonrasında oluşturulur³⁸. Bu sistem mortalite riskini belirler. Nüksü belirlemez. Zaman ile değişmez. Ancak, tüm tümörlerde olduğu gibi tiroid kanserleri de dinamik bir yapıya sahiptir. Klinik gidiş, tedavi cevabı, nüks ve mortalite riski zaman ile değişebilir. Takip sırasındaki yeni bilgilere göre hastaların tekrar değerlendirilmesi ve yeniden evrelemesi

gerekebilir³⁹. Post-ablatif TVS, yeniden evrelemenin yapılabildiği ilk aşamadır. Diagnostik TVS'e göre hastaların %10–26'nda ilave metastatik odak gösterir. Bunların büyük kısmı boyun, küçük kısmı ise akciğer, mediasten ve diğer lokalizasyonludur. Ortalama %10 hastanın evrelemesi ve %9–15 hastanın klinik değerlendirilmesini değiştirir^{40–42}. Son zamanlarda TVS, tek foton emisyon tomografisi, bilgisayarlı tomografi (SPECT/CT) hibrid ve füzyon görüntülemesi şeklinde uygulanılmaktadır⁴³. Bu sayede doğru lokalizasyon ve lezyonların doğru tanımlanmasında büyük aşama kaydedilmiştir.

Hastaların 10 yıl ve daha fazla takip edildiği geriye dönük çalışmaları içeren meta-analizde, RİT'nin pozitif etkisi gösterilmiştir. Tiroid cerrahisinin deneyimli ellerde uygulandığı seçilmiş referans merkezlerinde, post-operatif kalıntının gösterilemediği, serum Tg detekte edilemeyen (anti-tg negatif) hastalarda ise pozitif etkisinin olmadığı bildirilmektedir⁴⁴.

Ablasyon yapılmış hasta grubunda nüks, metastaz ve mortalite riski azalmaktadır. Geniş geriye dönük çok sayıda çalışma RİT ile nüks, metastaz ve mortalite oranında önemli oranda düşme olduğunu göstermiştir. Radyoyot persiste ve metastatik hastalık tedavisinde kullanıldığında, nüksün azaldığı, mortalite oranında düşme ve/veya palyasyon sağlandığı bildirilmektedir^{37,45}.

Düşük risk grubunda bulunan özellikle papiller tiroid kanserli (PTK) hastalarda ilave bir yarar olmadığı bildirilmektedir⁴⁶. Bir santimetreden küçük intratiroidal, tek odak, histopatolojik olarak agresif olmayan ve iyi prognozlu tipte tümörü olan hastalarda RİT'nin nüks ve mortalite üzerine etkisi yoktur.

Mazzaferri ve ark., $\geq 1,5$ cm primer tümörü olan 350 hastalık serininin 30 yıllık sonuçlarını yayınlamıştır. Buna göre, RİT alan hastalarda nüks oranı %16, yalnızca tiroksin tedavisi alan 802 hastalık grupta ise bu oranı %38 bulmuşlardır ($p < 0,01$). Kansere bağlı mortalite oranları ise aynı sıra ile %3 ve %8'dir ($p < 0,01$). Radyoyot uygulanan ve tam ablasyon sağlanan grupta ise ölen hasta olmamıştır⁴⁷. Mayo klinik serisinde ise, nüks ve mortalite oranları RİT alanlarda daha iyi olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (aynı sıra ile, %17'ye karşı %19, $p = 0,89$; %5,9'a karşı %7,8, $p = 0,43$). Dikkat çeken nokta, Mayo klinikte RİT uygulanmamış grupta 30 yıllık nüks oranının diğer merkezler göre önemli oranda düşük olmasıdır⁴⁸. Diğer bir çok çalışmada RİT'nin açık yararı gösterilmiştir^{49–51}.

Radyoyot Tedavisi Endikasyonları

Amerikan Tiroid Birliği 2015 (ATA 2015) rehberleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmenin sonucu aşağıdadır^{32,37}.

1. ATA (2015) yüksek riskli (M1+herhangi T+herhangi N hastalarda, T4 herhangi N+herhangi M

Tablo 65B.4. TNM 7 sistemi ve evreleme

T		
T0 Primer tümör tespit edilmemiş.		
T1 ≤ 2 cm		
T2 $> 2 - \geq 4$ cm		
T3 > 4 cm veya herhangi boyutta minimal ekstratiroidal yayılım (peritiroidal yumuşak doku veya sternohyoid kas).		
T4a Herhangi boyutta, yaygın ekstratiroidal yayılım (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekurren laringeal sinir invazyonu).		
T4b Prevertebral fasya invazyonu veya karotis veya mediastinal damarları çevrelemesi.		
TX Boyut bilinmiyor ancak, ekstratiroidal invazyon yok.		
N		
N0 Metastatik lenf nodu yok.		
N1a Bölge VI metastazı var (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian lenf nodları).		
N1b Unilateral, bilateral, kontralateral servikal, retrofarengeal superior mediastinal lenf nodu metastazı.		
NX Cerrahi esnasında lenf nodları değerlendirilmedi.		
M		
M0 Uzak metastaz yok.		
M1 Uzak metastaz var		
MX Değerlendirilmedi.		
EVRELEME		
	<45 YAŞ	45 YAŞ
EVRE I	Herhangi T1ab, N; M0	T1ab, N0, M0
EVRE II	Herhangi T, N; M1	T2, N0, M0
EVRE III		T3, N0, M0
		T1ab, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N0 N1a, M0
EVRE IVA		T1a, N1b, M0
		T1b, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1a, M0
		T4a, N1b, M0
EVRE IVB		T4b, Herhangi N, M0
EVRE IVC		Herhangi T, N; M1

hastalarda),metastaz, ekstratiroidal yayılım (primer tümör çapına bakılmaksızın), tm çapı >4 cm (diğer risk faktörlerine bakılmaksızın): Evet.

2. Düşük orta riskli hastalarda ,ileri yas hastalarda ve/veyarekurren tumor riski olan hastalarda
3. Primer tm çapı <1 cm, RİT önerilmemektedir.
4. Primer tm çapı >1-4 cm, agresif histopatolojiye sahip ise RİT uygulanması durumunda uygulanabilir.
5. ATA düşük orta risk grubunda olan mikroskopik ekstratiroidal yayılım rekurrens riski açısından değerlendirilmelidir. Küçük boyutlu mikroskopik ekstratiroidal yayılım hasta bazında değerlendirilmelidir.

Radyoiyot tedavisi yapılmamasına karar verilen unifokal, 1 cm'den küçük, çevre dokular ile ilişkisiz, agresif histolojiye sahip olmayan olgularda, cerrahi tedavi sonrası bölgesel lenf nodlarının durumu mutlaka ultrasonografi (US) ile değerlendirilmelidir. TSH stimülasyonu altında radyoiyot TVS, Tg düzeyi (anti-Tg ile birlikte) kontrol edilmelidir. Zira patoloji ve rezidüel doku ile orantısız tiroglobulin yüksekliği, tiroidin çıkarılması ile artmış sensitiviteye sahip boyun US ve sintigrafik kontrol ile rezidü veya metastatik hastalık saptanması ihtimal dahilindedir. Bu tüm tedavi planlamasını değiştirecektir.

Nasıl Hazırlanmalı?

Operasyon sonrası 4–6 haftanın bekleme süresi olarak uygun olduğu birçok kaynakta bildirilmektedir. Biz, ameliyat sonrası revaskularizasyonun başlaması, kanlanmanın normale dönmesi ve yara iyileşmesi için geçmesi gereken sürenin genç erişkinler için ortalama 6 hafta sürmesi nedeni ile, 6. haftadan önce ablasyonun uygulanmamasını öneriyoruz. Agresif cerrahi uygulananlarda ve ileri yaşda yara iyileşmesinin daha da gecikeceği göz önünde bulundurularak 7–8. haftada yapılması uygun olacaktır. Cerrahi sonrası ilk ay tiroid hormonu verilmesi yara iyileşmesi üzerine olumlu etki yapar. Ameliyat sonrası 4 hafta T3 kullanımını takiben, iki hafta kesilerek TSH düzeyinin uygunluğunun kontrolü sonrası (TSH >30uIU/ml) doz verilebilir. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, hipotiroidide Tip IV kollajen seviyesinde ve proliferatif fazdaki hidroksiprolinde azalma, sarkomer demetlerini de içerecek şekilde gecikmiş veya kontrolsüz protein sentezi olduğu gösterilmiştir. Baş-boyun kanserleri nedeni ile üst aerodigestif sistem rezeksiyonu sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda yara komplikasyonları hipotiroidi olmayanlara göre iki kat fazladır⁵².

rhTSH ile yapılacaksa direkt uygun doz tiroksin yerine koyma ve baskılama tedavisine başlanmalıdır.

Takip döneminde ise, kullandığımız diagnostik TVS uygulamalarında tiroksinin 4 hafta kesilmesi kabul edilir bir uygulamadır. Öncesinde 2–4 hafta triiyodotironin verilmesi,

10–14 gün T3'ün kesilmesi hasta konforu açısından en uygun protokoldür. Tedavi için ise yukarıda belirtilen nedenler nedeni ile sürenin 6 hafta ve üzeri olmasına özellikle dikkat edilmelidir. Öncesinde düşük iyot diyeti yapılmalıdır. Burada kastedilen günlük iyot alımının 50ugr'ın altında olmasıdır. Düşük iyot diyetinin iki hafta süre ile yapılması yeterli gözükmemektedir. Saç boyası kullanımı ise 1,5–2 ay engellenmelidir. İçlerindeki renk değiştiriciler iyotun tiroid dokusunda tutulumunu engeller.

Tedavi öncesi görüntüleme konusunda değişik görüşler bulunmaktadır. 2–5 mCi ile yapılan TVS kullanımı oldukça azalmıştır; doku üzerindeki muhtemel sersemletici etkisi nedeni ile kısıtlı uygulama alanı bulmaktadır. Özel bir durum olmadıkça yapılmamalıdır. Tiroidal sersemleme ileride daha geniş tartışılacaktır. Deneyimli cerrah tarafından yapılan tiroidektomi sonrası tutulum <%2 düzeyindedir. TSH >30 uIU/ml düzeyinde olması yeterli cerrahinin göstergesidir. Suboptimal operasyon sonrası tutulum oranı >%5 üzerindedir ve tamamlayıcı tiroidektomi gerektirir. Bu olgularda radyoiyot sintigrafisine ihtiyaç vardır. Çok yüksek Tg düzeyinde (Anti-tg negatif) diagnostik TVS, boyun USG, toraks BT, çok daha az sıklıkta beyin MR tetkiki ile rezektabl tümör varlığı araştırılmalı, bu durumda tedavi dozu verilmemeli, cerrahi müdahaleyi takiben yapılmalıdır.

İşlem öncesi, TSH, Tg, anti-Tg, tam kan sayımı, BUN-kreatinin, Ca, β hCG, üriner iyot atılımı, kulak-burun-boğaz muayenesi ve boyun USG yapılması gerekir. Genel fizik muayene şarttır. Süt veren annelerin uygulama sonrası süt vermeyi kesmeleri mutlaka sağlanmalıdır. Radyoiyot, aç olarak bol su içilmeli, alındıktan sonra iki saat daha açlık devam etmelidir.

Tedavi öncesi lityum karbonatın 3x300 mg veya daha düşük dozlarda kullanılmasını önerenler vardır. Tedavi öncesi lityum kullanımının olumlu etkisi konusunda yeterli veri mevcut değildir. Lityum, iyot tutulumunu bozmadan, tiroidden iyot salınımını inhibe eder. Bu mekanizma ile normal tiroid ve tümör hücrelerinde radyoiyot retansiyonunu artırır. Bir çalışmada metastatik tiroid tümör dokusunda lityumun radyasyon dozunu yaklaşık iki kat arttırdığı bildirilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda metastatik hastalıkta lityumun klinik yararı gösterilememiştir³⁷.

Tedavi sonrası, oral, gerekirse paranteral hidrasyon mutlaka sağlanmalıdır. Laksatif gerekirse verilmelidir, 24. saatten sonra limon, sakız kullanılmalıdır. Kolinerjik ajan Pilocarpin (-2, +2 gün) 3x5 mg verilebilir, tükrük akımını artırır, radyoiyotun tükrük bezlerinde kalış süresini kısaltır. Dar açılı glokom rölatif kontrendikasyonudur. Ancak çok kısa süreli kullanımı nedeni ile problem olmaz. Mide bulantısı, kusma, diare ve terleme görülebilir. Bu durumda doz azaltılır veya tamamen kesilir⁵³.

Tedavi sonrası 2–3 gün sonra tiroksin başlanılabilir, hipotiroididen etkilenebilecek komorbid hastalık varlığında

ilk 7–10 gün düşük doz triiyodotironin tedaviye eklenebilir. Uygulama sonrası 5–10. gün arası tüm vücut sintigrafisi çekilmelidir.

rhTSH stimülasyonu altında ablasyonun yapılması yüksek risk grubu dışında tüm gruplarda kabul görmektedir^{32,37}. Yüksek risk grubunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak uygulanabileceğini bildiren merkezler de mevcuttur³⁷. Biz rutin uygulamamızda yüksek risk grubunda kullanılmamaktayız; diğer gruplarda da hastaya alternatif olarak sunulmaktadır. Ancak, endojen veya fonksiyonel metastazlar nedeni ile TSH yükselmeyen, uzamış hipotiroidide hastalık progresyonu riski olanlarda da mutlak uygulanması gerekir. Bazı nükleer tıp kliniklerinde rhTSH uygulamalarında T4 birkaç gün önce kesilip, birkaç gün sonra başlanmaktadır. Ancak, ablasyon sonuçlarına olumlu etki ettiği yönünde yayımlanmış bir kanıt yoktur. İlgili bölümde daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Kullanılacak radyoyot aktivitesi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genelde ablasyon amacı 30 mCi (1,11 GBq) doz verilmesi önerilmektedir. Günümüze kadar, hangi dozun en etkili olduğunu gösteren kanıta dayalı veri yoktur. Çocuk ve adolesanlarda daha önce de anlatıldığı gibi, ağırlık, vücut yüzeyi, yaş ve 24. saat tiroid yatağı radyoyot tutulum oranı gibi faktörlere göre hesaplanır. Buna alternatif olarak, tedavi öncesi lezyon-rezidüel dokuya göre veya kemik iliği dozuna göre kişiselleştirilerek uygulamadır. EANM dozimetri komitesinin son yayınına göre, absorbe edilen tümör dozu 80 Gy'i geçmeli ve kan dozu ise 2 Gy'in altında olmalıdır. Düşük risk grubundaki hastalarda standart ablasyon önerilmemektedir. Tiroksin kesilerek veya rhTSH stimülasyonu altında da olsa, başarılı ablasyon ve nüks oranları arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir. Yine de genel eğilim daha yüksek aktivite ile daha yüksek başarılı ablasyon oranı şeklindedir.

Kanıtlanmış rezidüel hastalık veya şüphesi varlığında, agresif tümör histolojisinde 30-100 mCi (3,7 GBq) arasında daha yüksek dozda verilmelidir;

Uygulamadan 6–12 ay sonra, TSH stimülasyonu ile (T4 kesilerek veya rhTSH ile) TVS, Tg, anti-Tg ve boyun USG ile ablasyon kontrolü yapılır. Total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış olgularda 30–50 mCi ile ablasyon oranları daha yüksek dozlarda uygulanan ablasyon dozları ile benzerdir. Büyük rezidüel doku olması halinde 30–50 mCi ile ablasyon oranı daha düşük düzeyindedir. Dozimetrik çalışmalar, başarılı ablasyon için radyasyon dozunun 300 Gy ve üzerine olması gerektiğini göstermektedir. Dozimetrik çalışmalar efektif ablasyon için gerekli dozu daha kesin belirler^{32,37,54}.

Çocuklarda RİT için ağırlık (1,85–7,4 MBq/kg), yaş (5 yaşında yetişkin dozunun 1/3'ü, 10 yaşında 1/2, 15 yaşında 5/6 yetişkin dozu) veya 24. saat tiroit yatağı RAİ tutulum oranı (<%5, 50 MBq/kg, %5–10, 25 MBq/kg, %10–20 15 MBq/kg)

göz önünde bulundurularak doz hesabı yapılır. Genel olarak baktığımızda, çocuk dozları yetişkinlerden düşük olmalıdır. Uzun yaşam süresi, yan etkilerin uzun dönemde ortaya çıkma riski, daha yüksek kan, kemik iliği ve ekstratiroidal organ dozu, küçük vücut ölçüleri nedeni ile doz daha düşüktür. Ayrıca, organlar arası mesafe kısadır ve birbirlerini etkileyerek daha yüksek doza maruz kalırlar³².

Persiste, nüks ve metastatik hastalıkta radyoyot tedavisi

Başarılı tedavi kriterleri Tablo 65B.5'te özetlenmektedir. Ancak bu gruba girmeyen hastalarda, persiste, nüks veya metastatik hastalık mutlak araştırılmalıdır.

Boyun nüksü geliştiğinde 10 yıllık sağkalım oranı %49–68 arasındadır ve tüm kansere bağlı ölümlerin %33'ünden sorumludur. Boyun nüksü olguların büyük çoğunluğunda lenf nodunda, diğer bölümünde ise yumuşak dokuda gerçekleşir^{56,57}.

Boyun dışı metastaz oranı %10 düzeyindedir. Tiroit kanserine bağlı ölümlerin ana nedenidir. Diğer organ kanserlerine göre, beklenen yaşam süresi çok daha uzundur. Uzak metastazların, %50'si teşhis aşamasında, %15'i ise ilk tanıdan 10 yıl ve daha sonra ortaya çıkmaktadır, bu neden ile takip hayat boyu olmalıdır. Dağılımları ve beklenen yaşam süreleri tabloda özetlenmektedir⁵⁸.

Uzak metastazların dağılımı, akciğer %57, kemik %24, kemik ve akciğer %16, diğer (karaciğer, beyin, deri) %3 olarak bildirilmiştir¹¹. Hasta sayıları ve 10 yıllık sağkalım oranları Tablo 65B.6'da görülmektedir. Diğer çalışmalarda da benzer dağılım oranları ve düşük sağkalım oranları bulunmuştur^{56,57,59}.

İlk olarak hastaların cerrahi için uygun olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Çünkü, küratif tedavi şansı ancak cerrahi olarak çıkarılmaları halinde mümkündür. Radyoyot tedavisi alternatif veya adjuvan tedavi seçeneğidir. Tümörün ortadan kaldırılması veya boyutunun küçültülmesi, hastalık progresyonunun yavaşlatılması veya palyasyon için uygulanır.

Tablo 65B.5. Başarılı ablasyon/tedavi kriterleri

Ablasyonun 5–10. gününde yapılan TVS'de görülen tutulumun kontrol sintigrafisinde kaybolması.
TSH supresyon ve stimülasyonu altında serum Tg düzeyinin <0,1 ng/ml (anti-tg negatif). Klinik bulgu yok.
Boyun USG'de rezidü/nüks veya lenf nodu metastazı düşündürcek bulgu yok.

Tablo 65B.6. Uzak metastazların dağılımı ve 10 yıllık sağkalm oranları

	Hasta sayısı	10 yıllık sağkalm
AKCİĞER	214 (toplam)	%61 (ortalama)
Normal akciğer grafisi	73	%91
Mikronodüler	64	%63
Makronodüler	77	%11
KEMİK	108	%21
AKCİĞER+KEMİK	72	%13

Metastatik lezyonda radyoyot tutulumu olan hastalarda sağkalm oranı, olmayanlara göre daha yüksektir. Metastatik lezyonlarda FDG tutulumu, radyoyot tutmayacakları veya düşük oranda tutacakları yönünde bilgi verir ve tek başına bağımsız kötü prognoz kriteridir. FDG tutan lezyon sayısı ve standart tutulum oranı ne kadar yüksek ise mortalite oranı da o kadar yüksek olur. Radyoyot mikroskopik ve küçük çaplı lezyonlarda başarılıdır. Makroskobik lezyonlarda ilk tedavi seçeneği eğer mümkün ise parsiyel veya komplet rezeksiyondur. 2015 ATA rehberine göre, nonrezektabl lenf nodu metastazları, pulmoner mikrometastazlar, nonrezektabl veya kısmen çıkarılabilen pulmoner makrometastazlar, nonrezektabl yumuşak doku metastazları RİT endikasyonlarıdır. Adjuvan tedavi olarak, tekrarlayan radyoyot pozitif lenf nodu metastazları ve uzak metastazlar, nonrezektabl küçük ve/veya multipl lenf nodu metastazları, inoperabl kemik metastazları, anaplastik veya az diferansiye kanserli olup, kısmen diferansiye bölümler içeren ve Tg ekspresyonu olanlarda RİT opsiyonel olarak uygulanabilir (Tablo 65B.7)³².

Lokal-bölgesel nüks ve üst hava yollarında tümör infiltrasyonu varlığında, cerrahiden sonra adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Gerekirse, RT ile kombine edilir⁵⁴.

İyi diferansiye tiroid kanserlerinin uzak metastazlarında kullanılacak radyoyot dozu ampirik, kan ve vücut dozimetrisi veya kantitatif tümör dozimetri seçeneklerinden birisi ile belirlenir. Ancak, yeterli dozun nasıl belirleneceği halen belli değildir. Ampirik kelimesinin sözlük anlamı bilimsel kurallar ile oluşmuş referans olmaksızın, pratik deneyime dayanan uygulamaya şeklindedir⁶⁰. Beierwaltes tekrarlayıcı ve metastatik hastalıkta ampirik doz uygulamasını önermesi sonrası, 150–300 mCi (5,55–11,1 GBq) arasında çok sayıda tedavi şeması uygulanmıştır⁶¹. Tedavi aralıkları da 3 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir.

Dozimetrik çalışmalarda, lezyon, kan (kemik iliği) dozu veya her ikisi de göz önünde bulundurulur. Kantitatif tümör dozimetri seçeneğinde I-124 PET veya I-123/131 SPECT/CT bazlı üç boyutlu internal dozimetri çalışmaları ile tüm vücut ve lezyon dozunun daha doğru hesaplanması

mümkündür^{62,63}. Tedavi sonrası TVS'de aktivite kaybolana veya hastalıkta progresyon görülene kadar devam edilmesi önerilmektedir. Maksimal kümülatif doz için belirlenmiş bir sınır yoktur. Ampirik doz uygulamalarında, diffüz pulmoner metastazlı hastalarda 48. saat tüm vücut aktivitesinin 80 mCi (2,96 GBq) sınırını aşmayacak şekilde doz azaltılmalıdır. Makronodüler akciğer metastazı, kemik, beyin, karaciğer vb organ metastazlarında ise bu sınır 120 mCi (4,44GBq) olarak belirlenmiştir. Ayrıca kan için sınır doz 2Gy'i geçmemelidir. Dozimetri hesabı (kan, kemik iliği) yapıldığında aynı sınırlar kullanılmaktadır. Ancak, bu şekilde her hasta için risk/yarar oranı belirlenebilmekte, doz kişiselleştirilmektedir. Bu şekilde her hasta için maksimal doz belirlenir ve aşılmaz. Mümkünse tedavi aralıklarının daha uzun olması (en az bir yıl) arzu edilir. Maksimal kümülatif aktivite belirlenmemiştir. Uzak metastazda, ilk doz en etkili olandır. Daha yüksek dozlar daha etkilidir. Bölünmüş dozların etkisi düşüktür. Yan etki oranı da daha yüksektir. Tedavi her hasta için ayrı değerlendirilmelidir^{32,37,54}.

Tablo 65B.7. Bölgesel nüks ve uzak metastazlı hastalarda radyoyot tedavisi endikasyon ve kontrendikasyonlar

A. Mutlak endikasyonlar:

Rezekte edilemeyen iyot tutan lenf nodu metastazları (morfolojik olarak lokalizasyonu gösterilemeyen, cerrahi kontrendike veya yüksek riskli)
Radyoyot tutan pulmoner mikrometastazlar (özellikle BT'de görülebilir hale gelmeden)
Nonrezektabl veya parsiyel rezektabl iyot tutan pulmoner makro metastazlar
Nonrezektabl veya parsiyel rezektabl iyot tutan yumuşak doku metastazları

B. Opsiyonel endikasyonlar:

Lenf nodu metastazı veya uzak metastaz nedeni ile opere edilen hastalarda adjuvan tedavi
Rezeke edilemeyen, radyoyot tutan lenf nodu metastazları (küçük çaplı veya bir çok nodun tutulumu veya yaygın tutulum) Nonrezektabl veya parsiyel rezektabl radyoyot tutan kemik metastazları
Tiroglobulin yüksek veya progresif yükselen, bilinen veya şüpheli metastatik hastalıkta
İyi diferansiye alanlar içeren veya tiroglobulin yüksekliği de bulunan, anaplastik veya az diferansiye tiroid kanserleri
MSS metastazı, nonrezektabl, multipl radyocerrahi ve tüm beyin ışınlanması yapılamayan, radyoyot tutan metastazlar (kortikosteroid ve diğer destek tedaviler ile)

C. Endike değil:

Denenmiş veya rediferansiyasyon tedavisi uygulandığı halde radyoyot tutmayan
Lenf nodu, akciğer ve kemik metastazları

D. Kontrendike:

Gebelik
Süt vermek
Akciğer fibrozisi

E. E. Rölatif Kontrendike:

Ciddi klinik bulgu veren kemik iliği depresyonu Ciddi pulmoner fonksiyonlarda azalma
İntrakraniyal kanama riski olan MSS metastazları, medulla spinalis basısına yol açabilecek vertebra metastazları

Uzak metastaz varlığında radyoyot tedavisinin sağkalım üzerine etkisi, nüksü engellemesi ve palyatif etkisi konusunda ileriye dönük çalışma mevcut değildir. Geriye dönük çalışmalarda olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir, ancak bu konudaki tartışmalar halen devam etmektedir.

Seçilmiş hastalarda RİT küratifken, bazı hastalarda da palyatif olabilir. Bir grup hastada ise ne küratif ne de palyatiftir^{54,64}.

Diffüz pulmoner metastazlı, akciğer röntgeni ve tomografisi negatif, TVS'de pozitif hastalar RİT için en iyi adaylardır. Akciğer röntgeni, tomografi ve PET'de izlenen akciğer metastazı varlığında ise RİT yararı azalmaktadır. Erken teşhiste RİT daha yararlı olacaktır. Bu dönemde metastazlar daha radyosensitiftir. Pulmoner metastazlı hastalarda, RİT akut radyasyon pnömonitisi ve bunu takiben radyasyon fibrozisi ile sonuçlanabilir. Bu çok ciddi, hatta fatal olabilir. Oranı %2'den düşüktür (6/305). Sıklık ve şiddetini minimize etmek için 48. saat radyoyot tüm vücut retansiyonunun 80 mCi (2,96 GBq) düzeyini aşmaması gerektiği bildirilmiştir⁴⁵.

Makronodüler metastazlarda (>1 cm) ve diagnostik TVS negatif, FDG pozitif olgularda, sağkalımda anlamlı artış ve önemli palyasyon sağlanmaz⁴⁵.

Tek kemik metastazlarında, röntgen negatif, radyoyot tutulumu pozitif ise yararlıdır. Bu özellikle kafa tabanı metastazları için doğrudur. Diğer bölgelerde cerrahi ilk seçenek olacaktır. Radyoyot, RT, arteriyel embolizasyon ve radyo-frekans ablasyon alternatif tedavi yöntemleridir. Multipl kemik metastazlı hastalarda, radyoyot tutulumu negatif ise bu olgularda anlamlı etkisi yoktur. Fraktür riski ve nörolojik komplikasyon riskinde RİT veya RT kullanılacaksa kortikosteroid ile birlikte uygulanmalıdır. TSH stimülasyonu ve/veya radyasyona bağlı tümörün büyümesi ve ödem azaltılmış olur^{54,65}.

Beyin metastazlı hastalarda, cerrahi, radyocerrahi ilk seçeneklerdir. Radyoyot tamamlayıcı veya palyatif tedavi olarak düşünülmelidir. Etkisi düşüktür. Kortikosteroid ile kombine edilmelidir⁶⁶.

Yan etkiler

Radyasyon tiroidid, fazla tiroid kalıntısı varlığında boyun ödemi, sialoadenit, tat kaybı, radyasyon gastriti, bulantı-kusma, baş ağrısı, diffüz akciğer metastazı varlığında radyasyon pnömonitis, ses kısıklığı, N.laringeus rekurrens felci; kemik iliği depresyonu, spermatogenezde azalma, ovarial yetmezlik meydana gelebilir^{32,45}.

Amifostin, RT uygulanan baş-boyun tümörü olan hastaların tükrük bezlerini iyonize radyasyonun etkilerinden korumak için kullanılmaktadır (Wartofsky 464). Alkali ortamda serbest radikallerin etkilerini yok eden metaboliti oluşur.

Benzer şekilde tiroid kanserlerinde de kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada, RİT tükrük bezi fonksiyonlarını azaltırken, amifostin alanlarda fonksiyonlarda bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Tiroid kanser dokusunda, radyasyonun etkisini azaltılabileceği konusunda şüphe bulunmaktadır⁶⁷. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Özel klinik tablolar

Tiroidal sersemleme

İyot-131 ilk dozu sonrası oluşan β radyasyonu etkisi ile tiroid ve tiroid kanser hücrelerinde iyot tutulumunun geçici olarak azalması şeklinde tarif edilebilir. İlk olarak Rawson ve ark. tarafından 1951 yılında tanımlanmıştır. 1994'de Park ve ark., 2 mCi ve üzerindeki diagnostik I-131 dozlarında bu etkinin daha yüksek oranda meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Görüntüleme için kullanılan doz, dokuda hipofonksiyon yaratır, ancak genelde hedef hücreleri öldürmek için yetersizdir.

Kalıntı tiroid dokusu veya metastatik lezyonda RİT sonrası tam olmayan yanıt alınmasına yol açar. Radyasyon dozuna bağlıdır, hedef dokuda absorbe edilen doz ne kadar yüksekse sersemletici etki de o kadar yüksek olur.

Günümüzde, bu ilk dozun, bölünmüş doz, diagnostik doz hatta iyot tutulumunu ölçmek amacı ile verilen çok küçük doz dahi olabileceği anlaşılmıştır. Hep ya da hiç kuralına uymaz. Bir spektrumdur. 3–10 mCi arası dozlarda ortalama %60 (%40-%100) oranında meydana gelir. Beş mCi sonrası 12–84 gün, 10 mCi sonrası 14 gün – 7 ay arası sürebilir. Absorbe edilen radyasyon dozu kişiden kişiye, lezyondan lezyona farklılık göstermesi nedeni ile geniş aralıklar verilmektedir. En önemli sorun, ölçülmesindeki problemdir. Kantitatif değerlendirmeye ihtiyaç duyulur. Önce ve sonra yapılan tutulum değerleri bunu gösterir. Ancak, tedavi sonrası doz yüksek olacağı için probun uygun kalınlıkta zırhlaması gerekir. Bu şekilde ölü zaman süresinde uzama engellenmiş olur. Kalitatif karşılaştırma diagnostik doz sonrası 48–72. saat ile, tedavi dozu sonrası 24–48. saatde yapılan tüm vücut sintigrafileri arasında yapılır. 3. günden sonra uygun değildir. Bu süreden sonra radyoyot atılımı maksimum ve nonlineer özelliktedir ve lezyondan lezyona farklılık da gösterir (t eff 1,5–3 gün).

I-123, 25 uCi I-131 ile gösterilmemiş, 2 mCi ile de olmadığı bildirilmektedir. Ancak karşıt görüşler de vardır. Klinik olarak önemli olmadığı da iddia edilir.

Mekanizmasına bakarsak, NİS sisteminin radyasyon etkisi ile hipofonksiyonu veya deaktivasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir.

Tablo 65B.8. Radyoiyot tedavisinin erken ve geç dönem yan etkileri

Yan etki	Oran	Yorum	Tedavi ve korunma
Erken/kısa dönem			
Radyasyon tiroidit klinik olarak belirgin şişlik ve ağrı, disfaji	%10–20	Büyük tiroid kalıntısında daha sık	Radyoiyot uygulamadan günler sonra kortikosteroid
Kalıntı ve tümör dokusunda şişme	%10–20	Bası semptomlarına, ağrıya neden olabilir	Kortikosteroid
Sialadenit	%30		İyi hidrasyon, limon suyu, şeker yemek ve sakız çiğnemek
Gastrit	%30	Geçici ve kendini sınırlayan	Proton pompa inhibitörü
Kemik iliği depresyonu	Uygulanan aktiviteye bağlı	Çoğu geçici; kemik iliği depresyonunun tekrar olasılığı multipl kemik metastazları ve büyük kümülatif radyoiyot aktivitesi ile artar.	
Ağız kuruluğu	Tek doz radyoiyot ablasyonundan sonra seyrek		
Tat ve koku almada anormallik		Geçici ve kendini sınırlayan	
Bulantı/kusma			Anti-emetikler
Hipospermi		Çoğunlukla geçici	Yüksek ışınlamadaki sperm dondurma yerine, gonad radyasyon ışınlaması liberal hidrasyon ve sık idrara çıkmak sayesinde minimize edilebilir.
Geç/uzun dönem			
Radyasyon pulmoner fibrosis	Akciğer metastazı olan hastaların <%1	İyot tutan diffüz pulmoner metastazı olan, kısa aralıklarla multipl RİT alan ve yüksek aktiviteyle tedavi olmuş veya her ikisi	RİT arası uygun aralıkları sağlamak ve absorbe edilmiş kümülatif dozu gözönüne almak

Tablo 65B.8 Devamı. Radyoiyot tedavisinin erken ve geç dönem yan etkileri

Yan etki	Oran	Yorum	Tedavi ve korunma
Geç/uzun dönem			
İkinci primer malignite (Lösemi ve solid tümörler)	< %1	Latent dönem ≥ 5 yıl. Kümülatif doz 20–30GBq'i aştığında	Dozimetri
Kalıcı kemik iliği depresyonu	Seyrek		Dozimetri
Kronik hipospermi veya azospermi	Kümülatif aktivitede seyrek		Yüksek aktiviteler için sperm dondurma düşünülür
Erken Menapoz başlangıcı			
Ağız kuruluğu ile kronik tükürük bezi iltihabı, tat ve kokuda anormallik	Radyoiyot ablasyonundan sonra %10–20, multipl RİT ile daha sık		İyi hidrasyon, 24. saatden sonra limon suyu kullanımı, şeker yemek ve sakız çiğnemek
Kronik kuru göz	Seyrek		Suni göz yaşı damlaları kullanmak

Radyoterapi de tedavi etkinliğini azaltır. Bu özellikle düşük radyasyon değerlerinde fazladır. Hücre adaptasyonu ve radyorezistans gelişir. Hücre tamir mekanizmalarının aktive olması ile ilgilidir.

Neler yapılabilir? İlk olarak gerekli olmadıkça tedavi dozu öncesi diagnostik TVS'i yapılmamalıdır; 2 mCi altında dozlar denenebilir ancak, bu dozlarda da olabilir. İyot-123 kullanılabilir. 1 mCi I-131 tiroit dozu 1300 rad, I-123 13 rad düzeyindedir (24. saat tutulum oranı %25, 20 gr tiroit). Duyarlılığı I-131 ile yakındır (%90 vs %93). Dikkat edilmesi gerek noktalar, özefagus aktivitesi fazla olur, yanlış pozitif sonuçlanabilir, su içirilmelidir. 2. ve daha önemli olan I-124 ve I-125 kontaminasyonudur, I-124 pozitron yayan izotoptur. I-123 bekledikçe I-124 kontaminasyonu artar, ilk hazırlandığı dönemde dahi %4,1 düzeyindedir, zamanla bu oran artar. I-124'ün verdiği radyasyon dozu I-131'in yaklaşık %60'ıdır. (101 saat fiziksel yarı ömür, %62 603 keV, %10 723 keV). Sersemlemeye neden olabilir. Üretilme şekline göre farklılık vardır. Tellür (Te) hedef olarak kullanıldığında I-124 ve I-125 (t fiziksel 60 gün, 35 keV gama, 27 keV X-ışını) kontaminasyonu var, eğer Xe-124 hedef olarak kullanılarak üretilirse I-124 kontaminasyonu yok kabul edilebilir. Ancak, Xe-124 çok pahalıdır ve üretim için genelde kullanılmaz. Diğer yöntemle üretildiğinde de yüksek dokuda radyasyon dozu yaratmaktadır. İyot-123'ün sersemletici etkisi düşük, ancak mevcut olarak düşünülmektedir. Buna ek olarak, yüksek ücret, siklotron ürünü olması, kısa yarı ömrü nedeni

ile uzun mesafeli transport problemlidir. ^{99m}Tc-perteknetat reidüel tiroid dokusu için yeterli bilgi verebilir.

I-124 PET, RİT öncesi görüntüleme ve dozimetri için kullanılabilir. Doku üzerindeki sersemletici etkisi tam bilinmemektedir, minimum dozlarda kullanılması önerilmektedir.

Sersemleme probleminin, bazı gruplarca tavsiye edilen fraksiyone doz kullanımında da söz konusu olduğu unutulmamalıdır, 2., 3. doz gereksinimlerinde yeterli zaman geçmiş olmasına dikkat edilmelidir. Dozimetri ile uygulama yapılmalıdır.

Sonuç olarak sersemlemenin engellenmesi için, saf I-123 kullanılması en iyi yol olarak gözükmektedir. Ancak fiyat nedeni ile çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda, I-131 minimum dozda kullanılmalı, görüntüleme ile tedavi dozu verilmesi arasındaki süre çok kısa olmalı, 24. saat tutulumu görülmesinin hemen sonrası tedavi dozu verilebilir. En önemlisi RİT öncesi diagnostik incelemeler mutlak gerekmedikçe yapılmamalıdır⁶⁸⁻⁷³.

rhTSH kullanımı

TSH glikoprotein yapısında bir hormondur. İfa subünitini kodlayan insan genlerinin klonlanması ile elde edilir. TSH ayrıca spesifik olan β subüniti içerir. rhTSH, TSH reseptörüne bağlanarak, c-AMP yolu ile T3, T4 sentezini ve salgılanmasını, Tg salgılanmasını ve radyoiodot tutulumunu artırır. Tiroksin kesilmesine göre bu stimülasyon daha kısa, radyoiodotun normal tiroid dokusu ve tiroid tümör dokusunda konsantrasyonu ve retansiyonu daha düşüktür. Renal klirens ve kardiyak debi çok fazla değişmediği için, iyot klirensi hızlanır ve I-131 daha fazla atılır.

Tiroksin kesildiğinde, uzamış hipotiroidide kardiyak debi ve renal klirens azalır, vücutta iyot kalış süresi uzundur. Bu özellikler nedeni ile ablasyon oranlarının daha düşük olması beklenirdi, ancak çalışmalar yüksek riskli metastatik hastalığı olanlar dışında, rhTSH ile oluşan hipotiroidik şartların ablasyon için yeterli olduğunu düşündürmektedir. On yıl ve daha uzun dönem sonuçları, bu şekilde tedavi edilen hastaların boyun nüksü, uzak metastaz ve mortalite oranları henüz yayımlanmamıştır. Bu sonuçlar belli olduğunda tekrar değerlendirilecektir.

rhTSH stimülasyonu altında tedavi yapıldığında, iyot klirensi fazla olduğu için görüntüleme erken yapılmalıdır, 72–96 saat beklenmemelidir. Bu ablasyon dozu sonrası mümkün olmayabilir ve görüntüleme radyasyon dozu nedeni ile daha geç yapılır. Post-ablatif TVS sensitivitesinin düşük olmasına yol açar.

Kabul edilen görüş, düşük, orta risk gruplarında ablasyon öncesi uygulanabilir. Yüksek risk grubunda ve metastatik hastalıkta uygulanabilirliği tartışmalıdır. Daha önce de

Tablo 65B.9. Mutlak rhTSH kullanımı endikasyonları

Bein ve spinal metastazlar
Endojen TSH yükselmesi yetersiz hastalar
Yaygın fonksiyonel metastazlar nedeni ile TSH yükselmeyen hastalar
Ciddi medikal ve psikiyatrik komplikasyon riski olanlarda
Kalıntı doku fazla ve TSH yükselmesi yetersiz olan, ama reoperasyonu riskli olan hastalar

bahsedilen nedenlerden dolayı, tümör hücresinde iyot tutulumu düşüktür. Tamamen tümöral hücrelerden oluşan metastatik odakda radyoiodot konsantrasyonu düşük ve t eff çok kısadır. İyot klirensinin yüksek olması istenmeyecek bir durumdur. rhTSH bu hasta grubunda kullanımı ancak özel şartlar altında olmalıdır (Tablo 65B.9). Her risk grubunda uygulanabileceğini söyleyen gruplar da mevcuttur; dikkatli değerlendirilmelidir.

Tedavi öncesi 24 saat ara ile 0,9 mg IM uygulanır. Son dozdan 24 saat sonra radyoiodot tedavi dozu uygulanmalıdır. Tg, anti-Tg son rhTSH dozundan 72 saat sonra bakılmalıdır. Bu kısa dönemde tiroksin kesilmesini önerenler de vardır (mini kesilme).

Hızlı ventrikül cevaplı aritmi, kalp yetmezliği olanlarda, tirotoksik hastalıkta dikkatle kullanılmalıdır. Bein metastazlı hastalarda kortikosteroid ile birlikte kullanılması uygun olacaktır^{32,37,54,74–76}.

Diagnostik tüm vücut sintigrafisi negatif, yüksek tiroglobulin

Tiroglobulin persiste, nüks veya metastatik hastalık için spesifik bir testtir. Normal tiroid dokusu ablasyonu yapıldığında, spesifitesi daha da artar. Beraberinde I-131 tutulumu gösteren odak olmasa da problem olduğu düşünülmelidir. İlk olarak boyun USG olmak üzere diğer yöntemler ile tetkik edilmelidir. F-18 FDG PET/BT ikinci alternatif olarak düşünülmelidir. Akciğer BT kısmının diagnostik kalitede olması önerilir. FDG yüksek gradeli, az diferansiye, proliferasyonu yüksek agresif lezyonlarda I-131 TVS'den üstündür. MR diğer bir alternatif görüntüleme yöntemidir.

Bu yöntemler ile tespit edilen metastatik lezyonlar cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Rezektabl olmayan lezyonlarda yüksek doz >150 mCi RAI tedavisi uygulanabilir. Yine de I-131 tuttukları sürece kaybolana veya tutmayana kadar devam edilmelidir. Zira cerrahi de mümkün olmayan bu lezyonlarda alternatif KT ve RT olmalıdır. I-131 tutmayan veya tutma yeteneğini kaybedilmesi, kötü prognoz ve artmış mortalite ile birlikte.

Diğer bir grup, tüm bu yöntemler ile metastatik odak tespit edilemeyen hastalardır. Bu grupta 100–200 mCi empirik RAI

tedavisi uygulanabilir. Bu uygulama karanlığa kurşun sıkamak gibidir. Tedavi dozu sonrası TVS'de lezyon veya lezyonlar görünebilir hale gelebilir. Cerrahi olarak çıkarılabilenler çıkarılmalıdır. Gama prob rehberliğinde cerrahi daha yararlı olabilir. Ampirik doz I-131 tedavisi sonrası erken dönem TVS'de lezyon görülürse, hiç beklemeden uygun koruma yapılmasını takiben gama prob ile cerrahi uygulanabilir. Alternatif olarak Tc-99mMIBI tutulumu var ise bu ajan da kullanılabilir. Dikkat edilmesi gerek nokta MDR1 gen aşırı ekspresyonun transmembran permeabilite proteini p glikoproteini artır ve MIBI hızla hücre dışına atılır. Bu olgularda işlem öncesi lezyonda kalış süresi belirlenmelidir.

Diğer bir alternatif I-131 ve I-125 kokteyllerinin uygulanmasıdır. I-125 daha önce de anlatıldığı gibi, yarı ömrü 60 gündür, 35 keV gama, 27 keV X-ışını vardır. Menzili 1 mm altındadır. Mikrometastazlarda uzun yarı ömrü ve enerjisi nedeni ile tercih edilir. Hedef dokunun daha yüksek doz altında kalması sağlanır^{32,37,54,77,78}.

Cerrahi olarak lezyonun çıkarılmadığı olgularda, RİT uygulamalarının sağkalım üzerine etkisi açık değildir. Buna karşılık, diğer yöntemler ile odak belirlenemeyen hastaların bir kısmında ancak yüksek doz sonrası lezyonların görülebildiği ve cerrahi müdahale imkanı sağlandığı unutulmamalıdır. Bu hastalara yaklaşımda RİT'nin hastalık progresyonu üzerine etkisi yanında, lezyonların görüntülenmesinin sağladığı bilinerek tedavi edici dozda radyoilyot verilmelidir.

Anti-tiroglobulin antikör pozitifliği bulunan hastalara yaklaşım

Anti-tiroglobulin, sensitif immunoassay (IA) ve aglütinasyon yöntemleri ile tayin edilir. Aglütinasyon yerine IA yöntemleri tercih edilmelidir. Radyoimmunoassay (RIA) ile düşük veya yüksek çıkabilir. Immunometrikassay yönteminde kanca etkisi daha sık görülür ve gerçekte çok yüksek olan serum Tg değerleri uygunsuz olarak düşük çıkabilir. Bu hasta grubunda özel dikkat gerekir. Tayininde RIA ve benzeri yöntemler tercih edilmelidir. Bu problem, hem tedavi dozu verirken hem teşhis, hem de takip için geçerlidir. Doz verilmeden önce, mutlak görüntüleme yöntemlerinden yardım alınmalı, histopatoloji tekrar değerlendirilmeli karar bunlara göre verilmelidir. Takip aralıkları da daha sık olmalı anti-Tg düzeyi titre edilmelidir. Sebat eden, yükselen olgularda mutlak ek testlere ihtiyaç duyulur. Süreç içerisinde düşmesi olumlu gibi gözükse de özellikle TVS ve boyun USG daha sık aralıklar ile yapılmalıdır. Bu tamamen negatifleşmeye kadar devam etmeli, ancak bunun gerçekleşmesi ve Tg düzeyi istenilen seviyenin altına düşmesi sonrası tam ablasyon/televi kriteri olarak kabul edilmelidir. Unutulmaması gereken diğer bir nokta da anti-Tg antikoru varlığında, rhTSH ile yapılan TVS sensitivitesi, tiroksin kesilerek yapılabildiği kadar düşüktür. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile haberci ribonükleik asit tiroglobulin (mRNA-tg) belirlenmesi ile bu sorunun çözüleceği bildirilmektedir^{37,79,80}.

Radyoilyot tedavisinde gelişmeler: Gen reaktivasyonu ve gen tedavisi

Radyoilyot tutma yeteneğinin azalması veya kaybolması tiroid kanserini, çok iyi prognozlu ve yüksek sağkalım oranı olan hastalıktan çıkararak, agresif, kötü prognoza sahip, beklenen yaşam süresi önemli oranda azalmış solid organ tümörüne dönüştürür. Geri kazandırılması bu neden ile çok önemlidir. Birçok çalışmada, bazı az diferansiye tiroid karsinomalarında kaybolmuş olan radyoilyot tutma kabiliyetinin geri kazandırılmasında NIS gen aktivitesinin artırılmasının rolü olabileceği bildirilmiştir.

Retinoidler A vitaminin biyolojik olarak aktif metabolitleridir. Büyümeyi inhibe edici ve diferansiyasyonu artırıcı etkileri bulunmaktadır. İnsanlarda birçok kanserde bu özellikleri nedeni ile kullanılmaktadır. Son zamanlarda tiroid kanser re-diferansiyasyonu için potansiyel ajan olarak düşünülmektedir. Retinoik asit, in vitro ortamda insan tiroid foliküler kanser hücrelerinde güçlü antiproliferatif etki, artmış NIS mRNA ekspresyonu ve iyot tutulumu, azalmış ekstrasellüler matriks yıkımı gibi yararlı etkilere sahiptir.

Az sayıda seride, 13-cis-retinoik asit (Roacutan) bu amaçla 1,0–1,5 mg/kg günlük doz ile 2–6 hafta kullanılmıştır. Hastaların yaklaşık %40'nda iyot tutulumunun tekrar gerçekleştiği bildirilmiştir. Ancak, bu artış ılımlı düzeydedir, törepatik etkisi tartışmalıdır, daha önceki radyoilyot tedavisinin sersemletici etkisinin spontan düzelmesi olmadığını anlamak da mümkün değildir. Bu sonuçlar daha büyük araştırmalarda kanıtlanamamıştır. Diğer transport moleküllerinin (pendrin, AIT) iyot transportundaki tamamlayıcı rolleri de açığa kavuşturulmalıdır. Radyoilyotun tiroid tümör dokusuna yönlendirilebilmesi için optimal şartlar ancak bu şekilde sağlanmış olur.

NIS gen ekspresyonu ve radyoilyot tedavisi birlikte kullanımı malign tiroid hastalıklarında olduğu gibi nontiroid malign hastalıklarda da yeni tedavi stratejilerinden biridir. Nontiroidal malign hücre içerisine adenoviral NIS cDNA (tamamlayıcı DNA) transferi yapıldığında, I-125 akümülyasyonunda 60 kat artış görülmüştür. In vitro deneyler NIS verilmiş tümör hücrelerinde I-131 tutulumu sağlanarak, bu hücrelerin selektif olarak öldürüldüğünü göstermiştir. Henüz in vivo klinik uygulama mevcut değildir. Güvenli ve etkili gen transfer sistemleri ve yeterli radyoilyot dozunun yaratılması konuları başta olmak üzere çözümlenmesi gereken birçok sorun vardır^{3,32,54}.

Bu yazıda RİT ile ilgili karanlık noktalar mevcut son bilgilere göre değerlendirilmiş, bazıları için sonuçlar açık değil veya tartışmalı olsa da, yönlendirici olunmaya çalışılmıştır (Tablo 65B.10)³². Sonuç olarak, RİT planlaması ve verilecek doz her hasta için, risk profili, onkolojik kontrol, fonksiyonel sonuçlar ve yaşam kalitesi göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Tablo 65B.10. Radyoiyot tedavisi: karanlık noktalar

Güvenli ve efektif ablasyon için optimal radyoiyot dozu
TSH stimülasyonu altında tg >10 ng/ml (veya rhTSH ile 5, bazılarında göre 2 ng/ml), anti-Tg negatif, D-TVS negatif, diğer morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile metastaz gösterilemeyen hastalarda RİT değeri
Kısmen tedavi edilmiş veya opere edilemeyen tümörlerde, optimal radyoiyot dozu ve tedavi sayısı, şeması.
Seçilen yöntemlere göre sersemletici etkisinin tam olarak ne kadar sürdüğü
Dozimetri çalışmaları ile belirlenen dozun fiks ampirik doz kullanımı ile karşılaştırıldığında değeri nedir? Mutlaka yapılmalı mı?
İnkomplet veya nonrezektabl lokal nüks ve metastazlı hastalarda rhTSH'nin RİT hazırlık amacı ile kullanılabilirliği
Radyoiyot tedavisini etkilemeyecek, idrar iyot atılımı için sınır nedir?
Rediferansiyasyon tedavilerinin etkileri
Tümör hücrelerinde radyoiyot tutulumunu arttırmak için lityum tedavisinin değeri

65B.2.2. Hipertiroidi

Hipertiroidinin en sık nedeni Basedow-Graves (BG) hastalığıdır. Toksik uninodüler (Plummer hastalığı) veya multinodüler guatr 2. sıklıkta görülmekle birlikte, BG hastalığına göre çok daha nadirdir.

Diğer hipertiroidi tablosu yaratan hastalıklara baktığımızda, subakut tiroidit, sessiz-post-partum-lenfositik tiroidit, Hashitoksikozis, Jod-Basedow, fonksiyone tiroid kanseri metastazları, Tip 1 amiodarona bağlı tirotoksikoz, egzozen tiroid hormonu alımı, TSH artışına neden olan hipofiz tümörleri, struma ovarii, trofoblastik tümörler şeklinde sıralayabiliriz.

Bu hastalıkların etiyoloji ve patogenezi, klinik bulguları bu kitabın diğer bir bölümünde ayrıntılı tartışılmıştır ve bu bölümün konusu dışındadır.

Hashitoksikozis ve radyoiyot tutulumu normal veya yüksek ise Tip 1 amiodarona bağlı tirotoksikozda da RİT seçenekler arasındadır. Özellikle normal-normal alt sınırdaki radyoiyot tutulumu olan hastalarda rhTSH ile kombine edilmeleri tedavi şansını arttıracaktır^{81,82}.

Önemli nokta, geçici hipertiroidizm tablosuna yol açacak hastalıklar ile ayırıcı tanının yapılmasıdır. Geçici hipertiroidi tablosu yaratan hastalık grubunda radyoiyot tedavisinin yeri yoktur. Radyoiyot tutulum oranlarının belirlenmesi ile ayırıcı tanının kolaylıkla yapılması mümkündür. I-131 ve I-123 yanında ayırıcı tanı için teknesyum-99m-perteknetat ile yapılan sintigrafi ve tutulum oranı da bu endikasyon ile kullanılabilir. Doz hesaplanmasında teknesyum-99m-perteknetat sintigrafisindeki tutulum oranına göre sabit dozların verilebileceği söylenebilir de rutin kullanımda yeri yoktur⁸³⁻⁸⁶.

Tedavi için, anti-tiroid ilaçlar (ATİ), cerrahi ve RİT seçenekleri mevcuttur. Bu metodların her biri etkilidir. Bu konuda geniş bir literatür bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, her biri için geniş aralıkta iyileşme ve nüks oranları bildirilmektedir. Ayrıca, yan etkiler ve sıklıkları konusunda da farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıkların nedenini tam olarak anlamak mümkün değildir. Hasta seçimi, tedavinin uygulanmasında doğruluk, takip süresi ve kalitesi, immunolojik ve nütrisyonel çeşitlilik, çevresel faktörler muhtemel etkili faktörlerdir. Cerrahi komplikasyonların önceden tahmin edilememesi, ATİ yan etkileri ve radyasyon duyarlılığı gibi konular doğru tedavi yönteminin seçilmesinde kafa karışıklığı yaratmaktadır.

ATİ tedavisi, uygun dozda, uygun süre ve düzenli kullanıldıklarında hemen hemen tüm olgularda hipertirodi semptomlarının kontrolünü sağlar. Kalıcı remisyon oranı ise %50'yi aşmaz. Küçük tiroidi olan genç hastalar, hafif ve yeni başlayan hastalıkta kalıcı remisyon oranı %50 civarındayken, diğer hasta gruplarında oran %20'ye kadar düşebilir. Uzun dönem kullanılmak zorunda olunması nedeni ile yakın medikal takip ve hastanın programa mutlak uyma zorunluluğunu da beraberinde getirir. Minör yan etki oranı %5-7 düzeyindedir. Minör yan etkiler arasında, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, lökopeni artralji sayılabilir. Kolestaz, vaskülit (antinötrofil sitoplazmik antikor pozitif), ilaca bağlı lupus çok daha nadir görülen yan etkilerdir. Major yan etki oranı çok daha düşük olmakla birlikte hayatı tehdit edici tablolar ile karşılaşılabilir. Görülme oranı %0,5 seviyesindedir. Agranülositoz, fulminant hepatit çok nadir görülmekle birlikte mortalite nedenidir. Birçok klinisyen tarafından ATİ tedavisi hipertiroidi tedavisinde ilk seçenektir. Diğer tedavi yöntemlerinin hastanın hazırlanmasında ve tedavi sonrası dönemde yardımcı tedavi olarak kullanıldıkları⁸⁷⁻⁸⁹.

Cerrahi tedavi ise, hastaların büyük bölümünde hızlı ve kalıcı tedavi sağlar. ATİ ve RİT ile için hızlı yanıt söz konusu değildir. Cerrahi ve anestezi komplikasyon oranları deneyim arttıkça düşmüştür. Yine de birçok hasta korkmakta ve cerrahi olmayan yöntemleri tercih etmektedir. Deneyimsiz cerrahların elinde artmış morbidite, hastanede kalmak zorunda olması ve maliyet yüksekliği de hastaların cerrahi tedaviyi tercih etmemesine yol açmaktadır. Bası, kozmetik sorun yaratan, kanser riski bulunan, ATİ ile kontrol sağalanmayan veya yan etkiler görülen, RİT kontrendike veya hasta tarafından reddedildiğinde cerrahi tedavi ilk olarak düşünülmelidir⁹⁰⁻⁹².

Radyoiyot hipertiroidi tedavisinde ilk olarak 1941 yılında Hertz ve Roberts tarafından kullanılmış ve ilk sonuçları 1942 yılında aynı grup tarafından yayımlanmıştır². Aynı araştırmacılar, radyoiyotu BG hastalığı ayırıcı tanısında ve bu hastalarda iyot metabolizmasını anlamak için de kullanmışlardır⁹³. Önemli ve tarihsel değeri olan bu yazıların tamamı 'pubmed' içerisinde okunabilir. 1950'li yıllardan itibaren I-131 klinik uygulamaya yaygın olarak girmiştir.

Yarım asırı aşkın deneyim, efektif, pratik, pahalı olmayan ve hipertirodinin kalıcı kontrolünü sağlayan tedavi yöntemi olduğu şeklindedir. Yetişkin hastaların önemli bölümünde tercih edilir. Kontrendikasyon olmadığı sürece ilk tedavi seçeneği olarak da düşünülebilir. ATİ ile hazırlık hastaların büyük bölümünde gereklidir.

Radyoiyot tedavisi (RİT) ile hipertiroidi hastalarının büyük bölümü tedavi edilir. Tek dozda BG hastalarının %75–90'ı tedavi olur. Bu ATİ ilaç tedavisi remisyon oranından çok daha yüksektir. Cerrahi ve tionamidler ile karşılaştırıldığında, en ucuz yöntemdir, özellikle yüksek ablatif tek doz kullanılanlarda ücret farkı daha da fazladır⁹⁴.

Etkisinin ortaya çıkış süresi, hastalığın ciddiyeti, verilen radyoiyot miktarı, iyotun tiroide tutulum oranı gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Radyoiyot, fonksiyonel foliküler hücre popülasyonunu azaltır. Tedavi, hastaların önemli bölümünde ilk doz ile sağlanır. İlk doz ile tedavi sağlanamayan olgularda dahi semptomlarda düzelme görülür. Persiste hastalık (biyokimyasal olarak subklinik veya belirgin hipertiroidi; klinik olarak semptomların azalmakla birlikte devam etmesi) varlığında 2. doza ihtiyaç duyulur. Çok nadir olarak üç veya daha fazla RİT gerekebilir. Birçok faktör radyoiyota karşı sensitiviteyi dolayısı ile tedavi cevabını etkiler. Erkekler, yaşlı hastalar, büyük tiroid ve ciddi hipertiroidi tablosu, nodüler tiroidler (Basedow-Graves ve nodül), ATİ kullanımı, toksik nodüler guatr radyorezistansdır. Tiroidin aldığı gerçek radyasyon dozu etiyojisi, kişisel farklılıklar, RİT öncesi kullanılan ilaçlar gibi nedenler ile tam olarak hesaplanamayacağı için RİT cevabı konusunda oranlar değişkenlik gösterir. Radyorezistansın yüksek olduğu bilinen gruplarda dozun daha yüksek olması veya tekrarlanması gerekebilir^{89,95,96}.

Radyoiyot tedavisinde doz belirlenmesinde veya hesaplanmasında değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu stratejilerin hepsinde de başarı oranı yüksektir. Değişen yalnızca erken ve geç hipotiroidi oranlarıdır. Yüksek doz daha hızlı kontrol ve erken hipotiroidi sağlar. Erken hipotiroidi ile radyasyon dozu arasında lineer korelasyon bulunur. Geç hipotiroidi daha çok hastalığın doğal seyri ile ilgilidir. Basedow-Graves hastalığının otoimmün patofizyolojisi nedeni ile geç dönemde tedavi yapılmamasına rağmen, hipotiroidi ile sonuçlandığı konusunda kanıt bulunmaktadır. Gerçekten de radyoiyot dozu arttırılsa da geç hipotiroidi oranlarında artış görülmez. Geç hipotiroidi dozdan ve seçilen tedavi yönteminden bağımsızdır. Geleneksel olarak tiroidologlar tedavi sonrası hipotiroididen kaçınmaktadır. Bazı gruplarca da hipotiroidi komplikasyon değil, tedavi amacı olarak düşünülür. İkinci görüş bizim için de uygundur. Ayrıca geç dönem hipotiroidi bu hastalığın doğal sonucudur^{89,97}.

Özel hasta grupları

Gebelik: Radyoiyot plasenta bariyerini geçer ve gebelikte mutlak kontrendikedir. Fötal tiroid 10–12. haftadan itibaren iyot tutmaya ve tiroid hormonu sentezine başlar. Bu tarihten sonra radyoiyot verilirse fötal tiroid etkilenecektir. Erken gebelik döneminde verilmesi de, uygun olmaz. Anne ve fetüsün gereksiz yere radyasyona maruz kalmasına yol açar. Bu, gebeliğin sonlanmasına ve ağır malformasyonlara yol açabilir. Gebelik testi mutlak yapılmalıdır. Düzenli menstrasyon, doğum kontrol yöntemlerinin kullanıldığına bildirilmesi yeterli kanıt olarak görülmemelidir. Uygulamalarımızda, nadir de olsa, hastanın bu yönde şüphesinin olmamasına, etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanıldığına hasta tarafından ifade edilmesine rağmen pozitif gebelik testleri ile karşılaştığımızı, bu neden ile gebelik testinin mutlak yapılmasının gerektiğini vurgulamak isteriz.

Çocuk hastalar: Çocukluk çağına optimal tedavi yöntemi tartışma konusudur. Tedavi yöntemlerinin erken ve geç dönem komplikasyon oranları ve başarısız tedavi oranlarını gösteren ileriye dönük randomize çalışmalar yapılmalıdır. Hipertiroidili çocukların tıbbi kontrolü yetişkinlere göre daha zor ve komplikedir. Yetişkinlerin aksine, çocuklarda bu hastalığın kontrolünde kanıt dayalı strateji yoktur. Birçok hasta ilk olarak ATİ tedavisi alır. Anti-tiroid ilaçlar ile deri döküntüsü, ürtiker, artralji, gastrointestinal problemler gibi minor yan etki oranı yetişkinlerde %5–7 arasında bildirilirken, çocuklarda bu oran %5–25, hatta %40 olarak bildirilmektedir. Minör yan etkilerin önemi hastaların veya ailelerinin uzun dönem tedaviye uyum ve takip oranını düşürmektedir. Agranülositoz oranı %0,2–0,5, hepatit ve karaciğer nekrozu daha düşük oranda karşımıza çıkar. Vaskülit gelişen birkaç olgu bildirilmiştir. Ayrıca kalıcı remisyon oranı da düşüktür. Yaklaşık 24 ay sonra uzun süreli remisyon oranı %30'un altındadır. Nüks oranı %70–80 düzeyindedir. Hastaların %75'inde nüks ATİ tedavisi kesilmesi sonrası ilk altı ay, %10'u ise 18 ay içerisinde görülür. Geri kalan hastalar cerrahi veya RİT ile kesin tedavi edilmelidir.

Çocuklarda tiroidektomi sıklıkla tavsiye edilen tedavi yöntemidir. Nüks oranını azaltmak için, totale yakın tiroidektomi yapılır, yetişkinlere göre çok daha sık ve ciddi komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Bu durum, boyun yapılarının daha küçük boyutlu olması ile ilgili değerlendirilmektedir. Nüks hipertiroidide seçilecek yöntem RİT olmalıdır. 2. operasyonda çok daha yüksek komplikasyon oranı beklenmelidir.

Cerrahi ve ATİ tedavisinin bilinen ve beklenen ciddi morbiditeleri tedavi sırasında veya sonrası erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Radyoiyot tedavisi ile ortaya çıktığı öne sürülen artmış risk kanıtlanmamıştır ve geç dönemde ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Ancak, reproduktif disfonksiyon veya bu hastaların çocuklarında genetik anormalliklerin arttığına dair kanıt yoktur. Bu neden ile

çocuklarda hipertiroidi tedavisinde tercih edilebilir. RİT ile tirooidal bir etki sağlandığı ve malignite potansiyeli olan tiroisit kalmadığı bildirilmektedir⁹⁸⁻¹⁰¹.

Otonom nodül: Otonom hiperfonksiyone nodül nedeni ile hipertiroidi olan hastalar, nonnodüler tiroid dokusunun suprese olması nedeni ile RİT için ideal şartlara sahiptir. Bu hastalarda, radyoyot selektif olarak otonom nodül tarafından tutulur. Bu nedenle suprese tiroid dokusuna etkisi minimal düzeydedir. Tedavi sonrası otonom nodülün fonksiyonunun azalması ile, tiroid hormon seviyesi azalır ve TSH sekresyonu normalize olur. Ekstranodüler suprese doku bu şekilde normal fonksiyonunu yeniden kazanır. Toksik nodüler guatr tedavisinde radyoyot dozu daha yüksek olmalıdır. Toksik nodül içerisinde radyoyot dağılımının heterojen olması nedeni ile daha yüksek doza ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. Akut radyasyon hasarına bağlı olarak, aşırı miktarda açığa çıkan tiroid hormonu hipertiroidi tablosunu ağırlaştırabilir. Çok sık görülmemekle birlikte, yaşlı ve kardiyak hastalığı olanlarda sorun yaratabilir. Bu tip hastaların RİT öncesi antitiroid tedavi ile hormon deposunun boşaltılması kalp probleminde alevlenme riskini azaltacağı düşünülmektedir. Ancak, bu ileriye dönük çalışmalarda gösterilememiştir. Bununla birlikte, tedavi öncesi ATİ alanlarda RİT sonrası tiroid hormon düzeyleri daha düşüktür^{89,96}.

Basedow-Graves hastalığı ve insidental nodül

Toksik nodüler guatr ile diffüz toksik guatr ve insidental nodül ayırıcı tanısı mutlak yapılması gereken klinik tablolarıdır. Sintigrafide hipoaktif nodül ve diğer tiroid dokusunda diffüz olarak hiperfonksiyon ile karakterizedir. Bu hastalarda esas hastalık Basedow-Graves hastalığıdır. Bu hastalar diffüz toksik guatr hastalarına göre, radyoyot tedavisine daha dirençlidir. Nodül sayısı birden fazla ise bu direnç daha da yüksektir⁸⁹.

Doz Hesaplama Metodları

Fiks miliküri: RİT için kullanılan en basit yöntemdir. Farklı klinik kategoriler için aynı doz verilir. Birçok klinik standart olarak 5–15 mCi (185–555 MBq) radyoyot kullanır. 10–15 mCi tek doz halinde verilmesi sonrası hastaların ötiroid veya hipotiroid olma oranları aynı sıra ile %88,5 ve %97,5'tir. Hastaların yaklaşık %60'ında 3–4 ay içerisinde remisyon gelişir. Kalanların büyük bölümünde de daha uzun zaman içerisinde cevap alınır. %10–15 hasta ise 2 ve daha fazla RİT ihtiyacı duyar.

Bu yöntemin önemli limitasyonu bulunmaktadır. Verilen miliküri ile tiroidin aldığı radyasyon dozu arasında korelasyon zayıftır. Bunun nedeni, radyoyot tutulum oranının çok geniş bir aralıkta olmasıdır (%30-%100). Ayrıca, semptomların şiddeti ve tiroid ağırlığı ile korelasyon da zayıftır. Değerlendirmede, bir miktar benzerliğin sağlanması için en azından radyoyotun tiroide tutulumunun

hesaplanması gerekir. Verilen radyasyon dozu, tiroidin her gramında biriken radyoaktivite ile ilgilidir. Bu neden ile tiroidin yaklaşık ağırlığının bilinmesi ve verilecek dozu buna göre hesaplanması gerekir.

Gram doku başına mikroküri: En yaygın olarak kullanılan metottur. Bu metod tiroid tutulum değerinin hesaplanması ve tiroid yaklaşık ağırlığının bilinmesini gerektirir. Ağırlık hesabı için en çok kabul gören ultrasonografi ile üç boyutun ölçülerek ve isthmusun da dahil edildiği hesaplama yöntemidir. Ortalama biyolojik yarı ömürün tüm hastalarda aynı olduğu varsayılır. Unutulmaması gereken, biyolojik yarı ömürün çok değişken olabileceğidir.

Basedow-Graves hastalığında, genelde 55–80 uCi (2035–2960 kBq)/gr tercih edilir. Bu, 5000–7000 rad radyasyon dozu yaratır.

Ciddi hipertiroidik hastalarda semptomların hızlı kontrol edilmesi gerektiğinde veya birlikte kardiyak problem varlığında daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu amaçla 160–200 uCi (5920–7400 kBq)/gr tercih edilir. Hızlı ve daha kesin cevap alınır. Hipotiroidi insidansı da yükselir, ancak bu istenilen klinik tablodur, komplikasyon olarak düşünülmemelidir. Büyük bezler, toksik nodüler guatr, diffüz toksik guatr bereberinde nodül veya nodüller varlığında daha yüksek doza ihtiyaç duyulur. Hesaplamalarda aşağıdaki formül kullanılır.

Doz (uCi)=verilmek istenilen uCi/gr x ağırlık (gr) x 100/%tutulum oranı (24. saat).

Örnek: Ağırlığı yaklaşık 30 gr, 24. saat tutulum oranı %35 olan ve gr doku başına 150 uCi verilmek istenen hasta için;

Doz=150 uCi/gr x 30 gr x 100/35=12857 uCi=12,857 mCi

Dozimetri: Tiroide verilmek istenen radyasyon dozuna (rad) göre hesaplanır. Gram doku başına verilecek uCi, rad olarak değiştirilir. Radyasyon sensitivitesi kişisel özellik gösterir. Biyolojik ve efektif yarı ömür bu hesaplamanın temelini oluşturur.

Doz (uCi)=verilmek istenen rad x ağırlık (gr) x 100/tutulum oranı (24. saat) x 93

Bu formül biyolojik yarı ömürün 24 gün ve efektif yarı ömürün 6 gün olduğunu ön görür. (efektif y. ö=biyolojik y. ö x fiziksel y. ö /biyolojik y. ö + fiziksel y. ö).

Efektif yarı ömürün hesaplanması halinde yukarıdaki formül;

Doz (uCi)=verilmek istenen rad x ağırlık (gr) x 6,67/efektif y. ö x tutulum oranı (24. saat)

şeklinde değişir.

Küçük diffüz toksik guatr için doz 5000–7000 rad, büyük glandlar için 7500–10000 rad, toksik nodüler guatrda 10000–12000 rad ve kardiyak problemi olan hastalarda 15000–18000 rad tercih edilir.

Biyolojik yarı ömür: Efektif y. ö. hesabı için gereklidir. Tedavi öncesi, tiroid tutulum oranının 5–10 günlük dönem içerisinde çok defa ölçülmesini gerektirir. Hastaların büyük bir kısmı için zor bir süreçtir. Bunun yerine 5 ve 7. günde iki kez tutulum oranı hesaplanması kabul edilebilir bir uygulamadır. Unutulmaması gereken bir nokta da, tutulum oranı hesabı için kullanılan doz ile tedavi için kullanılan dozun tiroidden kaybolma sürelerinin farklılık gösterebileceğidir. Erken radyasyon etkisi sonrası, yüksek yeni dozun tiroidden kaybolmasının hızlanmasına neden olduğu düşünülmelidir. Ötiroid kişilerde biyolojik yarı ömür 80–100 gündür^{88,89,96,102}.

Küçük iyot havuzu sendromu: Hızlı Radyoiyot Döngüsü

Hipertiroidi hastalarının yaklaşık %10–15’inde çok hızlı iyot döngüsü (metabolizması) bulunmaktadır. Bu tip hastalarda, radyoiyotun biyolojik yarı ömrü çok kısadır. Dolayısı ile iyotun tiroid içerisinde uzun süre kalmaması, tiroide iyot miktarının azalmasına ve küçük iyot havuzuna yol açar.

Hızlı intratiroidal radyoiyot döngüsü, tiroid içerisinde radyoiyot kalış süresinin kısılması ve tiroidin aldığı radyasyon dozunun azalması ile sonuçlanır. Buna karşılık, I-131 ile bağlı tiroid hormonları dolaşıma sekrete edilir. Serumda proteine bağlı I-131 oranı belirgin şekilde yükselir. Ekstratiroidal radyasyon dozunun artışına neden olması nedeni ile çok önemlidir. Proteine bağlı I-131 kanda, I-131’den daha uzun süre kalır. Kan radyasyon dozunda artışa bağlı olarak, kemik iliği dozu da yükselir⁸⁹.

I-131 biyolojik yarı ömrü ortalama 30 gün, tiroide verilmek istenen doz 7000 rad olan ve bunun için 5 mCi (185 MBq) RİT dozu yeterli olan hastanın kan dozu yaklaşık 5,3 rad düzeyindeyken, küçük iyot havuzu sendromu nedeni ile biyolojik y. ö. 3 gün olan, aynı tiroidal radyasyon dozu verilmek istenen hasta için yaklaşık 28 mCi (1036 MBq) gereklidir ve kan radyasyon dozu yaklaşık 150 rad düzeyindedir. Bu hastaya 5 mCi doz vermeye kalktığımızda tiroid yalnızca 1700 rad alacak ve tedavinin başarısız olacaktır, ayrıca tüm vücut dozu da 27 rad düzeyindedir.

Küçük iyot havuzu sendromu olan hastalarda, standart doz yönteminin başarısız olacağı açıktır. Bu durumun tedavi öncesi anlaşılması için erken dönem tutulum oranlarının mutlaka ölçülmesi gerekir. Erken tutulum oranı (1–4. saat)/24. saat tutulum oranı >1 ise hızlı iyot döngüsünden söz etmek mümkündür. Bu oran ne kadar yüksek ise iyot havuzu da o kadar küçük olacaktır. Direkt biyolojik yarı ömrün ölçülmesi veya protein bağlı I-131’in ölçülmesi en doğru sonucu verecektir. Erken tutulum oranı da yeterli bilgi vermektedir.

Antitiroid ilaçların tedavi boyunca kesilmeden verilmesi radyoiyot organifikasyonunu inhibe ederek, proteine bağlı I-131 miktarını düşürecektir. Küçük iyot havuzu olan hastalarda, ekstratiroidal radyasyon dozunda önemli oranda düşme sağlarlar. RİT üzerinde önemli yan etki yaratmadan tedavi boyunca semptomatik kontrolün sağlanması da mümkün olur. Unutulmaması gereken tek nokta, antitiroid ilaçların radyorezistansı arttırmalarıdır ve verilen radyoiyot dozu buna göre hesaplanmalıdır.

Dozimetrimin sabit doz uygulamasına göre üstünlüğünün olmadığı çeşitli araştırmalarda bildirilmektedir^{103–105}. Ancak, bu çalışmalarda değerlendirmede hastaların ötiroid ve hipotiroid olma oranları göz önünde bulundurulmuştur. Yukarıda anlatılan küçük iyot havuzu sendromunda olduğu gibi, dikkat edilmesi gereken diğer ve çok önemli nokta ekstratiroidal dokuların aldığı radyasyon dozudur. Dozimetri çalışması ile ekstratiroidal doz minimum düzeyde tutulacaktır. Tedavi dozu alanlarda, lösemi, genetik değişiklikler gibi spekülatif etkilerin ancak ekstratiroidal dokuların gereğinden fazla doz aldığı söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

Radyoiyot tedavisi öncesi ve sonrası klinik yaklaşım

Radyoiyot tedavisinin etkili olduğu dönem tedavi sonrası ilk üç aydır. 4–6 hafta içerisinde tiroid boyutlarında azalma olsa da, hipertirodi semptomları devam edebilir. Hatta bazı olgularda destrükte tiroid dokusundan kana karışan tiroid hormonları nedeni ile alevlenebilir. Bu dönemde beta reseptör bloke ediciler ve antitiroid tedaviye ihtiyaç duyulur. Tiroidin boyutlarında belirgin azalma, iyi tedavi cevabını da getirecektir. Üç ay sonra semptomlarda belirgin düzelme olan ancak hipertirodi tablosu devam eden hastalarda antitiroid tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Bu olgularda yavaş cevap ihtimali nedeni ile 9–12 ay beklemek gerekebilir. Ancak ilk 3–6 ay sonunda tiroid boyutlarında azalma görülmeyen, ciddi hipertiroidisi devam eden (klinik ve biyokimyasal olarak), komorbid hastalığı bulunanlarda RİT uzun dönem beklemeden tekrar düşünülebilir, radyoiyot tutulum oranının tekrar belirlenmesi şarttır. Tedavi sonrası erken dönemde, geçici hipotiroidi veya geçici ötiroidizm gelişebileceği bilinerek, bu hastaların yakın takibi yapılmalıdır.

Yeniden doz vermek gerekirse, doz hesabı tekrar yapılmalı, radyorezistansın geliştiği gözönüne alınarak dozu %20–30 arttırmak yararlı olacaktır.

RİT öncesi: Hafif hipertiroidik hastalarda RİT hazırlığı için antitiroid tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Ciddi hipertiroidik ve yüksek riskli hastalarda (özellikle kardiyovasküler problemlili ve yaşlı hastalarda) bu hastaları subklinik hipertiroidik hale getirmek, iyot depolarının boşaltılmasını sağlamak için RİT öncesi antitiroid tedavi yapılmalıdır. Tedaviden 4–5 gün önce kesilmesi uygun olacaktır. Ancak bunun mümkün olmadığı hastalarda doz azaltılarak RİT

boyunca devam edilebilir. Bu durum radyoiyot dozunun hesaplanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Antitiroid ilaçların radyorezistansı arttırdığı unutulmamalıdır. ATİ tedavisinin 15 gün önce kesilmesinin dahi RİT başarı oranını düşürdüğünü bildirmiştir. 100 BG hastasında yapılan bir çalışmada, hastalar 10 mCi (370 MBq) radyoiyot ile tedavi edilmiştir. Hastalar randomize olarak, tedavi öncesi metimazol (MMI), propiltiourasil (PTU) veya hiç tedavi almayanlar şeklinde üç gruba ayrılmışlardır. ATİ tedavisi radyoiyot verilmesinden 15 gün önce kesilmiştir. 12. ayda tedavi oranlarına bakıldığında MMI kullananlar veya hiç tedavi almayanlarda sonuçlar benzerdir (aynı sıra ile %77,8, %73,3 P>0,05). PTU kullananlarda ise bu oran %32'dir (P<0,05). Sonuç olarak, yüksek riskli hastalarda RİT öncesi ATİ tedavisi verilmelidir; kanıtlar seçilecek ilacın MMI olması gerektiğini göstermektedir. Bu bulgu başka yayınlarla da desteklenmiştir¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Radyoiyot tedavisi sonrası: Radyoiyot tedavisinin dezavantajlarından biri, tam klinik düzelme için zamana ihtiyaç duyulmasıdır. Tedaviden sonraki ilk üç ay tam klinik düzelme gerçekleşmeyebilir. Komorbid hastalıkta, kardiyak komplikasyonu olanlarda, yaşlı ve ciddi semptomatik hastalarda bu süreyi beklemek riskli olabilir. Ek tedaviye ihtiyaç duyulur.

Antitiroid ilaçlar RİT sonrası hipertirodinin kontrolünde de kullanılır. Genelde, 1. haftadan sonra verilir. Tiroid içerisinde iyot döngüsünü hızlandırarak radyoiodun tiroid içerisinde kalış süresini kısaltır; bu, tiroidin aldığı radyasyon dozunda azalmaya yol açar.

Daha önce de belirtildiği gibi RİT sonrası hemen veya erken dönemde başlamak, tedavi süresince devam etmek de mümkündür. Hastalar yan etkiler konusunda uyarılmalıdır. Ötiroid hale geldikten sonra ATİ tedavisi kesilerek durumun tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Stabil iyot (iyot-127): Tedavi sonrası hızlı semptomatik kontrol sağlamak için kullanılabilir. Yeterince yüksek miktarda iyot alınmasını takiben intratiroidal otoregulator mekanizmalar tetiklenir. İyodun tutulumu, organifikasyonu, hormon sentezi ve sekresyonu inhibe olur (Wolf-Chaikoff etkisi). Bu etki antitiroid ilaçlardan daha çabuk başlar. Tioamidler de sentez basamağını inhibe ederler ancak mevcut T4 ve T3 sekresyonunu ise önleyemezler. Stabil iyot sekresyonu da engelleyerek, semptomatik kontrolün çabuk başlamasını sağlar.

Günlük 6 mg gibi küçük dozda yeterli blokaj sağlanabilir. Genelde daha yüksek dozlar verilir. Lugol solüsyonunun 1 damlasında 6 mg, satüre potasyum iyodür 1 damlası ise 38 mg iyot içerir. Stabil iyot sonrası ani hipotiroidi gelişebilir ve çoğunlukla geçicidir. İyotun kesilmesi sonrası Wolf-Chaikoff etkisinden kaçış olacağı bilinmeli ve sonrası için önlemler bu dönemde alınmalıdır. Major yan etki nadirdir. Ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, sialoadenit gibi minor etkiler görülebilir.

Bizim 15 yıllık deneyimimizde ciddi alerjik reaksiyon ile yalnız bir kez karşılaşılmıştır. Minor yan etkiler siktir.

Beta reseptör bloke edici ilaçlar: Tiroid hormon sentez veya sekresyonu üzerine etkileri yoktur. Beta adrenerjik reseptörler yolu ile olan periferik hipertiroid semptomlarının giderilmesinde yararlıdır. Radyoiyot tutulumu ve serum tiroksin seviyesini etkilemezler, periferik T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ederek serum T3 seviyesini azaltırlar. Kalp hızında azalma, palpasyonda rahatlama yaratırlar. Ayrıca, anksiyete, huzursuzluk, tremor ve terleme üzerinde semptomatik düzelme görülür. Hasta konforunu arttırırlar, bunu yaparken diagnostik testleri ve radyoiyot tedavisini etkilemezler. En sık nonselektif propranolol kullanılır. Doz 20-40 mg, günde 3 veya 4 kez şeklindedir. Konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında kardiyoselektif ve periferik T4, T3 dönüşümünü propranolol gibi inhibe eden atenolol ve nadolol tercih edilmelidir. Günlük dozların 1 veya 2 defada alınabilmeleri diğer avantajlarıdır.

Steroidler: Klasik etkileri yanında, yüksek dozda verildiklerinde, T4, T3 dönüşümünü de inhibe ederler. Radyasyon tiroidit ve ciddi hipertiroidik olup antitiroid ilaçlar kullanılamayanlarda, tiroid fırtınasına, RİT sonrası bası geliştiğinde, oftalmoptisi olan hastalarda endikedir. RİT öncesi verildiğinde, teorik olarak tedavi başarı oranında düşmeye yol açtığı bildirilmektedir, ancak bunu destekleyen yayın sayısı sınırlıdır.

Lityum, iyot tutulumunu bozmadan, tiroidden iyot salınımını inhibe eder. Bu mekanizma ile tiroisitlerde RAİ retansiyonunu arttırır. Ayrıca tiroid hormon sekresyonunu da inhibe eder. Kronik kullanımı subklinik veya klinik hipotiroidiye neden olur. RİT öncesi ATİ tedavisi kesildiğinde kullanılır, bu dönemde tiroid hormon düzeyi yükselmesini engeller. Post-RİT dönemde hipertiroidi kontrolünde kullanılabilir. Radyoiyot tedavisi olan hipertiroidik hastalardan stabil iyota karşı alerjisi olanlarda da alternatif olarak düşünülebilir. Yine RİT için hazırlık döneminde olup ATİ kullanılamayan hastalarda veya tek başına ATİ tedavisine alternatif olarak da verilebilir. Radyoiyot tedavisi öncesi 2 hafta süre ile verilmesi tedavi sonrası tiroid hormon seviyesini azaltır. Tiroid boyutlarının daha hızlı ve efektif azalmasına yarayabilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanımı ilgili bölümde ayrıca tartışılmıştır. 150-300 mg günde üç kez verilmesi önerilmektedir. Ancak, rutin kullanımı konusunda farklı görüşler vardır^{88,89,96,102}.

Uzun dönem takip: Geç dönem hipotiroidi nedeni ile bu hastaların uzun dönem takibi gerekir. Nükleer tıp kliniklerinin büyük hastanelerde bulunmaları, hastaların çevreden ve uzak mesafeden gelme oranlarını yükseltir. Mesafe, RİT sonrası bu hastaların tedavinin verildiği bu kliniklerde takibini güçleştirir. Ayrıca zaman geçtikçe hastaların devamlılık oranında azalma olur. Hipertiroidi kliniğinin devam ettiği hastalarda semptomlar nedeni ile bu

oran çok daha düşüktür. Geç hipotiroidi yavaş ve belirgin semptom vermeden başlar, hastaların farkında olmadığı subklinik hipotiroidi dönemini klinik hipotiroidi tablosu takip eder. Özellikle yaşlı hastalarda artan yorgunluk, halsizlik gibi semptomlar yaşlılık ile ilgili olarak değerlendirilir. Bu neden ile hastaların ve ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi şarttır. Hastaların kolaylıkla ulaşabileceği birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler de bu konuda eğitilmelidir^{88,89}.

Komplikasyonlar

Radyoiyot tedavisinin yaygın olarak kullanıldığı 1950–1960 döneminden itibaren 50 yıldan fazla süre geçmiştir. Bu süre içerisinde bir milyondan fazla insanın hipertiroidi nedeni ile RİT aldığı hesaplanmaktadır. Cerrahi ve ATİ tedavisi yan etki sıklığından fazla yan etki görülmemiştir ve güvenle kullanılabilen çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir^{88,89,102}.

Erken komplikasyonlar

Hipertiroidinin şiddetlenmesi: Destrukte olan tiroid foliküllerinde depolanmış hormon ve tiroglobulinin salınması ile oluşur. RİT sonrası erken dönemde serum tiroglobulin ve tiroid hormonlarının artışı bildirilmiştir. Büyük tiroidi olan, toksik nodüllü hastalar ve RİT öncesi hazırlık çeşitli nedenler ile tam yapılamayan hastalarda daha sıklıkla görülür. Yaşlı ve kardiyak problemlili hastalarda ciddi etkileri olabilir. Tiroid fırtınası, iyi hazırlık ve uygun dönemde ATİ tedavisi başlanması ve diğer yardımcı tedavilerin devreye girmesi ile tiroid fırtınası artık çok nadir görülmektedir. Buna karşılık cerrahi tedavi sonrası iyi hazırlanmamış hastalarda daha sık görülür.

Radyasyon tiroidit: Tiroisit içerisinde konsantre olan I-131 nekroz ve sonunda kuvvetli inflamatuvar yanıtı neden olur. Buna bağlı olarak bazı hastalarda anterior boyun ağrısı, hassasiyet meydana gelir. Çoğunlukla nonsteroid anti-inflamatuvar tedaviye cevap verir. Zamanla, kronik inflamasyon ve fibrozis, sonunda gland boyutlarında azalma olur.

Bası: Büyük tiroidi olan hastalarda RİT sonrası meydana gelen ödeme bağlı olarak trakea, damar basısı gelişebilir. Bu hastalarda steroid verilmesi gerekecektir.

Orbitopati: RİT ile Graves oftalmopatisinin ortaya çıkması veya kötüleşmesi ATİ ve cerrahi tedaviye göre daha sıktır. Tedaviden günler, aylar sonra ortaya çıkabilir. Risk %33 düzeyinde bildirilmiştir. Bu çalışmada, RİT sonrası tiroksin başlanması için hastanın hipotirodi olması beklenirken, cerrahi ve ATİ tedavisi alan hastalarda hipotiroidi beklenmeden tiroksin verilmeye başlanmıştır. Gerçekten de, RİT sonrası erken dönemde tiroksin verilmeye başlanması ile orbitopati insidansı %11'e düşmektedir. Diğer bir araştırmada, bu oran %15 bildirilirken, MMI tedavisi alanlarda %3 düzeyinde bulunmuştur. Minimal aktif GO olan 72 hastalık grupta, oftalmopatiye RİT sonrası 12. ayda

ilerleme görülmemiştir. Bu çalışmada hastalar, RİT öncesi MMI ve tiroksin almışlardır. Göz tutulumunun subjektif evreleme sistemi yerine, MR ile total kas volümü (superior, inferior ve mediyal rektus) hesaplanması yapılarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada, yarısında hafif şiddetde GO bulunan 20 hasta incelenmiştir. RİT sonrası total kas volümünde artış saptanmamıştır.

Graves oftalmopatisinin tetiklenmesi veya mevcut tablonun kötüleşme tüm tedavi yöntemlerinde görülebilmektedir. Sigara içenlerde GO riski de artar.

Orbitopati mevcut olmayan veya hafif şiddetde olan hastalarda, RİT sonrası orbitopati gelişme veya kötüleşme ihtimali çok düşüktür. Ancak, tedavi öncesi orta veya şiddetli göz tutulumu olan hastalarda ise RİT sonrası orbitopatinin progresyon gösterme riski ise yüksektir.

Radyoiyot tedavisi ile, TSH-R antikor üretimi dramatik olarak yükselir ve orbital immün cevabın artacağı konusunda bir işaret olabilir. Eğer, ciddi olgularda radyoiyot verilecekse, tedavi ile birlikte steroid de başlanabilir; 0,3–0,4 mg/kg/gün oral prednizon veya eş değeri verilebilir.

Basedow-Graves olan hastalar göz tutulumu için sorgulanmalıdır. Göz tutulumu şüphesi olanlar göz hastalıkları konsültasyonu ile değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası erken dönem tiroksin başlanması için hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle T4 seviyesinin belirlenmesi önemlidir. Hipertiroidi tedavisinden sonra yükselmiş serum TSH seviyesi tiroid hipofonksiyonun en sensitif göstergesidir. Ancak TSH uzun süre baskılanmış kalabilir. Eğer serum tiroksin seviyesi biyokimyasal olarak hipotirodiyi gösteriyor ise tiroksin tedavisine başlanmalıdır. Serum T4 seviyesi yükselirse, tedaviden 3–5 ay geçmesine rağmen TSH hala baskılanmış durumda ise dozu azaltılabilir^{109–117}.

Geç komplikasyonlar

Hipertiroidi hastalarında lösemi insidansı genel popülasyona göre yüksektir. Hipertiroidi etiolojisinde bulunan immün sistem bozukluğu ile ilişkilendirilir. Bu neden ile tüm tedavi tiplerinde sıklığı artar (RİT, ATİ, cerrahi). On sekiz bin RİT ve 10.000 cerrahi tedavi alan hipertiroidi hastasını içeren grupta uzun dönem takip sonunda lösemi insidansı, tipi, yaş ve cinsiyet dağılımı arasında fark bulunmamıştır. Bu yönde başka araştırmalar da mevcuttur.

Tiroid kanseri insidansına baktığımızda, RİT almış grupta insidans normal popülasyondan da düşüktür. Bu düşük insidans muhtemelen radyasyona bağlı tiroid hücre yıkımı sonrası, endojen TSH'a yanıt yeteneklerinin bozulması ile ilgilidir. Çocuklar yetişkinlere göre daha radyosensitiftir. Radyoiyot tedavisi almış çocukların uzun dönem takipleri konusunda deneyim kısıtlı olmakla birlikte, insidansın arttığını düşündürecek kanıt mevcut değildir. Ancak beklenen uzun yaşam süresi nedeni ile birçok klinisyen

tedbirli davranarak ilk olarak diğer tedavi yöntemlerini denemektedirler.

Radyoyot dozimetri çalışmaları, her tedavi uygulamasında overlerin yaklaşık 2 rad doz aldığını bildirmektedir. Bu doz intravenöz pyelogram, abdominal BT çalışmalarına yakın bir dozdur. Tedavi sonrası genetik anormalliklerin araştırılması için çok büyük popülasyona, bunların birkaç jenerasyon takibi gereklidir. Bazı klinisyenler yakın dönemde gebe kalmayı düşünen genç kadınlarda radyoyot tedavisini ilk seçenek olarak düşünmezler. ATİ tedavisi ile yaratılan immünsüpresyonun etkileri konusunda da uzun dönem çalışma bulunmamaktadır. Neoplazi, genetik anormallikler konusunda tamamen güvenli oldukları da net değildir^{88,89,102}. Medikal radyoyotun geç dönem komplikasyonları bu bölümün başında ayrıntılı anlatılmıştır.

Rekombinant TSH kullanımı: Nodüler guatrda radyoyot tutulum oranının heterojen ve fraksiyonel olarak düşük olması nedeni ile RİT etkinliği sınırlıdır. Verilen dozun artırılması gerekir. Son yıllarda bu amaçla tirotropin alfa (rhTSH, Thyrogen) kullanılmaktadır. Tiroid kanserlerinden farklı olarak doz çok daha düşüktür, 0,01–0,45 mg, tek doz halinde verilir. Daha yüksek dozlarda ciddi tirotoksikoz tablosuna yol açabilir. Ödeme bağlı şişme, obstruktif semptomlar gelişebilir. Ayrıca, verilen radyoyot dozunun azaltılmasını da sağlar. Sağlıklı gönüllülerde, 0,1, 0,3 ve 0,9 mg dozlarını karşılaştıran çalışmada, 0,1 mg ve altındaki dozlarda klinik olarak önemli yan etki görülmediği bildirilmektedir. Yüksek dozlarda ise, tiroid boyutlarında artış ve hipertiroideide ani şiddetlenme olmuştur. Toksik MNG olan yaşlı hastalara uygulanabilir. Toksik uni veya multi nodüler guatr hastalarında, RİT sonrası hipotiroidi oranlarında yükselmeye neden olur (%65 v %21). Bir yıl sonunda, guatr volümünde daha fazla azalmaya da neden olur (%58 v %40). Yaşlı ve birlikte kardiyak hastalığı olanlarda, yüksek doz verilmesi planlanan hastalarda tavsiye edilmez^{96,118}.

Sonuç olarak RİT hipotiroidi hastalarında önemli ve öncelikli tedavi seçeneği olarak klinik uygulamada yer almaktadır.

65B.2.3. Nöroendokrin Tümör Tedavisi (Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi)

Nöroendokrin tümörler rölatif olarak nadir hastalıklardır. Endokrin sisteme ait herhangi bir dokudan kaynaklanabilirler ve vücutta herhangi bir bölgede bulunabilirler. Teşhis ve lokalize edilmeleri genelde çok güçtür. Çok farklı kaynakları olduğu için, farklı hormonal aktiviteye bağlı geniş bir semptomatolojileri vardır. İnsülin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, glukagon, serotonin gibi değişik hormon veya biyolojik olarak aktif madde salgılayabilirler.

Peptit reseptörleri nöroendokrin tümörlerde normal doku veya hücrelere göre çok daha fazladır. Somatostatin

reseptörleri yanında VIP, bombesin, nörotensin gibi başka peptit reseptörleri de içererebilirler. SSR birçok tümör hücre yüzeyinde bulunur. Hücre büyümesini inhibe edici özelliğindedir. Değişik alt tipleri, değişik tümörlerde tanımlanmıştır. Bu nedenle oktreotid sintigrafisi veya PET ile yapılan SSR görüntülenmesinde çok farklı görüntülenebilir oranları mevcuttur¹¹⁹.

İndiyum-111 (In-111-DTPA) oktreotid somatostatin reseptör (SSR) sintigrafisi, nöroendokrin tümör (NET) teşhis ve evrelemesindeki rolü bilinmekte ve yaygın kullanılmaktadır. Yakın geçmişte, PET ajanları ile SSR görüntülemesi geliştirilmiştir. Bu sayede görüntü kalitesi ve lezyon duyarlılığı arttırılmıştır (Tablo 65B.11). SST analoglarının SSR alt tiplerine afinitesi teşhis bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Radyoaktif somatostatin (SST) analogları, inoperabl veya metastatik iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanımı ise yeni ve ümit verici bir gelişmedir. Nöroendokrin tümörler, genelde yavaş büyür. Metastaz yaptıklarında, SST analogları ile aşırı hormon üretimleri azaltılarak olguların önemli bölümünde semptomatik rahatlama sağlanır. Ancak, tümör boyutlarında küçülme çok nadiren gerçekleşir. Genel olarak semptomatik tedavi için kullanılır¹²⁰.

Tablo 65B.11. Farklı tümörlerde Ga-68 DOTA-İnreotid ile Ga-68 DOTA-tyr-oktreotid PET çalışmaları ile tümör tutulumlarının karşılaştırılması

Hasta no	Tanı	Yaş (yıl)	Cinsiyet	[⁶⁸ Ga] DOTA-İnreotid	[⁶⁸ Ga]DOTA-TOC
1	MTK	52	E	+	-
2	Karsinoid-barsak	60	E	-	++
3	NET	64	K	++	++
4	NET	64	E	-	-
5	NET-VIPoma	40	E	-	++
6	Tiroit CA, az dif.	55	E	-	-
7	Ürotelial	76	E	++	+
8	Hipernefroma	64	E	+	+
9	NET	32	K	++	-
10	Karsinoid-akc	43	K	++	-
12	Adeno CA-parotis	27	E	+	+

MTK: Medullar tiroit kanseri, NET: Nöroendokrin tümör, VIP: Vazoaaktif intestinal peptit, CA: Karsinoma, Akc: akciğer.

Tablo 65B.12. Peptit reseptör radyonüklid tedavide kullanılan radyonüklidlerin fiziksel özellikleri

Radyonüklid	$t_{1/2}$ (gün)	E_{max} (keV)	Menzil (mm)	γ (keV)
^{177}Lu	6,7	498 (β^-)	2,1	113 (%6,6) 208 (%11)
^{90}Y	2,7	2280 (β^-)	12	No γ
^{111}In	2,8	14,7 (AE)	<0,01	172 (%90) 247 (%94)
^{67}Ga	3,3	8,6 (AE)	<0,01	93 (%39) 185 (%21)
^{64}Cu	0,53	1673 (β^+) 7, 4; (AE) 578 (β^-)	10	1346 (<%1) No γ

T1/2: yarı ömür, Emax: maksimum enerji, AE: Auger elektronu.

Birçok NET, SSR pozitifdir. Bu durum SSR sintigrafisi veya PET SSR görüntülemesi ile ortaya konulabilir; *in vivo* tümör görüntülenmesi sonrası radyoaktif SST analogları ile tedavi yapılabilir.

Semptomatik iyileşme, In-111, Yttriyum-90 (Y-90) ve Lutetyum-177 (Lu-177) ile bağlı SST analogları ile yapılan peptit reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) ile sağlanabilmektedir. Bakır-64 (Cu-64), Galyum-67 (Ga-67) de bu amaçla kullanıma yeni giren radyonüklidlerdir. Bunların genel özellikleri Tablo 65B.12'de görülebilir.

Y-90 DOTA-Tyr-oktreotid ve Lu-177-DOTA-Tyr-oktreotat tedavileri tümör regresyonu sağlama konusunda da çok ümit vermektedir. Tedavi cevabı ortalama süresi aynı sıra ile 30–40 ay düzeyindedir. Hayat kalitesinde de çok önemli düzelmeye sağlarlar. Yakın gelecekte PRRT'nin metastatik veya inoperabl NET'de ilk seçenek olacağı düşünülmektedir¹²⁰.

In-111 DTPA oktreotid ile semptomlar üzerinde iyileşme sağlanırken, tümör gerilemesi nadir olarak görülür. Bu sürpriz değildir, In-111 bağlı peptitler kısa partikül menzili ve buna bağlı kısa doku penetrasyonları nedeni ile PRRT tedavisi için ideal ajan değildirler^{121,122}. Y-90-DOTA-TOK farklı tedavi protokolleri kullanılmasına rağmen tam remisyon (TR) ve parsiyel remisyon (PR) oranlarının toplamı genelde %10–30 arasındadır^{123–127}. Bu In-111-DTPA sonuçlarından çok daha iyidir.

Lu-177-DOTA-TAT kullanılan 310 olgukluk seride ise TR + PR %30 düzeyindedir¹²⁸. Sonuçlarının çeşitli KT ajanları ile karşılaştırılması Tablo 65B.14'de özetlenmiştir.

Tablo 65B.13. Değişik radyoaktif SST analogları ile tedavi sonuçları

Merkez	Tedavi ajanı	Hasta sayısı	Tedavi cevabı (%)		
			TR	PR	SH
Rotterdam	In-111-DTPA-OK	26	0	0	42
New Orleans	In-111-DTPA-OK	26	0	8	81
Basel	Y-90-DOTA-TOK	74	4	20	65
Rotterdam	Y-90-DOTA-TOK	58	0	9	61
Innsbruck	Y-90-DOTA-TOK	98	0	22	50
Rotterdam	Lu-177-DOTA-TAT	310	2	28	35

OK. oktreotid; TOK. tyr-oktreotid; TAT. oktreotat; TR. tam remisyon; PR. parsiyel remisyon; SH. stabil hastalık.

Tablo 65B.14. Kemoterapi ile Lu-177-DOTA-Tyr-oktreotat tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

İlaçlar	Tümör tipi	sayı	TR/PR (%)	Median Progresyonsuz sağkalm (ay)	Median Sağkalm (ay)	Study
STZ + Doksorubisin	PNET	16	6	-	-	Cheng and Saltz
Dakarbazin	Kars	56	16	-	20	Bukowski ve ark.
Dakarbazin	Kars	7	14	-	-	Ritzel ve ark.
FU + IF - A	Kars/PNET	24	21	8	23	Andreyev ve ark.
Mitoksantron	Kars/PNET	30	7	-	16	Neijt ve ark.
Paklitaksel	Kars/PNET	24	4	3	18	Ansell ve ark.
STZ + FU + Doksorubisin	PNET	84	39	18	37	Kouvaraki ve ark.
Doxorubicin + FU	Kars	85	13	5	16	Sun ve ark.
STZ + FU	Kars	78	15	5	24	Sun ve ark.
Irinotekan + FU	Kars/PNET	20	5	5	15	Ducreux ve ark.
Oksaliplatin + Kapesitabin	İyi diferansiyeli NET	27	30	-	40	Bajetta ve ark.
Temozolomid	Kars/PNET	36	14	-	16	Ekeblad ve ark.
^{177}Lu -oktreotat	Kars/PNET	310	30	32	46	Kwekkeboom ve ark.

STZ, streptozotosin; FU, 5-florourasil; IF-A, interferon-alfa; PNET, pankreatik NET; Kars, Karsinoid; TR, tam remisyon, PR, parsiyel remisyon.

Ga-67 DOTA-Tyr-oktreotid, Y-90 DOTA-lanreotid, Lu-177 DOTA lanreotid, Lu-177 DOTA-Nal-oktreotid halen faz I/faz II düzeyinde bulunmaktadır. İlk sonuçlar umut vericidir. Lanreotid içeren ajanlar MAURITIUS (Multicenter Analysis of a Universal Receptor Imaging and Treatment Initiative, an eUropean Study) çalışması içerisinde yer almaktadır. Özellikle yeni bir PET ajanı olan Ga-68 DOTA-lanreotid ile pretörepatik olarak bu tedaviden yararlanacak hastaların belirlenmesi ve yine bu ajan ile tedavi cevabının değerlendirilebilmesi çok önemli gelişmedir¹⁹.

Yan etkiler

Böbrekte radyonüklid işaretli SST analogları nefron proksimal tubullerinde reabsorbe edilirler ve önemli miktarda radyoaktif SST analogu bu bölgede birikir. Az sayıda hastada renal fonksiyonlarda azalma, yıllar içerisinde de kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Böbrek koruyucu ajanların kullanılması halinde, yan etkileri az ve hafif şiddetde görülür. Yüksek doz aminoasit infüzyonu ile PRRT birlikte yapıldığında böbreklerin aldığı radyasyon dozunda önemli miktarda düşme olur. Bu, tümör dozunun daha yüksek olmasını da sağlar.

Kemik iliği toksisitesi, tüm hastaların yaklaşık %10'unda Evre 3 veya 4 hematolojik toksite bildirilmiştir. Bugüne kadar yalnızca, 1 hastada miyelodisplastik sendrom, 1 hastada da akut miyeloid lösemi görülmüştür²⁰.

Sonuç olarak, PRRT, SSR pozitif tümörlerde tümör boyutlarında küçülme, yaşam kalitesinde artış ve prognozda düzelme sağlar. Ciddi yan etki çok nadirdir. Hastalara, tedaviye uygunluk için öncesinde mutlaka SSR görüntülenmesi yapılmalıdır. Mümkünse Ga-68 DOTA-TOK ve/veya Ga-68 DOTA-LAN PET ile dozimetri çalışması doz hesabı için tercih edilmelidir.

65B.2.4. Nöroendokrin Tümör Karaciğer Metastazlarının Radyoembolizasyon ile Tedavisi

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri cerrahi, sistemik kemoterapi (KT), trans arteriyel kemoembolizasyon ve radyoterapi olarak sıralanabilir. Bu yöntemlerin dezavantajları Tablo 65B.15'te özetlenmektedir.

Radyoembolizasyon (RE) veya diğer ismi ile selektif internal radyasyon tedavisi (SIRT), yüksek doz radyasyon içeren mikrosferlerin intra-arteriyel yol ile primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisi için kullanılmasıdır. Son yıllarda sitoreduktif olarak klinik uygulamaya girmiştir. Nükleer tıp, girişimsel radyoloji ve onkoloji dallarının içinde olduğu multidisipliner yaklaşımı gerektirir.

Karaciğer tümörlerinde etkinliği kanıtlanmasını takiben özellikle hepatosellüler karsinoma, kolorektal kanser ve nöroendokrin

Tablo 65B.15. Geleneksel tedavi yöntemlerinin limitleri

Cerrahi tedavi hastaların yalnızca %10–20'sinde küratif.
KT (5-FU, Lekovorin) cevap oranı %25.
Irinotekan ve Oksaliplatin ile cevap daha iyi, ancak sağkalım üzerine etki düşük.
Anti-anjiyojenik tedavi ile sağkalım oranında iyileşme, kür şansı yok.
Tüm yöntemlerde cevap süresi kısa ve kür şansı yok.
Sistemik KT ile yüksek toksisite.
TAKE, HAK ve RFA ile daha iyi cevap, sağkalım oranı üzerine etki düşük.
ERT ile tümör odaklanması zor, normal dokularda hasar, ciddi yan etkiler.
FU, flourourasil; TAKE, transarteriyel kemoembolizasyon; HAK, hepatik arteriyel infüzyon kemoterapi; RFA, radyofrekans ablasyon; ERT, eksternal radyoterapi.

tümör karaciğer metastazlarında kullanılmaya başlanılmıştır. Diğer birçok tümörün karaciğer metastazları da diğer tedavilere refrakter de olsalar radyoembolizasyona duyarlı olabilirler. Anti-tümöral etki embolizasyon ile ilgili değildir, direkt radyasyon ile ilgilidir. Canlı tümör bölgesine selektif olarak aşırı yüksek doz radyasyon uygulanır. Tümörün etrafındaki normal karaciğer dokusu düşük oranda etkilenir. Normal dokuların büyük oranda korunması nedeni ile yan etki ve morbidite oranı düşüktür. Sağkalım oranında yükselme gösterilmiştir²⁹.

Tedavi sonrası konvasiyonel morfolojik yöntemler ile gerçek cevabı değerlendirmek güçtür, pre ve post SIRT PET/BT görüntüleri ile gerçek fonksiyonel-metabolik cevabı değerlendirmek mümkün olur. Nöroendokrin tümörlerde cevap peptit görüntüleme ajanları (octreoscan-SPECT/CT, Ga-68 işaretli peptitler ile PET/CT) ile yapılabilir²⁹.

RE, düşük toksisite profili ile geleneksel tedavi yöntemlerine göre avantajlıdır. Uygulanmasındaki temel mekanizma ve mantık, tōrepatik ajanların karaciğere ulaşmasını sağlayan anatomik ve fizyolojik özelliklerdir. Karaciğer çift kan sistemden kanlanır: Hepatik arter ve portal ven. Tümörlerin %90-%100'ü hepatik arterden beslenirken, normal karaciğer dokusu esas olarak portal hepatik sirkülasyon ile beslenir³⁰. Diğer önemli nokta ise, tümör dokusunda neovaskülarizasyona bağlı hipereminin oluşmasıdır. Bu neden ile hepatik arter yolu ile verilen radyoaktif mikrosferler büyük oranda tümör dokusunda birikecektir (Şekil 65B.3).

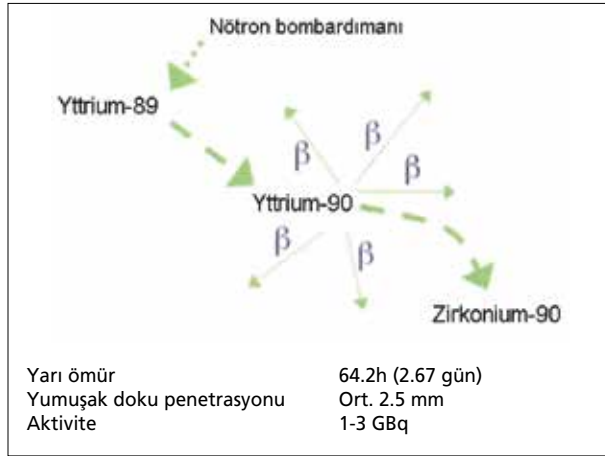
Bu işlem için saf β yayıcı olan Y-90 mikrosferleri kullanılır (Şekil 65B.4). Özellikleri Tablo 65B.16'da gösterilmektedir.

Hepatik anjiyografi ile mide, pankreas, safra kesesi, barsak ve pankreasa reflü tespiti yapılır. Bu ekstrahepatik viseral yapıların yüksek radyasyon hasarından korunması çok önemlidir. Bu ilk işlemdir. Mezenterik sistem ve hepatik

Transarteriyel kemoembolizasyona benzer
Normal karaciğer dokusu >%75 V.porta
Tümör >%90 hepatik arter
Neoanjiogenezis tümör/normal doku 3:1



Şekil 65B.3. Radyoembolizasyonun temeli.



Şekil 65B.4. Yttrium-90 beta bozunumu.

arteriyel yatak çok iyi bilinmelidir. Yüksek oranda varyasyonlar vardır. Normal vasküler anatomi %60 düzeyindedir¹³¹. Gerekli damarlar embolize edilir. Aynı seansda ve hepatik arter yolu ile, Tc-99mMAA sintigrafisi ile akciğer şantı ve ekstrahepatik kaçak olup olmadığı araştırılır. Bazı tümörlerde önemli oranda arteriovenöz şantlar oluşur. Bunun sonucunda arteriyel tedavi sırasında venöz sirkülasyon yolu ile radyoaktif mikrosferler akciğere ulaşır. Akciğer şant oranı %20'nin üzerinde ise RE uygulanmaz. Daha düşük şant oranlarında dozun düşürülmesi gerekir. Uygunluk olduğu sürece RE birden fazla yapılabilir. KT veya HAK ile kombine edilebilir¹²⁹.

Radyoembolizasyon ile NET'de elde edilen sonuçlar Tablo 65B.20'de görülebilir.

Sonuç olarak, RE çeşitli hepatik malignensilerde bölgesel tümör cevabının ve hastalık kontrolünü sağlayan çok önemli tedavi yöntemidir. Tedavi refrakter hastalıkta da kullanılır. Hasta seçimi, planlama, dozimetri, uygulama ve ciddi toksisitenin önlenmesi dikkatle yapılmalıdır. Yakın gelecekte daha erken evrelerde kullanım alanı bulabilecektir. Geniş ileriye dönük çalışmalar RE'nun primer ve metastatik karaciğer hastalığında kullanım alanını belirlemede yardımcı olacaktır. İnterdisipliner yaklaşım şarttır.

Tablo 65B.16. Y-90 radyomikrosferin genel özellikleri

Mikrosferler 20–35 µm çapındadır, bu insan saç kalınlığının yaklaşık 1/3'dür.
Her miligram 22000–73000 mikrosfer içerir.
Y-90 bozunduğunda stabil Zr-90 oluşur.
Fiziksel yarı ömür 64,2 saattir.
Y-90 ortalama enerjisi 0,9367 MeV.
Menzil ortalama 2,5 mm, maksimum 11 mm'dir.
Radyoembolizasyon kontraendikasyonları Tablo 65B.17'de görülmektedir.

Tablo 65B.17. Radyoembolizasyonun kontrendikasyonları

Daha önce karaciğere ERT uygulanması
Portal hipertansiyona bağlı asit veya klinik olarak karaciğer yetmezliği
Karaciğer fonksiyon testlerinde önemli oranda bozulma
Tümör, rezeksiyon için uygun
Akciğer şantının >%20 olması
Yaygın ekstrahepatik metastaz
Gebelik

Tablo 65B.18. RE endikasyonları ve temel gereklilikler

Cerrahi veya ablatif yöntemler ile tedavi şansının olmaması
KT şansının olmaması
Karaciğer fonksiyonları korunmuş olmalı (Bilirubin <2 mg/dL, Albümin ≥3,5 mg/dL, ALT/AST ≤5 x normal)
Yeterli performans kriterleri
Metastatik hastalığın karaciğer dominant olması
Sağkalım süresi ≥3 ay
Normal kanama-pıhtılaşma değerleri
Anti-anjiyojenik tedavi 2–4 hafta önce kesilmeli (anjiyografi sırasında diseksiyon, rüptür riski)

Tablo 65B.19. Yan etkiler ve komplikasyonlar

Ateş
Mide bulantısı, kusma
Abdominal ağrı
Gastirit/ülser, gastrik ve/veya duodenal hemoraji, perforasyon
Radyasyon pnömoniti
Radyasyon hepatit
Karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyelerinde yükselme
Kolesistit

Tablo 65B.20. NET hastalarında RE sonuçları

Çalışma	Hasta sayısı	Cevap oranı	Sağ-kalım (ay)
Rhee ve ark. ¹³²	42	%51,7	25
Kennedy ve ark. ¹³³	148	%63,2	70
King ve ark. ¹³⁴	34	%50	27,6
Kalinowski ve ark. ¹³⁵	9	%67	>36

KAYNAKLAR

- Davies L, Welch HG, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295:2164–2167, 2006.
- Hertz S, Roberts A, Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 21:624(abstract), 1942.
- Schlumberger M, Pacini F, Iodine metabolism and radioiodine in thyroid cancer. *Thyroid Tumors*. Second Edition. (Eds. Schlumberger M, Pacini F.) France, Nucléon 2003;85–107.
- Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, Jhiang SM, Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 226:339–345, 1996.
- Lacroix L, Mian C, Caillou B, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart JM, Na(+)/I(-) symporter and Pendred syndrome gene and protein expressions in human extra-thyroidal tissues. *Eur J Endocrinol* 144:297–302, 2001.
- Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, Amenta PS, Walton K, Montgomery K, Greco RS, Dohán O, Carrasco N, Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1880–1888, 2003.
- Riedel C, Dohán O, De la Vieja A, Ginter CS, Carrasco N, Journey of the iodide transporter NIS. from its molecular identification to its clinical role in cancer. *Trends Biochem Sci* 26:490–496, 2001.
- Spitzweg C, Morris JC, The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol* 57:559–574, 2002.
- Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Gardet P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M, Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 57:148–151, 1983.
- Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M, Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 51:513–519, 1980.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C, Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:598–605, 1996.
- Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH, Influence of rhTSH on [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:641–647, 2002.
- Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahé C, Lacroix L, Filetti S, Schlumberger M, Expression of the Na+/I- symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3228–3234, 1999.
- Maxon HR 3rd, Smith HS, Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:685–718, 1990.
- Atkins FB, Van Nostrand D, Wartofsky L, Dosimetry. *Thyroid cancer*. Second edition. (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) New Jersey, Humana Press 2006;433–446.
- Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UB, Cederquist ES, Lidberg ME, Lindberg RS, Wicklund HV, Boice JD, Cancer risk in population examined with diagnostic doses of 131I. *J Natl Cancer Inst* 1989 81:302–306, 1989.
- Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV, Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 38:976–998, 1974.
- Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF Jr, Kurland LT, Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *Int J Epidemiol* 11:218–224, 1982.
- Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, Lidberg M, Lingberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD, Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83:1072–1077, 1991.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD Jr, Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998 280:347–355, 1998.
- Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC, Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 127:969–980, 1988.
- Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA, Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA* 205:855–862, 1968.
- De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiere E, Meunier F, Parmentier C, Hill C, Sancho-Garnier H, Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 75:734–739, 1997.
- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L, Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 36:21–27, 1995.
- Edmonds CJ, Smith T, The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 59:45–51, 1986.
- Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD Jr, Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 64:159–163, 1991.
- Ishikawa K, Noguchi S, Tanaka K, Fukuda A, Hirohata T, Second primary neoplasms in thyroid cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 87:232–9, 1996.
- Loevinger R, Budinger TF, Watson EE, MIRD primer for absorbed dose calculations. The Society of Nuclear Medicine, New-York 1988.
- Schlumberger M, Pacini F, Hazards of medical use of iodine 131. *Thyroid Tumors*. Second Edition. (Eds. Schlumberger M, Pacini F.) France, Nucléon 2003;259–272.
- Zanzonico PB, Radiation dose to patients and relatives incident to 131I therapy. *Thyroid* 7:199–204, 1997.
- Schlumberger M, Pacini F, Consequences of the Chernobyl accident and atmospheric contamination by radioiodine. *Thyroid Tumors*. Second Edition. (Eds. Schlumberger M, Pacini F.) France, Nucléon 2003;273–292.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, Tennvall J, Bombardieri E, Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1941–1959, 2008.
- Sawin CT, Becker DV, Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 7:163–176, 1997.
- Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E, Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA* 132:838–847, 1946.
- Sippel RS, Chen H, Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid* 19:1373–1380, 2009.
- Hartl DM, Travagli JP, The updated American Thyroid Association guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: A surgical perspective. *Thyroid* 19:1149–1151, 2009.
- Bryan R, Haugen, Erik K, Alexander, Keith C, Bible, Gerard M, Doherty, Susan J, Mandel, Yuri E, Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W, Randolph, Anna M, Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G, Schuff, Steven I, Sherman, Julie Ann Sosa, David L, Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid special article* 2015.
- AJCC cancer staging handbook, 6th edition. New York, Springer 2002;89–98.
- Tuttle RM, Leboeuf R, Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:419–435, 2008.
- Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, Gorman CA, Are post-therapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 10:573–577, 2000.
- Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW, Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:629–634, 1994.
- Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S, Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 29:795–798, 2004.

43. Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM, Incremental value of diagnostic ¹³¹I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 191:1785–1794, 2008.
44. Sawka AM, Thephamongkol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC, Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3668–3676, 2004.
45. Van Nostrand D, The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1381–1391, 2009.
46. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR, Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144:980–987, 2009.
47. Mazzaferri EL, Kloos RT, Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447–1463, 2001.
48. Wartofsky I, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID, Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4195–4203, 1998.
49. Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T, Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 83:479–488, 1987.
50. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos T, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR, Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 129:622–627, 1998.
51. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C, Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 55:794–804, 1985.
52. Villaret DB, Amdur RJ, Mazzaferri EL, Potential complications of thyroid cancer surgery. *Essentials of thyroid cancer management. First Edition.* (Eds. Amdur JA, Mazzaferri EL.) USA, Springer 2005;153–160.
53. Mandel SJ, Mandel L, Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 13:265–271, 2003.
54. Middendorp M, Grünwald F, Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 40:145–152, 2010.
55. Grebe SKG, Hay ID, Thyroid cancer nodal metastases: biological significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 5:43–63, 1996.
56. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW, Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:313–319, 2006.
57. Schlumberger M, Sherman SI, Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 19:1393–1397, 2009.
58. Schlumberger M, Pacini F, Distant metastases. *Thyroid Tumors. Second Edition.* (Eds. Schlumberger M, Pacini F.) France, Nucléon 2003;193–206.
59. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, de Vathaire F, Schlumberger M, Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2892–2899, 2006.
60. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM, Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498–505, 2006.
61. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A, Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 23:561–568, 1982.
62. Sgourous G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM, Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry(3D-ID) software. *J Nucl Med* 45:1366–1372, 2004.
63. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A, Optimized ¹²⁴I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 49:1017–1023, 2008.
64. Robbins RJ, Schlumberger MJ, The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 46:285–375, 2005.
65. Van Nostrand D, Radioiodine treatment for distant metastases. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;411–427.
66. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkins JL, Stafford SL, Buckner JC, Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 98:356–362, 2003.
67. Van Nostrand D, Freitas J, Side effects of ¹³¹I for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;459–483.
68. Park HM, Gerard SK, Stunning: Untoward effect of I-131 thyroid imaging prior to radioablation therapy. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;337–345.
69. Amdur RJ, Mazzaferri EL, *Thyroid stunning. Essentials of thyroid cancer management. First Edition.* (Eds. Amdur RJ, Mazzaferri EL.) New York, USA, Springer 2005;55–59.
70. McDougall IR, Stunning is not a problem. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;346–348.
71. Silberstein EB, Comparison of outcomes after ¹²³I versus ¹³¹I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 48:1043–1046, 2007.
72. Palmer DW, Shyam AR, A simple method to quantitate Iodine-124 contamination in Iodine-123 radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 26:936–940, 1985.
73. Gohlke S, Verbruggen AM, Radiochemistry and radiopharmacy of SPECT tracers and for internal radiotherapy. *Clinical Nuclear Medicine. First Edition* (Eds. Biersack HJ, Freeman LM.) Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag 2007;34–76.
74. Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, Luster M, Maciel RM, Biscolla RP, Mazzaferri EL, Medeiros-Neto G, Reiners C, Robbins RJ, Robinson BG, Schlumberger M, Yamashita S, Pacini F, Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid* 18:687–94, 2008.
75. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, Fleisher M, Robbins RJ, Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 49:764–70, 2008.
76. Robbins RJ, Driedger A, Magner J, U. S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group, Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 16:1121–30, 2006.
77. Mazzaferri EL, Overview of management of differentiated thyroid carcinoma in patients with negative whole body radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Essentials of thyroid cancer management. First Edition.* (Eds. Amdur RJ, Mazzaferri EL.) New York, USA, Springer 2005;303–311.
78. Wartofsky L, Management of the patient with negative radioiodine scan and elevated serum thyroglobulin. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;367–374.
79. Ringel MD, Diagnosis of recurrent thyroid cancer in patients with antithyroglobulin antibodies. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Second Edition.* (Eds. Wartofsky L, Van Nostrand D.) Totowa, NJ, Humana Press 2006;305–308.
80. Boldarine VT, Maciel RM, Guimarães GS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Mamone Mda C, Ikejiri ES, Kasamatsu TS, Crispim F, Hojajji FC, Hidal JT, Biscolla RP, Development of a sensitive and specific quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1726–1733, 2010.

81. Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CG, Ross HA, Corstens FH, Hermus AR, Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3121–9, 2003.
82. Silva MN, Rubió IG, Romão R, Gebrin EM, Buchpiguel C, Tomimori E, Camargo R, Cardia MS, Medeiros-Neto G, Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. *Clin Endocrinol* 60:300–308, 2004.
83. Oexle C, Reinhardt M, Moser E, First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept. *Nuklearmedizin* 37:192–196, 1998.
84. Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM, Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc-per technetate thyroid uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:480–485, 2002.
85. Meller J, Wisheu S, Munzel U, Behe M, Gratz S, Becker W, Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium-99m per technetate. *Eur J Nucl Med* 27:1286–1291, 2000.
86. Reinhardt MJ, Biermann K, Wissmeyer M, Juengling FD, Brockmann H, von Mallek D, Ezziddin S, Joe AY, Krause TM, Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients according to thyroid uptake of ^{99m}Tc-per technetate: applicability to unifocal thyroid autonomy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:608–612, 2006.
87. Mechanick JI, Davies TF, Medical management of hyperthyroidism: Theoretical and practical aspects. *Thyroid disease: Endocrinology, surgery, Nuclear Medicine, and radiotherapy*. Second edition (ed. Falk SA). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins 1997, 257–258.
88. Hollander JM, Davies TF, Graves' disease. *Clinical management of thyroid disease*. First edition. (Eds. Wondisford FE, Radovick S.) Philadelphia, Saunders-Elsevier 2009;153–189.
89. Becker VB, Hurlley JR, Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Diagnostic nuclear medicine*. Third edition. (Eds. Sandler MP, Patton JA, Coleman RE, Gottschalk A, Th. Wackers FJ, Hoffer PB.) Baltimore, Williams & Wilkins 1996;943–958.
90. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM, The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 90:161–165, 2000.
91. Gaujoux S, Leenhardt L, Tresallet C, Rouxel A, Hoang C, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F, Extensive thyroidectomy in Graves' disease. *J Am Coll Surg* 202:868–873, 2006.
92. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH, Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid* 15:569–574, 2005.
93. Hertz S, Roberts A, Salter WT, Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. IV. The metabolism of iodine in Graves' disease. *J Clin Invest* 21:25–29, 1942.
94. Patel NN, Abraham P, Buscombe J, Vanderpump MPJ, The cost effectiveness of treatment modalities for thyrotoxicosis in a UK center. *Thyroid* 16:593–598, 2006.
95. Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA, Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3611–3617, 2001.
96. Schroeder PR, Ladenson PW, Toxic nodular goiter: Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Clinical management of thyroid disease*. First edition. (Eds. Wondisford FE, Radovick S.) Philadelphia, Saunders-Elsevier 2009;203–219.
97. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J, Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:641–648, 2004.
98. Segni M, Gorman CA, The aftermath of childhood hyperthyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:1277–82, 2001.
99. Kraiem Z, Newfield RS, Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:229–243, 2001.
100. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G, Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev* 16: CD006294, 2008.
101. Chao M, Jiawei X, Guoming W, Jianbin L, Wanxia L, Driedger A, Shuyao Z, Qin Z, Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Pediatr* 168:1165–1169, 2009.
102. Sarkar SD, Benign thyroid disease: What is the role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 36:185–193, 2006.
103. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schlessener H, Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 25:186–193, 1995.
104. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA, A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:978–983, 2003.
105. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM, Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:325–329, 1995.
106. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS, Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 14:525–530, 2004.
107. Tuttle RM, Patience T, Budd S, Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 5:243–247, 1995.
108. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L, Propylthiouracil before I-131 therapy of hyperthyroid disease: Effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4439–4444, 2004.
109. Burch HB, Wartofsky L, Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management *Endocr Rev* 14:747–793, 1993.
110. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J, Does early administration of thyroxin reduce development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 130:494–497, 1994.
111. Kung AW, Yau CC, Cheng A, The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 79:542–546, 1994.
112. Tallstedt L, Lundell G, Törring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A, Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The thyroid study group. *N Engl J Med* 25:1733–1738, 1992.
113. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Ponjavic V, Taube A, Törring O, Wallin G, Asman P, Lundell G, Thyroid Study Group of TT 96, Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3700–3707, 2009.
114. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J, A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5321–5323, 2005.
115. Gupta MK, Perl J, Beham R, Sheeler LR, Foster JA, Gliga M, McBride N, Faiman MR, Mehta AE, Dattatreya R, Faiman C, Effect of ¹³¹I iodine therapy on the course of Graves' ophthalmopathy: a quantitative analysis of extraocular muscle volumes using orbital magnetic resonance imaging. *Thyroid* 11:959–965, 2001.
116. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM, Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 18:333–46, 2008.
117. Vestergaard P, Smoking and thyroid disorders-meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 146:153–161, 2002.
118. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L, Dose-dependent acute effects of recombinant human TSH (rhTSH) on thyroid size and function: comparison of 0, 1, 0, 3 and 0, 9 mg of rhTSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:411–416, 2010.
119. Virgolini I, Andergassen U, Traub-Weidinger T, Heute D, Von Guggenberg E, Kandler D, Rodrigues M, Dobrozemsky G, Warwitz B, Putzer D, Moncayo R, Decristoforo C, Gabriel M, Therapy of neuroendocrine tumors. *Advances in Nuclear Oncology: Diagnosis and therapy*. First edition. (Eds. Bombardieri E, Buscombe J, Lucignani G, Schober O). UK, Informa healthcare, 2007;315–340.
120. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, Krenning EP, Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 40:78–88, 2010.
121. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, De Jong FH, Christiansen A, Kam BL, De Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP, Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 32:110–22, 2002.

122. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE, Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 32:123–32, 2002.
123. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J, The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide(90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol J* 12:941–945, 2001.
124. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J, Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7 4 GBq(90) Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 43:610–616, 2002.
125. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Mäcke HR, Chinol M, Paganelli G, Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:207–216, 2003.
126. Valkema R, Pauwels S, Kvoles LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP, Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147–156, 2006.
127. Virgolini I, Radionuclide therapy of GEP tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging suppl*:25–26, 2005.
128. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 26:2124–2130, 2008.
129. Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Ezziddin S, Radioembolization of liver tumors with Yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med* 40:105–121, 2010.
130. Lien WM, Ackerman NB, The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery* 68:334–340, 1970.
131. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT, Variant hepatic arterial anatomy revisited: Digital subtraction angiography performed in 600 patients. *Radiology* 224:542–547, 2002.
132. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, Mulcahy MF, Takahashi G, Hansen PD, Benson AB 3rd, Kennedy AS, Omary RA, Salem R, 90Y radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: Preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surgery* 247:1029–1035, 2008.
133. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R, Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin Y-90-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 31:271–279, 2008.
134. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, Morris DL, Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 113:921–929, 2008.
135. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, Gress TM, Arnold R, Klose KJ, Wagner HJ, Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: A prospective single center study. *Digestion* 79:137–142, 2009.

KISIM: 17

**ENDOKRİN HASTALIKLARIN PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ**

Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Endokrin sistem vücudun çeşitli organları arasındaki metabolik denge durumunu düzenleyen, birbiri ile yakın ilişkili ve geniş bir dağılım gösteren dokular grubudur. Bu bölümde tiroid, paratiroid, adrenal ve hipofiz bezinin nonneoplazik-neoplazik hastalıklarının patolojik özellikleri ele alınacaktır.

66.1. TIROID BEZİ

ÖZET

Tiroid bezinin hastalıkları tiroid hormon üretiminin az veya aşırı olduğu durumlar ile kitle lezyonlarını içerir. Tiroid hormon üretiminin fazlalığı, en sık Graves hastalığı ve multinodüler guatr nedeniyle, tiroid hormon üretiminin azlığı ise en sık Hashimoto tiroiditi nedeniyle görülmektedir. Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere tiroid bezinin inflamatuvar hastalıklarının patogenezinde immün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Tiroid bezinin kitle lezyonları ayrı bir öneme sahip olup makroskopik özellikler tanıda yardımcıdır. Mikroskopik olarak özellikle diferansiye tiroid karsinomlarının oldukça karakteristik ve çarpıcı bulguları bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tiroid gland, nodüler hiperplazi, tiroidit, adenoma, karsinoma.

66.1.1. Tiroid Bezinin Tümöral Olmayan Hastalıkları

66.1.1.1. Tiroiditler

Akut Süpüratif Tiroidit

Tiroid bezinin sıklıkla enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak gelişen akut iltihabi infiltrasyonudur. Akut süpüratif tiroidit (AST) oldukça nadir görülür. Çocukluk döneminde daha sık görülmekle birlikte her yaş grubunda rastlanabilir. Konjenital anomaliler, altta yatan tiroid hastalıkları, immün

yetmezlik ve travma AST riskini arttıran durumlardır. Piriform sinus fistülü hazırlayıcı bir konjenital anomalidir. Üst solunum yolu enfeksiyonları bu fistül yolu ile tiroid glandına yayılarak AST'e neden olabilir. En sık etken Staphylococcus Aureus olmakla birlikte diğer bakteriler, mantarlar, parazitler de AST'e neden olabilirler.

Makroskopik olarak gland boyutu normal ya da hafif artmış olabilir.

Mikroskopik olarak tiroid folliküllerini yıkıma uğratan nötrofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Abse oluşumu, nekroz görülebilir.

Ayırıcı tanıda lenfadenitler, enfekte boyun kistleri, tümörler ele alınmalıdır.

Hashimoto Tiroiditi

Tiroid bezinin otoimmünite aracılı yıkımının neden olduğu aşamalı olarak gelişen tiroid yetmezliği ile karakterize hastalığıdır. En sık 45–65 yaş arasında ve ağırlıklı olarak kadınlarda görülür. Çoğunlukla hipotiroidizmin eşlik ettiği ağrısız tiroid glandı büyümesi görülür. Hastalığın erken evresinde hipertiroidizm de görülebilir.

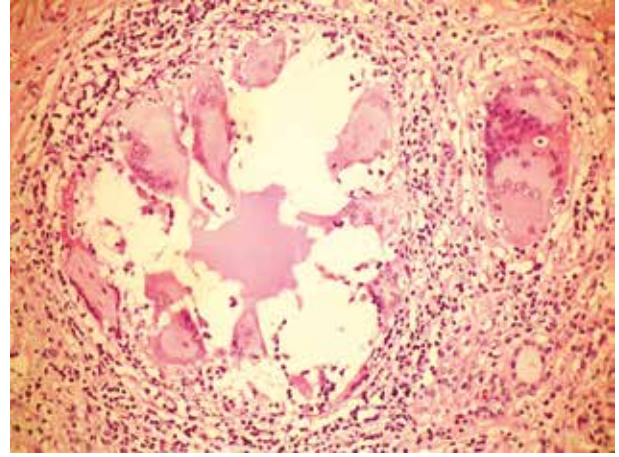
Hashimoto tiroiditi (HT) patogenezinde immün sistem tarafından çeşitli tiroid antijenlerine karşı oluşturulan reaksiyon sorumludur.

Makroskopik olarak tiroid glandı diffüz, genellikle de asimetric olarak büyümüştür. Parankimde lenfoid follikülleri temsil eden gri-beyaz renk değişim alanları görülebilir (Şekil 66.1).

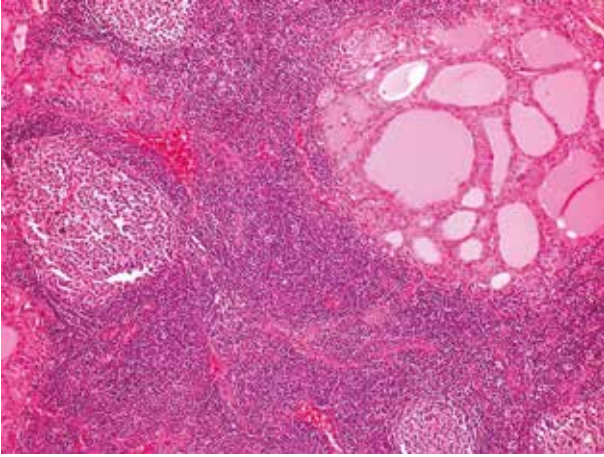
Mikroskopik olarak yoğun, germinal merkezli follikül yapıları oluşturan lenfoid hücreler yanısıra plazma hücreleri ile haraplanan follikül yapılarında bol, eozinofilik-granüler sitoplazmalı Hurtle hücreleri gözlenir (Şekil 66.2). Tiroid



Şekil 66.1. Hashimoto tiroiditinde makroskopik görünüm.



Şekil 66.3. Subakut granülatöz tiroiditte granülom yapıları (HEx100).



Şekil 66.2. Hashimoto tiroiditinde germinal merkezli follikül yapıları oluşturmuş lenfoid infiltrasyon ve haraplanan tiroid follikülleri (HEx100).

folliküllerinin haraplanmasında etkili mekanizmalar arasında tiroid epitel hücresi yüzeyine antitiroid antikorların bağlanmasının neden olduğu CD8+ T hücre aracılı sitotoksiste, sitokin aracılı hücre ölümü ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste yer alır.

HT olan hastalarda hem endokrin, hem de endokrin dışı diğer otoimmün hastalıkların görülme riski artmıştır. Ayrıca papiller tiroid karsinomu HT zemininde sık görülen bir malignitedir.

Ayrırcı tanıda Graves hastalığı, düşük dereceli B hücreli mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomalari (MALToma), Riedel tiroiditi ele alınmalıdır.

Subakut Granülatöz Tiroidit (de Quervain Tiroiditi)

Subakut granülatöz tiroidit sıklıkla 30–50 yaşları arasında ve kadınlarda gözlenir. Postviral inflamatuvar bir sürecin neden olduğu bilinen, kendiliğinden gerileyen bir hastalıktır. Ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı ile özellikle çiğneme sırasında kulaklar, çene ve boyuna yayılan ağrı gözlenir.

Makroskopik olarak değişen derecelerde gland büyümesi görülür.

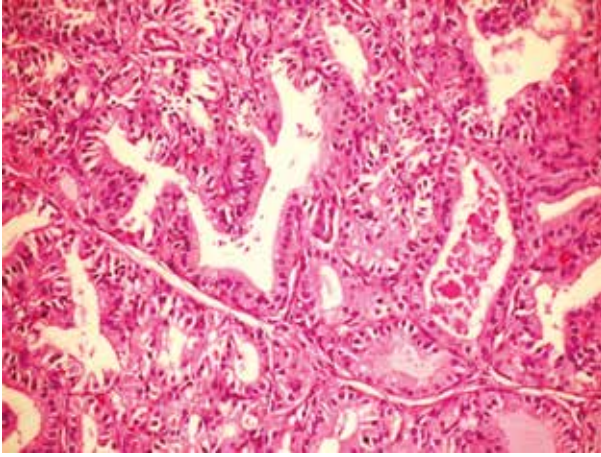
Mikroskopik olarak erken lezyonlarda nötrofilik infiltrasyon ile folliküllerde yıkım gözlenir. İleri lezyonlarda lenfosit, histiyosit, plazma hücreleri ve multinükleer dev hücrelerden oluşan granülom yapıları yıkılmış tiroid follikülleri çevresinde tespit edilir (Şekil 66.3).

Ayrırcı tanıda tiroid glandının muayene sırasındaki manipülasyonu ile oluşan palpasyon tiroiditi ve milier tüberkülozun hematojen yolla tiroide yayılımı ile oluşan tüberküloz tiroidit dikkate alınmalıdır.

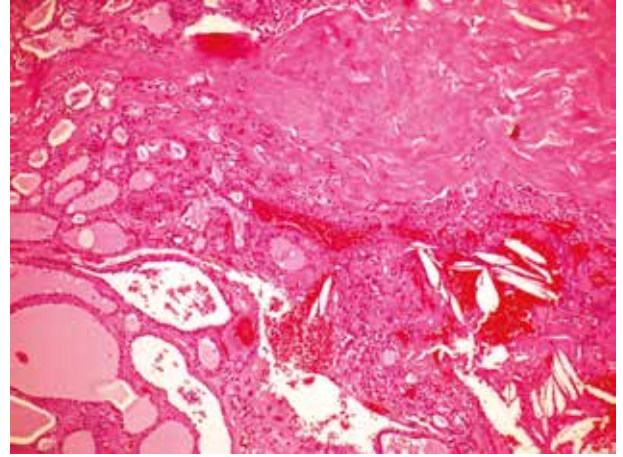
Subakut Lenfositik Tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit, ağrısız tiroid büyümesi ve tirotoksikoz kliniği ile karakterize nadir bir hastalıktır. En sık postpartum dönemdeki kadınlarda görülür. Etiyolojisi bilinmemektedir. Esas klinik belirti tirotoksikozdur. Bununla ilişkili olarak çarpıntı, taşikardi, titreme, yorgunluk gibi bulgulara da rastlanır.

Histopatolojik olarak tiroid parankiminin nonspesifik lenfoid infiltrasyonu görülür. Germinal merkez oluşumu ve plazma hücre infiltrasyonu gözlenmez.



Şekil 66.4. Graves hastalığında hiperplazik follikül yapıları (HEX100).



Şekil 66.6. Multinodüler guatrda mikroskopik görünüm(fibrozis, kolesterol yarıkları, kolloid içeren folliküller (HEX100).



Şekil 66.5. Multinodüler guatrda makroskopik görünüm.

Riedel Tiroiditi

Etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen bir hastalıktır. Diğer bazı otoimmün hastalıklar (Graves hastalığı, kronik lenfositik tiroidit ve IgG4 ilişkili hastalık) ile bağlantılı olması ve hastaların bir kısmında anti Tg ve anti TPO antikorlarının pozitif oluşu otoimmün bir hastalık olasılığını akla getirmektedir.

Makroskopik olarak tiroid dokusu taş sertliğindedir, kesit yüzeyi kolloidden fakir, sarı-beyaz renktedir.

Mikroskopik olarak tiroid parankiminin yerini alan yoğun fibröz doku artışı boyun yapıları ile devamlılık gösterebilir. Lenfoplazmasitik iltihabi hücre infiltrasyonu, follikül atrofisi gözlenir. Nötrofil ve eozinofiller inflamasyona eşlik edebilir. Malign neoplaziler ile karışabilir.

Graves Hastalığı

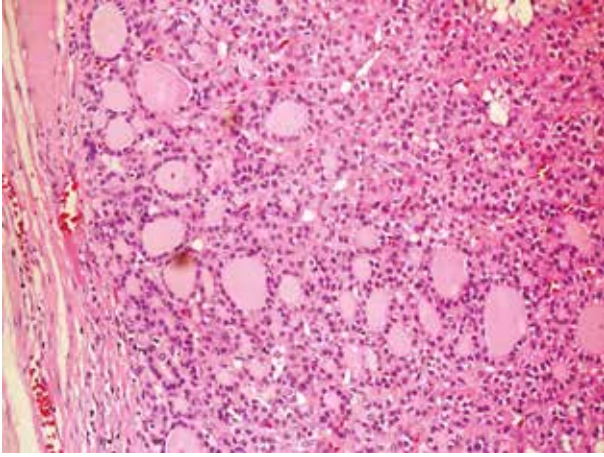
Graves hastalığı, tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörleri, tiroglobulin ve tiroid hormonlarına karşı gelişen otoantikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. En çok 20-40 yaşları arasında gözlenir. Kadınlarda erkeklere göre yedi kat daha sıktır. Genetik faktörler hastalığın başlangıcında önemlidir. Özellikle HLA-DR3 olmak üzere bazı HLA genleri etiyopatogeneizde suçlanmaktadır. Tipik olarak tiroidin diffüz büyümesi ve hiperfonksiyonundan kaynaklanan hipertiroidizm, hastaların çoğunda infiltratif oftalmopati, daha az olarak lokalize infiltratif dermopati gözlenir.

Makroskopik olarak tiroid bezi hafif derecede ve simetrik olarak büyümüştür.

Mikroskopik olarak follikül epitelinin diffüz hiperplazisi gözlenir (Şekil 66.4). Kolloid azalmıştır. Parankimde lenfoid hücre toplulukları mevcuttur.

Nodüler-Multinodüler Guatr

Tiroidin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Tiroid hastalıklarının en yaygın belirtisidir. Tiroid glandının bir ya da birden fazla nodül ile büyümesi gözlenebilir. Nodüler hiperplazi, multinodüler hiperplazi, kolloidal nodül terimleri aynı patolojik durumu belirtmek için kullanılan diğer tanımlamalardır. Klinik ve biyokimyasal olarak toksik ve nontoksik olmak üzere ikiye ayrılır. Bazı coğrafi bölgelerde gözlenen endemik formu bulunmaktadır. Sigara kullanımı, iyot eksikliği, bazı guatrojen gıdaların alımı, lityum, tionamid, talidomid, perklorat, amiodoron gibi ilaçların kullanımı nodüler-multinodüler guatr gelişiminde rol oynayan faktörlerdir.



Şekil 66.7. Foliküler adenomda mikroskopik görünüm (HEX100).

Makroskopik olarak tiroid bezi asimetrik olarak multilobüler tarzda büyümüştür (Şekil 66.5). Büyüme paterni oldukça düzensizdir.

Mikroskopik olarak follikül epitellerinde hiperplazi, değişen miktarda kolloid birikimi gözlenir. Bu bulgulara hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler eşlik edebilir (Şekil 66.6).

Dishormonogenetik Guatr

Tiroid hormon sentezi, sekresyonu ya da döngüsünü kontrol eden molekülleri kodlayan genlerden birindeki mutasyona bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Konjenital hipotiroidi ve guatr ile karakterizedir. Guatrın başlaması yenidoğan döneminde olabileceği gibi daha ileri yaşlarda da olabilir.

Makroskopik olarak tiroid glandı asimetrik olarak büyümüştür ve multinodüler görünümündedir. Nodüllerde kistik dejenerasyon, kanama alanları, fibrozis ve kalsifikasyon izlenebilir.

Mikroskopik olarak mikrofolliküler ve solid patern gösteren nodüller izlenir. Nodüller arası stromada belirgin fibrozis gözlenir. Ayrıca nodüller arası stromadaki folliküllerde iri, hiperkromatik nükleuslu tiroisitler dikkati çeker.

Ayırıcı tanıda endemik nodüler guatr, radyoaktif iyot kullanımına bağlı değişiklikler ve malign tümörler ele alınmalıdır.

66.1.2. Tiroid Bezinin Tümörleri

Tiroid bezinin tümörleri, adenomlar, karsinomlar ve diğer tiroid tümörleri başlığı altında çeşitli tümör gruplarını içine almaktadır.

66.1.2.1. Tiroid Bezinin Benign Tümörleri

Foliküler Adenoma

Adenomlar iyi sınırlı, tek, parankimden iyi seçilen fibröz kapsülle ayrılan tümörlerdir. Etiyolojisi folliküler karsinoma ile benzerdir. Radyasyon maruziyeti ve iyot eksikliği en önemli nedenlerdir. Sıklıkla tek ve asemptomatik tiroid kitlesi ile ortaya çıkarlar.

Makroskopik olarak genellikle oval-yuvarlak şekilli, tek, solid, kapsüllü kitlelerdir. Boyutları 1–3 cm arasındadır. Kanama, hiyalinizasyon gibi dejeneratif değişiklikler tümörün santral kısmında görülebilir.

Mikroskopik olarak adenomlar farklılıklar içerebilir. Normo, makro ya da mikrofolliküler büyüme paterni yanısıra trabeküler/solid yapılanma gösterebilirler (Şekil 66.7). Çevre tiroid dokusu basıklaşmış ve atrofik görünümündedir. Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon gözlenmez. Stromal ödem, fibrozis, hiyalinizasyon, hemoraji, kalsifikasyon, kist formasyonu gibi sekonder değişiklikler mikroskopik olarak da gözlenebilir. Onkositik, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, berrak hücreli gibi alt tipleri bulunmaktadır. Bazı adenomlarda artmış sellülarite ve nükleer atipi gözlenebilir. Bu adenomlar 'atipik adenom' olarak isimlendirilir. Bu adenomlar da benign seyirli olup kapsüller-vasküler tutulum izlenmez.

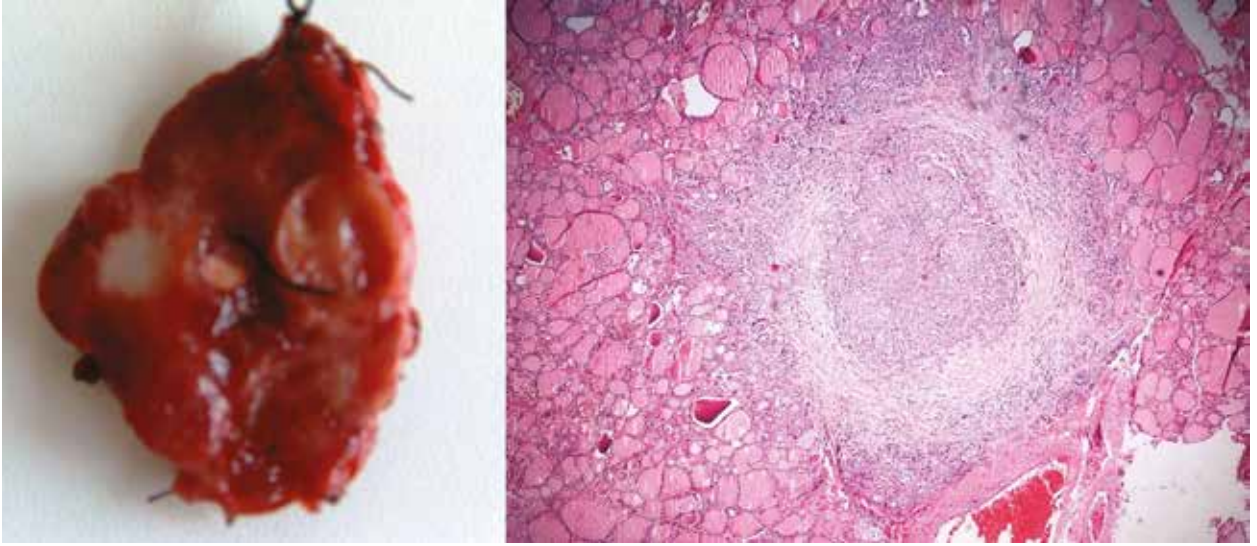
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2017 tiroid tümörleri sınıflamasında kapsül ya da damar invazyon şüphesi gösteren folliküler paternli lezyonlar "malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör" (FT-UMP) olarak adlandırılırken, kapsül ya da damar invazyon şüphesi ve papiller tiroid karsinomu nükleus özellikleri gösteren folliküler paternli lezyonlar da "malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör" (WDT-UMP) olarak tanımlanmıştır.

Hyalinize Trabeküler Tümör

Hyalinize trabeküler tümör, folliküler hücrelerden köken alan nadir görülen bir tümördür. Etiyolojisi bilinmemektedir. Genellikle muayenede asemptomatik, tek kitle şeklinde saptanır.

Makroskopik olarak tek, solid, kapsüllü ve iyi sınırlıdır. Ortalama 2,5 cm ya da daha küçük çapa sahiptir. Kesit yüzeyleri homojen, hafif lobüledir.

Mikroskopik olarak çevresinde ince fibröz kapsülü bulunan solid epitelyal tümör morfolojisindedir. Trabeküler-alveoler büyüme paterni gözlenir. Tümör hücreleri poligonol ya da fusiform şekillidir. Nükleer yarıklanma, sitoplazmik psödoinklüzyonlar ve küçük nükleol gözlenebilir. Sitoplazma oldukça granüler yapıdadır, asidofilik, amfofilik ya da berrak görünümde olabilir. Tümör hücre adaları ve trabekül yapıları arasında gözlenen belirgin hiyalinize



Şekil 66.8. Papiller mikrokarsinomda makroskopik ve mikroskopik (HEx40) görünüm.



Şekil 66.9. Kapsüllü papiller karsinomda makroskopik görünüm.

stroma son derece tipiktir. Bazen psammom cisimcikleri gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler, TTF-1 ve tiroglobulin ile pozitif boyanma gösterirler. Ki67 (MIB1) monoklonal antikoruna ile membranöz ve sitoplazmik pozitiflik tanımlanmıştır. Bu tümörlerin büyük bir kısmı benign davranış gösterir. Ancak tartışmalı da olsa literatürde bazı tümörlerin lenf nodülü metastazı ve moleküler-biyolojik kanıtlara dayanarak papiller karsinoma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Tiroid Bezinin Malign Tümörleri

Tiroid karsinomları tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur. En sık genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Çoğunlukla iyi diferansiye tümörler olarak gözlenirler. Tiroid tümörlerinin major alt tipleri şu şekildedir:

Papiller karsinoma

Foliküler karsinoma

Medüller karsinoma

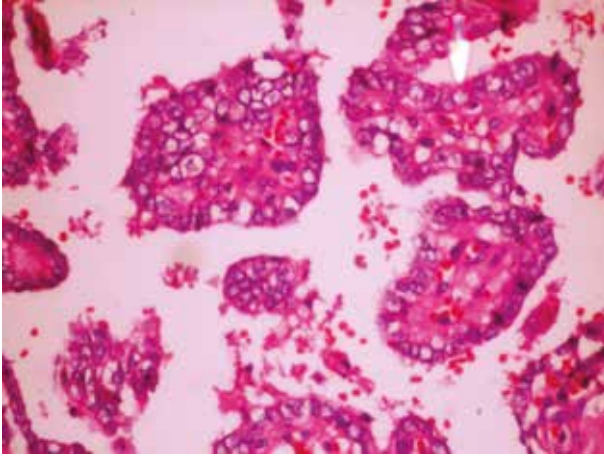
Az diferansiye karsinoma

Andiferansiye (Anaplastik) karsinoma

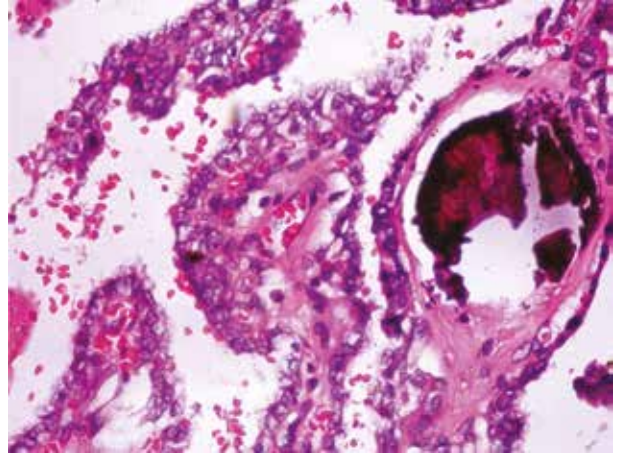
Belirtilen bu tipler dışında daha nadir olarak görülen skuamöz hücreli, mukoepidermoid ve müsinöz karsinomlar ile timus benzeri farklılaşma gösteren içsi hücreli epitelyal tümör (SETTLE), timus benzeri farklılaşma gösteren karsinoma (CASTLE), tiroidin Ewing tümörü benzeri elemanlar gösteren karsinomu (CEFTE) ve mikst tipler tanımlanmıştır. Ayrıca diğer tiroid tümörleri grubunda teratoma, primer lenfoma ve plazmasitoma, ektopik timoma, anjiyosarkoma, paraganglioma, histiyositik tümörler, düz kas tümörleri, periferik sinir kılıfı tümörleri ile sekonder (metastatik) tiroid tümörleri yer almaktadır. Sekonder tümörler içinde direkt yayılım yoluyla en çok tiroide invazyon oluşturanlar farenks, larenks, trakea, özofagus, servikal lenf nodları ve mediasten tümörleridir. Hematojen ve lenfatik yolla tiroide en çok metastaz yapan tümörler ise akciğer, meme, deri ve böbrek kaynaklıdır.

Papiller Karsinoma

Tiroid karsinomlarının en yaygın formudur. İyonize radyasyona maruz kalma, radyoaktif iyot profilaksisinin yaygın kullanımı, patolojik değerlendirilmede asemptomatik olguların yakalanması gibi nedenlerle görülme sıklığı artmıştır. Genetik olarak papiller karsinomların gelişiminde RET ve TRK gen rearajmanları, RAS ve BRAF gen mutasyonları



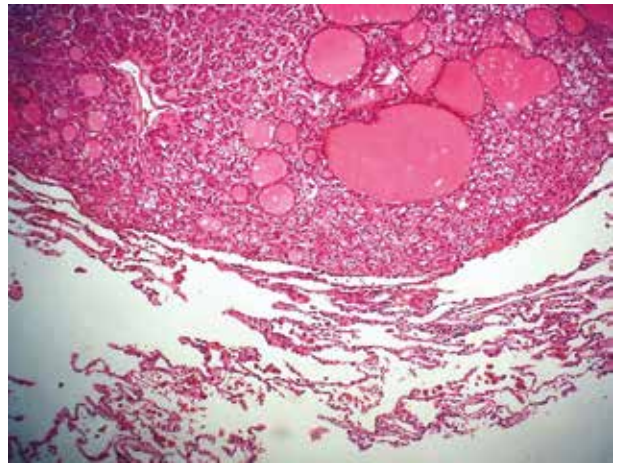
Şekil 66.10a. Papiller karsinomda papiller yapılanma ve nükleuslarda buzlu cam görünümü (HEx200).



Şekil 66.10b. Papiller karsinomda psammom cismi (HEx200).



Şekil 66.11. Papiller karsinomda trakeal invazyonun makroskopik görünümü.



Şekil 66.12. Akciğer dokusunda folliküler varyant papiller karsinom metastazı (resimin alt kısmında alveol yapıları görülmekte (HEx100).

önemlidir. Bu tümörler en sık 20–50 yaşları arasında ve ağırlıklı olarak kadınlarda görülür.

Makroskopik olarak değişik büyüme paternleri gösterirler. Genellikle gri-beyaz renkte düzensiz kitleler şeklinde görülürler. Büyük bir kısmı 1 cm'den küçüktür (Şekil 66.8). %10'dan azı tamamen kapsülle çevrilidir (Şekil 66.9).

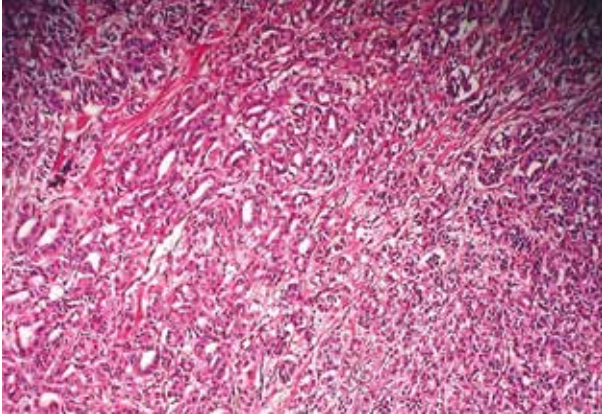
Mikroskopik olarak nükleer özellikler tanı koydurucudur. Buzlu cam görünümü veren ince kromatin yapısı, nükleusun uzun eksenine paralel, kahve çekirdeği görünümü veren ve "groove" olarak belirtilen nükleer membran katlantıları (coffee bean), intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar tipiktir. Psammom cisimcikleri gözlenebilir (Şekil 66.10a-b). Bir kısmı multifokalite gösterebilir. Papiller karsinomlarda görülen histopatolojik alt tipler şunları içerir:

- Papiller mikrokarsinoma
- Folliküler varyant
- Onkositik varyant
- Berrak hücreli varyant
- Diffüz sklerozan varyant
- Uzun hücreli varyant
- Kolumnar hücreli varyant

- Solid varyant
- Kribriform morüler varyant
- Mikropapiller (hobnail) varyant
- Kombine tipler

Tüm bu alt tiplerde hücre yapısı ve doku arşitektürü nasıl olursa olsun ortak olan nokta, papiller karsinomaya özgü olan karakteristik nükleus yapısı ve özelliklerinin gözlenmesidir.

Çoğu papiller karsinom asemptomatik tiroid nodülü olarak gözlenirken lenfatik invazyon eğilimi taşımaları nedeniyle bazen ilk belirti servikal lenf nodu kitlesi şeklinde olabilir. İlerlemiş olgularda çevre dokulara invazyon nedeniyle ses kısıklığı, disfaji, öksürük, dispne gibi semptomlar ortaya çıkabilir (Şekil 66.11). Prognoz genellikle çok iyidir. Ancak



Şekil 66.13. Folliküler karsinomda mikroskopik görünüm (HEX100).

tiroid dışı yayılım ve uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz yönde etkiler (Şekil 66.12).

Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazisi (NIFT-P)

NIFT-P tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan, papiller tiroid karsinomu nükleer özellikleri ve folliküler büyüme paterni gösteren invaziv olmayan bir neoplazidir. Daha önceden invaziv olmayan enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak adlandırılan bu olguların sadece lobektomi ile tedavisinden sonra çok büyük ölçüde sorunsuz seyretmesi nedeniyle yeniden isimlendirilmesi önerilmiştir. WHO 2017 tiroid tümörleri sınıflandırmasında yerini alan bu antitenin tanısal kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Tümörün bir kapsülle çevrili olması ya da iyi bir sınırla çevre tiroid dokusundan ayrılması
- Folliküler büyüme paterninin olması
- Papiller karsinoma özgü nükleer özelliklerin olması
- Kapsül ya da damar invazyonunun bulunmaması
- Tümör nekrozunun olmaması
- 10 büyük büyütme alanında 3 ya da daha fazla mitoz bulunmaması

Özellikleri çok yeni tanımlanmış olan bu tümörün dünya genelinde çok sayıda hastayı etkileyeceği düşünülmektedir. Bu yeniden isimlendirme ile kanser tanısının getirdiği psikolojik yük, gereksiz ya da aşırı tedavi ve masrafın önemli ölçüde azalacağı tahmin edilmektedir.

Folliküler Karsinoma

Tiroid malignitelerinin ikinci en sık görülen tipidir. 40–50 yaşlarında ve ağırlıklı olarak kadınlarda görülür. İyot eksikliği ve radyasyon en iyi tanımlanmış nedenlerdir. Folliküler karsinomların gelişiminde yaklaşık %20–50 oranında PPARγ gen rearajmanı ve RAS nokta mutasyonları sorumlu

tutulmaktadır. Minimal invaziv tip, enkapsüle anjiyoinvaziv tip ve yaygın invaziv tip olmak üzere üçe ayrılırlar.

Makroskopik olarak iyi sınırlı tek nodül ya da birden fazla infiltratif nodüller şeklinde gözlenirler. Genellikle kapsüllü ve 1 cm.'den büyük tümörlerdir. Minimal invaziv folliküler karsinomayı makroskopik olarak folliküler adenomdan ayırt etmek güç olabilir. Kapsülün yaygın olarak örneklenmesi gerekir. Yaygın invaziv folliküler karsinomada tiroid parenkimi içinde ya da ekstratiroidal dokularda invazyon mevcuttur.

Mikroskopik olarak papiller karsinomlarda bulunan nükleer özellikler gözlenmez. Folliküler karsinomlarda morfoloji değişken olabilir. İyi gelişmiş, kolloid içeren follikül yapılarından başka solid ya da trabeküler patern izlenebilir (Şekil 66.13). Onkositik ve berrak hücreli olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır.

Folliküler karsinomlarda çoğunlukla hematojen yolla kemik, akciğer ve karaciğere metastaz olur. Prognoz hastalığın yaygınlık derecesine bağlıdır. Yaygın invaziv folliküler karsinomlu hastaların yaklaşık %80'inde metastaz gelişirken minimal invaziv folliküler karsinomlu hastalarda ise prognoz çok iyidir.

Medüller Karsinoma

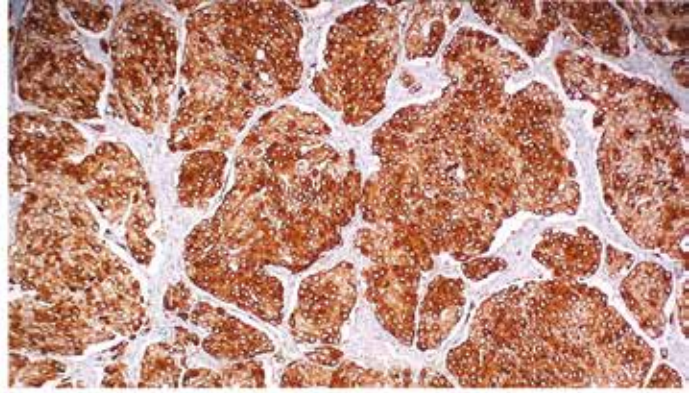
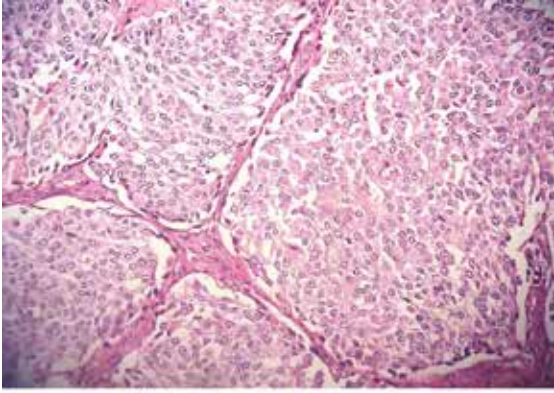
Tiroid glandının parafolliküler C hücrelerinden köken alan tümörleridir. Olguların yaklaşık %80'i sporadik olarak ortaya çıkar. Diğerleri Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) 2A ve 2B sendromunun eşlik ettiği ya da etmediği familial tümörler olarak gözlenirler. RET protoonkogen mutasyonları bu tümörlerin gelişiminde önemli rol oynar.

Makroskopik olarak iyi sınırlı ancak genellikle kapsülsüz tümörlerdir. Sporadik tümörler tipik olarak tek taraflı iken familial tümörler çok odaklı ve çift taraflıdır.

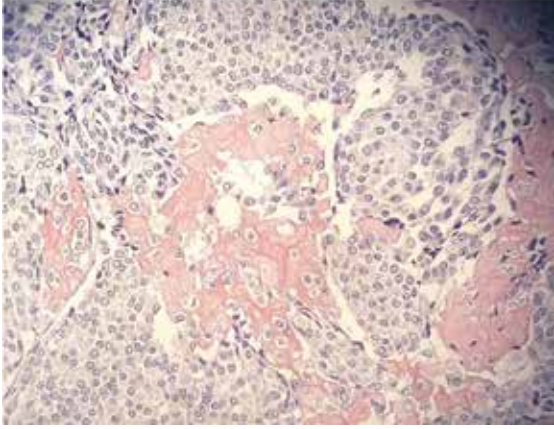
Mikroskopik görünüm değişiklidir. Poligonal, yuvarlak ya da iğsi özellikteki tümör hücreleri adalar, yuvalar ve trabeküler yapılar şeklinde bir patern sergiler. Medüller karsinomlarda papiller karsinomlarda olduğu gibi çeşitli alt tipler tanımlanmıştır:

- Medüller mikrokarsinoma
- Papiller (psödopapiller) varyant
- Dev hücreli varyant
- İğsi hücreli varyant
- Küçük hücreli varyant
- Onkositik hücreli varyant

Belirtilen bu alt tiplerden başka enkapsüle, pigmente (melanositik), glandüler (tübüler/folliküler), amfikrin, paraganglioma benzeri, anjiyosarkoma benzeri, skuamöz



Şekil 66.14. Medüller karsinomda mikroskopik görünüm, Kalsitonin pozitifliği ve amiloid birikimi (HEx100, Kalsitoninx100, Kongo Redx100).



Şekil 66.15. Az diferansiye tiroid karsinomunda santrali nekrotik kitlenin makroskopik görünümü.

hücreli ve karsinoid benzeri olmak üzere çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır.

Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak kalsitonin pozitifliği görülür. Ayrıca sinaptofizin ve kromogranin gibi nöroendokrin belirteçlerle de pozitif boyanma vardır. Çoğu olguda karsinoembriyonik antijen ile pozitif boyanma elde

edilir. Stromal amiloid depozitleri kongo red ile boyanarak belirgin hale gelir ve polarize ışık altında elma yeşili renkte refle verir (Şekil 66.14).

Prognoz MEN2B'nin eşlik ettiği olgularda hematojen metastaz nedeniyle kötü iken diğer olgular özellikle de famiyal olanlarda oldukça iyidir.

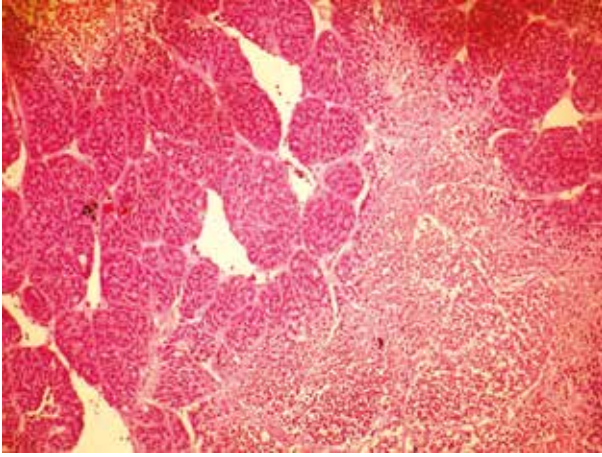
Az Diferansiye (İnsüler) Karsinoma

Morfolojik görünüm ve davranış bakımından diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik karsinomlar arasında yer alan tümörlerdir. Papiller ve folliküler karsinoma zemininde ya da de novo olarak gelişirler. Sıklıkla 50 yaş üstünde ve kadınlarda görülürler.

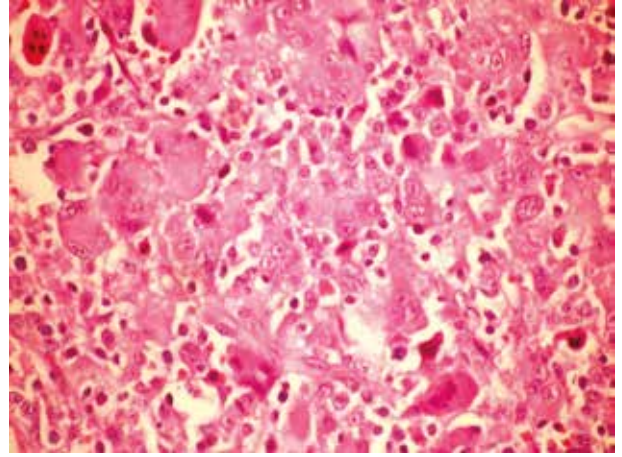
Makroskopik olarak genellikle 3 cm'den büyük, solid yapıda, gri-beyaz renkte kitleler şeklinde gözlenirler (Şekil 66.15). Nadiren kapsül yapısı izlenebilir.

Mikroskopik olarak solid, insüler, trabeküler ya da mikst yapılanma gösterebilir. Sıklıkla harita şeklinde nekroz mevcuttur (Şekil 66.16).

Beş yıllık ortalama yaşam süresi %50 olmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğu tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde yaşamlarını kaybederler. Genellikle bölgesel ve uzak metastazlar ölüm nedenidir.



Şekil 66.16. Az diferansiyeli tiroid kansinomunda tümör adaları ve nekroz alanı (HEX100).



Şekil 66.17. Anaplastik kansinomda dev hücre formasyonları ve mitotik figürler (HEX200).

Andiferansiyeli (Anaplastik) Karsinoma

Tiroid kansinomlarının %5'den azını oluşturan oldukça agresif seyirli malign tümörlerdir. Genellikle 60 yaş üzerinde gözlenirler. Sıklığı kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazladır.

Makroskopik olarak genellikle büyük, gri-beyaz renkte, düzensiz kitleler şeklinde gözlenirler. Nekroz ve hemoraji geniş alanları kaplayabilir. Tiroid parenkimi ve çevre yumuşak dokulara olan infiltrasyon paterni tipiktir.

Mikroskopik olarak içi hücreli, skuamoid, sarkomatoid ve osteoklastik dev hücreli olmak üzere histopatolojik alt tipleri tanımlanmıştır. Bu hücresel elemanların dağılımı ve yüzdesi olgudan olguya değişir. Ortak özellik yüksek derecede anaplazi gösteren, çok sayıda mitoz içeren hücrelerin varlığıdır (Şekil 66.17). Prognozu kötüdür. Beş yıllık yaşam süresi %0–14 arasında değişmekle birlikte ortalama yaşam süresi hızlı progresyona bağlı olarak 2,5–6 aydır.

66.2. PARATİROİD BEZLERİ

ÖZET

Paratiroid glandlarının anomalileri diğer endokrin organlara benzer şekilde hiper ve hipofonksiyon durumlarını içermektedir. Paratiroid glandlarının tümörleri tiroid tümörlerinin aksine, kitle etkisi nedeniyle değil aşırı miktarda parathormon salgılanması ile dikkati çeker. Paratiroid lezyonları içinde adenom, hiperplazi ve kansinom morfolojisi benzerlik göstermekte olup bu lezyonların ayırıcı tanıları oldukça güçtür.

Ahtar kelimeler: Paratiroid gland, adenoma, kansinoma.

66.2.2. Primer Hiperparatiroidizm

Paratiroid glandlarında primer hiperparatiroidizm endokrin bozuklukların en yaygın şekillerinden biridir. Paratiroid hiperfonksiyonuna neden olan lezyonlar ve sıklıkları şöyledir:

Adenom: %85–95

Paratiroid hiperplazisi: %5–10

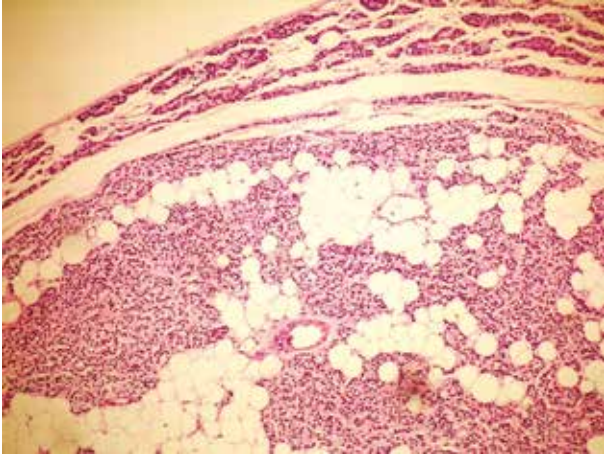
Paratiroid kansinomu: Yaklaşık %1

66.2.3. Paratiroid Adenomu

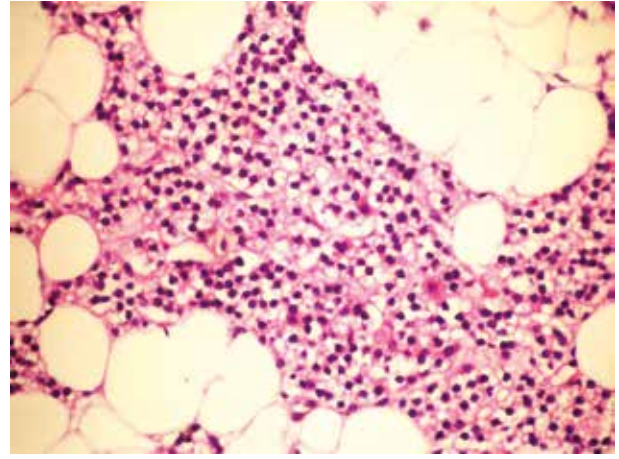
Hemen daima soliterdir. Ortalama olarak 0,5–5 gramdır. Bazen büyük boyutlara ulaşır (Şekil 66.18). Diğer glandların boyutları çoğunlukla normaldir. Mikroskopik olarak küçük gruplar, trabeküller ve folliküler yapılanma gösteren şef hücreler ile oksifilik hücreler, çevrede ince kapsül yapısı gözlenir (Şekil 66.19 a-b).



Şekil 66.18. Dev paratiroid adenomunda makroskopik görünüm.



Şekil 66.19a. Çevre paratiroid dokusundan ince bir kapsülle ayrılan paratiroid adenomunda mikroskopik görünüm (HEX40).



Şekil 66.19b. Paratiroid adenomunda şef hücrelerin görünümü (HEX200).

66.2.4. Paratiroid Hiperplazisi

Sporadik olarak ya da multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Genellikle bütün glandları tutar. Mikroskopik olarak glandları diffüz ya da nodüler olarak tutan şef hücre hiperplazisi gözlenir.

66.2.5. Paratiroid Karsinomu

Hem makroskopik hem de mikroskopik olarak adenomlardan ayrımı güçtür. Tek bir paratiroid glandında büyümeye yol açan düzensiz kitleler şeklindedir. Histopatolojik olarak hücreler genellikle uniformdur ve normal paratiroid hücrelerine benzer. Tanıda vasküler invazyon, perinöral invazyon, kapsüller penetrasyon ve çevre dokulara invazyon önemlidir.

Paratiroid bezlerinin primer karsinomu dışında sekonder tümörleri de gözlenmektedir. Paratiroid bezlerine en sık metastaz yapan tümörler meme, deri, akciğer ve böbrek kaynaklıdır.

66.2.6. Sekonder Hiperparatiroidizm

Serum kalsiyum seviyesinde kronik düşüğe neden olan herhangi bir durum sekonder hiperparatiroidizme neden olur. En sık neden böbrek yetmezliğidir. Makroskopik ve mikroskopik özellikleri primer hiperplazi ile aynıdır.

66.2.7. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizmin çok sayıda nedeni vardır. Bunlar:

- Cerrahi uygulama sonucu ortaya çıkabilir.
- Bütün glandların konjenital olarak yokluğuna bağlı olarak gelişebilir (Di George sendromu).

- Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip1 (famlyal hipoparatiroidizm, kronik mukokutanöz kandidiazis, primer adrenal yetmezlik) bileşeni olarak gözlenebilir.
- İdiopatik hipoparatiroidizm şeklinde gelişebilir.

66.3. HİPOFİZ BEZİ

ÖZET

Hipofiz bezi hipotalamus ile birlikte diğer endokrin bezlerin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hipofiz bezinin hastalıkları ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) hastalıkları olmak üzere ikiye ayrılır. Ön ve arka hipofiz hastalıkları hormonal salınımın artışı (hiperpitüitarizm) veya azalışı (hipopitüitarizm) sonucu klinik olarak belirgin hale gelirler. Hipofiz glandının yer tutan lezyonları içinde en sık adenomlar görülmektedir. Son yıllarda immünohistokimyasal yöntemlerle özellikle adenomların invaziv adenomlardan ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipofiz glandı, adenoma, karsinoma, Ki-67, p53.

66.3.1. Hiper-Hipopitüitarizm

Hiperpitüitarizm en çok adenomlara, daha az sıklıkta primer hipotalamik hastalığa ve çok nadir olarak hipofiz karsinomuna bağlı olarak meydana gelir.

Hipopitüitarizm ise kitle lezyonları, cerrahi veya radyasyon, ratke kleft kisti, pitüiter apopleksi, hipofiz bezinin iskemik nekrozu ve Sheehan sendromu, boş sella sendromu ve bazı genetik defektlerle ortaya çıkar.

66.3.2. Adenohipofiz Hastalıkları

Sella tursika içinde en çok gözlenen neoplazmlar adenohipofizyal hücrelerden kaynaklanan adenomlardır. Çok nadir olarak karsinomları gözlenir.

66.3.3. Hipofiz Adenomları

Ön hipofiz hormonlarının aşırı üretimi en sık ön lobdaki bir adenoma bağlıdır. Adenomlar fonksiyonel ve nonfonksiyonel olabilirler. Semptomlar salgılanan hormona bağlı olmakla birlikte baş ağrısı, görme bozukluğu gibi intrakraniyal kitle etkisi bulguları da gözlenebilir. Genellikle erişkinlerde, 30–60 yaşlarında görülürler.

Makroskopik olarak genellikle yumuşak, gri-pembe renkte, kapsülsüz kitlelerdir. Boyutlarına göre 10 mm'den küçük olanlar mikro ve 10 mm'den büyük olanlar makroadenomlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Makroadenomlar beyin tabanı, kavernöz sinus gibi komşu yapılara bası oluşturabilir hatta invaze olabilirler.

Mikroskopik olarak adenomlar monomorfik ve uniform hücre popülasyonundan oluşur. Uniform yuvarlak nükleus ve ince kromatin yapısına sahip hücreler tabakalar, kordonlar oluştururlar. Mitoz sık değildir. Ki-67 proliferatif aktivite indeksi %3'den azdır. Bazı adenomlar atipik morfolojik özellikler ve agresif davranış sergileyebilirler. Bu adenomlarda mitotik indeks ve Ki-67 proliferatif aktivite indeksi artmıştır. Ayrıca P53 ekspresyonu izlenebilir. Bu özellikler genellikle noninvaziv adenomlarda gözlenmez.

Prolaktinomalar en yaygın fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Bütün adenomların %30'unu oluştururlar. Bu tümörleri somatotrof hücreli ve kortikotrof hücreli adenomlar izler. Daha nadir olarak da gonadotrof ve tirotof hücreli adenomlar gözlenir. Hormon immünreaktivitesi olmayan adenomlar "null cell adenom", birden fazla hormon immünreaktivitesi olan adenomlar ise "plurihormonal adenom" olarak isimlendirilir.

66.3.4. Hipofiz Karsinomu

Hipofiz karsinomu adenohipofizyal hücrelerden kaynaklanan, etiyolojisi bilinmeyen, çok nadir tümörlerdir. Makroskopik özellikleri invaziv makroadenomlardan farklı değildir. Sellüler-nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, nekroz gibi özellikler adenomlarda da gözlenebildiğinden tanıda metastazın gösterilmesi gerekir. Santral sinir sistemi içindeki yayılım genellikle serebrospinal sıvı yoluyla olurken en çok hematogen yolla, karaciğer, akciğer ve kemiğe sistemik metastazlar görülür.

Hipofiz bezinde görülen sekonder tümörler ise en sık meme, akciğer ve gastrointestinal sistem kaynaklıdır.

66.3.5. Nörohipofiz Hastalıkları

-Antidiüretik hormon (ADH) eksikliği (diabetes insipidus): Kafa tıvımları, tümörler, hipotalamus ve hipofiz bezinin inflamatuvar hastalıkları ve cerrahi prosedürlere bağlı olarak meydana gelir. Poliüri, polidipsi ve hipernatremi ile karakterizedir.

-Uyumsuz ADH sekresyonu sendromu: ADH'un aşırı salınımı hiponatremi, serebral ödem ve nörolojik disfonksiyonlara yolaçar. En sık nedenler arasında malign tümörler tarafından ektojik ADH sekresyonu (akciğerin küçük hücreli karsinomu), akciğerin nonneoplastik hastalıkları, hipotalamus ve arka hipofiz lobunun lokal hasarı yer alır.

66.4. ADRENAL BEZ

ÖZET

Adrenal bez, korteks ve medulla kaynaklı hastalıkları içine alır. Adrenal kortekste en çok adenomlar, daha az olarak da karsinomlar gözlenir. Bu neoplaziler Cushing sendromu, hiperaldosteronizm gibi çeşitli hormonal bozukluklara neden olurlar. Fonksiyonel ve yapısal olarak korteksten farklı olan adrenal medullada ise en çok feokromositoma gözlenirken bunlar dışında adrenal glandda nöroblastik tümörler, adenomatoid tümör, seks kord stromal tümörler, yumuşak doku tümörleri ve germ hücreli tümörler yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Adrenal gland, adenoma, adrenokortikal karsinoma, feokromositoma, nöroblastoma.

66.4.1. Adrenokortikal Adenoma

Adrenal kortikal hücrelerden kaynaklanan benign tümörlerdir. Adrenokortikal adenomlardaki klinik özellikler tümörün hormon sekresyon durumuna bağlıdır ve buna göre ayrılırlar:

Kortizol üreten adenomlar

Aldosteron üreten adenomlar

Androjen üreten adenomlar

Fonksiyonel olmayan adenomlar (insidentoloma)

Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlı tümörlerdir ve bir kısmı kapsüllüdür (Şekil 66.20). Nadiren hemoraji ve nekroz gözlenebilir. Primer aldosteronizm ile ilişkili adenomlar genellikle parlak sarı renkli olup iyi sınırlıdır ve kapsül içermezler. Cushing sendromu ile ilişkili olanlar ise sarı-ten rengindedir ve genellikle kapsüllüdür.

Klinik olarak farklı özelliklere sahip adenomlarda mikroskopik olarak belirgin bir farklılık yoktur. Adenomlar



Şekil 66.20. Adrenokortikal adenomda makroskopik görünüm (adenomun üstünde ince, şerit halinde normal adrenal dokusu seçilebilmekte).

genellikle intrasitoplazmik lipid damlacıkları içeren berrak hücreler ile lipid içermeyen eozinofilik sitoplazmalı kompakt hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri kordonlar ve/veya yuvalar şeklinde yapılanma gösterir. Bazen ilaç tedavisi gören hastalarda 'spiranolakton body' olarak isimlendirilen pembe, konsantrik cisimcikler gözlenebilir.

Hormonal olarak inaktif adrenokortikal adenomlar içinde onkositomlar da yer alır. Onkositomlarda diğer alanlarda gözlenen onkositik tümörlerdeki histolojik özellikler gözlenir. Bu tümörler eozinofilik-granüler sitoplazmalı karakteristik onkositik hücrelerden oluşur.

66.4.2. Adrenokortikal Karsinoma

Adrenal kortikal hücrelerden kaynaklanan malign tümörlerdir. Adenomlara göre daha fonksiyonel olma eğilimindedirler. Glukortikoid ve androjen hipersekresyonuna bağlı semptomlar gözlenir. Her yaşta görülebilmekle birlikte ilk iki dekatta ve 70 yaş civarında iki pik yapar. Tanı konulduğunda çoğunlukla büyük boyutlardadır.

Makroskopik olarak kesit yüzeyi sarı renklidir ancak genellikle kanama ve nekroz içerir.

Mikroskopik olarak tümör hücreleri genellikle herhangi bir patern göstermeksizin dağılırken daha az olarak da geniş trabeküler yapılar, adalar yaparlar. Tümör hücreleri iyi diferansiye olabileceği gibi belirgin anaplastik özellikler de taşıyabilir ve metastatik tümörlerden ayırtetmek güç olabilir. Değişen derecelerde genellikle artmış sayıda mitoz yanı sıra kapsüller ve vasküler invazyon gözlenir. Tümör

vasküler invazyon ile bölgesel ve paraaortik lenf nodlarına, akciğerlere metastaz yapar.

Adrenokortikal karsinomların immünohistokimyasal olarak renal hücreli ve hepatosellüler karsinomlardan, adrenal medüller ve metastatik tümörlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Alfa inhibitör ve A103 anti-melan-A immünohistokimyasal olarak adrenokortikal karsinomlarda oldukça sensitif olan belirteçlerdir.

Prognozda hasta yaşı ve evresi önemlidir. Beş yıllık sağkalım oranı %50-70'dir.

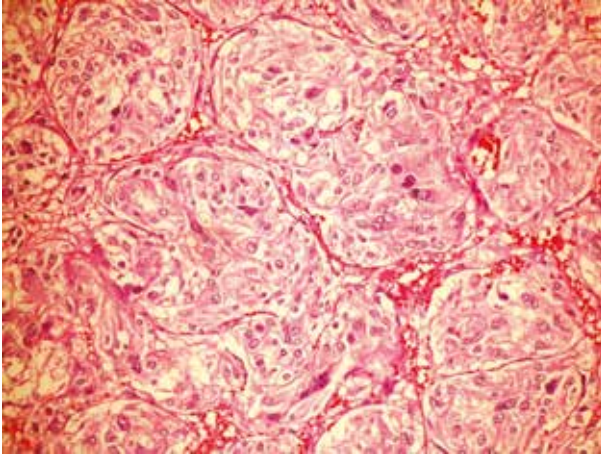
66.4.3. Feokromositoma

Benign ve malign feokromositoma adrenal medullada nöral krest orjinli kromafin hücrelerden köken alan tümörlerdir. %10'u MEN-2A, MEN-2B, von Hippel Lindau, nörofibromatozis gibi çeşitli familial sendromlardan biri ile birlikte gözlenirler. Sporadik lezyonlar genellikle soliterdir. Zıt olarak familial olanların büyük kısmı bilateraldir. %10'u çocukluk çağında gözlenir. Bunlar familial alt tiplerdir ve erkeklerde daha sık gözlenir. Familial olmayanlar ise sıklıkla 40-60 yaşlarında ve kadınlarda görülür. Feokromositomada katekolamin üretimine bağlı semptomlar gözlenir. En sık klinik özellik hipertansiyondur. Paroksizmal katekolamin salınımı taşikardi, terleme, titreme, baş ağrısı, anksiyete, görme bozuklukları, karın ağrısı ve kusmaya neden olabilir.

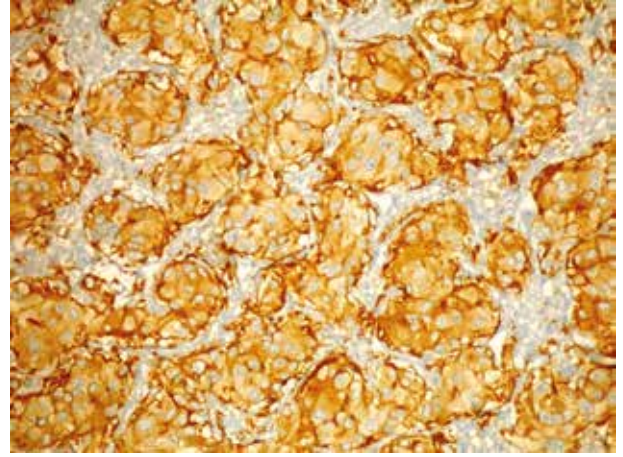
Makroskopik olarak genellikle adrenal gland içinde sınırlı kitlelerdir. Tipik olarak 3-5 cm çapındadırlar ancak bazen 10 cm'den büyük olabilirler. Kesit yüzeyleri gri-beyaz renkte olup fokal hemoraji, santral dejeneratif değişiklikler, kistik değişiklikler ve kalsifikasyon görülebilir.

Mikroskopik olarak zengin bir damar ağına sahip, destekleyici (sustentaküler) hücreler ile çevrelenen poligonol ya da iğsi şekilli kromafin hücrelerin oluşturduğu küçük adacıklar ya da alveoler yapılar (Zell-Ballen paterni) görülür (Şekil 66.21). Daha az olarak diffüz ya da solid yapılanma görülebilir. Tümör hücreleri tipik olarak normal kromafin hücrelere benzer. Nükleol belirginliği izlenir. Tipik olarak sitoplazma granüler yapıdadır. Sıklıkla Periodic Acid Schiff (PAS) boyası ile belirginleşen intrasitoplazmik hyalen globül varlığı gözlenir. Bazen tümör hücrelerinde pleomorfizm belirgin olarak izlenir. Mitoz nadirdir. Hemoraji ve hemosiderin depozitleri sık olarak gözlenir. İmmünohistokimyasal olarak en güvenilir belirleyici kromogranin A'dır (Şekil 66.22). Diğer nöroendokrin belirleyicilerle de boyanma gözlenebilir. Sustentaküler hücreleri demonstre etmek için S-100 proteini kullanılır.

Malign davranış gösteren feokromositomalar genellikle benign olanlara göre daha büyük çapa sahiptirler. Makroskopik olarak nodüler yapılanma, kesit yüzeylerinde hemoraji ve nekroz gözlenebilir. Mikroskopik olarak, kapsüler invazyon, vasküler invazyon, periadrenal yağ



Şekil 66.21. Feokromositomada Zell-Ballen paterni (HEx100).



Şekil 66.22. Feokromositomada Kromogranin-A pozitifliği (Kromogranin-Ax100).

dokusu invazyonu, artmış sellülarite, diffüz büyüme paterni, büyük tümör adaları, işçi hücre morfolojisi, sellüler ve nükleer pleomorfizmin belirgin olması, artmış mitotik aktivite nekroz varlığı agresif davranış ile ilişkilidir. Malignite açısından en önemli kriter lenf nodülü, karaciğer, akciğer ve kemiklere olan metastaz varlığıdır.

66.4.4. Nöroblastik Tümörler

Nöral krestten köken alan tümörler olup, adrenal medulla ve tüm sempatik gangliyonlar boyunca görülebilen tümörlerdir. Büyük bir kısmı çocukluk yaş grubunda izlenir.

Etiyolojisi ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Klinik olarak en sık abdominal kitle ve distansiyon görülür. İştahsızlık, kilo kaybı, büyüme geriliği diğer sık izlenen bulgulardır. İdrarda vanilmandelik asit, homovanilik asit, nöron spesifik enolaz, vazointestinal peptid, ferritin, laktik dehidrogenaz yüksektir.

Makroskopik olarak solid ya da kistik kitleler şeklinde gözlenirler. Kesit yüzeylerinde tek ya da birden fazla nodül görülebilir. Kanama, kalsifikasyon, nekroz saptanabilir.

Mikroskopik olarak nöroblastik/gangliyon hücreleri ile Schwann hücreleri olmak üzere iki tip hücre içerirler. Nöroblastik tümörler mikroskopik subtiplere göre;

- Nöroblastoma
- Gangliyonöroblastoma
- Gangliyonöroma olarak üçe ayrılırlar. Nöroblastoma ve gangliyonöroblastoma malign, gangliyonöroma benign bir tümördür. Nöroblastomlarda Homer-Wright rozetleri izlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak NSE, kromogranin A, sinaptofizin, PGP 9,5 ile pozitif boyanma gösterirler. Prognoz hasta yaşı ile tümörün iyi histolojili ya da kötü histolojili olmasına göre değişir.

66.4.5. Tiroid Lezyonlarında İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi

Tiroid nodüllerinin tanısında ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir. İİAS'nin tanı amacı ile yaygın olarak kullanılması, uygulanan cerrahi girişimlerde azalmaya ve eksize edilen nodüllerdeki malignite oranında artışa neden olmuştur.

Tiroid nodüllerinin tanısında İİAS'nin sensitivitesi %65–99, spesifitesi %72–100 ve malignite tanısı için doğruluk oranı %90–100'dür. İİAS ile ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçlar genellikle tanısız yaklaşım hatasına bağlıdır. Yanlış negatif sonuçlar ise; kistik neoplazilere, lezyonun bir kist içinde ya da komşuluğunda yerleşmesine, nodülün çok büyük ya da küçük olmasına, örnekleme hatası ve değerlendirme hatasına bağlı olarak gelişir.

Tiroid İİAS'de yeterli örnekleme herbiri 10 ve üzerinde tiroisit içeren en az 6 gruptan oluşmalıdır. Tiroid sitolojisi raporunda 2017 Bethesda sistemi kullanılmaktadır. Buna göre;

- I. Kategori: Tanısız olmayan sitoloji/yetersiz yayma
- II. Kategori: Benign
- III. Kategori: Önemi belirsiz atipi (AUS)/önemi belirsiz folliküler lezyon (FL-US)
- IV. Kategori: Folliküler neoplazi (FN)/folliküler neoplazi şüphesi
- V. Kategori: Malignite şüphesi
- VI. Kategori: Malign

Kategori I'de tirositlerin sayıca az olduğu ya da kan ve fibrin örtüsü nedeniyle hücresel ayrıntıyı seçilemeyen yaymalar, sadece kist sıvısından ibaret olan aspiratlar ve teknik-boya artefaktları içeren materyaller bu kategori içine girer.

Kategori II'deki lezyonlar folliküler nodül (koloidal nodül, hiperplastik/adenomatöz nodül), kronik lenfositik tirodit

(HT), subakut granülatöz tiroidit ve Graves hastalığını içine alır.

Sık olarak görülen folliküler nodüllerin sitomorfolojik bulguları bal peteği paternli gruplar oluşturmuş tiroisitler ile sulu ya da katı, yuvarlak kolloidden ibarettir. Kistik-dejeneratif değişiklikleri temsil eden histiyositler, kan elemanları izlenebilir (Şekil 66.23a-b).

Diğer sık görülen benign lezyon kronik lenfositik tiroidit ya da Hashimoto tiroiditidir. Sitomorfolojik olarak; lenfositler, plazma hücreleri, germinal merkez hücreleri, dev hücreler ve Hurtle hücreleri izlenir (Şekil 66.24).

Daha nadir olarak gözlenen subakut granülatöz tiroiditte kirliliği zemin, vakuol ya da kolloid içeren yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreler, uzantılı sitoplazmalı rejenerasyon tiroisitler, inflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği gruplar halinde epiteloid histiyositler gözlenir.

Kategori III ara bir kategori olup neoplazik-nonneoplazik lezyonlar arasında karar verilemeyen durumlarda kullanılır. Sitomorfolojik olarak; dejenerasyon bulguları ve radyoaktif iyot öyküsü olmaksızın nükleol belirginliği gösteren iri nükleuslu tiroisitler ve az kolloid materyal, nükleus atipisi gösteren ve sellülariteden zengin yayma, normal follikül epitel hücreleri yanısıra psödoinklüzyon, yarıklanma gösteren iri nükleuslu tiroisitlerin varlığı bu tanı kategorisinin özellikleri arasında yer alır.

Kategori IV'de hipersellüler bir yayma ve az miktarda kolloid, yaygın mikrofolliküler patern yanı sıra büyük, koyu nükleuslu tiroisitlerden oluşan follikül yapılarının üst üste, iç içe geçmiş görünüşleri tipiktir (Şekil 66.25a-b).

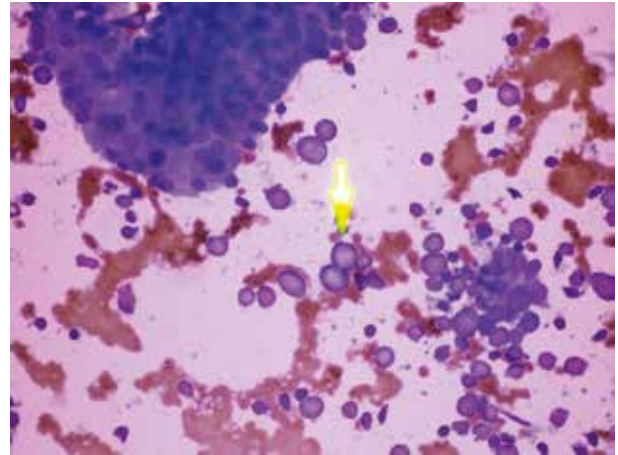
Kategori V'de sitomorfolojik özellikler ile kesin bir malignite tanısına ulaşılmadığı durumlarda kullanılır. Hiposellüler bir yaymada bir ya da birkaç küme halindeki tiroisit papiller

tiroid karsinomu özelliklerini göstermesi, hipersellüler yaymalarda makro-mikrofolliküller halindeki hücrelerde irileşmiş

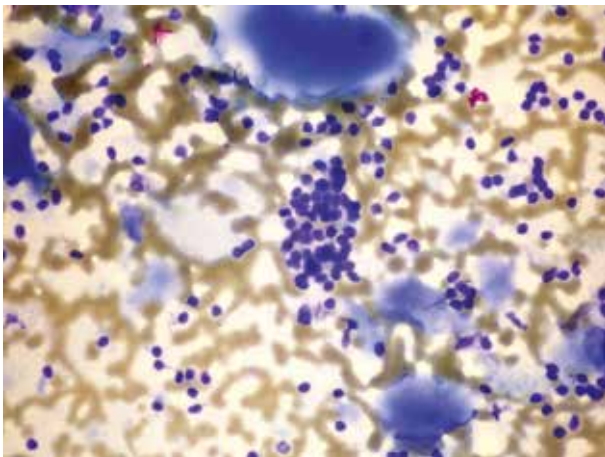
nükleuslarda soluklaşma, kontur bozukluğu, nükleer yarıklanma gibi bulgular gözlenir. Bu özellikler gözlemlendiğinde papiller karsinoma şüphesi tanısı verilir. Ayrıca poligon, içi ya da yuvarlak şekilli, nükleol belirginliği gösteren ya da koyu nükleuslu, dar ya da granüler-bol sitoplazmalı hücrelerin bulunduğu hiposellüler yaymalarda medüller karsinoma şüphesi, metastatik karsinoma şüphesi, lenfoma şüphesi gibi tanı kategorilerinden biri seçilir.

Kategori VI'da papiller karsinoma, az diferansiye karsinoma, medüller karsinoma, anaplastik karsinoma, anjiyosarkoma, lenfoma ve metastatik tümörler yer almaktadır.

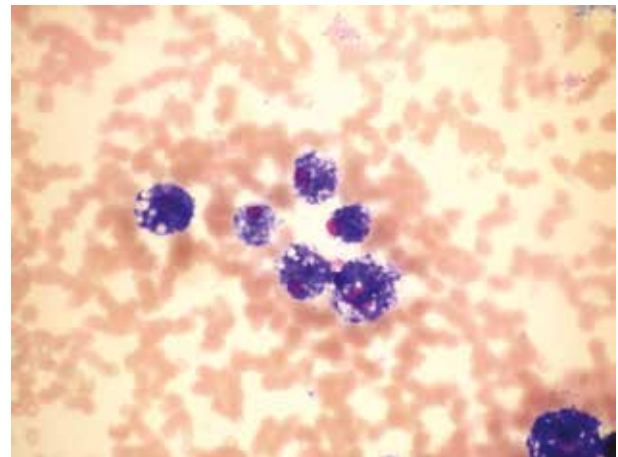
Papiller karsinomada hipersellüler yaymalarda gruplar-tabakalar halindeki tiroisitlerin nükleuslarında büyüme, yuvarlaklığın azalması ve yarıklanma, multinükleer dev



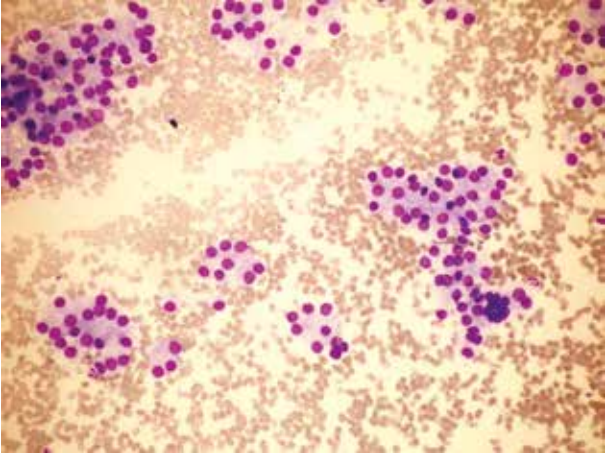
Şekil 66.24. Hashimoto tiroiditinde lenfoid hücreler (ok) ve tiroid follikül epitel hücreleri (May Grünwald Giemsa200).



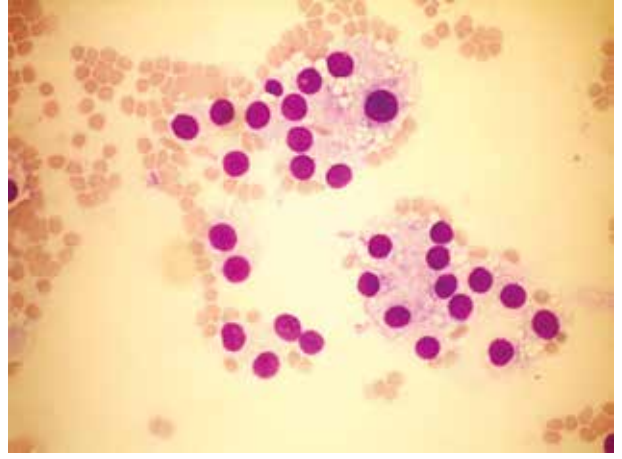
Şekil 66.23a. Kolloidal nodüde sitolojik görünüm (May Grünwald Giemsa100).



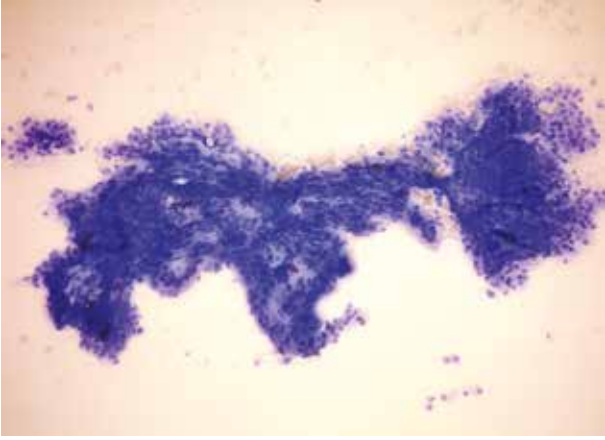
Şekil 66.23b. Kistik nodüde pigmente histiyositler (May Grünwald Giemsa200).



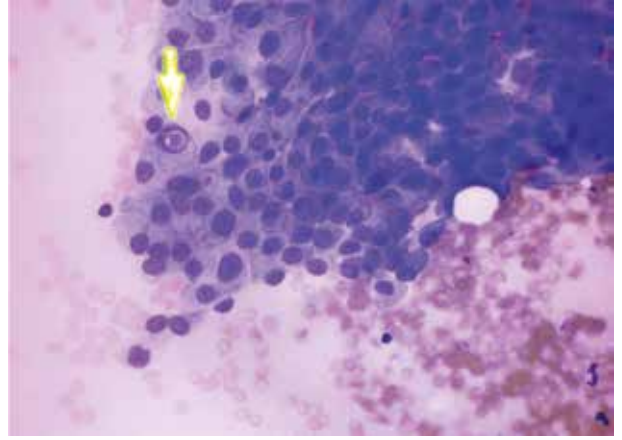
Şekil 66.25a. Folliküler neoplazide follikül yapıları oluşturmuş epitel hücre kümeleri (May Grünwald Giemsa100).



Şekil 66.25b. Folliküler neoplazide hücrelerin follikül-rozet benzeri yapılanması (May Grünwald Giemsa200).



Şekil 66.26a. Papiller karsinomda papiller yapılanma-sitolojik görünüm (May Grünwald Giemsa40).



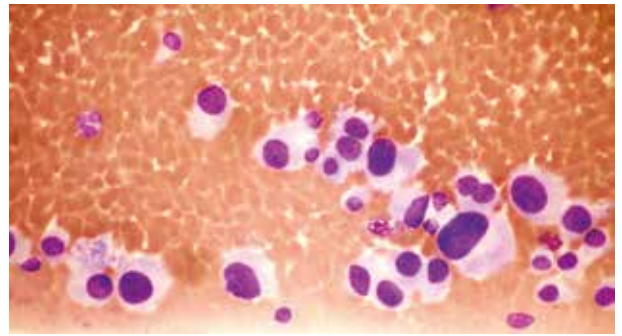
Şekil 66.26b. Papiller karsinomda intranükleer inklüzyon (May Grünwald Giemsa200).

hücreler, inklüzyon-psödoinklüzyonlar, fibrovasküler kor etrafında değişik boyutta papillalar ve psammom cisimcikleri görülmektedir (Şekil 66.26a-b).

Az diferansiye karsinomada folliküler neoplazi benzeri mikrofolliküler patern görülebilir. Yaymalar hipersellülerdir. Kalabalık solid gruplar, koheziv mikrofolliküller dikkat çekicidir. Mitoz siktir ve nekrotik zemin tanıda yardımcıdır.

Medüller karsinomada iğsi, epiteloid, pleomorfik ya da onkositik özellikte hücrelerden oluşan hipersellüler yaymalar gözlenir. Granüler sitoplazma yanı sıra tuz-biber paternli nükleuslar dikkat çekicidir. Amiloid birikimi saptanabilir.

Anaplastik karsinomada hücre tipi iğsi, epiteloid, pleomorfik, multinükleer olabilir. Skuamoid özellikte hücrelere rastlanabilir. Nekroz ve atipik mitozlar siktir (Şekil 66.27).



Şekil 66.27. Anaplastik karsinomda pleomorfizm gösteren hücreler (May Grünwald Giemsa400).

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Pathologic Basis of Disease. Seventh edition. Philadelphia, Saunders, 2004.
2. Rosai J, Thyroid Gland. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. (Eds. Rosai J). USA, Mosby, 2004;515-594.
3. Jacopson EM, Huber A, Tomer Y, The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 30:58, 2008.
4. Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, et al, Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:3162, 2007.
5. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Fourth edition. (Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.) Lyon, IARC Press, 2017.
6. Carney JA, Ryan J, Goellner JR, Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 11:583-591, 1987.
7. McCluggage WG, Sloan JM, Hyalinizing trabecular carcinoma of thyroid gland. *Histopathology* 28:357-362, 1996.
8. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, et al, RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 4:223-228, 1998.
9. Kimura ET, Nikiforava MN, Zhu Z, et al, High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signalling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 63:1454-1457, 2003.
10. Dwight T, Thoppe SR, Foukakis T, et al, Involvement of PAX8/ peroxisome proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4440-4445, 2003.
11. Lemoine NR, Mayal ES, Wyllie FS, et al, Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res* 48:4459-4463, 1988.
12. Papotti M, Botto Micca F, Favero A, et al, Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular and solid patterns. *Am J Surg Pathol* 17:291-301, 1993.
13. Sasano H, Suzuki T, Sano T, Kameya T, et al, Adrenocortical oncocytoma. A true nonfunctioning adrenocortical tumor. *Am J Surg Pathol* 15:949-956, 1991.
14. Busam KJ, Iversen K, Coplan KA, et al, Immunoreactivity for A103, an antibody to melan-A (Mart-1), in adrenocortical and other steroid tumors. *Am J Surg Pathol* 22:57-63, 1998.
15. Munro LM, Kennedy A, McNicol AM, The expression of inhibin/activin subunits in the human adrenal cortex and its tumours. *J Endocrinol* 161:341-347, 1999.
16. Rosai J, Adrenal Gland. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. (Eds. Rosai J). USA, Mosby, 2004;1115-1163.
17. Abboud B, Alam S, Chacra LA, et al, Use of fine needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head and Neck* 25:32-36, 2003.
18. Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL, et al, Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36:425-437, 2008.
19. Stelow EB, Bardales RH, Cray GS, et al, Interobserver variability in thyroid fine-needle aspiration interpretation of lesions showing predominantly colloid and follicular groups. *Am J Clin Pathol* 124:239-244, 2005.
20. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D, Thyroid. Fine Needle Aspiration Cytology. Fourth edition. USA, Elsevier, 2005;125-164.
21. Deveci S, Aydın Ö. Tiroid sitolojisi. Sitopatoloji. Birinci baskı (Ed. Önal B). İstanbul, Quintessence yayıncılık, 2016.

Sembol

- 5-alfa redüktaz inhibitörleri 477
- 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HİİA) 565
- 11b-hidroksilaz eksikliği 255
- 11-deoksikortizol 255
- 17-0H progesteron 255
- 21-hidroksilaz eksikliği 255
- 47, XXY 497
- α-subünit 53, 59

A

- abetalipoproteinemi 651
- ACTH 255
- ACTH bağımlı olmayan makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH) 209
- ACTH uyarı testi. 235
- Addison hastalığı 667
- addison krizi. 553
- adenilat siklaz 3
- adenom 59, 657
- adenoma 65, 729
- adinamik kemik hastalığı 363
- adolesan 381
- adrenal 235
- adrenal adenom 223
- adrenal bez 667
- adrenalektomi. 243
- adrenal hastalıklar 539
- adrenal hiperplazi 223
- adrenal insidentaloma 209, 229
- adrenal karsinom 229
- adrenal kriz 553
- adrenal rest 671
- adrenal yetmezlik 69, 235
- adrenarş 381
- adrenokortikal adenom 667
- adrenokortikal karsinom 209
- adrenokortikotrop hormon (acth) 69
- aferez 645
- ailesel dislipidemi 635
- ailesel hiperkolesterolemi 635
- ailesel hipoparatiroidi 287
- ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi 281

- akromegali 65, 577
- akromegali 29
- akut 235
- akut adrenal yetmezlik 553
- akut hiperkalsemi 553
- albright herediter osteodistrofisi 287
- aldosteron 223
- aldosteron antagonisti 223
- aldosteronoma 229
- alfa fetoprotein 529
- alfa kalsidol 327
- alkali fosfataz 355
- amenore 431, 461
- amiodaron 169, 553
- amiodarona bağlı tirotoksikoz 553
- anaplastik tiroid kanseri 139
- anatomi 97
- androjen eksikliği 497
- androjenler 477
- anjyopoietin benzeri protein 651
- anovulasyon 461
- antiandrojen 485
- antiandrojen tedavi 477
- antidiüretik hormon 577
- antitiroid ilaçlar 169
- apoa-1 651
- apoprotein 613
- arginin vasopressin 81
- arka hipofiz 81
- artropati 29
- asemptomatik hiperparatiroidizm 263
- asherman sendromu 431
- aterosklerotik kalp hastalıkları 635
- ateroskleroz 621

B

- bazal 53
- benign 659
- Beslenme 645
- BH eksikliği. 69
- bifosfonat 577
- bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme 209
- bilgisayarlı tomografi 657, 659

bisfosfonat 355
 bisfosfonatlar 271, 305
 boy kısalığı 503
 bromokriptin 39
 BT 667
 büyüme 395
 büyüme geriliği 395
 büyüme hormonu (BH) 29, 69, 395

C

Carney kompleks 209
 cerrahi tedavi 139, 587
 Chvostek bulgusu 287
 cinsel gelişim 409
 cinsiyet seçimi 409
 CRH testi 209
 Cushing 667
 Cushing Hastalığı 65, 209
 Cushing Sendromu 209, 229, 577

D

dekzametason supresyon testi 209
 denosumab 305
 desmopressin 81
 diabetes insipidus 81
 diasilgliserol 3
 diferansiye tiroid kanserleri 139
 dihidrosikolekalsiferol 327
 dislipidemi 621, 627, 641
 diyet 641
 DNA 3
 dopamin reseptör agonistleri 39
 doruk kemik kütlesi 305
 dozimetri 679
 D vitamini 361

E

egzersiz 641
 eikosanoidler 3
 ekojenite 671
 ektojik ACTH sendromu 209
 embriyoloji 97
 endokrin sistem 3

endokrin sistem fizyolojisi 3
 epidemiyoloji 587
 ergenlik 381
 ezetimib 641

F

familial benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FBHH) 263, 271
 fenoksibenzamin 243
 feokromasitoma 229, 243, 667
 fertilite. 409
 fibrat 641, 645
 fludrokortizon 235
 folikül stimulan hormon (FSH) 69
 follikül epitel hücresi 97
 follikül stimüle edici hormon 497
 fosfalipaz 3
 fosfat bağlayıcılar 363
 fosfolipid 3, 613
 fosfor 327, 363
 FSH- β 53

G

galaktore 39
 galyum sintigrafi 565
 gebelik 539
 gecikmiş puberte 381
 genel tiroid hormon rezistans sendromu 197
 genetik 503
 genetik danışma 497
 genetik tarama ve tanı 197
 genital karmaşa 409
 genitoüriner sendrom 465
 glikoprotein hormonlar 3
 glukokortikoid 235
 gonadal disgenezi 431
 gonadal seks 409
 gonadarş 381
 gonadotropinler 381
 Görüntüleme 671
 G protein 3
 granülomatöz hastalıklar 271
 Graves hastalığı 169
 guatr 59

H

Hashimoto tiroiditi 179
 hCG 529
 HDL 613, 621, 651
 Heparin 645
 Herediter Paraganglioma 243
 hidroksi triptamin 3
 hiperandrojenemi 255, 477, 485
 hiperfosfatemi 287
 hipergonadotropik hipogonadizm 461
 hiperkalsemi 263, 271, 361, 577
 hiperkalsemik kriz 553
 hiperkalsiüri 287, 295
 hipernatremi 81
 hiperosmolalite 81
 hiperparatirodizm 263, 271
 hiperpigmentasyon 235
 hiperprolaktinemi 39
 hipertansiyon 223, 539
 hipertiroidi 679
 hipertiroidizm 59, 197
 hipertrigliseridemi 645
 hipobetalipoproteinemi 651
 hipofiz 53, 59, 65, 69, 657
 hipofiz adenom 29
 hipofiz cerrahisi 29
 hipofizer apopleksi 553
 hipofizer hastalıklar 539
 hipofizer tiroid hormon rezistans sendromu 197
 hipofizer yetmezlik 553
 hipogonadizm 39, 69, 503
 hipogonadotropik hipogonadizm 431, 461
 hipokalemi 223, 553
 hipokalsemi 287, 295
 hipomagnezemi 295
 hiponatremi 81, 577
 hipoosmolalite 81
 hipoparatiroidi 287, 295
 hipopituitarizm 69
 hipotalamus 69, 657
 hipotiroidi 69, 179
 hipotiroidi koması 553

hipotiroidizm 395
 hirsutizm 255, 477, 485
 hormon 3
 hormonal olmayan tedavi seçenekleri 465
 hormonların biyokimyasal yapıları 3
 hormonların etki güçleri 3
 hormonların taşınması 3
 hormonların temizlenmesi 3
 hormonoterapi 409
 hormon replasman tedavisi 461, 465

I

IDL 613, 621
 idrar serbest kortisol 209
 IGF-1 29
 imperfore hymen 431
 infertilite 39, 461, 485, 497, 671
 infertilite 439
 infertilite sebepleri 439
 insidentaloma 65
 insülin 645
 intakt FSH 53
 intakt LH 53
 intoksikasyon 361
 İntrakrin 3
 intra stoplazmik sperm enjeksiyonu 497
 intratubuler germ hücre neoplazisi (ITGHN) 529
 invitro fertilizasyon 497
 iyot 169

J

jinekomasti 507, 577
 jukstakrin 3

K

kabergolin 39
 kalsilitikler 281
 kalsimimetik 263, 271
 kalsimimetikler 281, 363
 kalsitonin 355
 kalsitriol 295, 327
 kalsiyum 263, 271, 287, 295, 327, 363
 kalsiyum-duyarlı reseptör 281, 295

kalsiyum-duyarlı reseptör geni 287
 kalsiyum reseptörü (CaSR) 263
 kalsiyum tedavisi 305
 kardiyomiyopati 29
 kardiyovasküler hastalıklar 465
 kardiyovasküler risk tahmini 627
 karsinoid sendrom 565
 karsinoid tümör 565
 karsinoma 729
 katekolaminler 3
 kemik döngüsü belirteçleri 305
 kemik kırıkları 305
 kemik mineral yoğunluğu 305
 kemik ve mineral metabolizması hastalıkları 539
 kemoterapi 529, 577
 kist 659
 kitle 671
 Klinefelter Sendromu 497
 klinik 485
 klomifen sitrat 485
 kolekalsiferol 327
 kolesterol 613, 645
 kombine hipolipidemi 651
 kondrodisplazi 281
 konjenital adrenal hiperplazi 255, 667
 koroner arter hastalığı 621
 kortizol 235
 kriptorşidizm 671
 kromogranin-A 565
 kromozomal seks 409
 kronik 235
 kronik böbrek hastalığı 363
 kronik otoimmün tiroidit 179
 küçük hücreli akciğer kanseri 577

L

laktat dehidrogenaz (LDH) 529
 lanreotid 29
 laparoskopik adrenalectomi 243
 LCAT 651
 LDL 613, 621, 651
 LDL kolesterol yüksekliği 641
 levotiroksin tedavisi 139

LH- 53
 lipid 3
 lipoprotein 613, 621, 645
 lipoprotein metabolizma bozuklukları 635
 Lp (a) 621
 L-tiroksin 179
 luteinizan hormon (LH) 69
 lütein yapıcı hormon 497
 lutesyum-177 565

M

makro-adenom 65
 makroadenom 53
 malign 659
 malignite 29, 271
 maligniteler 81
 manyetik rezonans 657, 659, 671
 medikal tedavi 139, 587
 medüller tiroid kanseri 139
 melatonin 3
 meme kanseri 465, 507
 menopoz 465
 menopozal geçiş 465
 metaiodobenzilguanidin (MIBG) 243
 metastatik karsinom. 229
 metformin 485
 metirapon 209
 mikro-adenom 65
 miksödem 553
 miksödem koması 179
 mineralokortikoid 223, 235, 255
 mineral ve kemik bozuklukları 363
 mitotan 209
 mono amin hormonlar 3
 mortalite 29
 MR 667
 MR inceleme 65
 mRNA 3
 mullerian agenezi 431
 multipl endokrin neoplazi 2 243

N

niasin 641
 nikotirik asit 645
 nodül 659
 nodüler hiperplazi 729
 non-fonksiyone 53
 nonfonksiyone adenom 229
 non-klasik konjenital adrenal hiperplazi 255
 Noonan sendromu 503
 normogonadotropik anovulasyon 461
 nöroendokrin tümör 679
 nöroendokrin tümör 565
 nörofibromatozis tip 1 243
 nöromusküler iritabilite 295
 nütrisyonel büyüme geriliği 395

O

obezite 587
 obezite ilişkili hastalıklar 587
 oktrotid 29
 oligoamenore 39
 omega-3 645
 onkogenler 3
 oral kontraseptifler 477
 orşiektomi 529
 osteomalasi 327
 osteopeni 305
 osteoporoz 305, 363
 otoimmünite 235
 otokrin 3
 otozomal dominant hipokalsemi 281
 ovulasyon 439

P

Paget hastalığı 355
 paraganglioma 243
 Parakrin 3
 paraneoplastik sendromlar 577
 parathormon 327, 363
 parathormon (PTH) 263
 parathormon reseptör mutasyonları 281
 paratiroid hormon 287, 295
 paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrp) 263, 271

paratiroid hormon (PTH) 271
 Pasireotid 209
 patogenezi 477, 587
 PCSK9 651
 PCSK9 inhibitörleri 641
 pegvisomant 29
 peptid hormonlar 3
 peptid reseptör radyonüklid tedavi 565
 PET/CT 679
 pituitier apopleksi 553
 plazmaferez 645
 plazma renin aktivitesi 223
 poliendokrinopatiler 461
 polikistik over 485
 polikistik over sendromu 431, 461, 477
 Polikistik over sendromu (etiopatogenezi) 485
 postpartum tiroidit 179
 prematür pubarş. 381
 prematür telarş 381
 primer hiperaldosteronizm 223
 primer hiperparatiroidi (PHPT) 271
 primer hiperparatiroidizm (PHPT) 263
 primer ovaryan yetmezlik 431
 primer over yetmezliği 461
 primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) 209
 prolaktin 39, 69
 prolaktinoma 39, 65
 psödofraktür 327
 psödohipoparatiroidi 287
 psödojinekomasti 507
 psödopsödohipoparatiroidi 287
 puberte 381, 409
 puberte prekoks 381
 puberte yaşı 381

Q

quick PTH 263

R

radyasyon 679
 radyoaktif iyot 169
 radyoaktif iyot tedavisi 139
 radyoembolizasyon 679
 radyoiyot 679
 radyopeptit 679
 radyoterapi. 29
 raloksifen 507
 raşitizm 327
 rekombinant human-PTH 295
 renal osteodistrofi 363
 reproduktif dönem 439
 reproduktif yaşlanma 465
 reseptör mutasyonları 281
 retroperitoneal kitle 529
 retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu 529

S

safra asidi bağlayıcılar 641
 salin infüzyon testi 223
 sekonder hiperparatiroidi 327
 sekonder hiperparatiroidizm 363
 serotonin 3
 sessiz kortikotrop adenomlar 209
 siklopentanofenantren 3
 silent (sessiz tiroidit) 179
 şilomikron 613, 645
 sintigrafi 659, 679
 somatostatin analogları 59
 SPECT 679
 statin 641
 steroid hormonlar 3
 steroid sentezi 409
 subfertilite 439
 Subklinik Cushing Sendromu 209
 subklinik hipotiroidi 179

T

tamoksifen 507
 Tangier hastalığı 651
 tanı 485
 Tc99m sestamibi 263

tedavi 477, 485, 627
 teriparatid 305
 testiküler feminizasyon 431
 testiküler mikrolityazis 671
 testis 529
 testis hacmi 671
 testis kanseri 577
 testosteron 409, 497
 tetani 287
 tiroglobulin 3
 tiroid 659
 tiroid 97, 679
 tiroid ablasyonu 59
 tiroid bezi hastalıkları 539
 tiroid fırtınası 553
 tiroid gland 729
 tiroid hormonları 3
 tiroid hormon reseptör beta geni 197
 tiroid hormon rezistansı 179
 tiroid hormon rezistans sendromu 197
 tiroidit 659, 729
 tiroid kanserlerinin evrelemesi 139
 tiroid krizi 553
 tiroid reseptörleri 3
 tiroid stimulan hormon (TSH) 69
 tiroit kanseri 679
 tirotoksikoz 169
 tirotoksik periyodik paralizi 553
 tirozin 3
 tirozin kinazlar 3
 toksik multinodüler guatr 169
 toksik nodüler guatr 169
 transdermal östrojen 465
 TRH stimülasyonu. 53
 TRH uyarı testi 197
 TRIAC 197
 trigliserid 613, 621
 trousseau belirtisi 287
 TSH 59
 TSHoma 197
 tümör 529
 tüm vücut iyot taraması 139
 Turner sendromu 395, 431

U

ultrasonografi 659, 671
üremik kemik hastalıkları 363
US 667
uyarıcı G protein α alt ünitesi 287
uygunsuz ADH sendromu 81
uygunsuz TSH salınım sendromu 197
uyku-apne 29
uzun dönem riskleri) 485

V

V2 reseptör antagonistleri 81
vasomotor semptomlar 465
vitamin D 295, 363
vitamin D metabolitleri 287
vitamin D reseptör aktivatörleri 363
VLDL 613, 621
Von Hippel-Lindau (VHL) Sendromu 243

Y

yağ asidi 613, 645
yaşam tarzı değişiklikleri 587
yardımcı üreme yöntemleri 439
yitrium-90 565

Z

zoledronat 355

