

34.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi



11 - 15 Nisan 2012

Cornelia Diamond Hotel, Antalya



KONGRE KİTABI

w w w . t e m h k 2 0 1 2 . o r g

KURULLAR	5
BİLİMSEL PROGRAM	7
KONUŞMA METİNLERİ	15
RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI YENİ DİABET: EPİDEMİOLOJİK ÖZELLİKLER, KLİNİK VE TEDAVİ YAKLAŞIMI Dr. Hasan Altunbaş	17
ENDOKRİN ENGELLEYİCİLERİN REPRODÜKTİF SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ Dr. M. Eda Ertörer	18
PEDİATRİK HASTALARDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ Dr. Feyza Darendeliler	22
ERİŞKİN HASTALARDA BÜYÜME HORMON TEDAVİSİ Dr. Hatice Sebila Dökmetaş	23
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ NONKLASİK KAH (21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ) Dr. Levent Kebapçılar	26
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TEDAVİSİ Dr. Kürşad Ünlühızarıcı	29
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE REPRODÜKTİF PROBLEMLER VE GEBELİK YÖNETİMİ Dr. Gül Gürsoy	32
KEMİK VE KALP Dr. Ali Rıza Uysal	36
KARŞIT GÖRÜŞ: TİROİD MİKROKARSİNOMLARINDA AGRESİF TEDAVİ: YAPILSIN Dr. Ertuğrul Taşan	41
OBEZİTE TEDAVİSİNDE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR Dr. Adnan Gökçel	45
2 BARIATRİK CERRAHİ: KİME, NE ZAMAN, NASIL ? Dr. Güner Öğünç	47
KAFA KARIŞTIRICI TİROİD FONKSİYON TEST SONUÇLARI Dr. Metin Özata	48
DİYABETLİ KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE (HEMODİYALİZ HASTALARINDA) DİYABET TEDAVİSİ Dr. Rüştü Serter	57
OSTEOPOROZ TEDAVİSİ SAĞLIK İÇİN YARARLIDIR Dr. Bilgin Özmen	59
HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ HEDEFLENMELİ Mİ? Dr. Alper Sönmez	61
PARENTERAL BESLENME VE DİABETES MELLİTUS Dr. Muhammet Güven	66
KMD'DE DOĞRU BİLİNER YANLIŞLAR Dr. Alper Gürlek	72
NEW TREATMENT MODALITIES FOR NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS Maria Chiara Zatelli, MD PhD	74
MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG) Dr. Serpil Salman	76
MİTOKONDRİYAL DİYABET Dr. Kıvanç Çefle	78
ENDOKRİN HASTALIKLARA EŞLİK EDEN DİYABET Dr. Tamer Tetiker	83
OSTEOPOROZ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLAR Dr. Hasan Aydın	85
PREMENOPOZAL OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ Dr. Ersin Akarsu	88
TİROİD TÜMÖRLERİNİN TARTIŞMALI KONUSU: MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ TİROİD TÜMÖRLERİ	90

Dr. Yersu Kapran	
MALİGN POTANSİYELİ BELİRSİZ DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRÜ TANISINDA NE YAPMALI? Dr. Berrin Çetinarslan	95
POSTMENOPOZAL HT YAPILMALIDIR Dr. Sezai Şahmay	97
REMİSYONA GİRMEYEN POST-OP CUSHİNG HASTALIĞINDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ Dr. Ayşe Çikim Sertkaya	109
SEKONDER HİPERTANSİYON Dr. İlhan Yetkin	112
GESTASYONEL DİABET VE YENİ TARAMA/TANI KRİTERLERİ: FETAL VE NEONATAL SORUNLAR Dr. Asuman Çoban	114
GESTASYONEL DİYABETİN GEBELİK SONRASI UZUN DÖNEMDE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNE ETKİSİ Dr. Armağan Tuğrul	117
PANKREATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA DİYABET VE TEDAVİSİ(TEMD KONGRESİ 2012) Dr. Metin Arslan	119
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ Dr. Mithat Bahceci	134
YENİ ÇALIŞMALARIN IŞIĞINDA HDL KOLESTEROL HEDEFLENMELİ Dr. İbrahim Şahin	143
DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE BİTKİSEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI Dr. Semin Fenkçi	146
LDL-KOLESTEROL VE HDL-KOLESTEROL SUBGRUPLARININ ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE ROLLERİ Dr. Mustafa Cesur	149
GEBELİĞİN TİROİD HASTALIKLARINA ETKİSİ Dr. Belgin Efe	155
TİRODİN GEBELİK ÜZERİNE ETKİSİ Dr. Mehmet Baştemir	158
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER- ENDOKRİNOLOG GÖZÜYLE Dr. Mehtap Çakır	162
NÖROENDOKRİNTÜMÖRLER PATOLOG GÖZÜYLE Dr. Figen Öztürk	164
KARŞIT GÖRÜŞ: HER DİSLİPİDEMİ TEDAVİ EDİLMELİ Mİ?: EDİLMELİ Dr. Canan Özyardımcı Ersoy	167
FONKSİYONEL TİROİD HASTALIKLARINDA KLİNİK, TANI VE TEDAVİ Dr. Aysen Akalın	169
GLUKOKORTİKOİD TEDAVİ PRENSİPLERİ Dr. Esen Akbay	172
HİRSUTİSMUS Dr. Murat Yılmaz	175
POLİKİSTİK OVER SENDROMU Dr. Murat Yılmaz	180
HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE AKILCI İLAÇ SEÇİMİ Dr. Hülya Ilıksu Gözü	186
AKUT HİPERGLİSEMİK ACİLLER Dr. Cevdet Duran	189
DİYABETTE KOMPLİKASYON TARAMALARI Dr. Faruk Kutlutürk	196
SÖZEL BİLDİRİLER	199
POSTER BİLDİRİLER	233
DİZİN	351



BİLİMSEL SEKRETERYA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Meşrutiyet Cad. Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay / ANKARA
T : +90.312 425 20 72
F : +90.312 425 20 98
president@temd.org.tr
www.temd.org.tr



ORGANİZASYON SEKRETERYASI

DMR Kongre Organizasyon
Barbaros Bul. Akdoğan Sok. No:23/2
Beşiktaş / İSTANBUL
T : 0.212 258 50 28
F : 0.212 258 50 29
nuray.aydin@dmrturizm.com.tr
www.dmrturizm.com.tr

TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Prof. Dr. A. Sadi Gündoğdu
Başkan

Prof. Dr. Nuri Çakır
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız
Genel Sekreter

Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi
Araştırma Sekreteri

Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı
Sayman

Doç. Dr. Serdar Güler
Veznedar

Prof. Dr. Sait Gönen
Üye

BİLİMSEL KURUL

Bilimsel Kurul Başkanı
Prof. Dr. A. Sadi Gündoğdu

Bilimsel Kurul Sekreteri
Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı

Bilimsel Kurul Üyeleri
Prof. Dr. M. Faruk Alagöl
Prof. Dr. Fahri Bayram
Prof. Dr. Erol Bolu
Prof. Dr. Pinar Kadioğlu
Prof. Dr. İlhan Satman
Prof. Dr. Fatma Tümay Sözen

11 NİSAN 2012 - BİLİMSEL PROGRAM

	TİROİD USG KURSU
14.00-14.30	Boyun Anatomisi, Ultrasonografinin Temelleri, Boyun ve Tiroid Ultrasonografisi Nasıl Uygulanır? Dr. Murat Faik Erdoğan
14.30-15.00	Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi ve Ultrason Eşliğinde TİİAB Dr. Alptekin Gürsoy
15.00-15.30	Tiroid Nodüllerinde Elastosonografi Dr. Bekir Çakır
15.30-16.00	TARTIŞMA-SORU-CEVAP
16.00-16.30	KAHVE ARASI
16.30-17.00	Tiroiditlerde Gri Skala ve Doppler Ultrasonografi Dr. Sevim Güllü
17.00-17.30	Paratiroid Lezyonları Dr. Murat Faik Erdoğan
17.30-18.00	Gerçek Hastalar Üzerinde Pratik USG Uygulamaları Dr. Murat Faik Erdoğan Dr. Alptekin Gürsoy Dr. Bekir Çakır Dr. Sevim Güllü
18.00-18.15	KAPANIŞ
18.15-19.00	ÇALIŞMA GRUBU BAŞKANLARI VE YÖNETİM KURULU TOPLANTISI

BİLİMSEL PROGRAM - 12 NİSAN 2012

12 NİSAN 2012 - BİLİMSEL PROGRAM

SAAT	SALON A
08.30	AÇILIŞ KONUŞMALARI
09.00	Prof. Dr. Sena Yeşil Anısına Prof. Dr. Sena Yeşil Konferansı Oturum Başkanları: Dr. A. Sadi Gündoğdu, Dr. Abdurrahman Çömlekçi Renal Transplantasyon Sonrası Yeni Diyabet Epidemiyolojik Özellikler, Klinik ve Tedavi Yaklaşımı - Dr. Hasan Altunbaş
10.00	KONFERANS 2 Oturum Başkanları: Dr. Sevim Güllü, Dr. Nuri Çakır Endokrin Engelleyicilerin Reprodüktif Sistem Üzerindeki Etkileri - Dr. M. Eda Ertöter
10.45	KAHVE ARASI
11.15	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Şazi İmamoğlu Günlük Pratik Uygulamada İnsülin Analogları Dr. Robert Ligthelm, Dr. Serdar Güler, Dr. Taner Damcı
12.00	PANEL 1 Çocukluktan Erişkinliğe Geçişte Büyüme Hormonu Tedavisi Oturum Başkanları: Dr. Nilgün Güvener Demirağ, Dr. Erdinç Ertürk Pediyatrik Hastalarda Büyüme Hormon Tedavisi - Dr. Feyza Darendeliler Erişkin Hastalarda Büyüme Hormon Tedavisi - Dr. H. Sebila Dökmetaş Geçiş Nasıl Yapılmalı: Geçişte Büyüme Hormon Tedavisi - ORTAK GÖRÜŞ
13.00	POSTER SUNUMLAR 1 (P001 - P036 / Yer: Poster Alanı) Poster Değerlendirme Kurulu: Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu, Dr. Berrin Demirbaş, Dr. Ramazan Sarı, Dr. Serkan Yener ÖĞLE YEMEĞİ
14.00	PANEL 2 Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanı Tedavi, Reprodüktif Sorunların Yönetimi Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Kemal Balcı, Dr. Erol Bolu KAH Tanısı - Dr. Levent Kebapçılar KAH Tedavisi - Dr. Kürşat Ünlühırcı KAH'da Reprodüktif Problemler ve Gebelik Yönetimi - Dr. Gül Gürsoy
15.00	KAHVE ARASI
15.30	KONFERANS 3 Oturum Başkanları: Dr. Tümay Sözen, Dr. İlyas Çapoğlu Kemik ve Kalp - Dr. Ali Rıza Uysal
16.15	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Tümay Sözen Şiddetli Osteoporozda Etkin Tedavi Yaklaşımları - Dr. Refik Tanakol
17.00	KARŞIT GÖRÜŞ 1 Tiroid Mikrokarsinomlarında Agresif Tedavi Yapılsın/Yapılmasın? Oturum Başkanları: Dr. Nezaket Adalar, Dr. Gürbüz Erdoğan Yapılsın - Dr. Ertuğrul Taşan Yapılmasın - Dr. Göksun Ayvaz TARTIŞMA
17.45	SÖZEL SUNUMLAR 1 (S01 - S04 / bkz. sf. 13) Oturum Başkanları: Dr. Aysegül Atmaca, Dr. Oğuzhan Deyneli
18.45-19.30	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 1 Tiroid
19.45-20.30	Oturum Başkanı: Dr. Zeynep Oşar Siva Güncellenen Tedavi Kılavuzları Işığında İnsülin Tedavisi - Dr. Robert Lightelm
21.30	Endokrinologlar Dertleşiyor Oturum Başkanları: Dr. Yüksel Altuntaş, Dr. Kubilay Karşıdağ Üniversite Hastanesi, Eğitim Araştırma Hastanesi, Devlet Hastanesi, Özel Hastane

SAAT	SALON B
11.15	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Ahmet Kaya Tip 2 Diyabette Mitler ve Gerçekler Dr. Nevin Dinççağ, Dr. Zeynep Oşar Siva
12.00	NE YAPMALIYIM Diyabet Tedavi İlaçlarının Obezite Tedavisindeki Yeri ? Hangisi, Nasıl, Ne Zaman? (1) - Dr. Adnan Gökçel Bariatrik Cerrahi; Kime, Ne zaman, Nasıl?(1) - Dr. Güner Ögünç
13.00	ÖĞLE YEMEĞİ
14.00	NE YAPMALIYIM Kafa Karıştırıcı Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçları(1) - Dr. Metin Özata Diyabetli Kronik Böbrek Yetersizliğinde (Hemodiyaliz Hastalarında) Diyabet Tedavisi (1)- Dr. Rüştü Serter
15.00	KAHVE ARASI
16.15	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Mustafa Kutlu "Tip 2 diyabet tedavisinde ufukta neler var?" - Dr. Sevim Güllü
17.00	KARŞIT GÖRÜŞ 2 Osteoporoz Tedavisi Sağlık İçin Yararlıdır /Zararlıdır Oturum Başkanları: Dr. Fırat Bayraktar, Dr. Taner Bayraktaroğlu Yararlıdır - Dr. Bilgin Özmen Zararlıdır - Dr. Betül Uğur Altun TARTIŞMA
17.45	SÖZEL SUNUMLAR 2 (S05- S08 / bkz. sf. 13) Oturum Başkanları: Dr. Gökhan Üçkaya, Dr. Mustafa Kulaksızoğlu
18.45-19.30	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 2 Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları
SAAT	SALON C
12.00	NE YAPMALIYIM Hipertansiyon Tedavisinde RAS'ın Hedeflenmesi Yeterli mi, Faydaları, Riskleri ?(1) - Dr. Alper Sönmez Sürrenal İnsidentaloma'lı Hastada Subklinik Cushing Sendromu'nun Tanısı, Tedavisi ve İzlemi (1) - Dr. Aydan Usman
13.00	ÖĞLE YEMEĞİ
14.00	NE YAPMALIYIM Parenteral Nutrisyon Tedavisi ve Diyabet (1) - Dr. Muhammed Güven Kemik Dansitesinin Değerlendirilmesinde Doğru Bilinen Yanlışlar (1) - Dr. Alper Gürlek
15.00	KAHVE ARASI
18.45-19.30	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 3 Obezite, Dislipidemi ve Hipertansiyon
SAAT	SALON D
13.00	ÖĞLE YEMEĞİ
14.00	NE YAPMALIYIM Hipofiz Tümörleri Kimden Şüphelenelim Nasıl Değerlendirelim(1) - Dr. Ömer Azal Remisyona Girmeyen Post-Op Cushing Hastalığında Medikal Tedavi Yöntemleri(1) - Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya
15.00	KAHVE ARASI

BİLİMSEL PROGRAM - 13 NİSAN 2012

13 NİSAN 2012 - BİLİMSEL PROGRAM

SAAT	SALON A
08.00	SÖZEL SUNUMLAR 3 (S09 - S12 / bkz. sf. 13) Oturum Başkanları: Dr. Engin Güney, Dr. Aslı Nar
09.00	KAHVE ARASI
09.30	KONFERANS 4 Oturum Başkanları: Dr. Taylan Kabalak, Dr. Zeynel Beyhan Önlenemeyen İştah ve Obezite - Dr. Deniz Gökalp
10.15	KONFERANS 5 Oturum Başkan: Dr. Pınar Kadioğlu Nonfonksiyonel Hipofiz Tümör Tedavisinde Medikal Tedavi Seçenekleri: Laboratuardan Hasta Başına - Dr. Maria Zatelli
11.00	KAHVE ARASI
11.30	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Şazi İmamoğlu "İnsülin Tedavisinde Kritik Sorular ve Cevaplar" - Dr. Canan Ersoy
12.15	PANEL 3 Erişkinde Monojenik Diyabet Formlarına Yaklaşım Oturum Başkanları: Dr. Olcay Gedik, Dr. Nevin Dinççağ MODY - Dr. Serpil Salman Mitokondrial Diyabet - Dr. Kıvanç Çefle Endokrin hastalıklara Eşlik Eden Diyabet - Dr. Tamer Tetiker
13.15	POSTER SUNUMLAR 2 (P037 - P116 / Yer: Poster Alanı) Poster Değerlendirme Kurulu: Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu, Dr. Berrin Demirbaş, Dr. Ramazan Sarı, Dr. Serkan Yener, Dr. Yusuf Özkan, Dr. Feridun Karakurt, Dr. Kubilay Ükinç, Dr. Banu Kale Köroğlu, Dr. Yusuf Aydın ÖĞLE YEMEĞİ
14.15	PANEL 4 Osteoporozda Merak Edilenler Oturum Başkanları: Dr. Refik Tanakol, Dr. İlhan Tarkun Osteoporoz ve Antidepresan İlaçlar - Dr. Hasan Aydın Renal Kemik Hastalığı ve Tedavisi - Dr. Dilek Gogas Yavuz Premenopozal Osteoporoz ve Tedavisi - Dr. Ersin Akarsu
15.15	KAHVE ARASI
15.45	KONFERANS 6 Tiroid Tümörlerinin Tartışmalı Konusu; Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri Oturum Başkanları: Dr. Harika Boztepe, Dr. Betül Uğur Altun Patoloji - Dr. Yersu Kapran Klinik - Dr. Berrin Çetinarslan
16.30	KONFERANS 7 Oturum Başkanı: Dr. İlhan Satman Diyabet Tedavisinde Hipoglisemi- Dr. Francesca Porcellati
17.15	KARŞIT GÖRÜŞ 3 Postmenapozal HRT Yapılmalı/Yapılmamalı Oturum Başkanları: Dr. Yalçın Aral, Dr. Hakkı Kahraman Yapılmamalı - Dr. Demet Çorapçıoğlu Yapılmalı - Dr. Sezai Şahmay
18.00	SÖZEL SUNUMLAR 5 (S17- S20 / bkz. sf. 14) Oturum Başkanları: Dr. Fulya Akın, Dr. Ramis Çolak
19.00-19:45	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 4 Diyabet Çalışma Grubu
20.00-20.45	Oturum Başkanı: Dr. İlhan Satman Doğru Zaman Geç Olmadan - Dr. Francesca Porcellati
21.30	SOSYAL AKTİVİTE (KONSER)

SAAT	SALON B
08.00	SÖZEL SUNUMLAR 4 (S13 - S16 / bkz. sf. 14) Oturum Başkanları: Dr. Habib Bilen, Dr. Cumali Gökçe
09.00	KAHVE ARASI
11.30	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Aytekin Oğuz Güncel Yaklaşımlarla Diyabetik Dislipidemiye Bakış - Dr. Lale Tokgözoğlu, Dr. Abdurrahman Çömlekçi
12.15	NE YAPMALIYIM Hipofiz Tümörleri Kimden Şüphelenelim Nasıl Değerlendirelim? (2) - Dr. Ömer Azal Remisyona Girmeyen Post-Op Cushing Hastalığında Medikal Tedavi Yöntemleri(2) - Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya
13.15	ÖĞLE YEMEĞİ
14.15	NE YAPMALIYIM Fonksiyonel Olmayan Sürrenal İnsidentaloma'lı Hastalarda Kardiyovasküler Problemler (1) - Dr. Mesut Özkaya Sekonder Hipertansiyon Nedenleri Kimlerde Aranmalı? Nasıl? (1) - Dr. İlhan Yetkin
15.15	KAHVE ARASI
17.15	KARŞIT GÖRÜŞ 4 Gestasyonel Diyabet ve Yeni Tarama/Tanı Kriterleri Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Tüzün, Dr. İlhan Satman Fetal Sorunları Azaltır mı?-Annede Gebelik Komplikasyonlarını Azaltır mı?- Dr. Asuman Çoban Gebelik Sonrası Uzun Dönemde Tip 2 Diyabet Gelişimine Etkileri - Dr. Armağan Tuğrul Sağlık Sistemine Yüğü?, Maliyet-Etkin Bir Yaklaşım mıdır?- Dr. Tevfik Demir
18.15	SÖZEL SUNUMLAR 6 (S21 - S23 / bkz. sf. 14) Oturum Başkanları: Dr. Sibel Güldiken, Dr. Kamile Gül
19.00-19:45	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 5 Hipofiz
21.30	SOSYAL AKTİVİTE (KONSER)

SAAT	SALON C
08.00	Genç Araştırmacı Ödül Töreni ve Sunumu Oturum Başkanları: Dr. A. Sadi Gündoğdu, Dr. Abdurrahman Çömlekçi
12.15	NE YAPMALIYIM Parenteral Nutrisyon Tedavisi ve Diyabet (2) - Dr. Muhammed Güven Pankreatektomi Yapılan Hastalarda Diyabet ve Tedavisi (1) - Dr. Metin Arslan
13.15	ÖĞLE YEMEĞİ
14.15	NE YAPMALIYIM Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Hiperglisemi Tedavisi (1) - Dr. Mitat Bahçeci Adrenal İnsidentalomada Ne Zaman Biyopsi, Ne Zaman Cerrahi ?(1) - Dr. Rifat Emral
15.15	KAHVE ARASI
19.00-19:45	ÇALIŞMA GRUBU TOPLANTILARI 6 Adrenal ve Gonad Hastalıkları
21.00	BİZ BİZE ENDOKRİN KAHVEHANESİ - SERBEST KÜRSÜ
21.30	SOSYAL AKTİVİTE (KONSER)

SAAT	SALON D
12.15	NE YAPMALIYIM Kafa Karıştırıcı Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçları(2) - Dr. Metin Özata Sürrenal İnsidentaloma'lı Hastada Subklinik Cushing Sendromu'nun Tanısı, Tedavisi ve İzlemi (2) - Dr. Aydan Usman
13.15	ÖĞLE YEMEĞİ
14.15	NE YAPMALIYIM Kemik Dansitesinin Değerlendirilmesinde Doğru Bilinen Yanlışlar(2) - Dr. Alper Gürlek
15.15	KAHVE ARASI
21.30	SOSYAL AKTİVİTE (KONSER)

BİLİMSEL PROGRAM - 14 NİSAN 2012

14 NİSAN 2012 - BİLİMSEL PROGRAM

SAAT	SALON A
08.00	SÖZEL SUNUMLAR 7 (S24 - S27 / bkz. sf. 15) Oturum Başkanları: Dr. Şevki Çetinkalp, Sr. Füsün Baloş Törüner
09.00	KAHVE ARASI
09.15	PANEL 5 Güncel Gelişmeler Işığında Dislipidemi Tedavisi Oturum Başkanları: Dr. Ahmet Kaya, Dr. Halil Önder Ersöz Yeni Çalışmalar Işığında HDL Hedeflenmeli - Dr. İbrahim Şahin Dislipidemi Tedavisinde Bitkisel Tedavi Yaklaşımları - Dr. Semin Fenkçi LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol subgruplarının Ateroskleroz Gelişiminde Roller - Dr. Mustafa Cesur
10.15	KONFERANS 8 Oturum Başkanları: Dr. Şazi İmamoğlu, Dr. Okan Bülent Yıldız Fat in Diet, Beta Cell and Incretins - Dr. Bo Ahren
11.15	KAHVE ARASI
11.45	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. İlhan Yetkin Tip 2 Diyabet Tedavisinde Eksenatid: Pratik Klinik Yaklaşımlar - Dr. Habib Bilen, Dr. Tuncay Delibaşı, Dr. İlhan Tarkun
12.30	PANEL 6 Gebelik ve Tiroid Hastalıkları Oturum Başkanları: Dr. Hüsrev Hatemi, Dr. Tevfik Sabuncu Gebeliğin Tiroid Hastalıklarına Etkisi - Dr. Belgin Efe Tiroidin Gebeliğe Etkisi - Dr. Mehmet Baştemir Gebelikte Fonksiyonel Tiroid Hastalıkları - Dr. Mustafa Şahin
13.30	POSTER SUNUMLAR 3 (P117 - P157 / Yer: Poster Alanı) Poster Değerlendirme Kurulu: Dr. Yusuf Özkan, Dr. Feridun Karakurt, Dr. Kubilay Ükinç, Dr. Banu Kale Köroğlu, Dr. Yusuf Aydın ÖĞLE YEMEĞİ
14.30	PANEL 7 Nöroendokrin Tümörlerde Farkındalığı Arttırmak Oturum Başkanları: Dr. Fahri Bayram, Dr. Serdar Güler Endokrinolog Gözüyle - Dr. Mehtap Çakır Patolog Gözüyle - Dr. Figen Öztürk Cerrah Gözüyle - Dr. Ahmet Çoker Nükleer Tıp Gözüyle - Dr. Özlem Küçük Onkolog Gözüyle - Dr. Hüseyin Abalı
16.00	KAHVE ARASI
16.30	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Dr. Göksun Ayvaz Tip 2 Diyabette Bozulan Renal Fonksiyon, Multidisipliner Yönetimi - Dr. Mustafa Arıcı, Dr. Dilek Gogas Yavuz
17.15	KARŞIT GÖRÜŞ 5 Her Dislipidemi Tedavi Edilmeli mi? Oturum Başkanları: Dr. Cihangir Erem, Dr. Yurdaer Sermez Edilmeli - Dr. Canan Ersoy Edilmemelidir - Dr. Mustafa Araz
18.00	KAPANIŞ-ÖDÜL TÖRENİ

SAAT	SALON B
08.00	SÖZEL SUNUMLAR 8 (S28- S31 / bkz. sf. 15) Oturum Başkanları: Dr. Müjde Aktürk, Dr. Neşe Ersöz Gülçelik
09.00	KAHVE ARASI
09.15	Tiroid-Adrenal; Güncelleme Oturum Başkanı: Dr. Mustafa Kutlu Fonksiyonel Tiroid Hastalıklarında Klinik Tanı ve Tedavi - Dr. Aysen Akalın Glukokortikoid Tedavi Prensipleri - Dr. Esen Akbay Hipertansiyonlu Hastayı Ne Zaman Endokrin Hipertansiyon Nedeniyle Araştıralım? Nasıl - Dr. Abdullah Taşlıpınar Hirsutizm Tanımlama Yöntemleri. PKOS Tanımlamasında ve Tedavi Yaklaşımlarında Değişiklik var mı? - Dr. Murat Yılmaz
11.15	KAHVE ARASI
12.30	TİP 2 Diyabet; Güncelleme Oturum Başkanı: Dr. Ahmet Çorakçı Tip 2 Diyabette Optimal Glisemik Kontrol ve Kardiyovasküler Riskler - Dr. Nilgün Başkal Tip 2 Diyabette Farmakolojik Yaklaşım - Dr. Temel Yılmaz Tip 2 DM'de Hipertansiyon ve Dislipidemi Tedavisine Gerçekçi Yaklaşım - Dr. Ercan Tuncel
13.30	ÖĞLE YEMEĞİ
14.30	Hipertansiyon-Dislipidemi; Güncelleme Oturum Başkanı: Dr. Ahmet Kaya Hipertansiyon Tedavisinde Akılcı İlaç Seçimi - Dr. Hülya Iıksu Gözü Dislipidemi Tedavisinde Gerçekçi Yaklaşım - Dr. Cumali Gökçe
15.15	KAHVE ARASI
15.45	Diabetes Mellitusta Komplikasyonlar; Güncelleme Oturum Başkanı: Dr. Zeynep Oşar Siva Akut Hiperglisemik Aciller - Dr. Cevdet Duran Komplikasyon Taramaları - Dr. Faruk Kutlutürk
17.15	KARŞIT GÖRÜŞ 6 Uygunsuz ADH Sendromunda Vaptanlar: Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Sait Gönen, Dr. Zeynep Cantürk Gereklidir - Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü Gerekli Değildir - Dr. Vedia Gedik

SAAT	SALON C
09.15	NE YAPMALIYIM Diyabet Tedavi İlaçlarının Obezite Tedavisindeki Yeri ? Hangisi ? Nasıl ? Ne Zaman (2) - Dr. Adnan Gökçel Bariatrik Cerrahi; Kime, Ne zaman, Nasıl? (2) - Dr. Güner Ögünç
13.30	ÖĞLE YEMEĞİ
14.30	NE YAPMALIYIM Diyabetli Kronik Böbrek Yetersizliğinde (Hemodiyaliz Hastalarında) Diyabet Tedavisi (2) - Dr. Rüştü Serter Hipertansiyon Tedavisinde RAS Hedeflenmeli mi? (2) - Dr. Alper Sönmez Pankreatektomi Yapılan Hastalarda Diyabet ve Tedavisi (2) - Dr. Metin Arslan

SAAT	SALON D
09.15	NE YAPMALIYIM Fonksiyonel Olmayan Sürrenal İnsidentaloma'lı Hastalarda Kardiyovasküler Problemler (2) - Dr. Mesut Özkaya Sekonder Hipertansiyon Nedenleri Kimlerde Aranmalı? Nasıl? (2) - Dr. İlhan Yetkin
13.30	ÖĞLE YEMEĞİ
14.30	NE YAPMALIYIM Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Hiperglisemi Tedavisi (2) - Dr. Mitat Bahçeçi Adrenal İnsidentalomada Ne Zaman Biyopsi, Ne Zaman Cerrahi? (2) - Dr. Rifat Emral



KONUŞMA METİNLERİ

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI YENİ DİABET: EPİDEMİOLOJİK ÖZELLİKLER, KLİNİK VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Dr. Hasan Altunbaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Renal transplantasyon sonrası yeni gelişen diabetes mellitus (PTDM) son zamanlarda daha fazla tanınmaya ve üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu hastalığın tanısında farklı kriterlerin kullanılması nedeniyle gerçek insidansı tam bilinmemekte, % 2-53 oranında bildirilmektedir. Tanı kriteri olarak AKŞ'nin 126, 140 mg/dlden, HbA1c'nin % 6.5'dan büyük olması, en az 1 veya 4 hafta insülin kullanılması gibi değişik kriterler tariflenmiştir. Hastanın yaşlı, obez, belli etnik kökenden olması, ailede diabetes öyküsü, hepatit C ve CMV enfeksiyonu, polikistik böbrek hastalığı olması, kullanılan glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörlerinin varlığı ve dozu gibi risk faktörleri mevcuttur. Gelişen diabetes mellitus renal transplantasyon yapılmış bu hastalarda kardiovasküler hastalık

ve enfeksiyon riskini arttırmakta, hastanın yaşam süresini kısaltmaktadır. Ayrıca graftın fonksiyonunun azalmasına veya kaybedilmesine neden olmaktadır. Hastaların prettransplant dönemde diabetes mellitus riski açısından değerlendirilmesi ve yüksek riskli kişilerin yaşam tarzı değişikliği açısından desteklenmesi, posttransplant dönemde diabetes mellitus açısından risk taşıyan immunsupresif ilaçların seçilmemesi veya kısa süreli, düşük dozlarda kullanımı gibi değişiklikler yapılmalıdır. Tanı için posttransplant dönemde düzenli AKŞ ve gereken hastalarda OGTT yapılmalıdır. PTDM tanısı alan kişilerin oral antidiabetik ilaçlar veya insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Transplantation. 2003 27;75 (10 Suppl):SS3-24.
2. Pham PT, Pham PM, Pham SV, et al New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:175-86.

ENDOKRİN ENGELLEYİCİLERİN REPRODÜKTİF SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Dr. M. Eda Ertörer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

18 Endokrin engelleyiciler (EE), üreme ve gelişimsel süreçlerin dengesi için gerekli hormonların sentez, salgı, transport, metabolizma, reseptör bağlanma fonksiyonu ve eliminasyonu ile etkileşime geçen eksojen ajanlardır. Bu ajanların kadın ve erkek üreme sistemi, meme ve prostat kanseri gelişimi, nöroendokrinoloji, tiroid bezi, metabolizma, obezite ve kardiyovasküler endokrinoloji üzerine etkileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Fizyolojik açıdan, doğal veya sentetik olsun bir endokrin engelleyici ajan, çevresel veya uygunsuz gelişimsel maruziyetlerle, organizmanın çevre ile ilişkisini veya çevreye olan yanıtını sağlayan hormonal veya homeostatik sistemleri değiştirebilir.

Endokrin engelleyicilerin üzerinden etki gösterdiği reseptörler ve mekanizmalar:

1. Östrojen reseptörü (ER), androjen reseptörü (AR), progesteron reseptörü, tiroid hormon reseptörü (TR) gibi nükleer reseptörler
2. Membran östrojen reseptörleri, PPAR-gamma reseptörleri
3. Dopamin, norepinefrin, serotonin gibi steroid yapıda olmayan reseptörler, aril hidrokarbon reseptör (ARh) gibi orfan reseptörler
4. Steroid biyosentez ve/veya metabolizmasında, endokrin ve üreme sistemi içindeki pek çok mekanizmada görev almış enzimatik yollar üzerine olan etkiler
5. Reseptörler üzerinde olan etkileri dışında EE'ler epigenetik etki ile; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi fonksiyonları düzenleyen genlerin ifadesini bozarak, görev yapabilirler.

Sayıları yüzlerle ifade edilen bu ajanların küçük moleküler kütleli ajanlar (1000 Dalton kadar) olmaları dışında tanıtıcı bir özellikleri bulunmamaktadır. Genelde sahip oldukları fenol halkası, doğal steroid hormonları taklit edebilme-rini ve steroid hormon reseptörlerine agonist ya da antagonist olarak bağlanabilmelerini sağlamaktadır.

Kalıcı EE'lerin suda çözünürlüklerinin zayıf, yağdaki çözünürlüklerinin fazla olması adipöz dokuda birikmelerine neden olmaktadır. Bu ajanlara bağışık hiçbir organizma bulunmamaktadır. Ancak, bireylerin metabolizmalarındaki farklılıklar, EE'lerin yıkımlarında, dolayısı ile yarı-ömürleri ve kalıcılıklarında organizmalar arası farklılıklara neden olabilmektedir. Endokrin engelleyicilere karşı olan hassasiyet genetik polimorfizmlere göre de değişiklik gösterebilir. İnsandaki bozuklukların, genelde düşük dozda EE'in karışımlarına uzun dönem maruziyetle geliştiği ileri sürülmektedir.

Endokrin engelleyicilere maruziyette önemli noktalar:

1. Organizmanın en hızlı yapılandığı anne karnındaki dönem ve doğum sonrası iki yaşa kadar olan dönem, dış etkenlere karşı en hassas olduğu zaman dilimidir. Anılan kritik dönemde EE'lere maruziyet, erken yaşam yapılanmasını bozabilir, sessiz bir dönemi takiben aktifleşebilir ve fonksiyon bozukluğu aşikar hale gelebilir. Bu durum, "Erişkin hastalıkların fetal gelişimsel dayanakları" kavramı ile açıklanmaktadır. Üreme sistemi sıklıkla etkilenebilmektedir. Hayvan çalışmalarında, gelişimin kritik dönemlerinde EE'lere kısa süreli maruziyetin, başka ajanlara gelecekteki yanıtı değiştirebildiği gösterilmiştir.

KONUŞMA METİNLERİ

2. Maruziyet ile ortaya çıkış arasındaki zaman: Maruziyet sonrası etkinin ortaya çıkması için genellikle sessiz bir dönem geçmektedir. Bu sessiz dönem on yıllarca sürebilir. Örneğin, infertiliteye neden olabilen bir EE'ye fetal maruziyetin olumsuz etkisi, fertil döneme kadar fark edilmeyecektir. Erken ve geç puberte için de benzeri durum söz konusudur. Bu konunun en tipik ve bilinen örneği; gebeliklerinde düşükleri önlemek için dietilstilbesterol (DES) verilmiş olan annelerin kız çocuklarında erişkin yaşlarda vajinal adenokarsinom görülme sıklığının artmış olmasıdır.
3. Organizma hemen her zaman tek bir EE'ye maruz kalmaz, genelde karşılaşılan bir EE karışımıdır. Farklı EE'lerin birlikte olan etkileri aditif veya sinerjistik olabilir.
4. Endokrin engelleyicilerin doz-yanıt dinamikleri U şeklinde tanımlanmaktadır. Standartların çok altındaki düşük dozlarda maruziyetleri bile, endokrinolojik ve reproduktif sorunlar yaratabilir.
5. Endokrin engelleyiciler, yalnızca maruz kalan bireyi değil, sonraki nesilleri de etkileyebilir. DNA sekansları üzerinde mutasyonlara neden olarak genetik etki gösterebilir, bazen de epigenetik etki ile; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi fonksiyonları düzenleyen genlerin ifadesini bozarak çalışabilirler.

Yukarıda sıralanan niteliklerinden dolayı endokrin engelleyicilerle ilgili kontrollü çalışma yapmak pek mümkün değildir. Literatürdeki çalışmalar genellikle hayvan ya da hücre kültürü çalışmalarıdır. Bu konuda endüstri destekli çalışmaların sonucunda EE'ler genellikle aklanmakta iken, devletlerin desteklediği projelerde ciddi sorunlara neden oldukları izlenmektedir.

Endokrin engelleyiciler aşağıdaki gibi listelenebilir: Endüstriyel çözücüler ve yan ürünleri-Poliklorine bifeniller (PBC) ve Polibromine bifeniller (PBB): Bilgisayar, TV ve mobilyalarda alev almayı önleyici ajan olarak kullanılmakta iken, 1970'lerde yasaklanmışlardır. Ancak, geçmişte yaygın olarak kullanılmış olmaları ve doğada kalıcı olmaları sebebi ile çevremizde; besin zincirinde bol miktarda bulunmaktadır. İnsan adipöz dokusunda depolanmaktadır. Amerikan toplumunda serum PCB düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olduğu bildirilmektedir. Pek çok PCB'nin östrojenik ve antiandrojenik aktivitesi olduğu bilinmektedir.

Plastikleştiriciler-Falatlar: Plastiği yumuşatmada kullanılan maddelerdir. Özellikle, oyuncaklarda, kozmetiklerde ve ev temizleyici deterjanlarda kokuyu taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. İnsan maruziyeti oral, inhalasyon ve cilt teması yoluyla gerçekleşmektedir. Saatlerle ifade edilebilen yarı ömürleri vardır ve hızlıca metabolize edilerek gayta ve idrarla atılırlar. İdrar konsantrasyonlarını takip etmek, en sık kullanılan maruziyet moniterizasyonu yöntemidir.

Dioksinler: Plastik bardaklarda servise sunulan sıcak içeceklerle, sıcak besin maddelerine ve mikrodalga fırında ısıtılan plastik kaplardaki yiyeceklerle bulaşır. Pet şişelerde satılan sulara, güneşin ve sıcaklığın etkisiyle karışır. Maruz kalan organizmada aril hidrokarbon reseptör (AhR) ifadesini azaltarak kanserojen etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu reseptörün, sitozolik sinyalizasyon proteinlerine, tümör süpresör proteinlerine, onkogenlere, hücre siklusu proteinlerine, büyüme faktörlerine etki ederek kanser gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Plastikler-Bisfenol A (BPA): Plastik taşıyıcılarda sert plastiğin bir komponentidir ve plastik şişelerin içini döşer. Taze betonu eski betona yapıştırmada, tekne yapımında kullanılan epoksi reçinede bulunur. Bilinen betondan iki yüz kat fazla bir dayanıklılık ve sertlik verebilir. Östrojen reseptörüne zayıf agonistik etki gösterir. Kemirgenlerde plasentaı geçtiği ve fetusta anne dolaşımından daha yüksek serum düzeylerine ulaşabildiği gösterilmiştir.

Pestisitler-Metoksiklor, Klorpirifos, Diklorodifeniltri-klo-roetan (DDT): Östrojen agonisti ve/veya androjen antagonistdirler. Yarı ömürleri uzundur ve lipofilik yapıdadırlar. Fungisitler-Vinklozolin: Mahsulde bulunur. Androjen reseptörüne karşı antagonistik etki göstermektedir. Farelerde prostat büyümesi ve boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Farmasötikler-Dietilstilbesterol (DES): Düşüğü engellemek amacı ile kullanıldığında, doğan kız çocuklarında erişkin dönemde vajinal adenokarsinom insidansının arttığı gösterilmiştir.

Fitoöstrojenler-dadzein, kumestrol

Endokrin engelleyiciler ve üreme sistemi

Erkek seksüel farklılaşması androjen bağımlı iken, kadın farklılaşması çoğunlukla östrojen ve androjenlerden ba-

ğimsız gerçekleşmektedir. Bu nedenle EE'lere bağlı olarak kadın ve erkeklerde gözlenen bozuklukların östrojenleri taklit etmesi, androjenleri antagonize etmesi beklenir. Seks steroidleri; özellikle östradiol, üremenin hipotalamustaki kontrolü üzerinde önemli etkiye sahiptir.

Reprodüktif ve reprodüktif olmayan (beyin, akciğerler, kolon, prostat, kardiyovasküler sistem gibi) dokularda östrojen sinyalizasyonu östrojen reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Bu reseptörler; ERα ve ERβ olmak üzere iki gruba ayrılır. Farklı kromozomlar üzerindeki farklı genler tarafından sentezlenirler. ERα hepatositler ve hipokampus, ERβ ise yoğunlukla prostat, vajina ve serebellumda ifade edilir. ERα normal meme gelişimini sağlayan baskın reseptördür, ancak ERβ normal meme ve reprodüktif gelişim için kritik öneme sahip değildir.

ERα ve ERβ'nin ligand bağlayıcı bölgelerinin (LBD) belirgin olarak büyük olması, küçük moleküller olan EE'lerin kolayca bağlanmalarına yol açmaktadır.

Fitoöstrojenler, pestisitler, fungusitler, PCB'ler gibi endokrin engelleyiciler beyin seksüel farklılaşmasını etkileyebilir. Erken dönem maruziyetleri ile reprodüktif fizyoloji ve seksüel davranış paterni değişebilir. Örneğin; anne karnında veya erken postnatal dönemde düşük dozlarda PCB veya soya maruziyetinin dişi ratların çiftleşme davranışını etkilediği gösterilmiştir. Kumestrol adlı fitoöstrojene erken postnatal maruziyet, maskülin davranış paternini bozmuştur. Endokrin engelleyicilerin yine her iki cinsiyette puberte zamanını etkileyebildiğine dair kanıtlar vardır. Bu bilgiler, EE'lerin nöroendokrin hipotalamus üzerine etkili olduğunu göstermektedir.

Endokrin engelleyicilerin erkek üreme sistemi üzerine etkileri

Erkeklerde testiküler disgenezi sendromu (TDS) denen, oligospermi, kriptorşidizm, hipospadias ve testiküler germ hücreli karsinoma kadar uzanan tablonun bozuk prenatal testiküler gelişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sekonder androjen eksikliği ve bozulmuş germ hücre gelişimiyle oluşan prenatal Leydig ve Sertoli hücre disfonksiyonunun bu sendroma neden olduğu düşünülmektedir.

Endokrin engelleyicilerle TDS'yi ilişkilendiren epidemi-

yolojik veriler dolaylıdır. Etik sebeplerle insandaki TDS patogenezinde EE'lerin yeri halen direkt olarak gösterilememiştir. Bu nedenle, TDS modeli, hayvan modelleri üzerinden anlaşılma çalışılmaktadır. Hayvan çalışmalarında, fetal falat maruziyeti ile TDS benzeri bir tablonun olduğu, erkek bebek hayvanların anogenital uzaklıklarında azalma olduğu görülmüştür. Bu bilgi, yapılan epidemiyolojik bir çalışmada insanlar üzerinde de doğrulanmıştır. Testiküler disgenezi sendromunun klinik olarak en sık bulgusunun kötü semen kalitesi olduğu düşünülmektedir. Klinisyenler, TDS'lerin farklı spektrumlarını bilmeli ve oligospermi sorunu olan bir olgunun artmış testiküler karsinom riski bulunduğunu akıldan çıkartmamalıdır.

Prostatın kötü huylu oluşumları erkeklerdeki en sık solid kanserdir. Erken kastrasyona uğratılan erkeklerde prostat kanseri izlenmemesi, bu kanser türünün gelişiminde steroidlerin yeri olduğunu düşündürmüştür. Androjenlere ek olarak, östrojenlerin de benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinde etkili olduğu düşünülmektedir. Prostat östrojen reseptörleri bulunmaktadır ve anılan doku, gelişimin kritik evrelerinde maruz kaldığı östrojene karşı duyarlıdır.

Endokrin engelleyicilerle prostat kanseri ilişkisine işaret eden pek çok çalışma bulunmaktadır. Pestisitlerden özellikle metil bromidin prostat kanseri ile olan ilişkisi, çiftçiler üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada gösterilmiştir. Anneleri DES kullanmış insan erkek bebeklerin prostatlarında geri-dönüşümlü skuamöz metaplazi izlenmiştir. İn vitro prostat hücre kültürleri ve kemirgen modellerinde Bisfenol A'nın hücre büyümesini yönetebildiği ve hormonal karsinogeneze olan yatkınlığı artırdığı saptanmıştır. Prostat kanseri olan ve olmayan İsveç'li erkeklerin prostat dokularında PCB konsantrasyonları ölçüldüğünde, yüksek doku PCB düzeyleri ile prostat kanseri arasında ilişki bulunmuştur.

Endokrin engelleyicilerin kadın üreme sistemi üzerine etkileri

Kadın üreme sistemi, normal gelişimi ve fonksiyonu için eş-güdümlü çalışması gereken pek çok bileşene ihtiyaç duyan karışık bir mekanizmadır. Gelişimin kritik dönemlerinde veya hayatın farklı dönemlerinde maruz kalacağı endojen ve eksojen faktörler önemli sorunlara neden olabilir.

İzlenebilecek problemler; prematür telarş-pubarş, polikistik over sendromu (PKOS), anöploidi, prematür ovarien yetmezlik, üreme yolları anomalileri, uterin fibroidler, endometriozis, ektopik gebelik, vajinal adenokarsinoma kadar uzanan geniş bir yelpazededir.

Polikistik over sendromu doğurganlık dönemindeki kadınların %6-7'sini etkileyen, azalmış fertilite ve yaşam boyu artmış kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM riskiyle birlikte olan bir tablodur. Normal siklusun bozulmasına, hiperfonksiyone teka hücreleri ve görece olarak hipofonksiyone granüloza hücreleri eşlik etmektedir. Bu sendroma yatkınlık yaratan pek çok gen tanımlanmıştır. Dişi fetusun anne karnında maruz kaldığı androjen benzeri EE'lerin PKOS'a neden olabileceği ileri sürülmektedir. Koyun ve maymunlarda prenatal yüksek düzeyde testosteron maruziyeti PKOS yönünde fetal programlanmaya neden olmuştur. Özellikle gestasyonun belirli günlerinde yüksek dozlarda testosteron maruziyetinin, dişi maymunlarda erişkin dönemde anovulatuvar infertilite, aşırı LH salgısı, artmış endojen testosteron düzeyleri, santral adipozite, insülin direnci ve ovaryen hiperandrojenizmin eşlik ettiği polikistik overlere yol açtığı izlenmiştir.

Yapılan bir insan çalışmasında, PKOS hastası kadınların serum BPA düzeylerinin, normal ovülasyonu olan ve hiperandrojenemisi olmayan kontrol grubuna göre obezite derecesinden bağımsız olarak daha yüksek olduğu sap-

tanmıştır. Sendromu taşıyan kadınların artmış serum BPA ve testosteron düzeylerinin azalmış BPA klirensi ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Anne karnında DES maruziyetinin erken menopoza yaşı ile ilgili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Serum perflorokarbon düzeyleri yüksek olan kadınların sigara, yaş, alkol tüketimi, fiziksel egzersiz gibi parametrelerden bağımsız olarak menopoza yaşının erken olduğu izlenmiştir.

Endokrin engelleyicilere maruziyetin ektopik gebelik, erken eylem, düşük ve infertiliteye neden olabileceği bilinmektedir. Bu konuda en güçlü kanıtlar DES maruziyetine aittir. Bu ajana anne karnında maruz kalan dişi bebekler; T şeklinde uterus, oviduktal anatomik bozukluklar, abnormal servikal anatomi sergileyebilir. Vajinal adenokarsinom ise DES'in sebep olabileceği bir diğer sorundur.

Meme kanseri ile EE'ler arasında ilişki olduğuna dair kanıtların en güçlülerinden biri BPA maruziyetine aittir. Hayvan çalışmalarında, fetal Bisfenol A maruziyetinin meme dokusu stromasında ilerde duktal gelişime yataklık edecek yağ yastıklarının maturasyonunu ilerlettiği ve fibröz kollajen yapısı değiştirdiği gösterilmiştir. Bu durumun adolesan ve erişkin dönemde prekanseröz lezyonları artırdığı ve bu lezyonların proliferasyon hızlarının ve ER sayılarının fazla olduğu izlenmiştir. Bu hayvanlar kanserojen ajanların düşük dozları ile bile tümör geliştirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Rev. 2009;30:293-342.
2. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. Chem Res Toxicol. 2011;24: 6-19.
3. Bellingham M, Fowler PA, Amezaga MR, Rhind SM, Cotinot C, Mandon-Pepin B, et al. Exposure to a complex cocktail of environmental endocrine-disrupting

- compounds disturbs the kisspeptin/GPR54 system in ovine hypothalamus and pituitary gland. Environ Health Perspect 2009; 117: 1556-1562.
4. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. [Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure.](#) Environ Health Perspect. 2005; 113:1056-1061.
5. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al.
6. [Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome \(PCOS\): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:480-484.

PEDİATRİK HASTALARDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

Dr. Feyza Darendeliler

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Rekombinan Büyüme Hormonu (BH) nun piyasaya verilmesinden sonra BH tedavisi çocukluk çağında giderek daha fazla çocukta kullanılmaya başlamıştır. BH tedavisi, BH eksikliğinin yanısıra Turner sendromu, gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı doğan ve boyu kısa olan çocuklar, kronik böbrek yetersizliği, Prader Willi sendromu, Noonan sendromu, SHOX eksikliği ve bazı ülkelerde idiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda kullanıma endikasyonları almıştır. En sık kullanım alanı BH eksikliği tanısıdır. BH tedavisi kısa dönemde büyüme hızını artırmakta ve uzun dönemde nihai boyun uzamasına ve hedef boya uygun düzeye gelmesine yardımcı olmaktadır. Tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörler yaş, doz, başlangıçtaki boy olarak sayılabilir. Başlangıç yaşı ne kadar küçükse ve boy ne kadar geri ise tedaviye yanıt daha

iyidir. Optimum dozların kullanılması önemlidir. Beraberinde diğer hipofiz hormon eksiklikleri varsa tedaviye bu hormonların da eklenmesi önemlidir. BH tedavisinin yan etkileri nadiren injeksiyon yerinde ağrı ve döküntü, geçici ateş, prepubertal jinekomasti, artralji, ödem, benign intrakraniyal hipertansyon, insülin direnci, skolyozun artması, femur başı epifiz kayması olarak sayılabilir. Özellikle BH eksikliği dışı tanılarda bu yan etkiler daha sıktır ve bazıları BH'nin direk etkisine bağlı olmayabilir. Mitojenik etkisi nedeniyle tümör oluşturma riski açısından çok dikkatlice değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ve izlemlerde altta yatan bir risk faktörü yoksa tümör geliştirme riski saptanmamıştır. Ancak özellikle güvenlik açısından tedavi sırasında IGF1 düzeyleri mutlaka izlenmeli ve +2SD değerlerinin üzerine çıkması önlenmelidir.

ERİŞKİN HASTALARDA BÜYÜME HORMON TEDAVİSİ

Dr. Hatice Sebila Dökmetaş

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş:

Yaklaşık 20 yıl öncesine kadar erişkin hipofiz yetmezliği olan hastalara sadece tiroksin, steroid ve gonadal hormon replasmanı yapılırdı ve pubertal büyüme tamamlandıktan sonra büyüme hormonu (BH) eksikliğinin klinik bir sorun oluşturmadığı düşünülmekteydi. Yapılan çok sayıda çalışma sonucu elde edilen veriler ışığında erişkin tip BH eksikliğinin başta kardiyovasküler hastalık insidansında artış olmak üzere kemik mineral yoğunlunda azalma, vücut kompozisyonunda değişiklik, psikososyal sorun, yaşam kalitesinin düşmesi gibi bir çok soruna neden olduğu gösterilmiştir.

Erişkinde BH Eksikliği Nedenleri:

1. Çocukluk döneminde başlayan BH eksikliği: Pediatrik dönemden erişkinliğe geçiş BH eksikliğinin yeniden dinamik testlerle değerlendirilmesi için uygun bir dönemdir. Multipl hipofiz hormon yetmezliği olan ve en az 1 aydır BH tedavisi almayan hastalarda IGF-I düzeyi normalden düşükken, sellar veya suprasellar bölgede radyolojik olarak tespit edilen konjenital bir anomali, kraniyofarengioma gibi kazanılmış hipotalamo hipofizer yetmezlik, malign hastalık için hipotalamo hipofizer bölgeye yüksek doz radyoterapi uygulanması veya bu bölgedeki hastalıklar için cerrahi uygulanması, BH sentezini bozan genetik defekt gibi durumlardan biri varsa bu hastalarda kalıcı BH eksikliği riski oldukça yüksektir. Bu hastalarda kalıcı BH eksikliği olduğu kabul edilir ve erişkin dönem BH eksikliği tanısı koymak için provokasyon testi yapılması gerekmez. Yukarıda bahsi geçen nedenler dışında BH eksikliği olan çocuklar idiyopatik BH eksikliği olan hasta grubunu oluşturmaktadır ve bu grup hastalar neredeyse tüm serilerde

çocukluk döneminde başlayan BH eksikliğinin en sık nedenidir. Bu hastalar erişkin boyuna ulaştıktan sonra BH tedavisine devam etmeden önce yeniden dinamik testler ile BH eksikliği açısından değerlendirilmelidir çünkü idiyopatik BH eksikliği olan çocuklarda kalıcı BH eksikliği, yapısal nedenlere bağlı BH eksikliği olan hastalara göre daha düşüktür. İdiyopatik BH eksikliği olan çocuklar erişkin dönemde test edildiklerinde çoğu hastada BH cevabının yeterli olduğu görülmüştür. Burada dikkat edilmesi gereken bir ayrıntı ise bu hastaların BH eksikliği için yeniden test edilmeden en az 1 ay önce BH tedavilerinin kesilmesidir. Böylece BH tedavisi ile oluşacak supresyon önlenmiş olur.

2. Erişkin dönemde başlayan BH eksikliği: Hipotalamus ve hipofizin yapısal hastalığı olanlar (hipofiz adenomu, Ratke kisti, menenjiom gibi), bu bölgelere cerrahi işlem veya radyoterapi alanlar, kafa travması öyküsü olanlar ve hipofiz yetmezliği tanısı alanlar erişkin tip BH eksikliği açısından değerlendirilmelidir. Erişkinlerdeki BH eksikliğinin en sık nedeni hipofiz adenomu veya bu nedenle yapılan operasyonlar veya radyoterapidir. Makroadenomlar daha fazla oranda hipofizer yetmezliğe neden olurken (%30-60) nonfonksiyone mikroadenomların da (%42) BH eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar sonucunda beyin hasarı (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayıcı kafa travması ve subaraknoid kanaması) olan hastaların da hipofizer yetmezlik açısından değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Özellikle şuur kaybı olan ve 24 saat hastanede kalan travmatik beyin hasarı olanlar travmadan 6-12 ay sonra hipofizer yetmezlik açısından değerlendirilmelidir. BH'nun patolojik durumlarda ilk etkilenen hipofiz hormonu olduğu bilindiğinden

bu hastalarda erişkin tip BH eksikliğinin ekarte edilmesi mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir.

3. İdiyopatik BH eksikliği: Erişkinlerde nadir olduğu için bu grup hastalarda tanı koymak için en az 2 provokasyon testi ile tanı doğrulanmalıdır. Obezitesi olan erişkinlerde IGF-I düzeyindeki düşüklük tanının doğruluğunu destekleyen bir bulgudur.

Tanı :

BH eksikliği tanısı için altın standart test insülin toleras testi (ITT)'dir. Çocuklarda pik BH > 10 ng/ml, erişkinlerde pik BH > 5 ng/ml olması BH eksikliği olmadığını gösterir. ITT sonrası pik BH değeri < 3 ng/ml olması BH eksikliği tanısı koydurur. ITT kardiyovasküler hastalıklarda, epilepside ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir. "Endocrine Society" nin son klavuzunda GHRH-arginin testi'de ITT ile birlikte birinci seçenek olarak önerilmiştir ancak BH eksikliğinin sebebi radyoterapi gibi hipotalamik bir nedene bağlıysa GHRH-arginin testi yanıltıcı olabilir. GHRH-arginin testi kiloya göre değerlendirildiğinde ITT kadar değerli bir testtir. Bu test sırasındaki pik BH düzeyi vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m² olanlarda 11 µg/L, VKİ 25-30 kg/m² olanlarda 8 µg/L, VKİ >30 kg/m² olanlarda 4 µg/L düzeyinden düşük ise GH eksikliği tanısını koydurur. ITT'nin veya GHRH-arginin testinin uygun olmadığı hastalarda BH eksikliği için glukagon stimülasyon testi kullanılabilir. Bu testte GH cevabı en az 3 saat süreyle izlenmelidir. Pik BH düzeyi <2.5-3 µg/L ise BH eksikliği tanısını koydurur.

Provakatif testler ile "cut-off" değerlerin altında pik BH düzeyi olanlarda IGF-I düzeyindeki düşüklük BH eksikliği tanısını koydurur ancak kötü kontrollü diyabet, karaciğer hastalığı, oral östrojen tedavisi, anoreksi ve hipotiroidi gibi durumlarda IGF-I düzeyinde azalma olabileceği akıldatılmalıdır. Obezlerde BH' na duyarlılık artmıştır. Bu nedenle obezlerde IGF-I düzeyindeki düşüklükler GH eksikliğini destekleyen bir bulgudur.

Hipofizer hormonlardan 3 veya daha fazla eksiklik olduğunda BH eksikliği ihtimali oldukça fazladır ve bu durumlarda provokasyon testi yapmaksızın tanı konulabilir.

BH tedavisinin faydaları:

BH tedavisi ile vücut kompozisyonunda düzelme ve egzersiz kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir. BH' u lipolizi artırarak total vücut yağını azaltır ve bu etki 6 aylık tedavi sonrası görülür. Tedavi devam ettiği sürece bu olumlu etki sürmektedir. BH eksikliğinde görülen yağsız vücut kitle-sindeki azalma tedavi ile düzelir ve kas kitlesi artar. Çocukluk döneminde başlayan BH eksikliğinde %35, erişkin başlangıçlı BH eksikliğinde %20 oranında osteoporoz görülmektedir. Bu veriler BH eksikliğinin başlangıç yaşının osteoporoz gelişiminde önemli olduğunu düşündürmektedir. Bilinmesi gereken önemli bir ayrıntı da tedavinin 12. ayından önce yapılan kemik mineral dansitesi (KMD)' nde azalma görülebileceğidir. Bu nedenle BH tedavisinin 18-24. ayında KMD ölçülmelidir. Bu dönemlerde yapılan KMD ölçümlerinde %4-10 oranında artış olduğu görülmüştür. BH eksikliği olan çocuklarda erişkin boya ulaşılsa bile iskelet ve kas maturasyonunun maksimum olması için geçiş dönemi boyunca BH tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda erişkin boya ulaştıktan 2 yıl sonrasına kadar BH tedavisi alan çocuklarda tedavi almayanlara göre KMD'de anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastalar DEXA (Dual Energy X-ray Absortimetry) ile KMD açısından değerlendirilmeli eğer anormallik varsa en az 2 yıl daha BH tedavisine devam edilmelidir. Bu hastalarda eğer tedavi kesilmişse erişkin dozda BH tedavisi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır.

BH tedavisi ile erişkin tip BH eksikliği olanlarda kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu etkiler endotelial fonksiyon, lipoprotein metabolizması, inflamatuvar kardiyovasküler markırlar ve myokard fonksiyonları üzerine BH'un olumlu etkileri sonucu oluşmaktadır.

Erişkin tip BH eksikliği olanlarda BH tedavisi ile yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Yaşam kalitesindeki düzeltilmeler özellikle ilk 3 ayda olmak üzere çoğu ilk 1 yılda görülür.

BH tedavisi:

BH tedavisi çocuklarda BH eksikliği, böbrek nakli öncesi kronik böbrek yetmezliğine bağlı boy kısalığı, Turner sendromundaki ve Prader-Willi sendromundaki boy kısa-

lığı, idiyopatik boy kısalığı ve normal büyüme persantilini yakalayamayan gestasyonel yaşı küçük olan hastalarda endikedir. Erişkinlerde ise BH eksikliği ve HIV enfeksiyonuna bağlı kaşeksi durumlarında endikedir ancak pek çok yeni alanda onay almak için de bilimsel çalışmalar devam etmektedir.

Erişkinlerde BH tedavisi bireyseldir. Tedaviye düşük dozlarla başlanır ve klinik cevap, IGF-I düzeyi ve yan etkiye göre doz ayarlaması yapılır. 30-60 yaş arasındaki hastalar için başlangıç dozu 0.2-0.3 mg/gün' dür. 30 yaşından küçük genç erişkinlerde ise 0.4-0.5 mg/gün gibi daha yüksek dozlar önerilir. Pediatrik dönemden erişkin döneme geçen hastalara ise daha yüksek dozlar ile tedaviye başlanması gerekebilir. 60 yaşından büyüklerde ise 0.1-0.2 mg/gün gibi daha düşük dozlarla tedaviye başlanması önerilmektedir. 1-2 aylık aralıklarla doz ayarlaması yapılır. IGF-I düzeyinin normal yaş ve seks uyumlu aralığın üst yarısında olması hedeflenir. Bu hastalarda hedeflenen klinik etki sağlanır ve yan etki görülmezse hasta 6 ayda bir IGF-I düzeyi ile takip edilir. BH tedavisinin ne kadar devam etmesi gerektiği hakkında oluşmuş bir konsensus yoktur. Eğer klinik fayda görülmüşse tedavinin kesilmesine gerek yoktur ancak 1 yıllık tedaviye rağmen fayda görülmemişse tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.

Oral östrojen tedavisi alanlarda hedef IGF-I değerlerine ulaşmak için daha yüksek dozlarda GH tedavisine ihtiyaç duyulur çünkü östrojen BH'nun postreseptör inhibisyonuna neden olarak IGF-I sentezini suprese eder. Aynı nedenden dolayı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek dozlara çıkmak gerekir. BH tedavisi alanlarda dikkat edilmesi gereken diğer ayrıntı tiroid ve adrenal fonksiyonların da değerlendirilmesidir. BH tedavisi serbest T₄ düzeyinde ve kortizol düzeyinde azalmaya neden olur. Hipotiroidi ve adrenal yetmezlik nedeniyle tedavi alan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. BH tedavisi öncesi hipotalamo-hipofizer adrenal aks değerlendirildiğinde hormonal eksiklik olmasa bile BH tedavisi alırken steroid eksikliğinin gelişebileceği akıldatılmalıdır.

BH tedavisi ile ilişkili yan etkiler:

Yan etkiler hastaların %5-18'inde görülür ve sıvı retansiyonu ile ilişkilidir. Periferik ödem, artralji, parestezi ve miyalji en sık görülen yan etkilerdir. Retinopati, benign intrakraniyal HT ve jinekomasti ise nadir görülen komplikasyonlardır. Yan etkiler uygun doz titrasyonu ile düzelirler. BH tedavisi alan diyabetik hastalarda BH' nun insülin antagonisti etkisinden dolayı diyabet ilaçlarında doz ayarlaması gerekebilir.

2. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007 ;157:695-700.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ NONKLASİK KAH (21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ)

Dr. Levent Kebapçılar

Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

21 hidroksilaz eksikliği %90-95 oranında, en sık konjenital adrenal hiperplazi nedeni olarak bildirilmektedir. Konjenital adrenal hiperplazilerin klasik tipinde basit virilizan, klasik tuz kaybettiren form, ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazi olmak üzere üç klinik formu vardır.

Nonklasik KAH (21 hidroksilaz eksikliği):

Nonklasik şekli daha yaygın olup beyaz ırkta genel olarak insidansı 1/1000 olarak bildirilmesine rağmen Askenazi Yahudilerinde 1/27, İspanyollarda 1/53, Yugoslavlarda 1/63 İtalyanlarda 1/333 oranında bulunmuştur.

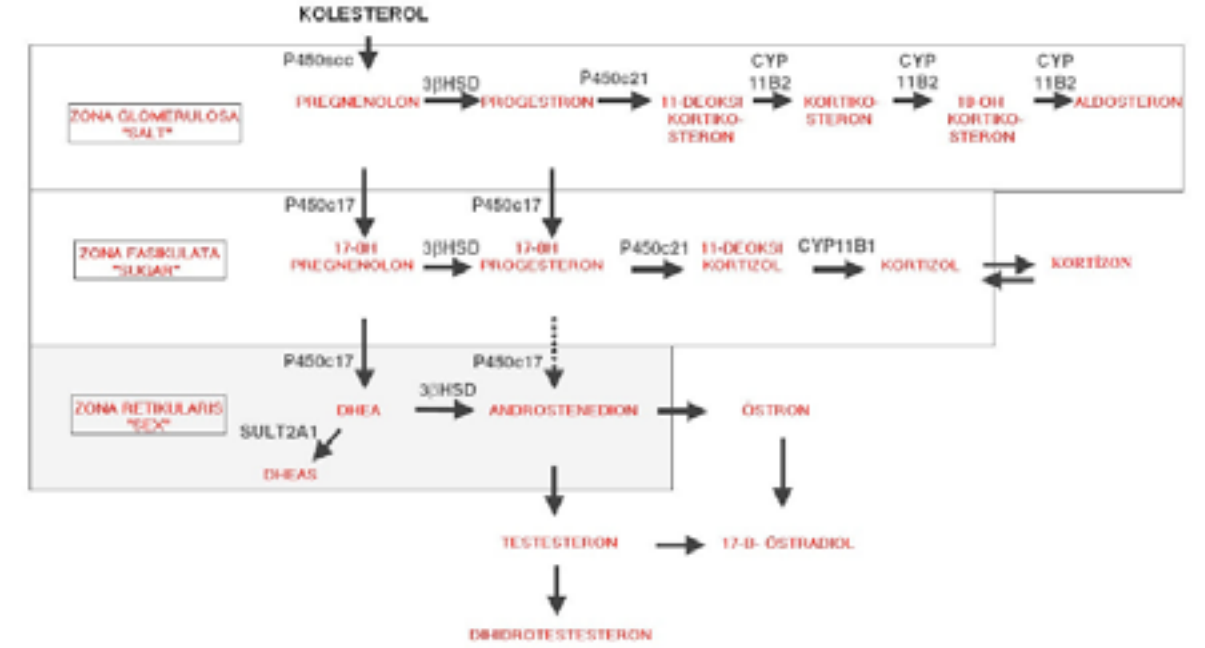
Yarman ve ark. PCOS'lu 61 hastayı bazal değerler, ACTH stimülasyon testi ile ve genetik çalışma yaparak araştırmışlar, 21-OH eksikliğine bağlı Nonklasik KAH'yi %33 oranında bulmuşlardır. Yine ülkemizde Kamel ve ark. 43 PCOS, 20 idyopatik hiperandrojenemiden oluşan 63 vakalık bir çalışma grubunda 9 (% 9.52) vakada Nonklasik KAH bulmuşlardır. Ünlühizarci ve ark. 285 hirsutizmi olan hastalarda ACTH stimülasyon testi ve genotipik inceleme sonrası 21-OH eksikliğine bağlı Nonklasik KAH'yi %2.1 oranında bulmuşlardır.

Klinik Bulgular

Non-klasik 21-OHD (NKKAH) hiperandrojenizmi olgularının %2.2- %10 görülmektedir. Bu vakalarda 17-OH progesteron, 11-dezoksikortizole çevrilemediğinden yeterli miktarda kortizol sentezi yapılamaz. ACTH, yeterli kortizol olmadığından geri bildirim ile baskılanamadığından aşırı miktarda artar. Artmış ACTH ise adrenal androjen yapımını artırır (Şekil 1).

Adrenal androjen sentezi artışı ise dişi bebeklerde hafif klitoris büyümesi, erkeklerde ise dış genital organın büyümesine yol açabilmesi dışında, dış genital yapı genelde normaldir. Daha geç dönemde erken kıllanma, hirsutizm, erken pubarche, akne gelişimi, adet düzensizliği gibi aşırı androjen artışı bulguları ile ortaya çıkabilir. Polikistik over görünümü sekonder komplikasyon olarak tespit edilebilir. Aşırı androjene maruz kalması nedeniyle overde kistlerin arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle PCOS hastalarında her zaman altında non-classic 21-OHD CAH olabileceği düşünülmelidir. Nonclassic erkek hastalar puberte sonrasında akne ve infertilite nedeniyle tanı alabilmesine rağmen çoğu zaman asemptomatikler. Erken sakal gelişimi, alopesi, erken dış genital gelişimi ile birlikte olan küçük testis (HPA axis baskılanması), olmasına rağmen normal sperm sayısına genelde ulaşılır. Testiküler kitle görülebilir. Bunlar bazı adrenal prekürsör hücreler testise migrasyonu sonucu oluşur. ACTH yanıt verir ve bu nedenle glukokortikoid tedavisi ile kitlelerde küçülme tespit edilebilir. Kitleleler çok büyükse operasyon önerilir. Bayanlarda, fertilite oranı tedavi yapılmayanda % 50, tedavi ile % 10-15 geriler. KAH'de reproduktif disfonksiyonların nedenini açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Fertilitenin azalması sebebi olarak, progesteron artması servikal mukus kalitesini etkileyerek sperm penetrasyonuna engel olabilir. 17-OHP artması endometrial matürasyonun sağlanmasını ve embriyo implantasyonuna engel olur. Androjen fazlalığına bağlı hipotalamohipofizer-gonadal fonksiyonlarda bozukluklar olabilir. NKKAH'de androjenin artmasına bağlı; obezite, hipertansiyon, insulin resistansı, aterosklerotik lipid profili oluşumu görülebilir. KAH'li hastalarda ve heterozigotlarda normal popülasyona göre adrenal kitle insidansı artmıştır.

KONUŞMA METİNLERİ



Şekil 1. 21-Hidroksilaz eksikliği

21-OH Eksikliği Tanısı

NKKAH'de 17-OHP'nin pulsatil ve diurnal varyasyonu nedeni ile öğlene doğru ve akşamüstü değerler normal çıkabilir. Bu nedenle tek ölçüm yapılacaksa sabah 08:00-09:00 arasında yapılmalıdır. Nonklasik tip 21 OH eksikliğinde bazal serum 17 OHP düzeyleri 2 ng/dl üzerinde olup ACTH uyarı ile 60.dakikada 10 ng/dl'nin üzerine çıkması beklenir. Bulunan 17-OHP düzeyi 2 ng/dL altında ise NKKAH tanıdan uzaklaşılır. Heterozigot taşıyıcı vakalar ACTH uyarısına daha düşük yanıt verirler, hafifçe 17 OHP yükselir, 2-10 ng/dl'a arasındaki değerlere ulaşır. Aldosteron sentezi ve sodyum dengesi nonklasik tip 21 OH eksikliğinde hastalarda etkilenmemiştir.

21 Hidroksilaz-Genetik

Hastalık 6p21.3' de yerleşmiş olan CYP21A2 (21 hidroksilaz enzimi geni) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Günümüze kadar CYP21A2 geninde 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Enzim eksikliğinin derecesi ile klinik tipler arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Tuz kaybettiren tiplerde enzim aktivitesi hiç yok iken, basit virilizan tipte %1, klasik olmayan (nonklasik) tipte %20-50 arasında enzim aktivitesi korunmuştur. Tuz kaybettiren tipte büyük gen delesyonu ve gen konversiyonları intron 2 nt 656G, basit virilizan tipte I172N, nonklasik tipte V281L,

P30L mutasyonları daha sık bulunmuştur. Türkiye' de Yarman ve ark. 61 PKOS'lu vakada bazal 17-OHP değeri 2 ng/L'nin üzerinde ve ACTH stimülasyonu ile 17-OHP değeri 10 ng/L'nin üzerinde olan 20 hastaya (% 33) 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH tanısı koymuşlardır. Daha sonra moleküler gen çalışmaları ile 10 vakada (% 50) V281L mutasyonu saptamışlardır.

NKKAH olduğu düşünülen olgularda genetik test tanı koymak için ilk başvurulacak yöntem değildir. CYP21A2 genotip incelemesi ACTH stimülasyonuna tam tanı koyamadığımız hastalarda bakılması önerilir. CYP21A2 genotip incelemesi ayrıca erken yaşta hirsutizm, premature adrenarche, CAH aile öyküsü olanlarda bakılmalıdır. ACTH uyarı testi ile taşıyıcı olan vakalarda taşıyıcı olmayan vakalara göre hafif düzeyde serum 17-OHP konsantrasyonu artmakta ve böylece overlap görülebilir. Bu durumda moleküler genetik test yapılması taşıyıcı olanları belirlemek için tercih edilmelidir. Bu sebeble genetik test heterozigot vakaları yakalanmasında veya CYP21A2 mutasyonu taşıyan ciddi olgularda da bakılması gerekmektedir.

KAH'lı vakaların Prenatal Tanı ve Tedavisi

Altıncı gebelik haftasından önce anneye üç dozda, 20µg/kg/gün deksametazon tedavisi başlanarak dişi bebeklerde

kuşkulu genitalya oluşumu engellenebilmektedir. Gebeliğin 9-11. haftaları arasında koryonik villusdan kan örneği alınır veya 2. trimestrde, 15- 18 gebelik haftasında amniyosentez yapılarak fetüsün cinsiyeti tayin edilir, KAH için mutasyon taraması yapılır. Fetus erkek cinsiyetinde veya

hasta olmayan dişilerde anneye verilen deksametazon tedavisi kesilir. Hasta ve dişi bebeklerde doğuma kadar anneye deksametazon tedavisi verilmesine devam edilir. Dekametazon tedavisi ile dişi bebekte kuşkulu genitalya önemli derecede önlenebilir.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TEDAVİSİ

Dr. Kürşad Ünlühızarıcı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroid biyosentezinde rol alan enzimlerde defekt sonucu ortaya çıkan, hayat boyu süren, yaşa ve cinsiyete özgü problemler ortaya çıkaran bir hastalıktır. Beş enzim üzerinde 120'den fazla mutasyonun hastalığa yol açtığı gösterilmiştir, bununla birlikte en sık görülen 10-12 mutasyon vakaların önemli bir kısmını oluşturur. En sık 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı hastalık olmakla birlikte bazı toplumlarda 11 beta hidroksilaz eksikliği de ön plana çıkmaktadır (1-3).

Konjenital adrenal hiperplazi'nin klasik ve non-klasik (NKAH) olmak üzere iki tipi vardır. Klasik tip hastalık tuz kaybettiren ve basit virilizan tip olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik tip hastalık kızlarda ambigus genitale ile kendini gösterirken uygun tedavi edilmez ise her iki cinsten hızlı büyüme ve puberte prekoks, tuz kaybettiren form da ise neonatal ölümlere yol açar. Non-klasik tip ise daha ılımlı bir form olup genellikle peribubertal yaşlarda tanınır. Hastalığa yol açan mutasyonun ne kadar enzim aktivitesini azalttığı kliniğin ortaya çıkmasında belirleyicidir (4). Erkeklerde basit virilizan tip hızlı büyüme ve iskelet maturasyonuna yol açarken tuz kaybettiren formu ölümcül olabilir, kızlarda ise her iki formu tanımak semptomatik olduğundan daha kolaydır. Virilizmin ciddiyeti tuz kaybettiren ve basit virilizan tiplerde fark etmeyebilir. Genetik test tuz kaybettiren ve basit virilizan tip ayırımı yapamaz, bu klinik ayırımdır, çünkü aynı mutasyon (örneğin genotip IVS2 mutasyonu) her iki kliniğe de yol açabilir (1,3).

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisini klasik tip veya non-klasik tip hastalık olmasına göre, hastanın yaşına, cinsiyetine,

tedavi hedeflerine göre planlamak gerekir. Özellikle non-klasik tip hastalıkta glukokortikoid kullanımının endikasyonları oldukça sınırlıdır. Pek çok hastalıkta olduğu gibi konjenital adrenal hiperplazi vakalarında da pediatrik yaş gruplarından erişkin yaş grubuna geçiş, tedavi hedefleri ve tedavi protokolleri bakımından farklılıklar göstermektedir. Her şeyden önemlisi erişkin döneme kadar ailenin bilgilendirilmesine dayanan ve aile aracılığı ile yürütülen tedaviler budan sonraki dönemde hastanın kendisi tarafından yönetilecek ve kişi hastalıkla ilgili o güne kadar bilmediklerini öğrenecektir. Bu durum bazı hastalarda olumsuz psikolojik tablolara da yol açabilmektedir. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarında çocukluk döneminde tedavinin uygun şekilde yapılabilmesi geçiş döneminde ve erişkin dönemdeki tedavileri olumlu yönde etkileyecektir. Bu nedenle erken dönemde doğru teşhisin konması, daha sonra da uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanının yapılması, gerektiğinde cinsiyete uygun cerrahi müdahalelerin yapılması, büyümenin sağlanması ve normal puberteye girilebilmesi son derece önemlidir. Bunlara rağmen geçiş döneminde bazı problemler ortaya çıkmaktadır ve bu problemler multidisipliner çözülmelidir. Özellikle klasik tip hastalığın biz erişkin endokrinologlar tarafından tedavisi ve karşılaşıcağımız sorunlar pediatrik dönemdeki tedavinin uygunluğu ile yakından ilgilidir.

Geçiş döneminde büyüme ve gelişme odaklı tedavi yerini uzun dönem riskler, obezite, kemik sağlığı, kan basıncı, cinsel hayat ve fertilité konuları almaktadır (5). Geçiş döneminde glukokortikoid dozunun da artması ile obezite, insulin direnci ve polikistik over sendromu (PKOS) fenotipi ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde ise testislerde adrenal

artıklardan gelişen tümörlerin görülebilmesi bu dönemden itibaren daha sık olmaktadır ve yakın takibi gerekir. Her iki cinsten de boy uzamasının bittiği dönemden sonra hidrokortizon yerine prednisolon ve deksametazon gibi uzun etkili glukokortikoidler kullanılabilir. Erişkin dönemde glukokortikoid tedavide büyüme hedefi ortadan kalkmıştır, glukokortikoidlerin uzun dönem olumsuzluklardan kaçınma tedavi dozunda belirleyici olacaktır (6). Günlük 5-7.5 mg dozlarında prednisolon pek çok erişkin hastanın günlük ihtiyacını karşılayabilmektedir, çeşitli stres hallerinde doz artırılması konusunda hastalar uyarılmalıdır. Tedavinin takibinde klinik bulgular yanında laboratuardan da yararlanılır. Klinik tablo özellikle hastada Cushing sendromu bulgularının gelişip gelişmediği yönünden önemlidir. İlerleyen yaşla birlikte minerlokortikoid ihtiyacı da azalabilmektedir, elektrolitler yanında plazma renin aktivitesi (PRA) yol göstericidir. Erkeklerde ileride fertilitate problemi olmaması için geçiş döneminde takip çok önemlidir, erişkinliğe geçişte kendi başlarına hareket ve dönemine uygun olmayan tedavi nedeni ile gonadotropin supresyonu olabilmekte ve "hipogonadotropik hipogonadismi" taklit etmektedir. Kadınlara göre erkeklerde reproduktif fonksiyonlar daha iyidir, erkeklerde adolesan çağdan itibaren testikuler tumorler (adrenal artık doku) olabilir. Bu tümörler adrenal bez etrafından başlayarak embriyonal yol, dolayısı ile çölyak plexus, testis (over), spermatik kordonda da olabilir. Genellikle benign tümörlerdir, çoğu zaman orşiektomi gerekmez, deksametazon tedavisine cevap verebilirler.

Aldosteron biyosentezi tuz kaybettiren formda olmasına rağmen 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin tüm formlarında subklinik aldosteron eksikliği vardır, bu durum en iyi aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı ile değerlendirilebilir, hastalığın fenotipik ciddiyeti ile bu oran azalır. Minerlokortikoid sensitivitesi kişiler arasında değişkenlik gösterir ve zamanla minerlokortikoid ihtiyacı azalabilir, bu nedenle hastalar periyodik olarak kontrol edilmelidir. Erişkinlerde ortalama fludrokortizon dozu 0.05-0.1 mg/gün'dür (1,3,6).

Non-klasik adrenal hiperplazi vakaları genellikle peripubertal dönemde hirsutizm ve menstruel bozukluklar ile gelirler, çoğu zaman klinik tablo PKOS ile karışır. Bu vakalar pediatrik yaş grubunda klasik hastalık bulgularını ver-

mediğinden tanınması daha geç yaşlarda olmaktadır. Klasik tipteki hastalığın aksine bu vakalarda enzim aktivitesi %30-50 oranlarında korunmuştur, bu nedenle glukokortikoid veya minerlokortikoid eksikliği göstermezler. Hastalığın prevalansı hiperandrojenemik hastalar içerisinde %2-8 kadardır (3,7). En sık belirtileri akne, oligomenore, hirsutizmdir, adrenal insidentolomaların etiyolojisinde de yer alırlar. Klinik bulguları açısından diğer hiperandrojenemik hastalardan ayrımını sağlayan spesifik bir bulgusu yoktur.

Non-klasik adrenal hiperplazi vakalarında adrenal yetmezlik yönünden rutin steroid tedavi gereği yoktur. Özellikle glukokortikoid tedavi planlanırken adrenal yetmezliğe yol açma, Cushing tablosuna yol açma yönünden kar-zazar hesabı yapılmalıdır. Tedavi semptomlara göre olmalıdır, asemptomatik hastada sadece hormonal değişiklikler için tedavi yapılmaz. Tedavideki hedefler; menstruel siklusun sağlanması, hiperandrojenemiye ait semptomların düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanmasıdır. Non-klasik tipte hastalığı olan vakalarda glukokortikoidlerin kısa süreli endikasyonları arasında spontan gebeliği olmayan vakalar ile ovulasyon induksiyonuna cevap vermeyen vakalar yer almaktadır. Erkeklerde daha nadir semptom verirler, infertilite ve adrenal insidentolomaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Non-klasik hastalığa bağlı hiperandrojenemi tedavisinde 2 temel yaklaşım vardır; steroidlerle adrenalenden aşırı androjen yapımını azaltmak veya anti-androjen vermek. Mevcut çalışmalara göre özellikle siproteron asetat gibi anti-androjenler hirsutizm üzerine glukokortikoidlerden daha etkili bulunmuştur. Oral kontraseptifler oligomenore-hafif hirsutizm ve gebelik istemeyen hastalarda etkili olabilir, bu hastalarda ayrıca spironolakton, finasterid, flutamid gibi anti-androjenlerden yararlanılabilir. Glukokortikoidlerin androjenleri baskılayıcı etkisi için yüksek dozda steroid gerekebilmektedir ve bu durumda non-klasik hastalığa sahip bireylerde yatrojenik Cushing ile sekonder olarak adrenal bezlerin hipofonksiyonu riski doğmaktadır. Bu vakalarda bir diğer sorun olan infertilite için kısa süreli (ayrıca düşükleri azaltma amaçlı) hidrokortizon tedavisi verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Huynh T, McGown I, Cowley D et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. Clin Biochem Rev 2009; 30: 75-86
2. Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. Clin Endocrinol 1996; 45: 381-384.
3. Speiser PW, Aziz R, Baskin RS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4133-4160.
4. Young J, Tardy V, de la Perriere AB, Bachelot A, Morel Y. Detection and management of late-onset 21-hydroxy-

5. Reisch N, Weibke A, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Pediatr 2011; 76: 73-85.
6. van der Grinten HLC, Stikkelbroeck NMML, Otten BJ et al. Congenital adrenal hyperplasia — Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. Pharmacol Ther 2011; 132: 1-14.
7. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 139-143.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE REPRODÜKTİF PROBLEMLER VE GEBELİK YÖNETİMİ

Dr. Gül Gürsoy

Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Dahiliye Kliniği

Konjenital adrenal hiperplazi; kortizol sentezinin bozulmasına yol açan enzimatik defektlerin neden olduğu bir hastalık grubudur. Otozomal resesif olarak geçiş gösterir. Bozulmuş kortizol sentezi negatif 'feed-back' eksikliği ile kortikotropin aşırı sekresyonuna ve adrenokortikal hiperplaziye neden olur. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidlerinin anormal sekresyonları değişik klinik tablolarla kendini gösterir. Ömür boyu dikkatle takip edilen steroid tedavileri, hastaların potansiyel hayat tehdit edici metabolik defektlerine rağmen rölatif olarak normal hayat sürmelerini sağlayabilir. Bununla birlikte, tüm gün boyunca normal hormonal seviyeleri sağlamak tam olarak mümkün görünmediğinden diğer sorunlara ek olarak fertilite sorunları da tam olarak çözülememektedir. Bu nedenle prenatal teşhis önem kazanmaktadır. Yazımızda konjenital hiperplazi hastalarındaki reproduktif problemler ve gebelik etraflıca incelenmeye çalışılmıştır.

Gözden geçirilecek adrenal steroidogenezdaki enzimatik defektler şunlardır:

1. 21 Hidroksilaz eksikliği
2. 11 B Hidroksilaz eksikliği
3. 3 B Hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
4. 17 α Hidroksilaz eksikliği
5. Kolesterol desmolaz eksikliği
6. P450 oksidoredüktaz eksikliği

21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

Tüm konjenital adrenal hiperplazilerin (KAH) %90'dan fazlasını kapsar. Canlı doğumların 1/5 000 - 1/16 000'inde görüldüğü bildirilmektedir. Çin'de daha nadiren (1/28 000), Alaska'daki Yupik Eskimolarında daha sıklıkla (1/280 - 1/700) görülmektedir.

Değişik formları gözlenir:

- Klasik tip
- Basit virilizan tip
- Tuz kaybettiren tip
- Non-klasik tip-'Late onset' tip
- Semptomatik
- Aseptomatik(Kriptik)

Klasik tip:

Klasik virilizan tip

Dişilerde hiperandrojenizm etkisi ile belirsiz (Ambiguous) genitalya gözlenir. En sık büyük klitoris, penil uretra (Vajinal giriş) ve kapanmış labiaya rastlanılır. Değişmesi için daha yüksek testosterona ihtiyaç olduğundan, iç genitaller normaldir. Erkeklerde dış genitaler sıklıkla normaldir, büyük fallus ve skrotal hiperpigmentasyon görülebilir.

Pubertenin, uygun tedavi ile beklenen kronolojik yaşta olduğu belirtilmektedir.

Klasik tuz kaybettiren tip

21 hidroksilaz eksikliği grubu içinde hem dişilerde, hem de erkeklerde fertilitenin en çok azaldığı tiptir. Dişilerde genital belirsizlik sıklıkla mevcuttur. Erkekler normal genitalyaya sahiptirler, klasik ve nonklasik tip ile kıyaslandığında adrenal rest tümör sıklığı daha fazladır.

Nonklasik tip

En sık otozomal resesif hastalıklardan biridir. Normal popülasyonda 1/100 ve 1/1000 arasında bir sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. En sık Akdeniz bölgesi yerleşenleri, İspanyol ve Doğu Avrupa Yahudilerinde, en nadir Yeni Zelanda yerlilerinde raporlanmıştır.

KONUŞMA METİNLERİ

Genital belirsizlik yoktur, genellikle ileri yaşta androjen fazlalığı ile kendini gösterir. Nonklasik formda 10 yaş altı dişilerde sıklıkla erken puberte-erken pubarş, klitoromegali, akne gözlenir. Genellikle menstruel siklus 13 yaşında başlar. Adult dişilerde hirsutizm (%59) sıktır. Prevelans yaşla artmakta, derecesi yaşla değişmemektedir. Adet düzensizliği (%28-61 olarak raporlanmıştır) primer veya sekonder amenore sıktır. Seste kalınlaşma, alopesi, akne, klitoromegali ve infertilite görülür. **Türkiye'de %9.5-66 ve Amerika'da %1-4 ve %74 oranlarında KAH ile polikistik over sendromu (PKOS) ile ilişkili bulunmuştur.**

Erkeklerde genital görünüm genellikle normal olup klasik ve nonklasik formları ayırmak zordur. Kısa boya ek olarak çocukta erken pubarş veya adrenarş, akne, erken kellik, küçük testis, büyümüş penis, oligoazospermi veya aspermi görülebilir. Fertilite azalması kadınlarla kıyaslandığında daha azdır. Ektopik adrenal doku sıktır.

Ektopik adrenal doku (Adrenal rest) genellikle tedavi almamış veya yetersiz tedavi almışlarda görülür, adrenokortikotropik hormona (ACTH) cevap sonucu büyür. En sık testis, çölyak plexus, abdomende kalın ligamanlar arasında ve overlerde görülür. Klasik ve nonklasik KAH'lı erkeklerde %30-50 oranında raporlanmıştır. Uzun süre tedavisiz kalan vakalarda muhtemelen seminifer tübülüslerde obstrüksiyona neden olarak testiküler parankimde hasar oluşturur ve testiküler fonksiyon etkilenir. Adultlarda oligospermia ve infertiliteye neden olabilir. Glukokortikoid (GK) tedavisi genellikle testiküler kitlenin küçülmesi ve ağrının giderilmesinde başarılıdır. Medikal tedavi başarısızlığında cerrahi tedavi (Testis korumalı cerrahi) tavsiye edilir. Ne yazık ki testiküler adrenal rest tümörlü olup infertilite nedeniyle operasyon yapılan hastalarda infertilitenin düzelmediği belirlenmiştir.

Gerek dişi ve gerekse erkeklerde santral erken puberte görülebilir. KAH teşhisi geciktiğinde ve adrenal androjen yapımı yetersiz kontrol edildiğinde sıktır. Gonotropin salgılatıcı hormon tedavisi verilmektedir. Erkeklerde görülmeye zamanı 12- 12,5 yıl kemik yaşı arasında olup, dişilerde zaman belirlenmemiştir.

21 hidroksilaz eksikliği heterozigot taşıyıcıların normal popülasyonda %1.8 - 9.5 oranında görüldüğü bildirilmek-

tedir. Hayatlarının herhangi bir döneminde hiperandrojenik semptom geliştirme riskleri tartışmalıdır.

Fertilite:

Kadınlarda fertilite oranları düşük olup, mutasyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğu raporlanmaktadır. İki faktörden etkilenir; yüksek progestajen ve androjenler nedeniyle sıklık ovülatuar fonksiyon bozulmuş olabilir veya fötal androjenizasyon nedenli labial füzyon başarılı koitus için gerekli vajinal introitusu ??yetersiz kılabilir.

Düşük fertilite nedenleri arasında fizyolojik ve psikolojik olanlar sayılabilir. Fizyolojik olanlar arasında, yetersiz GK tedavisi sonucu tonik androjen sekresyonunun ovülasyonu etkilemesi, yeterli GK tedavisinde bile adrenal progesteron sekresyonunun folliküler fazda endometrium kalınlaşmasını engellemesi, sıklıkla mevcut olan ovaryen androjen fazlalığı veya ovaryen adrenal rest tümör, genital malformasyon veya suboptimal rekonstrüksiyon nedenli vajinal penetransta zorluk ve bu sırada ağrı sayılabilir. Psikolojik olanlar; hastaların fiziksel genital sorunlar nedeniyle bozulmuş beden imajına ve azalmış seksüel aktiviteye sahip olmaları, daha az feminen hissetmeleri, prenatal androjen fazlalığının santral sinir sisteminde maskülinizasyonuna neden olarak sonraki hayatlarında azalmış heteroseksüaliteye yol açmaları olabilir.

Erkeklerde ise sperm sayısı normal veya minimal azalmış olarak belirtilmektedir.

Tedavi

21 hidroksilaz eksikliğinde klasik formda tedavi seçenekleri arasında GK ve/ veya mineralokortikoidler (MK), bilateral adrenalectomi, aromataz inhibitörleri + antiandrojenler, kortikotropin salgılatıcı hormon antagonistleri ve gen tedavisi sayılmaktadır. Nonklasik formda ise durum farklıdır. Çocuklarda erken puberte ve ciddi akne vakalarında GK başlanır, asemptomatik vakalarda tedavi gereksizdir. Adultlarda dişilerde ciddi hirsutismus ve akne vakalarında GK dışı antiandrojen tedavi, fertilite istemi olmayan oligomenorede oral kontraseptifler tavsiye edilir. Ancak anovuluar infertilitede GK başlanır, inefektif olduğunda klomifen eklenir ve fertilite istemi sona erince GK tedavisi kesilir. Erkeklerde GK gereksizdir, ancak testiküler adrenal rest tümör ve fertilite istemi olan oligosper-

mide başlanır. Erken pubertedeki çocuk adult olunca veya adult erkek fertilitate isteğinden vazgeçerse tedavi kesilir.

Prenatal tarama

Fertilite isteyen nonklasik formda 21 hidroksilaz eksikliği olan bir kadın klasik 21 hidroksilaz eksikliği olan bir bebek doğurma ihtimali ile karşı karşıyadır. Hele klasik ciddi mutasyonu olan bir kadının eşi klasik mutasyon açısından taşıyıcı ise ciddi mutasyona sahip homozigot bir bebek sahibi olma oranları yüksektir. Bu nedenle 9-11. haftada koryonik villus örneklerinde fetal CYP21A2 genlerinin moleküler analizi veya 15-18 haftada amniyon sıvısında 17 OHP tayini ve amniyon sıvısındaki fetal hücrelerde HLA tiplemesi ve DNA analizi yapılır. Tercih edilen koryonik villus örneklemesidir. Prenatal tedavi planmıyorsa prenatal tanı endike değildir.

Prenatal tedavi

Fötusun virilizasyonu 4. haftada başladığından tedaviye çok erkenden, tercihen ilk gerçekleşmemiş menstruel **periyyotta** başlanması gerekir. Kısacası tedaviye teşhisten önce geçilmelidir. 9-11. haftada koryonik villus biyopsisi ile elde edilen fetal hücrelerde cinsiyet tayini yapılır. Erkek cinsiyet ise tedavi kesilir. Dişi cinsiyet ise fetal DNA örneğinden genotipik tayin gerçekleştirilir. Dişi fütusta ailede saptanmış olan mutasyon yok ise veya dişi sadece taşıyıcı ise tedavi kesilir, mutasyon saptanırsa doğuma kadar tedaviye devam edilir.

Prenatal tedavi fetal pitüiter ACTH sekresyonunun eksojen GK ile supresyonunu kapsar, böylece etkilenmiş dişi bebeklerin eksternal genitallerinin virilizasyonu önlenmiş veya azaltılmış olur. Tedavi seçeneği deksametazondur (DXM). DXM transkortine bağlanmaz, plasentada parçalanmaz ve fetal sirkülasyona geçer. Uzun yarılanma ömrüne sahiptir, ACTH üzerine kortizolden daha etkili basıkılayıcı güce sahiptir. Ama 9. haftadan sonra tedavinin başlamasının anlamı yoktur. 2-3 bölünmüş dozda 20µg/kg/gün (Hamilelik öncesi maternal ağırlık) olarak başlanır. Hastalık otozomal resesif olarak geçtiğinden, ¼ fötüsün etkilenme ihtimali olup 1/8 kızda belirsiz genital ortaya çıkacağından 7/8 fötüs gereksiz tedavi alacak demektir. Annede GK tedavisinin hipertansiyon, glukoz intoleransı, artmış iştah, aşırı kilo alma, iritabilite, baş ağrısı, ödem, Cushing sendromu belirtileri olabilir. Bebeğe ise kognitif ve motor gelişim açısından fark bulunmadığını bildi-

ren yayınlar olmakla birlikte içe dönük davranış gelişimi, utangaçlık, nöropsikolojik fonksiyonlarda ve okul performansında azalma, zeka, hafıza normal bulunurken verbal testlerde gecikme, artmış anksiyete nadiren de yarık damak ve dudak sıklığında artış raporlanmıştır.

Sonuç olarak prenatal tedavinin emniyeti kesin olmadığından, anne ve bebekteki potansiyel riskler göz önüne alınır-sa prenatal tedavinin deneyimli bir grup tarafından seçilmiş hastalara ebebeynler potansiyel yan etkiler açısından haberdar edilerek yapılmalıdır denmektedir.

11 BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

Tüm KAH'ların % 5-8'inin bu enzim defektine ait olduğu belirtilmektedir. Türkiye'deki oran % 13.5'dir. Tüm canlı doğumların 1/ 100 000'ünü kapsar. İsrail'de bu oran daha fazla iken (1/30 000-1/40 000) Fas, Tunus, Türkiye ve İran'dan İsrail'e göç eden Yahudilerde daha sıktır (1/ 5 000 - 1/ 7 000).

Dişilerde dış genitalerde büyük klitoris, kısmi veya tam labioskrotal füzyon, nadiren kriptorşid erkek görünümünde ağır virilizasyon gözlenirken iç genitaler normaldir. Erkeklerde genellikle dış genitaler normaldir, penis büyüklüğü ve jinekomasti saptanabilir. Her iki cinste hipertansiyona ek olarak, erken pubarş, akne, dişilerde hirsutizm, adet düzensizliği görülür.

Tedavide GK kullanım prensipleri 21 hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibidir. Hipertansiyon için spiranolakton, amilorid, nifedipin ve dişilerde düzeltici operasyon tavsiye edilmektedir.

Prenatal tanı ve tedavi prensipleri 21 hidroksilaz eksikliğindeki gibidir, sadece 15-18. haftada amniyon sıvısında bakılan hormon tetrahidro-11 deoksi kortizoldür.

3 BETA HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ

Bu nadir hastalığın kesin sıklığı bilinmemektedir. Klasik formda tuz kaybına ek olarak dişilerde belirsiz genitalya ve en sık olarak kliteromegali, erkeklerde hipospadiasdan erkek psödohermafroditizme kadar değişen dış genitalya gözlenir. Normal kadına yakın dış genitalya, yetersiz maskülinizasyon ve jinekomasti nadir değildir.

Nonklasik formda dişilerde hafif virilizasyon, erken pubarş, adet düzensizliği ve hirsutismus **mutat ??? mutad** iken erkeklerde sıklıkla normal zamanda puberte ve ciddi jinekomasti bulgularındadır.

Tedavide GK ve MK'e ek olarak dişilerde östrojen veya östrojen + progesteron, erkeklerde testesteron kullanılır. Literatürde prenatal tanı ve tedaviye rastlanılamamıştır.

17 ALFA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

Literatürde sadece 120 vaka raporlanmıştır. Hipertansiyona ek olarak dişilerde seksüel infantilizm, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, primer amenore, erkeklerde dış genitalyada yetersiz virilizasyon, kadın görünümünde belirsiz genitalya, hipospadias ve kriptorşidizm, iç genitalyada kör vajen, uterus ve fallop tüpleri yokluğu, intraabdominal testis saptanır.

Tedavide GK, tuz kısıtlaması ve hipertansiyon tedavisine ek olarak dişilerde östrojen ve östrojen + progesteron, erkeklerde östrojen veya androjen ve rekonstrüktif cerrahi prensipleri uygulanır.

Fertilite, prenatal tanı ve tedavi yayınlanmamıştır.

KONJENİTAL LİPOİD ADRENAL HİPERPLAZİ

Sıklıkla mitokondrial bir fosfolipoprotein olan ve kolesterolün dış mitokondrial membrandan iç mitokondrial membrana transportunu sağlayan steroidojenik akut regülatuar gende (StAR) mutasyon sonucu oluşur. En nadir ve en ciddi KAH nedenidir. Sadece 90 hasta raporlanmıştır. 2/3 fatal seyirlidir, genellikle doğumda tanı almayanlar en çok çocukluk çağında kaybedilir. Tek bir hasta 30 yaşına kadar varabilmiştir.

Adrenal yetmezliğe ek olarak dişilerde seksüel infantilizm, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, amenore gözlenir. Nadiren spontan puberte 13 yaşında gerçekleşir, StAR'dan bağımsız östrojen sentezinin gerçekleşmesi ile olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde steroidojenik hücrelerde kolesterol birikmesi ile gonadal yetmezlik saptanmaktadır. Erkeklerde nadiren normal eksternal genitalya olup sıklıkla yetersiz virilizasyon sonucu erkek psödohermafroditizm, kadın görünümünde veya belirsiz genitalya ile kör vajen, Mülleryen yapıların yokluğu saptanır. Hiçbir hastada puberte yaşında testiküler fonksiyon gözlenmemiştir.

Tedavide GK ve MK'e ek olarak dişilerde östrojen ve östrojen + progesteron, erkeklerde östrojen ve orşiektominin de dahil olabildiği cerrahi tedavi tavsiye edilmektedir. Fertilite mevcut olmadığından hasta annelerde prenatal tanı ve tedavi yapılmamıştır, ama daha öncesine ait bu hastalığa sahip bebek doğurmuş dişiler tekrar gebe kalduğunda tanıyı takiben tedavi gerçekleştirilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

SİTOKROM 450 OKSİDOREDÜKTAZ EKSİKLİĞİ

Çok nadir bir KAH nedenidir. POR geninde mutasyon ile oluşuyor. POR, 17- α hidroksilaz/17,20-liyaz, 21-hidroksilaz ve P450 aromatazın da dahil olduğu tüm mikrozomal P450 enzimlerine elektron vericisi olarak görev yapmaktadır. Hastalarda kraniyosinostozis, radyoulnar sinostozis, yüzde orta hat hipoplazisi ve eğri femurun dahil olduğu bir hastalık grubu olan Antley-Bixler sendromu görülür. Dişilerde belirsiz genitalya, erkeklerde yetersiz maskülinizasyona rastlanılır.

Fertilite mevcut değildir.

KEMİK VE KALP

Dr. Ali Rıza Uysal

Ankara Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

36 Kalsiyum ve kemik metabolizması ile kalp arasındaki ilişkiler son 30 yıl içinde giderek yoğunlaşan çalışmalarla daha iyi bilinir hale gelmiştir. Bu ilişkiler başlıca şu başlıklar altında toplanabilir: PTH düzeyi ile kalp yetmezliği ve aritmi arasındaki ilişkiler, PTH düzeyi yüksekliğinin gerek kronik renal yetersizlik olgularında ve gerek yaşlı popülasyonda myokard infarktus ve mortalite ile ilişkisi, bisfosfonatların D vitamini toksisitesi ile gelişen kardiyovasküler kalsifikasyonları ve atrial fibrilasyonu (AF) önleyici etkisi, myokard infarktundan sonra infarkt alanını daraltmak amacı ile kemik iliği kök hücrelerinin (BMC) kullanılışı.

PTH ve PTHrP, paratiroid hormone reseptörü-1 (PTH-1.R) üzerinden etkiyerek, aritmi ve kalp hipertrofisi oluşturabilmekte, kalp yetmezliğini ağırlaştırabilmektedir.

Yaşlı erişkinlerde yüksek PTH düzeyi kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Araştırma "Cardiovascular Heart Study"nin 2312 katılanı üzerinde yapılmıştır. Bu kişiler 65 yaşın üzerindedir ve araştırmaya katıldıklarında kardiyovasküler hastalıkları yoktur. 14 yıl süre ile izlenmişlerdir.

65 pg/ml'nin üzerindeki serum PTH düzeyi, %30 daha fazla kalp yetmezliği riski ile ilişkili bulunmuştur. 65 pg/ml üzerinde serum PTH düzeyi ile birlikte 25-OHD düzeyinin 15 ng/ml'nin altında bulunması, PTH düzeyi 65 pg/ml'nin üzerinde ve 25-OHD düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olan kişilere göre ek bir 2,3 ölüm/100-kışı yıl ile birlikte bulunmuştur. 25-OHD düzeyinde her 10 ng/ml azalış, herhangi bir nedene bağlı mortalitede %9, myokard infarktus insidansında %25 artış ile ilişkili bulunmuştur (1).

PTH düzeyi yüksekliği ileri kalp yetmezliğinin göstergesidir. New York Heart Association functional class yükseldikçe hastaların PTH düzeyi de artmaktadır. İleri kalp yetmezliğini belirlemede PTH eşik değeri 96,4 pg/ml olarak bulunmuştur. Bu değer duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %64,2'dir (2).

Sekonder hiperparatiroidizm ve kemik mineral yoğunluğu azalması kronik kalp yetmezliğinde görülebilir ve kalp yetmezliğinin ağırlığı ile ilişkilidir. Bunlar aynı zamanda kalp yetmezliğinin prognostik faktörleridir. Kronik kalp yetmezliği bulunan 60 erkek hasta (ortalama yaş 56 ± 11 yıl), 13 yaş eşleştirilmiş erkek kontrol ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda PTH düzeyi yüksek bulunmuştur (111 ± 59'a karşı 39 ± 14; P<0.001). Total vücut kemik mineral yoğunluğu (KMY), femur KMY, t ve z değerleri kronik kalp yetmezliği olgularında daha düşük bulunmuştur. Total vücut KMY, t ve z değerleri advers olaylarla ilişkili bulunmuştur (3).

PTH reseptörleri kalp dahil bütün kardiyovasküler sistemde bulunmaktadır. PTH'nın kalp üzerinde bir dizi etkisi vardır. Kalp hızını artırır. Bu etkisi sinus düğümü ve iletim sistemi üzerine doğrudan etki ile olabilir. Kalbe inotropik etki gösterir. Bu etki koroner vazodilatasyona bağlı kan akımı artışına bağlı olabilir. Bazı deneysel ve klinik çalışmalar PTH'nın atrial fibrilasyon, hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi bozukluğu, ventriküler fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, damar duvarında fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

KONUŞMA METİNLERİ

66 yaşın altındaki 230 atrial fibrilasyonlu hasta ve 150 kontrol üzerinde yapılmış bir kesitsel çalışmada PTH düzeyi atrial fibrilasyonlularda önemli olarak yüksek bulunmuştur. PTH düzeyi hipertansiyonu bulunan AF olgularında hipertansiyonu olmayan AF olgularına göre önemli olarak daha yüksektir. PTH düzeyi kan örneği alındığı sırada sinus ritminde olan hastalarda AF durumunda olanlara göre daha düşük ve kontrollardan farksız olarak bulunmuştur. Bu bulgular PTH yüksekliğinin AF tarafından oluşturulabileceğini düşündürmüştür. Atrial kontraksiyonun kaybı, atrial volüm, basınç ve gerilmenin azalması, kalp debisindeki %10-20 azalma, PTH salgısının artmasında etken olabilecek hemodinamik AF sonuçları olabilir (4). Buna paralel olarak başka bir çalışmada, yükselmiş PTH ile ilişkili protein düzeyinin elektriksel kardiyoversiyondan sonra düştüğü bulunmuştur (5).

PTH'nın kalp yetmezliği ve aritmi ile ilişkisini kuran gözlemsel çalışmalar, bu hormonun hangi mekanizma ile kalp üzerinde etkili olduğu sorusunu akla getirir. Bununla ilgili çalışmalar da vardır.

İnsan kalp ve böbrek dokusunda PTH-1 ve PTH-2 reseptörleri bulunmaktadır. PTH (1-34), PTH-1 reseptörleri aracılığı ile insan atriumundan ve renal korteksinden norpinefrin salgısını artırmaktadır. Kronik renal yetersizlikte PTH düzeyi yüksektir. Son dönem böbrek hastalığındaki artmış sempatik aktiviteden ve kardiyovasküler mortaliteden bu şekilde artmış PTH düzeyi sorumlu olabilir (6).

Paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP)/PTH-1 reseptörü biyoregülasyon sisteminin kardiyomyosit işlevi ve proliferasyonunu düzenleyen işlemlerde rol aldığı gösterilmiştir. Bu işlemler de kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliği ile ilgili olabilir. İnsanda PTHrP transkriptleri deri, kemik iliği, fetal karaciğer, akciğer, dalak, düz kas hücreleri, gastrik mukoza, hipofiz, adrenal, tiroid ve paratiroid bezleri, kan damarları, laktasyon yapan meme dokusu ve merkezi sinir sisteminde saptanmıştır. PTHrP'in fizyolojik işlevleri yereldir. Bunlar arasında düz kas tonusunun belirlenmesi, diferansiyasyon ve proliferasyon, transepitelyal Ca transportu, doku ve organ gelişmesi vardır. PTHrP'nin sistemik etkileri, paraneoplastik sendrom olarak humoral hiperkalsemiye neden olan malign tümörlerle ilişkili olarak gösterilmiştir (7).

PTH-1.R, sınıf 2 G protein ile ilişkili, 7 transmembran segmenti olan protein reseptörleri sınıfındandır. PTHrP ve PTH'yı benzer affinite ile bağlar. Tip 2 PTH reseptörü (PTH-2.R) PTH-1.R ile %51 homoloji gösterir. PTH'ya tam yanıt vermekle birlikte, PTHrP'ye çok düşük affinite gösterir. PTH/PTHrP reseptörünün PTH veya PTHrP ile uyarılması kemikten dolaşıma Ca verilmesi ve böbrekten kalsiyum absorpsiyonunun artması gibi bu reseptörün iyi bilinen mineral metabolizması düzenleyici işlevlerini yerine getirir. Reseptöre bağlanmayı izleyerek reseptörün AC-PKA sinyal yolu ve daha zayıf olarak PLC-PKC sinyal yolu ile eşleşmesi olur. Reseptör kemik ve böbrekte sinyal geçişini Gs ve Gq membrane proteinlerini uyararak yapar. Fakat düz kasta AC-PKA yolunu kullanır (7).

Maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi hormon olarak davrandığı patolojik durumlar dışında PTHrP, parakrin ve otokrin biçimde davranır. Membran reseptörleri dışında PTHrP nükleusa translokasyonla da intrakrin etki gösterir. Bu etkileri tam olarak belirlenmemiş olsa da, örneğin apoptozu inhibe eder. PTHrP'nin başlıca etkileri: PTH benzeri kalsiyotropik etki, myorelaksan etki, nöroendokrin peptid etkisi, büyüme faktörü etkisi ve gelişimsel etkisidir. Gerek normal, gerek malign dokuda sık rastlanan işlevi büyüme ve proliferasyon etkisidir. PTHrP'yi artıran etkenler epidermal büyüme faktörü (EGF), insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), IL-6, transforming büyüme faktörü betalar (TGF-β) ve estradioldür. Azaltanlar ise androjenler ve deksametazondur (7).

PTHrP onkogenlerle de etkileşmektedir. ras / src onkogeninin uyarılmasının PTHrP transkripsiyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bcl-2 anti-apoptotik genin hedefidir. PTHrP ekspresyonunun düzenlenmesinde glukokortikoid reseptörü ve vitamin D reseptörünün de rolü vardır (7).

PTHrP kalpte parakrin etki gösterir. Kardiyak vasküler düz kas hücrelerinde, koroner endotelde ve atrial kardiyomyositlerde bulunur. PTH-1.R ise başlıca kardiyomyositlerde bulunur. Immune histokimyasal çalışmalar sıçan kalbinde hedefin ventriküler kardiyomyositlerde bulunan PTH-1.R'nin, PTHrP kaynağının ise koroner arter endoteli olduğunu düşündürmüştür (7).

İn vivo olarak PTHrP'nin pozitif inotropik ve izotropik etki göstererek, myokard işlevini güçlendirdiği gösterilmiştir. Etkisi PTH'dan daha güçlüdür. PTHrP pozitif inotropik ve izotropik etkilerini nanomolar konsantrasyonlarda bile adenil siklazı uyararak gösterir. Ayrıca protein kütlesini ve myokard p42-MAP kinaz aktivitesini artırmaktadır. PKC'yi de uyarır ve halen bilinmeyen bir mekanizma ile protein sentezini artırır. Bunlar dışında PTH-1.R uyarılması hücre içi Ca'unda artış oluşturur. Bu etki kalsiyum kanal blokleri verapamil ile ortadan kaldırılır. Artmış Ca düzeyleri PKC'yi uyarır ve bu şekilde hipertrofiye yol açan aktiviteyi artırır (7).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kalp disfonksiyonunun derecesi ile PTHrP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Myokarttaki önemli patofizyolojik olaylarda iki iyon düzenleme sisteminin, PTHrP'ye bağımlı Ca regülasyon sistemi ve ANP bağımlı Na regülasyon sisteminin rolü vardır (7).

Sıçanlarda aort konstriksiyonu ile oluşturulan overload'a bağlı myokard hipertrofisinde koroner endotelde PTHrP mRNA içeriğinde artış, hipertirodiye bağlı hipertrofide ventrikül myokardiumunda PTH-1.R fazlalığı saptanmıştır (7).

Hiperparatiroidi olgularında ventriküler hipertrofi preventansı yüksektir ve bu hipertansiyondan bağımsızdır. Normotensif hiperparatiroidi olgularında da kalp hipertrofisi görülmektedir. Sekonder hiperparatiroidi olgularında paratiroidektomi izleyen PTH düzeyi azalmasından sonra kalp hipertrofisi düzeltilmektedir. Bu gözlemler de PTH-1.R'nin kalp hipertrofisi patogenezinde rolü olduğu savını güçlendirmektedir (7).

Araştırma sonuçları vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) PTHrP ekspresyonunun norepinefrin, endotelin-1, anjio-tensin-2, serotonin, bradikinin ve mekanik stress (damar duvarının mekanik olarak gerilmesi) tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Yine araştırma verileri balon anjioplastinin ve arteriyel kan basıncının artırılmasının PTHrP artışına yol açtığını göstermiştir. Mekanik stress VSMC'de PTHrP'yi artırır. Kan akımı değişikliği koroner endotel hücrelerinden PTHrP salgısını artırır. İn vitro çalışmalarda TNF- α ve Interleukin-1 β , PTHrP'yi zaman ve doz bağımlı bir biçimde artırmıştır. Tersine TGF- β sıçan myokardı vasküler endotel hücrelerinde PTHrP'yi azaltmıştır (7).

PTH düzeyi yüksekliğinin gerek kronik renal yetersizlik olgularında ve gerek yaşlı popülasyonda myokard infarktusu ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren gözlemler vardır.

Düşük 25-OHD (<20 ng/ml) ile birlikte yüksek PTH (>65 pg/ml) düzeyi, normal 25-OHD ile birlikte normal PTH düzeyine göre ani kardiyovasküler ölüm riskinde 2 kattan fazla artışla ilişkili bulunmuştur (hazard ratio: 2.19 [95% CI: 1.17–4.10]; P=0.017). Düşük 25-OHD düzeyi ve yüksek PTH düzeyi kombinasyonu, kardiyovasküler hastalığı bulunmayan yaşlı erişkinlerde, ani kardiyovasküler ölüm için bağımsız risk etkenidir (8).

14829 hemodializ hastası üzerinde yapılmış bir retrospektif araştırmanın sonuçları da Ca ve PTH düzeyi ile mortalite ilişkisine ışık tutmaktadır. Bu çalışmada 31 Aralık 1993'de hayatta olan her beş hastadan birinin verisi toplanmış. İzlem 1 Ocak 1994-31 Aralık 2001 arasında yapılmış. Ca ve P değerleri olarak Aralık 1993, bulunmuyorsa Kasım 1993'de elde edilen değerler alınmış. PTH ve albumin değerleri Temmuz-Aralık 1993 arasındaki en yeni değerler olarak alınmış. Hastaların yaş ortalaması 60 ve son dönem böbrek yetmezliği süresi ortalama 3,2 yıl olarak saptanmış. Hastaların %40,7'sinde diabetes mellitus varmış. Yüksek Ca düzeyi ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuş; herhangi bir nedene bağlı ölüm ile ilişkili bulunmuş. Serum fosfor düzeyi kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili bulunmuş. CaxP çarpımı ve PTH düzeyi de kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili bulunmuş (9).

Sambrook ve arkadaşları ortalama yaşları 86,2 olan 842 bakımevi yaşlısında PTH'nin mortalite ile ilişkili olduğunu buldular. Herhangi bir nedene bağlı mortalite PTH düzeyi yüksek olanlarda artmış bulundu (hazard ratio 1,39). Ölüm daha çok vasküler nedenlere bağlıydı. Multivariat analizde PTH -mortalite ilişkisi 25-OH D vitamini düzeyi, kemik kütlesi ve böbrek işlevinden bağımsız bulundu. Bu da PTH'nin bir patolojik sürecin göstergesi olmaktan çok, vasküler mortalitenin doğrudan etkeni olduğunu düşündürür (10).

Bir kesitsel popülasyon çalışmasında da artmış koroner arter hastalığı PTH yüksekliğine bağlanmıştır (11).

Osteoporoz ve diğer bazı kemik hastalıklarında sık kullanılan bisfosfonat grubu ilaçların bazı durumlarda kardiyovasküler kalsifikasyonları ve atrial fibrilasyonu önleyici etkileri bildirilmiştir.

Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ibandronat, K vitamini antagonisti warfarin ile tedavi sonucunda gelişen arter kalsifikasyonlarını güçlü olarak önlemektedir.

Price ve arkadaşlarının bir çalışmasında toksik dozda D vitamini verilen 16 sıçanın hepsi 6. güne kadar ölmüştür. Aynı dozda D vitamini ile birlikte ibandronat tedavisi verilen 12 sıçanın hepsi 10. günde sağ ve sağlıklı bulunmuştur.

Yalnızca toksik dozda D vitamini verilen sıçanlarda 4. günde aorta, karotis, mezenterik, renal ve hepatik arterlerde, böbreklerde ve akciğerde kalsifikasyon saptanmıştır. D vitamini ile birlikte ibandronat verilen sıçanlarda ise 7. ve 10. günde kalsifikasyon saptanmamıştır. İbandronat ayrıca abdominal aorta, böbrekler, akciğerler ve trakeada D vitamini tedavisinden sonra oluşan kalsiyum ve inorganik fosfat düzeyi artışını önlemiştir. Sadece D vitamini verilen sıçanların arterleri, böbrekleri, akciğerleri ve trakealarında 10-100 kat matriks Gla protein artışı olmuş, birlikte verilen ibandronat bunu da önlemiştir.

D vitamininin yüksek dozlarının insanlarda, sıçanlarda ve diğer hayvanlarda zehirlenmeye yol açacağı bilinmektedir. D vitamininin tedavide kullanıma girmesinden hemen sonra bu ilaç hipokalsemi ile birlikte olmayan başka hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır: Artrit, gut ve bazı çocukluk hastalıklarında. Bu tedaviler sık olarak D vitamini entoksikasyonuna neden olmuştur. İnsanlarda D vitamini entoksikasyonunun belirtileri arasında hiperkalsemi, hiperkalsiüri, bulantı, iştahsızlık, letarji, mental bozukluklar, ektoptik yumuşak doku kalsifikasyonları (arterler, böbrekler ve diğer dokularda) ve böbrek yetmezliği vardır. Sıçanlarda D vitamini entoksikasyonu hiperkalsemi, iştahsızlık, letarji, arterler ve böbreklerde kalsifikasyon ve ölüme neden olur.

Price ve arkadaşları daha önce alendronat ve ibandronatın warfarine bağlı arter kalsifikasyonlarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Matriks Gla proteini (MGP) bir K vitamini bağımlı doku kalsifikasyonu genişlemesi inhibitörüdür.

Warfarin MGP aktivitesini azaltarak yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olmaktadır.

D vitamini entoksikasyonunda gelişen yumuşak doku kalsifikasyonları, D vitaminine bağlı kemik rezorpsiyonu sonucunda artan kalsiyum düzeyi sonucunda oluşabilir. Fakat bu çalışmada sıçanların kan kalsiyum düzeyinde ibandronat tarafından azalma oluşturulmamıştır. Bu nedenle ikinci bir hipotez ileri sürülebilir. D vitamini zehirlenmesi, artmış kemik yıkımı sonucunda dolaşıma kalsifikasyon çekirdeği oluşturabilecek moleküllerin salınmasına neden olabilir. Nitekim bazı şartlarda kemikten dolaşıma kalsiyum-fosfat-MGP kompleksleri salındığı gözlenmiştir. Bu çalışmada gözlenen doku MGP artışı da kalsifikasyon çekirdeği dokuya yerleştikten sonra yapılan yerel senteze bağlı olabilir. Çünkü kalsifikasyonun görüldüğü dokular aynı zamanda MGP yönünden zengin dokulardır.

Bu çalışmanın bir sonucu da halen tedavide kullanılan rezorpsiyon inhibitörü ilaçların, D vitamini entoksikasyonunda yararlı olabileceğini göstermesidir (12).

Myokard infarktüsünden sonra infarkt alanlarının daraltılması amacı ile kök hücrelerin kullanılması henüz daha çok prelinik araştırmalarda denenmiştir.

Son yıllarda kemik iliği kaynaklı kök hücreleri (BMC) kullanarak kardiyak rejenerasyonu sağlama konsepti, prelinik çalışmalarda geliştirilmiştir. Doğrudan verilmeye alternatif olarak BMC'ler G-CSF veya PTH gibi sitokinlerle mobilize edilebilirler. Parathormonun kemik iliği kök hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı ve ölümcül ölçüde ışınlanmış alıcılarda "homing"i kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Primer hiperparatiroidizmli hastalarda periferik kanda artmış sayıda hematopoietik kök hücre bulunduğu gösterilmiştir. İlave-ten, PTH verilmesi, kemik iliğini azaltmadan, G-CSF salgısını artırmak yolu ile kök hücre mobilizasyonunu artırmıştır. Ayrıca farelerde Ml'dan sonra verilen PTH, CD 45*/34* kök hücrelerinin mobilizasyonu ve homing'i ile ilişkili bir biçimde kalp işlevini düzeltmiştir (13).

Huber ve arkadaşlarının sol anterior descending koroner arter ligasyonu ile infarktüs yarattıkları farelerde yaptıkları çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

PTH tedavisi MI'dan sonraki sol ventrikül perfüzyon defek-tini önemli ölçüde küçültmüştür. Tek başına G-CSF tedavi-si enfarkt alanını küçültmede önemli etki göstermemiştir.

Hem G-CSF, hem PTH tedavisi BMC'nin kanda mobili-zasyonunu sağlamıştır. Fakat yalnız tek başına PTH veya kombinasyon tedavisi bu hücrelerin kalpte yerleşmesini (homing) sağlamıştır.

G-CSF ile kombinasyon, PTH'un perfüzyon üzerindeki ve BMC'nin iskemik myokarda yerleşmesi üzerindeki etkisini artırmamıştır [13].

Bu etkiler PTH'nın BMC mobilizasyon ve homing'ini artırıcı etkisi nedeniyle olmaktadır. PTH'nın BMC mobilizasyon ve homing artırıcı etkisi, PTH'nın vasküler endotelial büyü-me faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerini artırması ile olabilir. VEGF'ün BMC mobilizasyon ve migrasyonunu ar-tırdığı bilinmektedir [13].

KAYNAKLAR:

1. Buttermann E: Higher PTH Levels Associated with Heart Failure. October 29, 2009, Renal Week 2009.
2. Altay Hi, Zorlu A, Bilgi M, Colkesen Y, Erol T, Muderrisoglu H: Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. American Journal of Cardiology 109(2): 252-256, 2012.
3. Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, Diakos N, Tseliou E, Vakrou S, Kapelios C, Chalazonitis A, Nanas S, Toumanidis S, Kontoyannis D, Karga E, Nanas J: Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. European Journal of Heart Failure Jan 2012.
4. Rienstra M, Lubitz SA, Zhang ML, Cooper RR, Ellinor PT: Elevation of parathyroid hormone levels in atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 57:2543, 2011.
5. Shor R, Tilis Y, Halabe A, Boaz M, Matas Z, Fux A. Serum parathyroid hormone-related protein levels before and after paroxysmal atrial fibrillation. Am J Emerg Med 26:361-3, 2008.
6. Potthoff SA, Janus A, Hoch H, Frahnert M, Tossios P, Reber D, Giessing M, Klein HM, Schwertfeger E, Quack I, Rump LC, Vonend O: PTH-receptors regulate norepinephrine release in human heart and kidney. Regulatory Peptides 171:35-42, 2011.
7. Halapas A, Diamanti-Kandarakis E, Kremastinos D, Koutsilieris M: the pthrp/PTH-1-r bioregulation system in cardiac hypertrophy: possible therapeutic implications. in vivo 20: 837-844, 2006.
8. Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, de Boer IH, Enquobahrie D, Siscovick D, Kestenbaum B: Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Sudden Cardiac Death. Results From the Cardiovascular Health Study. © 2011 American Heart Association, Inc., HYPERTENSIONAHA.111.179135 Published online before print November 7, 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179135.
9. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ: Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 Study. J Am Soc Nephrol 16: 1788-1793, 2005. doi: 10.1681/ASN.2004040275.
10. Sambrook PN ve ark J Clin Endocrinol Metab 89:5477-81, 2004.
11. Kamycheva E ve ark Eur J Cardiovasc Prev Rehab 11:69-74, 2004.
12. Price PA, Buckley JR, Williamson MK: The Amino Bisphosphonate Ibandronate Prevents Vitamin D Toxicity and Inhibits Vitamin D-Induced Calcification of Arteries, Cartilage, Lungs and Kidneys in Rats. J. Nutr. 131: 2910-2915, 2001.
13. Huber BC, Fischer R, Brunner S, Groebner M, Rischpler C, Segeth A, Zaruba MM, Wollenweber T, Hacker M, Franz W-M: Comparison of parathyroid hormone and G-CSF treatment after myocardial infarction on perfusion and stem cell homing. Am J Physiol Heart Circ Physiol 298: H1466-H1471, 2010.

KARŞIT GÖRÜŞ: TİROİD MİKROKARSİNOMLARINDA AGRESİF TEDAVİ: YAPILSIN

Dr. Ertuğrul Taşan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK) boyutu 1 cm.ye eşit ya da küçük olan papiller tiroid karsinomu olarak tanımlanmaktadır. Son çalışmalar tiroid karsinomundaki artan sıklığın başlıca teşhis sıklığı artan PTMK'dan kaynaklandığını göstermektedir. Yu ve ark.larının 18.445 PTMK'lu hastada yaptığı çok yeni bir çalışmada çok selim gidişli ve ölümcül olmadığı yönündeki yaygı görüşün aksine PTMK'lu hastalarda 10 ve 15 yıllık sürvilerin papiller tiroid karsinomuna çok benzer bir şekilde sırası ile % 94.6 ve % 90.7 ve hastalığa spesifik mortalitenin ise % 0.5 olduğunu gösterdiler(1). Son üç dekada TPMPK'nun insidansı dünya çapında iki katına çıkarken tedavisi halen yine dünya çapında bir tartışma konusudur. Bunun nedeni teşhis esnasında PTMK'nun potansiyel olarak agresif bir tümör mü olduğunu ya da çok az tedavi ya da hiç tedavi gerektirmeyen biyolojik olarak selim bir tümör mü olduğunun belirlenememesinden kaynaklanmaktadır. Çeşitli araştırmacılar bu konuya açıklık getirebilmek amacı ile bir çok araştırma ve meta-analizler yapmışlardır. Bu araştırmacılar olan Lombardi ve ark.ları yüksek guatr prevalansı olan bir alanda tümör rekürrensi ile ilgili risk faktörlerini belirlemek için bir çalışma yaptılar(2). Malign olmayan tiroid hastalıkları için yapılan cerrahi ile belirlenen TPMPK'larına rastlantısal (incidental), preoperative ince iğne aspirasyon biopsisi ile tespit edilen ya da servikal lenf nodu ya da uzak metastazlar ile şüphelenilen PTMK'ları rastlantısal olmayan (nonincidental) tümörler olarak tanımlandı. Çalışma periyodu boyunca 5355 hastaya tiroidektomi uygulandı. Bunların 2220'sinde tiroid kanseri vardı (%41). Bunların da 933'ü PTMK idi (% 17). PTMK'lu hastaların 197'si (%21) erkek, 736'sı kadın (%79) ve ortalama yaşı 49.4 idi. 704 hastada tumor

rastlantısal (% 75.5), 229'u (%25.5) P rastlantısal değildi. Rastlantısal olmayan grupta 225 hastada (% 88) preoperative ince iğne aspirasyon biopsisi habaset için şüpheli ya da pozitif. Geri kalan 4 hastada lateral lenf nodu metastazı vardı. Rastlantısal teşhisli hastalarda tiroidektomi endikasyonları 704 hastanın 458'inde kompresif semptomlar (%65), 246'sında toksik guatr idi (%35). Ekstrakapsüler tumor saçılımı için bağımsız değişkenler tümörün çapı, rastlantısal olmayan PTMK teşhisi ve teşhis esnasında servikal lenf nodu metastazı olarak belirlendi. Teşhis esnasında ya da başlangıç cerrahisinden 6 ay içinde lenf nodu metastazı olanlar bariz olarak daha genç (42.3±16.4 vs. 49.9±12.6 yş, P<0.001) daha büyük tümörleri olanlar (7.3±2.4 vs. 5.4±3.1 mm, P<0.001) ve ilk cerrahide daha büyük sayıda lenf nodu çıkarılanlardı (15.1±16.9 vs 1.0±2.5, P<0.001). Bu çalışmada rekürrens için risk faktörleri multifokal hastalık, ekstrakapsüler yayılım, teşhis esnasında lenf nodu metastazı ve çıkarılan ve metastaza uğrayan lenf nodu sayısıydı. İlk cerrahide lenf nodu diseksiyonu gerektiren hastalarda rekürrens daha sık. Rekürrensin tespit edildiği olgular bariz olarak daha uzun bir takip süresine sahipti (48.9±24.7 vs. 34.9 ± 20.0 ay, P<0.05). Ortalama tümör çapı rekürrensi olan ya da olmayan hastalar arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi.

Page ve ark.ları(3), PTMK'larının diğer diferansiye tiroid karsinomları gibi agresif tümörler olabileceği gerçeğini vurgulayabilmek için 1998-2006 yılları arasında retrospektif 8 yıllık bir çalışma yaptılar. 187 hastanın 65'inde PTMK tespit edildi. 41 PTMK, tümör çapının 5 mm.den büyük olması, multifokal PTMK, kapsüler tümör invazyonu, vasküler embolus, tiroid kapsülünü tümörün aşması, lenf nodu

metastazı gibi risk faktörlerinin varlığı nedeni ile agresif tümörler olarak kabul edildi. Agresif PTMK'ü olan tüm hastalar total tiroidektomi ve I-131 ile tedavi edildi. İlave olarak 10 hastada ipsilateral rekürren larengeal ve lateral servikal lenf nodu disseksiyonu yapıldı ve 6 hastada ipsilateral lenf nodu disseksiyonu, 3 hastada da bilateral rekürren larengeal ve lateral servikal lenf nodu disseksiyonu yapıldı. 6 aydan 8 yıla kadar devam eden sürede yapılan multidisipliner takipten sonra hiçbir rekürrens ya da metastaza rastlanmadı, Bu çalışmanın yazarları tüm PTMK'larında total tiroidektomi uygulanması gerektiğini belirttiler. Lenf nodu disseksiyonu konusunda bir konsensus olmamasına rağmen sadece medikal görüntüleme ile lenfoadenopati varlığında ya da cerrahi esnasında belirlendiğinde yapılması gerekliliği ortada gözüküyordu.

Papiller tiroid mikrokarsinomu tümörün sadece boyutuna bakarak sessiz ve rölatif olarak selim gidişli bir hastalık olarak kabul edilmemelidir. Tam aksine hastalık çok farklı seyir ve yayılımlar göstermektedir. PTMK teşhis esnasında tiroid dışı yayılım ve nodal metastaz yapmış olabilir. Sakorafas ve ark.ları PTMK'nun teşhis anında %20-46 oranında multifokal olduğunu ve aynı tiroid lobunda bulunmaya yönelik belirgin bir eğilim göstermediğini belirlediler ve yine teşhis anında % 40'a varan boyun lenf nodu metastazı olduğunu, bunların da %5'inde lenf nodu metastazının primer tümörün klinik bulgusundan önce ortaya çıktığını gösterdiler(4). Hay ve ark.ları 50 yıllık süre içinde 535 PTMK'lu hastayı izlemişler ve daha muayene esnasında olguların %22'sinde lenf nodu metastazı belirlemişlerdir. Aynı çalışmada 20 yıllık sürede tümör rekürrensini % 6 olduğu, lenf nodu metastazlarının olduğu olgularda bu oranın %15'i geçtiği, unilateral lobektomi olgularında ise % 20'yi geçtiği gösterilmiştir(5).

Son zamanlardaki bulgular, kötü prognoza işaret eden faktörleri içeren hastalarda PTMK'nun sıklıkla tespit edildiğini göstermektedir. Bu kötü prognoz faktörleri multifokalite, bilateral yerleşim, ekstratiroid yayılım ve lenf nodu metastazlarıdır. Bununla birlikte, PTMK'lu hastalarda klinik tekrarlamayı belirleyen bağımsız faktörler net bir şekilde belirlenememiştir. Bu nedenle PTMK'lu hastaların optimal tedavisi tümörün agresif karakteristiklerine göre bir uçta cerrahi olmaksızın sadece gözlemden diğer uçta total tiroidektomi ve terapötik boyun disseksiyonunu taki-

ben radyoaktif iyod(RAI) tedavisine kadar geniş bir açıda değişim gösterebilmektedir. Bu hastalarda daha netleşmiş optimal tedavi rejimlerinin belirlenebilmesi için klinik tekrarlamayı belirleyen risk faktörlerinin ortaya çıkarılması halen önem arz etmektedir. Bu amaçla yapılmış çeşitli çalışmalar vardır. Yong Kim ve ark.larının 293 PTMK'lu hastada yaptığı çalışmada küçük tümör çapına rağmen hastalığın bazılarında çok agresif klinik davranış ile birlikte çok farklı klinik belirtiler gösterdiği belirtilmekte ve multifokal hastalığı olanların total/totale yakın tiroidektomiye takiben RAI ile tedavi edilmeleri gerektiğini ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada eğer lateral lenf nodu tutulumu varsa çok agresif bir tedavinin uygulanmasının şart olduğu vurgulanmıştır(6).

Pellegriti ve.ark.larının çoğu total tiroidektomi geçirmiş 299 PTMK'lu hastada yaptığı retrospektif çalışmada ortalama 3.8 yıllık takipte bir mortalite olmamakla birlikte PTMK'nun bu seride şaşırtıcı bir şekilde agresivite gösterdiğini belirlediler. Olguların %30'unda multifokalite, %20'sinde ekstratiroidal yayılım %30'unda lokal lenf düğümü tutulumu ve %3'ünde uzak metastaz tespit ettiler(7). Bu seride hastaların %26'sında tedaviye rağmen hastalık persiste etmiş ya da takipte tekrar etmişti. Erkek cinsiyet ve 45 yaşın üstünde olmak kötü prognoz belirtisiydi. Rastlantısal PTMK'lu hastalarda tümör kalıcılığı ya da tekrarlama riski %5.2 iken rastlantısal olmayanlarda bu oran %10.4 oranındaydı.Rastlantısal olmayan tümörlerde daha agresif bir cerrahi uygulanmasına rağmen bu farklılık gerçektir. PTMK 0.5 cm'den küçük, 0.5-1 cm ve 1-1.5 cm boyutuna göre kategorize edildiğinde tümör çapının 1 cm'den büyük olması ve multifokalite ya da bilateral tümör, ekstratiroidal invazyon ve lokal lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulundu. Bununla birlikte tümör çapının 1 cm'den büyük olması ile uzak metastazların varlığı arasında bir ilişki yoktu. Dahası tümör boyutu, tümörün persistansı ve tekrarlamaının güçlü bir belirleyicisi değildi. İlk cerrahi esnasında lokal lenf nodu metastazı daha uzak metastazların varlığı ile ilişkiliydi ve tümör persistansı ve rekürrensini çok güçlü bir belirleyicisiydi. PTMK'unda total tiroidektominin lobektomiye tercih edilmesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır(8).

Lobektominin tiroid fonksiyonunu koruduğu ve hastalarda ömür boyu tiroid hormon tedavisine gerek bırakma-

dığı söylene de lobektomiden hemen sonra hastaların %50'sinde L-tiroksin tedavisinin gerekli olduğu ve çoğunluğunda da sonunda kullanıma zorunluluğu olduğu belirlenmiştir(9). Total tiroidektomi lobektomiye göre daha fazla hipoparatiroidi ve rekürren larengeal sinir hasarına yolaçabilir. Ancak, Bhattacharya ve ark.larının çalışmasında genellikle geçici olan postoperatif hipokalsemi olguların sadece % 6'sında, rekürren larengeal sinir hasarı %1'inde görüldü(10). Çalışmaların çoğunda PTMK'lu olgularda lobektominin total tiroidektomiye göre daha fazla tekrarlama oranları rapor edilmiştir(11,12). Bunun nedeni olarak ta kontralateral lobda bırakılan diğer bir PTMK odağı gösterilmiştir.

Kanserden şüphelenilmeyen ötiroid multinodüler tiroid hastalığı olanlarda subtotal tiroidektomi ile total/totale yakın tiroidektomiye karşılaştıran bir çalışmada %8 olguda rastlantısal papiller tiroid mikrokarsinomu belirlenmiştir (13) Bu nedenle multinodüler guatr tedavisinde bile total/totale yakın tiroidektomi yapılması tavsiye edilmektedir.

PTMK'lu hastalarda total tiroidektomi esnasında santral lenf nodu disseksiyonu tavsiye edilmektedir(7).Rastlantısal olmayan tümörlerde bunun PTMK'nun uzanımı açısından faydalı bilgiler vereceği belirtilmiştir. Tiroidektomi esnasında lenf nodu disseksiyonu yapılan 259 PTMK'lu hastayı takip eden Wada ve ark.ları prezentasyon esnasında palpabl lenfoadenopatisi olan hastalarda lenf nodu disseksiyonunun şart olduğunu, palpabl lenfoadenopatisi olmayan olgularda ise faydalı olmayacağını ileri sürmüşlerdir. (14). Postoperatif RAI tedavisi planlandığı sürece palpabl olmayan lenf nodlarının disseksiyonu muhtemelen gerekli değildir. Buna karşılık daha yeni bir çalışmada So ve ark.ları profilaktik santral lenf nodu disseksiyonunun PTMK'lu hastalarda 3 yıllık takipte % 0 mortalite ile subklinik santral lenf nodu metastazlarını başarı ile tedavi ettiğini göstermişlerdir.(15)

PTMK'larında postoperatif tedavi için gereksinim ve tümör rekürrensini izlenmesi açısından Pellegriti ve ark.larının

KAYNAKLAR

1. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445cases. Ann Surg. 2011. Oct; 254(4): 65

serilerinin sonuçları üzerine değerlendirme yapılabilir. Total/totale yakın tiroidektomi sonrası bu serilerde hastalarda I-131 ile remnant ablasyonu uygulandı. Bu ablasyondan sonra tiroglobulin antikor negatif olgularda TSH ile uyarılmış serum tiroglobulin değerleri uzun dönem gidişat için yüksek belirleyici değere sahipti. Başlangıç TSH ile uyarılmış serum tiroglobulin değerleri 1ng/ml'den düşük olanlarda relaps oranı % 1 iken tiroglobulin değerleri 1-10 ng/ml arasında olanlarda % 16 relaps oranı ve tiroglobulin değerleri 10 ng/ml'den yüksek olanlarda ise % 68'lik bir relaps oranı görüldü. Bu sonuçlara göre uyarılmış tiroglobulin düzeyleri ve tiroglobulin antikorları belirlenemeyecek düzeyde olan hastalar kür olarak kabul edilebilirler. Bu hastalar minimal uzun takip gerektirirler. Başlangıç uyarılmış tiroglobulin düzeyi 10 ng/ml'nin üzerine çıkan hastalarda persistan tümör vardır ve yakın takip gerektirmektedir. Ara grupta rekürrens açısından prognostik değişkenlere göre hastalar ayrıştırılabilir. 45 yaşın üstünde olanlar, başlangıçta lenf nodu tutulumu ya da ekstratiroidal invazyonu olanlar ve tümörleri rastlantısal olmayan hastalar daha yüksek risk altındadır. Bu hastaların daha yoğun bir izlem altında tutulmaları gerekmektedir(7).

Sonuç olarak tiroid papiller mikrokarsinom gittikçe artan bir sıklıkla teşhis edilmekle birlikte düşük bir mortaliteye sahiptir. Ancak total/totale yakın tiroidektomiden sonra tümör rekürrensi ya da persistan hastalık oranı sürpriz olacak şekilde yüksektir. TPMK'lu hastalarda total/totale yakın tiroidektominin rutin olarak yapılması ve operasyon esnasında profilaktik santral lenf nodu disseksiyonu tavsiye edilmektedir. Tümör multisentrisitesi olanlar, pozitif lenf nodu olanlar ya da kapsüller ya da damar invazyonu olanlarda postoperatif radyoaktif iyod ablasyon tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Ayrıca insidental PTMK olasılığının yüksek olması nedeni ile multinodüler guatrlı ya da dominant selim nodülü olan hastalarda da total/totale yakın tiroidektomi tavsiye edilebilir. PTMK, özellikle iyi seçilmiş olgularda agresif olarak tedavi edilirse yaşam beklentisi ve rekürrens açısından çok etkili olacaktır.

2. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, Raffaelli M. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph

node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. World J Surg 2010. 10.1007/s00268-009-0375-x [doi]

3. Page C, Biet A, Boute P, Cuvelier P, Strunski V. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266:1959-63.
4. Sakorafas et al., Cancer Tret Rev 2005;31:423
5. Hay ID: Surgery 112:1139, 1992
6. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid Microcarcinoma Tae Yong Kim, et al. BMC Cancer 2008, 8:296
7. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A 2004 Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab 89:3713-3720
8. Pearce and Braverman Editorial J Clin Endocrinol Metab, August 2004, 89(8):3710-3712 3711
9. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM 2002 A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. Am Surg 68:678-682
10. Bhattacharya N, Fried MP 2002 Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:389-392

11. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleaux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M 1998 Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 83:553-559
12. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR 2002 Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. Trans Am Clin Climatol Assoc 113:241-260
13. Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezelman S 2004 The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. Arch Surg 139:179-182
14. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y 2003 Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg 237:399-407
15. So YK, Son YI, Hong SD, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 551 resections. Surgery. 2010;148:526-531

OBEZİTE TEDAVİSİNDE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

Dr. Adnan Gökçel

Acıbadem Üniversitesi

OBEZİTE önemli bir sağlık problemidir ve prevalansı hızla artmaktadır. Düşük enerji harcaması ve fazla enerji alımı sonucu ortaya çıkar. Kanıtlar obezite prevalansının çok tehlikeli bir oranda arttığını göstermektedir. Bu artıştan hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler etkilenmektedir. Obezite günümüzde beslenme yetersizliği ve infeksiyon hastalıkları gibi klasik halk sağlığı sorunlarının yerini alan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Abdominal obezite mevcut ise orta derecede kilo fazlalığı bile diyabet için belirgin risk faktörü oluşturur. Yaptığımız çalışmada Adana'da abdominal obezite oranı % 57.8'dir ve diyabetiklerin %27.2'si fazla kilolu, % 61.3'ü ise obezdir. İnsulin direnci olan obezlerde hiperlipidemi, hipertansiyon gibi diğer vasküler risk faktörlerinin prevalansı da yüksektir. Bu risk faktörlerinin birlikteliği artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile birliktedir. Bir başka çalışmamızda, prematüre koroner arter hastalığı nedeni ile hastaneye müracaat eden kadınların % 72.6'sında ve erkeklerin % 39.0'unda metabolik sendrom tespit ettik.

Kilo kaybı morbidite ve mortaliteyi düşürmede çok önemlidir. Kilo vermede tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz önemli iki unsurdur. Fakat obezlerin büyük çoğunluğunda insülin direnci ve insülin salgı bozukluğu ile karakterize glukoz intoleransı ve/veya reaktif hipoglisemi mevcuttur. Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar iştah açılması, metabolizmada yavaşlamaya, abdominal bölgede yağ depolanmasına ve sıvı retansiyonuna neden olur. Dolayısıyla bu kişilerin diyet yapması ve diyet yaptığında da kilo vermesi zor olur. Yapılacak tetkik ile altta yatan metabolik

bozukluk tespit edildiğinde, nedene yönelik medikal tedavi uygulandığı zaman bu hastaların diyet yapması ve diyet yaptığında kilo vermesine yardımcı olabiliriz.

Obezite tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ek olarak, insülin direnci var ise metformin ve pioglitazone; insülin salgı bozukluğu mevcut ise acarbose, GLP 1 reseptör analogu, Dipeptidyl peptidase-IV (DDP-IV) inhibitörleri ve pramlintide önerildiği zaman kilo kaybı ve metabolik parametrelerin düzeltilmesinde başarı elde edilmektedir.

Metformin

Periferik insülin direnci ve anormal hepatik glukoz üretimi üzerine etkili olduğu düşünülüyordu, bugünlerde ana etkinin hepatik glukoz üretimini düzelttiği düşünülmektedir. İnsülin direnci olan obez hastalarda etkili olmaktadır.

Pioglitazone

Peroxisome proliferator activated receptor-γ (PPAR-γ)'yı aktive eder. Bu reseptörün aktivasyonu insülin direncini düzeltir ve hücrelerin glukoz alımını artırır.

Acarbose

Polisakkaridlerin yıkılımını geciktirir. Karbohidratların emilimini geciktirdiği için postprandial glukoz yükünü azaltır. İnsülin salgı bozukluğu olan obezlerde etkili olabilir.

Dipeptidyl peptidase-IV (DDP-IV) İnhibitörleri

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) yemek sonrası bağırsaktan salgılanarak β hücresinden insülin salınımı stimüle eder, glukagon salınımını regüle eder, gastrik boşalmayı

geciktirebilir, ve hipotalamusta iştah merkezini etkileyerek iştah azalmasına neden olabilir. DPP-IV, kanda bulunan ve GLP-1 peptidi etkisizleştiren enzimdir. DPP-IV inhibitörleri, GLP-1 peptid yıkımını yavaşlatarak metabolik etkilerini artırır. Hafif insulin direnci ve insulin salgı bozukluğu olan obezlerde etkili olabilirler.

Exenatide

GLP-1 benzeridir ve enjeksiyon ile uygulanır. Gila monster isimli hayvanın tükürüğünde bulunan extendin-4 proteini- nin sentetik versiyonudur. GLP-1 reseptörlerine bağlanıp

uyararak doğal GLP-1 peptidin etkilerini taklit eder. Hafif insulin direnci ve insulin salgı bozukluğu olan obezlerde etkili olabilirler.

Pramlintide

B-hücrelerinden insulin ile birlikte salınan amilin hormonunun analogudur. Prandiyal glukagon üretimini suprese eder ve gastrik boşalmayı geciktirir. Pramlintide her öğünde enjeksiyon olarak uygulanır. Hafif insulin direnci ve insulin salgı bozukluğu olan obezlerde etkili olabilirler.

BARİATRİK CERRAHİ: KİME, NE ZAMAN, NASIL ?

Dr. Güner Öğünç

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Departmanı

[Metabolik Cerrahi: Kime, Ne zaman, Nasıl ?]

Dünyada 240 milyon Tip 2 Diabet (T2DM) li insan bulunmaktadır. Bu nüfusun % 60' ı Asya da dır. Dünya Sağlık Örgütü 2025 yılında T2DM lu kişi sayısının 334 milyona ulaşacağını öngörmektedir. Subtotal mide rezeksiyonu ile DM ta olumlu etki gözlemlendiği ilk kez 1955 yılında Friedmann ve ark.' ı tarafından rapor edilmiştir. Morbid obezitenin tedavisi için yapılan bariatrik cerrahi girişimlerde DM, hipertansiyon, hepatosteatoz da önemli oranda düzelme olmaktadır. DM taki iyileşme oranı Biliopancreatic Diversion (BPD) da % 95, Roux-en Y Gastric By-pass (RYGB) ta %80, Sleeve Gastrectomy (SG) de %77, Gastric Banding (GB) te %56 dır. Bu olumlu etkinin BKİ (Beden Kitle İndeksi) daha düşük olan hastalarda nasıl olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları da yüz güldürücüdür.

Kilo kaybının sağlanması ve korunmasında etkili olan cerrahi tedavi yöntemlerinde uygulanan prosedürler farklıdır. Oluşan olumlu metabolik etkilerin de farklı mekanizmalarla ortaya çıkması beklenir. Hangi yolla T2DM un düzel- diği net olmamakla birlikte örneğin midenin kısmen kü-

çültülüp beraberinde orta derecede bir malabsorbsiyonun sağlandığı BPD ile beta-cell fonksiyonunda iyileşme, beta-cell proliferasyonunda stimülasyon ve beta-cell apostosis inhibisyonu gösterilmiştir. Bu yöntemde olumlu etki kısa sürede başlamakta olup, 10-20 yıllık takip sonuçları düzelmenin uzun süreli devam ettiğini göstermektedir.

Metabolik cerrahi günümüzde BKİ' i 23-35 arası, 18-65 yaş grubuna, 6 aydan daha uzun süredir diabetli, HbA1c≥7%, C-peptid 0.5-1ng/ml>, iyi kontrol edilemeyen, diabet ile ilişkili irreversible major organ hasarı olmayanlara uygulanmaktadır.

T2DM yaşam boyu hastalıklı olma durumudur. Diet, egzersiz ve ilaç kullanımını gerektiren maliyeti yüksek bir yaşamdır. Günümüzde metabolik cerrahi girişim olarak kabul edilen prosedürler: BPD, RYGB, SG ve GB tir.

Diabetsiz bir yaşam bu kişilerin hakkı olmalıdır. Metabolik cerrahinin kabul edilebilirliği ve uygulama yaygınlığı endokrinologların tutumu, hastaların ameliyat isteği ve baskısı, bariatrik cerrahların konuya yaklaşımı ile belirlenecektir kanaatindeyim.

KAFA KARIŞTIRICI TİROİD FONKSİYON TEST SONUÇLARI

Dr. Metin Özata

ÖZET

Hormon ölçüm tekniğindeki ilerlemeler sayesinde artık tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması kolaylaşmıştır. Bununla birlikte bazı durumlarda tiroid hormonları ve TSH ölçüm sonuçları hastadaki klinik tabloyla uyumlu olmaya-bilir veya test sonuçları arasında uyumsuzluk görülebilir. Bu tür kafa karıştırıcı durumlarda bazen klinik tablonun ve anamnezin tekrar değerlendirilmesi (non tiroidal hastalık, ilaç kullanımı, gebelik, psikolojik durum, hastanın uyumsuz ilaç kullanması vb) testlerdeki anormalliği açıklayabilirken , bir veya birkaç hormonun çeşitli nedenlerle gerçek değerinden farklı sonuç vermesi (heterofil antikorlar, bağlayan protein anormallikleri) de tuhaf sonuçlara neden olabilir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki genetik bozukluklar da (tiroid hormon rezistansı, MCT8 mutasyonu vb) anormal tiroid testlerine neden olabilmektedir. Bu anormalliklerin fark edilememesi durumunda yanlış tanı ve tedavi yapılabilir.

GİRİŞ

Tiroid fonksiyon test sonuçlarının yorumlanması tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Son yirmi yılda assay (hormon ölçümü) tekniklerinin ilerlemesi ile çoğu tiroid hastalığında tanı koymak artık daha kolaydır. Aşıkır hipotiroidi, tirotoksikoz veya ötiroidi durumları çoğu hasta-da TSH, serbest T3 (ST3) ve serbest T4 (ST4) ölçümleriyle kolaylıkla tanınabilir. Ancak test sonuçlarını yorumlarken şüphelenilen hastalığın fizyopatolojini ve doğal gidişini de iyi bilmek gerekir (postpartum tiroidit, subakut tiroidit gibi). Bununla birlikte klinik tabloya uymayan test sonuçları veya birbiriyle uyumsuz test sonuçlarıyla karşılaşabiliriz. İşte bu tür anormal veya uyumsuz test sonuçlarının yorumlan-

ması veya önceden fark edilmesi tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Anormal test sonuçlarının varlığında doğru tanı koymak için klinik tablonun çok iyi ve tekrar değerlendirilmesi, kullanılan ilaçların öğrenilmesi, ileri laboratuvar, radyolojik ve genetik testlerin yapılması gerekebilir. İleri laboratuvar tetkiklerin yapılması pahalı ve zaman alıcı olduğundan ilk yapılacak şey laboratuvar sonucunun doğru olup olmadığından emin olmamızdır.

Türkiye’de en sık karşılaşılan durum kanaatimce standardizasyonu yapılmamış assay ve hormon ölçüm kitleri ile tiroid hormonları ve TSH ölçümünün yapılmasıdır. Böyle bir durumda laboratuvarı ikaz etmek veya başka bir laboratuvar da tetkikleri tekrarlamak gerekir. Laboratuvar hatasının olmadığından emin iseniz ileri tetkik ve değerlendirmeye geçmek gerekir.

Tiroid test anormalliklerinin her zaman bizzat tiroid hastalığını gösterdiğini de söyleyemeyiz. Bir çok ilaçlar ve hastalıklar tiroid hormon transportunu, metabolizmasını ve hormon ölçümünün yapıldığı assayi etkileyebilir. Bu tür durumların çoğunda tiroid test anormalliğine karşın hasta ötiroid olabilir. Bunun tersine gerçekten tiroid disfonksiyonu olduğu halde tiroid testleri normal olabilir.

TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN (TFT)

YORUMLANMASINDA HATAYA DÜŞÜREN DURUMLAR

TFT’de analiz öncesi ve analiz sırasında oluşan nedenler nedeniyle bazı değişiklikler olabilir. Bunlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1. TFT Sonuçlarının Yorumlanmasında Hataya Düşülebilen Durumlar

1. ANALİZ ÖNCESİ ETKİLEYEN DURUMLAR

A. Bağlayıcı Protein Anormallikleri

Genetik nedenler (FDH, TBG)
İlaçlar (östrojen, tamoksifen vs)
Gebelik (TBG artar)

B. Referans Aralığının Değiştiği Durumlar

Çocukluk (TSH referans range yüksek)
Gebelik (ilk trimesterde TSH düşük)
İleri yaş (TSH , ST4 düşüş eğilimi)

C. Hipotaloma –Hipofiz-Tiroid aksı dengesinin Bozulduğu Durumlar

Non tiroidal hastalıklar (Akut psikiyatrik hastalıklar dahil)
İlaçlar (metabolizma, salınım ve TSH salınımı etkileyerek)
Tiroid hormon rezistansı gibi durumlar
D. Kan örneğinden kaynaklanan nedenler
Serbest yağ asitleri
Heparin artefaktı (ST4 artar)

2. ANALİZLE İLGİLİ PROBLEMLER

Heterofil antikorlar
Oto antikorlar

Şimdi kafa karıştıran tiroid fonksiyon test durumlarını incelemeye başlayalım:

FEED BACK MEKANİZMASININ DENGELENMEDİĞİ DURUMLARDA GÖRÜLEN TEST ANORMALLİKLERİ

Normal feed back ilişkinin (set-point) tam oturmadığı (dengelenmediği) durumlarda sıklıkla tutarsız tiroid fonksiyon test sonuçları olabilir. Bunlar şunlardır:

1. Hipotiroidide L- tiroksin replasman tedavisi sırasında sık yani çok kısa aralıklarla yapılan ölçümler yanlış bilgiler verebilir. Feed back mekanizması daha tam oturmadan (dengelenmeden) yapılan ölçümler bu sonucu doğurur. Bu nedenle bir aydan az zaman aralığında ölçüm yapılmamalıdır.
2. Hipertiroidi tedavisi sırasında T3 ve T4 düzeyleri normale gelse bile TSH düzeylerinin normal düzeye gelmesi birkaç hafta zaman alabilir.
3. Hastanede başka hastalık nedeniyle yatan ağır vakalarda yarı ömrü nisbeten kısa olduğu için TSH ve ST3 düzeyleri hipotalamo-hipofizer süpresyon nedeniyle düşebilir , fakat T4 düzeyleri daha yavaş düştüğü için

KONUŞMA METİNLERİ

normal ST4 düzeyleri olabilir. Açlık, malnütrisyon, genel cerrahi, travma, myokard infarktüsü, kronik renal yetmezlik, diyabet ketoasidozu, anoreksiya nervoza, siroz, termal injüri ve sepsis gibi hastalıklar nedeniyle ötiroid hasta sendromu oluşabilir. Genellikle tiroid dışı hastalıklar nedeniyle T4’ ün T3 ‘e dönüşümünde bozulma, reverse T3 atılımında azalma (rT3 artması), ve hormonların TBG’e bağlanmasında bozukluk vardır, TSH süprese olabilir. Nontiroidal hastalık düzelince tiroid testleri de düzelir.

LABORATUVAR İNSAN HATALARI

Anormal test sonuçları varlığında ilk önce laboratuvar da kan örneğinin karıştırılması, yanlış etiketlenme gibi bir durum akla gelmeli ve laboratuvar uyarılarak testler tekrar yapılmalıdır. Ya da başka bir laboratuvar da testler tekrar edilmelidir.

ASSAYIN (ÖLÇÜMÜN) HATALI SONUÇ VERMESİ

Yapılan hormon ölçümleri çeşitli nedenlerle yanlış sonuç verebilir. Bu durumlar bağlayan protein anormalliklerinden veya ölçüm bozan (assay interference) heterofil antikorların varlığından ileri gelebilir.

1. Serum Bağlayıcı Protein Anormallikleri:

Tiroid hormonları kanda TBG (tiroksin bağlayan globülin) , Albümin ve transtiretin’e (prealbümin) bağlanır. Bu proteinlerin kanda yükselmesi Total T3 ve Total T4 düzeylerinin yüksek çıkmasına neden olur. Gebelik, östrojen tedavisi, oral kontraseptifler, hormon replasmanı, tamoksifen, karaciğer hastalıkları veya nadiren herediter TBG yüksekiği TBG seviyesini yükseltir. Ancak serbest T4 ve serbest T3 ölçümleri bu problemi yok eder. O nedenle artık total yerine serbest tiroid hormonları ölçülmelidir. Ancak familial disalbüminemik hipertiroksinemi hastalığında ST4 ölçümleri bazen yüksek çıkabilir. Bu durumda equilibrium dializ metoduyla ölçüm yapılmalıdır.

2. Hormon Ölçümünü Bozan Durumlar (assay interference)

a. TSH Ölçümünde Karşılaşılan Problemler:

Çoğu TSH ölçüm kiti sandwich metoduyla ölçüm yapar. Bu ölçümlerde iki antikor kullanılır. Ölçüm sırasında bazı antikorların varlığı yanlış sonuç verir.

Human anti-animal antikorlar (HAA): hasta serumunda

varsa TSH ölçümünü yanlış sonuç verir. Negatif interferen-
ce yaparsa düşük TSH, pozitif interference yaparsa yüksek
TSH çıkar. Graves hastalığında ve RF pozitif hastalarda bu
tür yanlış sonuçlar çıkabilir.

Bu antikorlar bazen **Makro TSH** oluşumuna neden olabi-
rir. Böyle bir durumdan şüphelenildiğinde laboratuvar
farklı antikorlarla ölçüm yapılabildiği gibi polietilen glükol
(PEG) ile çöktürme, örnek dilusyonu sonrası ölçümler ya-
pılmalıdır.

b. Serbest T4 ve Serbest T3 ölçümünde Karşılaşılan problemler:

Şu durumlarda competition assay metoduyla yapılan ST4
ve ST3 ölçümleri yanlış sonuçlar verebilir:

- 1)Heparin : ST4 ve ST3 düzeylerinin yanlışlıkla yüksek çık-
masına neden olur. Heparin lipoprotein lipazı aktive ede-
rek serbest yağ asitlerini artırır ve bunlar T4 ü albümininden
ayırır. Tiroid testi heparin yapılmadan önce yapılmalıdır.
- 2) Anti-T3 antikorların varlığı
- 3) HAA veya heterofil antikorlar

KLİNİK PRATİKTE GÖRÜLEN ANORMAL TİROİD TEST SONUÇ ŞEKİLLERİ (PATERNLERİ)

1. DÜŞÜK TSH, NORMAL ST4 ve NORMAL ST3

Bu biyokimyasal anormallik şu durumlarda görülebilir:

- Subklinik hipertiroidi (endojen nedenlerle)
- Antitiroid ilaçlarla hipertiroidi tedavisi sırasında
- Tiroidit düzelme aşamasında
- Nontiroidal hastalıklarda
- İlaçlar : Steroid, dopamin, statinler
- Santral hipotiroidizmde
- Gebeliğin ilk trimestrinde

Bu tablo sıklıkla subklinik hipertiroidi ve aşikar hipertiro-
idin anti-tiroid ilaç tedavisi sırasında görülür. Nadiren
steroid tedavisi, dopamin veya dobutamin infüzyonu (non-
tiroidal hastalık) nedeniyle oluşur. Yeni yapılan bir çalışma
statin kullanan hastalarda TSH düşüklüğü olduğu yönün-
dedir. Statin kullanılıyorsa bu ilaç kesilip tekrar bakmalıdır

2. TSH DÜŞÜK VEYA NORMAL, ST4 DÜŞÜK VEYA NORMAL, ST3 DÜŞÜK VEYA NORMAL

Bu anormal test sonucu şu durumlarda olabilir:

Sıklıkla

Non-tiroidal hastalık ve hipertiroidi tedavisi sırasında görülür.

Nadiren

Sekonder hipotiroidi, konjenital TSH yetmezliği sırasında
görülür.

Tablo 2: TSH düşük, ST4 ve ST3 N olduğu durumlar

Durum	TSH	ST4	ST3	Diğer İnceleme Bilgileri
Subklinik hipertiroidizm	Düşük	Normal	Normal	• TFT sonucu doğrulamak için tekrarlanmalı • RAIU (radyoaktif iyod uptake): Normal veya artmış uptake
Nontiroidal Hastalık (ötiroid hasta sendromu)	Düşük	Düşük, Normal, Yüksek	Düşük	• akut hastalık veya hastanede yatan ağır hasta
Hipofizer TSH salınımını inhibe eden ilaçlar	Düşük	Normal	Normal	• Dopamin, dopaminerjik agonist, glukokortikoid, sitokin, oktreotid, radyokontrast madde kullanımı
Hamilelik (ilk trimestr)	Düşük	Normal veya düşük	Normal	• Pozitif hamilelik testi
Hipertiroidi tedavisi sırasında	Düşük	Normal	Normal	• Hastanın antitiroid ilaç alıp almadığını sorgula

Eğer belirgin bir nontiroidal hastalık yoksa sekonder hi-
potiroidizm düşünülmelidir. Sekonder hipotiroidi varsa
mutlaka hipoadrenalizm olup olmadığı araştırılmalıdır.
Ayrıca hipofize yönelik bir radyoterapi öyküsü araştırılma-
lı veya hipofizde bir kitle olup olmadığı incelenmeli, FSH,
LH, testosteron, E₂, kortizol, ACTH ve Sella MR tetkikleri
yapılmalıdır.

Hipertiroidizm tedavisinin 2-3'üncü ayında ST4 ve ST3
düşük iken TSH düzeyleri de düşük olabilir. O nedenle iyi
anemnez alınmazsa bu hastaya yanlışlıkla hipotiroidi tanı-
sı konulabilir.

Tablo 3: TSH düşük, ST4 ve ST3 düşük

Durum	TSH	ST4	ST3	Diğer İnceleme Bilgileri
Sekonder hipotiroidizm veya İzole TSH yetmezliği	Düşük	Düşük	Düşük	• Yapılacak hormon testleri: Kortizol ile ACTH, FSH, LH, E2 (Kadın), testosteron (Erkek), PRL, GH ve IGF-1 • Hipofiz MR
Tiroid dışı hastalıklar (ötiroid hasta sendromu)	Düşük	Düşük, Normal, Yüksek	Düşük	• En son akut hastalık veya hastaneye yatırmak
Hipertiroidi tedavisi sırasında	Düşük	Düşük	Düşük	• Kullandığı ilaç ve süre sorgulanır

3. TSH YÜKSEK, ST4 ve ST3 NORMAL

Bu hormon tablosu şu durumlarda görülür:

- Subklinik hipotiroidi
- İlaçlar (amiodaron, kolestiramin, demir, lityum, dom-
peridon, simetidin, spironolakton, klomifen, klolibrat,
aspirin kullananlar)
- Laboratuvar assay interference : heterofil antikorların
yanlış sonuç vermesi, makro-TSH
- Levotiroksin tedavisine uyumsuz hastalar, aralıklı ilaç
almak gibi.
- Önceden stabil olan hastada malabsorbsiyon geliş-
mesi
- Non tiroidal hastalığın iyileşme dönemi
- TSH rezistansı

Sıklıkla

Subklinik hipotiroidi

Nadiren

Heterofil antikorlar, aralıklı T4 tedavisi, ilaçlar:

Konjenital

TSH reseptör defekti, TSH rezistansı, Pendred sendro-
munda görülür.

Subklinik hipotiroidizm kadınların % 5-10' unda saptanır.
Çoğunda anti-TPO antikorlar pozitifdir. Subklinik hipotiroi-
di otoimmün nedenle olabildiği gibi cerrahi veya radyoaktif
iyot tedavisi sonrası da gelişebilir.

Eğer TSH değeri 20 IU/L' den fazlaysa (T3 ve T4 normal
iken) veya T4 tedavisiyle normale dönmüyorsa TSH ölçü-
münü bozan antikorların mevcudiyetinden ve allta yatan
çöliak hastalığından şüphelenmek gerekir.

Levotiroksin replasman tedavisinde olan hipotiroid hasta-
larda TSH düzeyleri daha önce normal iken yüksek çıkma-
ya (subklinik hipotiroidi) başlarsa LT4 absorpsiyon bozuk-
luğu var demektir. İnce bağırsak hastalığı, çöliak hastalığı,
antiasitler, kolestiramin veya demir tedavisi de buna ne-
den olabilir.

Amiodaron tedavisine başlanan hastalarda tedavinin ilk 3
ayında benzer TSH yükselmesi oluşabilir. Bunun nedeni
amiodaronun T4'ün T3'e dönüşümünü engellemesidir.
TSH rezistansında ise TSH yüksek (6-120 IU/L arası); ST3
ve ST4 ise normaldir.

4. Normal veya yüksek TSH, yüksek ST3, yüksek ST4

T4 ve T3 yüksek olduğu halde TSH' nın baskılı olmaması
hatta normal veya yüksek olması uygunsuz TSH durumunu
oluşturur. Sensitif TSH kullanımının yaygınlaşmasıyla klinik
pratikte karşımıza yüksek serum T₄ düzeyi ile birlikte yük-
sek veya saptanabilir TSH düzeyleri olan hastalar daha sık
çıkılmaktadır. Bu paradoksal durum genellikle tiroksin bağla-

Tablo 4: TSH yüksek, ST4 N, ST3N olduğu Durumlar

Durum	TSH	ST4	ST3	Diğer İnceleme Bilgileri
Subklinik hipotiroidizm	Yüksek	Normal	Normal	- Tiroid dışı hastalığın veya ilişkili ilaç tedavisi yokluğu araştırılır - Anti-TPO: Bazı hastalarda pozitif
Nontiroidal hastalığın iyileşmesi aşamasında	Yüksek	Normal	Normal	akut hastalık veya hastanede yatan hasta olması
Tiroidin tedavisine uyumsuzluk veya malabsorbsiyon	Yüksek	Normal	Normal	- Uyumlu hastalarda yetersiz tiroksin replasmanı - Tiroidin tedavisine uyumsuzluk - Tiroidin malabsorbsiyonu
Tiroid hormon metabolizması arttıran ilaç kullanımı	Yüksek	Normal	Normal	Fenitoin, karbamazepin, rifampin, barbitüratların kullanımı ve Amiodaron
Assay (ölçüm) hatası ve makro-TSH	Yüksek	Normal	Normal	Serumdaki anormal antikorlar TSH'da yalancı yüksekliğe neden olabilir; test yöntemini değiştirmek problemin anlaşılmasına yardımcı olabilir

yan proteinlerdeki (TBG, transtiretin gibi) anormalliklere veya laboratuvar hatalarına (assay interference) bağlıdır. Serbest T_4 ve TSH düzeylerinin güvenilir kitlerle ve metotlarla yapılmasına karşın gerçekten serbest T_4 ve TSH düzeyleri birlikte yüksek ise veya TSH baskılı değilse o zaman uygunsuz TSH salınım sendromuyla karşı karşıyayız demektir.

Bu durum şu hallerde olabilir:

Assay interference (Anti-T3 , anti-T4 ve anti-TSH antikorları)

Famlyal disalbüminemik hipertiroksinemi

T4 tedavisine uyumsuzluk veya aşırı T4 alımı

İlaç kullanımı (Amiodaron ve heparin tedavisi)

Nontiroidal hastalık ve akut psikiatrik hastalıklar

Neonatal dönem

TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)

Tiroid hormon rezistansı

Tiroid hormon transport (MCT8) ve metabolizma defekti

(SBP2 mutasyonu)

Tablo 5: TSH N veya Yüksek, ST4 ve ST3yüksek

Durum	TSH	ST4	ST3	Diğer İnceleme Bilgileri
Test (assay) hatası	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Serumdaki anormal antikorlar TSH'da yalancı yüksekliğe neden olabilir; test yöntemini değiştirmek problemin anlaşılmasına yardımcı olabilir
TSH salgılayan hipofizer adenom (makroadenom)	Yüksek	Yüksek	Yüksek	- Nadir durum - Serum alfa subunit glikoprotein: artmıştır - Serum sex hormon bağlayıcı globin: artmıştır - RAIU: yüksek uptake - Hipofizer MR: adenom
Tiroid hormon rezistans sendromu	Yüksek veya normal	Yüksek	Yüksek	- Nadir ailesel hastalık - Hipofizer MR: Adenom negatif - Serum alfa subunit glikoprotein: normal
Akut psikoz	Yüksek	Yüksek	Normal	Psikiyatrik hastalık
Tiroidin replasman tedavisi	Yüksek	Yüksek	Normal	Tiroidin tedavisi

Yüksek total T_4 süprese olmamış TSH (yüksek veya normal) düzeyleri ile karşılaşıldığında serum T_4 transportundaki anormallikler düşünülmelidir. Aslında bu durumlarda serbest T_4 düzeyleri normaldir. Ancak sıklıkla kullanılan testler (competition test) ve serbest T_4 hesaplamaları familyal disalbüminemik hipertiroksinemili (FDH) ve T_4 antikorlu olan hastalarda da yanlışlıkla yüksek değerler verebilir. Anti-T3 ve anti-T4 antikorları araştırılmalıdır. Bu durumda iki basamaklı (two-step) veya equilibrium dializ metodu ile serbest hormon ölçümleri yapılmalıdır.

Tiroidin bağlayan globulin (TBG) düzeyleri konjenital ve akkiz nedenlerle (östrojenler, ilaçlar, karaciğer hastalıkları) yüksek ise total tiroid hormon düzeyleri (total T_3 , T_4) ve reverse T_3 düzeyleri yüksek olarak bulunur. Bunu anlamak için TBG ölçümleri yapılır, ancak bu olaylarda serbest tiroid hormonları normaldir. En hassas olanı serbest T_4 ölçümünün equilibrium dializ metoduyla yapılmasıdır. Bu hastalar ötiroidtir.

Famlyal disalbüminemik hipertiroksinemi (FDH) genetik bir hastalık olup T_4 'e bağlanma affinitesi fazla olan bir substans mevcudiyeti nedeniyle olur. Bu madde albumin antikorları ile reaksiyon verir. Bu olgularda total T_4 ve rT_3 düzeyleri yüksektir. Bazen serbest T_4 düzeyleri de yüksek olabilir. Ancak total ve serbest T_3 düzeyleri normaldir. Hastalar ötiroiddir. FDH tanısı için T_4 'ün %10'unundan fazlasının human albümin antikorları ile presipite olabildiğinin gösterilmesi gerekir. Ayrıca izoelektrik foküsleme elektroforezinde T_4 'e bağlanan bu proteinin karakteristik hareketinin gösterilmesi gerekir. Bu olgular da ötiroidirler .

Anormal tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) veya diğer ve yeni kullanılan adıyla transtiretin de nadiren total T_4 yüksekliğine neden olur. Total T_3 normal, ancak total T_4 yüksektir. I^{125} ile işaretlenmiş T_4 tracer olarak kullanılıp serum proteinlerinin elektroforetik olarak ayırımı yapıldığında TBPA'ne aşırı T_4 bağlanmasıyla gösterilir. Bu olgular da klinik olarak ötiroidtirler.

Anti- T_4 antikorlarının mevcudiyeti de yüksek total T_4 düzeylerine neden olabilir. Kişinin serumuna I^{125} ile işaretli T_4 konulduğunda bu anti-gama globulin veya polietilen glikol (PEG) ile presipite olursa anti- T_4 antikorları var demektir. Endojen T_4 antikorları varlığında değişik immunolojik öl-

çüm metodlarına göre düşük veya yüksek total T_4 düzeyleri saptanabilir. Ancak anormal T_4 antikorları equilibrium dializ ile ölçülen serbest T_4 düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaz.

Serumunda anti-mouse immunoglobulin G antikorları veya anti-TSH antikorları olan kişilerde de bazan yanlışlıkla yüksek TSH düzeyleri saptanabilir. Bunlara **makro-TSH** denir. Ekzojen mouse immunoglobulininin assay buffer ilavesi ile bu antikorlar önlenir.

İyod içeren kontrast ajanlar örneğin iponoik asit, sodyum ipodat ve iyottan zengin antiaritmik bir ilaç olan amiodaron tiroid fonksiyon testlerinde çeşitli değişikliklere neden olabilir. Klinik tablo ötiroid veya hipotiroid bazen hipertiroid olabilir. Bu ajanlar T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü hem periferde hemde hipofizde bozarlar. Hipofizde T_3 düşmesi TSH 'da kompensatuvar TSH salınımına neden olur. T_3 düzeylerinin genellikle normal olması uygunsuz TSH salınımını ekarte etmede yardımcı olur. 5' deiyodinaz yetersizliğinde T_4 'ün T_3 'e dönüşüm bozukluğu vardır. Bu durumda dolaşımdaki T_3 düzeyleri normaldir . Amiodaron kullanan hastalarda Deiyodinaz 1 inhibisyonu ve karaciğerde T4 den T3'e dönüşüm azaldığı için ST4 yüksek, TSH normal ve ST3 normal olur. Propiltiourasil, steroidler, propranolol kullanan hastalarda da T4'den T3' e dönüşüm azaldığı için benzer kan tablosu olabilir.

Antitiroid ilaç tedavi gören veya tiroid hormon replasman tedavisindeki hastalarda birkaç hafta süreyle tiroid hormon düzeylerinde dengesiz değişiklikler olabilir. Yine tiroidektomi ve radyoaktif iyod tedavisinden sonraki ilk altı ay içinde de tiroid hormon düzeylerinde dengesizlikler saptanabilir. Antitiroid tedavinin yanlışlıkla uygulandığı "uygunsuz TSH sendromlu" olgularda 8 haftalık tiroksin replasmanı sonrası denge sağlanır ve bundan sonra yapılacak serbest T_4 ve TSH ölçümleri tanıda yardımcı olur.

Ayrıca akut nontiroidal hastalıklar ve akut psikiatrik hastalıklar da tiroid fonksiyon testlerinde değişikliklere neden olabilir. Genellikle total T_4 yüksek, total T_3 düşüktür ve süprese olmayan TSH vardır. Bu hastalıkların düzelmesinden sonra tiroid fonksiyon testlerinde düzelme olur.

Serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinde yükseklik varsa en

iyisi equilibrium dialaz metoduyla veya iki aşamalı (two-step) ölçüm metoduyla ST4 ve ST3ün yüksek olduğunu kanıtlamak gerekir. TSH ölçümünün normal yapıldığını anlamak için ise dilusyon yaparak testi tekrarlamak gerekir. Ayrıca bu hastanın ST4 ve ST3 yüksekliğine neden olabilecek ilaç tedavisi olmadığından (Amiodaron, ve diğer ilaçlar)ve nontiroidal hastalığı olmadığından da emin olunmalıdır.

Bundan sonraki aşamada genel tiroid hormon rezistansı (GTHR), pituitir tiroid hormon rezistansı (PTHR) ve TSHoma'nın ayırt edilmesi gerekir. Genel tiroid hormon rezistansı (GTHR) hastalar klinik olarak ötiroid olduklarından hipertiroidizm ile seyreden TSHoma ve PTHR'ından kolayca ayırt edilir. Ancak GTHR sendromlu nadir olgular da da tirotoksik semptomlar olduğunu belirtmek gerekir. Son araştırmalar PTHR ile GTHR 'nın ayrı ayrı hastalıklar olmadığını, aynı hastalığın varyantları olduğunu göster-

miştir. Diğer bir deyişle aynı genetik bozukluk farklı fenotipik yapıya (GTHR ve PTHR) neden olmaktadır .

Tiroid Hormon Rezistansı veya Tiroid Hormon Hiposensitivite Sendromları

GTHRS'lu 473 ailede TRB geninde 150 farklı mutasyon bulunmuştur. Vakaların % 85'inde TR Beta geninde mutasyon vardır. Tiroid hormonuna rezistan olan olguların % 15'inde ise genetik defekt saptanmıştır. TR alfa da ilk defa Ocak 2012 de homozigot mutasyon saptanmıştır. Son üç yıldır yapılan çalışmalar ile MCT8 (tiroid membran transporter) (Transport defekti) gen mutasyonu ve deiyodinazların oluşumunu sağlayan SECISBP2 gen mutasyonları (T4 den T3 e dönüşüm defekti veya metabolizma defekti) bazı ailelerde saptanmıştır. TRB geninde mutasyon saptanmayan olgularda bu mutasyonların olması mümkündür. Böylece tiroid hormon rezistansının birçok genetik defekt nedeniy-

le ortaya çıkabileceği ortaya konmuş oldu. Bu tür vakalara yani tiroid hormon rezistansı, tiroid hormon transporter defekti ve tiroid hormon metabolizma defekti olan hastalara "TİROID HORMONUNA AZALMIŞ SENSITIVITE" veya TİROID HORMON HİPOSENSİTİVİTE SENDROMLARI adı da verilir.

Transporter Defekti: İlk defa 2004 yılında tiroid hormonunun hücreye transportunda defekt saptanmış ve bunun MCT8 genindeki (SLC16A2 geni) mutasyondan ileri geldiği gösterilmiştir. Buna Allan Herndon Dudley Sendromu adı da verilmektedir. Bu hastalarda mental ve psikomotor retardasyon, serum ST3 yüksekliği, düşük rT3 seviyeleri , TSH'da 6 IU/L ye kadar yükseklik ve düşük veya normal ST4 saptanmıştır. SHBG düzeyleri yüksektir. Beyin MR da

ise demyelinizasyon vardır. Son 3 yıldır 28 aileye mensup 100 den fazla hasta rapor edilmiştir.

Hormon Metabolizma Defekti (Fonksiyonel deiyodinaz yetmezliği): 2005 yılında ise 2 ailede deiyodinaz üreten selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene (SECISBP2, kısaca SBP2 denir) mutasyonu saptandı. Bu da Tiroid Hormon Metabolizma defektidir. Selenoproteinlerde azalma ortaya çıkar. Bu defekt erkekte infertiliteye , boy kısalığına, işitme kaybına, iskelet kaslarında myopatiye ve gelişme geriliğine neden olur. Laboratuvar olarak yüksek ST4, düşük veya normal ST3, yüksek rT3, normal SHBG ve hafif yüksek TSH düzeyleri vardır. T4' un T3 e dönüşümünde defekt vardır.

Tablo 6: Tiroid Hormon Hiposensitivite Sendromları

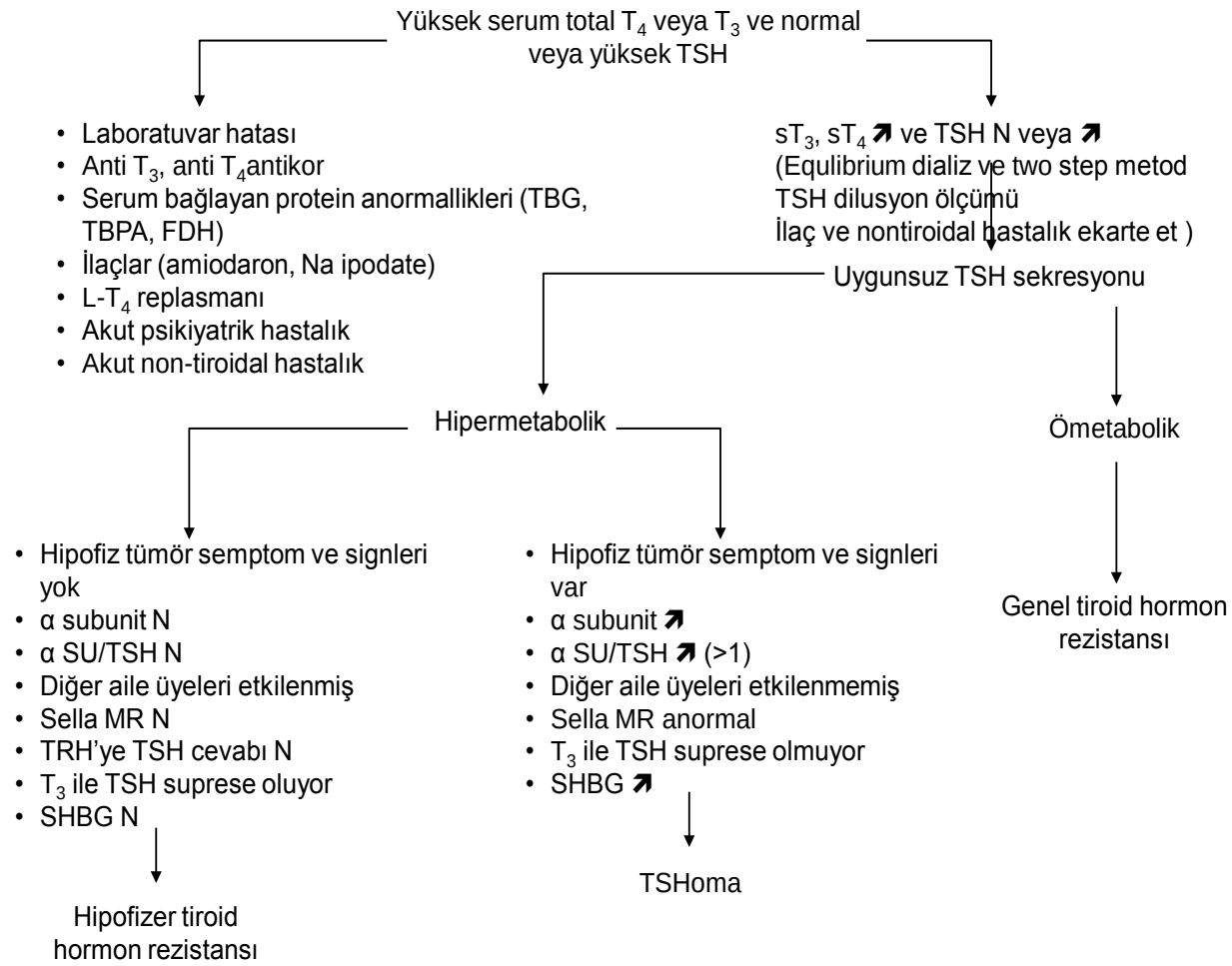
Sendrom	ST4	ST3	rT3	TSH	Diğer Bulgu	Gen Mutasyonu
Tiroid Hormon Rezistansı	Yüksek	Yüksek	Yüksek	N veya Yüksek	Taşikardi, guatr	TRB
Transporter Defekt	Düşük	Yüksek	Düşük	N veya Yüksek	Psikomotor bozukluk	MCT8
Hormon Metabolizma Defekti	Yüksek	Düşük	Yüksek	N veya Yüksek	Büyüme Gecikmesi	SBP2

Tablo 7: Uygunsuz TSH durumları

Defekt	TT4	TT3	rT3	TSH	ST4direkt	ST4dializ
Yüksek TBG	Y	Y	Y	N	N	N
Yüksek Transtiretin	Y	N	Y	N	N	N
Famlyal Disalbüminemik Hipertiroksinemi	Y	Y veya N	Y	N	Y	N
Tiroid Hormon Rezistansı	Y	Y veya N	Y	Y veya N	Y	Y
SBP2 mutasyonu	Y	D	Y	Y veya N	Y	Y
MCT8 mutasyonu	D veya N	Y	D	N	N veya D	N veya D
Akut Non-tiroidal hastalık	Y	D	Y	N	Y veya N	N

Y: yüksek, N: normal, D: düşük NOT: MCT8 hariç hepsinde TT4 yüksektir.

54



Şekil-1. Yüksek serum T4 ve ölçülebilen (normal veya yüksek) TSH'sı olan bir hastada tanı yaklaşımı.

55

KAYNAKLAR

1. Özata M. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması, Tiroid , İstanbul Tıp Yayınevi, Baskıda [2012](Editör: Metin Özata)
2. Gurnell M, What should be done when thyroid function tests do not make sense? Clinical Endocrinology, 76,673-678, 2011
3. Fedler C, Laboratory tests of thyroid function: pitfalls in interpretation. CME24: 386-390, 2006
4. Khatami Z, Handley G, Brandon H, Weaver J Border-line thyroid function tests: so easy to look at, so hard to define. *Ann Clin Biochem*. 2006 Jan;43(Pt 1):77-9.
5. Dayan CM, *Interpretation of thyroid function tests*. Lancet. 2001 Feb 24;357(9256):619-24.
6. Stockigt J. *Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory--clinical approach*. Clin Biochem Rev. 2003 Nov;24(4):109-22.
7. Dumitrescu AM, Refetoff S Inherited defects of thyroid hormone metabolism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Apr;72(2):95-8. Epub 2011 Apr 21.
8. Refetoff S. *Resistance to thyroid hormone: one of several defects causing reduced sensitivity to thyroid hormone*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Jan;4(1):1. No abstract available.
9. Bochukova et al. *A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene*. N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):243-9.

DIYABETLİ KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE (HEMODİYALİZ HASTALARINDA) DIYABET TEDAVİSİ

Dr. Rüştü Serter

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının % 35-50'si diyabetik olup dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi diyabettir. Son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu zorlaşır. Hem üremi, hem de diyaliz işlemi insülinin salgılanmasını, klirensini ve periferik dokuda duyarlılığını etkiler. Buna bağlı kan şekeri dalgalanmaları ortaya çıkar. Yüksek BUN düzeyleri, glikozile Hb'den ayırd edilemeyen karbamile Hb oluşumuna yol açar. Öte yandan eritrosit yaşam süresinin kısalması, demir eksikliği, transfüzyonlar ve eritropoietin stimülatörleri HbA1c düzeylerini etkiler. HbA1c yanıltıcı olarak gerçekten yüksek bulunursa da bu hastalarda da kan şekeri kontrolünü takipte kabul edilebilir derecede değerlidir. Glikozile fruktozamin ve özellikle glikozile albuminin diyalizli hastalarda kan şekeri regülasyonunu takipte faydası daha fazla bulunmuşsa da ulaşılabilirlikleri kısıtlıdır ve bunlar da protein metabolizmasındaki değişikliklerden etkilenirler. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan ve hemodiyalize giren diyabetiklerde de diğer diyabetikler gibi HbA1c yüksekliği yüksek mortalite ile ilişkilidir. Oral antidiyabetiklerin büyük kısmı ve egzogen insülin böbrekten atıldığı için KBY'li hastalar hipoglisemi yönünden daha fazla risk altındadırlar. Bu hastalarda oral antidiyabetiklerin büyük kısmı kontrendike olduğu için insülin tedavisi temel tedaviyi oluşturur. GFR'si düşük hastalarda insülin dozları azaltılmalıdır. Metabolik asidoz, 1,25 vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle T2DM de artmış olan insülin sekresyonu son dönem böbrek yetmezliğinde ortadan kalkar. Hemodiyaliz ise üremide, asidozda ve fosfat düzeylerinde periyodik düzelmeler sağladığı için insülin sekresyonu, klirensi ve direncini etkileyerek dalgalanmalar yaratır. Diyaliz sıvı-

sındaki glukoz konsantrasyonu da kan şekeri dalgalanmalarını etkileyen başka bir faktördür. Bütün bu faktörler hastalarda beklenmeyen kan şekeri düzeyleri ile karşılaşılması riskini artırır. HbA1c hedefi genel olarak prediyaliz döneminde (GFR < 10ml/dk) < %7.5, diyaliz hastalarında %7.5-8.0; AKŞ hedefi <140, TKŞ hedefi <200 mg/dl olarak önerilse de diyaliz hastalarında HbA1c > %7.3 olduğunda mortalitenin arttığını belirten çalışmalar vardır. Buna dayanarak bazı gruplar HbA1c hedefinin tüm böbrek hastalarında %7'nin altında tutulmasını önermektedir.

Metformin metabolize olmadan idrarla atılır, bu sebeple birikim ve laktik asidoz riski nedeniyle böbrek hastalarında kontrendikedir. Sülfonilüreler (SU) yüksek oranda proteine bağlandıklarından yükselen seviyeleri diyaliz ile temizlenmez. Bu hastaların büyük kesimi salisilat, vitamin K antagonistleri, sulfonamid, beta blokerler, fibrat türevleri kullanırlar ve bu ilaçlar proteine bağlanarak SU'lerin serbest hale geçmesine yani hipoglisemi riskine yol açarlar. SU'ler genelde karaciğerde metabolize olmalarına rağmen aktif metabolitleri idrarda atıldığından son dönem böbrek yetmezliğinde kullanılmazlarsa da metabolitleri aktif olmayan glipizid ve gliclazide KBY hastalarında kullanılabilen SU'lerdir. Uzun etkili formlarından kaçınılmalıdır. Glinidlerden repaglinid karaciğerde inaktif metabolitlerine yıkılır ve %10'dan azı böbrekle atılır ve diyaliz hastaları dahil kullanılabilir. Nateglinide son dönem böbrek yetmezliğinde önerilmez. Tiazolidinedionların şu an ki tek temsilcisi pioglitazon böbrek yetmezliğinde birikir, diyalizden etkilenmez, dolayısı ile doz ayarlama gereği yoktur. Ancak su tutucu etkileri nedeniyle kalp yetmezliğine neden olabilecekleri için son dönem böbrek yetmezliğinde dik-

katli olunmalıdır. Alfa glukozidaz inhibitörlerinin ve aktif metabolitlerinin seviyesi böbrek yetmezliğinde arttığından son dönem böbrek yetmezliğinde kontrendikedirler. GLP-1 analogu exenatide çok az sistemik metabolize olur ve idrarla atılır. Hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmezken, GFR 30 ml/dk'nın altında ve diyaliz hastalarında kontrendikedir. DPP-IV inhibitörü sitagliptin metabolize olmadan idrarla atılır. Sitagliptin son dönem böbrek yetmezliğinde ve diyaliz hastalarında doz ayarlanarak kullanılabilir. Yeni bir çalışma vildagliptinin hemodiyaliz hastalarında güvenle kullanılabileceğini gösterdi. Saxagliptin ise doz ayarlanarak kullanılabilir. Hemodiyalizde diyaliz sonrası verilmelidir.

Yoğun insülin tedavisinin hem tip 1 hem de tip 2 diyabette mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gelişimini dolayısı ile kronik böbrek hastalığının ilerleyişini konservatif insülin tedavisine göre daha fazla engellediği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinde kan şekeri kontrolü ile ilişkili kontrollü çalışma verileri yetersiz olup, kronik böbrek hastalığının ilerleyişini azaltan yoğun insülin tedavisinin bu dönemde de en faydalı seçenek olduğu kabul edilir. Dezavantajı hipoglisemi ve kilo alma eğilimidir.

Normal bireylerde sekrete edilen insülinin %75'i ilk geçişte karaciğerde kalanı böbrekte metabolize edilir. Arteryal sistemdeki insülinin %40'ı aktif olarak tubullere sekrete edilirken, %60'ı glomerullardan filtre edilir. Egzojen insülin tedavisinde ise karaciğerden ilk geçiş olmadığı için renal metabolizma daha da önemli rol oynar. GFR 20 ml/dk'nın altına düştüğünde insülin metabolizmasında azalma iyice belirginleşir. Üremi ile beraber insülinin karaciğerdeki yıkımı da azalır. Bunların sonucunda insülin direncinde artış

olmasına rağmen son dönem böbrek yetmezliğinde kümülatif sonuç insülin ihtiyacının azalmasıdır. KBY gelişen tip 1 diyabetik hastalarda hipoglisemi riski 5 kat artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinde uzun etkili bazal insülin ile öğünlerde kısa etkili insülin kombinasyonu önerilir. GFR azalması ile paralel insülin dozları da azaltılmalıdır. İnsülin dozu GFR 10-50 ml/dk arasında %25, GFR <10 ml/dk ise %50 azaltılmalıdır. Hızlı etkili analogların daha az hipoglisemi yaptıklarını gösteren çalışmalar bunların tercih edilmesini desteklemektedir.

Hemodiyalize başlanan insülin kullanan T2DM hastalarının 1/3'ü 1 yıl sonra insülin gerektirmez, oral ajan kullanmakta olanlarda ise 1 yıl sonra yaklaşık %20'sinden azı insülin tedavisi gerektirir. 1 yıllık hemodiyaliz sonrasında HbA1c ve AKŞ şekeri düzeylerinde belirgin değişiklik gelişmezken hipoglisemi eğilimi artmaktadır. Diürezde azalma ile insülin ihtiyacı ilişkili bulunmuştur. Diyaliz sıvısında yüksek glukoz konsantrasyonu hipoglisemi riskini azaltırken HbA1c düzeylerini belirgin etkilemez.

Periton diyalizinde intra-abdominal glukoz emilimine bağlı hiperglisemiyi engellemek için glukoz içermeyen diyaliz sıvıları önerilir. Periton içi insülin uygulaması, insülinin paryetal peritondan emilerek endojen insülin salgısını taklit etmesi yönünden daha fizyolojik olsa da bu yöntemle insülin ihtiyacının 2-3 katı artması, yüksek insülin uygulamasına bağlı dislipidemi kontrolünde güçlükler, peritonit riski, hepatik subkapsüler steatonekroz, fibroblastik proliferasyon ve malign omentum sendromu istenmeyen durumlardır. Bu yüzden sc insülin tedavisi ile kontrol altında olan vakalarda intra-abdominal insülin uygulamasına geçiş önerilmez.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ SAĞLIK İÇİN YARARLIDIR

Dr. Bilgin Özmen

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Osteoporoz, kemik mikro-mimarisinde bozulma ve kemik kütlesinde azalmaya bağlı olarak kemik dokusunun kırılabilirliğinde artma sonucu, mortalite ve morbiditesi yüksek metabolik kemik hastalığıdır.

Osteoporozlu hasta sayısı her geçen gün giderek artış göstererek ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde bugün için elli yaş üzerinde 10 milyon kişide osteoporoz saptanmış olup, 34 milyon kişi de osteoporoz riski altındadır. Yapılan çalışmalar, her yıl yaklaşık 1.5 milyon kişide yeni fragil kırık geliştiğini, özellikle kalça kırıklarının bayanlarda erkeklere kıyasla 2 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur. Osteoporozda kalça kırıkları önemlidir, çünkü kalça kırıklarına bağlı, ilk bir yılda, mortalite oranı %12-20 arasında değişmektedir. Kalça kırığı sonrası mortalitenin, kırığı izleyen ilk 3 ayda başladığı, 6. ve 12. aylarda daha da artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mortaliteden, infeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Bu nedendenir ki son yıllarda osteoporoz ile ateroskleroz arasındaki ilişki önem kazanmıştır.

Prospektif yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki bayanlarda femur boynu kemik mineral yoğunluğundaki her 1 SD azalmanın koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi 1.3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın koroner arter hastalığı ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu ileri sürülmektedir. Koroner arter hastalığı bulunan bayanlarda kalça kırığının arttığını belirten yayınları literatürde rastlamak mümkündür.

Erkeklerde osteoporoz ile ateroskleroz ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Söz konusu çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu düşük erkeklerde karotiste kalsifiye aterosklerotik plakların ve kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü bildirilmektedir.

Bugün için osteoporozun hem önlenmesi hem de tedavisine yönelik elimizde pek çok ilaç bulunmaktadır. Özellikle bu ilaçlar içinde bifosfonatlar, selektif östrojen reseptörleri (SERM), stronsiyum ranelate ve denosumab antirezortif, teriparatid ise kemik formasyonunu uyarıcı etkiye sahiptir.

Bifosfonatlar, SERM, stronsiyum, teriparatid ve denosumab vertebral, non-vertebral ve kalça kırıklarını önlemektedir. Buna karşın ibandronat ve teriparatidin kalça kırıklarını, kalsitonin ve raloksifenin ise hem non-vertebral hem de kalça kırıklarını azaltıcı etkileri oldukça düşüktür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bifosfonat grubu antirezortif ilaçların sadece kırık riskini azaltmakla kalmadığı, mortalite oranını da düşürdüğü gösterilmiştir. On çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, osteoporoz nedeniyle farklı antirezortif ilaç ile tedavi gören toplam 39.549 hastada, mortalite oranında %11'lik bir azalma saptanmıştır.

Mortalitedeki azalmanın sadece yeni kırıkların önlenmesi ile açıklanamayacağı, özellikle nitrojen içeren bifosfonatların, tıpkı sitatinler de olduğu gibi, mevalonat yolağını inhibe ederek damar duvarında lokal NO etkisini göstermesine, endotel yüzeyinde monosit adezyonu ve platelet agregasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve vazokonstriksiyonu engellemesine bağlanabileceği ileri

sürülmektedir. Bu nedenle gelecekte osteoporoza yönelik yapılan tedavinin etkinliğini belirlemede “mortalitenin” de değerlendirilmeye alınması gerekecektir.

Zoledronik asid ile (2127 olgu üzerinde) yapılan, rando-mize, çift kör placebo kontrollü, çalışmaya kalça kırığı nedeniyle opere edilen ve operasyonu izleyen ilk 90 gün içinde zoledronik asid [[5 mg/IV/yıl] ile birlikte 1000–1500 mg/gün kalsiyum ve 800–1200 IU/vitamin D] tedavisi başlanılmış. 5 yıl sonra zoledronik asid kullanan grupta placeboya kıyasla birinci yıldan itibaren “yeni” total kalça ve femur boynu kırıklarında istatistiksel yönden anlamlı azalma ile birlikte mortalite de %28 oranında düşme görülmüştür. Bifosfonatların söz konusu olumlu etkilerinin multifaktöriyel olabileceği ileri sürülmektedir.

Son yıllarda pamidronat ve zoledronik asid gibi nitrojen içeren bifosfonatların anti-tümöral etkileri üzerinde dikkatler yoğunluk kazanmıştır. Özellikle zoledronik asidin, apopitozu indüklediği, tümör hücrelerinde proliferasyonu önleyerek “direkt anti-tümöral etkili olduğu, anjiogenezi ve vaskülogenezi bloke ettiği, hücre migrasyonunda inhibisyon, tümör hücrelerinin invazyon ve adezyonunu azaltarak indirekt anti-tümöral etki gösterdiği iddia edilmektedir. Ancak bu konuda insanlarda geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Benzer şekilde kemik mineral yoğunluğu ile inme arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Özellikle bayanlarda femur boynu kemik mineral yoğunluğunda ki azalmanın inme riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Bir başka çalışmada bayanlarda kemik mineral yoğunluğunda ki her 0.13 gr/cm² azalmanın inme riskini 1.9 kat arttırdığı gösterilmiştir. Kalça veya vertebra kırıkları nedeniyle iki yıl bifosfonat

tedavisi kullanan olgularda, placebo grubuna kıyasla inme riskinin istatistiksel yönden anlamlı azaldığı bildirilmektedir.

Denosumab, menopoz sonrası osteoporoz için ticari adı Prolia altında FDA tarafından Haziran 2010’da onaylanan bir anti-rezorptif ilaçtır. Yapılan çalışmalarda vertebral, non-vertebral ve kalçada kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve kırık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Alendronat ile “head-to-head” kafa-kafaya yapılmış bir çalışmada anti-rezorptif etkinin denosumab kullananlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak; elimizde mevcut olan ilaçların kemik rezorpsiyonunu azaltması ve bazılarının kemik formasyonunu arttırıcı etkilerinin olması sayesinde, kırık ve/veya yeni kırık oluşumunu azaltarak sonuçta mortalitenin de azalmasına katkı sağlamaktadır.

Osteoporoz tedavisinde sık kullanılan bifosfonatların mortaliteyi azaltıcı etkilerini sadece kırık oluşumunu önlenmesi ile açıklamanın mümkün olamayacağı, tıpkı sitatinlerde olduğu gibi mevolonat yolağını inhibe ederek damar duvarında lokal NO etkisini göstermesi, ateroskleroz oluşumundaki inflamatuvar süreci inhibe etmesi, endotel yüzeyinde monosit adezyonu ve platelet agregasyonu ve köpük hücre oluşumunu, vasküler düz kas hücrelerin proliferasyonunu ve vazokonstriksiyonu önlemesi ile açıklanabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca son yapılan çalışmalarda bifosfonatların inme riskini azalttığı ve anti-tümöral etkilerinin olabileceğinden söz edilmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Sonuç: Osteoporoz tedavisi sağlığa yararlıdır.

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ HEDEFLENMELİ Mİ?

Dr. Alper Sönmez

GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

Bu oturumda Renin Anjiotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) hipertansiyon patogeneziindeki rolünü ve RAAS üzerinde etkili olan tedavi yaklaşımlarının hipertansiyon tedavisindeki başarılarını tartışacağız. Bu sırada güncel hekimlik uygulamalarımız sırasında hipertansiyon tedavisinde RAAS blokajı kullanılması hakkında sık karşılaştığımız bazı soru ve sorunlara birlikte yanıt arayacağız.

Hipertansiyon neden önemlidir?

Hipertansiyon, en sık görülen, en kolay tanı konabilecek, ama ne yazık ki en az tedavi edilebilen hastalıktır. Erişkin nüfusun yaklaşık dörtte biri, tüm dünyada ise yaklaşık 1 milyar insan hipertansiftir. Toplumun giderek yaşlanması ve obezite sıklığının giderek artması nedeniyle hipertansiyon sıklığı da artmakta ve 2025 yılında Dünya nüfusunun üçte birinin hipertansif olacağı tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan en sık görülen ölümler listesinde (2) ilk iki sırada yer alan myokard infarktüsü (MI) ve inme için en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Hipertansiyon ayrıca kronik böbrek hastalığı, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, aort diseksiyonu ve periferik damar hastalığı gibi pek çok hastalık için de en önemli risk faktörüdür. Gerçekten de optimal kan basıncı olarak kabul edilen 120/80 mmHg’nin üzerindeki her artış için hem iskemik kalp hastalığı hem de inme riskinin lineer olarak arttığı gösterilmiştir (3). Bu nedenle JNC 7 raporunda 120/80mmHg’nin üzerindeki arteriyel kan basıncı değerleri prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır (4).

Hipertansiyon kontrol altına alınabilir mi?

Toplum sağlığı için bu kadar önemli olan hipertansiyonun günümüzde kontrol altına alınabilme oranı ise ne yazık ki son derece düşüktür. Çalışmalar, gelişmiş batı toplumlarında bile bu oranın %30’ların altında olduğunu göstermektedir (5). Ülkemiz verileri ise Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması’nın sonuçlarına göre tespit edilmiş olup kontrol edilme oranının %8 civarında olduğunu göstermektedir (6). Hipertansiyonun kontrol altına alınamamasından pek çok faktör sorumludur. Bunlar arasında hipertansiyonun çoğu olguda asemptomatik seyretmesi, sağlık hizmetlerine ulaşmaktaki eksiklikler ve eldeki tedavi seçeneklerinin yetersizlikleri sayılabilir. Ama hipertansiyon patogenezinin iyi bilinmemesi bu konuda asıl önemli role sahiptir.

Hipertansiyon gelişmesinde RAAS’nin rolü nedir ?

‘Hipertansiyonda RAAS hedeflenmeli midir?’ sorusuna yanıt aramadan önce, hipertansiyon patogeneziinde RAAS’ın rolü nedir anlamaya çalışalım. Evrimsel olarak RAAS’ın stres ve injuriye karşı homeostasisin sağlanmasında görev aldığını söyleyebiliriz. RAAS, organizmanın hipovolemi ve hipotansiyondan korunmak için en önemli düzenleyici sitemidir. Sistemin son ürünü olan Anjiotensin II (AII) aynı zamanda kardiyovasküler dokunun tamirinde çok önemli görev üstlenir. Renin sadece juxtaglomerular hücrelerden salınan bir proteazdır. Renal perfüzyonun azalması ile birlikte aktive olur, angiotensinojeni anjiotensin I’e (AI) parçalar. AI’de anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile AII’ye dönüştürülür. AII ise sistemin etkin faktörü olup volümü arttırmak, kan basıncını yükseltmek için çeşitli etkilerde bulunur. Bir yandan sempatik aktiviteyi arttırırken, öte yandan renal tübüllerden Na ve Cl emilimini ve K atılımını

sağlar. Bunu aynı zamanda sürrenal glanddan salınımını arttırdığı aldosteronun da katkısıyla sağlar. All'nin bir başka etkisi de arteriol düz kaslarındaki direk etkileriyle vazokonstriksiyonu sağlamaktır. Ayrıca santral etkiyle de antidiüretik hormon (ADH) sekresyonunu artırır ve böylece toplayıcı tübülde su geri emilimini sağlar. Su ve tuz retansiyonunun sağlanması ile birlikte juxtaglomerüler hücrelerden renin aktivasyonu baskılanır ve sistem kendisini kontrol altında tutar. Aslında çok önemli bir regülatör olan bu sistemin devamlı uyarılması kronik vazokonstriksiyona, kan basıncının yükselmesine, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona, endotel disfonksiyonu, oksidatif stress, inflamasyon, fibrosis ve tromboza neden olur. Tüm bu mekanizmalarla kronik RAAS aktivasyonu vasküler ve myokardiyal hipertrofi, sol ventrikül yeniden yapılanması (remodelling), ateroskleroz ve glomerüleskleroza neden olur. İşte bu katastrofik olaylar arteriyel kan basıncında yükselmeye neden olmanın yanı sıra myokard infarktüsü, inme ve son dönem böbrek yetmezliğine giden süreci başlatırlar.

62 Kronik RAAS aktivasyonu nasıl olur ?

Günümüzde belli bir nedene bağlı olduğunu tespit edip tedavi edebildiğimiz hipetansiyon olguları tüm olguların sadece %5-10'nu kadardır. Bu grubun dışında kalan ve bizim asıl konumuzu oluşturan gruba ise Esansiyel Hipertansiyon demekteyiz. Esansiyel Hipertansiyon da diğer kardiyovasküler hastalıklar gibi tek bir genle veya çevresel etkenle ilgili olmayıp, pek çok genin ve farklı çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen, yaşam biçimiyle yakından ilişkili olan bir hastalıktır. Veriler hipertansiyonun ilkel toplumlarda görülmeyen bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde Esansiyel Hipertansiyon sıklığı giderek artmakta olduğuna göre modern yaşamın ne ölçüde hipertansiyon gelişiminde rolü olduğuna bakmak gerekir. Burada beslenme alışkanlığı ve özellikle tuz tüketiminin en önemli faktörlerden olduğu söylenebilir. Bundan 2 milyon yıl önce yaşayan "avcı toplayıcı" atalarımız günde 1 gramdan daha az tuz tüketirlerdi (7). Gıdaya bilinçli olarak tuz ekleme alışkanlığı ise insanlığın tarım toplumuna geçmesinden sonra başlamıştır. Yani sadece 5-10 bin yıllık geçmişi vardır. Dünyada yaşayan çeşitli ilkel kabilelerin tuz alımları ve arteriyel kan basınçları değerlendirildiğinde bu insanlarda ortalama kan basıncının çok düşük olduğu ve yaşla birlikte kan basıncında artışın görülmediği tespit edilmiştir

(8). İGenetik yapısı, alınan 1 gramdan daha az tuzu atmaya uygun olan günümüz insanı, artan tuz alımına uyum gösterememekte ve böbrekler bu modern yaşamın yaklaşık 10 gram olan tuz yükünü vücuttan uzaklaştıramamaktadırlar. Nefronun çeşitli seviyelerindeki genetik faktörler de bu tuz atılım defektinde rol oynamaktadırlar.

Aşırı tuz alımının RAAS'ı baskılaması gerekmez mi?

RAAS'ın işleyişine bakılınca aşırı tuz tüketiminin renin salınımını inhibe ederek sistemi baskılaması beklenir. Ama beklenin aksine, tuz alımı RAAS'ı aktive eder. Yaklaşık %10-20'si plazmada bulunan RAAS'ın asıl önemli kısmı dokuda yer almaktadır. Tuz alımındaki artışın işte bu lokal RAAS'ı aktive ettiği görülmektedir. Pulmoner damar yatağı dışındaki ACE dışı diğer peptidazların etkisiyle böbrek damar endoteli, karaciğer, kalp, sürrenal korteks ve beyinde All oluşmaktadır. Genç hipertansif olgularda yapılan bir çalışmada 5 gr üzerindeki tuz alımında plazma aldosteron düzeyinin ve sol ventrikül dolma basıncının arttığı görülmüştür (9). Yine hayvan deneylerinde aşırı tuz plazma renin aktivitesini (PRA) baskılamış ama dolaşan All düzeylerinde baskılanma olmamıştır. Dolaşımdaki RAAS endokrin etkiyle kan basıncında değişikliklere neden olurken dokudaki RAAS ise otokrin ve parakrin etkilerle vasküler yapı ve fonksiyonlarda uzun süreli değişikliklere yol açar. Glomeruler filtrat ve peritubuler kapillerdeki lokal All oluşumunun dolaşımdaki All düzeyinden 1000 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bir hipertansif olguda PRA'nın düşük olması RAAS aktivasyonu olmadığı anlamına gelmeyeceği söylenebilir (10).

Obezite RAAS aktivasyonuna nasıl yol açar?

Obezite ile hipertansiyon birlikteliği çok iyi bilinir. Masa başı işinde çalışan yaklaşık 2000 kişi üzerindeki bir araştırma beden kitle indeksi arttıkça hipertansiyon görülme riskinin nasıl arttığını bize göstermektedir (11). Obezite hipertansiyona nasıl yol açar diye sorarsak burada da RAAS aktivasyonunun rolünün çok önemli olduğunu görürüz. Yağ dokusundaki RAAS aktivasyonu bir yandan vasküler tonusu artırırken, öte yandan sempatik aktiviteyi arttırmakta, sürrenallerden aldosteron salınımını tetiklemekte ve sonuç olarak kan basıncı artışında rol oynamaktadır.

Hipertansiyon tedavisinde RAAS'ı hedeflemenin en etkin yolu nedir?

Bütün bunları anlattıktan sonra 'Hipertansiyon tedavisinde RAAS hedeflenmeli midir?' sorusuna 'evet' yanıtını vereceğimiz kuşkusuzdur. Burada belki de doğru soru 'RAAS nasıl hedeflenmelidir' olmalıdır. Tüm bu anlatılanlardan sonra görüldüğü ki modern yaşamın istenmeyen sonucu olan RAAS aktivasyonunu önlemek için gerekli en temel ve en genel yaklaşım tuz alımını kısmak ve kilo verilmesini sağlamaktır. Hekimlik pratiğimizde her hipertansiyon olgusunda bu temel yaklaşımları en önce ve çok güçlü olarak vurgulamanın çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

RAAS blokerleri nelerdir?

RAAS'ı inhibe etmek için doku kaynaklı üretimi azaltmanın öneminden ve tuz kısıtlaması ile kilo kontrolünden söz ettik. Şimdi de ilaç tedavisi olarak elimizde hangi seçeneklerin olduğuna bakalım. RAAS blokajında kullanılan en eski ajanlar ACE inhibitörleridir. Daha sonra All Tip1 reseptör blokerleri (ARB) piyasaya girmiştir. Son yıllarda direk renin inhibitörleri geliştirilmiş olup bu ilaçlar halen ülkemiz pazarına kullanıma girmemişlerdir. Geliştirilmekte olan ajanlar arasında ise anjiotensin II aşısı ve vazopeptidaz inhibitörleri sayılabilir.

RAAS blokerleri diğer tedavi ajanlarına göre daha iyi kan basıncı kontrolü sağlar mı?

Bütün antihipertansifler benzer etkinlik gösterirler. RAAS blokerlerinin antihipertansif etkilerinin diğer ajanlardan daha iyi olduğunu söylemek mümkün değildir. Özel bir endikasyon bulunmayan hipertansiyon hastaları için tedavide ilaç seçiminde en belirleyici faktörler ırk ve yaştır. RAAS blokerleri ve beta blokerler beyaz ırkta ve genç hastalarda daha iyi etki gösterirken, siyah ırk ve yaşlı olgularda kalsiyum antagonistleri ve diüretiklerin daha etkili olduğunu söyleyebiliriz (12).

RAAS blokerlerinin antihipertansif etkiden bağımsız kardiyovasküler yararları var mıdır?

RAAS aktivasyonunun sadece HT gelişiminde değil aynı zamanda insülin direnci, inflamasyon ve ateroskleroz gelişimindeki etkisini de dikkate aldığımızda RAAS blokajından beklentilerimiz artmaktadır. Gerçekten de yapılan pek çok çalışmada RAAS blokajının yukarıdaki parametreler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmalar RAAS blokerlerinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerinde diğer anti-

hipertansiflere göre daha iyi olduğunu göstermemiştir. Hatta ALLHAT çalışmasında (13) klortalidon kolunda daha az kalp yetmezliği ve kombine kardiyovasküler olay bildirilmiş olması nedeniyle JNC7 özel endikasyonu bulunmayan olgularda tiazid grubu diüretikleri birinci tercih olarak önermiştir (4). Ancak bu görüş, yakın tarihte yayınlanan diğer hipertansiyon kılavuzları tarafınca desteklenmemiştir (14-16). Günümüzde yaygın olarak kabul gören görüş, kardiyovasküler korunmada en önemli faktörün etkin kan basıncı kontrolü olduğudur. Yeterli antihipertansif etkinlik sağlandığı takdirde RAAS blokerleri, diüretikler veya uzun etkili kalsiyum antagonistlerinin benzer kardiyovasküler korunmaya neden olabilecekleri söylenebilir (12).

Hangi olgularda RAAS blokerleri özellikle tercih edilmelidir?

Yapılan çalışmalar bazı spesifik durumlarda RAAS blokerlerinin kullanılmasının özellikle yararlı olacağını göstermiştir. Bu endikasyonların başlıcaları sistolik kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve proteinüri ile seyreden kronik böbrek hastalığıdır. Yanı sıra pek çok hipertansiyon kılavuzu (14-16) ve Amerikan Diyabet Cemiyeti tedavi kılavuzu (17), diyabet olgularında ilk tedavi seçeneği olarak RAAS blokerlerini önermektedir.

RAAS Blokerleri arasında etkinlik farkı var mıdır?

Randomize kontrollü çalışmalarda ACE inhibitörleri ve ARB'ler arasında antihipertansif etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır (18,19). Direk renin inhibitörleri ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte bunların etkinliğinin de ACE inhibitörleri ve ARB'lerden farklı olmadığı anlaşılmaktadır

RAAS blokerlerinin birlikte kullanılmalarının ilave yararı var mıdır?

Doku RAAS aktivasyonunun önlenmesi için ACE inhibisyonu ve ARB'nin birlikte kullanılması fikri oldukça çekicidir. Ancak özellikle ONTARGET çalışmasının sonuçları bu teoremin geçerli olmadığını göstermiştir (19). Ramipril ve telmisartanın tek başlarına veya kombine kullanımları kardiyovasküler son noktalar açısından farklılık göstermezken, kombinasyon rejiminde yan etkilerin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle RAAS blokerlerinin birlikte kullanılmaları günümüzde önerilmemektedir (20).

Bir RAAS blokerinin yanına eklenebilecek en iyi ikinci antihipertansif ne olabilir?

Günümüzde pek çok hipertansiyon olgusu kombinasyon tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bir hastanın kan basıncı hedef sistolik ve diastolik değerlerden 20/10mmHg daha fazla ise başlangıç tedavisinde kombinasyon kullanmak daha doğru olacaktır. Bu nedenle, en iyi ilk ilacın hangisi olduğunu bilmek yerine en iyi kombinasyonun hangisi olduğunu bilmek daha önemli gibi durmaktadır. ACCOMPLISH çalışmasının sonuçları alınıncaya kadar RAAS blokerlerine tiyazid grubu diüretik eklemek en iyi seçenek olarak görülmekteydi. Ancak ACCOMPLISH verileri dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri ile birlikte ACE inhibitörü veya ARB kullanmanın diüretik kombinasyonu-na göre kardiyovasküler olayları belirgin olarak daha fazla önlediğini ortaya koymuştur (21).

KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005 365(9455):217-23.
2. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html#>
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-1913.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72. Epub 2003 May 14.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European co-

Sonuç

Sonuç olarak RAAS aktivasyonu hipertansiyon patogenezinde çok önemli rol oynamaktadır. RAAS blokajı yapmanın en doğru ve etkili yolu ise tuzu kırmak ve kilo vermektir. Bu konuyu hipertansiyon tedavisi ile ilgilenen tüm hekimlerin ısrarla takip etmesi gereklidir. Hipertansiyon tedavisinde bilinmesi gereken noktalardan birisi de kan basıncını hangi ajanla düşürdüğümüz değil ne kadar düşürdüğümüzün daha önemli olduğudur. Bu nedenle etkili kan basıncı kontrolü tüm olgularda sağlanmalı ve hedef değerlere ulaşamayanlarda mutlaka kombinasyon rejimleri uygulanmalıdır. RAAS blokerlerinin özellikle yararlı olduğu hastalıklar sistolik kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve proteinüri ile seyreden kronik böbrek hastalığı olup bu olgularda öncelikle tercih edilmelidirler. Diyabetik olgularda da RAAS blokerlerinin ilk seçenek olarak kullanılması yönünde yeterli bilgi mevcuttur. RAAS blokerlerinin kombine kullanımı önemli klinik yarar sağlamadığı gösterilmiş olup, RAAS blokerleri ile kombinasyona sokmak için en iyi seçeneğin uzun etkili dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri olduğu gösterilmiştir.

- untries, Canada, and the United States. Hypertension. 2004;43:10-17
6. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. J Hypertens. 2005 Oct;23(10):1817-23.
7. Blackburn H and Prineas R. Diet and hypertension: anthropology, epidemiology, and public health implications. Prog Biochem Pharmacol 19: 31-79, 1983
8. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, and Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. Bone Miner J 312:1249-1253, 1996.
9. Schlaich MP, Klingbeil A, Hilgers K, Schobel HP, Schmieder RE. Relation between the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 1):810-7.

10. Varagic J, Ferrario CM. Salt and Heart: RAAS involvement. Chapter 16 in E. D. Frohlich and R.N. Re.(eds) The Local Cardiac Renin-Angiotensin Aldosterone System, 2006, DOI: 10.1007/0-387-27826-5).
11. Momin Mohammed irfan H M.D. (PSM). A Study On Effect Of Life Style Risk Factors On Prevalence Of Hypertension Among White Collar Job People Of Surat. The Internet Journal of Occupational Health ISSN: 2155-7330.
12. Johanness FE Mann. in Choice of therapy in essential hypertension: Recommendations Uptodate 20.3, 2012
13. 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). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group JAMA 2002; 288 2981
14. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). Blood Press. 2007;16(3):135-232.
15. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. BMJ. 2011 Aug 25;343:d4891. doi: 10.1136/bmj.d4891

16. Campbell NR, Kaczorowski J, Lewanczuk RZ, Feldman R, Poirier L, Kwong MM, Lebel M, McAlister FA, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. 2010 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations: the scientific summary - an update of the 2010 theme and the science behind new CHEP recommendations. Can J Cardiol. 2010 May;26(5):236-40.
17. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
18. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med. 2008 Jan 1;148(1):16-29. Epub 2007 Nov 5.
19. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. Epub 2008 Mar 31.
20. Norman M Kaplan. Renin angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension. Uptodate 20.3 2012
21. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1173-81.

PARENTERAL BESLENME VE DİABETES MELLİTUS

Dr. Muhammet Güven

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Hiperglisemi hastanede yatan hastalarda yaygın bir durumdur. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) dışında yatan hastaların %38'inde, YBÜ'nde yatan hastaların % 30-100'ünde hiperglisemi bulunmuştur (1,2,3,4).

Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi 3 şekilde karşımıza çıkmaktadır: 1-Önceden bilinen Diabetes mellitus (DM)'u

olan hastalarda görülen hiperglisemi; 2-Önceden bilinen DM'u olmayan, DM tanısı hastanede konan hastalarda görülen hiperglisemi; 3-DM olmaksızın görülen hiperglisemi. YBÜ dışında yatan hiperglisemik hastaların 2/3'ünde bilinen DM hikâyesi mevcut iken, yoğun bakımlarda akut hiperglisemi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi hastalarda mortalite, morbidite, hastanede ve YBÜ'nde kalış süre-

si, ilave tedavi gereksinimi ve istenmeyen diğer durumlarda artışa neden olmaktadır. Akut ortaya çıkan hiperglisemili hastalardaki mortalitenin hem normoglisemik hastalardan, hem de bilinen DM'u olan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1, 5, 6, 7, 8, 9). Benzer şekilde hastaneye yatmadan önce kronik hiperglisemisi olan diabetik hastalarla karşılaştırıldığında, hastanede akut hiperglisemisi gelişen diabetik hastalarda da mortalite yüksek bulunmuştur (10).

Gerek DM'U olan gerekse ilk defa hiperglisemi tespit edilen hastalarda hastanede veya YBÜ'nde hipergliseminin ortaya çıkışını tetikleyen en önemli faktör stres ve strese verilen metabolik cevaptır. Strese cevap olarak ortaya çıkan kortizol, glukagon, TNF-alfa ve katekolamin artışı glikoneogenez, glikoliz ve lipolizde artışa yol açmakta ve ayrıca insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (11). Yatan hastalarda hipergliseminin diğer nedenleri olarak; kullanılan bazı ilaçlar (örneğin steroidler), kullanılan tedavi sıvıları (örneğin dekstroz içeren sıvılar), enteral beslenme ürünleri ve parenteral beslenme sayılabilir. Yoğun bakımda hiperglisemi nedenleri Şekil 1'de verilmiştir (11).

Parenteral beslenme (PN) özellikle enteral beslenmesi uygun olmayan hastalar ile iyi beslenemeyen hastalarda ve çoğunlukla da yoğun bakımlarda başvurulan bir yöntemdir. PN hem enteral beslenmeye ek olarak, hem de yalnız başına kullanılabilir.

Beslenme desteğinin amacı; 1) Malnütrisyonu önlemek, 2) Metabolik durumu düzeltmek, 3) İnflamasyon ve akut faz cevabını düzenlemek, 4)Yetersiz organlara metabolik destek sağlamak, 5) Morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (12, 13, 14).

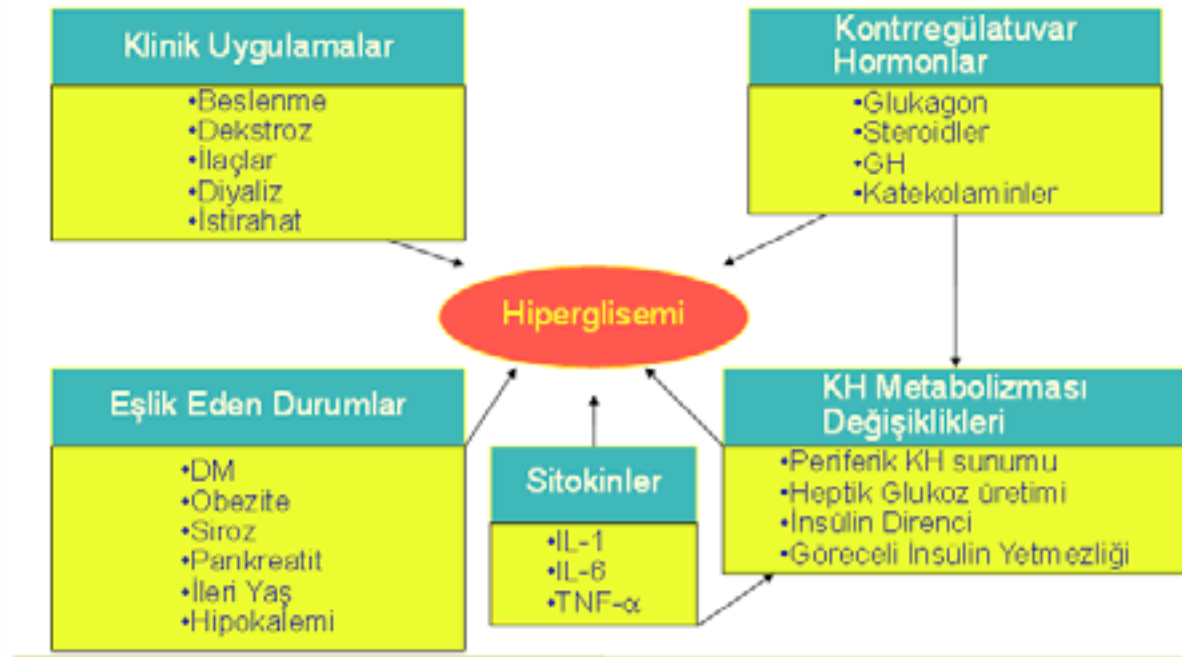
Hastaların istirahat enerji gereksinimleri Harris-Benedict denklemi veya indirekt kalorimetri kullanılarak hesaplanabilir (15):

Harris-Benedict denklemi:

- Kadınlar için,
Bazal enerji gereksinimi (BEG) = 655 + (9,5 X ağırlık-kg) + (1,8 X boy-cm) - (4,7 X yaş-yıl)
- Erkeklerde ise:
BEG = 66 + (13,7 X kg) + (5,0 X boy-cm) - (6,8 X yaş)

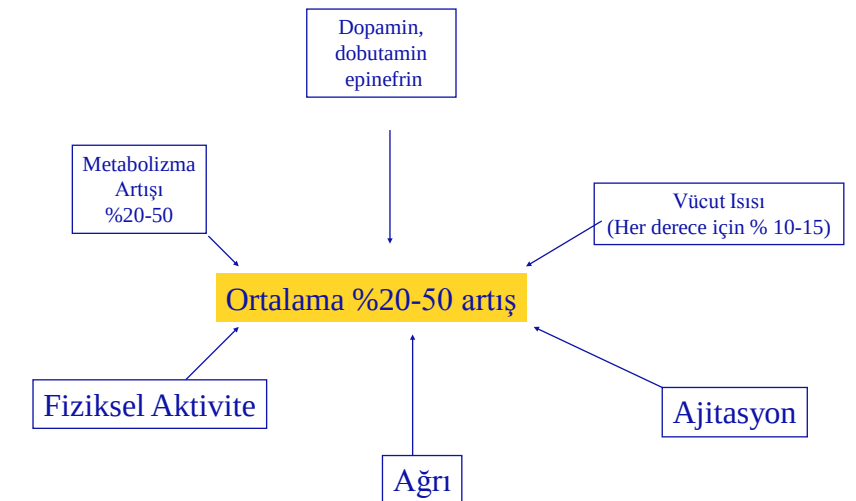
Sepsisli hastalarda metabolizma artışı nedeniyle enerji gereksinimleri istirahattekinden daha fazladır. Hastalarda görülen ateş ve metabolizma artışının yanı sıra tedavi sırasında kullanılan dopamin, dobutamin ve epinefrin gibi ilaçlar da enerji gereksiniminde artışa yol açarlar. Vücut ısısındaki her 1 °C'lik artış için enerji gereksinimi % 10-15 artar. Ayrıca ağrı, fiziksel aktivite ve ajitasyon gibi etmenlerde enerji gereksiniminde artış oluştururlar. Bütün bu faktörler göz önüne alınarak, hesaplanan BEG'ine %20 ile %50 arasında ilave yapmak gerekir (Şekil 2). Ağır sepsis ve organ yetmezliği olan veya sepsisle beraber ağır travma, yanık veya kanserin bulunduğu hastalarda enerji gereksinimi iki katına kadar çıkabilir. Hastaların tahmini enerji ihtiyacı yaklaşık 25-35 kkal/kg/gündür (15, 16, 17, 18).

Yoğun bakımda hiperglisemi



Şekil 1. YBÜ'nde hiperglisemi nedenleri.

Enerji Gereksinimini Artıran Faktörler



Şekil 2. Enerji gereksinimini artıran faktörler.

Parenteral beslenme ile ilgili genel ilkeler diabetik hastalar için de geçerlidir. Bu nedenle parenteral beslenme ile ilgili olarak "ESPEN Yoğun Bakım Parenteral Beslenme Kılavuzu"na başvurmak gerekir (19). Bu kılavuza göre:

- Yetersiz beslenme ve açlık artmış mortalite ve morbidite ile beraber olduğundan hastalar mutlaka beslenmelidir (Kanıt Düzeyi=C).
- Üç gün içerisinde enteral beslenmeye geçmesi beklenmeyen hastalara, enteral beslenmenin kontrendike olduğu veya enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalar parenteral olarak beslenmelidir (Kanıt Düzeyi=C).
- PN hastanın gereksinimlerini tam olarak karşılayacak şekilde formüle edilmelidir (Kanıt Düzeyi=C).
- Amaç akut hastalık sırasındaki hesaplanan enerji gereksinimine cevap vermek ve negatif enerji dengesini azaltmaktır (Kanıt Düzeyi=B).
- Eğer indirek kalorimetri yok ise sonraki günlerde artırmak üzere ilk 2-3 gün günde 25 kkal/gün beslenme yapılabilir (Kanıt Düzeyi=C).
- Enteral beslenme ile 2 gün içerisinde hedef beslenme düzeyine ulaşılamazsa ilave PN yapılmalıdır (Kanıt Düzeyi=C).
- Günde en az 2 g/kg glukozu denk gelen miktarda karbonhidrat verilmelidir (Kanıt Düzeyi=B).
- Enfeksiyonları önlemek için hiperglisemi (>180 mg/dl)'den kaçınılmalıdır (Kanıt Düzeyi=B).
- Kan şekerinin 80-110 mg/dl arasında tutulmasının mortaliteyi artırdığı veya azalttığı şeklinde raporlar olduğundan bu konuda şimdilik bir öneri yok (Kanıt Düzeyi=C).
- Sıkı kan şekeri limitleri hipoglisemi sıklığını artırmaktadır (Kanıt Düzeyi=A).
- Enerji ve uzun dönemde gerekli yağ asitlerinin sağlanması için lipidler Parenteral Beslenmenin bir parçası olmalıdır (Kanıt Düzeyi=B).
- İntravenöz lipid çözeltilerinin (uzun, orta zincirli veya karışık) 0.7-1.5 g/kg/12-24 saat olacak şekilde verilmesi güvenlidir (Kanıt Düzeyi=B).
- Karışık lipid solüsyonlarına tolerans yeterince dökülmante edilmiştir. Soya yağının klinik avantajlarını gösteren çalışmaların prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekir (Kanıt Düzeyi=C).
- YBÜ hastalarında zeytin yağı esaslı parenteral beslenme iyi tolere edilir (Kanıt Düzeyi=B).

me iyi tolere edilir (Kanıt Düzeyi=B).

- Lipid solüsyonlarına EPA (eicosapentanoic acid) ve DHA (docosahexanoic acid) eklenmesi hücre membranları ve iltihabi süreç üzerine etkilere sahiptir. Balık yağı ile zenginleştirilmiş lipid solüsyonları yoğun bakımda yatış süresini azaltabilirler (Kanıt Düzeyi=B).
- Yeterli enerji desteği ile birlikte 1.3-1.5 g/kg/gün olacak şekilde dengeli aminoasit solüsyonları verilmelidir (Kanıt Düzeyi=B).
- Aminoasit solüsyonları 0.2-0.4 g/kg/gün L-Glutamin içermelidir (Kanıt Düzeyi=A).
- Günlük gereksinime göre multivitaminler ve eser elementler eklenmelidir (Kanıt Düzeyi=C).
- Santral venöz yol yüksek osmolariteli karışımları vermeye uygun olmalıdır (Kanıt Düzeyi=C).
- Periferik venöz yol düşük osmolariteli karışımlara (<850 mOsmol/L) uygun olmalıdır (Kanıt Düzeyi=C).
- Periferik yol hastanın beslenme gereksinimini karşılamıyorsa santral yola geçilmelidir (Kanıt Düzeyi=C).
- Tüm beslenme karışımları aynı torbada verilmelidir (Kanıt Düzeyi=B).

Beslenmede Karbonhidrat, Lipid ve Proteinlerin Dağılımı

Beslenme sırasında verilecek maddelerin içeriklerini ve enerji kaynaklarının dağılımını belirlerken ilk yapılacak işlem protein kaynaklı ve protein dışı enerji miktarının belirlenmesidir. Ağır stres altındaki hastalarda protein dışı kaloringin azota oranı 100:1 olarak önerilmektedir. Buna göre aşağıdaki formüller kullanılabilir (15, 20):

- Azot gereksinimi (g) = (Toplam enerji gereksinimi/100)
- Protein gereksinimi (g) = Azot gereksinimi X 6.25
- Protein kaynaklı enerji (kkal) = Protein gereksinimi X 4 = 4 X (6.25 X toplam enerji gereksinimi/100)
- Protein dışı enerji = Toplam enerji gereksinimi - protein kaynaklı enerji.

Bulunan protein dışı enerjinin %50-70'i karbonhidrat, kalanı lipid olarak verilir.

Örnek Olgu:

Ağır sepsisli 70 kg ağırlığında, 170 cm boyunda ve 50 yaşında erkek hastanın beslenme formülü:

- BEG (kkal/gün) = 66 + (13.7X70) + (5.0X170) - (6.8X50) = 1535 kkal.
- Hastalığın ağırlığından dolayı %50 enerji eklersek,

enerji gereksinimi yaklaşık 2300 kkal/gün olur.

- Protein gereksinimi (g) = 6.25 X 2300/100 = 144 g/gün
- Protein kaynaklı enerji (kkal) = 4X (6.25 X 2300/100) = 575 kkal/gün
- Protein dışı enerji = 2300 - 575 = 1725
- Karbonhidrat miktarı (g) = 1725 X %70 / 4 = 302 g/gün
- Lipid miktarı (g) = 1725 X %30 / 9 = 58 g/gün olur.

PN gereksinimi gösteren hastaların önemli bir kısmı diabetik olmasına rağmen, diabetik hastaların parenteral beslenmeleri sırasında gereksinimleri ile ilgili çok az yayın vardır (21). Çoğu yayınlar insülin direnci ve stres ilişkili hiperglisemi üzerinedir (8, 22).

Yapılan çalışmalarda Total Parenteral Beslenme (TPN) ile ilişkili olarak ortaya çıkan akut hipergliseminin de önceden DM olsun veya olmasın diğer akut hiperglisemiler gibi hem YBÜ hastalarında hem de diğer hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir (23, 24).

Daha önce bahsedildiği gibi stres altındaki hastalarda birçok faktör insülin direncine neden olmaktadır. Ancak bu hastalardaki insülin direnci görecelidir. Glukoz alan ağır hastalarda insülin verilmesi glukoz üretimini baskıladığı gibi periferik glukoz kullanımını da düzeltmektedir. Ancak bu hastalarda insülin gereksinimi birkaç kat artmaktadır (22, 25). Diabetik hastalarda verilecek protein, yağ ve karbonhidrat miktarları ile ilgili oturmuş bir öneri yoktur. Aşırı glukoz ateş, kan glukoz ve CO₂ düzeylerinde yükselmeye neden olur. Fazla dekstroglukoz intoleransı, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve yağlı karaciğere yol açabilir. Bu durumda ESPEN önerilerine uymak uygun olabilir. Ancak diabetik hastalarda diabetik olmayan hastalardaki oranları kullanmak her zaman mümkün olmamaktadır. Örneğin diabetik olmayan YBÜ hastalarında karaciğerde glukoz üretimini baskılamak ve periferik kullanımı artırmak için 6-7 g/kg/gün glukoz infüzyonu gerekir. Bu durumda insülin cevabı kısıtlı olduğu için diabetik veya insülin dirençli hastalarda verilen glukoz miktarı kullanım miktarını aşabilmektedir. En azında kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin altına düşünceye kadar verilecek dekstroglukoz miktarı 100 g'ı geçmemelidir (22, 25, 26, 27)

Orta zincirli yağ asitlerinin kullanımı plazma trigliserit seviyelerini daha az yükselttiğinden tip 2 diabette yararlı

olabilir. Uzun süreli PN'de omega-3 içeren uzun zincirli yağ asitlerinin kalp koruyucu etkisinden yararlanılabilir. Stres altında lipolize bağlı olarak dolaşan yağ asitlerinin miktarı da arttığı için enerjinin büyük kısmının lipid olarak verilmesi durumunda bunun da yeterince kullanılamayacağı düşünülmektedir. Aşırı lipid verilmesi akciğer hemodinamikleri ve gaz değişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Daha az stresi olan hastalardaki karbonhidrat (4-5 g/kg/gün) ve lipid (1-1.5 g/kg/gün) düzeyleri diabetik olmayanlarla aynı tutulabilir. Akut hiperglisemisi olan hastalardan farklı olarak diabetik hastalarda glukoz içeriğinin düşürülmesi glisemik cevabı azaltabilir. Glisemik cevabın düşük olması tek başına hiperglisemiyi önlemez ve insülin tedavisi gerekir. İnsülin tedavisine devam edilmesi ve glisemik kontrolün sağlanması protein sentezini artıracak ve yıkımını azaltacaktır. Glukoz ve insülinin beraber verilmesi, tek başına glukoz verilmesinden daha etkin bir şekilde protein yıkımını kontrol etmektedir (22, 26, 28, 29).

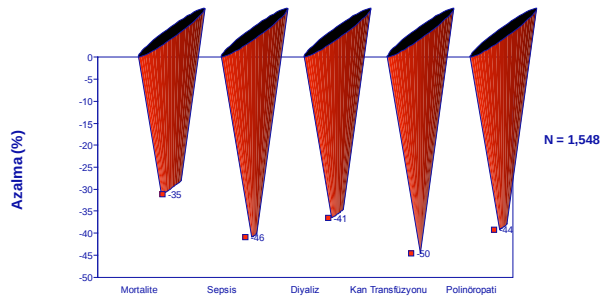
Glukoz Kontrolü

Parenteral beslenme sırasında karışımlara insülin katılabileceği gibi, insülin beslenme solüsyonlarından bağımsız olarak ta verilebilir. Önemli olan glukoz kontrolünün ne kadar yapılacağıdır. YBÜ dışındaki hastalarda uzun etkili insülin analoglarının bazal gereksinimi karşılayacak şekilde eklenmesi kontrolü kolaylaştırabilir.

İlk defa 2001 yılında Van Den Berghe ve arkadaşları hiperglisemisi olan cerrahi yoğun bakım hastalarında sıkı glisemik kontrolün (80-110 mg/dl) morbidite ve mortaliteyi azalttığını gösterdiler (Şekil 3). Bu çalışmada alt gruplara bakıldığında önceden DM'ü olanlardaki mortalite azalması %31 iken DM hikâyesi olmayanlarda bu oran %45'e çıkmakta idi (8). Bu bulgu da akut hipergliseminin kontrolünün kronik hiperglisemiden daha önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine Van Den Berghe'in dahili YBÜ hastalarında yaptığı bir başka çalışma ilk çalışmadaki gibi mortalite üzerine olumlu sonuçları göstermedi. Bu çalışmada da morbiditede azalma söz konusu idi (30). Daha sonra yapılan çok merkezli GLUCONTROL ve NICE-SUGAR çalışmaları sıkı glukoz kontrolü ile mortalite riskinin azalmadığı, hatta hipoglisemi riski nedeniyle arttığını gösterdiler. Hatta NICE-SUGAR çalışmasında sıkı glukoz kontrolünün DM'ü olan hastalarda önceden DM olmayanlara göre mortalite riskini daha fazla artırdığı sonucuna

varılmıştır [31, 32]. Bugün yapılan çok sayıda çalışmadan çıkarılacak sonuç optimal glukoz düzeyinin 110-140 mg/dl arasında olması gerektiği, önceden DM'ü olan hastalarda 180 mg/dl'nin altında bir hedefin kabul edilebileceği, daha düşük değerlerin hipoglisemi ve kardiyak ölümleri artırdığı, yüksek değerlerin ise mortalite ve morbiditede artışa neden olduğu şeklindedir.

Cerrahi Yoğun Bakım Hastalarında Sıkı Glukoz Kontrolü



Şekil 3. Cerrahi YBÜ hastalarında sıkı glukoz kontrolünün etkileri

Özet

- PN diabetik hastalarda da uygulanabilir.
- Kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin altına düşürülünceye kadar PN başlanmamalıdır. Karışımlara insulin eklenmeli veya ayrıca infüze edilmelidir. Beslenme sırasında kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin üzerinde ise günlük dekstroz miktarı 100 g'ı geçmemelidir.
- Kan glukoz düzeyi yakından monitorize edilmeli ve insulin düzeyi buna göre ayarlanmalıdır.
- Kan glukoz düzeyi akut hiperglisemilerde 110-140 mg/dl arasında, DM'ü olan hastalarda 180 mg/dl'nin altında tutulmalıdır.
- Strese bağlı akut hiperglisemili hastalardan farklı olarak önceden DM'ü olan hastalarda kalori kısıtlamasına gidilebilir.
- Hastanın tüm besin ve mikrobese gereksinimleri sağlanmalıdır.
- Her kliniğin mutlaka bir glukoz kontrol çizelgesi olması gerekir.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLÜ

1. İnsülin infüzyonu nasıl hazırlanır?
 - a. 100 cc serum fizyolojik içine 50 ünite kristalize insülin konulur.
 - b. Sıvı yüklenmesi olan hastalarda insülinin konsantre edilmesi için doktorla görüşülür.
2. İnsülin infüzyonu nasıl başlanır?
 - a. Kan şekeri 150-220mg/dl ise 4 ünite IV puşe yapılarak 6 cc/sa (3ü/sa) infüzyon hızı ile başlanır.
 - b. Kan şekeri 220-300 mg/dl üzerinde ise 6 ünite IV puşe yapılarak 8 cc/sa (4ü/sa) infüzyon hızı ile başlanır.
 - c. Kan şekeri 300 mg/dl üzerinde ise 8 ünite IV puşe yapılarak 10 cc/sa (5 ü/sa) infüzyon hızı ile başlanır.
3. Kan şekeri takibi başlangıçta saatlik olarak yapılır. Eğer insülin infüzyon hızı iki saat üst üste değişmeden devam ederse iki saatte bir ölçüme geçilir.
4. Beslenme herhangi bir sebeple kesilirse infüzyon kesilir ve iki saatte bir kez kan şekeri takibine devam edilir. Kan şekeri 150 mg/dl üzerinde ise protokol dahilinde insülin infüzyonu başlanır.
5. Sıvı içine katılan insülin dört saat sonra etkinliğini kaybedeceğinden insülin infüzyon sıvısı dört saatte bir yeniden hazırlanır.
6. Kan şekeri ≤120mg/dl olursa aşağıdaki basamaklar uygulanır.

Kan Şekeri	İnsülin İnfüzyon Uygulamaları
60mg/dl altında	• İnfüzyonu durdur. • 200 cc %20 Dekstroz puşe ver. • Doktora haber ver. • 15 dk sonra kan şekerini kontrol et. • Kan şekeri 120'nin üzerindeyse infüzyon hızına, en son uygulanan infüzyon dozunu 4cc/sa (2ü/sa) azaltarak başla.
61-120 arası	• İnfüzyonu durdur. • Bir saat sonra kan şekerini kontrol et. • Kan şekeri 120'nin üzerindeyse infüzyon hızına, en son uygulanan infüzyon dozunu 3cc/sa (1.5ü/sa) azaltarak başla.

7. Kan şekeri takiplerinde kan şekeri düzeyinde %50 veya daha fazla düşüş olmuşsa infüzyon hızı yarıya düşülür (Örneğin kan şekeri 200mg/dl'den 100mg/dl'ye düşmüşse infüzyon hızı o an 8cc/sa ise 4cc/sa'e düşülür.)
8. Eğer kan şekerindeki düşüş %10-50 arasında ise infüzyon hızı **değiştirilmez**.
9. Eğer kan şekeri %10'dan daha az düşmüş ya da artmışsa aşağıdaki basamaklar uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Umpierrez G et al. J Clin Endocrinol Metabol. 87:978-982, 2002.
2. Levitan CS et al. Diabetes Care. 21:246-249,1998.
3. Krinsley JS. Mayo Clin Proc. 78:1471-1478, 2003.
4. Falciiglia M et al. 66th ADA Scientific Meeting, 2006.
5. Bolk J et al. Int J Cardiol. 79:207-214, 2001.
6. Williams LS et al. Neurology. 59:67-71, 2002.
7. Malmberg K, et al. BMJ. 314:1512, 1997.
8. Van den Berghe G et al. N Engl J Med. 345:1359-1367, 2001.
9. Capes SE et al. Stroke. 32:2426-2432, 2001.
10. Egi M et al. Crit Care Med 39:105-111, 2011.
11. Gearhart MM, Parbhoo SK. AACN Clin Issues. 17(1):50-5, 2006.
12. R D Griffiths and T Bongers. Postgrad Med J. 81:629-636, 2005.
13. <http://www.nutrition-partner.com/index.cfm?C7213ACFC515448AAB0046DA5872CBBA> giriş tarihi 06.03.2012.
14. Chan S et al. CHEST. 115:145S-148S, 1999.
15. MacDonald A, Hildebrandt L. Nutrition. 19:233-9, 2003.
16. Nitenberg G. Curr Opin Crit Care. 6:253-66, 2000.
17. Ortiz-Leyba C, et al. Clin Pulm Med. 10:26-33, 2003.
18. Chiolerio R, Kinney JM. Curr Opin Clin Nutr Metab

Kan Şekeri	İnsülin İnfüzyon Uygulamaları
121-150	• Değişiklik yok
151-175	• 1cc/sa (0.5ü/sa) artır.
176-200	• 3cc/sa (1,5ü/sa) artır.
201-300	• 4cc/sa (2 ü/sa) artır
301-400	• 5cc/sa (2,5ü/sa) artır.
401 ve üzeri	• 6cc/sa(3ü/sa) artır. • Doktora haber ver.

- Care. 4:127-30, 2001.
19. Clinical Nutrition 28:387-400, 2009.
20. Winkler MF, Manchester S. Nutritional care in metabolic stress: Sepsis, trauma, burn and surgery. In: Mahan LH, Escott-Stump S (eds). Karuse's Food, Nutrition and Diet Therapy. 9th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; 663-80.
21. Hongsermeier T, Bistrian BR. J Parenter Enteral Nutr. 17:16±19, 1993.
22. Wright J Curr Opin Clin Nutr Metab Care 3:5±10, 2000
23. Pasquel FJ et al. Diabetes Care 33:739-741, 2010.
24. Cheung NW et al. Diabetes Care, 28: 2367-2371, 2005.
25. Wolfe RR, et al. Metabolism 28:1031-1039, 1979.
26. Wolfe RR. Eur J Clin Nutr. 53 (Suppl 1):S136±S142, 1999.
27. McMahon M, et al. J Parenter Enteral Nutr. 13:545±553, 1989.
28. Woolfson AMJ, et al. N Engl J Med. 300:14±17, 1979.
29. Crowe PJ, et al. J Parenter Enteral Nutr. 9:720±724, 1985.
30. Van den Berghe G, et al. N Engl J Med. 354: 449-61, 2006.
31. Preiser JC, et al. Intensive Care Med. 35:1738-48,2009.
32. NICE-SUGAR Study Investigators. N Engl J Med. 360(13):1283-97, 2009.

KMD'DE DOĞRU BİLİNE YANLIŞLAR

Dr. Alper Gürlek

Hacettepe Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümü

KMD'yi, kırık riskinin belirlenmesi, osteopeni ve osteoporoz tanısı konması ve tedavi altına alınan hastanın takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Halihazırda en fazla kullanılan ve pratik ve güvenilir olması bakımından bize yardımcı olan yöntem, Dual-X ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemidir. Çalışmalar, kemik gücünün KMD ile direk ve güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. KMD, kırık riskinin en güçlü bağımsız belirleyicisidir. T skoru, hastanın KMD'sinin, genç referans popülasyondan kaç Standard sapma altında ya da üstünde olduğunu, Z-skoru ise aynı yaştaki referans popülasyona göre kaç Standard sapma altında yada üstünde olduğunu gösteren ölçütlerdir. T-skoru, tanıda kullanılırken, Z skoru tanıda kullanılmaz. Ancak Z-skoru ileri tetkik gereksinimini belirlemede önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre T skoru >-1 olması normal, -1 ila -2.5 arası osteopeni, -2.5'den daha küçük olması ise osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. KMD, asla kırık tanısı için kullanılmamalıdır, unutulmaması gereken en önemli noktalardan birisi, kırıklı pek çok vakada KMD'nin normal olabileceği gerçeğidir. Kırık tanısı, direk grafiyle konmalı, vertebral kompresyon deformiteleri bu şekilde hastalarda saptanmalıdır. T skorunun düşük olmasının önemli yaşla bağlantılıdır. Örneğin T skorları aynı olan bir gencin ve yaşlının kırık riskleri birbiriyle aynıyış gibi değerlendirme yapılamaz. Yaş arttıkça, daha düşük T skor kategorisinde olanların kırık riski daha fazla artar.

Z-skoru, sekonder osteoporoz sebeplerinin araştırılması için yol gösterici olabilmektedir. Çocuklarda T-skoru kavramı kullanılmamalıdır. Dünya sağlık örgütünün orijinal klasifikasyonu sadece postmenopozal beyaz kadınlar için yapılmış olup, erkek cinsiyet ve diğer ırklar bu tanımlamanın

dışındadır. DEXA isteme endikasyonlarına çok dikkat edilmesi, rutin olarak istenmemelidir. 65 yaş üstü kadınlar ve 70 yaş üzeri erkekler, kırık riski taşıyan daha alt yaş grupları, frajilite kırığı olanlar, düşük kemik kütlesine yol açabilecek altta yatan hastalığı olanlar, ilaç tedavisi planlananlar, ilaca başlananlar takip açısından KMD isteme endikasyonlarını teşkil eder. T skoru için referans toplum olarak kadınlarda tüm etnik gruplar için tek beyaz kadın normal değerleri, erkeklerde de tüm etnik gruplar için tek beyaz erkek normal değerleri kullanılır. Tanıda esas alınacak bölgeler AP omurga ve kalça olarak birlikte, ölçüm problemi oluşturacak durum varsa ve hiperparatiroidizm varsa önkol (1/3 distal radius) kullanılabilir. Vertebralarda ciddi yapısal sorun varsa lomber 1-4'den bir yada 2'si devre dışı ırakılabilir, ancak tek vertebra değerine göre tanı konamaz. Lateral vertebra KMD'leri tanı için kullanılmamalı, ancak takip için kullanılabilir. Tekrarlı ölçümlerde karşılaştırma yapılabilmesi için aynı şekilde kalibre edilmiş tek cihaz ve mümkünse aynı teknisyen kullanılarak çekim yapılmalı, LSC (least significant change) göz önüne alınarak aradaki farkın anlamlı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kalça KMD'yi değerlendirirken femur boynu ve femur total'den hangisi düşükse değerlendirmede o kullanılmalıdır. Ward's üçgeni değerinin tanıda artık yeri olmadığı bildirilmiştir. Ön kol değerlendirilmesinde sadece 1/3 distal radius değeri göz önüne alınmalıdır. Tedavinin monitorizasyonunda total kalça değerleri tercih edilebilir, burada takipte T skorları değil, direk olarak KMD değerleri arasındaki fark kale alınmalıdır.

KMD çekilirken, hastaya optimum pozisyon verilmelidir, vertebrada kifoplasti, aparat mevcudiyeti, ciddi osteofitler, aortada kalsifikasyon ve çökme kırığı gibi durumlar o ver-

KONUŞMA METİNLERİ

tebra (lar)nın değerlendirmeni imkansız kılar, bu durumda diğer iskelet bölgeleri ve mümkünse kalan vertebralara değerlendirilmelidir. Omurga ortada pozisyonlandırılmalı, eğimsiz olmalı, her iki iliak kirsta görünmeli, L5'in yarısı ve T12'nin yarısı kapsanmalıdır. Femurda shaft düz olmalı, rotasyon uygun olmalı, küçük trokanter çok az görülmeli iskium ve büyük trokanter alana girmelidir. Tanımlama yapılırken osteopeni yerine artık düşük kemik kitlesi tabirinin kullanılması önerilmektedir. Postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde KMD raporlaması T skorlarına göre yapılmalıdır. Premenopozal kadınlarda ve çocuklarda Z-skorları sadece rapor edilmelidir. Burada , -2.0'ın altındaki Z skorları için "yaş için beklenen sınırın altında" tabiri kullanılmalıdır. Bu kişilerde tek başına dansitometrik kriterlere göre asla osteopeni, osteopoz yorumu yapıp ileri tetkik yapmadan direk tedaviye geçilmemeli, diğer risk faktörleri (ör. Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, immobilizasyon, glukokortikoid kullanımı vs gibi) araştırılmalıdır.

Seri ölçümlerin ne sıklıkta yapılacağı ayrı bir tartışma konusudur. Burada mutlaka ilaçla beklenen dansitome-

rik değişiklik önceki çalışmalar göz önüne alınarak tespit edilmeli ve anlamlı farklılığın ne olduğu bilinerek istem sıklığı saptanmalıdır. Tekrar ölçüm, beklenen KMD değişimi LSC'ye eşit yada daha fazla olmadıkça plnalanmamalıdır. Ancak tipik olarak, tedaviye başladıktan sonra en az bir yıl beklemenin uygun olacağı kanısı genelde hakimdir. Aşırı obez yada çekim bölgesinde ciddi yağ katlantısı olan hastalarda, yalancı düşük sonuçlara karşı dikkatli olunmalı, mümkünse bu katlantılar ekarte edildikten sonra çekim yapılmalıdır. Farklı ticari markalar (ör Hologic, Lunar, Norland gibi) DEXA çekiminde değişik merkezlerce kullanıldığından ve bunların katsayıları ve ölçüm sonuçları birbirinden farklılaştığından, Standard bir cihazla ölçüm ve karşılaştırma yapma konusunda özen gösterilmelidir.

Türkiye için kullanımı halihazırda kanımca çok uygun olmamakla birlikte (kırık çalışmalarına ihtiyacımız var), kırık riskinin belirlenmesinde FRAX dan yararlanmak açısından da KMD ölçümlerini kullanmak ileride riskli hastaların belirlenmesinde ışık tutacaktır.

NEW TREATMENT MODALITIES FOR NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS

Maria Chiara Zatelli, MD PhD

Section of Endocrinology, University of Ferrara, Italy

Non functioning pituitary adenomas (NFA) are the most common presentation among pituitary tumors in the general population, with an increasing incidence over the years, due to the frequent finding of pituitary incidentalomas. The most frequent presentation for NFA is indeed as an incidental finding on head MRI or CT scan performed for other reasons, while hypothalamic pituitary dysfunction and visual symptoms attributable to the mass effects of the tumor are less frequent nowadays.

The goals of treatment are the resolution or amelioration of symptoms (headache) and signs (visual field defects) attributable to mass effect, resolution of pituitary hormonal deficits (where present) restoring normal endocrine function, and removal or reduction of tumor mass.

The available treatment options are represented by careful observation, especially for small asymptomatic lesions, surgery possibly followed by radiotherapy, and medical therapy. Several approaches have been suggested for NFA management, and the Endocrine Society recently issued specific guidelines for the management of pituitary incidentalomas, among which NFA are very frequent. Surgery is usually the primary treatment for macroadenomas with the aim of tumor debulking, decompression of visual pathways, preservation of residual pituitary function, possibly avoiding complications. However, tumor recurrence is frequent, being directly proportional to tumor size, indicating the need for adjunctive treatments.

Medical therapy is usually attempted when surgery is contraindicated or when there is a residual tumor or tumor

recurrence after surgery. Dopamine (DA) agonists have been employed in the attempt to control NFA growth and/or recurrence, with conflicting results possibly due to the different expression of DA receptors in the different tumors and to different mechanisms induced by DA agonist treatment. It has been previously demonstrated that pituitary Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is under dopaminergic control and we recently demonstrated that VEGF mediates the effects of DA agonists on NFA, by controlling cell viability. Indeed, Cabergoline, one of the most effective DA agonists employed in the treatment of prolactinomas, inhibits VEGF secretion in primary cultures of NFA expressing DA receptor subtype 2 (DR2). This phenomenon, in turn, is responsible for reduced cell viability in vitro, indicating that DA agonists might be useful in the medical approach to selected NFA patients. Clinical trials indeed indicate that DA agonists prevent postoperative tumor remnant regrowth, decreasing the need for pituitary radiotherapy and/or repeated additional surgery.

Somatostatin analogs (SSA) represent an other possible medical treatment for NFA, since these tumors express somatostatin receptors (SSTR) at varying extent. Several in vitro and in vivo studies demonstrated that the antiproliferative effect of SSA depends on tissue SSTR expression pattern, agonist binding profile, and SSTR effector coupling, being highly unpredictable in clinical settings when using the currently available SSA, having high affinity for SSTR2 and SSTR5. We previously demonstrated that SSTR1 selective agonists are capable of reducing both secretory activity and cell viability in human NFA primary cultures, indicating that SSA with enhanced potency for

SSTR1 could offer useful tools for NFA medical therapy. The pharmaceutical industry has now made available a new SSA, Pasireotide, having affinity for four out of the five existing SSTRs, including SSTR1, that proved to be effective in causing a drastic pituitary tumor regression in a mouse model spontaneously developing pituitary adenomas. We previously explored the possible involvement of antiangiogenic mechanisms, and demonstrated that somatostatin (SRIF) and Pasireotide inhibit VEGF secretion and cell viability in a subset of NFA, indicating that the antiproliferative effects of SSA on NFA primary cultures might be mediated by VEGF secretion inhibition and suggesting that Pasireotide might be an effective medical treatment of selected NFA. These data confirm the high efficacy of Pasireotide in controlling not only NFA, but also other pituitary adenomas (such as ACTH- and GH-secreting pituitary adenomas).

The combination of DA agonists and SSA has been predicted to have a better performance on the basis of molecular studies. Chimeric compounds with high affinity for both DR2 and SSTR2/SSTR5 indeed displayed higher potency as compared to the single agonist in vitro in various settings, but failed to prove higher efficacy on clinical grounds. However, further studies are ongoing to further explore this interesting issue.

In the search for other possible medical approach, the possible role for mTOR agonists has been explored. These drugs, also called rapalogs, inhibit the AKT pathway, that has been demonstrated to be highly expressed and activated in pituitary adenomas, especially NFA. We indeed previously demonstrated that the rapalog Everolimus dose-dependently reduces NFA cell viability in vitro, especially in

the settings of invasive NFA, indicating that patients likely not cured by surgery could be eligible for medical therapy with mTOR inhibitors, but clinical trials are needed to confirm these promising pre-clinical findings.

Anti-angiogenic drugs have also been explored in the field of pituitary adenomas, which are rich of pro-angiogenic factors. Agents blocking VEGF or EGF and their receptor proved to be effective in controlling tumor growth and hormonal activity in different animal models and in case-report studies in humans. Moreover, our pre-clinical and yet unpublished data point to IGF-I receptor blockade as a possible means for controlling NFA growth.

Chemotherapy is generally not employed in the settings of pituitary adenomas. However, Temozolomide, an oral second-generation alkylating cytotoxic agent, has been employed for aggressive pituitary adenomas, including NFA, proving to be effective in reducing tumor mass and hormonal secretion in most (but not all) case-report studies. In addition, in all reported temozolomide-responsive tumors, the clinical response has been rapid and has been associated with

decreased mass effects. In the settings of NFA, the suggested indications for Temozolomide treatment are recurrent tumors that continue to grow after repeated surgeries and radiotherapy and cases of pituitary carcinomas.

In conclusion, novel therapeutic strategies for NFA rely on the discovery of new drugs and therapeutic targets, that requires careful scientific experimentation, development, and evaluation in an interdisciplinary research team.

MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

Dr. Serpil Salman

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

MODY, diyabet sınıflamasında “diğer spesifik diyabet tipleri” ana başlığı altında kategorize edilen bir grup tek gen mutasyonu hastalığıdır. Genetik sebepli b hücre fonksiyon yetersizliklerinin çoğunluğunu MODY olguları oluşturur. Diyabet tanısı konulan kişilerin yaklaşık olarak %1-2 oranında MODY olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu konuda geniş popülasyon çalışmaları bulunmamaktadır. Genellikle hastalar tip 1 veya tip 2 diyabet olarak yanlış sınıflandırılmaktadırlar.

MODY’nin tipik özellikleri erken yaşta başlaması, insülin sekresyonunda yetersizlik bulunması ve otozomal dominant geçişli olmasıdır. Daha önce bilinen 6 tipe eklenenlerle birlikte, günümüze dek hastalığın fenotipi ile ilişkili 10 farklı gen tarif edilmiştir. Güncel terminolojide MODY tipinin numaralandırılarak ifade edilmesinden çok, defektif genin isminin kullanılması tercih edilmektedir. En sık rastlananlar hepatosit nükleer faktör 1 α (HNF1A) ve glukokinaz (GCK) enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonlardır (sırası ile MODY 3 ve MODY 2). Bu iki alt grup, MODY olgularının yaklaşık %70’ini oluşturur. Bazı çalışmalar GCK, bazıları ise HNF1A mutasyonunun daha sık olduğunu göstermektedir. Veriler Avrupa toplumunda HNF1A mutasyonuna daha sık rastlandığı yönündedir. Öte yandan, asemptomatik olguların da alındığı çalışmalarda GCK mutasyonuna daha sık rastlandığı bildirilmekte, oranlardaki fark hasta kabul kriterlerinin değişken olması ile açıklanmaktadır. MODY 3 ve MODY 2 den sonra en sık görülen grup olgularının %5-10’unu oluşturan hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF4A) gen mutasyonu hastalarıdır (MODY 1). Kalan olgulardan ise IPF-1 (MODY 4) , HNF-1b (MODY 5), NeuroD1 (veya b2) (MODY6), INS, CEL, KCNJ11 ve ABCC8

genlerindeki mutasyonlar sorumludur, bahsi geçen bu mutasyonlar oldukça nadirdir.

HNF4A pankreas b hücrelerinde ve hepatositlerde ekspres edilir. HNF1A’nın aktivitesinin regülasyonu HNF4A’nın en önemli görevlerinden biridir. HNF1A ise b hücresinde insülin geninin zayıf bir transaktivatörüdür. HNF4A ve HNF1A mutasyonlarında b hücre gen transkripsiyonunda regülasyonun bozulmasına bağlı olarak insülin sekresyonunun metabolik sinyal yolunda ve/veya b hücre kitesinde defekt vardır. HNF4A ayrıca karaciğerde lipoprotein ve koagülasyon proteinlerinin sentezinde de önemli rol alır. Ancak mutasyonunda gelişen MODY1 tablosunda bu fonksiyonlar genel olarak korunmuştur. Klinik bulgular da mikrovasküler komplikasyonlara meyil ve sulfonilüre grubu oral antidiyabetiklere hassasiyette artış her iki mutasyonda dikkat çekicidir. HNF1A mutasyonunda glukozüri görülebilir, bu nedenle OGTT eşliğinde idrar glukoz tayini, yüksek riskli aile bireylerinin ön taramasında kullanılabilir. HNF1A ve HNF4A mutasyonuna bağlı diyabetikler oral antidiyabetik ilaçlar ve gereğinde insülinle tedavi edilir.

GCK “pankreatik glukoz sensörü” olarak tanımlanır. Mutasyonunda b hücresinde glukoz duyarlılık azalmıştır, ayrıca karaciğerde glukozun glukojen olarak depolanmasında defekt vardır. GCK mutasyonunda genellikle diyet ve egzersizle kontrol altına alınabilen, doğumdan itibaren başlayan, komplikasyonsuz seyreden hafif bir diyabet vardır. Bu olguların genetik testle tespiti tip 1 diyabetten ayırıcı tanıyı sağlayarak gereksiz insülin tedavilerini engelleyebilir. Ayrıca, gestasyonel diyabetli kadınlarda GCK mutasyonunun saptanmasının obstetrik açıdan önemli olduğu bildirilmekte,

KONUŞMA METİNLERİ

bu kadınların mutasyonu olmayan bebeklerinde artmış makrozomi riskinden bahsedilmektedir.

Yukarıda bahsi geçen üç mutasyonun dışındakiler oldukça nadir durumlardır. Eşlik eden diyabet dışı belirti ve bulgular, diyabetin çok erken başlaması gibi özellikler tespitlerinde yönlendirici olabilir.

2008 yılında yayınlanan European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)- MODY yönergesinde klinik özellikler doğrultusunda gen analizi önerilen hastalar şu şekilde özetlenebilir;

En az üç ayrı zamanda teyit edilmiş hafif açlık hiperglisemisi [açlık kan şekeri (AKŞ) 100-144 mg/dl,] saptanan, nonobez çocuklar ve gençlerde GCK mutasyonundan şüphelenilmelidir. Bu kişilerde OGTT’de 2.saatteki kan şekeri yükselmesi belirgin değildir [< 3 mmol (55 mg/dl)], HbA1c fazla yükselmez (genellikle <%7.5), ebeveynde komplikasyonsuz “tip 2 diyabet” olabilir.

Gebelikten önce, gebelik esnasında ve gebelikten sonra sebat eden hafif açlık hiperglisemisi (100-144 mg/dl) bulunan, OGTT’de kan şekeriindeki yükselme belirgin olmayan kadınlarda da GCK mutasyonu aranmalıdır. Bu olgularda anne-babada hafif tip 2 diyabet varlığı destekleyici bulgudur.

Ailede yoğun diyabet öyküsü olan diyabetli çocuk ve genç erişkinlerde HNF1A mutasyonu dikkate alınmalıdır. Bu kişilerde şu özellikler saptanır; hastalık 25 yaşından önce başlar, ılımlı bir diyabet vardır (insülin kullanılmamasına rağmen üç yıldan uzun süre regülasyon sağlanabilir, veya

alışlagelenden düşük insülin replasmanı ile kan şekeri kontrolü mümkündür, C peptid ölçülebilir düzeydedir), güçlü aile hikayesi [en az iki nesilde, genç yaşta başlayan, erken dönemde yapılan OGTTde 2. saatte belirgin kan şekeri yükselmesi (>90 mg/dl) saptanan] vardır, pankreas adacık antikorları negatiftir, kan şekeri 180 mg/dl altında iken de glukozüri görülebilir, tedavi öncesinde kan şekeri yüksekse bile sulfonilüre ile hipoglisemiler- ilaca aşırı hassasiyet gelişebilir, hastada ve diyabetli yakınlarında obezite ya da insülin direncini gösteren bulgular saptanmaz.

HNF4A mutasyonu nedeni ile gelişen MODY birçok bakımdan HNF1A’ya benzer. Farklı olarak hastalığın başlangıç yaşı daha ileri olabilir, glukozüri beklenmez. HNF1A düşünlüp mutasyon saptanmayan hastalarda HNF4A taraması yapılmalıdır. Mutasyonu taşıyan kişilerin yaklaşık yarısında makrozomi, önemli bir kısmında neonatal hipoglisemi anamnezi vardır. Ailede yoğun diyabet öyküsü ve diazoxide cevaplı hiperinsülinemisi olan makrozomik bebeklerin HNF4A mutasyonu yönünden tetkiki önerilmektedir.

MODY olgularının genetik testle tespiti, testin her yerde yapılamaması ve maliyeti nedeni ile henüz kısıtlıdır. Ancak, bu olguların takip ve tedavisinde tip 1 ve tip 2 diyabetlilerden farklı özellikler bulunmaktadır. Öte yandan, hastaların birinci derecede akrabalarında %50 mutasyon ihtimali vardır ve mutasyonu olanların %95’inde diyabet gelişir. Bu durumun tespiti, genetik danışmanlık ve asemptomatik hastalarda erken tanı bakımından da önem taşır. Bu nedenlerle, özellikle sık görülen mutasyonların saptanması için çaba gösterilmelidir. Aşkar diyabet olmayan-riskli kişiler önce biyokimyasal olarak tetkik edilmeli (AKŞ-OGTT), gereğinde genetik analize yönlendirilmelidir.

MİTOKONDİRİYAL DİYABET

Dr. Kıvanç Çefle

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

GİRİŞ

Diyabetes mellitus, patogenetik mekanizma açısından esas olarak poligenik ve çevresel etkilerle ortaya çıkan bir hastalıktır. Başka bir deyişle multifaktöriyel etyolojili bir bozukluktur. Hastalığın ortaya çıkması için ne yalnızca genetik faktörler, ne de yalnızca çevresel etkenler tek başına yeterlidir. Bu tür bozukluklarda gerek genetik etkiler (yatkınlık genleri), gerekse çevresel faktörler (diyet, yaşam tarzı, alışkanlıklar, vs.) çok sayıda olabilirler. Multifaktöriyel etyolojiyle gelişen diyabette ailesel kümelenme görülebilmekle birlikte, bu ailelerde özgün bir kalıtım paterni saptanamaz.

Diğer yandan, küçük bir hasta grubunda diyabetin monogenik formu saptanmakta ve Mendeliyen kalıtım izlenmektedir. Burada, diyabetin çok daha yaygın olan multifaktöriyel şeklinden farklı olarak, tek bir gendeki bozukluk hastalığının gelişiminde esas rolü oynamaktadır. Diyabetin bu şeklinin başlıca örneklerini "MODY" tipi diyabet (maturity onset diabetes of the young) ve neonatal diyabetes mellitus oluşturmaktadır. Bunlar çekirdek DNA'sında kodlanan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmakta ve otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Örneğin MODY1 heterozigot HNF4A gen mutasyonlarına, MODY2 heterozigot GCK gen mutasyonlarına bağlıdır. Neonatal diyabetin ise en az sekiz farklı gendeki mutasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, kromozom 6q24 bölgesinde bulunan ve genomik imprinting'e tabi bir grup genin ekspresyon bozukluğu geçici neonatal diyabet nedenidir. Diyabetin bu şekli klasik Mendeliyen kalıtım paternine uymadığı gibi "monogenik" olarak da nitelendirilemez.

Monogenik bozukluk" deyimi daha çok otozomal resesif/dominant ya da cinsiyete bağlı resesif/dominant gibi Mendeliyen kalıtımla geçen hastalıkları çağrıştırmakla birlikte, tek bir gendeki bozukluğa bağlı olduğu halde Mendel dışı ve kendine özgü bir kalıtım paterni olan bir diyabet şekli daha vardır: Mitokondriyal diyabet, ya da maternal kalıtlı diyabet.

Mitokondriyal diyabet, mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) mutasyonlara bağlı bir grup hastalıktan biridir. Bu hastalıklara topluca mitokondriyal DNA bozuklukları denmektedir. Bu noktada bazı temel bilgileri hatırlamak gereklidir.

MİTOKONDİRİYAL GENETİK VE İLİŞKİLİ KAVRAMLAR

Mitokondri

Biri iç, diğeri dış olmak üzere iki membranı olan bu hücre içi organellerin esas işlevi, oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) ile ATP üretmektir. Bu nedenle hücrelerin "enerji santralleri" olarak tanımlanırlar. OXPHOS mekanizmasında 80'in üzerinde polipeptid yer almakta ve bunlar transmembran yerleşimli beş adet solunum kompleksini oluşturmaktadır. Endojen reaktif oksijen türlerinin (reactive oxgen species, ROS) de başlıca üretim yeri mitokondrilerdir.

Mitokondriyal DNA

16569 bazçifti uzunluğundaki mtDNA dairesel yapılıdır. Biri hafif, diğeri ağır olmak üzere iki ayrı halkadan oluşur. Bir hücrede yüzlerce-binlerce mtDNA kopyası bulunabilir. Tek bir mitokondrideki mtDNA sayısı ise 6-10 arasında değişmektedir. mtDNA 37 gen içermektedir, bunlar 13 polipeptid, 2 ribozomal RNA (rRNA) ve 22 taşıyıcı RNA (tRNA) kodlamaktadır. Polipeptitler solunum kompleksle-

KONUŞMA METİNLERİ

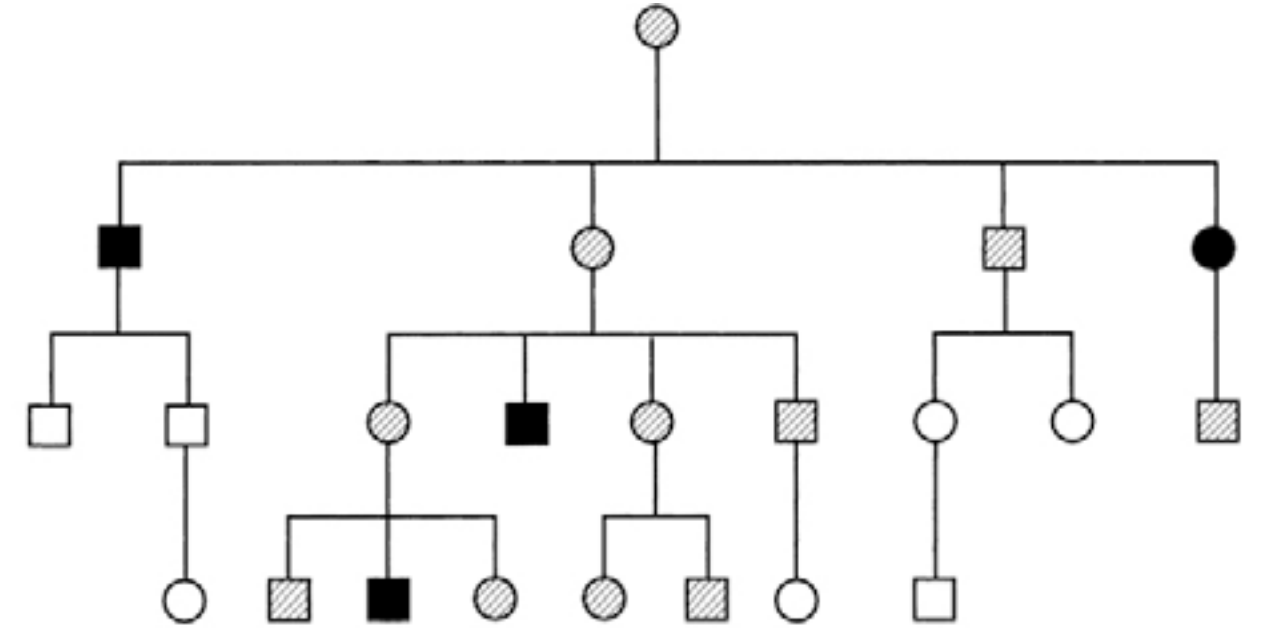
rinin yapısında yer almaktadır. OXPHOS'da görevli diğer yaklaşık 70 polipeptid ise çekirdek DNA'sı tarafından kodlanır. mtDNA intron içermez ve genetik kodu çekirdek DNA'sından ufak bazı farklılıklar gösterir.

Homoplazmi ve heteroplazmi

mtDNA da çekirdek DNA'sı gibi mutasyona uğrayabilir. Başlangıçta tek bir mtDNA molekülünde bulunan bir mutasyon, replikasyonla yavru mtDNA moleküllerine de aktarılır ve zamanla hücre içinde bir normal/mutant mtDNA karışımı ortaya çıkar. Bu duruma heteroplazmi denmektedir. Heteroplazmik haldeki bir mutasyonun hastalık tablosu oluşturabilmesi için mutant mtDNA oranının belli bir oranı aşması gereklidir: eşik değer etkisi. Diğer yandan, hücre bölünmesi sırasında mtDNA'ların yavru hücrelere dağılımı (segregasyon) rastgele olduğundan, zamanla mutant mtDNA hücrelerdeki tek tip mtDNA haline gelebilir. Bu duruma da homoplazmi denmektedir.

Maternal kalıtım

mtDNA mutasyonlarına bağlı bozukluklar yalnızca anne tarafından sonraki kuşağa kalıtılırlar (maternal kalıtım). Bunun nedeni, spermde mtDNA'nın çok az (neredeyse hiç) olması ve sperm DNA'sının embriyodan elimine edilmesidir. Bu nedenle bir bireyin mtDNA'sı yalnızca oosit, yani anne kökenlidir. Demek ki, bir mtDNA bozukluğuyla etkilenmiş bir erkeğin hastalığı çocuklarına geçirmesi şansı yoktur. Annedeki mtDNA mutasyonu homoplazmik ise teorik olarak bütün çocukları etkilenecektir, heteroplazmik ise sonraki kuşakta ancak mutant mtDNA oranı eşik değeri geçerse hastalık kendini gösterecektir. O halde, bir aile ağacında maternal kalıtımın tipik göstergeleri, bozukluğun yalnızca kadınlardan çocuklara cinsiyet gözetilmeksizin aktarılabilmesi, erkeklerin ise (etkilenmiş olsalar dahi) tüm çocuklarının sağlıklı olmasıdır. Eğer bozukluğu aktaran kadının kendisinde heteroplazmi eşik değeri geçmemişse, onun da klinik olarak etkilenmemiş olabileceği akılda tutulmalıdır (taşıyıcılık). Aşağıda, örnek bir aile ağacı (pedigri) görülmektedir (Şekil 1).



■ ● Etkilenmiş birey
■ ● Asemptomatik taşıyıcı

Şekil 1. Monogenik bir mtDNA bozukluğu olan Leber'in hereditör optik nöropatisi ile etkilenmiş bir ailede pedigri.

Mitokondriyal DNA bozuklukları

Mitokondri işlevlerinin bütün hücreler için yaşamsal önemi olması nedeniyle, mtDNA bozukluklarında etkilenen doku ve organlar büyük çeşitlilik gösterir: ptoz, eksternal oftalmopleji, proksimal miyopati ve egzersiz intoleransı, kardiyomiopati, sensörinöral sağırılık, optik atrofi, pigmenter retinopati ve diyabet gibi. Bazı bozukluklarda Leber'in hereditör optik nöropatisinde (LHON) olduğu gibi tutulum tek bir dokuyla sınırlıdır: Buna karşılık, çoğu kez bir sendroma işaret edecek şekilde daha yaygın –ama özgün- bir tutulum paterni izlenir. Örneğin MELAS; Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz, inme benzeri –Stroke like- epizotlar ile karakterizedir.

MATERNAL KALITIMLI DİYABET ve SAĞIRLIK (MKDS)

İlk kez 1992 yılında tanımlanan MKDS, mtDNA'nın 3243. pozisyonundaki A→G substitüsyonuna bağlıdır: m.3243A>G mutasyonu. Bu mutasyon, lösin taşıyıcı tRNA'yı kodlayan geni etkilemektedir. Tip 2 diyabet gibi prezante olan olgular da bu mutasyonun sıklığı %1 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, ağır insülin eksikliği olan, ancak tip 1 diyabetin tipik özelliklerini sergilemeyen olgularda (otoimmünite, erkenden insülin gereksinimi, ketoasidoz) m.3243A>G mutasyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.

Çok daha nadir olmakla birlikte lösin, lizin, arginin, serin ya da glutamin taşıyıcı tRNA'yı ve solunum zincirindeki kompleks 1'in ND1 alt ünitesini etkileyen nokta mutasyonlarının da MKDS'ye neden olduğu saptanmıştır.

Klinik özellikler

Genellikle sessizce gelişmiş bir Tip 2 diyabet gibi gelir, ancak ketoasidozla birlikte akut prezantasyon da görülebilir. Bunlarda Tip 1 ile ilişkili HLA polimorfizmleri sıklığında artış saptanmamıştır. Büyük çoğunluğunda adacık antikorları da saptanmaz. **MKDS, yaşa ya da geliş şekline bağlı olarak sıklıkla Tip 1 ya da Tip 2 diyabet tanısı almaktadır.**

Başlangıç yaşı 37 ± 11 yıl olarak bildirilmektedir, bununla birlikte 11-68 yaş arasında değişebilir. Metabolik olarak oldukça aktif olan pankreas adacıklarındaki mitokondriyal işlev bozukluğunun zamanla B-hücre kaybına yol açtığı düşünülmektedir. İnsülin duyarlılığı genellikle normaldir. MKDS'nin en önemli eşlikçi bulgusu sağırılıktır. m.3243A>G mutasyonu taşıyıcılarının %70'inde koklear orijinli sensöri-

nöral sağırılık bildirilmiştir. Diğer yandan, kalıtsal sensörinöral sağırılığı olanların da %7.4'ünde m.3243A>G mutasyonu saptandığı bildirilmiştir. Sağırılık, tipik olarak erken erişkinlik döneminde (2-61 yaş arasında değişebilmekle birlikte) ve çoğu kez diyabetten önce gelişmektedir. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenmekte işitme kaybı daha hızlı ilerlemektedir.

Diğer ek bulgular:

Aslında m.3243A>G mutasyonu ilk olarak 1990 yılında mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizotları olan (MELAS sendromu) hastalarda saptanmıştır. m.3243A>G mutasyonu olan bireylerde, MKDS ve MELAS bulguları birlikte olabilir, bazı olgularda ise sağırılık tek manifestasyondur. Bu da, m.3243A>G mutasyonu ile ilişkili semptomatolojinin süreklilik gösteren bir spektrum oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, m.3243A>G başka bozukluklara da yol açmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. m.3243A>G mutasyonu ile ilişkili bozukluklar

Bozukluk	Klinik
MELAS	Kırk yaşından önce ortaya çıkan ve özellikle oksipital ya da temporal bölgeyi tutan inme; buna bağlı hemiparezi ve hemianopsi, kasılmalar ve/veya demans ile karakterize ensefalopati, kasta "ragged red" lifler, laktik asidoz.
Kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji (KİEO)	İzole eksternal oftalmopleji.
Kearns-Sayre sendromu (KSS)	Kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji, mitokondriyal miyopati, ptoz, anormal retinal pigmentasyon, kalpte ileti bozuklukları, dilate kardiyomiopati, diyabet, sağırılık.
"Ragged red" liflerle birlikte olan miyoklonik epilepsi. (Myoclonic epilepsy associated with ragged red fibers, MERRF)	Miyoklonik epilepsi, kas biyopsisinde subsarkolemmal alandaki hastalıklı mitokondri birikintilerini yansıtan "ragged red" lifler, demans, kardiyomiopati, nöropati, optik sinir nöropatisi.
Leigh sendromu	Genellikle bebekleri etkileyen ilerleyici nörodejeneratif hastalık. Gelişme geriliği, perinatal asfiksi, kranyal sinir tutulumu, ataksi, distoni.

MKDS'li erişkin hastaların %86'sında maküler retinal distrofi saptanmaktadır. Görsel semptomlar nadir olmakla birlikte görme kaybı, gece körlüğü, skotom ve fotofobi gelişebilir. Proksimal kas tutulumuna bağlı klinik miyopati görülebilir ve egzersizle tetiklenen kas krampları ve zayıflıkla kendini gösterebilmektedir. MKDS'li hastalarda hipertansiyon olmaksızın sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Kalp tutulumu genç erişkinlerde hızlı ilerleyici kalp yetersizliği nedeni ve erken ölüm nedeni olabilir. Bunun iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olmadığı ve koroner anjiyografinin normal olduğu; ve bu tür olguların bazılarında miyokarda mutasyon yükünün daha ağır bildirilmiştir. MKDS'de son dönem böbrek yetersizliği prevalansı artmış olup böbrek biyopsilerinde saptanan en yaygın bulgu fokal segmental glomerulosklerozdur (FSGS). Böbrek tutulumu sağırılık ve diyabetten önce gelişebilmekte, hatta m.3243A>G mutasyonunun tek manifestasyonu olabilmektedir. Endokrin manifestasyonlar arasında boy kısalığı, zayıf vücut yapısı, hipotalamik hipogonadizm ve sekonder hipotiroidizm vardır. Konstipasyon ve psödoobstrüksiyon sık rastlanan gastrointestinal semptomlardır (Tablo 2).

Tablo 2. MKDS'de görülebilen ek bulgular.

Sistem/organ	Klinik
Merkezi sinir sistemi	MELAS ile ilişkili bulgu ve belirtiler: inme, oksipital infarkt. MELAS bulgusu olmayan bireylerde BT'de bazal ganglion kalsifikasyonu, yaygın serebral serebellar atrofi
Göz	Maküler retinal distrofi
Miyopati	Proksimal kas tutulumu. Egzersizin tetiklediği kramplar, zayıflık.
Kalp	Hızlı ilerleyici kalp yetersizliği (anjiyografi normal) Hipertansiyon ile ilişkisiz sol ventrikül hipertrofisi Preeksitasyon sendromu (Wolf-Parkinson-White)
Böbrek	Fokal segmental glomeruloskleroz Son dönem böbrek yetersizliği
Endokrin	Boy kısalığı Düşük vücut kitle indeksi (<20 kg/m ²)
Gastrointestinal	Konstipasyon Psödo-obstrüksiyon

MELAS, Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz, inme

benzeri –Stroke like- epizotlar; BT, bilgisayarlı tomografi.

Tanı

Diyabet, sağırılık ve yukarıda sayılan ek özelliklerin çeşitli kombinasyonları, ya da aynı ailenin çeşitli bireylerine saçılmış olması ve maternal kalıtım özellikleri kuvvetle MKDS düşündürmelidir. Klinik olarak MKDS şüphesi ortaya çıktığında, tanı genetik test ile doğrulanmalıdır. Genetik test, mitokondriyal genomdaki m.3243A>G nokta mutasyonunu göstermeye yöneliktir. Elde edilmesi en kolay ve en yaygın olarak kullanılan doku periferik kan lökositleridir. Ancak, periferik kandaki heteroplazmi oranı çok düşüktür. İdrar ve ağız yıkantı sıvısı örneklerinde heteroplazminin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

m.3243A>G mutasyonunu göstermek için yöntem olarak sıklıkla polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon enzimi ile sindirim ve etidyum bromid boyaması tercih edilmektedir. Ancak % 5-10'un altındaki heteroplazmi durumunda bu test negatif sonuç verebilmektedir. Radyoaktif bir izotopun PZR'nin son siklusuna eklenmesiyle %1 düzeyinde heteroplazminin saptanabileceği bildirilmiştir. Daha çok araştırma laboratuvarlarında kullanılan allel-spesifik amplifikasyon ve kantitatif PZR gibi yöntemlerle % 0.1 düzeyinde heteroplazmi saptanabilmektedir. Nadir nokta mutasyonları ise kas biyopsisi örneklerinde dizileme ile saptanabilir, çünkü dizileme yalnızca %25 üzerindeki heteroplazmiyi gösterebilmektedir.

Periferik kanda gösterilen heteroplazminin tanısal değeri olmakla birlikte, hedef organlardaki mutasyon yükünü iyi yansıtmadığı ve dolayısıyla prognostik değerinin sınırlı olduğu iddia edilmiştir. Bunun bir istisnası sağırılık olup kandaki heteroplazmi oranı yüksek olanlarda sağırılığın daha erken başladığı bildirilmiştir. Diğer yandan yakınarda yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre periferik kandaki heteroplazmi oranı HbA1C ve vücut kitle indeksi ile korelasyon göstermektedir.

MKDS ve GENETİK DANIŞMA

MKDS ile etkilenmiş aile bireyi nedeniyle genetik danışma verirken şu prensipler göz önünde tutulmalıdır:

Etkilenmiş erkek bireyin hastalığı çocuklarına kalıtması mümkün değildir.

Diğer yandan, etkilenmiş kadın bireyin bütün çocukları risk altındadır. Ancak, heteroplazmik nokta mtDNA mutasyonu (burada m.3243A>G) taşıyan bir kadının çocuklarına heteroplazmi çok değişken oranlarda geçebilir, bu nedenle sonraki kuşakta klinik bulgular büyük değişkenlik gösterebilir.

Etkilenmiş bireyin sonraki kardeşlerinde hastalığın tekrarlamaya durumu, annenin durumu ile ilişkilidir. Anne genellikle taşıyıcı olup klinik olarak etkilenmiş ya da etkilenmemiş olabilir.

Heteroplazmi nedeniyle mtDNA bozukluklarının prenatal tanısı güçtür. Gebeliğin 12. haftası dolayında koriyonik villüs örnekleme (KVS) teknik olarak mümkündür, ancak koriyonik villüste mtDNA oranı, diğer fetal dokulardaki oranı doğru olarak yansıtmıyor olabilir. Dolayısıyla KVS uygulaması (m8993T>G ve m8993T>C gibi bazı nadir mutasyonlar haricinde) rutin olarak önerilmemektedir. Fertilize olmamış oositin polar cisiminden elde edilen mtDNA'ya dayalı preimplantasyon genetik tanı gelecek vaat eder görünmekle birlikte kullanım alanı bugün için son derece sınırlıdır.

ENDOKRİN HASTALIKLARA EŞLİK EDEN DİYABET

Dr. Tamer Tetiker

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Bazı endokrin hastalıkların seyri sırasında hiperglisemik bozukluklar (insülin direnci, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus gibi) klinik tabloya eşlik edebilir. Bu yazıda ,bu hastalıklar hakkında kısaca bilgi verilecektir.

Akromegali ve diyabet

Nadir görülen bir hastalıktır. Olguların % 95'inden fazlasında hipofizde GH sekrete eden bir adenom mevcuttur. Akromegalide diyabet görülme sıklığı çok iyi bilinmemekle birlikte,farklı

serilerde % 19 – 56 arasında rakamlar bildirilmektedir.Yapılan bir çalışmada akromegalisi olan hastalarda hiperglisemi için risk faktörleri olarak ; yüksek GH düzeyleri ,ileri yaş ve uzun süreli hastalık öyküsü sayılmaktadır. Ayrıca arteryel hipertansiyon varlığı ve hastaların aile öykülerinde diyabet mevcudiyeti hiperglisemi için ek risk faktörleri olarak bildirilmektedir.

Hastalarda belirgin diyabet sıklığı kadınlarda erkeklerden fazla görülür iken , glukoz intoleransı her iki cinse eşit olarak görülmektedir.

GH'un glukoz metabolizması üzerindeki etkileri ; iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz alımının azalması, karaciğerde glukoz yapımının glukoneogenez ve glikojenoliz indüklenerek arttırılmasıdır. Ayrıca endojen GH konsantrasyonu insülinin etkisini antagonize eder. Sonuç olarak akromegali'li hastalarda insülin direnci, glukoz intoleransı yada belirgin diyabet oluşabilir. Tedavi sonrasında bu bahsedilen bozukluklar genel olarak düzelir.

Prolaktinoma ve diyabet

En sık görülen sekretuar hipofiz hastalığıdır.Olguların çoğunda hipofizde prolaktin salgılayan bir mikroadenom mevcuttur. Prolaktin multifonksiyonel bir hipofiz hormonudur. Molekül olarak GH molekülüne benzer yapıda olması , diyabetojenik bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda da prolaktinin glukoz intoleransı ve insülin direnciyle ilişkili olduğu ve medikal tedavi ile prolaktin seviyesinin normale geldiği olgularda glukoz intoleransı ve insülin direncinin düzeldiği gösterilmiştir.

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda ayrıca kronik hiperprolaktinemi besin alımı ve vücut ağırlığı artışı ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde insanlarda hiperprolaktinemiye neden olacak uzun dönem antipsikotik kullananlarda ve prolaktinomalı olgularda kilo artışının görüldüğü ve dopamin agonistleri ile prolaktin normale geldiğinde kilo azalmasının görüldüğü gösterilmiştir. Bilindiği gibi obezite insülin direnci, glukoz intoleransı yada diyabetes mellitus için önemli bir hazırlayıcı faktördür.

Cushing Sendromu ve diyabet

Cushing sendromu endojen kortizol fazlalığı ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla sümrenal adenom, hipofizer adenom yada ektopik ACTH salgılanması sonrası gelişir. Endojen yada egzogen kortizol fazlalığı hiperglisemiye neden olur.

Cushing sendromlu hastaların % 20-50'sinde glukoz tolerans bozukluğu yada belirgin diyabet gelişebilir. Kortizol bir kontr-regulatuar hormon olup farklı basamaklarda etki gösterir. İştahı ve dolayısı ile enerji alımını artırarak

kan glukoz düzeyini artırır. Lipojenik etkisi ile yağların depolanması ve visseral yağ dokusunun artması ciddi insülin direncine neden olur.Ayrıca GH etkisine benzer şekilde adipoz dokudan yağların mobilizasyonunu uyarak KC 'de glukoz yapımının artmasını stimüle eder.

Kortizol , kas dokusunda protein sentezini önler, glukoz alımını azaltır ve böylece insülin etkisini antagonize eder. Katabolik etki sonucu kas yıkımı ile ortaya çıkan prekürsör maddelerde glukoneogenez ve glikojenolizisi tetikler.Sonuç olarak hiperglisemi oluşur.

Feokromositoma ve diyabet

Sıklıkla adrenal medulladan, nadiren de extra adrenal dokulardaki kromaffin hücrelerden menşe alan ve hipertansiyon,terleme,taşikardi gibi dominant semptomlar ile karakterize bir hastalıktır.Bu hastalarda görülen hiperglisemi cerrahi tedavi sonrası düzelir. Artmış katekolamin düzeylerinin pankreas beta hücreleri üzerinde inhibitör etki ile insülin salınımını azaltması ile hiperglisemi oluştuğu düşünülmektedir.

84 Hiperaldosteronizm ve diyabet

Mineralokortikoid aşırılığı, hipertansiyon ve hipokalemi ile karakterize bir hastalıktır. %5-24 sıklığında diyabet bu hastalığa eşlik edebilir. Hipokalemi bu hastalarda insülin etkisini azaltarak glukoz intoleransı yada diyabete neden olabilir.

Hipertiroidi ve diyabet

Tiroid bezinden salgılanan hormonların(T3 ve T4)fazlalığı ile karakterize bir hastalıktır. Taşikardi, tremor, kilo kaybı,terleme vb semptomlar ön plandadır. Hastalıkta glukoneogenez ve glikojenolizi kontrol eden hepatik gen ekspresyonu, insülin etkisinde azalma ve KC dışına glukoz

taşınmasını sağlayan GLUT-2 transporter sayısının artması ile hipergliseminin oluşabileceği düşünülmektedir.

Glukogonoma ve diyabet

Pankreas adacık A2 hücrelerinden kaynaklanır. Tümör %39 oranında pankreas kuyruk kısmında yerleşmektedir, daha az oranda pankreas başı ve gövdesinde görülür. Tümör %25 benign karakterde olup %75 olguda da tanı anında metastazlar saptanmıştır. Metastazları sıklıkla karaciğer, lenf nodu, adrenal bez ve vertebralara olmaktadır. İnsidens 1/20000 olup 20-70 yaşlarında kadınlarda daha sıktır. Tümör hücreleri glukagon yanında pankreatik polipeptid, insülin, somatostatin ve gastrin gibi hormonlar salgılayabilir. %20 olguda MEN-1'in bir parçası olarak görülebilmektedir. Diğer adacık hücre tümörlerine benzer şekilde glukagonomalar da yavaş büyümekte ve kronik bir seyir göstermektedirler. Glukagonomalarda büyük miktarda glukagon hormonu salgılanır. Glukagon, kan glukozunun yükselmesine ve diyabete neden olur. Diyabet ve nekrotik migratuar eritem gibi cilt lezyonları tanıdan aylar, yıllarca öncesinde var olabilir.

Somatostatinoma ve diyabet

Çok nadir görülen bir nöroendokrin tümördür.Pankreastaki delta hücrelerinden orijin alır. Bu hücreler aynı zamanda düodenal dokudada bulunur ve tümörlerin yaklaşık %40'ı bu bölgede yerleşir.Pankreatik somatostatinomaların % 75'inde diyabet görülür iken bu oran intestinal somatostatinomalarda % 11 civarındadır. Olguların tamamında diyabet hafif şekilde olup diyet ve oral hipoglisemikler ile kontrol altına alınabilir. Hastalarda diyabet oluşması, diğer gastrointestinal hormonlar ile birlikte insülin salınımında inhibe olmasına bağlanmaktadır. Tedavi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır.

OSTEOPOROZ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Dr. Hasan Aydın

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Gerek depresyon gerekse osteoporoz neden oldukları sonuçlar itibarı ile önemli birer halk sağlığı problemidir. Risk altındaki kişilerin tanımlanması ve önlem alınması gereklidir. Osteoporozun ailede osteoporoz öyküsü, erken menopoz, sigara içimi gibi tanımlanmış risk faktörleri varsa da fark edilmeyen risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Düşük kemik kütlesi genel toplumla kıyaslandığında depresyonlu kişilerde daha sık rastlanan bir bulgudur. Düşük kemik mineral yoğunluğunun kırık riskinde artışa neden olduğu göz önüne alınırsa depresyon önemli fakat göz ardı edilmiş bir risk faktörüdür.

Gerek toplum taramalarında gerekse psikiyatri hastalarında depresif semptomlarla kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu depresyonlu bireylerde genel topluma göre daha düşüktür ve kırık riski artmıştır. Bunun yanında, osteoporozlu bireylerde de depresif semptom varlığına daha sık rastlanmaktadır. Bu etki hem kadınlarda hem de erkeklerde görülebilmektedir. Esas olarak vertebra dışı kırıklarla ilişki belirginse de vertebra kırıkları ile ilişkisini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Depresif durum şiddeti arttıkça kırık riski de artmaktadır.

Depresyonda kemik kaybına neden olan değişik faktörler söz konusudur. Hipotalamus-pitüiter-adrenal aks hiperfonksiyonu ve bunun neticesinde oluşan glukokortikoid artışı, gonadal steroidlerin azalması, büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerinde azalma, katekolamin salgısının artışı gibi organik nedenlerin yanı sıra fiziksel inaktivite, sigara ve alkol tüketim sıklığının fazlalığı, komorbid durumlar ve bunların tedavisi için kullanılan ilaçların yarattığı etkiler

ve depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar kemik kaybını açıklayacak olası mekanizmalardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar serotoninin (5-HT) kemik metabolizmasında aktif rol oynadığına işaret etmektedir. Serotonin santral sinir sisteminde ve gastrointestinal enterokromafin hücrelerinde sentezlenmektedir. Dolaşımdaki serotoninin %95'i periferde üretilmektedir. Periferde gastrointestinal motilite, trombosit kontraksiyonu ve hemostaz regülasyonundan sorumlu olsa da bir çok dokuda da serotonin reseptörleri eksprese edilmektedir fakat bu dokulardaki işlevleri bilinmemektedir. Kemikte de hem osteoklastlar hem de osteoblastlar serotonin reseptörleri eksprese etmekte ve bir takım otokrin, parakrin ve endokrin etkilere maruz kalmaktadırlar. Fakat bu etkilerin hangi yollar aracılığı ile gerçekleştiği günümüzde henüz net değildir. Her ne kadar kemik hücrelerinin hepsinin serotonin sentezleyen triptofan hidroksilaz-1 enzimi ekspre ettiğini gösterilmiş olsa da bazı çalışmacılar gastrointestinal sistem kökenli serotoninin kemikteki ana düzenleyici olduğunu ifade etmektedirler. Buna karşın bazı araştırmacılar ise beyinde sentezlenen serotoninin adrenerjik sisteme olan etkilerinin kemik üzerine dolaylı etki yarattığını göstermişlerdir. Dolayısı ile hem periferik hem de santral etkililerle serotonin kemik üzerinde doğrudan etkiye sahip bir düzenleyicidir.

Depresyon beyinde diğer nörotransmitter aminlerle birlikte serotoninin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bunda artan strese cevaben ortaya çıkan kortizol fazlalığının rolü vardır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) hipokampusta serotonin düzeylerini artırarak antidepresan etki göstermektedir.

Son dönemin endişe yaratan önemli problemi ise depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların kemik üzerine olumsuz etkiler yarattığı ve kırık riskini artırdığı yönündeki çalışmalardır. Populasyon temelli kesitsel kohort çalışmaları SSRI grubu antidepresan ilaçların bazı çalışmalarda kemik yoğunluğunu azalttığını bazılarındaki ise etkilemediğini göstermiştir. Vaka kontrol çalışmalarında ise SSRI grubu ilaçlarla vertebra dışı kırık riskinde 1,5 ile 2,4 kat artmış risk tespit edilmiştir. Bu etkinin dozdan bağımsız olduğu ve ilaç kullanımının erken dönemlerinde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Özellikle ilk 30 günlük kullanım kırık riski artışı ile ilişkilendirilirken 30 günden uzun kullanımda bu etki ortadan kalkmaktadır. Bu durum SSRI grubu ilaçların kırık riskinde yarattığı etkinin düşme riski artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hatta bu etkinin sadece SSRI grubu ilaçlarla sınırlı olmadığı trisiklik antidepresan ilaçlarında kırık riskinde 1,83 kat artış yarattığı da gösterilmiştir. Serotonin transporter proteine afinitesi yüksek citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline ve fluvoxamin ile ortaya çıkan kırık riskinin serotonerjik etki gösteren imipramin ve clomipramin gibi trisiklik antidepresanlara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Diğer taraftan SSRI grubu ilaçlarla yapılan çalışmalar birçok çelişki ve zayıf noktalar içermektedir. Prospektif nitelikte çalışmaların olmaması, çoğunun osteoporoz ve kırık riskinin zaten artmış olduğu yaşlı erkekler ve postmenopozal dönemdeki kadınları içeriyor olması, sadece neden-sonuç ilişkisi tespit edip ilaç kullanım sürelerini ve tedavi uyumlarını irdelememiş olmaları, depresif durumların psikiyatrist tarafından değil de duygudurum anketleri ile tespit edilmiş olması ve çoğunda depresif durumla ilişki gösterilememesi sonuçların dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir. Yakın zamanda yayınlanan kısa dönemli prospektif bir çalışmada majör depresyonlu premenopozal kadınlar SSRI grubu antidepresan bir ilaçla tedavi edilmiştir. Depresyon tedavisi ile kemik döngüsü belirteçlerin-

de olumlu etkiler tespit edilmiş ve bu durum depresyonun tedavi edilme düzeyi ile doğrusal korelasyon göstermiştir. Depresyonu düzelen hastalarda olumlu etki en yüksek düzeydedir. İlaç kullanımının kemik döngüsüne etkisini değerlendiren ilk prospektif çalışma olsa da çalışma süresinin kısalığı ve kırık riskine etkisinin değerlendirilmemesi eksiklikleridir.

Bu grup ilaçların kemik kaybına nasıl neden olduğu araştırılan bir başka konudur. SSRI grubu ilaçlar osteoblastlar üzerindeki serotonin transporter proteinleri inhibe ederek serotoninin iskeletteki mikrokonsantrasyonunu artırmaktadır. Böylece kemik hücrelerinin serotonine maruziyet süresini uzatmaktadır. Bu durumun kemik kütlelerinde azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmekle birlikte başka mekanizmalarda söz konusudur. Bazı hayvan çalışmalarında gösterildiği şekliyle santral sinir sisteminde ilaç etkisi ile artan serotonin konsantrasyonunun sempatetik uyarıyı baskıladığı, bunda osteoblastik aktiviteyi azaltarak kemik kütlelerinde kayba yol açtığı düşünülmektedir. Bir grup araştırmacı ise gastrointestinal sistem kökenli serotoninin kemik yapımını düzenlediğini göstermişlerdir. SSRI etkisi ile artan intestinal serotoninin kemiği etkilediği ve kemik rezorpsiyonunda artışa ve yapımda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak depresyon ve kemik ilişkisine iki yönlü bakılması gerekmektedir. Bir taraftan depresyonun kendisinin yol açtığı kemik kaybı diğer taraftan tedavisinde kullanılan ilaçların neden olduğu etkiler söz konusudur. Depresif durumun tedavisinin kemiğe etkisi ile ilgili veriler yetersizdir. İlaç etkisi ile oluşan olumsuz durumun ilaç kesilmesinden sonraki etkileri bilinmemektedir. Tüm bunlara karşın depresyon ve özellikle SSRI grubu antidepresan ilaçlar osteoporoz risk faktörleri arasında yerini almalı ve antidepresan ilaç başlanacak hastalarda osteoporoz ve kırık riski değerlendirilerek tedavi seçimine yön verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12
2. Silverman SL, Shen W, Minshall ME, Xie S, Moses KH. Prevalence of Depressive Symptoms in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and/or

Prevalent Vertebral Fracture: Results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Rheum* 2007;34(1):140-144

3. Bab IA, Yirmiya R. Depression and bone mass. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:170-175

4. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: ameta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23:365-375
5. Battaglini R, Fu J, Spaite U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, Stashenko P. Serotonin Regulates Osteoclast Differentiation Through Its Transporter. *J Bone Miner Res* 2004;19(9):1420-1431
6. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E, Bliziotes MM; for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1246-1251
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008;82(2):92-101

8. Aydin H, Mutlu N, Akbas NB. Treatment of a major depression episode suppresses markers of bone turnover in premenopausal women. *J Psychiatr Res*. 2011 Oct;45(10):1316-20
9. Rosen CJ. Serotonin rising-the bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med* 2009;360(10):957-959
10. Westbroek et al. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001;276(31):28961-8
11. Kawai M, Rosen CJ. Minireview: A Skeleton in Serotonin's Closet? *Endocrinology* 2010;151: 4103-4108
12. Biliziotes M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4124-4132
13. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A, Tsiridis E. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry*. 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]

PREMENOPOZAL OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ

Dr. Ersin Akarsu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Premenopozal genç kadınlarda osteoporoz genellikle sık değildir. Ancak genç kadınlar kendilerinde osteoporoz olup olmadığını merak ettiği için veya hastalardaki semptom ve klinik durumu açıklamak için DEXA ölçümüne sıklıkla başvurulabilmektedir. Bu ölçümlerde osteoporotik değerler de elde edilebilmektedir.

Genç kadınlarda osteoporozla en çok ilişkili hastalıklar; premenopozal östrojen eksikliği, anoreksia nervosa, Çöl-yak hastalığı gibi klinik durumlardır. Bu kadınların bir kısmında ise özellikle glukokortikoidler gibi kemik kütlelerinin optimal gelişimini olumsuz etkileyen veya kemik kaybına yol açan ilaç kullanımı söz konusudur. Kemik kütlesi düşük ölçülen premenopozal kadınlarda; anamnez, fizik muayene ve detaylı biyokimyasal değerlendirme yapılarak sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır. Bu hastalarda D vitamini eksikliği, glukokortikod kullanımı, malabsorpsiyon ve beslenme bozuklukları, amenore, gluten enteropatisi, Cushing sendromu, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hiperkalsiüri, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, antiepileptikler, osteogenesis imperfecta, meme kanseri için hormon tedavisi ve kemoterapi düşük kemik kütlelerine yol açan sebepler arasındadır.

Genç premenopozal kadınlarda düşük kemik kütlelerinin tanısı açısından belirsizlikler vardır. Genç kadınlarda sadece kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümlerine dayalı değerlendirme tanı için yeterli değildir. Tanı için diğer risk faktörlerinin varlığı yanı sıra; fragilite kırıkları ve kemik kaybına yol açan hastalıklar, ilaç kullanımı öyküsü veya bilinen diğer bir sekonder osteoporoz nedeninin olması gereklidir. Premenopozal kadınlarda hangi KMD değerinin tanı için

esas kriter olduğu kesin değildir. Dünya sağlık örgütünün postmenopozal kadınlar için önerdiği KMD ölçümlerindeki T skoruna dayalı tanı kriterleri, kırık riski çok daha düşük olan genç kadınlarda KMD ölçümlerini sınıflandırmak için kullanılmamalıdır. Premenopozal kadınlarda osteoporoz; gençlerdeki doruk kemik kütlelerine kıyaslamayla elde edilen bir parametre olan T skorundan ziyade, aynı yaş, ırk ve cinsiyeti esas alarak normalden sapmayı ölçen Z skoruyla değerlendirilmelidir. Bununla birlikte klinik olarak düşük Z skoruyla bağlantılı olabilecek fragilite kırıkları olmadan premenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı koymak yine de zordur. Bu nedenle Uluslararası klinik dansitometre derneği(ISCN), Z skoru <-2.0 olan genç kadınlarda osteoporoz veya osteopeni terimi yerine, **kendi yaş grubuna göre düşük kemik kütlesi** ifadesini önermiştir.

Genç premenopozal kadınlarda düşük kemik kütlelerinin **“premenopozal osteoporozun”** tedavisinde hangi yöntemin kullanılacağı konusunda da belirsizlikler mevcuttur. Bu grup hastalarda tedavi yaklaşımıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Eksersiz, diyetle yeterli D-vitamini ve kalsiyum alımı, sigara ve alkolden kaçınılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri faydalı tedbirlerdir. Bisfonatlardan oral alendronat ve risedronat ile intravenöz zolendronat ve pamidronatın kemik kaybını önlediği, sınırlı sayıdaki hastayla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçların teratojenik olup olmadığına dair bilgiler henüz kesinlik kazanmamıştır. Bununla birlikte başka yönlerden sağlıklı ama düşük KMD ölçümleri olan premenopozal kadınların bir kısmında bisfonatların kullanımı önerilebilir. Bu ilaçlarla tedavi görmekte iken gebelikten korunmak gerekir. Hormon replasman tedavisiyle ilgili fikirbirliği olmamakla birlikte amenoreli ve erken me-

KONUŞMA METİNLERİ

nopozlu hastalarda uygulanabilir. Teriparatide, premenopozal idiopatik osteoporozlu kadınlarda ilk tercih edilecek ilaç değildir. Bununla birlikte premenopozal kadınlarda kemik kaybını önleyebildiğine dair çalışmalar devam etmektedir ve glukokortikoid kullanımına sekonder osteoporozlu hastalarda aralıklı teriparatide tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Premenopozal osteoporozda kalsitoninin faydalı olduğu gösterilememiştir. Selektif östrojen reseptör modulatorleri de menstrüasyonları düzenli olgularda kontrendikedir. Premenopozal kadınlarda strontium ranelate ve denosumab'ın etkinliği ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

Özet olarak, osteoporoz için herhangi bir risk faktörü olmaksızın sadece düşük KMD ölçümü olan kadınlara osteoporoz tanısı konulmamalıdır. Bu olgulara yönelik farmakolojik tedavi önerilmemeli ve genel önlemlerle takip

edilmelidir. Düşük KMD ölçümüne ilaveten, kırık ve sekonder osteoporoz sebepleri olan kadınlar ise tedavi edilmelidir. Altta yatan sebep (örneğin vitamin D eksikliğine yol açan bir hastalığı) öncelikle belirlenmeli tedavi planı buna yönelik yapılmalıdır. Altta yatan sebep bulunamayan olgular idiopatik osteoporoz olarak değerlendirilir. Bu durum sık değildir ve sebebi de belirsizdir. Bazı kişilerde genetik faktörler olabilir. Olguların %30-50'sinde hiperkalsiüri vardır. Diğer bulgular arasında parathormon salgılanma dinamiklerinde değişiklikler, büyüme hormonu ve östradiol azalması, osteoblast alfa-reseptör ekspresyonunda değişimler ve osteoblast proliferatif kapasitesinin bozulması gibi faktörler ileri sürülmüştür. İdiopatik osteoporozlu genç erkeklerde etkili olan gerek teriparatide gerekse bisfosfonatların, idiopatik osteoporozlu kadınlarda etkinliği ve güvenliliği ile ilgili henüz çok az veri mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Cohen A and Shane E. Treatment of premenopausal women with low bone mineral density. Curr Osteoporosis Rep 2008;6:39-46.
2. 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 2002;87:4431-4437.
3. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. Osteoporosis risk in premenopausal women. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. Pharmacotherapy. 2009;29(3):305-317

4. Martinez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal osteoporosis: How to treat? Rheumatol Clin 2012;8(2):93-9
5. Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CA, Kurland Es, Rosen CJ, Bilezikian JP, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Osteoporos Int 2005;2005;16:526-33.
6. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a premenopausal woman. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24:313-27.

TİROİD TÜMÖRLERİNİN TARTIŞMALI KONUSU: MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ TİROİD TÜMÖRLERİ

Dr. Yersu Kapran

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Cerrahi patolojide tiroid “follikül epitelinin köken alan” ve “follikül yapısı” oluşturan non-neoplastik ve neoplastik lezyonların tümü folliküler paternli lezyonlar olarak tanımlanır. Bu grup nonneoplastik lezyonlar içinde hiperplastik ve adenomatöz nodüller sayılabilir. Folliküler paternli tiroid tümörleri ise tiroidin en tartışmalı lezyonlarıdır ve bunlar arasında “folliküler adenom, folliküler karsinom ve folliküler varyant papiller karsinom (FVPTK)” yer almaktadır.

Her ne kadar bu üç tümörün morfolojik tanı kriterleri tanımlanmış olsa da, bazı olgularda folliküler adenom ile minimal invaziv folliküler karsinom ya da folliküler adenom ile FVPTK’nın ayırımı güç olabilmektedir. Bu durumda bazı araştırmacılar, “malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör” terminolojisinin kullanılmasını önermektedir. Ancak bu terminolojinin kullanımı da çok tartışmalıdır ve sınıflamalardaki yerini henüz almamıştır. Jinekopatolojide bazı düz kas tümörleri için “malignite potansiyeli belirsiz” terminolojisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, düz kas tümörleri için yeterli klinik veri mevcuttur ve tedavi şemaları da belirlenmiştir. Tiroid tümörleri için ise bunu söylemek henüz mümkün değildir.

Aşağıda follikül paternli tiroid tümörlerinin histomorfolojik tanı kriterleri ve ayırıcı tanı güçlükleri özetlenmiştir.

Folliküler Adenom

Folliküler adenomlar, follikül hücre diferansiyasyonu gösteren benign enkapsüle tümörlerdir. Sitomorfolojik özellikleri ve paterni çevre tiroid parankiminden farklı olmalıdır. Adenomlar kadar, adenomatöz nodüllerde de mo-

noklonalite oranı yüksek olduğundan (%60) klonalite adenom tanımı içinde yer almamıştır.

Makroskopik olarak soliter enkapsüle lezyonlardır. Kapsül kalınlığı değişkenlik göstermekle birlikte çoğunlukla incedir. Kalın kapsüllü lezyonlarda malignite riski daha yüksektir. Çapları genellikle 3 cm’den küçük olmakla birlikte 10 cm’ye varan adenomlar bildirilmiştir. Adenomatöz nodüller gibi adenomlarda da kistik değişim, kalsifikasyon, fibrozis, infarktüs alanları şeklinde sekonder değişiklikler nadiren saptanabilir.

Mikroskopik incelemede fibröz bir kapsül ile çevrili lezyon izlenir. Tümör kapsülü ince, düzgün veya kalın ve irregüler olabilir. Kalın kapsüllü lezyonlarda karsinomun dışlanabilmesi için kapsül-parankim ilişkisini gösteren çok sayıda örneklem yapılmalıdır. Adenomu oluşturan neoplastik hücre çekirdekleri çevre parankimdeki follikül hücrelerine göre daha iri, monoton görümlü ve hiperkromatiktir. Sitoplazmaları amfofilik, eozinofilik, onkositik veya berrak olabilir. Makrofolliküler, mikrofolliküler (fetal), solid, trabeküler, organoid özellikte yapısal paternler görülebilir. Nadiren papiller veya psödopapiller patern saptanabilir, ancak neoplastik hücrelerde papiller karsinom çekirdek özellikleri bulunmaz. Böyle lezyonlara papiller adenom tanımının kullanılması önerilmemektedir. Adenomlar iyi vaskülarize lezyonlardır, tümör stroması içindeki vasküler boşluklarda neoplastik hücreler izlenebilir, bu bulgu vasküler invazyon olarak değerlendirilmemelidir.

İmmünohistokimyasal incelemede tiroglobulin ve TTF-1 pozitif, kalsitonin ve genel nöroendokrin belirleyiciler ne-

gatiftir. Seriler arası farklılıklar görülmekle birlikte folliküler adenomlarda HBME-1 ile %10, sitokeratin 19 ile %40’a varan oranlarda pozitiviteler bildirilmiştir.

Folliküler adenomların ayırıcı tanısında özellikle tedavi ve prognozları farklı olan minimal invaziv folliküler karsinom ve folliküler varyant papiller karsinom yer almaktadır. Folliküler adenom – minimal invaziv folliküler karsinom ayırımında henüz güvenilir bir immünohistokimyasal ya da moleküler yöntem bulunmamaktadır, karsinom tanısı için tümörde invazyonun gösterilmesi şarttır. Folliküler karsinomlarda PAX8-PPARg translokasyonları ilk saptandığında sadece bu tümörlere spesifik olduğu ve malignite kriteri olarak kullanılabileceği ileri sürülmüş ancak, sonraki çalışmalarda translokasyonun adenomlarda ve papiller karsinomlarda da bulunduğu gösterilmiştir. Bu üç tümörün ayırıcı tanısında morfolojik kriterlere yardımcı olarak immünohistokimyasal yöntemlerin de özellikle bir panel şeklinde kullanılması önerilmektedir. Bu panel için önerilen immünboyalar, serilere göre farklılıklar göstermekle birlikte, HBME-1, Galectin-3, Sitokeratin 19 ve CITED1’dir.

Folliküler Karsinom

Follikül hücre diferansiyasyonu gösteren, papiller karsinom çekirdek özelliklerini taşımayan malign tümörlerdir. Makroskopik olarak adenomlar gibi soliter enkapsüle lezyonlardır. Çapları genellikle 4 cm’den büyüktür. Minimal invaziv karsinomların makroskopik görünimleri adenomlara çok benzer. Ancak karsinomların kapsülleri, adenomlara göre çok daha kalın ve düzensizdir. Yaygın invaziv karsinomlar kapsül içermeyebilir.

Mikroskopide uniform neoplastik hücrelerin oluşturduğu monoton, kolloidle dolu folliküler yanı sıra sıkılıkla solid ve trabeküler patern izlenir. Stromada dejeneratif stromal değişiklikler saptanabilir.

Folliküler karsinom tanısının koyulabilmesi için tümörde kapsül ve/veya damar invazyonunun bulunduğu gösterilmesi şarttır. İnvazyonun yaygınlığına göre bu tümörler “minimal invaziv folliküler karsinom” ve “yaygın invaziv folliküler karsinom” olarak iki alt gruba ayrılır.

Kapsül invazyonu, folliküler karsinom tanısındaki tartışmalı konulardan biridir. Bazı araştırmacılar vasküler invazyon ol-

maksızın tek başına kapsül invazyonunun karsinom tanısı için yeterli olmadığını ileri sürmektedir. Kapsül invazyonunun yeterli olduğunu kabul edenler ise, kapsül invazyonunun tanımı hakkında tam bir fikir birliğine varamamıştır. Bazı patologlar tümörün kapsül içine invazyonunun yeterli olduğunu, bazıları ise kapsülün tam kat invaze olması gerektiğini ileri sürmektedir. Thompson ve ark. çalışmalarında parsiyel veya total kapsül invazyonu gösteren olgularda metastaz olduğunu saptamıştır. LiVolsi de benzer çalışmalara ve kendi deneyimlerine dayanarak enkapsüle folliküler tümörlerde tek veya multiple (tam kat olmayan) kapsül invazyonlarının karsinom tanısı için yeterli olduğu yönünde görüş bildirmektedir. Kapsül içine invazyon gösteren tümör adacığının ana tümör ile bağlantısı olması gerektiği unutulmamalıdır. Kapsül içindeki ana tümörle bağlantısız hücre toplulukları preoperatif uygulanan İAB’ye veya tümördeki sekonder dejenerasyona bağlı görülebilir. Tümör kapsülünün dışında, ana tümöre benzer morfolojideki küçük nodüller ise, ana tümör ile bağlantısı olmasa da invazyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Minimal invaziv folliküler karsinomlarda angioinvazyon kriteri kapsüldeki veya kapsül dışındaki küçük-orta kalibreli damarlarda, damar duvarına tutunan, endotel ile döşeli tümör trombusüdür. Angioinvaziv folliküler karsinomlar, sadece kapsül invazyonu içeren folliküler karsinomlara göre, daha agresif seyirli tümörlerdir. Bu nedenle patoloji raporunda kaç adet damarda invazyon bulunduğu belirtilmesi önerilmektedir, 4’ten fazla damarda invazyon var ise yaygın angioinvazyon olarak kabul edilmelidir.

Minimal invaziv folliküler karsinomların ayırıcı tanısına giren en önemli lezyonlar adenomlardır. Yukarıda da belirtildiği gibi folliküler adenom – minimal invaziv folliküler karsinom ayırımında henüz güvenilir bir immünohistokimyasal ya da moleküler yöntem bulunmamaktadır, karsinom tanısı için tümörde kapsül ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesi şarttır.

Moleküler Patoloji

Folliküler karsinomlar iki predominant mutasyon içerirler. Bunlar RAS genlerinde nokta mutasyonları ve PAX8-PPARg translokasyonudur. Folliküler karsinomlarda mikroRNA deregülasyonlarının patogeneizde rol alabileceğine

ilişkin Weber ve ark.'nın bir çalışmaları dikkati çekicidir. Hem bu microRNAlar hem de microRNA'ların hedef genleri ümit vaadeden yeni moleküler tümör belirleyicisi adaylarından biridir.

İmmünohistokimya

Foliküler karsinomlar tiroglobulin, TTF-1, ve maligniteyi destekleyen HBME-1, galectin 3 ve sitokeratin 19 ile immünreaktivite gösterirler .

Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu (FVPTK)

Foliküler varyant papiller karsinom, en sık görülen ve tanısı en problemli olan papiller karsinom tipidir. Bu tümörler ilk tanımlandıklarında folliküler karsinom olarak kabul edilmiştir. İlk olarak 1960 yılında Lindsay tarafından "folliküler varyant" terminolojisi kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalar bu tipin prognozunun, klasik papiller karsinomlar ile benzer olduğunu ortaya koymuştur, ancak bu varyantta bölgesel lenf nodu metastazlarından çok uzak metastaz görülme riski daha yüksektir.

Gerek makroskopik gerekse mikroskopik özellikleri folliküler neoplazilere benzer. Tümör sınırları infiltratif olabileceği gibi, enkapsüle de olabilir. Histomorfolojik olarak, papiller karsinom çekirdek özellikleri taşıyan hücrelerin follikül paterni oluşturmaları ile karakterizedir. Papiller karsinoma özgü çekirdek özellikleri; nükleusta ovalleşme, kromatin berraklaşması, intranükleer groove ve psödoinklüzyonlar, ekzantrik nükleolus ve irregüler nükleus membranı olarak özetlenebilir .

Bu tümörler adenom/hiperplastik nodül içinde de gelişebilirler ve lezyonda papiller kansere ait çekirdek özellikleri diffüz olarak bulunmadığında, tanısal güçlüğü neden olabilir. Bu karsinomlar yanlışlıkla adenomatöz nodül veya folliküler adenom tanısı alabilir. Çalışmalarda, tanı kriterlerindeki bazı subjektif bulgular nedeniyle, deneyimli tiroid patoloğları arasında da düşük tanımlar arası uyum görülebilmektedir. Günümüzde halen tiroid patolojisinin en çok tartışılan kanserlerinden biri olma özelliğini sürdürmektedir.

Moleküler çalışmalarda bu tümörlerde %7-9 oranında klasik tip papiller karsinomlardan farklı bir BRAF (K601E) mutasyonu belirlenmiştir. Bu tümörlerde RAS mutasyonu

sıklığı da klasik tip papiller karsinomlara göre daha yüksektir ve PAX8-PPAR gamma translokasyonları %30 oranında mevcuttur. Tüm bu çalışmalar folliküler varyant papiller karsinom ve folliküler karsinom arasında morfolojik benzerlikler yanısıra genotipik benzerlikler bulunduğunu ortaya çıkarmıştır.

Foliküler varyant papiller karsinomların, folliküler adenomdan ayırımında, morfolojik kriterlere destek amacıyla özellikle HBME-1, galectin-3, CITED 1 ve sitokeratin 19'dan oluşan bir panelin kullanılması önerilmektedir. Folliküler karsinomlar gibi papiller karsinomlarda da microRNA'ların ekspresyon profilinin malignite tanısında önemli katkılar sağlayabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.

İmmünohistokimya

Papiller karsinomlarda immünohistokimya tümörün primer tiroid kaynaklı olduğunu göstermek için veya malignite tanısında destek amaçlı kullanılır. Özellikle tümör tiroid dışı bir lokalizasyonda ise TTF-1 ve tiroglobulin tiroid kökeni göstermek için çok faydalıdır. Papiller karsinomlarda eksprese olduğu ileri sürülen pek çok tümör belirleyicisi bulunmaktadır (HBME-1, sitokeratin 19, Galectin 3, CITED1, vb). Bu immünohistokimyasal tümör belirleyicilerinin konvansiyonel histopatolojik bulguların önüne geçmemesine, panel olarak kullanılmasına ve pozitivite dikkatli değerlendirilmesine özen gösterilmesi gereklidir. Bu tümör belirleyicileri arasında özellikle HBME-1 spesivitesi ile daha ön plana çıkmaktadır. (65,66).

Moleküler Patoloji

Papiller tiroid karsinomlarında RET/PTC olarak bilinen RET geninde çeşitli reearanjmanlar bulunduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (42). RET geni 10q11.2 kromozomunda lokalizedir ve bir tirozin kinaz reseptörüdür. Papiller karsinomlarda RET/PTC ile ilgili günümüzde bilinen 11 farklı reearanjman bildirilmiştir (67). RET/PTC1 (%60-70) ve RET/PTC3 (%20-30) sporadik papiller karsinomlarda en sık karşılaşılan formlardır (42). Papiller karsinomlarda RET/PTC saptanma sıklığı coğrafi farklılık göstermektedir, ABD'de %11-%43 arasında değişmektedir (42). RET/PTC ekspresyonu sadece papiller karsinomlar ile sınırlı değildir, hyalinize trabeküler adenom, Hashimoto tiroiditi, hiperplastik nodüller ve folliküler adenomlarda da saptanabilmektedir (68-69).

RET/PTC ekspresyonu dışında papiller karsinomlarda %36-69 oranında BRAF geninde (özellikle BRAF V600E) aktive edici mutasyonlar görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda BRAF mutasyon sıklığının papiller karsinom varyan-

KAYNAKLAR

1. Baloch ZW, LiVolsi VA. Clonality in Thyroid Nodules: The Hyperplasia-Neoplasia Sequence. Endocr Pathol, 1998, 9:287-292.
2. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, Pan N, LiVolsi VA, Asa SL. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. Diagn Mol Pathol, 1995, 4:113-21.
3. Mai KT, Landry DC, Thomas J, Burns BF, Commons AS, Yazdi HM, Odell PF. Follicular adenoma with papillary architecture: a lesion mimicking papillary thyroid carcinoma. Histopathology, 2001, 39:25-32.
4. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, Rumilla K, Lloyd RV. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. Endocr Pathol, 2006, 17:213-23.
5. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. Endocr Pathol, 2006, 17:225-34.
6. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhães J, Roque L, Trovisco V, et al. PAX8-PPARGgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:213-20.
7. DeLellis RA, Lloyd RD, Heitz PU, Eng C, eds. WHO Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France, IARC Pres, 2004.
8. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, et al; Thyroid Carcinoma Panel. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw, 2007, 5:568-621.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, Cancer J Clin, 2007, 57:43-66.
10. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer. 1985 Feb 15;55(4):805-28
11. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma:

tına göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (70). Çocukluk çağında görülen ve radyasyon ile ilişkili olan papiller karsinomlarda ise BRAF mutasyonu görülmemektedir (71, 72).

- a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med, 1981, 70:511-8.
12. LiVolsi VA. Well differentiated thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1996, 8:281-8.
13. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. Cancer, 1977, 39:215-22.
14. Nikiforova MN, Caudill CM, Biddinger P, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas. Int J Surg Pathol, 2002, 10:15-22.
15. Cetta F, Toti P, Petracci M, Montalto G, Disanto A, Lorè F, et al. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. Histopathology, 1997, 31:231-6.
16. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer, 1985, 55:805-28.
17. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitich F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. Hum Pathol, 1991, 22:1195-205.
18. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol, 2004, 28:1336-40.
19. Travisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Maximo V, Silva P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. J Pathol, 2004, 202:247-51.
20. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Travisco V, et al PAX8, PPARG rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 91:213-220.
21. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, et al. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. Endocr Pathol, 2006, 17:213-23.

22. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, Cl-TED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol, 2005, 18:48-57.
23. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. Endocrinology, 2007, 148:936-41.
24. Fransilla KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. Semin Diagn Pathol, 1985, 2:101-22
25. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. Cancer, 2001, 92:505-21.
26. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. J Clin Pathol, 2007, 60:244-50.
27. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years with emphasis on differential diagnosis. Cancer, 1984, 54:535-540.
28. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:2318-26.
29. Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. J Endocrinol Metab, 2006, 91:3584-3591.
30. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. Anticancer Res, 2005, 25:179-82.
31. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. Mod Pathol, 2005, 18:541-6.
32. Schelfhout LJ, Van Muijen GN, Fleuren GJ. Expression of keratin 19 distinguishes papillary thyroid carcinoma from follicular carcinomas and follicular thyroid adenoma. Am J Clin Pathol, 1989, 92:654-8.

MALİGN POTANSİYELİ BELİRSİZ DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRÜ TANISINDA NE YAPMALI?

Dr. Berrin Çetinarıslan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Tiroid tümörleri çeşitli şekilde sınıflandırılmıştır. Tiroid follikül hücre tümörlerinin aşağıdaki gibi sınıflandırılması, yaklaşımı kolaylaştırır.

- Benign-Folliküler adenom
- "Borderline"-WDT-UB (Davranışı belirsiz iyi diferansiye tümör)
- Malign
 - Düşük risk- WDA (İyi diferansiye follikül hücre adenokarsinomu) (PTC ve FTC)
 - Orta derecede risk-MDA (Agresif PTC varyantları ve anjioinvasyonlu FTC)
 - Yüksek risk-PDC (Kötü diferansiye karsinom)
 - Letal-UC (Andiferansiye karsinom)

Benign ve malign follikül hücre tümörlerinin tedavi ve takip kriterlerinde genel olarak konsensus sağlanmıştır. Ancak "borderline" tümörlerin hem tanısı, hem de tedavi ve takibi tartışmalıdır.

"Borderline" tiroid tümörleri "İnkomplet" veya fokal PTC nükleus özellikleri içeren tümörler olarak tanımlanmış, Çernobil Patologlar Grubu tarafından "**Malign potansiyeli belirsiz iyi diferansiye** tümör (WDT-UMP)", Kakudo ve ark. tarafından ise "**Davranışı belirsiz iyi diferansiye** tümör (**WDT-UB**)" olarak isimlendirilmiştir.

Sıklık

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü terminolojisi bütün patologlar tarafından benimsenmemiştir ve uluslararası bir klasifikasyon değildir, bu durum sadece son zamanlarda tanımlanmıştır. Dolayısıyla, sıklığı belirlemek zordur.

Liu ve ark. 2648 vakanın tiroid spesmenlerini incelemişler, 501 vakanın PTC (%18.9) olduğunu, 30 vakada WDT-UMP (**%1.1**) saptadıklarını rapor etmişlerdir. Hofman ve ark.nın 1078 vakalık serilerinde 16 vaka WDT-UMP (**%1.5**) olarak saptanmıştır. İtalya'dan Piana ve ark.nın 1009 vaka içeren serilerinde 5 vaka WDT-UMP (**%0.5**) olarak değerlendirilmiş ve sıklık diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur.

Sınıflandırma

Tiroid tümörünün biyolojik davranışı kapsül invazyonu, vasküler invazyon, papiller nükleus özellikleri, infiltratif büyüme özelliği, yüksek grade histoloji (artmış mitoz ve nekroz) ve uzak metastaz varlığı ile belirlenir. Papiller nükleus özellikleri nükleusta sitoplazmik inklüzyonlar, nükleer oluk, buzlu cam görünümü (dağınık kromatin), uzun, üst üste binmiş nükleuslar ve düzensiz nükleus olarak tanımlanır.

Buna göre, "borderline" tiroid tümörlerinin aşağıdaki gibi sınıflandırılması önerilmiştir:

- EnFVPTC
 - Nükleus özellikleri şüpheli veya inkomplet
 - Nükleus özellikleri tam
 - Nükleus özellikleri fokal
 - Minimal invaziv folliküler tiroid karsinomu
- PTC tipi nükleus özelliği içermez, kapsül invazyonu var
- FT-UMP

PTC tipi nükleus özelliği içermez, şüpheli kapsül invazyonu İmmünohistokimyasal belirteçler tanı için kullanılmıştır, ancak malignite tanısı için yeterince duyarlı tek bir marker yoktur. Galectin-3, HBME-1 ve CK19'un PTC ta-

nısı için duyarlı markerler olduğu gösterilmiştir. Bu markerler ile WDT-UB'yi FA/FTC grubundan ayırmak zordur. EnFVPTC dışında, WDT-UB ve PTC arasında anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmalar WDT-UMP'nin FA ve PTC arasında "intermediate" immünohistokimyasal özellikler taşıdığını, "borderline" lezyonlar olup, PTC'nun prekürsör lezyonları olabileceğini düşündürmüştür.

Bu gözlemler, bu lezyonların kabul edilebilir, birleştirilmiş terminolojik şemsiye altında toplanmasının bir nedenidir. WDT-UB'nin karakteristik moleküler özelliği BRAF mutasyonlarının yokluğudur. BRAF mutasyonun, En-FVPTC'de nadir olduğu, benign tiroid lezyonlarında olmadığı gösterilmiştir. RET/PTC1 rearranmanı nadir oluşur. PTC ve HT gibi benign lezyonlarda bulunur. DNA "microarray" gen analizlerinin benign ve malign tümörleri ayırmada başarılı olduğu, "borderline" lezyonların heterojenitesinin gösterildiği ve bazı vakalarda gerçek karsinomlarla moleküler benzerlik olduğu gösterilmiştir.

Zhu ve ark. ile Rivera ve ark. tarafından, FVPTC'da RAS mutasyonları prevalansının yüksek, RET/PTC-1 rearranmanı prevalansının düşük, PAX8-PPAR γ rearranmanının bulunmadığı ve BRAF mutasyon yokluğu saptanmıştır.

Gözlemler, FVPTC'nun, RAS mutasyonu içermeyen PTC subtipi olmasından ziyade, FA/FTC grubuna ait olduğunu düşündürmüştür. Otörler, PTC nükleus özelliklerinin, diğer malignite kriterleri olmaksızın, malignite kanıtı olarak kullanılmaması sonucuna varmışlardır.

KAYNAKLAR

1. Zhiyan Liu, Gengyin Zhou, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocalnuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. Cancer Sci 2011; 102:288-294
2. Véronique Hofman, Sandra Lassalle, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. Virchows Arch 2009; 455:21-33
3. J-F Fontaine, D Mirebeau-Prunier, B Franc, et al. Microarray analysis refines classification of non-

Prognoz

Klinik gidiş günümüzde bilinmiyor. Tanı ve prognozu optimize etmek için, benign ve malign lezyonları ayırmada morfolojik yaklaşım, immünohistokimyasal yaklaşım ve moleküler biyolojik yaklaşım yetersiz kalabilmektedir. Yapılan çalışmalarda EnFVPTC, WDT-UMP ve FT-UMP vakalarında rekürrens ve kanserden ölüm gözlenmemiştir.

Lin ve Bahttacharyya 1988-2006 yılları arasında 14 756 hastanın verilerinin analizinde FVPTC ve cPTC'nun çok benzer prognoza sahip oldukları sonucuna varmışlardır. Ancak, bu çalışmada kapsül ve invazyon özelliği gibi tümör parametreleri değerlendirilmemiştir.

Tedavi

Baloch ve LiVolsi, EnFVPTC vakalarının birkaçında uzak metastazların bulunduğu dikkat çekerek, gerçek bir kanser gibi tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Kakudo ve ark. ise "borderline" lezyonların karsinogenezin erken fazında (prekanseröz), çok düşük grade maligniteler olduğunu ileri sürmüşler, basit eksizyonun tedavi için yeterli olduğu, rekürrens ve ölüm gözlenmediğini ifade etmişlerdir.

"Borderline" tiroid tümörlerinde tedavi stratejisi, lenf nodu diseksiyonu ile total tiroidektomiden, **lobektomi** gibi, daha az agresiv cerrahiye değiştirilmelidir. Zira, bu lezyonlar hemen hemen benignidir. Basit eksizyon sonrası rekürrens olmaz. Kansere bağlı ölüm gözlenmez.

Bu yaklaşım, hastaların sadece yaşam kaliteleri için değil, medikal ekonomiyi korumak için de önemlidir.

medullary thyroid tumours of uncertain malignancy. Oncogene 2008; 27, 2228-2236

4. Saul Suster. Thyroid Tumors With a Follicular Growth Pattern.Problems in Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:984-988
5. E. Dillwyn Williams, On behalf of the Chernobyl Pathologists Group (A. Abrosimov, T. Bogdanova, M. Ito, J. Rosai, Yu Sidorov, G. A. Thomas) Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. International Journal of Surgical Pathology 2000; 8(3):181-183

POSTMENOPOZAL HT YAPILMALIDIR

Dr. Sezai Şahmay

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Reproduktif Endokrinoloji Bilim Dalı

Östrojen eksikliğinin sonuçları

Belirtiler
(Erken dönem)

Ateş basması
Uykusuzluk
Huzursuzluk
Davranış değişiklikleri

Fiziksel değişimler
(Orta dönem)

Vaginal atrofi
İdrar kaçırma
Deri yaşlanması

Hastalıklar
(Geç dönem)

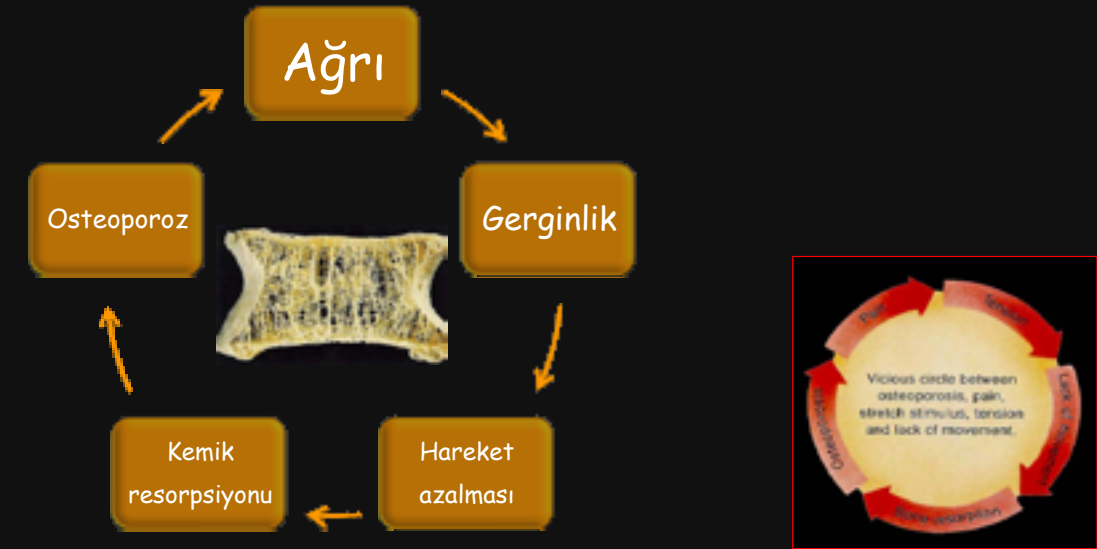
Osteoporoz
Kalb-Damar Hast.
Bunama
Kanser

Menopozun "Yaşam kalitesi"ne etkisi

- Vasomotor semptomlar
- Uyku kalitesinin bozulması
- Ruhsal yapıdaki değişim
- Cinsellik ile ilgili sorunlar
- Ürogenital semptomlar
- Derideki değişim (yaşlanma)
- Kemik kaybı (Boy kısalması, kırık riski)

SŞ

Osteoporosis - Ağrı

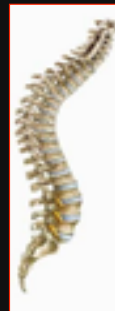


SŞ

Vertebral Fraktür Etkileri



- Akut sırt ağrısı
- Kronik sırt ağrısı
- Boy kısalması
- Kifoza
- Abdominal rahatsızlık
- Kosta ve pelviste rahatsızlık
- Uyku bozuklukları
- Psikolojik.



SilvermanSL.:Bone, 13(suppl):S27, 1992

SŞ

Kronolojik
yaşlanma

DERİ YAŞLANMASI

Güneş ışığı
Sigara
Alkol

Genetik
Hormonlar

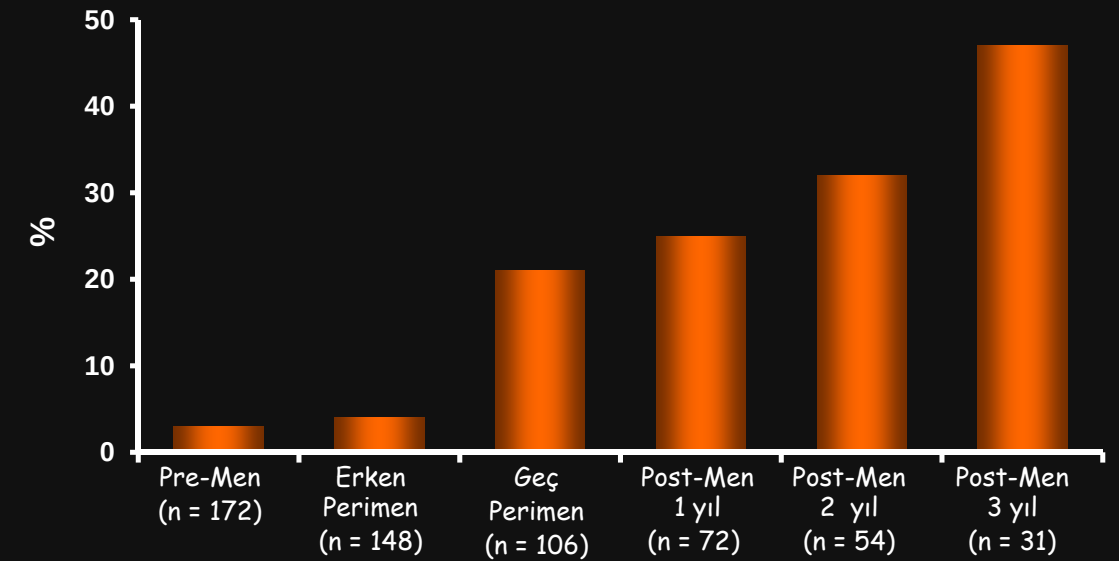
SŞ

Derideki yaşlanmanın fiziksel etkileri

- Derinin bariyer olma fonksiyonunun bozulması
- Deri hastalıklarında artış
(Aktinik keratoz, deri kanseri)
- Yara iyileşmesinde bozulma
- Kan akımında azalma
- Fiziksel görünümün bozulması (yaşlanma)

SS

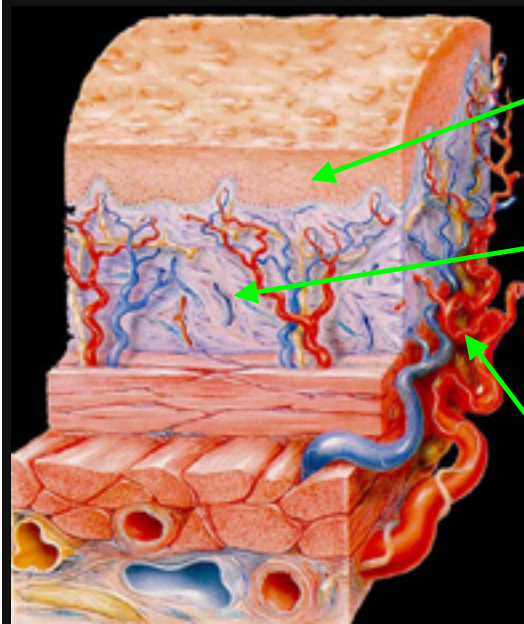
Ürogenital atrofi yaşla orantılı olarak artar



Dennerstein L, et al.:Obstet Gynecol.,96:351, 2000

SS

Ürogenital atrofi - doku değişiklikleri



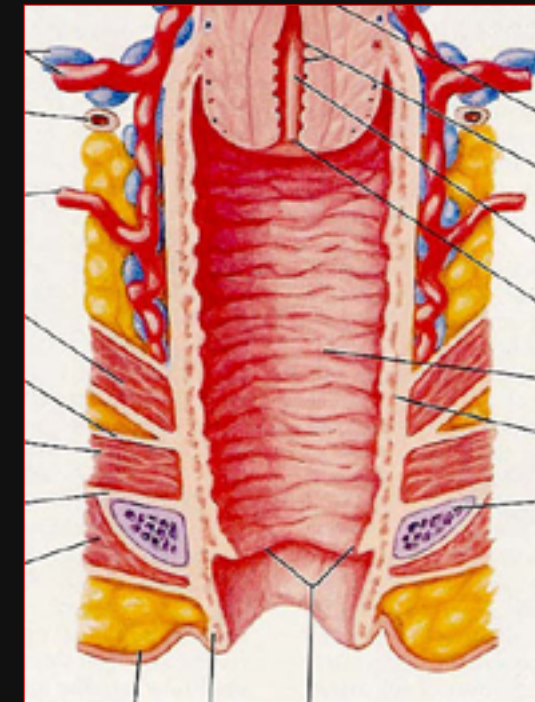
Vaginal epitel hücrelerinde azalma
Ve incelme,
Parabasal hücreler artar.

Konnektif doku komponentlerinde
(kollajen, elastin ve düz kas)
dejenerasyon - Frajilite

Vaskülarizasyonda azalma - Kuruluk

SS

Vaginal yaşlanma



Vaginal forniksler silinir

Rugal kıvrımlar azalır

Vaginal uzunluk ve çapta kısalma

Vaginal kan akımı azalır

Transüstasyon azalır

Vaginal kuruluk

Lactobacilli sayısında azalma

Vaginal pH artar

Atrofik vaginitis

SS

Postmenopozal ürogenital değişiklikler - Klinik



Ürogenital atrofi

Seksüel disfonksiyon

Üriner disfonksiyon

- Tüm kadınlar etkilenir.
- Yaşlı kadınların >40% ında üriner inkontinas şikayeti vardır.
- Seksüel disfonksiyonda artış vardır.

SŞ

Ürogenital yaşlanmada temel semptomlar

Ürolojik semptomlar

- Sık idrara çıkma
- Tekrarlayan sistit
- Üretrit
- Disüri
- Urge inkontinans
- Stress inkontinans
- Mikst inkontinans

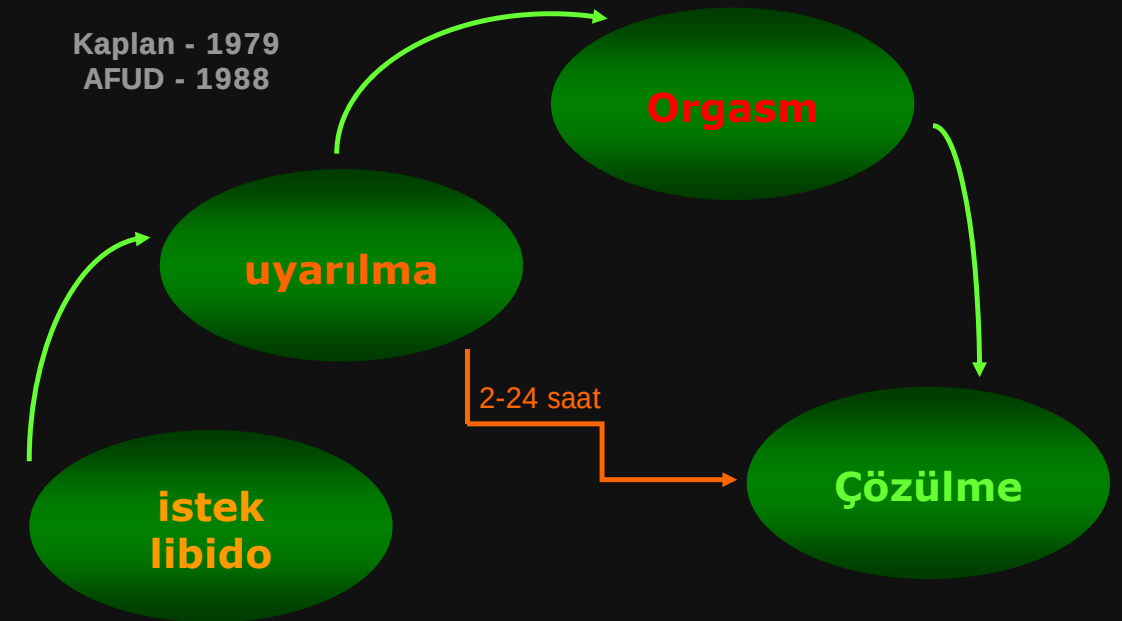
Vaginal semptomlar

- Vaginal azalması
- Disparenikuruluk
- Lubrikasyon
- Vaginitis
- Vaginal akıntı
- Vulvar yanma ve kaşıntı
- Vaginal peteşial kanama

Samsioe G.: The Gynourinary System, 2000

SŞ

Cinsel Cevap Siklusu

Kaplan - 1979
AFUD - 1988

Yadav J. Et al.: Prim Care Update Ob/Gyn 8:5, 2001

SŞ

orgasm

ağrı

Kadın Cinsel
Fonksiyon
Bozuklukları

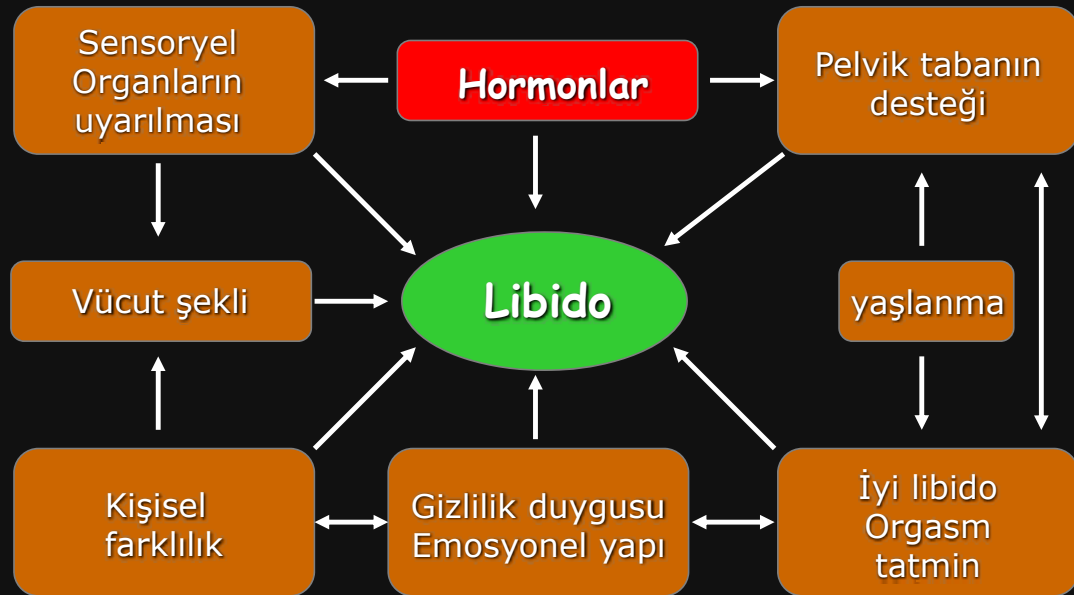
uyarı

libido

Traish AM et al.: Drug Discovery Today: Disease Mechanisms 1:91,1 2004

SŞ

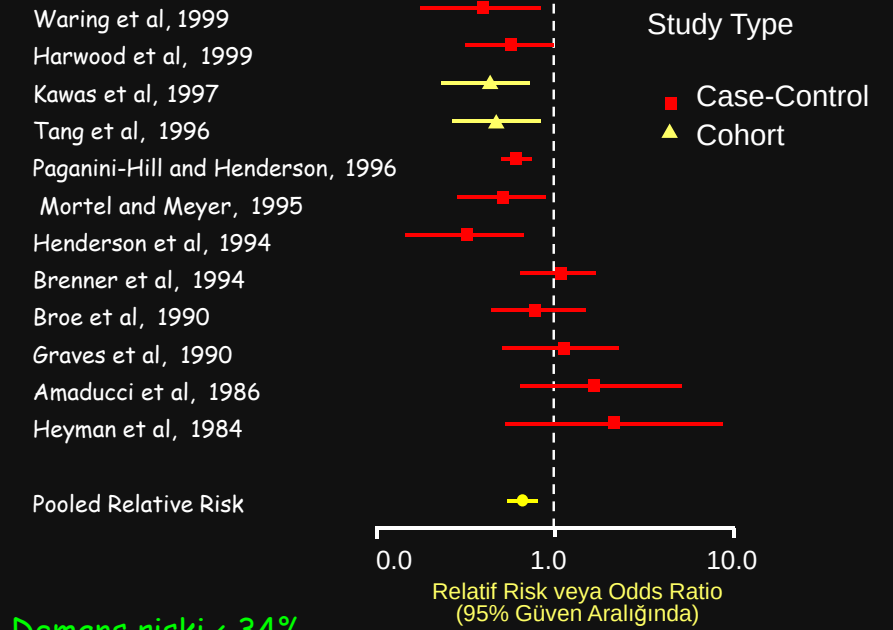
Kadın Cinsel Fonksiyon Bozuklukları - Fizyopatoloji



Graziottini A: International NN Symposium, Monte Carlo, 2003

SS

Hormon Tedavisi Kadınlarda Demans Riskini Azaltır (Meta-Analiz)

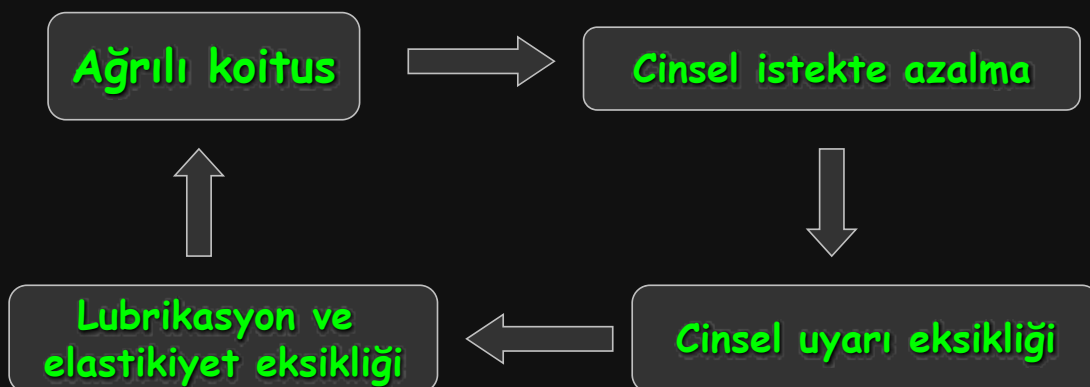


Demans riski < 34%

LeBlanc et al. JAMA 2001; 285:1489 Zet and Trivedi 2002. Climacteric 5:122.

SS

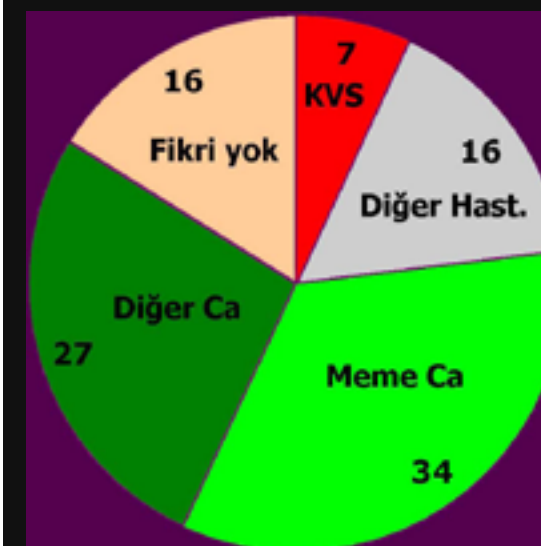
Disparoni



Carey JC: ACOG, 2002

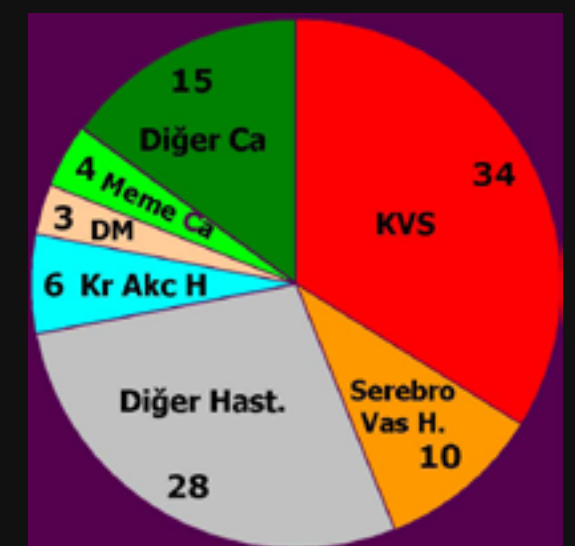
SS

Kadınlar tarafından düşünülen en önemli sağlık sorunları



Mosca L et al.: Arch Fam Med 9:506, 2000

Kadınlarda ölüm nedenleri



Anderson RN.: Natl Vital Stat Rep. 49:1, 2001

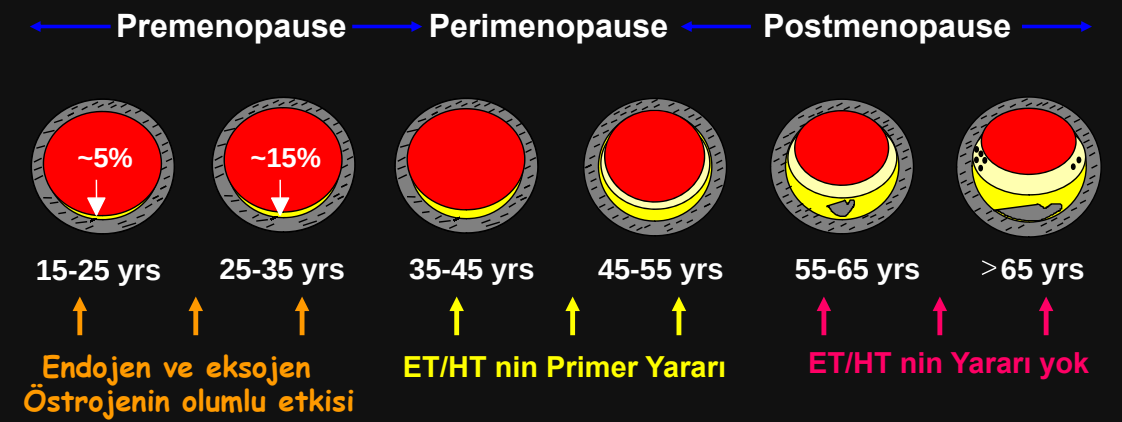
SS

Meme kanserinde risk faktörleri

	RR
İlk gebelik >30 yaş	1,48
BMI>29.68 kg/m ²	1,48
Yüksek eğitim	1,36
Alkol kul (>5g/gün)	1,16
Geç Menopoz (5 yıl)	1,14
HRT (5yıl)	1,12

SŞ

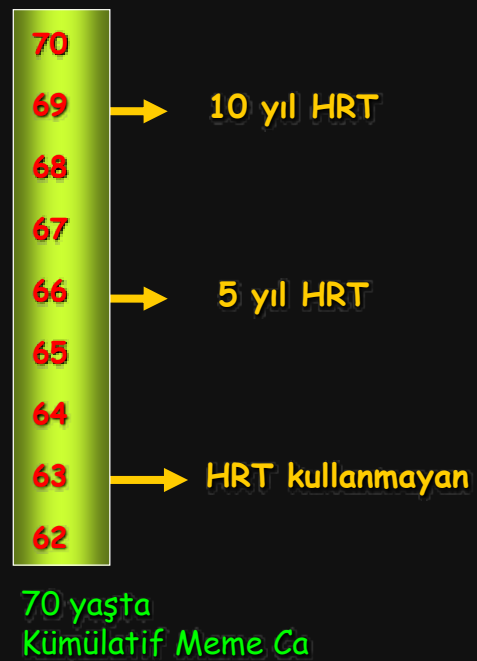
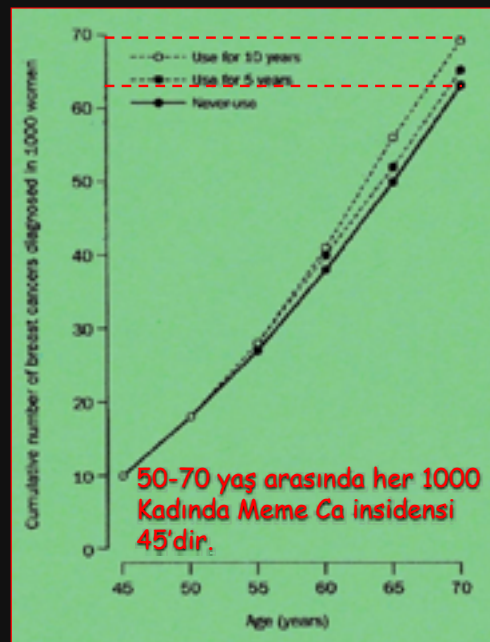
Farklı Reprodüktif dönemlerde Hormon tedavisinin Ateroskleroza etkisi



From Mikkola, Clarkson and Notelovitz, Ann Med, 2004

SŞ

50-70 yaş arasındaki her 1000 kadında kümülatif Meme Ca insidensi



Collaborative Group Study: Lancet 350:1047, 1997

SŞ

Yaşam Kalitesi



HRT kararı

KVS - RF



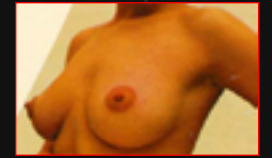
Osteoporoz RF



Endometrium RF



Meme RF



SŞ

Özet

- Herkese uygun tek tip HRT yoktur.
- HRT her yaşta başlayabilir.
- Maksimal protektif etki için halen kullanıyor olmak, geçmişte kullanmış olmaktan daha yararlıdır.
- Asemptomatik kadınlarda HRT'ye başlama zamanı menopozdan yıllar sonra olabilir.
- HRT her hasta için ayrı değerlendirilip, tedavi planlanmalıdır.
- HT postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesini yükseltir.

SS

REMİSYONA GİRMİYEN POST-OP CUSHİNG HASTALIĞINDA MEDİKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Toplumda Cushing sendromu tanısı konan olguların %85'inde etyoloji hipofizde yer alan ve ACTH salgılayan tümörlerdir. Bu vakalarda öncelikle yapılacak işlem anatomik olarak da uygun ise transnazal transsfenoidal cerrahi yaklaşımla tümörün rezeksiyonudur. Yayınlanan vaka serilerinde başarılı bir cerrahi girişimle %75-90 remisyon sağlanabildiği görülmektedir. Ancak yine de postoperatif rezidüel dokudan ya da hayatın herhangi bir döneminde nüks ederek %5-20 olguda aktif hastalık gelişmekte, sonuçta bu olgularda nihai kür %60-70'lerde kalmaktadır.

Cushing hastalığı tanısı konduktan sonra planlanan tedavinin amacı; klinik bulguları iyileştirmek/düzeltilmek, biyokimyasal düzeltilmeyi sağlamak ve rekürrens olmamasını sağlamaktır. Bu amaçla yapılan cerrahi adenomektomiden 4-6 hafta sonra yapılacak muayene ile erken nüks ya da rezidü açısından hasta değerlendirilmeli, persiste eden hastalık halinde ya da daha sonra gelişen nükslerde; reoperasyon, radyoterapi, bilateral adrenalectomi yada bunların herhangi birine adjuvan olarak ya da başlıca yöntem olarak medikal farmakolojik tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Konvansiyonel ya da steriotaktik radyoterapi ile 3-5 yılda remisyon %50-60 oranında gelişir. Bilateral sürrenalektomi ile karşılaştırıldığında radyoterapi Nelson sendromu gelişimi açısından çok daha güvenli bir yöntemdir. Ancak başlangıçta cevap alınsa da izlemde nüks gelişebilir. Üstelik radyoterapi etkisi yıllar içinde yavaş yavaş ortaya çıkacaktır. Bu nedenlerle hastalar bu tedaviden sonra düzenli takibe alınmalıdır. Steriotaktik radyo-cerrahi yöntemi ile yapılan radyoterapi (γ-knife surgery) kranial sinir hasarı, optik kiazma hasarı, sekonder beyin tümörü gelişimi gibi komplikasyonlar açısından

dan daha güvenli ve daha etkili bir seçenek gibi görünse de bu konuda daha fazla ve uzun vadeli tecrübeye ihtiyaç vardır.

Persistan Cushing hastalığında mutlak tedavi yöntemi bilateral surrenalectomidir. Ancak postoperatif hastaların sürekli glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı alması gerekmekte, Nelson sendromu gelişebileceği için de hastaların devamlı izlenmesi gerekmektedir. Medikal tedaviye dirençli hastalarda, medikal tedaviyi tolere edemeyenlerde, radyoterapiden sonraki etkinin ortaya çıkışını bekleyene kadar geçen sürede medikal tedavi yerine ve gebelik isteyen kadınlarda hipofizi korumak için bilateral surrenalectomi tercih edilebilir.

Gerek tanı konulduktan sonra hastayı operasyona verene kadar, gerekse operasyondan sonra persistan ya da nüks hastalık varsa medikal tedavi için bazı farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Ayrıca radyoterapi etkisi ortaya çıkana kadar geçen sürede, okült ektopik ACTH sendromu varlığında, ağır ya da maligniteye bağlı hiperkortizolemi varsa ve cerrahi kontrendike ise yine farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Medikal tedavide kullanılan ajanlar iki grupta toplanır: 1- Adrenolitikler; ketokanazol, metirapon, aminoglutimid, mitotan ve etomidat, 2- Nöromodülatörler (ACTH salgısı üzerinden etki edenler); dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), PPAR-γ agonistleri (pioglitazon), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid, pasireotid) ve glukokortikoid reseptör antagonistleri (mifepriston).

Bir anti fungal olan ketokanazol; 17-20 liyaz, 11 beta hidrok-silaz, 17 hidrok-silaz, 18 hidrok-silaz enzimlerini bloke ederek adrenolitik etki gösterir. Hepatotoksik olması ve erkekte hi-

pogonadizme neden olması kullanımı kısıtlayıcı yan etkiler olup, bu ajanla remisyon oranı %70 (25-93) civarındadır. Günümüzde medikal tedavide ilk tercih edilen ajandır. Metirapon 11 beta hidroksilaz enzimi blokeri olup, uyarılmış ACTH salgısı üzerinden mineralokortikoid fazlalığına yol açabilen bir ajandır. % 75-83 remisyon oranı ile tedavide göreceli olarak sıkça kullanılan bir ajandır. Aminoglutetimid; StAR (steroidojenik akut regülatör protein) blokeridir. Aminoglutetimid ile remisyon oranı %40 civarında olup daha az etkili bir ajandır. Tercihen metirapon ile kullanımı önerilmektedir. Mitotan; 11 alfa hidroksilaz, 18 hidroksilaz, 3 alfa hidroksilaz, hidroksi steroid dehidrogenaz ve bazı kolesterol yan zinciri kıran enzimleri bloke ederek medikal adrenalektomi yapabilen tek ajandır. Yüksek dozlarda hücre nekrozu yapar ve bu nedenle özellikle adrenal karsinom tedavisinde önerilmektedir. Ancak Nelson sendromu gelişme riski ve hepatotoksite gibi yan etkileri nedeniyle çok dikkatli kullanmak gerekmektedir. Etomidat; 11 alfa hidroksilaz ve 17 alfa hidroksilaz enzimleri üzerinde supresyon yapan, parenteral kullanılan, sedatif hipnotiktir. Literatürde çoğu çocuk olmak üzere az sayıda vakada kullanımına ait veriler vardır. Parenteral kullanımı ve yan etkileri kullanımı kısıtlayan faktörlerdir. Tüm bu adrenolitik ajanlar için henüz prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar yoktur. Literatürdeki sonuçlar az sayıda vakalardan oluşan retrospektif dökümantasyonlara dayanmaktadır. Mevcut veriler ışığında; metirapon ve ketokanazolün daha çok kullanıldığı ancak yan etkileri nedeniyle uzun vadeli kullanıma uygun olmadığı, etomidatın akut ve ciddi komplikasyonlarda verilebileceği ön görülmektedir.

Kabergolin ve bromokriptin hipofizer Cushing hastalığında etkin olabileceği öne sürülen ajanlar olarak son yıllarda dikkat çekmektedir. Her ne kadar klinik veri çok az olsa da kortikotrop adenomlarda D2 reseptörü olması ve agonistlerin deneysel çalışmalarda ACTH salgısını azaltıp, tümör kitlesini küçülttüğünün gösterilmesi ile özellikle kabergolin klinik kullanım için umut vadetmektedir.

ACTH salgılayan hipofiz adenomlarında somatostatin reseptör ekspresyonu olduğu ve subtip 5'in (sst 5) en yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Akromegali tedavisinde kullanılan oktreotid ve lanreotidin subtip 2'ye afinitesi daha fazla iken, daha yeni bir analog olan pasireotidin oktreotide kıyasla sst5'e afinitesi yaklaşık 40 kat fazladır. Bu temel veriden yola çıkılarak Cushing hastalığında kullanıl-

maya başlanan pasireotid ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak dispepsi, hipotansiyon ve hiperglisemi gibi yan etkiler oldukça sık olarak görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bu çalışmalar küçük hasta grupları üzerinde olup henüz yeteri kadar veri yoktur, ancak gene de pasireotid umut vadeden bir ajan gibi görünmektedir.

Bir nükleer hormon reseptörü olan "peroxisome proliferator-activated receptor-γ" (PPAR-γ) ACTH salgılayan adenomda tespir edilmiş ve deneysel olarak Cushing hastalığı geliştirilen sıçanlarda rosiglitazon ile ACTH ve glukokortikoid supresyonu olduğu görülmüştür. Bu veriden yola çıkarak tedavide başlıca rosiglitazon ve daha az da pioglitazon kullanılmış ancak klinik sonuçlar umut kırıcı olmuştur. Her ne kadar çalışmacılar bu başarısızlığı uygulanan dozların düşük olmasına bağlasa da halen bu ilaçlar Cushing hastalığı tedavisinde yer bulamamış, rosiglitazon da klinik kullanımdan kaldırılmıştır.

Sentetik bir projestin olan mifepriston bir noretindron türevi olup aslında kontrasepsiyon amacıyla kullanılmaktadır. Antiprojestin etkileri olduğu kadar antiglukokortikoid etkileri olduğu da görülerek Cushing hastalığı tedavisinde yerini almıştır. Hızla başlayan etkinliği mifepristonu cazip kılan bir özelliğidir. Ancak mifepriston kullanımına bağlı olarak yükselen ACTH ve glukokortikoid değerleri yan etki/etkinlik takibini zorlaştırmaktadır. Sürrenal yetmezliği, hipotansiyon, hipopotasemi, endometrial hiperplazi, halsizlik-bulantı-kusma gibi yan etkiler ajanın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yan etkilerin ektopik ACTH'lı vakalarda daha az olması dikkat çekici olmuştur. Mifepriston ile klinik tecrübe çok az olup mevcut veriler genellikle vaka sunumlarından elde edilmiş verilerdir. Bu nedenle önerilen; yakın takip altında olmak kaydıyla, antikortizolemik ilaçlar kontrendike ise ya da tolere edilemiyorsa mifepriston verilmesidir.

Özetle eğer medikal tedavi endikasyonu var ise verilecek ilk tedavinin ketokanazol olması, eğer yeterli gelmez ise buna metirapon eklenmesi; mitotanın primer olarak adrenal kanser tedavisinde ya da radyoterapi sürecinde 6-9 ay süreyle kullanılması; kabergolin ve pasireotidin tedavide yer alıp almayacağı ya da alacaksa hangi basamakta olması gerektiğine dair yeterli veri olmadığı; mifepristonun da öncelikle ektopik ACTH sendromunda düşünülmesi gerektiği önerilmektedir.

REFERANSLAR

1. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63(5):549-59.
2. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(12):6348-57
3. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. Neurosurgery. 2006;58(6):1108-18
4. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn JM, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(9):3400-7
5. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Ther Clin Risk Manag. 2010; 6:505-16
6. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's
7. syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:111-5
8. Petrossians P, Thonnard AS, Beckers A. Medical treatment in Cushing's
9. syndrome: dopamine agonists and cabergoline. Neuroendocrinology. 2010; 92 Suppl 1:116-9
10. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel
11. somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. Eur J Endocrinol. 2002;146(5):707-16
12. Hofland LJ. Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing's disease. MolCell Endocrinol. 2008;286(1-2):199-205
13. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM,

- Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(1):115-22
14. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Neeta-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med. 2010;362(19):1846-8
15. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. Nat Med. 2002;8(11):1281-7
16. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, Chiodini I, Ferrero S, Trimarchi F, Arosio M, Beck-Peccoz P. Effects of chronic
17. administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2004;151(2):173-8
18. 14. Suri D, Weiss RE. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and
19. cortisol secretion in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1340-6
20. Newfield RS, Spitz IM, Isacson C, New MI. Long-term mifepristone (RU486)
21. therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. Clin Endocrinol(Oxf). 2001;54(3):399-404
22. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, Terzolo M, Bouchard P, Chanson P, Do Cao C, Morange I, Picó A, Ouzounian S, Young J, Hahner S, Brue T, Allohio B, Conte-Devolx B. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2009;160(6):1003-10
23. Nieman LK, 2012. Medical therapy of hypercortisolism (Cushing's syndrome) <http://www.uptodate.com/contents/medical-therapy-of-hypercortisolism-cushings-syndrome>

SEKONDER HİPERTANSİYON

Dr. İlhan Yetkin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Hipertansiyon, kanın damar duvarına yaptığı basınç olarak tanımlanır. Bunun insan sağlığını önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Temel olarak iki ana grupta incelenir:

1. Primer hipertansiyon
2. Sekonder hipertansiyon olarak sınıflanır.

Bunlardan primer hipertansiyonun nedenleri bazı açıklamalar bulmuş olmakla birlikte henüz tam izahtan uzaktır. Ancak sekonder hipertansiyona neden olan etkenler daha iyi tanımlanmış ve bir çoklarında da tam kür sağlamak mümkün olabilmektedir. Bu konunun asıl amacı sekonder hipertansiyonun incelenmesi olduğu için primer hipertansiyon etyopatogenezinin girilmeyecektir.

SEKONDER HİPERTANSİYON

Nedeni saptanabilen ve saptanan bu nedene dönük medikal ya da cerrahi uygulamalarla tedavi edilebilen hipertansiyon grubudur. Sekonder hipertansiyona neden olan etkenler aşağıda sıralanmıştır.

- A. Renal Sebepler
 1. Renal Parankimal Hastalıklara Bağlı Hipertansiyon
 2. Renovasküler Hipertansiyon
 3. Primer sodyum retansiyonu: Liddle's sendromu, Gordon sendromu
- B. Endokrin Kökenli Hipertansiyon
- C. Nörolojik Sebeplere Bağlı Hipertansiyon
- D. Ekzojen Sebeplere (ilaçlar ve yiyecekler) Bağlı Hipertansiyon
- E. Sistolik Hipertansiyon
- F. Diğerleri
 - Aort koarktasyonu
 - Gebelik hipertansiyonu (110-129/65-79 mmHg)
 - Psikojenik-psişik sebepler:

- Hiperventilasyon
- Alkol kesilmesi
- Perioperatif durum
- Artmış intravasküler volüme bağlı hipertansiyon:
 - Alkol,
 - Nikotin,
 - Eritropoetin tedavisi,
 - Polisitemi
 - Hiperviskozite

Hipertansiyon saptanan bireylerde bunun sekonder hipertansiyon olup olamayacağı konusunda bazı ip uçlarını iyi değerlendirmek gerekir. Sekonder hipertansiyon varlığından şüphe edilebilecek durumlar şöyle sıralanabilir.

- < 20 yaş, > 50 yaş başlayan HT
- Hedef organ hasarı olanlar
- Ataklar şeklinde KB yükselmesi tanımlayanlar
- Tekrarlayan nefrolitiazis
- Üçlü kombinasyon antihipertansife rağmen KB yüksek seyredenler (dirençli HT)
- Renal hastalık-operasyon tanımlayanlar
- Adrenal insidental kitleye eşlik eden HT
- Kilo kaybı-hipermetabolik durum
- Hipokalemi-HT birlikteliği
- Uyku apnesi düşündürür semptomlar
- Endokrinolojik hastalık semptom-bulguları
- Aile hikayesi:
 - MEN,
 - VHL,
 - Nörofibromatozis,
 - Polikistik böbrek hastalığı
- Menstruasyon düzensizliği-seksüel disfonksiyon
- Erken ateroskleroz hikayesi

KONUŞMA METİNLERİ

Bu verileri olan bireylerde hangi sekonder hipertansiyon varlığı düşünülüyorsa ona uygun laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri planlanarak tedavi aşamasına geçilir. Geçmiş yıllara göre vücut fizyolojisinin ve yağ hücre fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmış olması da sekonder hipertansiyonun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

Çok özel durumların olduğu sekonder hipertansiyonda klinik, laboratuvar, görüntüleme teknikleri çok iyi ve yararlı bir çizgide kullanılarak sağlıklı bir sonuç alınabilir.

GESTASYONEL DİABET VE YENİ TARAMA/TANI KRİTERLERİ: FETAL VE NEONATAL SORUNLAR

Dr. Asuman Çoban

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı

Gebeli, diabet ve diabetik anne çocuğu (DAÇ) ile ilgili ilk yayın günümüzden 130 yıl önce yayınlanmış; bu yayında maternal ve perinatal ölümlerin yanı sıra diabetik anne çocuğunun makrozomisi de tanımlanmıştır.

Özelleşmiş maternal ve neonatal bakımın gelişiminden önce fetal ve neonatal mortalite % 65 civarında iken, son 30 yılda prognozu iyileştirici çabalar sonunda bu oranlar diabetik olmayan gebelerden doğan bebeklerinkine erişmiştir.

Gebeliklerin % 8-10'unda anormal glisemik kontrol görülür. Bunların % 55'ine gestasyonel diabet neden olur. Geri kalan % 45'i pregestasyonel diabetes mellitus (DM) olup; % 5'i tip 1 DM, % 40'ı tanı almamış tip 2 DM'dir.

DAÇ'larda perikonsepsiyonel, fetal, neonatal ve uzun vadede morbidite riski artmıştır. Maternal diabette fetal ve neonatal sekellerin nedenleri multifaktöriyeldir; ancak birçok perinatal komplikasyon maternal glisemik kontrolün fetusa etkisine dayandırılır ve uygun perikonsepsiyonel ve prenatal bakım ile önlenabilir.

Diabetik annelerin çocuklarında neler olmaktadır?

Danimarkalı Jorgen Pedersen 1952 yılında ilk olarak diabetik anne çocuklarında görülebilen "iri bebekleri" açıklayabilmek için "Hiperglisemi-Hiperinsulinemi" hipotezini geliştirmiştir. Bu teoriye göre maternal hiperglisemide fazla glukoz fetusa geçer; fetal hiperglisemi de pankreas adacık hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi yaparak hiperinsulinemiyi oluşturur. İnsulin kayda değer miktarda plasentayı geçmez. O zamandan beri Pedersen hipotezi gebelik sırasındaki diabetin fizyopatolojik sonuçlarının

araştırılmasında temel teşkil etmiştir. Gebelik sırasında diabetin neonatal sekellerinin çoğu, ancak hepsi değil, maternal glisemik kontrolün bir fonksiyonudur. Günümüzde bu teori daha da geliştirilerek kullanılmaktadır. Çalışmalar en hafif gestasyonel diabet varlığında bile glukoz ile birlikte diğer tüm maternal metabolik ürünlerin de fetusa geçtiğini göstermiştir.

Diabetik anne çocuklarında çok sayıda neonatal morbidite görülebilir :

Anormal büyüme: Gestasyon haftasına göre büyük/küçük bebekler, makrozomi

- Konjenital malformasyonlar
- Doğum travmaları
- Perinatal asfiksi
- Respiratuvar komplikasyonlar: RDS, TTN, PPHN
- Hipoglisemi
- Kalsiyum↓ Magnezyum↓
- Polisitemi, trombositopeni
- Hiperbilirubinemi
- Kardiyak anomaliler, kardiyomiyopati
- Renal ven trombozu
- Bunlardan olabilecek en iyi senaryo diyet ve sıkı glisemik kontrollü gestasyonel DM'da :
 - Uygun büyümüş bebek
 - ± Geçici hipoglisemi
 - Başka klinik/metabolik sorun yok şeklinde olabilir.

En kötü senaryo ise kötü kontrol edilmiş maternal DM'da:

- Makrozomi / Ağır büyüme geriliği
- Doğum travması

KONUŞMA METİNLERİ

- Solunum güçlüğü
- Dirençli hipoglisemi
- Polisitemi
- Kardiyomiyopati vs. olabilir.

Birçok DAÇ bu iki senaryo arasında çeşitli bulguları gösterebilir. Birçok çalışmada primer prognoz göstergesi olarak ele alındığından kısaca büyüme ve hipoglisemiye değinilecektir.

Diabetik anne çocuklarında büyüme: Gestasyonel diabette %50, insuline bağımlı diabette % 20-40 arasında makrozomi görülür. Makrozomi gestasyon haftasına bakılmaksızın doğum tartısının 4000-4500 g arasında olması şeklinde tanımlanır. Birçok çalışmada büyüme gestasyon haftası da dikkate alınarak değerlendirilir. Buna göre intrauterin büyüme eğrilerine göre tartısı > 90. Persantil üzerinde olan bebekler " gestasyon haftasına göre büyük" bebekler olarak tanımlanır. Aslında bu tanım aşırı tartılı prematüre bebekleri de içerdiğinden daha doğrudur. Bu bebekler tipik olarak şişmandırlar, yuvarlak yüzleri vardır ve plethoreik görünümündedirler. Makrozominin primer nedeni artmış yağ dokusudur. Yağ dokusunun sadece miktarı değil, dağılımı da önemlidir. Özellikle omuzlarda yağ dokusu artmıştır bu nedenle omuz distosisi ve doğum travması sıkıdır.

İskelet büyümesi insuline daha az bağımlı olmakla birlikte boyda da hafif uzama olur ve boy genel olarak tartıya uygundur. Baş relatif olarak küçük görünür, çünkü beyin diğer organların büyüdüğü oranda büyümemektedir. Bu nedenle asimetrik büyüme görülür. Diğer insuline duyarlı dokular kalp, adrenal bez ve karaciğerdir; bunlar da sık olarak büyümüştür.

DAÇ'larında intrauterin büyüme geriliği de görülebilir. Makrozominin tersine bu durum uzun süreli, ağır vasküler bozuklukların gelişmiş olduğu diabet tiplerinde bildirilmiştir. Sadece utero-plasental yetersizliğin değil, özellikle organogenez döneminde maternal metabolik bozuklukların yol açtığı ileri sürülmektedir.

Glukoz metabolizması-Hipoglisemi: DAÇ'larında yüksek insulin düzeyleri olduğunda postpartum dönemde glukoz sunumunun aniden kesilmesi ile neonatal hipoglisemi

görülür. DAÇ'larının %50'si kadarında anlamlı hipoglisemi olur. Hipoglisemi makrozomik veya büyüme geriliği olan DAÇ'larda, büyümeleri uygun olan DAÇ'lara göre daha sıktır. Hipoglisemi tanımı artışıdır. Bu nedenle kesin bir oran vermek güçtür. Ancak birçok çalışmada <40mg/dl kabul edilmiştir. Kan şekeri doğumdan sonra 1-3 saat arasında en düşük düzeye erişir. Çalışmalara göre intravenöz sıvı tedavisi gerektiren hipoglisemi sıklığı % 5 civarındadır. Makrozomi ve kötü peripartum maternal glisemi kontrolü neonatal hipoglisemi için risk faktörleridir.

Diabetik anne çocuklarındaki olumsuz prognoz, morbiditeler nasıl önlenabilir veya azaltılabilir?

"Gebelik sırasında başlayan veya ilk kez tanınan glukoz intoleransı" olarak tanımlanan gestasyonel DM çok sayıda tartışmanın konusu olmuştur. Günümüzde 40 yıldan daha fazla bir süre önce belirlenen, minör değişiklikler yapılmış olan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler aslında olumsuz perinatal prognoz riski yüksek kadınları belirlemekten çok gebelikten sonra diabet gelişme riski yüksek olan kadınları belirlemeye yöneliktir veya genel popülasyon için kullanılan kriterlerdir. Gestasyonel diabetin gittikçe artan bir şekilde maternal ve fetal sağlığa etkisi bilmesine karşın, gestasyonel DM'nin tanınış yöntemleri ve eşik değerler konusunda görüş birliği yoktur.

Gebelik sırasında aşikar diabette olumsuz perinatal prognoz riski anlamlı olarak artmıştır. Bazı çalışmalar son gestasyonel DM tanı kriterlerinin çok kısıtlayıcı olduğunu ve daha düşük hiperglisemi derecelerinin de riski artırdığını göstermiştir. Daha az ciddi olan hiperglisemi aşikar diabetteki hiperglisemiye göre riskleri birçok nedenden dolayı kesin değildir. Birincisi gestasyonel diabet araştırılması veya tanısı için uluslararası standartlar yoktur. Buna ilave olarak olumsuz perinatal prognozun ne ölçüde gestasyonel DM ile ilişkili olduğu; veya obezite, ileri anne yaşı ve birlikte olan medikal komplikasyonlar gibi sonuçları bulandıran faktörlerle açıklanabileceği açık değildir. Gestasyonel DM'e bağlı olumsuz prognoz beklentisi artmış müdahale nedeniyle hastalık veya sorun olasılığını artırır.

Bu nedenle aşikar diabetteki glukoz düzeylerinden daha az ciddi olan çeşitli maternal glukoz düzeylerindeki olumsuz etki araştırılmıştır (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome-HAPO çalışması). Bu çok merkezli

çalışmada 20.000'in üzerinde gebeye 24-32 haftalar arasında 75 g glukoz yüklemesi yapılmıştır. Bunların açlık, 1 saatlik ve 2 saatlik glukoz düzeyleri ile primer prognoz göstergeleri (bebeğin tartısı, Hipoglisemi, primer sezaryen ve kordon C-peptid düzeyleri) arasında ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre annenin artan glukoz düzeyleri ile bu primer göstergelerin sıklığı artmıştır. Gebelerin artan kan şekeri düzeyi ile bebeklerin tartısının >90. persantil olması arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Oysa yenidoğanda klinik hipoglisemi ile annenin glukoz düzeyleri arasında ilişki daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca omuz distosisi veya doğum traması, preterm doğum, yoğun bakım gereksinimi ve hiperbilirubinemi ile annenin glukoz düzeyleri arasında güçlü ilişki ortaya çıkmıştır.

Doğum tartısının >90. persantil üzerinde olması ve kordon C-peptid düzeylerinin maternal glisemi ile güçlü bir şekilde

de ilişkili olması gerçek bir hastalık veya problem olarak değil de maternal gliseminin fizyolojik bir sonucu olarak görülmelidir. Bu nedenle gebelikte glukoz metabolizmasının sınıflandırılmasında prognoza göre kriterler geliştirilmesi için bu sonuçlar kullanılabilir.

Ancak Riskler için kesin eşik değerinin olmaması bu sonuçların klinik uygulamaya girmesinde sorun teşkil etmektedir. Kriterlerin değiştirilmesinin, daha aşağıya çekilmesinin maternal ve neonatal pronozu düzeltereği kuşkusuzdur.

Günümüzde nondiabetik aralık olarak tanımlanan aralıklardaki yüksek maternal glukoz düzeyleri ile olumsuz prognoz göstergeleri arasındaki güçlü ilişki gebelikteki hipergliseminin tanısı ve tedavisi konusunun yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am*. 2004; 51:619– 637
2. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002
3. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate*. 2006;90(2):74–86
4. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes
5. and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676–682
6. Karakash SD, Einstein FH. Diabetes in pregnancy: glycemia control guidelines and rationale. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:99–103

7. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Associations With Neonatal Anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58:453–459
8. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012 ;35:526–528.
9. Kalhan SC, Parimi PS, Lindsay CA. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 7th edition. Philadelphia: Mosby; 2002:1357– 62.

GESTASYONEL DİYABETİN GEBELİK SONRASI UZUN DÖNEMDE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNE ETKİSİ

Dr. Armağan Tuğrul

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk gebeliklerin % 0,6- 15'inde gelişir, doğumdan sonra çoğunlukla normoglisemiye döner. GDM'luların sonraki gebeliklerinin 1/3-2/3'de GDM tekrarlar, yaklaşık risk on kat kadar artar. GDM'in önemi; 1)annede gebelik ve doğum sırasında komplikasyonlar gelişmesi, 2)fetusun ve yeni doğanın sorunlarının olması, 3)annede postpartum disglisemi ve uzun dönemde tip 2 diyabet gelişme riski oluşturmaya, 4) ayrıca annede kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom belirleyicisi olması, 5)Gestasyonel diyabeti anneden doğan çocukta gelecekte DM, hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıdır.

ADA ve Am College of Obs Gynecol (ACOG) önerisi: GDM 'li kadınlarda postpartum en erken 6- 12. haftada kontrol yapılması yönündedir. Yapılan çalışmaların çoğu 3- 6- 12. aylarda yapılmıştır. Çalışma farklılıkları olduğu için, gebelikte normoglisemik olanlarda postpartum disglisemi % 3-5 saptanırken, GDM'lularda postpartum disglisemi oranı % 20- 70 arasında bildirilmektedir. Gebelikte disglisemi gelişen kadınlarda tip 2 diyabet riski artışı B hücre fonksiyonunun bozulmasına bağlanmıştır. Bu bozulmanın özellikle 1. yıl içinde olduğu, GDM'lu kadınlarda tekrarlayan GDM, prediyabet, aşikar diyabet sıklığının özellikle postpartum 5 yıldan sonra arttığı saptanmıştır.

Postpartum Tip 2 diyabet risk faktörleri:

1. Bel çevresi ve beden kitle indeksinin yüksekliği (BMI> 25 kg/m2)
2. Gebelikte insülin kullanılması ve doz yüksekliği
3. Gebelikte açlık kan şekerinin > 99 mg/dl ile erken postpartum kan şekeri yükselmesi ve HbA1c> % 5,7 olması

4. GDM tanısında daha yüksek kan şekeri düzeyleri
5. Önceki gebeliklerinde GDM öyküsü
6. Önceki gebeliklerinde neonatal hipoglisemi
7. Daha az ilişkili olarak; iri bebek doğurma ve 1. derece akrabalarında diyabet öyküsünün olmasıdır.

Postpartum 6-9 hafta yoğun meme verilmesinin (laktasyonun) insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve GDM sonrası tip 2 diyabet gelişmesi riskini azalttığı, ayrıca bu annelerin çocuklarında gelecekte DM, hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığını da azalttığı bildirilmektedir.

Gebelikte annede artan insülin direncini kompanse etmek için B hücre hiperplazisi ve kan şekerini normalde tutmak için de B hücre hiperfonksiyonu gelişir. Plasental laktogen ve prolaktin artışının neden olduğu normal gebeliklerde de mevcut olan insülin direnci, GDM'ta daha da yüksektir. Antepartum postreseptör IRS 1/2 degradasyonu ile artan p85α düzeylerinin (postpartum normal sınırlara döner), PI-3 kinaz yolunu inhibe etmesi sonucunda post reseptör insülin etki mekanizması bozulur, GLUT-4 inhibe olur ve glukoz transportu bozulur. Gebelikte insülin direnç artışı ve B hücre disfonksiyonunu belirleyen sitokinlerden leptin ve TNF-α yüksekliği ile adiponektin düşüklüğünün postpartum insülin direncinin ve B hücre disfonksiyonunun belirleyicileri oldukları düşünülmektedir.

Postpartum disglisemiyi önleyebilmek için; ideal kiloya ulaş-tırma, diyet ve egzersiz yapılması (yaşam tarzı değişiklikleri), glukoz tolerans bozukluğu yapacak ilaçlardan sakınılması, sonraki gebeliklere çok iyi metabolik kontrol ile başlanması

önerilmektedir. Gestasyonel diyabetlilerde postpartum yaşam tarzı değişiklikleriyle beraber metformin kullanımının, gelecekteki tip 2 diyabet gelişimini % 50 azalttığı saptanmıştır. GDM'lu kadınların yılda bir AKŞ ve HBA1c kontrolü ve en az 3 yılda bir OGTT ile taranmaları önerilmektedir.

GDM'lu annenin çocuklarının da gelecekte obezite ve tip 2 diyabet riski taşımaları nedeniyle, çocukların erken yaşlardan itibaren eğitilmeleri, yaşam tarzı değişikliklerinin düzenlenmesiyle ile, özellikle obezitenin önlenmesi sağlanmalıdır.

PANKREATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA DİYABET VE TEDAVİSİ(TEMD KONGRESİ 2012)

Dr. Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

TİP3C DM

Table 1—Etiologic classification of diabetes mellitus

- I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
 - A. Genetic defects of β -cell function
 1. Chromosome 12, HNF-1 α (MODY3)
 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
 3. Chromosome 20, HNF-4 α (MODY1)
 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
 5. Chromosome 17, HNF-1 β (MODY5)
 6. Chromosome 2, NeuroDI (MODY6)
 7. Mitochondrial DNA
 8. Others
 - B. Genetic defects in insulin action
 1. Type A insulin resistance
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 4. Lipotrophic diabetes
 5. Others
 - C. Diseases of the exocrine pancreas
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatectomy
 3. Neoplasia
 4. Cystic fibrosis
 5. Hemochromatosis
 6. Fibrocalculous pancreatopathy
 7. Others

Diabetes Care, Vol 35: suppl 1, 2012

PANKREATOJENİK DM

Tip 1 DM dan farklıdır

- Çünkü Tip 1 DM da pankreas beta hücrelerinin sellüler aracılı otoimmün harabiyeti vardır ve hiperglisemi ve ketoasidoz riski büyüktür
- Pankreatojenik DM da ise nadiren ketoasidoz ve şiddetli hiperglisemi görülür

TİP3C DM

1868 Diyabetik hasta

% 23,1 Tip 1 DM

% 67,7 Tip 2 DM

% 9,2 Tip 3C DM

Tip 3C DM (172 hasta) → % 78,5 (135) Kronik Pankreatit

12 Hereditör hemokromatozis

14 Pankreas Ca

7 Kistik Fibrozis

Ewald N et al. Diabetes Metab Res Rev. 2011
doi: 10.1002/dmrr.2260

PANKREATOJENİK DM

Tip 2 DM dan farklıdır

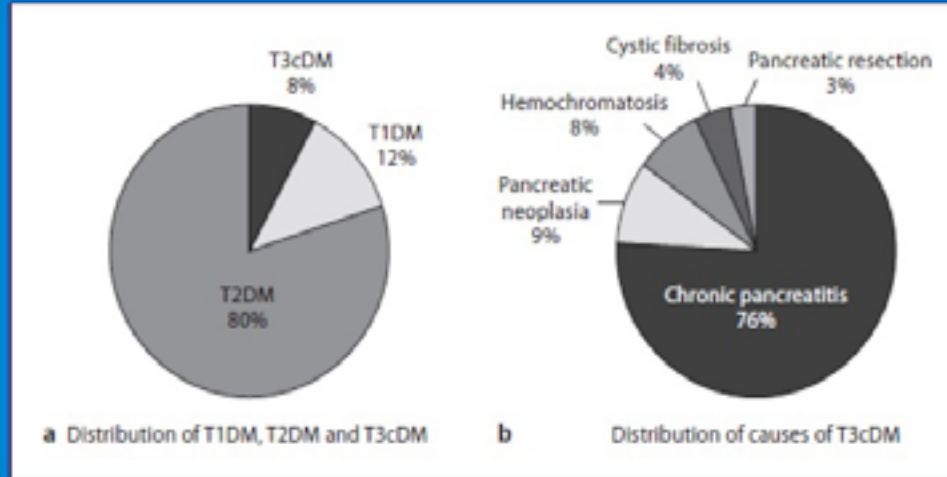
- Çünkü Tip 2 DM da insülin direnci ve relatif insülin eksikliği vardır
- Pankreatojenik DM lu hastalar ise insüline duyarlıdır. İnsüline periferik duyarlılık arttığı ve Glukagon seviyesi de azaldığı için, egzojen insülin tatbiki sıklıkla hipoglisemi ataklarına neden olur, Brittle diyabet durumu ortaya çıkar

Pankreatojenik veya Tip3C DM

Nedenleri:

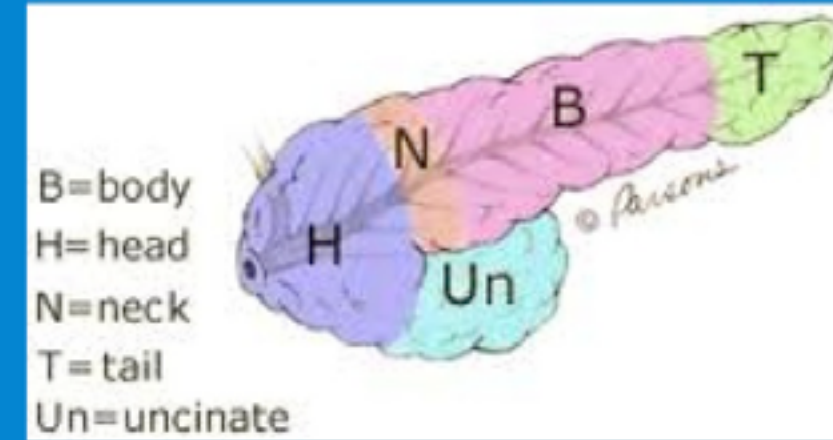
- Benign veya malign ekzokrin pankreas hastalıkları (Akut ve kronik pankreatit dahil)
- Pankreatik neoplazmlar
- Pankreatik travma
- Pankreatik rezeksiyon
- Kistik Fibrozis
- Hemakromatozis
- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Pankreas agenezis

Diyabet Tiplerinin ve Pankreatojenik Diyabet Nedenlerinin Dağılımı



Hardt et al. Diab Care 2008;31(suppl 2):S165-S169

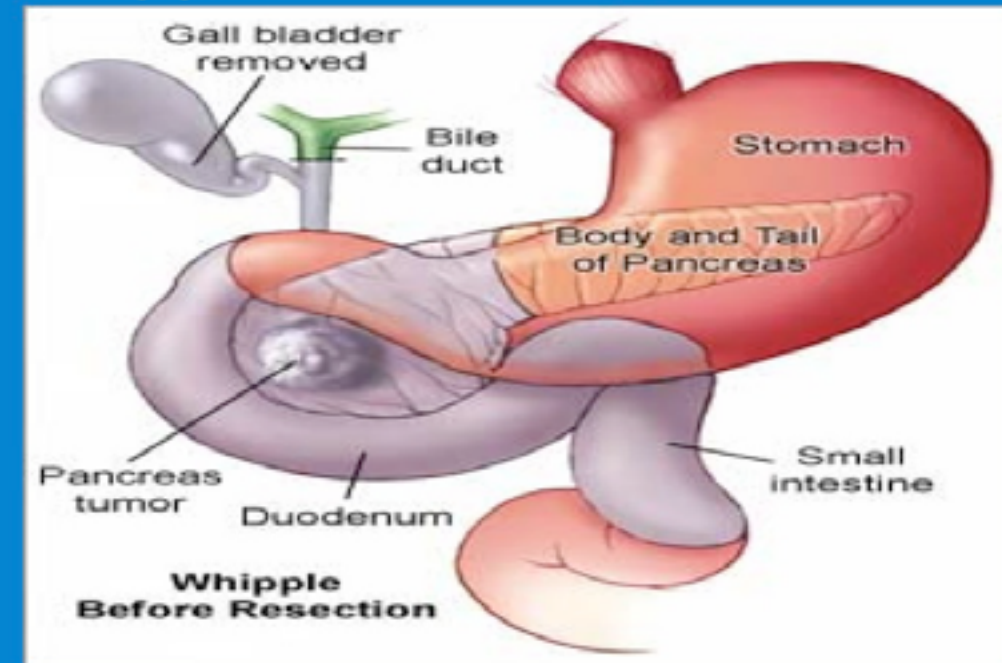
Pankreas



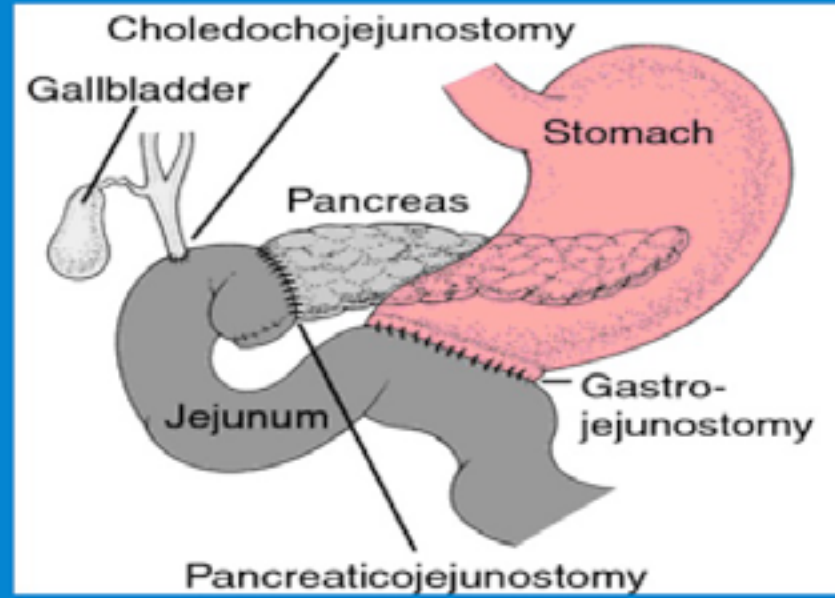
Yapılan İşlemler

- Distal Pankreatektomi
- Central Pankreatektomi
- DPPHR: Duodenumu bırakacak şekilde pankreas başı rezeksiyonu
- PD: Pankreatoduodenektomi
- TP: Total pankreatektomi

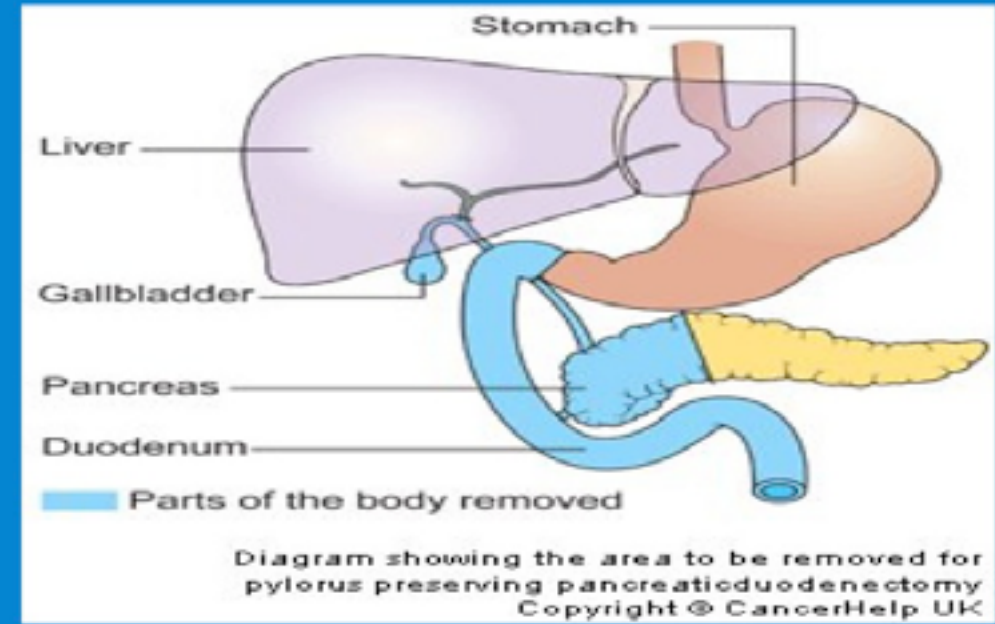
Whipple



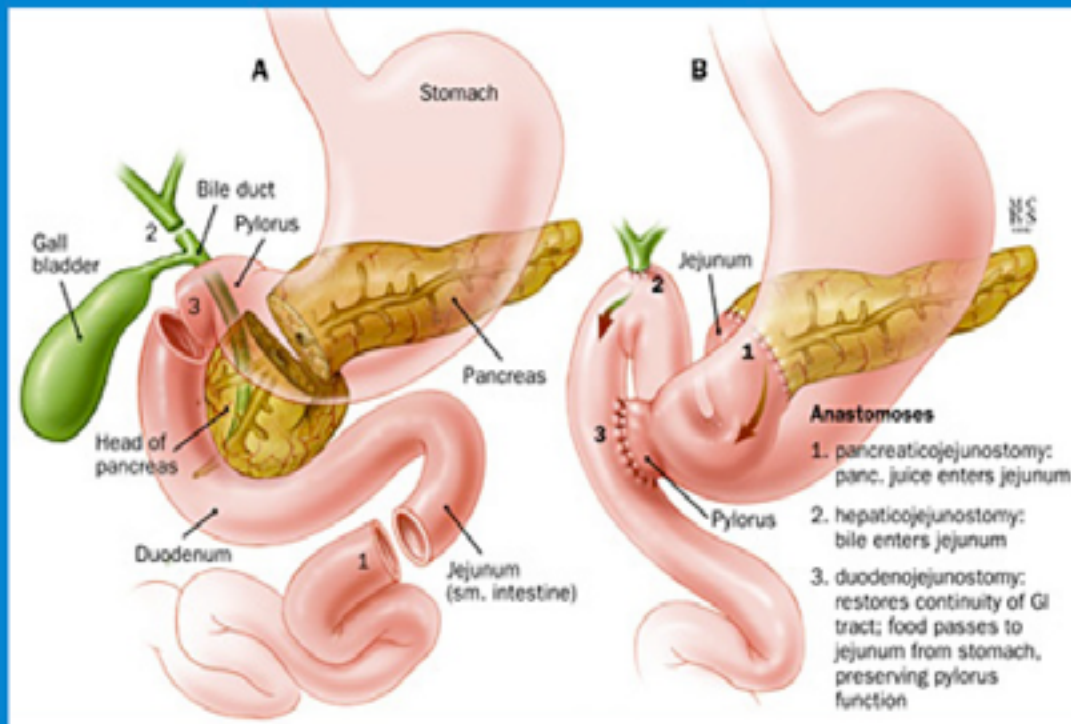
Whipple



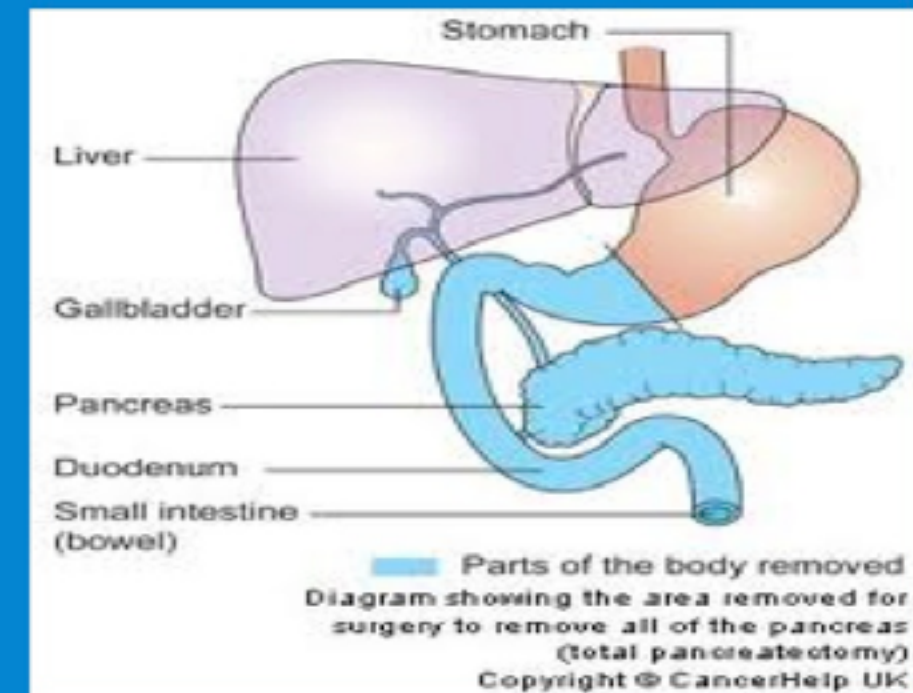
Whipple



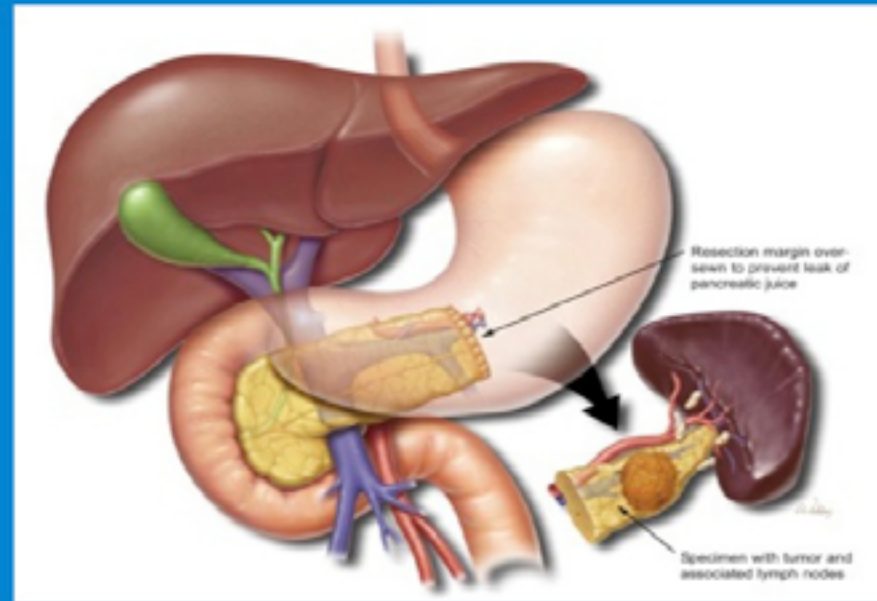
Whipple-Proksimal Pankreatektomi



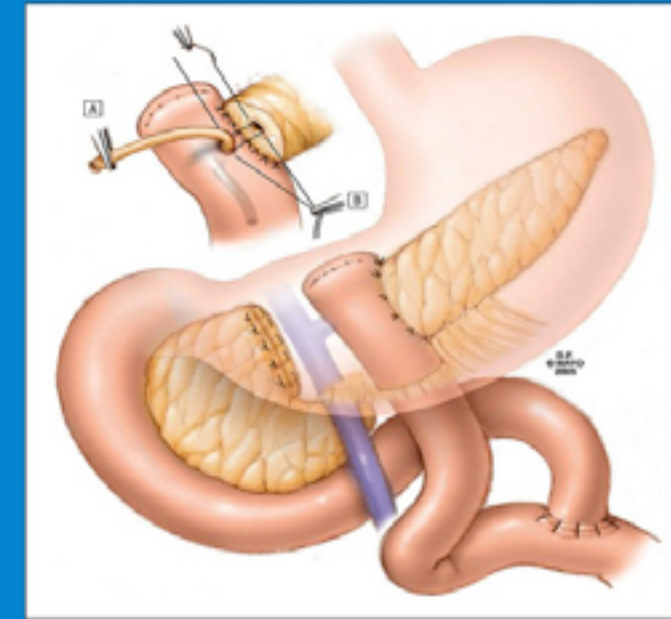
Total Pankreatektomi



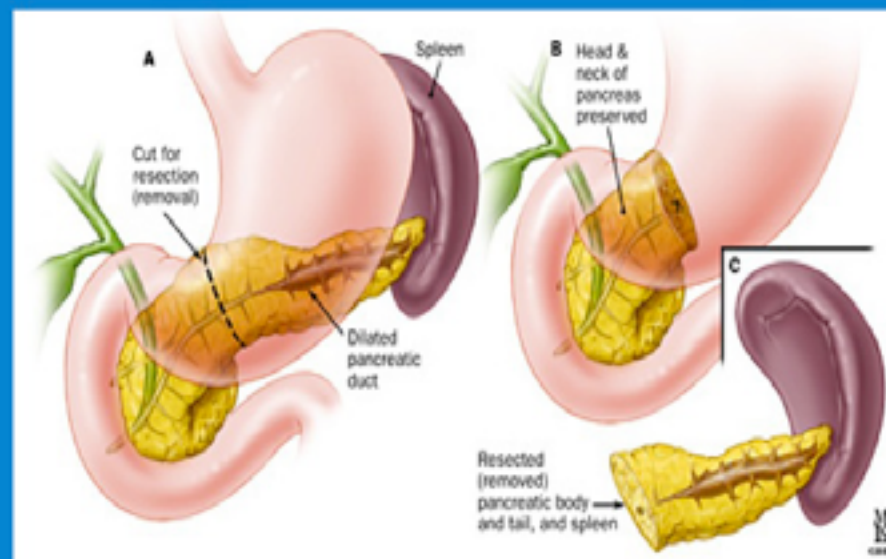
Distal Pankreatektomi



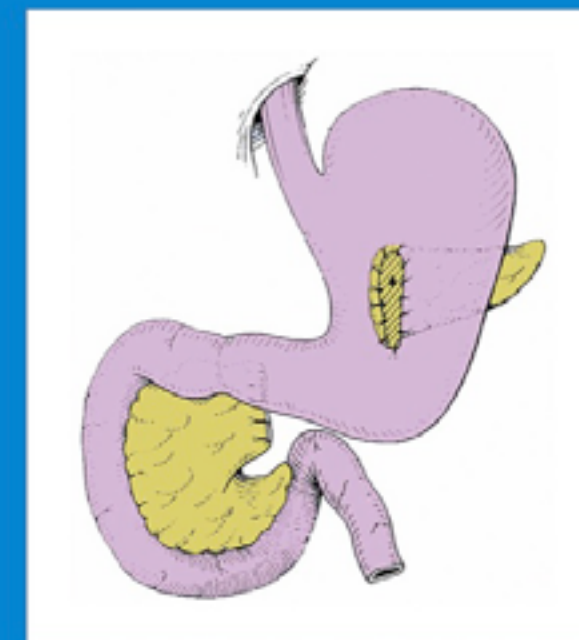
Central Pankreatektomi



Distal Pankreatektomi



Central pancreatectomy with pancreaticogastric anastomosis



Adham, M. et al. Arch Surg 2008;243:175-180

ARCHIVES OF
SURGERY

Postoperatif Diabetes Mellitus İnsidansı

Surgery	Authors	Patients	Pathology	NO-DM	Follow-up
DP	Hutchins et al. [7]	90	chronic pancreatitis	32/77 (42%)	34 months (mean)
	Schoenberg et al. [10]	74	chronic pancreatitis	16/58 (28%)	58 months (median)
	Lillemoe et al. [13]	235	24% chronic pancreatitis 76% tumors	19/235 (8%)	
	King et al. [14]	125	8.8% chronic pancreatitis 92% tumors	10/111 (9%)	21 months (median)
	Shoup et al. [15]	211	tumors	6/211 (5%)	21 months (median)
CP	Adham et al. [22]	50	tumors	0/19 (0%)	55 months (median)
	Allendorf et al. [23]	26	benign tumors	2/26 (8%)	33 months (mean)
	Sudo et al. [24]	19	benign tumors	0/19 (0%)	71 months (median)
DPPHR	Keck et al. [28]	92	chronic pancreatitis	34%/14% (Frey/Beger)	60 months (median)
PD	Traverso and Kozarek [29]	57	chronic pancreatitis	18/57 (32%)	42 months (mean)
	Sakorafas et al. [31]	105	chronic pancreatitis	48%*	6.6 years (mean)
	Huang et al. [32]	103	48% benign tumors 52% pancreatic cancer	13/49 (27%) 21/54 (39%)	
	Falconi et al. [33]	51	benign tumors	9/51 (18%)	47 months (median)
TP	Müller et al. [8]	147	various	147/147 (100%)	not defined

NO-DM = New-onset diabetes mellitus; DP = distal pancreatectomy; CP = central pancreatectomy; DPPHR = duodenum-preserving pancreatic head resection; PD = pancreatoduodenectomy; TP = total pancreatectomy.
* Preoperative evaluation identified diabetes in 8% of patients.

Maeda H et al. Pancreatology 11: 268-276, 2011

Diabetes Mellitus Tiplerinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

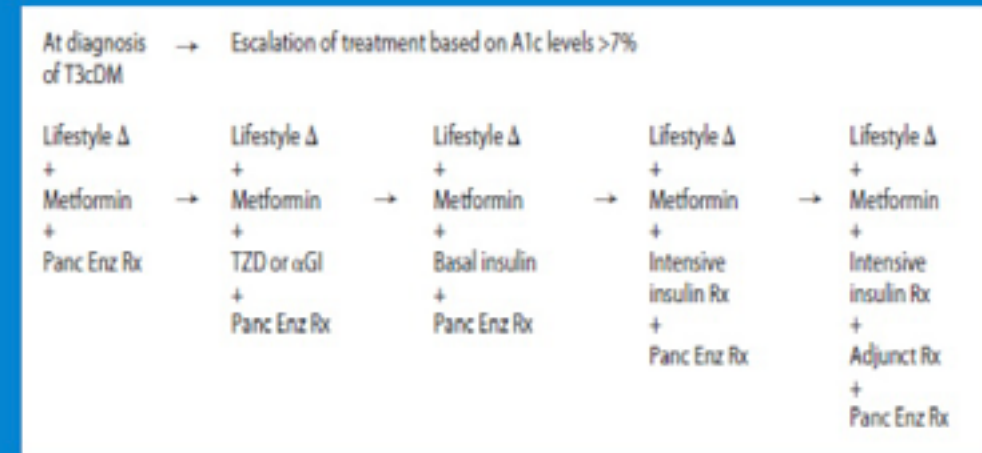
Parameter	Type 1 IDDM juvenile onset	Type 2 NIDDM adult onset	Type 3c pancreatogenic postop. onset
Ketoacidosis	common	rare	rare
Hyperglycemia	severe	usually mild	mild
Hypoglycemia	common	rare	common
Peripheral insulin sensitivity	normal or increased	decreased	increased
Hepatic insulin sensitivity	normal	normal or decreased	decreased
Insulin levels	low	high	low
Glucagon levels	normal or high	normal or high	low
PP levels	normal or low (late)	high	low
GIP levels	normal or low	normal or high	low
GLP-1 levels	normal	normal or high	normal or high
Typical age of onset	childhood or adolescence	adulthood	any

Slezak et al. World J Surg 2001; 25: 452-460

Tip 2 diyabette tedavi seçenekleri

- Sulfonylureas**
 - 1st generation e.g. chlorpropamide, tolbutamide
 - 2nd generation e.g. glyburide, gliclazide, glipizide
 - 3rd generation e.g. glimepiride
 - Modified release
- Glinides/meglitinides**
 - Non-sulfonylureic e.g. repaglinide
 - Amino acid derivatives e.g. nateglinide
- Biguanides**
 - e.g. metformin
- Thiazolidinediones**
 - e.g. rosiglitazone, pioglitazone
- α-glucosidase inhibitors**
 - e.g. acarbose
- DPP IV inhibitors**
- GLP-1 Agonists**
- Insulin**
 - regular
 - intermediate/long acting
 - pre-mixed
 - analogs
 - rapid acting
 - long acting
- Fixed-dose oral antidiabetic drug combinations**
 - e.g. vildagliptin/metformin, pioglitazone/metformin (15/850mg)

Tip3C DM'un Tedavi Algoritmi



Nathan DM et al. Diabetes Care 32: 193-203, 2009

METFORMİN TİTRASYONU

- 1- Düşük doz (500 mg) günde 1-2 kere veya 850 mg günde 1 kere başla (yemeklerle veya hemen sonra)
- 2- 5-7 gün sonra, eğer Gİ yan etki yoksa 850-1000 mg günde 2x1 e çık
- 3- Doz artırınca Gİ yan etki görülürse, önceki doza dön ve 2-4 hafta bekle sonra doz arttır
- 4- Maksimum efektif doz 1000 mg, 2x1'dir 2500 mg'a da çıkılabilir
- 5- Jenerik Metformin önerilir. Fakat uzun etkili formül günde 1 kere verilebilir. Böbrek yetmezliğinde, GFR 30 ml/dk altında kontrendikedir

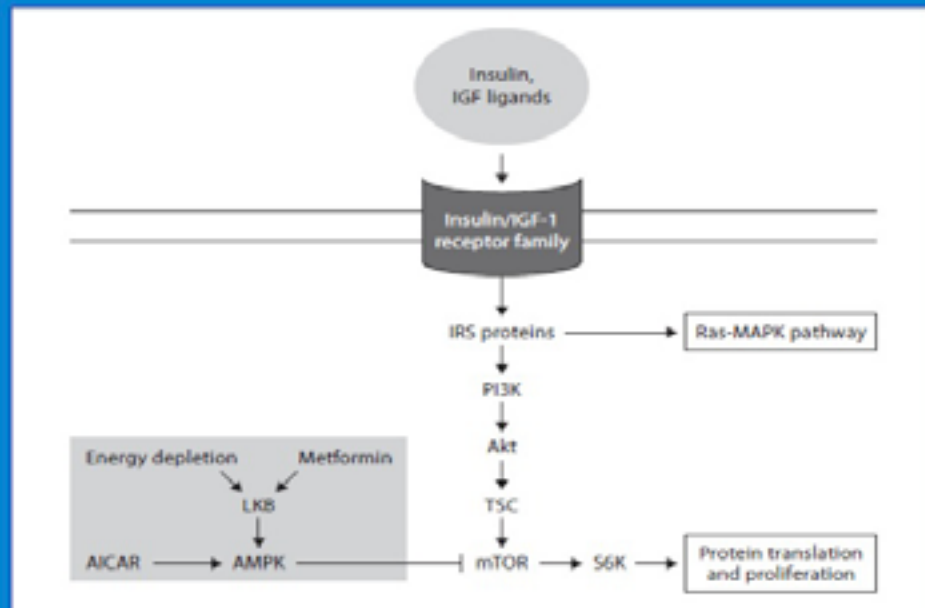
Modifiye Nathan et al. Diabetes Care 2009; 32:193-203

TEDAVİ ÖZETİ 1:

- T3CDM da DM hafifse diyet + egzersiz + OAD ilaç tedavisi verilir
- Diyetle KH kısıtlanmalıdır
- Pankreatik enzim ilavesi sadece ekzokrin yetersizlikten kaçınmak için değil, iyi glisemik kontrol için de gereklidir

TEDAVİ ÖZETİ 2:

- Outpatient:** Bedtime 10 Ü (0,2 Ü/kg) orta etkili insülin veya 10 Ü uzun etkili analog başla
3 gün AKŞ, TKŞ takip et
Hedef APG 70-130 mg/dl, HbA1c % 7 altı olmalı
- Oral Tedavide:** 1. sırada Metformin gelir
Ayarlanmazsa TZD (Pioglitazon veya alfa glukozidaz inhibitörleri kombine tedavide tercih edilecek ajanlardır)
Genelde SU, GLP-1 analogları ve DPP4 inhibitörleri önerilmez
- İnsülin tedavisi:** APG 180 mg/dl üzeri ve HbA1c % 8,5 üzeri ise insülin tedavisini tercih et (İnsüline periferik duyarlılığının arttığını unutma)
Dozu daha düşük tut



GÜTF 2002-Mart 2012

337 Toplam vaka

259 (%77) Whipple Ameliyatı (Total Pankreatektomi)

78 (%23) Distal Pankreatektomi

20 olgunun kullanmakta olduğu ilaçlara ait kayıtlar bulundu (%16)

1 hasta sadece Metformin kullanıyor (Distal pankreatektomi)

1 hasta Levemir + Novonorm kullanıyor (Whipple op.)

2 hasta tek doz uzun etkili analog

16 hasta bazal bolus tedavi (% 80)

HbA1c: 13 hasta % 6,3-14,5

Genellikle % 8-9 arası (5 hasta)

Olgu-1

V. Ş

43 Y; E

Kasım 2011 – Pankreasta malign neoplazm şüphesi ile Whipple operasyonu takiben distal pankreatektomi (total pankreatektomi)

Hasta operasyon döneminde değerlendirildiğinde insulin aspart 14/14/14 Ü ve insulin detemir 40 Ü + metformin 2x1000 önerilmiş ve taburcu edilmiş.

Hasta aralıklı hipoglisemi ataklarının olması nedeni ile yaşadığı merkezde değerlendirilmiş ve insulin aspart 12/-/12 ve insulin detemir 24 ü olarak düzenlenmiş.

DM açısından düzenli takibi Ø

03.2012 (GÜTF) HbA1c: 8.9 % akş: 252 mg/dl

Hastanın almakta olduğu tedavi 10-10-10 insulin aspart ve insulin detemir 28 Ü olarak düzenlendi. Metformin 2x1000 mg olarak devam edildi. Kan şekeri profili ile değerlendirilmek üzere kontrole çağrıldı. Ek olarak Kreon 3x1 kullanıyor.

Olgu-2

N. M.

52 Y; E

07.2010 – Pankreasta kitle nedeni ile Whipple operasyonu (distal %30 korunmuş)

DM için Metformin 1x1000 mg kullanıyor. Düzenli takibi yok.

03.2012 başvurusunda;

HbA1c: 8.7% AKŞ:263 mg/dl PPKŞ:343 mg/dl

Hastanın tedavisine insulin detemir 20 Ü/gün olarak eklendi.

Diyet ve eğitim için yönlendirildi. Kan şekeri profili ile tekrar değerlendirilmek üzere takibe alındı.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Dr. Mithat Bahceci

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

HASTANE HİPERGLİSEMİSİ

Diyabet prevalansı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de gittikçe bir epidemi halini almaktadır. Türkiye diyabet prevalansı erişkin nüfusta %13.7’ye ulaşmış olup, bunların %45’i bilinen, %55’i ise yeni tanı konulan diyabetir. TURDEP II çalışmasına göre Türk toplumunun 40-44 yaş-tan itibaren %10’unun diyabetik olduğu ve yine TURDEP I çalışmasına göre 12 yılda diyabet artışının %90’ı bulunduğu anlaşılmıştır.

Hiperglisemi hastanede yatan hastalarda çok sık olarak karşımıza çıkan bir sorundur. Hastaneye yatan hastaların ¼’ü diyabet olduğu bilenen hastalardır. Yine diyabetli hastaların %30’u 1 yıl içerisinde 2 ya da daha fazla sayıda hastaneye yatmaktadır. ADA ve AACE hastaneye yatırılan hastaların tümünde, bilinen diyabet tanısından bağımsız bir şekilde, kan şekeri ölçümünün yapılmasını önermektedir. Umiperrez ve arkadaşlarının 2200 hastada yaptığı bir çalışmada hastaların %38’inde hiperglisemi saptanmış olup bunların %22’si bilinen diyabet ve %12’si yeni diyabetir. Hastanede yatan hastalardaki hipergliseminin çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Bunların bir kısmı diyabet olduğu bilinen hastalar iken, bir kısmı ise diyabet olan ancak farkında olmayan hastalardır. Ayrıca hastanede yatan hasta-da kullanılan kortikosteroid gibi bazı ilaçlar da hiperglisemiye yol açmaktadırlar. Kısacası hastane hipergliseminin tipleri arasında önceden bilinen diyabet, yeni tanı konulan diyabet ve hastane ilişkili ya da stress hiperglisemisi sayılabilir. Bu hastaların diyabet tanısında A1c değeri burada daha önemli olmakta ve geçici hipergliseminin ayırt edilmesinde önemli olarak karşımıza çıkmaktadır.

YATAN HASTA HİPERGLİSEMİSİ’NİN ETKİLERİ

Hastanede yatan hastalardaki hiperglisemi ile komplikasyon risk artışı ve mortalite arasındaki ilişki iyi çalışılmış bir konudur. Gerçekten de hiperglisemi insan vücudunda pek çok sistemi etkilemekte ve tedavi edilmediğinde hem morbidite oranında hem de mortalite oranında önemli artışlara yol açmaktadır. Bu anlamda ana etkiler sıralanacak olursa;

A-İMMÜN İŞLEV

Hiperglisemi durumunda fagositlerin yapışma, kemotaksis ve bakteriyel öldürme işlevleri artan glukozla orantılı olarak azalır. İn vivo çalışmalar bu durumun plazma glukozunun >200 mg/dL olduğunda başladığını göstermiştir. Ayrıca yolak değişimi yaparak aldaz redüktaz’dan azalmış superoksit oluşumu, protein kinaz C ve diğer mediyatörlerde değişimler de immün işlev bozukluğuna katkıda bulunur.

B- AKUT HİPERGLİSEMİ ve KALP

Hiperglisemi infarkt alanını sınırlayan iskemik koşullanmayı bozar. Ayrıca apoptoz aracılı miyosit ölümünü indükler, iskemi reperfüzyon hasarını, hücresel hasarı alevlendirir.

C-TROMBOZ ARTIŞI

Artmış platelet aktivasyonu nedeniyle tromboz artışı da hiperglisemi ile ilişkilidir.

D-ENFLAMASYON

Hiperglisemi koşullarında IL-6, TNF-alfa ve Nükleer Faktör (NF)-kB artışı ortaya çıkar bunlar da bozulmuş vasküler etki ile ilişkilidir

KONUŞMA METİNLERİ

E-ENDOTEL HÜCRESİ DİSFONKSİYONU

Vazodilatasyonu inhibe ederek perfüzyon bozukluklarına da yol açar.

F-BEYİN

Artmış nöronal hasar, artmış doku asidoz ve laktat düzeyleri, dokuda glutamat birikimi yapar; bunlar da nöronal hasarın öngöstericisidirleri

G-OKSİDATİF STRESS

Direkt doku hasarı ya da mediyatörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır.

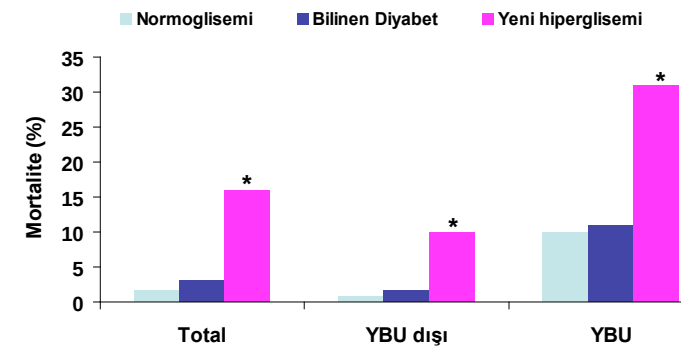
Bazı koşullarda hiperglisemi sonuçlarda özellikle belirleyici bir nitelik taşımaktadır. Hipergliseminin sonuçlarda belirleyici olduğu spesifik koşullar aşağıda sıralanmıştır.

- Kritik Hastalık,
- Akut Koroner Sendromlar, Kardiyak Cerrahi,
- İnme,
- Travma,
- Yanıklar,
- Pnömoni,
- Ortopedik Cerrahi,
- Organ Transplantasyonu,
- Pek çok pediyatrik koşullar.

HASTANEDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ VE MORTALİTE

Hiperglisemi hastane morbiditesi ve mortalitesi ile yakından ilişkilidir. Yatan hastalarda yeni ortaya çıkan hiperglisemi hem cerrahi hem de dahili yoğun bakım hastalarında mortalite artışı ile ilişkilidir. Hastaneye yatırılan 903 hastadaki prospektif çalışmada; %22 bilinen diyabet öyküsü, %9 yeni başlangıçlı diyabet aralığında hiperglisemi (AKŞ >126 mg/dL), %19 bozulmuş açlık glukozu (100 -126 mg/dL), %50 normoglisemi saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek mortalite %10.3 oranıyla diyabet olduğu bilinmeyen hiperglisemik hastalarda ortaya çıkmıştır. Nondiyabetik hiperglisemik hastalarda AKŞ<100 mg/dL ancak A1c >%6 olanlarda mortalite %11.3 olarak saptanmıştır. Hiperglisemi ile ilişkili morbiditeler arasında ise; yara enfeksiyonları, yatış süresinin uzaması, renal yetersizlik, kan transfüzyonları, girişim sayısı ve azalmış taburculuk sonrası bağımsız olarak yaşayabilme yeteneği sayılabilir.

Hiperglisemi ve Hastane Mortalitesi



*P<.01 bilinen diyabet ve normoglisemiye bakışla.

Umperrez GE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:978-982.

Sonuç olarak; kipergliseminin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair şüphe yoktur, ancak hipergliseminin yoğun tedavisinin klinik sonuçları düzelttiği de çok açık değildir. Bu amaçlı en büyük randomize çalışma olan NICE-SUGAR çalışmasında, YBÜ hastalarında sıkı glisemik kontrolün (80-110 mg/dL, ortalama 115 mg/dL) iyi glisemik kontrole (140-180, ortalama 144 mg/dL) bakışla artmış mortaliteye yol açtığı gösterilmiş ve çalışma tamamlanmadan yarıda kesilmiştir. Yatan hasta hiperglisemisinde oral ajanlar çok nadir koşullar dışında kullanılmaz, çünkü; hastanın hızla değişen ihtiyaçlarına göre doz ayarlaması çok zordur. Oral ajanların çoğu KC, böbrek ve kalp sorunlarından dolayı kontrendikedir ve yan etkiler kabul edilebilir değildir.

HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ ÇALIŞMALARININ SONUÇLARI

Hastanede yatan hastalardaki hiperglisemi tedavisinin yararlı olduğu hemen hemen her kes tarafından kabul edilmekle birlikte, hedef glukoz değerinin ne olduğu konusu henüz tam olarak açık değildir. Bu anlamda hiperglisemi tedavi girişiminin yararlı olduğunu ve çok yararlı olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalar aşağıda sıralanmıştır;

a-Yararlı olduğunu gösterenler

- Van den Bergh-SICU
- Van den Bergh-MICU
- DIGAMI-1
- Krinsley study
- Furnary data

b-Yararsız olduğunu gösterenler

- DIGAMI-2
- CREATE-ECLA
- VISEP trial

- GIST-UK
- Intra-operatif kardiyak cerrahi çalışması
- NICE-SUGAR

Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde olumsuz çalışmaların çoğu kusurlu bir nitelik taşımakta olup; glisemik kontrolü hipoglisemiye neden olmadan sağlayan bir protokol önemlidir. Bununla birlikte doğru KŞ hedeflerinin 110 mu, yoksa 140 mı olduğu, farklı hasta tipleri için farklı glukoz hedefleri olabilir mi? YBU dışı hastalarda benzer yarar var mıdır? Subkutan insülin mi, IV insülin mi? Ve eğer yararlı

A-Kritik Hastalar

Israrlı hipergliseminin tedavisi için kan şekeri 180 mg/dL'yi geçmeyecek şekilde insülin tedavisi başlanmalıdır. Kritik hastaların çoğunda insülin tedavisi başlandıktan sonra glukoz aralığının 140-180 mg/dL olması önerilir (A). 110-140 mg/dL gibi daha sıkı hedefler, önemli hipoglisemi olmadan ulaşıldığı sürece, seçilmiş hastalarda uygun olabilir (C). Kritik hastalarda intravenöz insülin protokolüne ihtiyaç vardır. Bu protokollerin istenen glukoz aralığına ağır hipoglisemi riski yapmadan, etkin ve güvenilir bir şekilde ulaşmayı sağladığı gösterilmiştir (E).

Table 2. Randomized control trials showing benefit of tight glycemic control⁸⁵

Study	Setting	Population	Clinical outcome
Malmberg, 1995	CCU	Mixed	28% ↓ mortality after 1 year
Furnary, 1999	CCU	DM undergoing CABG	65% reduction in deep sternal wound infection rate
Van den Berghe, 2001	Surgical ICU	Mixed, with CABG	34% ↓ mortality ^a
Furnary, 2003	CCU	DM undergoing CABG	50% reduction in adjusted mortality rate
Krinsley, 2004	Med-surgical ICU	Mixed, noncardiac	29% reduction in mortality
Lazar, 2004	OR and ICU	DM with CABG	60% reduction of postoperative atrial fibrillation
Van den Berghe, 2006	Medical ICU	Mixed	18% ↓ mortality ^a

^aIntention-to-treat analysis
Mixed = nondiabetics and diabetics

ise yararın mekanizması nedir sorusu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmalar yanında maliyet yarar oranı değerlendirildiğinde YBU hastaları için hiperglisemiye odaklanmanın hastaneler için anlamlı ekonomik yararları olduğu da gösterilmiştir. Toplam hastane popülasyonu için hastanede kalış süresi 0.3 gün azalmıştır. Yatış süresi uzunluğundaki azalma bir hastanede yılda 2 milyon dolar tasarruf sağlamıştır.

Yatan Hastalar için ADA Önerileri-2012

Hastaneye yatırılan tüm diyabetik hastalar tıbbi kayıtlarda diyabetik olduklarını açıkça belirtmelidirler. Kan glukoz hedefleri aşağıda verilmiştir:

B-Kritik Olmayan Hastalar

Spesifik Kan Glukoz Hedefleri için açık kanıt yoktur. İnsülin ile tedavi ediliyorsa yemek öncesi glukoz hedefleri için <140 mg/dL ve rastgele kan glukozu için <180 mg/dL uygun olabilir. Bu hedeflere kolay bir şekilde ulaşılabilir. Daha sıkı hedefler daha önce sıkı glisemik kontrol sağlanmış stabil hastalarda uygun olabilir. Daha az sıkı hedefler ise ağır komorbid hastalarda daha uygun olabilir (E). AACE hasta başı glisemik ölçüm ile yönetimini önermektedir. Glukoz ölçümlerinin zamanlamasının hastanın besin alımı ve ilaç rejimi ile uyumlu olmalıdır. Yatak başı takibi için yemek yiyen hastalarda yemeklerden önce ve yatarken, oral gıda alamayan veya devamlı enteral beslenme alanlarda her 4-6 saat'te ölçüm yapılmalıdır. Daha sık glukoz takibi devamlı insülin infüzyonu (CII) tedavisi alan hastalarda, glisemik kontrolde değişikli-

Hyperglycemia in hospitalized patients

Smiley & Umplierrez

Table 1. Randomized control trials showing no benefit for tight glycemic control

Study	Setting	Population	Target BG (IT vs. CT arm)	Mean BG achieved (IT vs. CT arm)	Clinical outcome
Ghandi, 2007	Operating room	Mixed, cardiac surgery	4.4–5.6 mmol/L versus < 11.1 mmol/L	114 mg/dL versus 157 mg/dL	No difference in mortality; ↑ in stroke rate in IT arm
VISEP, 2008	Medical ICU	Mixed w/sepsis	4.4–5.6 mmol/L versus 10–11.1 mmol/L	112 mg/dL versus 151 mg/dL	No difference in 28-day or 90-day mortality, end-organ failure, LOS ^a
De La Rosa, 2008	Med-surgical ICU	Mixed	4.4–5.6 mmol/L versus 10–11.1 mmol/L	117 mg/dL versus 148 mg/dL	No difference in 28-day mortality or infection rate
Glucontrol, 2009	Med-surgical ICU	Mixed	4.4–5.6 mmol/L versus 140–7.8-10 mmol/L	117 mg/dL versus 144 mg/dL	No difference in 28-day mortality ^a
NICE-SUGAR, 2009	Med-surgical ICU	Mixed	4.5–6 mmol/L versus ≤ 10 mmol/L	115 mg/dL versus 144 mg/dL	No difference in 90-day mortality

^aStudy underpowered due to premature discontinuation.
IT = intensive therapy; CT = conventional therapy.
Mixed = nondiabetics and diabetics.

ğe yol açan (kortikosteroid kullanımı gibi) ilaç kullanımında, enteral veya parenteral beslenmenin kesildiği hastalarda ve sık hipoglisemi epizodları olan hastalarda endikedir. Kritik olmayan hastalarda glisemik hedefler yemek öncesi 140 mg/dL'nin altı ve rastgele KŞ'nin 180 mg/dL'nin altı olması önerilmektedir. Glisemik hedefler hastanın klinik durumuna göre modifiye edilebilir. Hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolün sağlandığı ve devam ettirildiği hastalarda daha sıkı KŞ hedefleri belirlenebilir. Terminal hastalığı ve/veya sınırlı yaşam beklentisi olanlarda, ya da hipoglisemi için yüksek risk taşıyanlarda KŞ hedefi daha yüksek tutulabilir (KŞ<200 mg/dL). Hipoglisemiden sakınmak için KŞ değerlerinin 100 mg/dL'nin altına düştüğünde antidiyabetik tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Bazal, besinsel ve düzeltme komponentleri olan programlı subkutan insülin tedavisi kritik olmayan

hastalardaki glukoz kontrolünün devamlılığı için tercih edilen bir yöntemdir. Bilinen diyabeti olmayan, ancak yüksek doz glukokortikoid tedavisi, enteral ya da parenteral beslenme, octreotide ya da immünsupressif ilaçlar gibi hiperglisemi için yüksek risk taşıyan her hastada glukoz izlemi başlatılmalıdır. Eğer hiperglisemi belgelenmişse ve ısrarlı ise bu hastalar bilinen diyabeti olan hastalar gibi tedavi edilmelidir. Her hastanede yada hastane sisteminde bir hipoglisemi yönetim protokolü benimsenmeli ve uygulanmalıdır. Hipogliseminin önlenmesi ve tedavi edilmesi için her hastada bir plan oluşturulmalıdır. Hastanede hipoglisemi epizodları tıbbi kayıtlarla belgelenmelidir. Hastaneye yatırılan diyabetli hastalarda, 2-3 ay öncesine ait kayıt yoksa A1c ölçülmelidir. Daha önceden diyabet olduğu bilinmeyen hiperglisemili hastalar taburcu edildikten sonra da takip edilmelidirler.

Yatan Hastalarda Önerilen ADA Hedefleri

- Kritik Hastalar: 110 mg/dl 'ye yakın, genelde <140 mg/dl
- Krtitik olmayan hastalar: Açlık Plazma Glukozu<126 mg/dl

Rastgele Plazma Glukozu<180–200

AACE/ADA Yatan Hastalarda Hedef Glukoz Düzeyi için

YBÜ:

- Kan glukozu180 mg/dL eşğini geçmeyecek şekilde insülin başla!
- İV insülin başlatılınca, glukoz düzeyi 140-180 mg/dL arasında tutulmalıdır.

- Daha düşük glukoz hedefleri (110-140 mg/dL) seçilmiş hastalarda uygun olabilir.
- <110 mg/dL ya da >180 mg/dL, hedefler önerilmez

YBÜ değil:

- Yemek öncesi glukoz düzeyleri<140 mg/dL
- Rastgele kan glukozu<180 mg/dL
- KŞ 100 mg/dL'nin altına düşerse hipoglisemiden sakınmak için insülin rejimi yeniden değerlendirilmelidir.
- Bazı hastalarda yukarıdaki noktaların altında ya da üzerinde devam ettirilebilir.

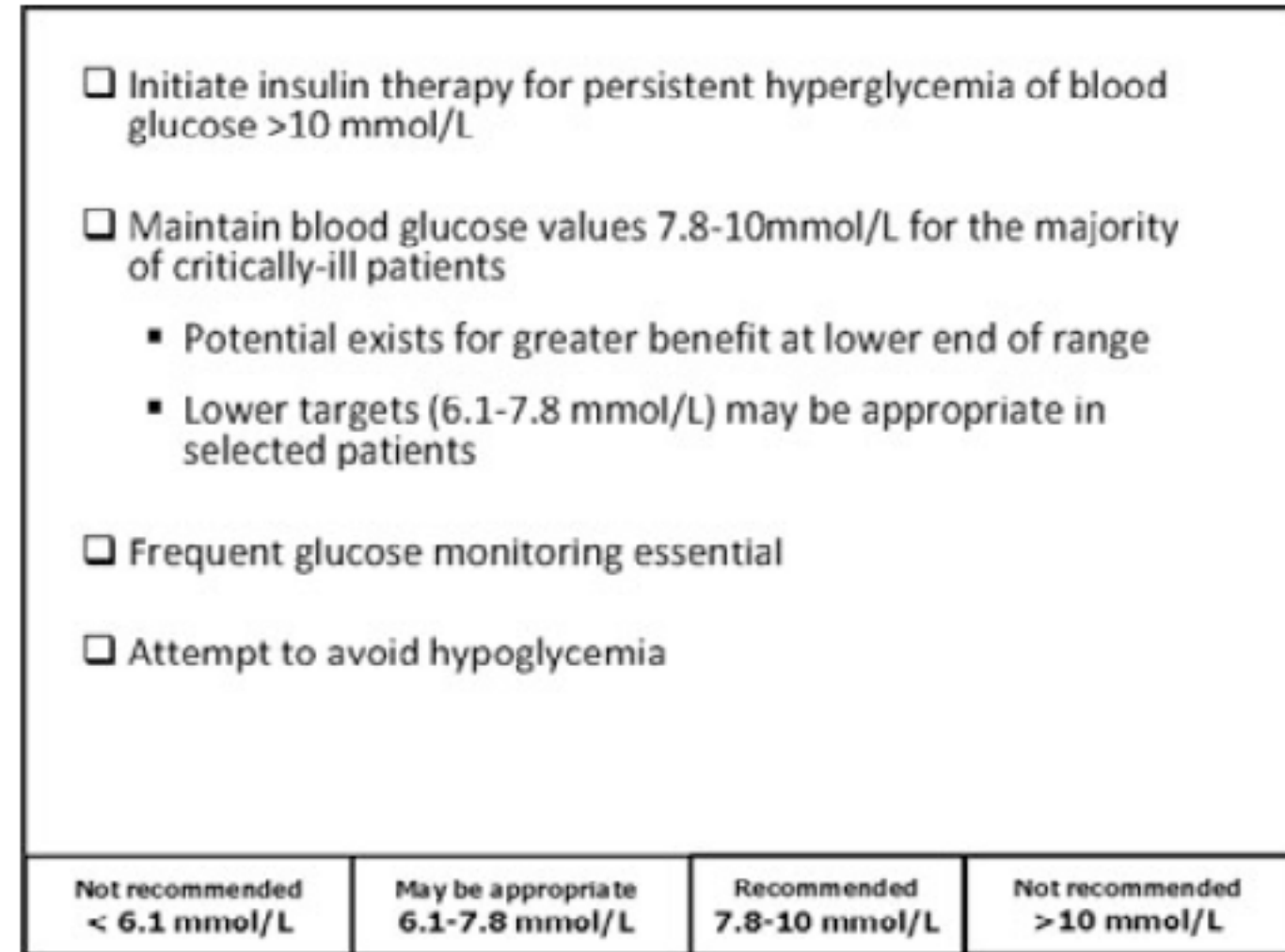


Figure 1. AACE/ADA target glucose level recommendations in the intensive care setting.

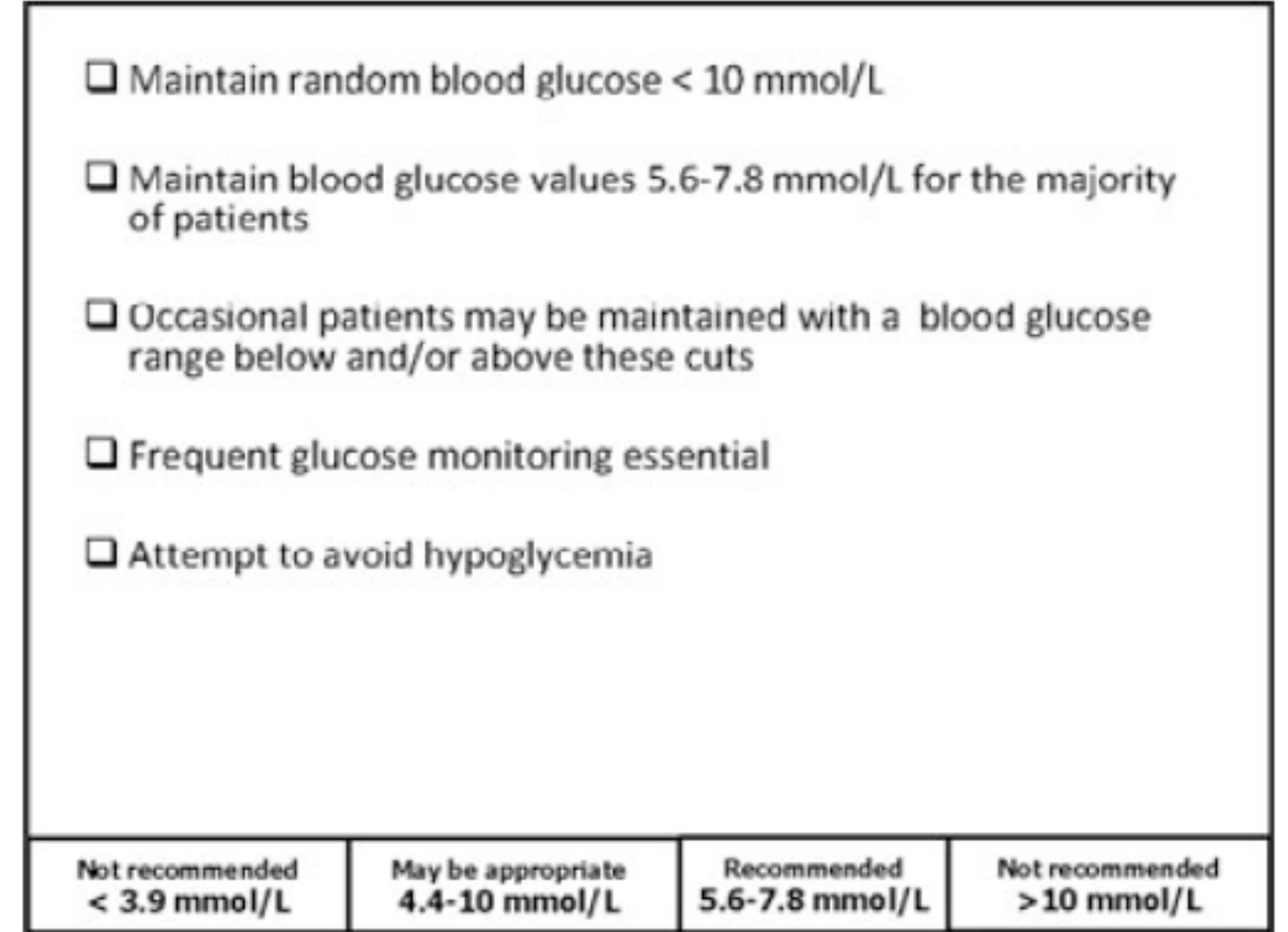


Figure 2. AACE/ADA target glucose level recommendations in the non-ICU setting.

HASTANEDE YATAN HASTALARDA İNSÜLİN TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR?

Yatan hastalarda kullanılacak çeşitli insülin preparatları mevcuttur. İnsülin infüzyon şeklinde verilecekse regüler insulin, subkutan insülin enjeksiyonları içinse uzun etkili ve kısa/hızlı etkili insülin ve insülin analogları kullanılabilir. Subkutan insülin ile İV insülin infüzyonu karşılaştırıldığında İV insülinin avantajları ve dezavantajları aşağıda sıralanmıştır.

Avantajları

- Hızlı etki
- Değişen ihtiyaç için kolay değişim
- Kesin kontrol
- Kötü emilim korkusu yok

- Klinik çalışmalarda kullanılmıştır
- Dezavantajları
- Yoğun emek gerekir
- Pahalı
- Sık KŞ izlemi,
- Ağır hipoglisemiye neden olabilir.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Uygulamada kullanılmak üzere standardize order setleri hazırlanmalı ve KŞ ölçümü ile hipogliseminin ve hipergliseminin tedavisi ayrıntılı biçimde belirtilmelidir. Bu anlamda protokoller, algoritmeler, eğitim programları (doktorlar ve hemşireler) ve glisemik yönetim klinik takımı oluşturulmalıdır.

İntravenöz İnsülin Tedavi Endikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz
- Nonketotik hiperozmolar durum
- Kritik Bakım Hastalar (cerrahi, medikal)
- Postkardiyak cerrahi
- Miyokardi infarktüsü ya da kardiyojenik şok
- Tip 1 diyabette NPO durumu
- Doğum eylemi
- Yüksek doz glukokortikoid tedavisi ile alevlenen glukoz,
- Perioperatif dönem
- Organ transplant asyonu sonrası
- Total parenteral beslenme tedavisi.

İV İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPONENTLERİ

Konsantrasyonlar hastanenin her yerinde standardize edilmeli ve bu standartlara göre infüzyon sıvıları hazırlanmalıdır. 1 U/mL ya da 0.5 U/mL regüler insülin konsantrasyonları ve 0.1-U dozlarına uyumlu insülin kontrolünü sağlayacak pompalar kullanılmalıdır. Saatlik (eğer stabil ise her 2 saat'te bir) doğru ve güvenilir hasta başı kan glukoz takibi yapılmalıdır. Potasyum takip edilmeli ve gerektiğinde verilmelidir.

Protokol Uygulamasının Gerektirdikleri

- Multidisipliner takım
- Yönetim desteği
- İlaç & Terapötik komite onayı
- Formlar (orderlar, akım şeması)
- Eğitim: hemşire, hekim & diyetisyen
- İzlem/Kalite Güvenliği

Hasta Başı Glukoz İzleminin Endikasyonları: Güçlü kalite-kontrol programı temeldir. Kapiller testlerin güvenilirliğini azaltan spesifik durumlar söz konusu olup bu durumlarda daha dikkatli olunmalıdır. Kapiller testlerin güvenilirliğini azaltan koşullar aşağıda sıralanmıştır;

- Şok, hipoksi, dehidratasyon
- Hematokritte değerindeki aşırıliklar,
- Yüksek bilirubin, trigliserid,
- İlaçlar (asetaminofen, dopamin, salisilatlar)

Çeşitli İV İnsülin İnfüzyon Protokolleri Bulunur

- Yale protokolü
- Markovitz protokolü
- Leuven protokolü

- Portland protokolü
- DIGAMI
- University of Washington
- Luther Midelfort Mayo Health System
- Brigham and Women's Hospital insülin protokolü

Optimal İV İnsülin Protokolünün Gerektirdikleri

- Kolay bir şekilde düzenlenmiş olmalıdır (yalnızca imza atılır),
- Etkin olmalıdır (hedefe hızlı ulaşır),
- Tanımlanmış aralıkta tutulan kan glukozunun devamlılığını sağlamalıdır,
- İnsülin infüzyon hızında geçici düzenleyici artışlar ya da azalışları yapabilen algortima içermelidir,
- Güvenli (minimal hipoglisemi riski) olmalıdır,
- Kolay uygulanmalıdır,
- Tek bir doktor önerisi ile hemşire tarafından yürürlüğe konabilir olmalıdır.

Örnek bir Protokol-Yale İnsülin İnfüzyon Protokolü

İnsülin infüzyonu: 1 ml 0.9% NaCl'de 1 Ü regüler insan insülini olacak şekilde karışım hazırla! İnfüzyon pompası aracılığıyla 0.5 U/saat artışlar olacak şekilde uygula!

Bolus ve başlangıç infüzyon hızı:

Bolus ve başlangıç infüzyon hızları için kan glukozunu 100'e böl ve en yakın 0.5 Üniteye yuvarla!

Örnek: Başlangıç KŞ= 325 mg/dL: $325/100 = 3.25$, 3.5'e yuvarla! İV bolus = 3.5 U + 3.5 U/saat infüzyona başla!

Ardışık Hız Ayarlamaları: İnfüzyon hızındaki değişiklikler o anki infüzyon hızı ve bir önceki KŞ'den değişimin saatlik hızı ile belirlenir.

İNTRAVENÖZ (İV) İNSÜLİN'DEN SUBKUTAN (SK) İNSÜLİN'E GEÇİŞ

AACE ve ADA devamlı insülin infüzyonundan subkutan insülin tedavisine geçişte aşağıdaki maddeleri önermektedir.

1. Tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm hastalarda CII kesilmezden 1-2 saat önce programlanmış SK insüline geçilmelidir.
2. Diyabet öyküsü olmayan ve 2 U/saat'ten daha fazla insülin gerektiren hiperglisemisi olan hastalarda CII'nın kesilmesinden önce SK insülin uygulanmalıdır.
3. CII kesildikten sonra düzenlenmiş günlük insülin rejimi için yatak başı bakımını (POC) önermektedir.

İnsülin infüzyonundan deri altı enjeksiyona geçilirken dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır;

1. Hasta solid besin alımını tolere edilebilene kadar İV insüline devam edilir.
2. İlk SK insülin enjeksiyonundan en az 2 saat sonrasına kadar İV insüline devam edilmelidir
3. A1c düzeyi %8.5'in üzerinde olan, 2 ya da daha fazla oral ajan alan hastalarda tek başına bazal insülin kullanılmamalıdır.
4. Tip 2 diyabetli hastalarda İV insülinde tek başına oral ajanlara geçiş yapılmamalıdır
5. Hastanede insülin alan hastalarda taburculuk sonrası takip te düzenlenmelidir.

SK İnsüline Geçiş Zamanı ile İlişkili İlave Sorular

Hasta yeme yiyor mu? Evet ise ne ve ne zaman? Eşlik eden tedaviler nelerdir? (glukokortikoidler?, inotrop-lar? vazokonstriktörler?) Hastalığın çözülmesi ya da eşlik eden tedaviler insülin gereksinimini azaltacak mı?

SK İnsüline Geçiş zamanında Göz Önünde Tutulması Gereken Terapötik Opsiyonlar

Önceki insülin rejimlerinin yeniden başlanması

Bazal insülinin başlanması

Bazal/bolus MDI başlanması

Hazır karışım (premixs) insülinin başlanması

İV insülinde SK insüline Geçiş; Pratik Kılavuzlar

İlk doz SK insülin dozundan sonra 2-4 saat İV tedaviye devam edilir. (Uzun etkili bazal insülin başlanmışsa daha uzun süre)

İV insülinde SK insüline Geçiş; Pratik Öneriler: Bazal ya da MDI

24 saatlik insülin gereksinimini belirle!

Belirlenen dozun ½'sini bazal olarak ver!

Boluslar olarak;

- KHO alımı temelinde (1 U insülin 10 KHO'a karşılık gelir) belirlenir.
 - Kalan %50'nin 1/3'ü her öğün öncesi verilir.
- Ölçülen kan glukoz değerlerinin tümünün >140 mg/dL olması için boluslarda düzeltme yapılmalıdır.

Anahtar Öneriler

Çok sayıda yayınlanmış İV insülin infüzyon protokolleri vardır.

- Her biri farklı hasta popülasyonları için uygun olabilir

İdeal protokol kurumca verilendir.Bununla birlikte her

protokol uygulaması multidisipliner iletişim ve eğitim gerektirir.

Yatan hasta hiperglisemisi yönetiminde başarılı olmak için gereken diğer protokoller aşağıda sıralanmıştır.

- Hipoglisemi yönetim protokolleri,
- İntravenöz tedaviden subkutan tedaviye geçiş kılavuzluk yapan protokoller.

ENTERAL YA DA PARENTERAL BESİN ALAN HASTALAR

- 1- Yatak başı bakım testi (POC) ister diyabet öyküsü olsun isterse de olmasın enteral (E) ya da parenteral (PN) besin alan tüm hastalarda yapılmalıdır.
- 2- Daha önceden diyabet öyküsü olmayan hastalarda KŞ değerleri insülin tedavisi olmadan arzu edilen kalori alımına ulaşıldıktan 24-48 saat sonra 140 mg/dL'nin altına düşerse POC ölçümü kesilmelidir.
- 3- İster bilinen diyabeti olsun isterse de olmasın hiperglisemili hastalarda (KŞ>140 mg/dL ve düzeltilemsi için 12-24'saat'ten fazla insülin gerektiren hiperglisemi varlığı) programlı insülin tedavisi başlatılmalıdır.

ENTERAL BESLENME SIRASINDA İNSÜLİN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Devamlı Enteral Beslenme: Günde bazal insulin (Glargin ya da detemir) olarak bir kez yada iki kez (Detemir/NPH) uygulama ile her 4 saate bölünmüş kısa yada hızlı etkili insulin analogu (lispro, aspart, glulizin) ya da 6 saat arayla (regular insulin) uygulanır.

Dönüşümlü Beslenme: Bazal insulin (glarjin, detemir ya da NPH) ile enteral beslenme zamanında kısa-hızlı etkili insulin analogu kombinasyonu kullanılabilir. Enteral beslenme müddetince glisemik control için 4 saatlik aralıklarla hızlı etkili insulin dozu (lispro, aspart ya da glulizin) ya da 6 saat arayla regüler insulin tekrarlanmalıdır. Son insulin dozu, tercihan, hızlı etkili analog için enteral beslenmenin kesilmesinden 4 saat önce, regular insulin için ise 6 saat önce yapılmalıdır.

Bolus Beslenme: Enteral beslenmenin her bolus uygulamasından önce kısa etkili regular ya da hızlı etkili analog (lispro, aspart yada glulizin) uygulanmalıdır

HASTANE HİPOGLİSEMİSİNİN ÖNLENMESİ

Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Or-

ganizations (JCAHO), insülinin yatan hastalarda en riskli 5 ilaçtan birisi olduğunu göstermiştir. Bu anlamda insülin tedavisindeki hatalar yıkıcı sonuçlar doğurabilir. USP'nin MEDMARX rapor analizinde 2 4,764 hastada yıllık dönemde %6.6 (n=320) oranında insülin hatası saptanmıştır. Bu hatalardan ihmal hataları (hiperglisemiye yol açar) ve uygunsuz doz/miktar (hiper ya da hipoglisemiye yol açabilir) en sık rastlanan iki hata tipidir.

Yatan hastalarda saptanan ve hipoglisemir riskini arttıran yaygın özellikler; ileri yaş, azalmış oral alım, kronik renal yetersizlik, karaciğer hastalığı ve beta-blokerler olarak sıralanabilir. Yatan hastada hipoglisemi riskini arttıran faktörler ise diyet ve hemşire hizmetleri arasındaki koordinasyon bozukluğu (insülin dozu ve zamanlamasında sıkıntılara neden olur.), uygunsuz glukoz takibi, uygunsuz insülin doz ayarlanması, nakil ve hemşire hizmetleri arasındaki koordinasyon bozukluğu, güvenli olmayan çalışma çevresi ve iyi anlaşılmayan orderlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baker ST et al. Med J Aust: 2008; 188: 340-43
2. ADA Clinical Practice Recommendations; Diabetes Care 2012; 35 (supp1) S44-48.
3. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. Endocr Pract. 2006;12:458-68;
4. NICE-SUGAR, NEJM; Mar 26, 2009; 360:1283-97
5. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. Endocr Pract. 2004;10:77-82.
6. Clement S, et al. Diabetes Care. 2004;27:553-591.
7. Kanji S, et al. Crit Care Med. 2005;33:2778-85.
8. Wilson M, et al. Diabetes Care 30: 1005-1011
9. Goldberg PA, et al. Diabetes Care. 2004;27:461-467
10. Furnary AP, et al. Endocr Pract. 2004;10:21-33
11. Krinsley J. Mayo Clin Proc. 2004;79:992-1000
12. Ku SY, et al. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2005;31:141-147

Hipoglisemiye Tetikleyen Olaylar

Öğün savuşturması hipoglisemiye yol açabilir. Yeni NPO durumu ve aşağıdakilerden herhangi birisinin kesilmesi:

- İntravenöz dekstroz
- TPN
- Enteral besinler
- Devamlı renal replasman tedavisi (CAPD)

YATAN HASTALARDA HİPOGLİSEMİNİN TEDAVİSİ

AACE ve ADA önerileri;

6. Hipoglisemiden sakınmak için spesifik yönergeli glukoz yönetim protokolleri uygulanmalıdır.
7. Hastanenin her yerinde geçerli standardize edilmiş hemşire başlangıçlı hipoglisemi tedavi protokolleri oluşturulmalı ve KŞ'nin <70 mg/dL olması olarak tanımlanan hipoglisemi derhal tedavi edilmelidir.
8. Hipoglisemik olayların kökeni nedeni analizi yapılmalı ve hastanın tehlikeden uzak tutulması için sistem oluşturulmalıdır.

13. Malmberg K, et al. Circulation. 1999;99:2626-2632
14. Malmberg K, et al. Eur Heart J. 2005;26:650-66
15. Markovitz LJ, et al. Endocr Pract. 2002;8:10-18
16. Van den Berghe G, et al. N Engl J Med. 2001;345:1359-1367.
17. USP Patient Safety CapsLink July 2003. Available at: <http://www.usp.org/pdf/EN/patientSafety/caps-Link2003-07-01.pdf> Accessed 5 8.07
18. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. Endocr Pract. 2006;12:458-468.
19. Umpierrez G et al. J Clin Endocrinol Metabol. 2002; 87:978-982
20. TURDEP-II, Satman I ve ark.2010
21. Management of hyperglycemia in hospitalised patients in non-critical setting: An endocrine society clinical practice guideline. JCEM, January 2012.

YENİ ÇALIŞMALARIN IŞIĞINDA HDL KOLESTEROL HEDEFLENMELİ

Dr. İbrahim Şahin

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

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, LDL-kolesterolün yanında HDL-kolesterolün de kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin Framingham Offspring çalışması HDL-kolesterol düzeyinin kardiyovasküler olaylar için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalardan biridir (her 5 mg artış için, HR 0.79, %95 CI 0.67-0.93). Koroner arter hastalığı olan ve LDL-kolesterolü normal olan hastaların %25'in de HDL-kolesterol düzeyi 35 mg/dL'nin altında bulunmuştur. Koroner arter hastalığı nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık yarısında HDL-kolesterol düzeyi 40 mg/dL'nin altındadır. ATP III raporunda HDL-kolesterol düzeyini bağımsız bir risk faktörü olarak kabul etse de HDL-kolesterol düzeyini yükseltmeyi tedavi hedefleri içerisine koymamıştır.

LDL-kolesterolü düşüren ilaçlarla yapılan çalışmalarda, LDL-kolesterol düşürüldüğünde kardiyovasküler olay gelişiminin %25-45 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte LDL-kolesterolü hedef değerlere düşürülse bile bazı yüksek riskli hastalarda kardiyak olaylar görülmeye devam etmektedir Bu nedenle statinle tedavi edilen hastalardaki bu rezidüel risk kardiyovasküler alanda tartışılan en güncel konulardan birisidir. Bu rezidüel riskin azaltılması için hedefe HDL-kolesterolün konması düşüncesi daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Treating New Targets Trail çalışmasında atorvastatin tedavisi ile LDL – kolesterol düzeyi 70 mg /dl nin altına düşürülen 2661 hastanın post hoc analizinde HDL-kolesterol düzeyinin hala kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olma özelliğini devam ettirdiği sonucuna ulaşıldı. Bu ve benze-

ri çalışmaların ışığında LDL-kolesterolü statinle 70 mg/dl altına düşürülen hastalarda bile düşük HDL-kolesterolün kardiyovasküler riski artırabileceği ortaya konuldu. Ayrıca metabolik sendromlu ve düşük HDL-kolesterolü olan hastalarda yüksek yoğun LDL-kolesterolü ve trigliserit düzeyinin tabloya eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Pek çok çalışmanın sonucunda HDL-kolesterolü erkeklerde 40mg/dl, kadınlarda ise 50 mg/dl nin altında ise koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Jupiter çalışmasında ve 299310 hastanın HDL-kolesterolünün değerlendirildiği bir meta-analizde normale göre hafif düşük HDL-kolesterol düzeyinin bile kardiyovasküler riskler taşıyabileceğini ortaya koymuştur. Tüm bu çalışmaların sonucunda European Atherosclerosis Society HDL-kolesterolü düşük olan hastalarda tek başına LDL-kolesterolün düşürülmesinin riskleri azaltmaya yetmeyeceğini belirtmiştir.

Düşük HDL-kolesterolü Tangier hastalığı gibi nadir genetik hastalıklara bağlı olarak görülse de, daha çok tip 2 DM, sigara içimi, metabolik sendrom ve abdominal obezite gibi hastalıklara sekonder olarak gelişir.

Epidemiyolojik çalışmalara göre HDL-kolesterolü artırdığımızda ise kardiyovasküler riskler azalmaktadır. HDL-kolesteroldeki 1mg artışın kardiyovasküler riskleri %2-3 oranında azalttığı kabul edilmektedir. Ayrıca hayvan çalışmalarında, kolesterolden zengin diyet verilen tavşanlarda, HDL-kolesterol infüzyonunun aterosklerozu azalttığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında da HDL-kolesterol düzeyi artırıldığında kardiyovasküler olaylar azalmaktadır. Coro-

nary Drug Project çalışmasında niasin tedavisinin miyokard enfarktüsünü ve mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir. Familial Atherosclerosis Treatment Trail çalışmasında da benzer şekilde statin ile kombine kullanılan niasinin, koroner arter plaklarını küçülttüğü koroner anjiyografi yöntemi ile kanıtlanmıştır.

LDL-kolesterolün düşürülmesinin hedeflendiği ve LDL-kolesterolü düşürmenin yanında HDL-kolesterolü yükseltmenin de hedeflendiği çalışmaların karşılaştırıldığı büyük bir meta analizde; LDL-kolesterolü düşürme sadece aterosklerozun gelişimini yavaşlatırken, beraberinde HDL-kolesterolün artırılmasının ise ayrıca aterosklerozu geriletliği sonucuna varılmıştır.

HDL-kolesterolün düşürülmesi kardiyovasküler hastalıkların gelişimini nasıl önlemektedir? Bu mekanizmalardan en iyi bilinen tersine kolesterol transportu yoludur. Kolesterol hemostazı üzerine olan etkisinden bağımsız olarak ayrıca anti aterojenik etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Bazı önemli etki mekanizmalarının inflamasyon, tromboz ve insülin direnci üzerinden olduğu gösterilmiştir. HDL-kolesterol endotelial hücre adezyon moleküllerini seçici olarak azaltarak inflamasyonu azaltır. Endotelial hücre kültürleri kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda bu hücreler HDL-kolesterol ile inkübe edildiğinde 'vascular cell adhesion molecule 1' ve 'intercellular adhesion molecule 1' düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca HDL-kolesterol LDL-kolesterolün okside olmasını önler. HDL-kolesterol endotelial nitrik oksit sentetaz yolağını SR-B1 aracılığı ile uyarak nitrik oksit sentezini artırır, vasküler hasarın olduğu bölgede plazmada endotelial progenitor hücreleri artırır ve endotelial hücre apoptozunu azaltır. Proteomik analizle saptanan ve fizyolojik olarak çok önemli görevleri olan bazı proteinlerin taşınmasında araç olarak kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Loughlin SM, Rodríguez-Granillo GA . HDL-C Levels and Cardiovascular Disease: More is not Always Better, Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]
2. Ghosh RK, Ghosh SM. Current Status of CETP Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia: An update. Curr Clin Pharmacol. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]

Düşük HDL-kolesterolü olan hastaların tedavisinde klasik yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleri (özellikle aerobik egzersiz), sigaranın bırakılması (sigara kullanıyorsa), kalori kısıtlamasıdır (ideal kilosunda değilse). Kilo veren hastalarda ilk planda HDL-kolesterol düşebilir, ancak uzun dönemde kilo kaybı kalıcı olduğunda HDL-kolesterol yükselir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri ile HDL-kolesterol yükseltilemez ise nikotinik asid, statin ve fibratlar bu amaçla kullanılır, ve sırasıyla HDL-kolesterolü % 10-25, 3-12 ve 2-15 oranlarında yükseltirler.

Gelecekte kullanılacak olası tedavilerden birisi akut ve kronik HDL tedavileridir. Akut koroner sendromlu hastalarda akut HDL (pre beta HDL) infüzyon tedavisinin yüksek riskli hastalarda olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pre beta HDL-kolesterolün bu olumlu etkilerinin ortaya konması, alfa HDL yi pre beta HDL-kolesterolle çeviren seçici delipidasyon tekniklerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu yöntemle plazma özel bir cihazla hastadan alınmakta ve özel bir işlemle kolesterol HDL' den uzaklaştırılmakta ve pre beta HDL-kolesterolle dönüştürmektedir. Kronik HDL-kolesterol tedavisinde ise amaç HDL-kolesterolü yükseltecek etkili oral preparatların geliştirilmesi ve kullanılmasıdır. Bu amaçla niasinin laropiprant içeren yeni formülleri geliştirilmektedir. Bu konuda umut vadeden diğer bir molekül ise CETP inhibitörleridir. Bu grup ilaçlarla yapılan faz çalışmaları devam etmekte olup, etkinlikleri ve güvenilirlikleri ancak bu çalışmalar sonuçlanınca belirlenecektir. Örneğin sepsis ve kanser gibi olası yan etkileri netleştirilmelidir. Bu konudaki geliştirilen diğer potansiyel yaklaşımlar ise LCAT aktivitesinin ve ABCA1 transporterlerinin artırılmasının hedeflenmesidir. Ayrıca ApoA1 analogları, doku selektif LXR(liver x receptor) agonistleri, SR-B1 (Scavenger receptor)inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

3. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Should raising high-density lipoprotein cholesterol be a matter of debate? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012 Apr;13(4):254-9.
4. Vaisar T. Proteomics Investigations of HDL: Challenges and Promise. Curr Vasc Pharmacol. 2012 Feb 20. [Epub ahead of print]

5. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011 Oct;17(10):594-603. Epub 2011 Aug 10.
6. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. The emerging role of HDL in glucose metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012 Jan 24;8(4):237-45. doi: 10.1038/nrendo.2011.235.
7. Spillmann F, Van Linthout S, Tschöpe C. Cardiac effects of HDL and its components on diabetic cardiomyopathy. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
8. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. Curr Atheroscler Rep. 2012 Feb;14(1):1-10.

9. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. Atheroscler Suppl. 2011 Nov;12(3):267-70.
10. Norata GD, Pirillo A, Catapano AL. HDLs, immunity, and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2011 Oct;22(5):410-6.
11. Chyu KY, Peter A, Shah PK Progress in HDL-based therapies for atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2011 Oct;13(5):405-12.
12. Brewer HB Jr. Clinical review: The evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1246-57. Epub 2011 Mar 9.
13. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 15;298(7):786-98.

DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE BİTKİSEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Semin Fenkçi

Denizli Cerrahi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Hiperlipidemi koroner arter hastalığının gelişiminde ana risk faktörüdür. Öncelikle doğu tıp dünyasında oldukça fazla kullanılan bitkisel tedavilerin etkinliklerinin araştırmalar ile desteklenmiş olması ve yan etki profilinin azlığı nedeniyle batı tıbbında da kabul görmüştür. Özellikle statinlerin glukoz düzeylerini artırıcı etkilerinin olabileceğinin belirtilmesi ile bitkisel tedaviler daha çok ilgiyi çekmiştir (1,2). NCEP ATPIII (The National Cholesterol Education Program) önerilerine göre sature yağ alımı % 7 <, diyetle kolesterol alımı 200mg/dl <, çözünabilir fiber alımı >5-10 gr/gün ve bitkisel stanol ve sterollerin alınımları 2 gr/gün> olarak önerilmektedir (3). 2000 yılında fitosterollerin düşük satura yağ ile birlikte tüketimini FDA tarafından önerilmiştir

Bitki steroller ve stanoller kimyasal yapıları ve fonksiyonları açısından insan kolesterolüne benzerlik gösterirler. Sterol ve stanoller bitkilerde olan steroidlerdir. Bunların biyoyararlanımları diyetdeki kolesterol içeriğinden düşüktür. Bu nedenle bitki sterol ve stanoller kolesterol emilimin %26-36 oranında azaltırlar. Fitosterollerin barsakda miçellere afinitesi diyetdeki kolesterolden daha fazladır. Mix miçellerdeki kolesterol ile yer değiştirirler. Böylece intestinal kolesterol absorpsiyonu azalır ve dolayısı ile plazma ve hepatik kolesterol düzeyleri azalır. Sponinler bunun dışında kolesterol ve safra asitlerin atılımını artırır. Bu süreçte LDL katobolizması artar.

Diğer etkileri miçellerde kolesterolün çökmesine neden olarak safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu değiştirmektir (4). Buna ek olarak saponinler safra asitleri ve kolesterolü gaitada atılımını artırır (5).

Steroller mononükleer hücrelerdeki LDL reseptörlerinin m.RNA ekspresyonunu artırır. Genellikle karaciğerde HMGCOA redüktaz aktivitesi değişmez. CETP aktivitesi parsiyel etkilendir. İntravasküler lipoprotein metabolizmasını etkileyerek small dens LDL düzeylerini azaltır. LDL çapında artış sağlar. Genellikle trigliserid ve HDL-K üzerine doğrudan etkileri bulunmaz. Ancak dolaylı yollardan CETP aktivitesini artırarak HDL şekillenmesinde özellikle yüksek kolesterol alım kapasitesi olan HDL oluşumunda önem taşır (6). Yine dolaylı yolda soluablen fiberler kolonda fermente olur ve kısa zincirli yağ asitlerinin artmasına neden olur ve bu durum da hepatik kolesterol sentezini bloke eder.

Birçok çalışmanın meta-anaizlerine göre bitkisel steroller ve ya stanoller serum lipid düzeylerini düşürmektedir (7).

Bitkisel sterollerin 0,7—1,1gr/gün alımında LDL-C düşüş %6,7 olup bu oran 2,5 gr/gün> ise LDL azalma %11,32 çıkmaktadır. Bir başka analizle TCOL 14mg/dl ve LDL-C ise 13mg/dl düzeyinde azalma olmaktadır.

Fitosteroellerin bu yararlı etkilerinin tanımlanması ile fonksiyonel besinler adı altında gıdalara bitki steroller eklenilmeye başlanılmıştır. En iyi etki süt ile kombinasyonunda sağlanmıştır. Bundan sonra steroller salata sosları, süt, yoğurt peynir gibi gıdalara eklenilmiştir.

Bitkisel sterollerin alımındaki en büyük engel karoteinlerin ve yağda çözünen vitaminlerin emilimlerini engellemeleri üzerine olmuştur. 40'dan fazla çalışmanın ortak verisine göre fitosterollerin LDL %15 düşme sağladığını

KONUŞMA METİNLERİ

göstermesine karşın 3 gr/gün üzerinde alınımları ile bu etki artmaz. Genotipik farklılıklar ile bitki sterollerin emilimleri değişir. Bitki sterollerin LDL düzeyinde azalma sağlamasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmada etkileri tanımlanmamıştır (8). Bunun dışında çelişki yaratacak şekilde bitki sterollerinin alınımları ile artmış kardiyovasküler riski gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Rajaratman ve ark. çalışmalarında fitosteroller ile postmenopozal olgularda artmış kardiyovasküler risk tanımlanmıştır (9) 4S çalışmasının alt grup analizlerinde düşük endojen kolesterol içeren olgularda bitki sterollerinin alınımları sonrasında kardiyovasküler olayda sık tekrar görülmüştür (10). PROCAM ve MONICA/KORA çalışmalarında fitosteroller ile artmış kardiyovasküler risk tanımlanmıştır (11,12).

Bu konuda diğer bir çelişki bitki sterollerin antitümör etkisi üzerinden gelişmiştir. Bitki sterollerin hücre siklunu bloke ederek apoptozu indükleyerek tümör metastazını inhibe edebildikleri tanımlanmıştır (13). Apoptotik etkilerin tümör hücrelerine spesifik kalmayarak vasküler endotel hücrelerine kadar etkileyebileceği kaygısı doğmuştur. Bu ürünlerin kullanımları genelde 1 yıl gibi kısa sürelerde değerlendirilmiş uzun süreli değerlendirmeler bulunmamaktadır. Potansiyel negatif etkilerinin olabileceğine yönelik şüpheler nedeniyle US Food and Drug Administration, NCEP ATPIII ve American Heart Association derneklerinin önerilerinin güncellenmesi gereklidir. 2004

yılında Almanya'da bu fonksiyonel gıdaların tüketimi uygun görülmemiştir.

Sonuç olarak bitki sterollerinin alınımlarının TKOL ve LDL -K düzeylerini düşüreceği belirtilmiştir. 2-3 gr/gün düzeyine besinlere takviyesine herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Bu oranda olguların besinlerine lif tüketiminin önerilmesi mantıklıdır. Yüksek dozlarda fonksiyonel besinlere yani süt, margarin ve yoğurt gibi gıdalara eklenerek kullanılması uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. En azından bu olgularda karoten ve E vitaminin alınması önerilmelidir. Zaten doz artırımı ile ek fayda görülmemiştir.

Guggul, enginar, çemen bitkisi, civan perçemi, hint fesleğeni, red yeast, patlıcan ve arjun gibi bitkilerin kolesterol düşürücü etkisi propektif çalışmalar ile kanıtlanmıştır.

Erken veriler umut verici gibi görünse de kati bir karara bağlanması doğru olmaz. Güvenlik profillerinin yüksek olması cesaret vericidir ancak; uzun süreli yan etki profillerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bitki-ilaç etkileşimi iyi değerlendirilmelidir. Örneğin; panax gingeng, guggul ve çemen otu ile ilaç etkileşimlerinin olabileceği belirtilmektedir.

Hekimlerin alternatif tedavi önerirken hastaları ile konuyu tartışmaları gereklidir.

KAYBAKLAR

1. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes-the CORALL study. Diabet Med. 2011 Dec 12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03553.x.
2. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. Int J Clin Pract. 2009 Sep;63(9):1308-13.
3. 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. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

- Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.3a FDA talk paper. FDA authorizes new coronary heart disease health claim for plant sterol and plant stanol esters
4. Venkatesan N, Devaraj SN, Devaraj H. Increased binding of LDL and VLDL to apo B,E receptors of hepatic plasma membrane of rats treated with Fibernat. European Journal of Nutrition. 2003;42(5):262-271.
5. Vinson JA, Hu SJ, Jung S, Stanski AM. A citrus extract plus ascorbic acid decreases lipids, lipid peroxides, lipoprotein oxidative susceptibility, and atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1998;46(4):1453-1459.
6. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, Sirtori CR, Franceschini

- G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1819–28.
7. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78: 965– 978, 2003.
8. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:965–978.
9. Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1185–1191.
10. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:13–21. [PubMed]
11. Thiery J, Ceglarek U, Fiedler GM, Leichtle A, Baumann S, Teupser D, Lang O, Baumert J, Meisinger M, Lowel H, Doering A. Abstract 4099: elevated campesterol serum levels—a significant predictor of incident myocardial infarction: results of the population-based MONICA/KORA follow-up study 1994–2005. *Circulation.* 2006;114:II_884.
12. Bradford PG, Awad AB. Phytosterols as anticancer compounds. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:161–170

LDL-KOLESTEROL VE HDL-KOLESTEROL SUBGRUPLARININ ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE ROLLERİ

Dr. Mustafa Cesur

Ankara Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Vücuttaki yağın önemli bir bölümünü oluşturan kolesterol, hücre zarının inşasına yardım eder, bazı hormonların yapımında yer alır ve safra sekresyonunun oluşumunda rol oynar. Kolesterolün en önemli görevi ise kan damarlarından yağın taşınmasına yardım etmektir. Kolesterol, kanda lipid ve protein içeren farklı partiküller (lipoproteinler) şeklinde hareket eder. Plazma kolesterol düzeylerinin düzenlenmesi için klasik kavram, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün, LDL reseptörü aracılı olarak, karaciğerden periferik dokulara “ileri” dağılımı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) biçiminde periferik dokulardan karaciğere kolesterolün “ters” dağılımı için rol alması şeklindedir.

LDL-Kolesterol dolaşımında kolesterolün primer transport taşıyıcısıdır. Eldeki yaygın kanıtlar LDL-Kolesteroldeki yüksekliğin aterosklerozun direkt sebebi olduğu yönündedir. LDL-Kolesterolün uzun süreli yüksekliği koroner aterosklerozun ilerleyici birikimine yol açmaktadır. Bu nedenle, LDL-Kolesterol koroner kalp hastalığı (KKH) ile direkt ilişkili olarak ele alınmaktadır.

HDL-Kolesterol normalde total kolesterolün %20-30’unu oluşturur vücutta LDL-Kolesterolün reseptör konumunda uptake’ini önler ve diğer lipoproteinlerin metabolizmasına katılır. Epidemiyolojik güçlü deliller düşük serum HDL-Kolesterol düzeylerinin artmış KKH morbidite ve mortalitesi ile bağlantılı olduğu yönündedir. Yüksek HDL-Kolesterol düzeylerinin zıt olarak riski azalttığı düşünülmektedir. Epidemiyolojik veriler bütün olarak ele alındığında HDL-Kolesteroldeki yüzde bir düşüşün, KKH riskinde yüzde iki-üç kat artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, gelişimi ve ilerlemesinin önlenmesinde zorluklar bulunan, multifaktöryel bir hastalıktır. Bilinen kanıtlar, hem aterojenik dislipideminin, hem de oksidatif stresin, gerek aterosklerozun, gerekse kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi ateroskleroz ilişkili komplikasyonların gelişiminde anahtar mekanizmalar olduğunu göstermektedir. LDL ve damar duvarında yerleşik ilişkili lipidlerin birikimi, ateroenezin en belirgin özelliğidir.

Genel olarak kabul edilen görüş küçük, yoğun LDL partiküllerinin, daha büyük, daha batmaz (buoyant) subgruplarla kıyaslandığında özellikle aterojenik olduğu şeklindedir, çünkü kan dolaşımında daha uzun süre kalırlar, endotelial bariyere penetrasyonda tercih edilirler ve daha fazla oksidatif hassasiyetleri vardır. Oksidatif modifikasyon, daha aterojenik LDL dönüşümünde başlangıç basamağı olarak ele alınmalıdır.

Aterojenik Dislipidemi

Yüksek plazma trigliserid ve düşük HDL-Kolesterol düzeyleri genellikle küçük, yoğun LDL partikülleriyle birlikte olur ve birlikte “Aterojenik Lipoprotein Fenotipi”ni oluşturur. Bu fenotip yüksek oranda aterojeniktir ve prevelansı, aterosklerotik hastalığın gelişiminde hiperkolesterolemi, daha fazla sorumluluğa sahip olduğunu gösterebilir.

Aterojenik dislipidemi abdominal obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir ve metabolik sendromun bir komponenti olarak yer almaktadır. Bu, aterojenik lipoprotein fenotipinin önemini ve muhtemelen LDL-Kolesterolün önüne de geçtiğini ortaya koyabilir, çünkü KVH olan pekçok hastada hiperkolesterolemi ile kıyaslandığında bu üçlü triadın daha fazla görüldüğü bilinmektedir.

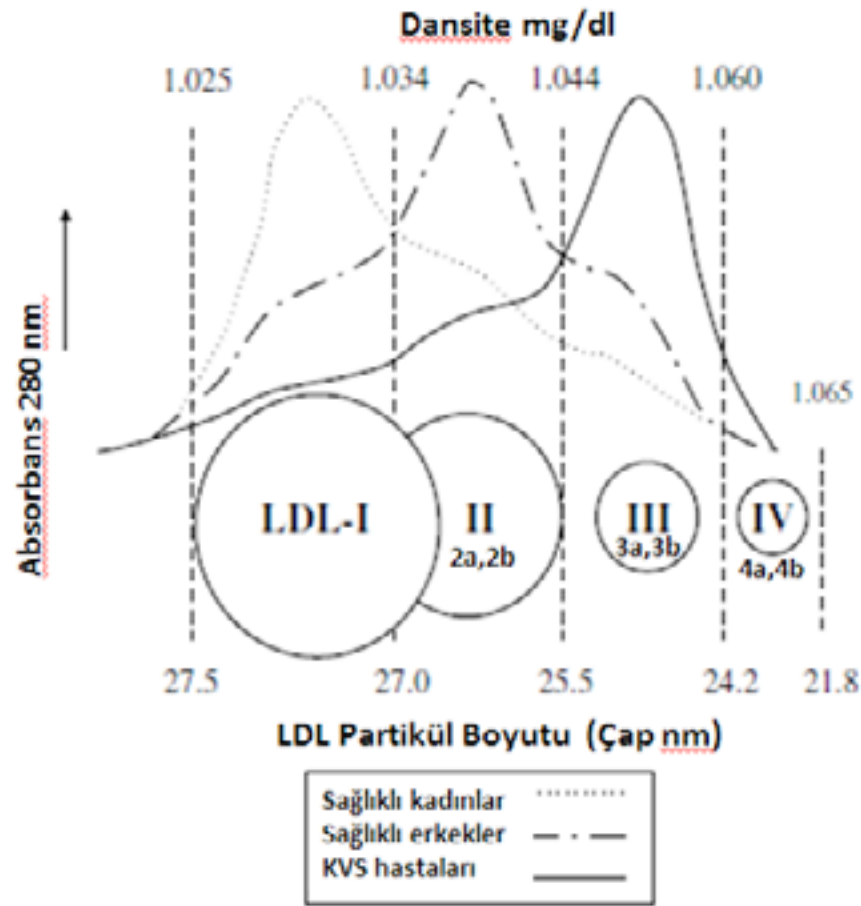
Ek olarak non-HDL-Kolesterol ve apolipoprotein B (Apo-B), KKH riski için LDL'den daha iyi belirteç olabilirler. Non-HDL-Kolesterol, bütün aterojenik lipoproteinlerle taşınan kolesterolün ölçümüdür ve LDL partikülleri başta olmak üzere, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), kalıntı (remnant) lipoproteinler, şilomikronlar (ve kalıntıları) ve lipoprotein (a)'dan oluşmaktadır. Partikül sayısına gelince, bir Apo-B molekülü her lipoprotein partikülü üzerinde bulunmaktadır, bu nedenle Apo-B çoğunlukla, lipoprotein konsantrasyonunda hakim belirleyicidir.

LDL-Kolesterol

Kardiyovasküler risk üzerinde LDL-Kolesterolün kantiyesinden çok kalitesinin önemli olduğunu gösteren artan sayıda kanıt vardır. Pik partikül çapı veya ultrasentrifüjal yoğunluk ölçümüne dayanarak bireyler genelde iki yaygın subgruba ayrılır. Çoğunluk büyük ve orta boyutta LDL (LDL model A), daha az kişi yüksek oranda daha küçük boyutlu LDL (LDL model B) partikülüne sahiptir.

LDL boyut, yoğunluk, fizikokimyasal bileşim, metabolik davranış ve aterojenite açısından çoklu ve farklı subgruplardan oluşur. En az 4 ana subgrup mevcuttur; büyük: LDL-1, orta: LDL-2, küçük: LDL-3 ve çok küçük: LDL-4. Küçük, yoğun LDL'nin hakim olması KKH için yaklaşık üç-yedi kat risk artışına yol açar. Şekil 1'de boyut ve yoğunluğa göre LDL subgruplarının dağılımı görülmektedir.

Küçük, yoğun LDL'nin artmış aterojenitesini açıklamak için çeşitli nedenler öne sürülmüştür. Daha büyük, daha batmaz LDL'ye göre küçük, yoğun LDL arter dokusuna daha kolayca tutunur, plazminojen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1)'i ve tromboksan A2 (TXA2) sentezini stimüle eder, sialik asit içeriği ve reseptör aracılı uptake azalmıştır, oksidatif duyarlılık ve redükte antioksidan konsantrasyonu artmıştır. Bu nedenlerden dolayı National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), küçük, yoğun LDL hakimiyetini, belirgin kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul etmiştir.

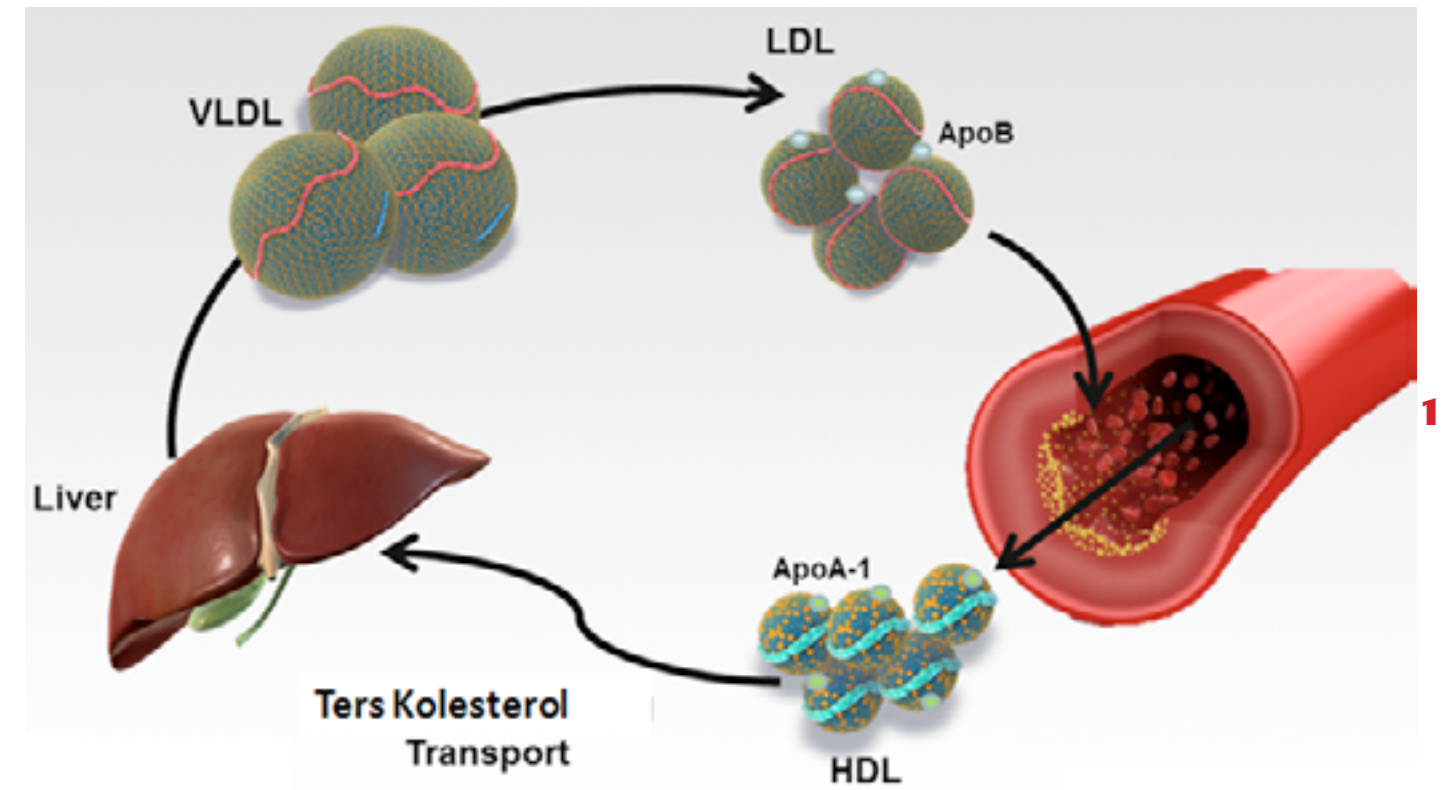


Şekil-1. Boyut ve yoğunluğa göre LDL subgruplarının dağılımı

HDL-Kolesterol

Pekçok epidemiyolojik çalışma HDL-Kolesterolün KKH için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Framingham Kalp Çalışmasında, sonradan gelişen KKH için HDL'nin, LDL, total kolesterol ve plazma trigliserid düzeylerine göre daha güçlü risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Miyokard infarktüsü riskinin HDL'deki her 5 mg/dl düşüş için yaklaşık % 25 arttığı gösterilmiştir. HDL, statinlerin LDL ve KKH risk azaltımındaki etkisine rakip olabilecek gelişmekte olan teröpatik bir hedeftir.

rak iki alt sınıfı vardır. Küçük olanlar HDL-3'tür ve "a", "b" ve "c" alt türleri vardır. HDL partikülleri apolipoproteinlerin kompozisyonu açısından da farklılık gösterir. Neredeyse sadece apo-A1 içerenler ve diğerlerinden oluşanlar. Ek olarak, çok küçük fraksiyonlar lipid içermeyenler veya lipid fakir Apo-A1'den oluşanlar da vardır (Şekil-4). HDL subgrupları, antioksidatif özellikleri ve perifer dokulardan kolesterol akışını desteklemedeki farklı kapasitele-ri nedeniyle farklı antiaterojenik karaktere sahiptir. Düşük büyük ve yüksek küçük HDL plazma düzeyleri glukoz tolerans bozukluğu (IGT) veya tip 2 diabetes mellitus (T2DM)'lu



Şekil-2. HDL'nin işlevselliği ve ters kolesterol transportu

HDL yaklaşık eşit oranda protein ve lipid içeriğine sahip bir lipoprotein sınıfıdır. Değişik HDL subgrupları içerdikleri trigliserid, apolipoproteinler apo-A1 ve apo-AII, Paraoksonaz-1, Platelet-aktiviting faktör asetil hidrolaz (PAF-AH veya Lp-PLA2), Lesitin kolesterol asetil transferaz (LCAT), Kolesterol ester transfer protein (CEPT) ve Fosfolipid transfer protein (PLTP) gibi lipid transfer enzim ve proteinleri açısından farklıdır. Bunun dışında HDL yağda çözünen vitaminler ve antioksidanlar içerir. HDL'nin koruyucu faydaları büyük ölçüde ters kolesterol transportundaki rolüne atfedilir, fakat HDL'nin ayrıca değişik başka antiatero-

jenik özellikleri de vardır. Şekil-2'de HDL'nin işlevselliği ve ters kolesterol transportu görülmektedir.

HDL partikülleri farklı şekil ve boyuttadır, yani heterojendir. Diskoid ve sferik partiküller vardır. Laboratuvar şartlarında ölçülen HDL-Kolesterol esas olarak sferik olanlardır. HDL analitik ultrasentrifugasyon yöntemiyle ölçülebilir. Başlangıçta 3 ana HDL belirlenmiştir; HDL-1, HDL-2, HDL-3 (Şekil-3).

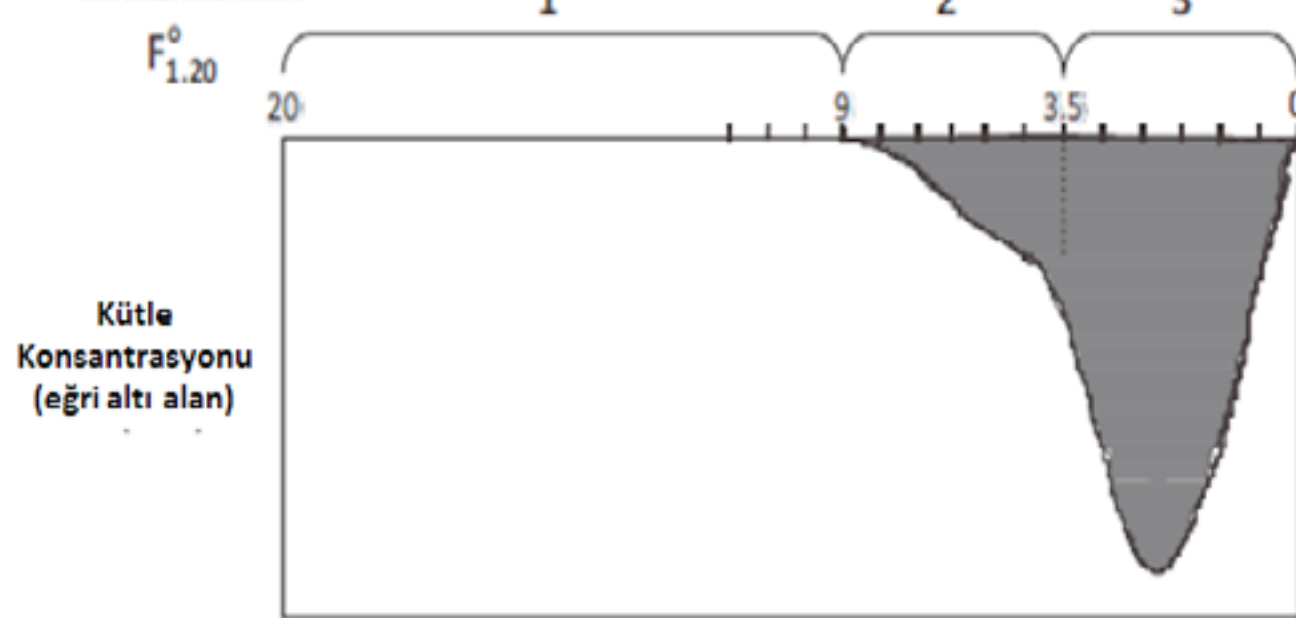
HDL-1 genellikle insan plazmasında önemli ölçüde tespit edilemez. Büyük partiküllü olan HDL-2'dir ve "a" ve "b" ola-

erişkinlerde gözlenmiştir. Anormal HDL boyut dağılımı, IGT olanların T2DM'a dönüşümü insidansını göstermede iyi bir belirleyicidir. İnsülin direnci ve T2DM bulunan çocuklarda yapılan bir çalışmada HDL dağılımının küçük partiküle kaydığı gösterilmiştir. Erşkinlerde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre küçük HDL partikülleri kardiyovasküler/T2DM risk faktörü olarak sergilenirken, büyük HDL partikülleri koruyucu fraksiyondur. Bununla birlikte kardiyovasküler korumada hangi fraksiyonunun daha etkin olduğu hala tartışmalıdır. Küçük HDL partikülleri perifer dokulardan kolesterolün en iyi alıcısıdır ve büyük HDL'den daha iyi antioksidan özelliklere sahiptir. Bundan başka tiazolidinedionlar ve fibratlar gibi antiaterojenik ilaçlar HDL boyut dağılımını küçük partiküller yönüne kaydırmaktadır. Ciddi hipoalifalipoproteinemisi olup KKH hastalığı gelişmeyen bireylerde yüksek oranda küçük HDL bulunması, küçük HDL partiküllerinin ateroprotektif rolü olduğu savını güçlendirmektedir. Sonuçta günümüz itibariyle HDL subgrup ayrımının klinik ve tedavi açısından önemi net olarak bilinmemektedir. Şekil-5'de lipoprotein subgruplarının karşılaştırılması görülmektedir.

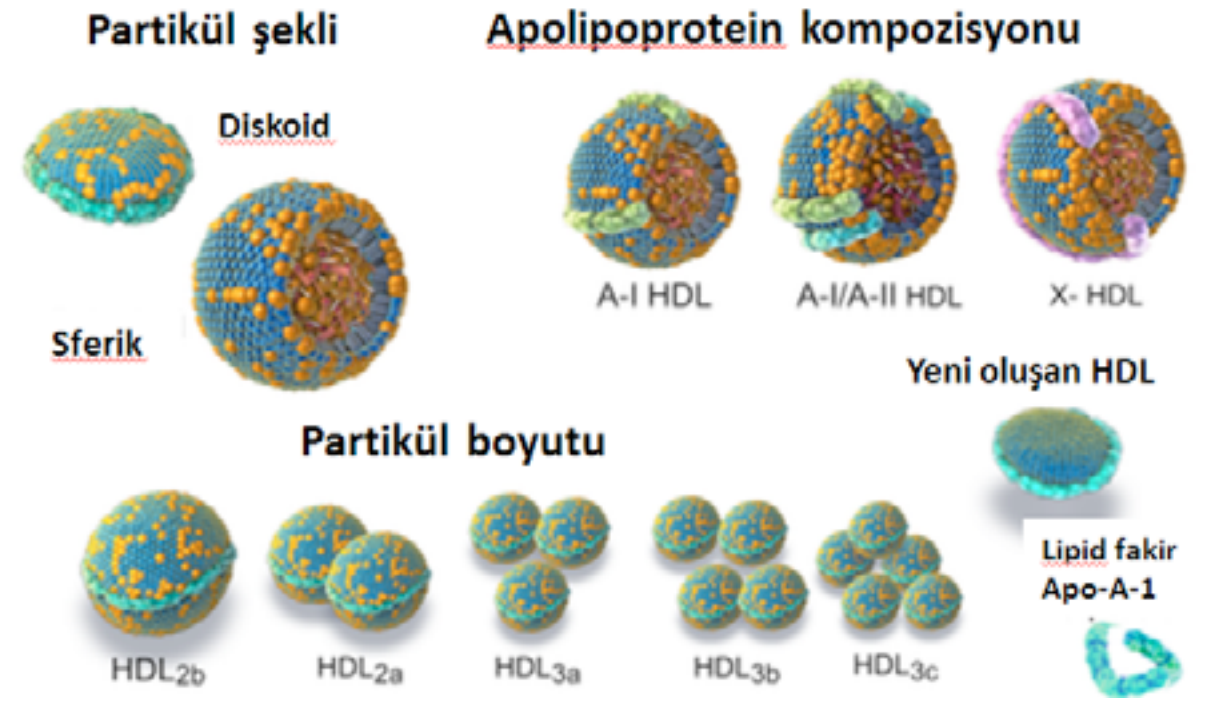
ni azalttığını göstermiştir. Statin ile tedavi edilen hastalarda aynı statin veya eşdeğer dozda farklı statinlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda doz bağımlı olarak statinlerin KKH olaylarını azalttığı gösterilmiştir. Lipoprotein partikül boyutunun tedavi ajanından farklı etkilenebileceği yönünde çalışmalar vardır. Özellikle Enhance çalışmasının sonuçları bu kaygıyı kuvvetlendirmiştir. Ezetimib ile yapılan bu çalışmanın sonucunda ezetimib'in LDL'yi düşürmesine rağmen primer sonlanım noktası olarak belirlenen KKH'ni önlemediği görülmüştür. Bunun da ötesinde ezetimib'in mortaliteye olumsuz etki yaptığı bildirilmiştir. Bu karmaşanın sebebini araştıran çalışmaların en önemlisini Bernis-Rizzo ve ark.ları yapmıştır. Bu çalışmada, ezetimib'in büyük partiküllü LDL alt türlerini düşürürken, küçük partiküllü pro-aterojenik LDL alt türlerini yükselttiği ve birlikte kullanıldığında küçük, yoğun LDL alt türlerine etkili statinlerin etkisini baskıladığı gösterilmiştir. Bu özellik, LDL'yi düşürmesine rağmen ezetimibin ateroskleroza önlemede etkin olmadığı görüşünün doğmasına neden olmuştur, hatta ateroskleroza olumsuz etki yapabileceği sonucu bile ortaya çıkmıştır.

Ateroskleroz riskini azaltmada HDL'yi yükseltmenin önemi vurgulanırken, yakınlarda tamamlanan Aim-High çalışması, Enhance çalışması gibi hayal kırıklığı yaratmıştır.

HDL Subgrupları



Şekil-3. Analitik ultrasentrifügasyon yöntemiyle HDL ölçümü



Şekil-4. Özelliklerine göre HDL subgruplarının dağılımı

VLDL	Büyük 60-200			Orta 35-60			Küçük 27-35		
LDL	IDL 23-27			Büyük 21.3-23			Küçük 18.3-21.2		
HDL	Büyük 8.8-13			Orta 8.2-8.8			Küçük 7.3-8.2		

Şekil-5. Lipoprotein subgruplarının karşılaştırmalı görüntüsü

KKH mevcut, statin kullanan, LDL düzeyi 70 mg/dl'den düşük hastaların tedavisine niasin eklendiğinde, 36 aylık tedavi sonrasında HDL-Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde belirgin düzelme olmasına rağmen, klinik sonuçları açısından niasinin fayda sağlamadığı görülmüştür. Çok yakınlarda Ballantyne ve ark.larının yaptığı çalışma bu soruyu aydınlatır nitelikte sonuçlanmıştır. Çalışmada niasin tek başına ve statin ile birlikte kullanıldığında total HDL'yi yükseltmiş, ama esas etki antiaterojenik etkisi daha düşük olduğu düşünülen HDL-2 üzerine olmuştur, niasinin HDL-3'e ilgisi daha az olarak bulunmuştur. Statinlerin HDL-2 üzerine hiç etkilemediği, ancak HDL-3 üzerine bir miktar olumlu etkisi var olduğu ve az da olsa HDL-3'ü yükselttiği gösterilmiştir. Sonuçta niasinle toplam HDL yük-

KAYNAKLAR

1. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinaz G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Vekic J. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. Transl Res. 2009, 153(5):217-23.
2. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, Krauss RM, Otvos JD, Remaley AT, Schaefer EJ. [HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events](#). Clin Chem. 2011, 57(3):392-410.
3. García-Sánchez C, Torres-Tamayo M, Juárez-Meavepeña M, López-Osorio C, Toledo-Ibelle P, Monter-Garrido M, Cruz-Robles D, Carreón-Torres E, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O. [Lipid plasma concentrations of HDL subclasses determined by enzymatic staining on polyacrylamide electrophoresis gels in children with metabolic syndrome](#). Clin Chim Acta. 2011, 412(3-4):292-8
4. Wojczynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK. High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN): an interventional study. Lipids Health Dis. 2011, 10:181

selse bile bu yükselme KVV'dan korumada klinik önem arz etmiyor olabilir sonucu çıkmıştır. Fibratların HDL boyut dağılımını küçük partiküller yönüne kaydırması ve Field ve Accord çalışmalarında fibratların kardiyovasküler açıdan primer sonuçları olumlu etkilerinin olduğu yönünde bulgular olması, Aim-High çalışmasında niasinle elde edilen olumsuz sonuçlarda HDL subgrup etkisinin sorumlu olduğu kanısını güçlendirmektedir.

Başta ATP III olmak üzere şu an için kılavuzlar LDL-HDL subgruplarına yönelik tedavi yaklaşımı sergilemiyorlar. Ancak ilerleyen çalışmalarla beraber aterosklerozun önlenmesinde daha tercih edilir yöntem olacaktır.

5. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinaz GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. Eur Heart J. 2010, 31(13):1633-9.
6. Ballantyne C, Gleim G, Liu N, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, Mitchel Y. Effects of coadministered extended-release niacin/laropiprant and simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with dyslipidemia. J Clin Lipidol. 2012, (Baskıda)
7. Tsai MY, Ordovas JM, Li N, Straka RJ, Hanson NQ, Arends VL, Arnett D. Effect of fenofibrate therapy and ABCA1 polymorphisms on high-density lipoprotein subclasses in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network. Mol Genet Metab. 2010, 100(2):118-22.
8. Rosenson RS. Is CETP Inhibition the Answer to Residual Risk? A Global Perspective. Medscape Education. Diabetes & Endocrinology. <http://www.medscape.org/viewarticle/757047>
9. von Eckardstein A. HDL in Motion: Molecular Dynamics & Disease Pathophysiology. <http://www.medscape.org/viewarticle/760297>

GEBELİĞİN TİROİD HASTALIKLARINA ETKİSİ

Dr. Belgin Efe

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda tiroid hastalıkları sıktır. Gebelik esnasında tiroide ilişkin hastalıkları belirlemek ve tedavi etmek, annenin ve bebeğinin sağlığını güvence altına almak için gebelikte tiroide ilişkin fizyolojik değişikliklerin dikkate alınması büyük önem taşır.

Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler gebeliğin ilk yarısında belirgindir. Normal tiroid fonksiyonu olan kadında, gebeliğin ilk trimestrinde TSH reseptörünü stimule eden hCG artışı nedeniyle T4 ve T3 üretiminde artma ile TSH baskılanır. 10-12. gebelik haftası hCG'nin tepe yaptığı, TSH'nın en düşük düzeye indiği dönem olup, bu noktadan sonra hCG 20. haftaya kadar yavaşça azalır. Gebelik ilk trimesterde TSH, 2. ve 3. trimester ve gebelik öncesi döneme göre daha düşüktür.

Gebeliğin hiperöstrojenik zemininde ilk trimesterde 1.5-2 kat artan (hepatik üretim artışı + klirens azalması) Tiroid hormon Bağlayan Globulin (TBG), gebelik ortasında plato yapar ve doğumdan kısa süre sonraya kadar düzeyini korur. TBG'nin artmış konsantrasyonu ekstratiroidal havuza yayılır ve Total T4 (TT4) ve T3 sentezinin birlikte artışına neden olur. Serbest T4 (sT4) düzeyi ise hCG'nin tepe yaptığı dönem haricinde tiroid hormon bağlanma oranındaki azalmaya paralel %50 azalma gösterir, gebeliğin çoğu süresinde normal sınırlarda kalır. sT4 indeksi, genel olarak doğru bilgi verir. sT4 gebelik döneminde gebe olmayana göre düşük, TT4 ise gebelik döneminde gebe olmayana göre yüksektir. sT4 için gebeliğe ilişkin belirlenmiş net referans aralığı olmaması nedeniyle, tiroid fonksiyonlarının takibinde TT4'ün 1.5'luk düzeltme faktörüyle çarpılarak

izlenmesi genel öneridir. TSH'nın ise trimestra spesifik olarak izlenmesi gereklidir:

- 1.trimester için: 0.1 mIU/l - <2.5 mIU/l
- 2.trimester için: 0.2 mIU/l - <3 mIU/l
- 3.trimester için: 0.3 mIU/l - <3 mIU/l

Plazma volümünün artması, tiroid hormon dağılımının değişmesi, artmış tiroid hormon metabolizması, iyodun artmış renal klirensi gebelikte daha fazla tiroid hormon gereksiniminden sorumlu faktörlerdir. Tiroid gebelik esnasında fonksiyonlarını %30-50 arttırmak zorundadır. Bu hormonal ortam nörolojik gelişimin kritik döneminde fetusa uygun miktarda tiroid hormonu sağlar. Fetal tiroid 2. trimester - 20. haftadan itibaren hormon üretmeye başlar.

Artmış tiroid hormon gereksinimi yanı sıra, renal iyot kayıpları (gebelikte glomerul filtrasyon hızındaki artış nedeniyle renal iyot klirensinin %30-50 artışı) ve fetusun iyot gereksiniminin karşılanması gereği gebelikte daha fazla iyot alınmasını zorunlu kılar. Yetişkinde 150 mcg olan günlük iyot ihtiyacı, gebelikte 250 mcg'a ulaşır. Gerekli iyot karşılanmazsa, T4 düzeyi azalırken TSH ve dolayısıyla tiroid volümü artar.

Normal koşullarda da gebelerde tiroid volümü %20-30 artış gösterir. Koloidin artmış miktarı ile birlikte folikül büyüklüğünde artma ve artmış kan volümü ile karakterize tiromegali, hCG'nin tirotropik etkisine cevaptır. İyot eksikliğinde ise ek guatrojenik etki kalıcı patolojik değişikliklere neden olur.

Gebeliğin gelişimi ve plasentanın büyümesi immün sistem üzerinde derin etki sahibidir. Fetusun %50 paternal antije-

ni ile oluşumuna izin verilebilmesi için otoimmün cevapların baştan başa supresyonu gereklidir. hCG, gebelik esnasında oluşan immün supresyonda rol sahibidir. İmmün supresif etkiler hCG'e cevap olarak gonadal steroid sekresyonu ile oluşur. Gebelikte immün ayrıcalığa izin veren immün supresyon mekanizmaları:

- Maternal periferik immün sistem
 - Regulatuar (düzenleyici) T hücrelerinin artışı, fetal-reaktif immün hücreleri suprese eder.
 - Seks steroidleri immün sistemi etkiler ve B hücrelerini negatif olarak düzenler.
- Maternal-fetal karşılaşma noktası(trofoblast-immün hücre etkileşimi)
 - Trofoblast hücreleri üzerinde Fas ekspresyonu ile aktive T hücrelerinde apopitoz oluşturulur.
 - Lokal sitokinler ve kemokinlerle T hücre proliferasyonu inhibe edilir.
 - HLA-G'nin ekspresyonu ile natural killer hücreleri inhibe edilir.
 - Kompleman sistemi inaktive edilir

Postpartum dönem, immünsupresyonun kaybolması ile otoimmün tiroid hastalıklarının tetiklenmesine yol açan bir dönemdir. Gebeliğin otoimmün kökenli tiroid hastalıklarına etkisi, gebelik süresince genel olarak iyileştirici, gebeliğin bitmesiyle tetikleyici doğrultudadır.

Gebelikte bazal metabolik hızın artışı, periferik vasküler direncin azalmasına bağlı vazodilatasyon yanısıra nonspesifik semptomların varlığı gebede sıkça tiroid disfonksiyonu olasılığını akla getirir.

Normal gebelikte, belirtilen tüm değişiklikler çeşitli tiroid hastalıklarının tanısını, seyrini ve tedavi biçimini etkiler.

Yüksek riskli gebeler:

- Ailede veya kendinde tiroid hastalığı anamnezi (hipertiroidi, postpartum tiroidit)
- Tiroid operasyonu geçirmiş olanlar
- Tip 1 DM veya diğer otoimmün hastalık mevcudiyeti
- Tiroid hastalığı düşündüren klinik veya guatr varlığında
- Önceden tiroid antikor pozitifliği olanlar
- Anemi, kolesterol yüksekliği veya hiponatremisi olanlar

- Baş-boyna yönelik radyoterapi alanlar
- İnfertilite tedavisi görenler
- Düşük veya ölü doğum öyküsü olanlar tiroid hastalığı açısından araştırılmalıdır.

Gebelikte tiroid fonksiyon testlerindeki fizyolojik değişikliklerin yanlış yorumlanmasına yol açan başlıca durumlar; gebelik öncesi subklinik hipotiroidiyi işaret eden artmış TSH düzeyine sahip kadının ilk trimestrda normal sınırlar içinde kalan TSH düzeyi nedeniyle eutiroid sanılması, eutiroid gebenin subklinik tirotoksikoz sanılması veya tiroid nodülü olan gebede trimestra spesifik TSH düzeyi dikkate alınmadıysa otonom fonksiyonlu nodül tanısı konması biçiminde özetlenebilir.

Gebelik, ilerledikçe hem B hem T hücre fonksiyonlarının azalması ile karakterize olan immün sistem üzerindeki etkileriyle, otoimmün tiroid hastalıklarının seyrinde dikkate değer değişiklikler oluşturur.

Reproduktif çağıdaki eutiroid kadınlar arasında tiroid otoimmünite prevalansı yüksek olup, <39 yaş kadınların%12.6'sında tiroid Peroksidaz antikor (TPOAb), %13.6'sında Tiroglobulin antikor (TgAb) saptanmıştır. Bu kadınlarda hem gebelik komplikasyonları hem de subklinik hipotiroidi ve postpartum tiroidit riski artmıştır. Gebelik öncesi tiroid antikor pozitifliği olan, TSH> 2.5 mIU/l olanlara L-T4 başlanması önerilir.

Postpartum tiroidit, gebeliğin immünsuprese koşullarında sessiz olan, altta yatan muhtemel otoimmün tiroid hastalığının gebelik sonrası immün rebound ile alevlenmesi olarak düşünülür.

TPOAb pozitifliği olan kadınların %50'sinde postpartum tiroid disfonksiyonu, bunların da %20'sinde kalıcı hipotiroidi gelişir. İlk gebeliğinde postpartum tiroid disfonksiyonu yaşayanların %70'inde takip eden gebelikte rekürrens bildirilmiştir.

Graves'te TSH Reseptör Antikoru (TRAb) aracılığı ile tiroid stimülasyonu ilk trimestr'da hastalığı alevlendirir, 2. ve3. trimestrlarda TRAb titreleri ve hastalık aktivitesi azalır, doğum sonrası ilk aylarda tekrar hız kazanır: Gebeliğin erken döneminde (10-12. hafta) hCG tırmanması ile ilişki-

li hipertiroidi yaşayanların postpartum Graves rekürrensi için ilave risk taşıdığı gözlenmiştir.

Antitiroid ile Graves'i remisyonda olanlar gebelik yaşamadıysa remisyon devam etmekte, postpartum 4-8. ayda olanlarda ise Graves nüksetmektedir.

Graves tanısı alan kadınların %30'unda Graves başlangıcından 12 ay önce gebelik yaşadıkları belirlenmiştir.

Haşimoto tiroiditi olanlarda gebelikte antikor titreleri azalır, doğum sonrası hızla artar. 9-18 gebelik haftalarında gestasyonel yaşın TPOAb pozitifliği ile negatif ilişkisi, gebeliğin artmış regulatuar T hücre aktivitesine sekonder immün supresif etkisiyle açıklanabilir. Antikor titrelerinin artış döneminde akut T hücre aracılıklı tiroid hücre hasarı %30 olguda saptanmıştır.

Gebeliğin lyot eksikliği ile katlanan potansiyel guatrojenik etkisi nodüler tiroid hastalığının progresyonuna yol açar. Kadınlarda daha sık görülen tiroid nodülünün insidansı yaşla artış göstermekte, nodüler hastalık prevalansı en az bir gebelik yaşamış olanlarda, gebelik yaşamayanlara göre 3 kat fazla saptanmaktadır. Gebelerde tiroid nodülü prevalansı %15 saptanmış olup, gebelik boyunca nodül volümlerinin büyüdüğü ve gebelerin %11-25'inde yeni nodüller geliştiği belirlenmiştir.

Gebede belirlenen tiroid nodülüne yaklaşım gebe olmayandakinden farksızdır. Tiroid

nodülüne ilişkin baskı semptomları veya malignite riski taşıdığına ilişkin öykü esas alınarak, <20 yaş gebelerde özel dikkat sarfederek tiroid USG ile nodül malignite kriterleri açısından değerlendirilmelidir. Güvenilir bir işlem olan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) fetusun gestasyonel yaşı dikkate alınmadan tanı amaçlı ≥10 mm'lik solid nodüllere, şüphe taşıyorsa 5 mm'lik olanlara da yapılmalıdır. Selim nodüllerin izlenmesi, nodül oluşumunu ve büyümesini önlemede etkinliği sınırlı olan L-Tiroksin (L-T4) verilmemesi önerilir. Lyot eksikliği alanlarında ise L-T4 ile supresyon tedavisi önerilir.

Sitolojik tanısı foliküler veya Hurthle hücreli neoplazm olan nodüllerin temkinli biçimde yakın klinik ve USG takibi

gereklidir. Gebelikteki tiroid stimülasyonunun tiroid folikül epitelinde yarattığı fizyolojik artışın, sitolojik modifikasyonda katkısı olabileceği dikkate alınarak, cerrahi olasılığı da gündemde tutularak izlenmesi gereklidir.

Sitolojik tanısı maligniteyi işaret eden tiroid nodülleri, gebelik başlangıcında saptandıysa, hastalık ilerlemiş halde ise veya USG ile izlemde büyüyorsa 24. gebelik haftasına kadar opere edilebilir. Sabit kalırsa veya gebelik ikinci yarısında saptandıysa cerrahinin postpartum döneme bırakılması ve en sık karşılaşılan diferensiye (papiller) tiroid Ca varlığında TSH: 0.1-0.5 mIU/l supresyonu sağlayacak L-T4 dozunun bekleme döneminde verilmesi gereklidir.

Reproduktif çağıdaki (15-44 yaş) kadınlarda en sık malignite olan Diferensiye Tiroid Kanseri (DTK) 100.000'de 3.6-14 prevalans göstermektedir. DTK'lerinin %10'u gebede ya da postpartum dönemde saptanır. Gebede tiroid Ca'nin tedavisi etik sorunlar içermekte ve maternal optimal tedavi ile fetusun güvenliği arasında bir zıtlık barındırmaktadır. DTK prognozunun gebelerde gebe olmayandan farksız olduğu, cerrahinin postpartum döneme geciktirilmesi halinde surveyin olumsuz etkilendiği pek çok kontrollü çalışma ile doğrulanmıştır. Operasyon kararı alınırken gebeye durumun açık biçimde, riskleri ile anlatılması ve onayının alınması gerekli koşuldur. Cerrahi gebelikte uygulandığında endokrin komplikasyon %15.9, gebe olmayanda %8.2 iken, genel komplikasyonlar gebede %22.4, gebe olmayanda %3.6 olarak bildirilmiştir.

Gebelik sırasında tiroid cerrahisi uygulanmış ve L-T4 alacak hastalarda, özellikle de gebeliğin ilk yarısında hafif hipotiroidinin bile fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceği, subklinik tirotoksikozun ise fetal gelişime zararı olmayacağı bilgisinin önemi unutulmamalıdır.

DTK için tedavi edilmiş hastalar, yeni bir gebelik yaşadığında rekürrens veya metastaz oluşumunun arttığına, surveyin olumsuz etkilendiğine ilişkin bulgu bildirilmemiştir. Radyoaktif lyot (RAI) tedavisi almış olan DTK'li kadınların gonadal ve reproduktif fonksiyonları incelendiğinde olguların %8-27'sinde menstruel periyotların geçici yokluğuna rağmen uzun süreli infertilite riskinin olmadığı, bebeğe ilişkin risklerin artmadığı belirlenmiştir. RAI tedavisi alan kadının gebelik öncesi 6 ay -1 yıl beklemesi önerilir.

TİRODİN GEBELİK ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Baştemir

Özel Sani Konukoğlu Hastanesi, Gaziantep

Son yıllarda tiroid fizyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili gebe kadınlarda yapılmış çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda tiroid hastalığı olan gebe kadınların tedavisi konusunda bilgi birikimi artmıştır. Tiroid hastalığı olan gebe kadınların değerlendirilmesi ve tedavisi gebe olmayan kadınlardan bazı yönleriyle farklılık gösterir. Gebe kadınlarda görülen tiroid hastalığına tanısız yaklaşım ve değerlendirme, normal gebelik sırasında gelişen tiroid fizyolojisi ve fonksiyonu değişikliklerini anlamayı gerektirir.

Gebelik sırasında tiroid bez hacmi genellikle artar ve tiroid hormon sentezi gebelik öncesine göre yaklaşık % 50 artış gösterebilir. Gebeliğin ilk trimesterinde büyük artış gösteren insan korionik gonadotropin (hCG) gebeliğin ortasında plato yapar ve gebelik sonuna kadar seviyesini korur. hCG, TSH benzeri etki ile T4 ve T3 hormon seviyelerini arttırırken TSH seviyesinde azalmaya neden olur. Gebelikte hiperöstrojenizme bağlı tiroksin bağlayıcı globulin seviyesinde % 100 e ulaşan artışlar olur ve buna bağlı olarak total T4 ve T3 konsantrasyonlarında artış olur. Gebelikte maternal glomerüler filtrasyon hızındaki artış ve T4 ün transplazental geçişi tiroid hormon sentezindeki artışın diğer nedenleridir. Tiroid fonksiyon testlerini değerlendirirken normal referans değerlerin gebeliğe özgü hale getirilmesi gerekir.

Gebelikte tiroid fizyolojisindeki değişiklikler nedeniyle American Thyroid Association(ATA) ' ın yayınladığı gebelik ve postpartum dönemde tiroid hastalığının teşhis ve tedavi kılavuzu trimester spesifik TSH ve T4 referans aralığı önermektedir. Eğer laboratuvar TSH (mU/L) için trimester

spesifik referans aralığı vermiyorsa aşağıdaki referans aralığı kullanılabilir:

- Birinci trimester için 0.1-2.5
- İkinci trimester için 0.2-3.0
- Üçüncü trimester için 0.3-3.0

Gebelikte serbest T4 referans aralığı kullanılan metoda göre değişiklik gösterir.Bu nedenle serbest T4 değerleri yorumlanırken kullanılan metoda spesifik referans aralığına ihtiyaç duyulur. Gebelik sırasında serbest T4 ü değerlendirmek için kullanılabilecek optimal metod serum örneklerinin dializat veya ultrafiltratında T4 ölçümünün yapıldığı Liquid chromatography/tandem mass spectrometry yöntemidir. Fakat bu yöntem her laboratuvarda kullanılmadığından klinisyenler serbest T4 ölçümünün yapıldığı metodun kısıtlamalarını göz önüne alarak sonuçları değerlendirmelidirler.

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm kadınlarda ovulatuvar disfonksiyona neden olabilir, dolayısıyla hipotiroid kadınlar gebe kalmada güçlük çekerler. Gebelerde hipotiroidi prevalansı yaklaşık %2.5 tur ve büyük çoğunluğu subklinik olgudur. İlk trimesterde iyot eksikliğine bağlı geçici yüksek serum TSH seviyeleri görülebilir. Reprodüktif yaştaki kadınlarda hipotiroidizmin en sık görülen nedeni (iyot eksikliği yok ise) otoimmün tiroid hastalığıdır. Gebelerde hipotiroidinin klinik özellikleri gebe olmayan kadınlardaki ile benzerlik gösterir.

Gebe kadınlarda serum TSH düzeyi >2.5 mU/L ise tiroid disfonksiyonu düşünülmelidir. İlk trimester için TSH düze-

yi >2.5 mU/L ise bu değer çok yüksek olarak değerlendirilebilir. TSH düzeyi >4 mU/L saptanırsa tiroid antikörlerine bakılmaksızın hipotiroidi düşünülmelidir.

Hipotiroidide gebelik komplikasyonlarında artış görülür. Yapılan çalışmalarda hipotiroid kadınlarda erken doğum 3 kat daha yüksek saptanmıştır. Hipotiroidide spontan abortus, prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmıştır. Yeterli tedavi görmeyen aşikar hipotiroidi hastalarında fetal kayıp oranı yüksektir. Hipotiroidili gebe kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve plazenta ayrılması riski artmıştır. Gebelikte aşikar hipotiroidi perinatal morbidite ve mortaliteye, postpartum hemorajiye ve çocukta nöropsikolojik ve bilişsel bozukluklara neden olabilir.

Subklinik hipotiroidide gebelik komplikasyon riski yüksektir ve gelişen fetusta nörobilişsel bozukluk riski vardır. Yapılan prospektif randomize bir çalışmada anti tiroid peroksidaz antikoru pozitif subklinik hipotiroidili hastalarda gebelik komplikasyon riski yüksek olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada TSH değeri 2.5-5.0 mIU/L arasında olan tiroid antikoru negatif olgularda ötiroid olgulara göre daha yüksek abortus oranı saptanmıştır. Subklinik hipotiroidinin fetal nörobilişsel gelişim üzerine etkisi belirsizdir.

Hipotiroidide LT4 ile tedavi hedefi maternal serum TSH değerlerini trimester spesifik gebelik referans değerlerine getirmektir.

GEBELİKTE HİPERTİROİDİ

Gebelik sırasında hipertiroidi rölatif olarak daha az görülür. Düşük fertilite ve artmış gebelik kaybı yanı sıra gestasyonel immün değişiklikler nedeniyle otoimmün hastalıkların baskılanması buna neden olabilir. Graves hastalığı gebelerde otoimmün hipertiroidinin en sık nedenidir. Gebelerin % 0.1-1 inde hipertiroidi görülür (%0.4 klinik ve %0.6 subklinik). Hipertiroidinin diğer nedenleri olan toksik multinodüler guatr, toksik adenom, faktisiyöz tirotoksikoz ve subakut tiroidit çok nadir görülür. Gestasyonel hipertiroidi Graves hastalığından daha sık görülür. Gestasyonel hipertiroidi geçici hipertiroidi olarak da tanımlanabilir. Gebeliğin ilk yarısında görülür ve tiroid otoantikörleri saptanmaz. Gebelerin %1-3 ünde görülür ve artmış hCG seviyelerine sekonder gelişir. Hiperemesis gravidarum

gestasyonel hipertiroidiye eşlik edebilir. hCG bağımlı tirotoksikoz ile ilişkili durumlar arasında çoğul gebelik, hidatiform mol ve koriokarsinom yer alır.

Serum TSH seviyeleri ilk trimesterde hCG nin TSH reseptörünü uyarıcı etkisine bağlı olarak düşer. Normal serum TSH düzeyi 0.03 mIU/mL ye kadar düşebilir. Subnormal TSH düzeyleri mutlaka serbest T4 düzeyleri ile birlikte yorumlanmalıdır. Klinik hipertiroidi tanısı suprese TSH ve yüksek serbest T4 düzeyi ile desteklenmelidir. Gestasyonel hipertiroidi ve Graves hastalığı arasında ayırım klinik olarak yapılamaz ise TSH reseptör antikörünün saptanması ayırıcı tanıya yardımcı olur. Nodüler guatr varlığında total T3 düzeylerine bakılması T3 toksikozu olasılığının değerlendirilmesine yardımcı olur.

Yapılan çok sayıda çalışma hipertiroidide görülen obstetrik ve medikal komplikasyonların hipertiroidinin kontrolü ve gebelikteki ötiroid süre ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kötü kontrollü hipertiroidi abortus, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, prematürite, gebeliğe bağlı hipertansiyon, intra uterin gelişme geriliği, tiroid fırtınası ve maternal konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Gebeliğin 22-26 haftasında yüksek TSH reseptör antikör titresi saptanırsa fetal ve neonatal hipertiroidi riski yüksektir. Aşikar hipertiroididen farklı olarak subklinik hipertiroidizm ile gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Gebelik sırasında hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaçlar kullanılır. Gebeliğin ilk trimesterinde propilthiourasil (PTU) tercih edilir. Eğer hasta metimazol (MMI) kullanıyorsa gebeliğin ilk trimesterinde PTU' e geçilmelidir. İlk trimester sona erdikten sonra MMI ' a geçiş düşünülmelidir. PTU kullanılırken hepatotoksisite gelişebilir.Bu nedenle karaciğer enzim takibi yapmak gerekir. Antitiroid ilaç kullanırken teratojenik etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. MMI çok sayıda konjenital malformasyona neden olabilir. Aplasia cutis ve MMI embriyopati sendromu (koanal veya özefagial atresi ve dismorfik yüz) gelişebilir.

Antitiroid ilaç kullanan gebe hastalarda başlangıçta 2-4 haftada daha sonra 4-6 haftada bir serbest T4 ve TSH düzeylerine bakılmalıdır. Serbest T4 düzeyin normal üst limite tutulmalı ve antitiroid ilaç mümkün olan en düşük dozlarda kullanılmalıdır. Fetal guatr ve fetal hipotiroidi-

yi engellemek için uygun dozda ilaç tedavisi yapılmalıdır. Gestasyonel hipertiroidide antitiroid tedavi indikasyonu yoktur. Gebeliğin 14-18 haftalarında serum T4 düzeyleri normale gelir. Eğer semptomlar ağır ise veya hiperemezis gravidarum eşlik ediyorsa destek tedavisi gerekebilir.

TİROİD ANTİKOR POZİTİFLİĞİ VE GEBELİK

Tiroid antikor pozitifliği ve gebelik komplikasyonu ilişkisini araştıran çalışmalarda gebelik kaybı ile ilişki saptanmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada tiroid antikoru pozitif (TPO ve Tg) saptanan hastalarda gebelik kaybı riski 2 kat yüksek saptanmış. Yapılan başka çalışmalarda bu risk oranı 4 kat yüksek saptanmış. Reküren spontan abortusu olan kadınlarda tiroid otoantikor pozitifliği prevalansını yüksek saptayan çok sayıda çalışma bulunduğu gibi fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Ötiroid, anti TPO antikoru pozitif gebe kadınlara LT4 tedavisi verilmesinin gebelik kaybını azatlığını gösteren çalışmalar var. Reküren abortus öyküsü olan tiroid antikoru pozitif kadınlarda LT4 tedavisinin ve intravenöz immünglobulin tedavisinin canlı doğum oranlarını artırdığını gösteren küçük çalışmalar mevcuttur.

Tiroid antikor pozitifliği ve erken doğum arasında ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda erken doğum riskinin yüksek olduğunu saptanmış. Buna karşın aksini ileri süren çalışmalarda mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ötiroid TPO antikoru pozitif olgularda LT4 tedavisi ile erken doğum riskinin azaltıldığı saptanmış.

POSTPARTUM TİROİDİT

Postpartum tiroidit (PPT) antitiroid antikor pozitifliği ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Postpartum dönemde

REFERANSLAR

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21:1081.
2. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review J Womens Health (Larchmt). 2009;18(11):1847-56.
3. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Gro-ot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy

immün sistem üzerindeki supresif etkinin ortadan kalkması ile ortaya çıkan rebound durumudur. Postpartum ilk yılda tiroid disfonksiyonu ile ortaya çıkar. Klasik formunda geçici tirotoksikoz ile başlar, bunu geçici hipotiroidi izler ve postpartum ilk yılın sonunda ötiroidizm ile sonlanır. Klinik seyir izole hipotiroidi veya izole hipertiroidi ile ortaya çıkabilir. PPT prevalansı % 8.1 dir ve diğer otoimmün hastalıklarda prevalans artış gösterir. Hastalar tirotoksik fazda asemptomatik veya hafif semptomatik seyrederken hipotiroid fazında semptomlar daha belirgindir. PPT destruktif tiroidit olduğundan tirotoksik fazda antitiroid ilaçların yeri yoktur. Beta blokerler semptomatik olgularda kullanılabilir. Hipotiroid fazda hastanın klinik durumuna ve TSH düzeyine bakarak LT4 tedavisi başlanabilir. PPT olgularda kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

İYOT EKSİKLİĞİ VE GEBELİK

Gebelerde iyot ihtiyacı gebe olmayan kadınlara göre artış gösterir. Bunun nedeni tiroid hormon üretimi artışı, artan renal iyot atılımı ve fetal iyot ihtiyacıdır. Dünya sağlık örgütüne göre median idrar iyot konsantrasyonu 149-249 mcg/L arasında olan gebe kadınlarda iyot alımı optimal olarak değerlendirilmektedir. Median idrar iyot atılımı 50-150 mcg/L olan gebeler hafif-orta iyot eksikliğine sahip olarak tanımlanmaktadır. Gebe ve süt veren kadınların günlük minimum 250 mcg iyot almaları önerilmektedir. Ciddi iyot eksikliği olan gebe kadınlarda abortus, ölü doğum ve artmış perinatal ve infant mortalitesi oranı yüksek saptanmaktadır. Hafif -orta iyot eksikliği olan kadınlar guatr riski taşırlar. İyot eksikliğine bağlı tiroid hormon sentezinde azalma gözlenebilir. Ayrıca fetusun bilişsel fonksiyonlarında etkilenme olabilir.

- and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92:S1-47.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG 2006 Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 107:337-341.
5. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol

Metab 91:2587-2591.

6. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 105:239-245.
7. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 12:63-68.
8. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95:1699-1707.
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95:E44-8.
10. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ 2009 Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol 160:985-991.
11. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Su- vanto E 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab 95:1084-1094.
12. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clin Endocrinol Metab 95:3234-3241.
13. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee

- CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN 2009 The role of propyl-thiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid 19:673-674.
14. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF) 2007 Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva.
15. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES 2001 Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. Thyroid 11:1049-1053.
16. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK 2009 Impact of first trimester and postpartum period thyroid auto-antibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. Gynecol Endocrinol 25:387-391.
17. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T 2010 Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. Arch Gynecol Obstet 283:243.
18. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M 2007 The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. Thyroid 17:767-772.
19. Lazarus JH 1999 Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. Thyroid 9:685-689.
20. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliash I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J 2010 Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. Eur J Endocrinol 163:645-650.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER- ENDOKRİNOLOG GÖZÜYLE

Dr. Mehtap Çakır

Konya Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Nöroendokrin hücre sistemi endokrin bez oluşturanlar ve diffüz dissemine yerleşimli olmak üzere ikiye ayrılabilir. İlk grupta adenohipofiz hücreleri, paratiroidler, paraganglia ve adrenal medulla yer alır. İkinci gruptaki dissemine nöroendokrin hücre tipleri ise ciltte, tiroid, akciğer (AC), timus, pankreas, gastrointestinal sistem, bilier ve ürogenital traktusta yerleşmiştir (1). Nöroendokrin tümörler (NET) nöroendokrin hücre sisteminden köken alırlar ve vücutta pek çok dokuda gelişebilirler. Ancak çoğu gastro-entero-pankreatik (GEP) aks ve AC'den köken alır. GEP aks kökenli NET'ler (GEP-NET) ve AC kökenli bu NET'lerin %50'den fazlası karsinoid tümördür.

1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü pulmoner NET'ler için histolojik bir sınıflandırma önermiş ve bunu 2004 yılında revize etmiştir. Buna göre pulmoner NET'ler; tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinoma ve küçük hücreli akciğer kanseridir. Bunların içerisinde tipik karsinoidler primer AC tümörlerinin %1-2'sini oluşturur, sigara içilmesi ile ilişkisi yoktur. Mikroskopik olarak <2 mitoz / 2 mm² (10 büyük büyütmede) vardır ve 0.5 cm. veya daha büyüktürler. Metastatik potansiyelleri düşüktür ve ilk prezentasyonda %10-15 kadarında reyonel lenf nodu metastazı vardır. %5-10'u karaciğer (KC) ve kemik metastazı yapabilir. Atipik karsinoidler tipik karsinoidlerden küçük hücreli AC kanserine giden çizgide arayerdedir ve invazif AC tümörlerinin %0.1-0.2'sini oluştururlar. Atipik karsinoidler periferik yerleşimlidir, daha büyüktür, agresiftir ve sigara içme ile ilişkilidirler. 2-10 mitoz / 2 mm² (10 büyük büyütmede) vardır ve %40-50'si ilk prezentasyonda metastatiktir. %20-30'unda ise uzak

metastaz vardır. Tipik karsinoidlere göre mortalite daha yüksektir ve beklendiği üzere tümörün evresine bağlıdır.

GEP-NET'lerde semptomlar müphem ve intermittandır, bazen sekretuar olurlar ve tanı koymak zordur (2). Mide GEP-NET'leri tip 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılır. Tip 1 mide NET'leri en sık görülen formudur, kronik atrofik gastrit ve aklorhidri ile ilişkilidir, gastrin ve kromogranin A düzeyleri yüksek bulunur. Diffüz ve korpusta sınırlıdır. Patolojik düzeyde ise antral G hücre hiperplazisi eşlik eder. Tip 2 mide NET'leri multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ilişkili gastrinomalar (Zollinger-Ellison sendromu) ile ortaya çıkar. Gastrin ve kromogranin A düzeyleri yüksektir ve hipertrofik gastropati gözlenir. Tip 3 mide NET'leri sporadiktir, kötü prognozudur. İkinci en sık görülen mide NET'idir ve gastrin düzeyleri normaldir.

Duodenumda en sık gastrin sekrete eden ikinci en sık ise somatostatin sekrete eden NET'ler görülür. Ağrı, hemoraji ve obstrüksiyon yapabilirler. G-hücreli NET'ler (fonksiyon gösteren veya göstermeyen) en büyük yüzdeyi oluştururlar (>%60) ve vakaların %95'inde duodenumun I ve II. kısmında lokalize olmuşlardır. Duodenal gastrinomaların %20-30 kadarının MEN1 zemininde geliştiği düşünülmektedir.

İleum karsinoidleri en sık GEP-NET'tir. Bunlar serotonin üreten iyi diferansiye NET'lerdir. Spesifik semptomlar genelde yoktur ancak karın ağrısı, intermittan obstrüksiyon ve nadiren melena yapabilirler. Karaciğer metastazı olduğunda %5-7'sinde karsinoid sendrom görülebilir. Karsinoid sendromda hastada yüzde kızarma ("flushing") (da-

KONUŞMA METİNLERİ

kikalar veya saatler süren) ve 2-30/gün diare görülebilir (2). Eşlik eden çarpıntı, gece terlemeleri, bronkokonstrüksiyon, karın ağrısı, pellegra ve karsinoid kalp hastalığı olabilir.

Görülme sıklığı açısından ileum karsinoidlerini apendiks ve rektum izler. Apendiks NET'leri çok nadir değildir ve genelde erken dönemde apandisit ile başvururlar. Çoğu benigndir. Ancak 2 cm.den büyük olanlar, apendiksin ucunda yerleşmiş olanlar ve mezoapendiksi invaze edenler takip gerektirir.

Distal kolon ve rektum NET'leri genelde küçük, soliter, asemptomatik ve benigndir. Kolorektal karsinoidlerin yaklaşık %50'si rektum yerleşimlidir, arkasından çekum ve sigmoid kolon gelir.

Pankreatik NET'ler; insülinoma (en sık), gastrinoma, VIPoma, glukagonoma, somatostatinoma, PPoma ve non-sekretuar NET'lerdir. Bunlarda sekrete edilen hormona göre semptomatoloji görülür.

NET'lerin laboratuvar tanısında en sensitif olan ve tek genel biyobelirteç serum kromogranin A düzeyidir (3). Normalde kromogranin A dolaşımında mide enterokromafin benzeri hücrelerden sekrete edildiği için belli bir düzeyde

bulunur. Ancak NET'lerde 300 kata kadar çıkan düzeyleri olabilir. Benign NET'lerde yükselmemiştir ki bu tümörler; hemen hemen tüm apendiks NET'leri, çoğu insülinomalar ve duodenum ve rektum NET'lerinin önemli bir kısmını kapsar. Kromogranin A'da yalancı yükseklik yapabilecek durumlar; midede asit azalması veya yokluğu (atrofik gastrit, kronik proton pompa inhibitör tedavisi), böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, Parkinson hastalığı, tedavi edilmemiş hipertansiyon ve gebeliktir. Yalancı pozitiflikler genelde normal aralığın 2-4 katı görülürken, bazen 5-20 katı da olabilir.

Karsinoid sendromda ise ek olarak 24 saatlik idrarda serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) bakılabilir. İdrar toplanmadan 3 gün önce serotonin ve triptofandan zengin gıdalar diyetten çıkarılmalıdır (patlıcan, kivi, domates, avokado, muz, ceviz, erik, ananas gibi). Böbrek yetmezliğinde 5-HIAA düzeyleri yalancı düşük çıkabilir. Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı ve kistik fibrozis ise yüksek düzeylere sebep olabilir.

Sonuç olarak NET'ler farklı organ sistemlerinde görülebilir. Pek çok hormon ve amin sekrete ederek farklı klinik sendromlar oluşturabilirler. Bazı NET'lerde biyobelirteçler tanı, tümör cevabı ve hastalık progresyonunda kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Cakir M, Grossman AB. The molecular pathogenesis and management of bronchial carcinoids. Expert Opin Ther Targets 2011;15:457-491.
2. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendoc-

rine Tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology 2009;90:194-202.

3. Ardill JES & O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. Endocrinol Metab Clin N Am 2010;39:777-790.

NÖROENDOKRİNTÜMÖRLER PATOLOG GÖZÜYLE

Dr. Figen Öztürk

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

GEP-NET'ler nöroendokrin fenotip gösteren hücrelerden oluşan nadir tümörlerdir.

GEP-NET nöroendokrin hücrelere diferansiasyon yeteneği olan gastrointestinal stem hücrelerindengelişir. İyi ve kötü diferansiye NET'ler farklı tümör stem hücre tiplerinden gelişir. Potansiyel olarak malign kabul edilirler.

164 GEP-NET'ler gastroenteropankreatik nöroendokrin hücre sistemi içerisinde herhangi bir yerde oluşabilirler. 2-3/100000'de görülür.

GİS'te mide ve rektumda fazla, apendikte daha azdır. İyi diferansiye NET'ler kötü diferansiye olanlara göre daha sıktır. Ancak özofagus veya kolon gibi lokalizasyonlarda kötü diferansiye olanlar daha yaygındır. İlk defa 1907 yılında Oberndorfer barsakta nispeten monoton yapıda ve karsinomlara göre daha az agresif davranış gösteren epitelyal tümörleri tanımlamak için karsinoid (karzinoide = karsinom-benzeri) terimini kullanmıştır.

NET Temel Tanımlanması

WHO ve ENETS'e göre nörosekretuar belirteçler olan **kromogranin A (CgA) ve sinaptofizin** 'in GEP-NET tanısında temel olarak kullanılması önerilmektedir. GİS NET'lerin değerlendirilmesinde en önemli problem;

- evrelendirilmesinde
- isimlendirilmesinde

genel kabul gören standardizasyonun oluşamamasıdır.

Tarihsel olarak ilk NET'ler embriyolojik yerleşim yerlerine

göre sınıflandırılmıştır[1963].

NET'lerin diferansiasyonu neoplastik hücrelerin bunların nonneoplastik karşılıklarına benzemelerini ifade eder. Grade ise tümörün kalıtsal biyolojik agresivitesini gösterir.

2010 WHO'da 2000 sınıflamasındaki temel özellikler sabit bırakılarak, diğer onkolojik özellikler TNM sınıflamasına alınmıştır. Fonksiyonel aktivite ve MEN'lerle ilişki ise alt sınıflamalarda kullanılmıştır.

Daha önceki WHO sınıflamalarının aksine 2010 sınıflaması tüm NET'lerin potansiyel olarak malign olması kabulüne dayanır.

Bu yüzden iyi (benign) ve kötü (malign) diferansiye ayrımı yapılmamakta ve bu iki grup proliferasyon temelli gradelemeye (G1 ve G2) olarak ve nöroendokrin tümör olarak sınıflandırılmıştır.

Nöroendokrin karsinom ise kötü diferansiye NET'ler için kullanılmış ve proliferatif aktivitesi G3'tür.

Mikstadenonöroendokrin karsinom (MANEK) iki yönlü diferansiasyon gösterir (G3 NEK ve orta diferansiye adenokarsinomdur).

Nöroendokrin kısım tümörün %30'undan azsa nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom olarak isimlendirilmelidir.

WHO 2010 sınıflamasındaki yenilikler:

1. Öncelikle sinaptofizin gibi nöral belirteçler eksprese eden, fenotipi endokrin neoplastik hücreleri belirlemek üzere nöroendokrin terimi kullanılmaya başlandı.
2. Nöroendokrin neoplazm (NEN) terimi nöroendokrin hücrelerin tüm iyi ve kötü diferansiye tümörlerini kapsamaktadır.
3. GİS ve pankreasın saf NEN 'leri iki gruba ayrıldı:

I- İyi diferansiye NET'ler: proliferatif aktivitelerine göre
G1 (karsinoid)
(Ki67< %2)
G2 (Ki67 %2-20)
Foregut kökenli NET'lerde proliferasyon indeksi prognostik öneme sahiptir.

II- Kötü diferansiye NEK'ler
G3 (Ki67 >%20) olan NEK'ler küçük hücreli ve büyük hücreli olarak ayrıldı.

Nöroendokrin hücrelere ilaveten (tümör hücrelerinin % 30'dan fazlasını oluşturmak üzere non- endokrin komponent (özellikle adenokarsinom) varsa saf NEN'lerden ayrılır ve mikst adenonöroendokrin karsinom olarak isimlendirildi.

Proliferasiyona dayanan ve üç basamaklı olan grade (G1,G2,G3);

-Ki67 indeksi ve mitoz sayısına göre tariflenir.
-Ki67 indeksi ve mitoz sayısı arasında uyumsuzluk olursa yüksek olan değerlendirilir.

Mitoz ve Ki67 ilişkisi

Grade	Mitoz (10 BBS)	Ki67 (%)
G1	2'den az	2 ve altı
G2	2-20	3 - 20
G3	20'den fazla	20'den fazla

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I –Karsinoid	1-İyi diferansiye endokrin tümör (WDET) 2-İyi diferansiye endokrin karsinom (WDEC) 3- Kötü diferansiye endokrin karsinom/ küçük hücreli karsinom	1-NET G1 (karsinoid) 2- NET G2 3- NEK G3 (büyük hücreli veya küçük hücreli tip)
2-Mukokarsinoid 3-Karsinoid-adenokarsinom mikst tipler	4- Mikst endokrin-ekzokrin karsinom	4-Mikst nöroendokrin karsinom (MANEK)

Jejunum ve İleum ENETS Evreleme (AJCC/IUCC)

T – primer tümör	
TX	Değerlendirilemedi.
T0	primer tümör bulgusu yok
T1	Mukoza ve submuk invaze < 1cm
T2	Muskularis propria invaze, >1cm
T3	Subserozaya invaze
T4	Periton/ diğer organlara invaze
N- bölgesel lenf nodları	
NX	Değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel LN met yok
N1	Bölgesel LN met var
M0	Uzak met yok
M1	Uzak met var

Jejunum ve İleum ENETS Evreleme(AJCC/IUCC)

KONUŞMA METİNLERİ

EVRE	TÜMÖR	LENF NODU	METASTAZ
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Herhangi T	N1	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

KARŞIT GÖRÜŞ: HER DİSLİPIDEMİ TEDAVİ EDİLMELİ Mİ?: EDİLMELİ

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dünyada ölüm nedenleri arasında ateroskleroza bağlı kalp hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Ateroskleroza sekonder gelişen vasküler değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Yapılan pek çok çalışmada aterosklerotik sürecin çocukluk döneminde başladığı ve yaş ilerledikçe sıklık ve yaygınlığının arttığı ve dislipidemi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, obezite, diyabet, insülin direnci, fiziksel inaktivite, aktif ya da pasif sigara içiciliğidir.

Literatürde farklı yaş gruplarında dislipidemi ateroskleroz ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Bogalusa Kalp Çalışması'nda yaş, beden kitle indeksi (BKİ), kan basıncı ve sigara kullanımının yanı sıra total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimini ve yaygınlığını belirlediği gösterilmiştir. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Çalışması'nda yaş, obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransının yanı sıra azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve artmış non-HDL kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimini ve yaygınlığını etkilediği saptanmıştır.

Tablo 1. Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonları

Lipid fraksiyonu	İstenen	Hedefe yakın	Sınırdan yüksek	Yüksek	Çok yüksek
LDL kolesterol	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
Total kolesterol	< 200		200-239	≥ 240	
Trigliserid	< 150		150-199	200-499	≥ 500
HDL kolesterol	>40				

Dislipidemi total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Lp(a) veya Apolipoprotein B düzeylerinin genel popülasyona göre 90. persentilin üzerinde ya da HDL-kolesterol veya Apolipoprotein A-1 düzeylerinin 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Dislipidemi primer (Ailesel hiperkolesterolemi, ailesel defektif APO B-100, ailesel hipertrigliseridemi, ailesel kombine hiperlipidemi, disbetalipoproteinemi, B-sitosterolemi ve hipoalfalipoproteinemi) ve sekonder (Obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, hipotiro-167 idi, kronik karaciğer hastalıkları ve bazı ilaç kullanımları) nedenlere bağlı gelişebilmektedir.

Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonlarının hedef değerleri ve normalden sapmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Dislipidemi saptanan bireylerin ateroskleroz ile ilişkili diğer risk faktörleri gözününe alınarak tedavisi belirlenmelidir. Dislipidemi tedavisi beslenme ve egzersiz durumunu kontrol eden yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi yaklaşımları olarak 2 grupta toplanmaktadır. Farklı lipid fraksiyonu anormalliklerinin tedavisi için farklı farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Dislipideminin vasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında özellikle diğer risk faktörleri de eşlik ediyorsa her dislipidemik olgu tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lipid Metabolizması Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizma Çalışma Grubu. 4. baskı. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Ankara, 2009; 84-92.
2. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism (Eds. Greenspan FS, Gardner DG). Basic and Clinical Endocrinology. Eighth Edition. The McGraw Hill Companies, USA, 2007; 770-795.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med, 338: 1650-6, 1998
4. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20: 1998-2004, 2000
5. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 217S: S1-44, 2011.

FONKSİYONEL TİROİD HASTALIKLARINDA KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

Dr. Aysen Akalın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Tirotoksikoz

Tirotoksikoz dokular düzeyinde tiroid hormon fazlalığını ifade ederken, hipertiroidi tiroid bezinin aşırı fonksiyonu sonucunda dolaşımda tiroid hormonlarının artması anlamına gelir. Tirotoksikoza yol açan başlıca nedenler şu şekilde sayılabilir:

Hipertiroidi ile birlikte olanlar

Graves hastalığı
Toksik nodüler guatr
Toksik multinodüler guatr
TSH reseptörünün aktive edici mutasyonları
hCG salgılayan tümörler
İyot fazlalığı
TSH salgılayan hipofiz adenomları
Fonksiyon gösteren tiroid karsinom metastazları
Tiroid hormon direnci sendromları

Hipertiroidi olmaksızın tirotoksikoza yol açan nedenler

Subakut tiroidit
Sessiz tiroidit
Aşırı tiroid hormonu alınması
Tiroid hasarına yol açan diğer nedenler: amiodaron, radyasyon, adenom infarktı

Klinik bulgular:

Semptomlar:

Hastalarda hiperaktivite, iritabilite ve davranış bozuklukları bulunabilir. Sıcak intoleransı ve aşırı terleme vardır. Çarpıntı, halsizlik ve yorgunluk tanımlarlar. Sıklıkla iştah artımına karşın kilo kaybı vardır. Defekasyon sıklığı artmıştır. Poliüri, oligomenore, libido azalması görülebilir.

Bulgular

Fizik incelemede sinüs taşikardisi olabileceği gibi ritm bozuklukları ve özellikle atriyal fibrilasyon bulunabilir. Ellerde ince tremor vardır. Tiroid hiperfonksiyonu ile birlikte olan durumlarda tiroid bezi değişik derecelerde büyümüşdür. Cilt nemli ve sıcaktır. Kas güçsüzlüğü ve bazen proksimal myopati bulunabilir. Göz kapağı retraksiyonu ve göz kapağı gecikmesi ve Graves'li hastalarda ekzoftalmus ve diğer oftalmopati bulguları bulunabilir. Erkeklerde jinekomasti görülebilir.

Yaşlı hastalarda tirotoksikoz bulguları maskeli veya hafif olabilir ve hastalar başlıca kilo kaybı ve halsizlik ile gelebilirler. Bu durum apatetik tirotoksikoz olarak adlandırılır. Bu durum depresyon ile karıştırılabilir.

Tanı

Aşıkarp hipertiroidi

Tirotoksikozlu tüm hastalarda serum TSH düzeyleri baskılı ve serbest T3 ve T4 düzeyleri yüksektir. Ancak bazı hastalarda sadece FT3 veya FT4 artmış bulunabilir. Serum T4 ve T3 düzeyleri ile TSH arasındaki negatif ilişki log-lineer bir ilişkidir. Serum T4 ve T3 düzeylerindeki ufak oynamalar bile serum TSH düzeylerini baskılayabilir. Serum TSH ölçümü hedef dokularda tiroid hormon aktivitesini ölçmede en duyarlı belirteçtir.

T3 toksikozu

Graves hastalığı veya toksik nodüler guatr nedeniyle hipertiroidisi olan hastalarda serum T3 düzeylerinde T4'e nazaran daha fazla artış vardır ve aynı zamanda tiroid dışında T4'ün T3'e dönüşümü de hızlanmıştır. Tek başına T3'ün

arttığı tablo hipertiroidinin erken evrelerinde ve özellikle de Graves hastalığı, toksik nodüler ve toksik multinodüler guatrli hastalarda görülebilir. İyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde daha sık görülür.

T4 toksikozu

Normal T3 düzeyleri ile birlikte tek başına T4 yüksekliği beraberinde T4'ün T3'e dönüşümünü bozan tiroid dışı hastalığı olan hipertiroidili hastalarda görülebilir. Tiroid dışı hastalığa karşın bu hastalar hipertiroidiktir ve TSH düzeyleri baskılıdır. Amiodaron kullanan hastalarda hem amiodaron ile ilişkili tiroidit ve hem de iyot yükü nedeniyle T4 toksikozu bulunabilir. Aşırı ekzojen tiroid hormonu alımı da benzer şekilde öncelikli olarak T4 artışına neden olabilir.

Subklinik tirotoksikoz

Serum T4 ve T3 düzeyleri normal iken TSH düzeylerinin baskılı bulunması ile tanı konur. Subklinik tirotoksikozlu hastalar tamamen semptomsuz olabilirler veya hafif düzeylerde semptom gösterebilirler. Subklinik tirotoksikoz atriyal fibrilasyon ve postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunda azalma riskini artırabilir. Endojen subklinik hipertiroidisi olup kardiyak ve kemik ile ilişkili risk taşıyan ve TSH düzeyi 0.1mU/L olanlarda altta yatan hipertiroidinin tedavisi gerekir. Düşük risk taşımakla birlikte radyonüklid çalışmalarında tiroide bir veya daha fazla odakta artmış tutulum saptanan hastalarda da TSH düzeyinin 0.1mU/L'nin altında olması halinde tedavi edilmesi uygun olur. Ancak TSH düzeyleri 0.1-0.5mU/L olan düşük riskli hastalarda tiroid fonksiyonlarının izlenmesi yeterli olur.

TSH salınımına bağlı gelişen hipertiroidi

Hipertiroidinin nadir bir nedenidir. TSH salgılayan hipofiz adenomuna veya T3 reseptöründeki bozukluklara bağlı T4 ve T3'ün TSH sekresyonu üzerine olan feedback etkisinde kısmi direnç nedeniyle görülür. Bu hastalarda serbest T4 ve T3 düzeyleri yüksek olmasına karşın TSH düzeyleri normal veya yüksek bulunur. Bu hastalarda TSH salgılayan bir hipofiz adenomu varlığını göstermek için serum alfa subünite düzeylerinin çalışılması ve hipofizin görüntülenmesi uygun olur. Tiroid hormonuna direnci olan hastalarda ise değişik derecelerde hipertiroidiye ilişkin uç organ bulguları bulunabilir. Bu hastalarda genellikle hipertiroidi için aile öyküsü veya T3 reseptöründe genetik bozukluklar bulunur.

Bazı durumlarda hipertiroidi olmaksızın TSH düzeyleri baskılı bulunabilir. Bazı santral hipotiroidili hastalarda T4 ve T3 düzeyleri normal iken serum TSH düzeyleri düşük bulunabilir. Tiroid dışı hastalığı olan, özellikle yüksek doz glukokortikoid veya dopamin alan hastalarda tiroid hormonları normal sınırlarda olmasına karşın TSH düzeyleri düşük bulunabilir. Yine serum TSH konsantrasyonları hipertiroidi için tedavi edilen veya tiroidit geçiren hastalarda T4 ve T3 konsantrasyonlarının normale gelmesinden sonra aylarca düşük kalabilir. Gebeliğin erken dönemlerinde fizyolojik olarak TSH baskılanması vardır.

Nedenin saptanması

Tirotoksikoz tanısı saptandıktan sonra tirotoksikozun nedeninin belirlenmesi gerekir. Diffüz guatr, oftalmopati, pozitif TSH reseptör antikorları gibi klinik bulguların olması halinde Graves hipertiroidisi varlığı aşıkardır ve radyoaktif iyot tutulumu(RAIU) gibi ek tetkiklerin yapılması her zaman gerekmez. Ancak hastanın kliniği çok belirgin değilse, özellikle sessiz tiroidit gibi nedenlerin ayırt edilmesi amacıyla RAIU yapılması uygun olur. Yüksek RAIU gösteren kimselerde hormon sentezinin artması ile giden bir tablo söz konusudur. Düşük tutulum varlığı tiroid dokusunun inflamasyonu veya hasarı sonucunda oluşan tiroid hormonu salınımını veya tiroid dışı kaynaklı bir tiroid hormonu fazlalığını düşündürür. RAIU Graves tanısının açık olmadığı durumlarda ve tiroide nodülerite olması halinde istenmelidir. Sintigrafinin uygun olmadığı hastalarda ultrasonografide Doppler kan akımının artması yol gösterici olabilir. Graves hastalığı ve toksik adenomlarda T3/T4 >20 ng/mg iken bu oran tiroid dışı nedenlerde genellikle 20'nin altındadır.

Tedavi

Hipertiroidinin tedavisinde 3 seçenek vardır
Antitiroid ilaçlar
Radyoaktif iyot tedavisi
Cerrahi

Başlıca antitiroid ilaçlar Propiltiourasil, Metimazol veya onun öncü metaboliti olan Karbimazoldür. Bu ilaçlar tiroid hormon sentezini bozarak etki eder. Propiltiourasil ayrıca T4'ün T3'e dönüşümünü de azaltabilir. Tedavi başladıktan sonra 3-4 hafta sonra klinik bulgular ve tiroid fonksiyon testleri tekralanabilir ve ilaç dozu serbest T4 düzeyleri-

ne bakılarak düzenlenebilir. Ötiroidizm en az 6-8 haftalık tedavi sonrasında elde edilir. Serum TSH düzeyleri tiroid hormonları normale geldikten sonra birkaç ay baskılı olarak kalabilir. TSH düzeylerinin normale gelmesinden sonra takipte TSH düzeyleri de kullanılabilir. Antitiroid ilaçlarla remisyon Graves'li hastaların yaklaşık %30 kadarında elde edilebilir. Tedavinin 18 aya kadar sürdürülmesi gerekir.

Antitiroid ilaçların minör yan etkileri döküntü, artralji, ateş ve ürtiker olup hastaların %5 kadarında görülebilir. Majör yan etkiler SLE-benzeri tablo, hepatit, fulminan hepatik yetmezlik ve agranülozitodur.

Radyoaktif iyot tedavisi tiroid hücrelerinde ilerleyici hasara neden olarak tirotoksikozu kontrol altına almak amacıyla kullanılabilir. Radyoiyot tedavisi Graves oftalmopatisi gelişme riskini artırabilir veya mevcut oftalmopatiyi ağırlaştırabilir. Ayrıca yaşlı, altta yatan kardiyak sorunu olan veya hipertiroidiyi iyi tolere edemeyen hastalarda radyoiyot tedavisinden önce tionamidlerle hipertiroidinin hafifletilmesi düşünülmelidir. Radyoiyot 6-18 hafta içerisinde tiroid dokusunda ablasyon sağlar. Hastaların %20'sinde ilk tedavi ile remisyon sağlanamaz ve ikinci bir radyoiyot tedavisi ne gereksinim olabilir.

Antitiroid ilaçlarla kontrol altına alınamıyorsa, guatr çok büyükse veya tiroide malignite şüphesi bulunan nodülerite varsa veya toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr gibi tiroid otonomisi mevcut ise ya da oftalmopati varsa subtotal veya totale yakın tiroidektomi bir diğer tedavi seçeneğidir. Cerrahi öncesinde tirotoksik krizin önlenmesi ve tiroid vaskülaritesinin azaltılması amacıyla hipertiroidinin antitiroidlerle kontrolü ve takiben potasyum iyodür verilmesi önerilir.

Hipotiroidi

Hipotiroidi nedenleri

Primer hipotiroidi

Otoimmün- Hashimoto hastalığı, atrofik tiroidit
İyatrojenik-tiroidektomi, radyasyon, radyoaktif iyot tedavisi
İlaçlara bağlı-iyot içeren ilaçlar, lityum antitiroid ilaçlar, p-aminosalisilik asit, interferon α, aminoglutetimid
Konjenital
İyot eksikliği
İnfiltratif hastalıklar

Sekonder hipotiroidi

Hipofiz yetmezliği
İzole TSH eksikliği
Hipotalamus hastalıkları

Semptomlar

Halsizlik ve çabuk yorulma vardır. Cilt kuru olup saçlarda kayıp bulunabilir. Hastalar çabuk üşürler. Küçük eforlarla dispne ortaya çıkar. Konstipasyon görülür. Konsantrasyon bozuklukları, ses kalınlaşması, paresteziler tanımlarlar. Kadınlarda menses düzensizlikleri, menorajiler görülür.

Bulgular

Fizik incelemede cilt kuru olup diffüz alopesi vardır. Yüzde ve ekstremitelerde şişlik bulunur. Nabız bradikardik, ekstremiteler soğuktur, derin tendon reflekslerinde gevşemede yavaşlık dikkati çeker. Karpal tünel sendromu görülebilir. Seröz kaviterlerde effüzyon bulunabilir.

Tanı

Serbest T4 düzeyleri ile birlikte serum TSH düzeylerinin bakılmasıyla hipotiroidi tanısı konulabilir. Dolaşan T3 düzeyleri hipotiroidiye yanıt olarak deiyodinaz aktivitesinin artması nedeniyle hastaların %25'inde normal bulunabilir. Hipotiroidi tanısı konan hastalarda etyolojinin belirlenmesi gerekir. Otoimmün hipotirodisi olan hastalarda %90 oranında anti TPO antikorları pozitifdir.

Tedavi

Rezidü tiroid dokusu olmayan hastalarda tedavi dozu genellikle 0.6µg/kg levotiroksindir. Ancak geride fonksiyonel tiroid dokusu bulunan hastalarda daha düşük dozlara gereksinim olabilir. Uygun doza serum TSH düzeylerine bakılarak karar verilebilir. Amaç TSH düzeyini normal aralıklar içerisinde ve tercihan normalin alt sınırlarında tutmaktır. TSH yanıtı yavaş olduğundan tedavi başladıktan veya doz değişimi yaptıktan 2 ay sonra tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Hastanın semptomlarının düzelmesi 3-6 ayı bulabilir. Tam replasman sağlandıktan ve TSH düzeyleri durağan hale geldikten sonra TSH ölçümleri yıllık aralarla izlenebilir. Malabsorbsiyon, özellikle Çöliyak hastalığı, ince barsak rezeksiyonları, östrojen tedavisi ve T4 emilim ve temizlenmesini etkileyen bazı ilaçlar doz gereksinimini artırabilir. Bunlardan başlıcaları ko-lestiramin, demir sülfat, kalsiyum, alüminyum hidroksit, lo-vastatin, rifampisin, amiodaron, karbamazepin ve fenitoinidir.

GLUKOKORTİKÖİD TEDAVİ PRENSİPLERİ

Dr. Esen Akbay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Endokrin ve endokrin dışı bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan glukokortikoidler, doğal ya da sentetik steroid hormonlardır. Fizyolojik ve özellikle farmakolojik dozlarda uygulandıklarında insan fizyolojisini önemli derecede etkilerler. Tek doz verildiklerinde kortokotropin supresyonu oluşturma sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkili olarak gruplandırılırlar. Tablo-1’de klinik uygulamada sık kullanılan kortikosteroidlerin göreceli biyolojik güçleri, plazma ve biyolojik yarı ömürleri gösterilmiştir.

Dünyada erişkin nüfusun %3-4’ünün uzun dönem glukokortikoid kullandığı tahmin edilmektedir. Glukokortikoidler, adrenal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi, glukokortikoid direnci, graves oftalmopatisi, subakut tiroidit gibi endokrin hastalıklarda tedavi amacıyla veya Cushing sendromunda tanısal amaçlı olarak kullanılırlar. Ayrıca endokrin dışı bir çok hastalıkta immünosüpresyon, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle ve neoplazi tedavisinde kullanılırlar. Glukokortikoid tedavinin amacı minimum yan etki ile maksimum yarar sağlamaktır. Glukokortikoid kullanımı, çoğunlukla ortalama doz ve kullanım süresiyle yakın

Tablo-1

	Eşdeğer Doz	GC potansiyel	HHA baskılama	MC potansiyel	Biyolojik yarıömür
Kısa Etkili					
Kortizol	20.0	1.0	1.0	1.0	8-12
Kortizon	25.0	0.8		0.8	8-12
Orta etkili					
Prednizon	5.0	4.0	4.0	0.3	18-36
Prednizolon	5.0	5.0		0.3	18-36
Triamsinolon	4.0	5.0	4.0	0	18-36
metilprednizon	4.0	5.0	4.0	0	18-36
Uzun etkili					
Dexamethasone	0.75	30	17	0	36-54
Betamethasone	0.6	25-40		0	36-54
Mineralokor					
Fludrokortizon	2.0	10	12.0	250	18-36

KONUŞMA METİNLERİ

ilişkili önemli yan etkilere neden olabilir. Ayrıca oldukça düşük dozlarda uygulandıklarında da (fizyolojik doz) ciddi yan etkiler oluşturabilirler. Adrenal yetmezlik tedavisi dışında çoğunlukla suprafizyolojik dozlarda verilirler. Suprafizyolojik tedaviye devam edildiğinde Cushingoid görünüm, hipotalamus hipofiz adrenal (HHA) eksen baskılanması, yara iyileşmesinde gecikme, miyopati, osteonekroz ve enfeksiyonlara eğilim ortaya çıkar. Muhtemelen kümülatif doza bağlı gecikmiş ve sinsi ilerleyen yan etkileri ise ateroskleroz, katarakt, karaciğer yağlanması, osteoporoz, cilt atrofisidir. Risk faktörleri olan hastalarda diyabet, hipertansiyon ve peptik ülser aktivasyonunu arttırırlar.

Güçlü sentetik glukokortikoidlerin (prednizon, metilprednizon, deksametazon ve betametazon gibi) mineralokortikoid, androjenik ve östrojenik etkileri çok az düzeydedir. Bu nedenle en önemli sistemik yan etkileri hipotalamo hipofizer adrenal fonksiyonları baskılama ve Cushing sendromudur.

Hipotalamus hipofiz adrenal eksen baskılanması: Glukokortikoidlerin kısa dönem 14 günlük uygulamaları genellikle güvenlidir. Eksen baskılanması kronik ve yüksek dozlarda en fazladır. HHA eksenin baskılanma olasılığı kullanılan steroidin çeşidi ve gücü ile uygulama yoluyla da ilgilidir. Uzun etkili preparatların doku ömürleri uzun, dolayısıyla eksen baskılama olasılıkları daha yüksektir. Prednizon, prednizolon ve metilprednizolon orta düzeyde, deksametazon daha uzun süreli ACTH baskılanması yapar. Yine özellikle sistemik uygulama bölgesel tedaviye göre eksen daha fazla baskılar. Glukokortikoidlerin bölünmüş dozlarda ve gece alınması supresyonu arttırır. Günaşırı uygulanan tedavi ile adrenal yetmezlik riski daha azdır. İyatrojenik Cushing sendromu genellikle üç haftanın üzerinde supressif dozda glukokortikoid alan hastalarda görülür. Klinik görünümün başlama hızı doza bağlıdır; tedavinin ilk bir ayı içinde görülebilir. Cushingoid görünüm varsa eksen baskılanma ve adrenal atrofi olasılığı artar. Genel olarak yüksek doz (>20 mg prednizolon veya eşdeğeri) üç haftanın üstünde sistemik tedavi alan ve Cushingoid görünümü olan kişilerde eksen baskılanma olasılığı yüksektir. Bu hastalar sekonder adrenal yetmezlik gibi takip ve tedavi edilirler.

Glukokortikoid tedavinin kesilmesi: Glukokortikoid tedavinin azaltılıp kesilmesinde çeşitli şemalar yayınlanmış olmasına rağmen bu konuda kesin bir fikir birliği yoktur. Klinik uygulamada hekimlerin çoğu kendi kesme rejimlerini uygular. Üç haftadan (bazı kaynaklara göre 2 hafta) kısa bir sürede herhangi bir dozda kortikosteroid kullanan hastalarda eksen baskılanması nadiren görülür, doz azaltmadan kesilebilir. Uzun dönem 15 mg/gün ve daha yüksek dozlarda prednizolon veya eşdeğerini kullanılması HHA eksenini daima baskılar. Ancak uzun dönem 5-15 mg/gün prednizolon veya eşdeğerinin eksen baskılaması değişkendir. Prednizolon 5 mg/gün ile testlerde bozukluklar olsa bile klinik olarak anlamlı baskılanma nadirdir. Kronik tedavide terapötik doz 3-4 günde bir 2.5 mg azaltılarak birkaç haftada eksenin iyileşmesine izin verecek şekilde fizyolojik seviyeye (7.5 mg/gün prednizolon eşdeğeri) hızla düşürülür. Fizyolojik düzeye düştükten sonra dozlar her 2-4 haftada bir 1 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) azaltılarak kesilir. Alternatif olarak 5-7.5 mg prednizolona düşüldükten sonra 20 mg/gün hidrokortizona çevrilerek her hafta 2.5 mg azaltılır. 10 mg/gün’e ulaşılır. (Sabah erken dönemde ACTH salgılanması daha fazla baskılanacağı için gece dozlarından kaçınmak gerekir.) Aynı dozda 2-3 ay devam edilir ve ACTH testi veya ITT ile aks değerlendirilir. Eğer eksen iyileşmemisse tedaviye devam edilir ve daha sonra yeniden değerlendirilir. Bazı azaltma rejimlerinde günaşırı glukokortikoid uygulaması (aksı daha az baskıladığı için) tercih edilir.

Glukokortikoid tedaviyi kestikten sonra eksenin tam olarak iyileşmesi bir yıl veya daha uzun sürebilir. Glukokortikoid tedavinin ani kesilmesi veya hızlı kesilmesi akut adrenal yetmezliği krizine neden olabilir. Bu durumda hastada başlıca iştahsızlık, bulantı-kusma, dipne, ateş, artralji, myalji, ciltte kuruma, ortostatik hipotansiyondan baş dönmesi, halsizlik ve dolaşım çökmesine kadar değişen semptomlar görülür.

Glukokortikoid tedavi uygun şekilde kesilip HHA eksen testine normal cevap veren bazı hastalarda gerçek adrenal yetmezlik semptomları görülebilir. Glukokortikoid çekilme sendromu olarak adlandırılan bu durumun suprafizyolojik glukokortikoidlere fiziksel bağımlılık sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Adrenal fonksiyonları değerlendirilmesi: HHA eksenin iyileşmesinin yeterli olup olmadığının değerlendirilmesinde İTT ve daha çok yüksek doz ACTH uyarı testi kullanılır. Normalde bu amaçla 250 µg Cosyntropin (Cortrosyn) veya tetracosactrin (Synacthen) İV veya İM olarak, ülkemizde ACTH'ın sadece depo formu(Synacthen depot) bulunduğu için bu form yalnızca İM olarak uygulanır. Bu test fizyolojik dozda prednizolon (5-7.5 mg/gün) veya eşdeğeri alan hastada steroid tedavisine 12-24 ara verilerek yapıldığında tedavinin ani olarak kesilip kesilmeyeceğine karar verilebilir.

Glukokortikoidlerin adrenal yetmezlikte kullanımı: Primer ve sekonder adrenal yetmezlikte akut ve hayatı tehdit

eden adrenal kriz görülebilir. Adrenal krizde destek tedaviler ile birlikte İV hidrokortizon veya eşdeğeri (metilprednizolon, deksametazon) ile tedaviye başlanmalıdır. Uzun dönem tedavide 15-20 mg/gün hidrokortizon (sirkadiyen ritme uygun, bölünmüş dozlarda) veya eşdeğeri (prednizolon, deksametazon) uygulanır. Primer adrenal yetmezlikte ek olarak mineralokortikoid tedavisi de verilir. Sentetik mineralokortikoid olan fludrokortizon 0.05-0.2 mg tek sabah dozunda önerilir. Doz değerlendirmesi klinik durum, elektrolit düzeyleri, kan basıncı ve plazma renin aktivitesine göre yapılır. Ayrıca kronik adrenal yetmezliği olan ve uzun dönem glukokortikoid tedavi alan hastaların adrenal kriz için eğitimi yaşamsal önem taşımaktadır.

HİRSUTİSMUS

Dr. Murat Yılmaz

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pigmente olmayan ince yumuşak vellüs kılların androjen bağımlı bölgelerde kalın pigmente terminal kıllara dönüşmesine hirsutismus denilir. Hirsutismus doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-15'inde bulunur. Hirsutismus PKOS, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenemik hastalıkların sık bir belirtisidir ayrıca kozmetik ve piskoseksüel yakınmalar nedeniyle yaşam kalitesini azaltmaktadır.

Etyopatogeneze

Vücutta toplam 5 milyon kıl folikülü vardır. Bunların yaklaşık 100 bini kafa derisinde bulunur. Dudak mukozası, avuç iyi ve ayak tabanı dışında bütün vücut kıllarla kaplıdır. Doğumdan sonra çok az sayıda yeni kıl folikülü oluşurken, 40 yaşından sonra kıl folikülü sayısı azalmaya başlar. Yapısal olarak 3 tip kıl vardır. Lanugo tipi kıllar fetüsün vücudunu kaplayan pigmente olmayan yumuşak kıllar olup, doğum sonrası ilk aylar içinde kaybolurlar. Vellüs kıllar ise lanugo kılardan biraz daha büyük pigmente olmayan yumuşak kıllar olup androjen bağımlı olmayan vücut bölgelerinde görülen kıllardır. Terminal kıllar ise uzun pigmente kıllardır. Kıl büyümesi 3 fazdan oluşan döngüsel bir durumdur. Siklus süresinin yaklaşık % 80-85 lik kısmını büyüme fazı olan anagen faz, % 3-5 lik kısmını yıkım fazı olan katagen faz ve geri kalan kısmını da dinlenme fazı olan telogen faz oluşturur. Kıl döngüsü bölgesel farklılıklara göre yaklaşık 6-12 ay sürer.

Kadınlarda androjen kaynağı adrenal korteks ve overdir. Androstenedion, DHEA ve DHEA-S gibi androjen prekürsörleri 17 B OH steroid dehidrojenaz ve 3 B OH steroid dehidrojenaz enzimleri aracılığıyla testosterona dönüşürler,

testosteron da 5 a reduktaz enzimi aracılığıyla kıl foliküllerinde aktif olan dihidrotestosterona dönüşür. Hirsutismusun klinik belirtileri androjen duyarlı pilosebasaöz ünite yada kıl follikülü varlığını gerektirir. Pilosebasaöz ünite yaşam boyu dinamik bir süreç gösterir. Puberteden önce pilosebasaöz ünite vellüs kılları üretirken, pubertede androjenler artmasıyla terminal kılları üretir. Pilosebasaöz ünite sayısı genetik olarak belirlenmiştir; kadın ve erkeklerde eşit sayıdadır. Irk ve etnik yapıdan etkilenir. Doğu Asyalı kadınlarda siyah ve beyaz kadınlar göre daha azdır. **175**

Hirsutismus serum androjen düzeyi, lokal androjen konsantrasyonu ve kıl folikülünün androjen duyarlılığı arasındaki etkileşimin bir yansımasıdır. Bununla beraber ciddi hirsutismusla androjen düzeyleri arasında iyi bir ilişki bulunmayabilir. Kıl foliküllerinin androjenlere verdikleri yanıt kişiler arasında ve aynı kişide farklılık gösterir. Bu durum yüksek androjen düzeyine sahip kadınların neden kutanoz belirtilere sahip olmadıklarını ve klinik olarak önemli hirsutismus olmadan neden akne ve alopesi gibi belirtilerin görüldüğünü yansıtmaktadır.

Hirsutismus ailsel yada glukokortikoid, minoxidil, fenitoin gibi çeşitli ilaçların yada kimyasalların neden olduğu yaygın, yumuşak özellikte, pigmente olmayan ve androjen artışının neden olmadığı hipertrikozdan ayırt edilmelidir.

Hirsutismus ayırıcı tanısı

PKOS

İdiopatik hirsutismus: Serum androjen düzeylerinin normal olduğu, düzenli menstruel siklusların görüldüğü ve diğer endokrinolojik bozuklukların olmadığı hirsutismusdur.

İdiopatik hiperandrojenemi: Hiperandrojeneminin klinik ve biyokimyasal belirti ve bulgularının olmasına karşın normal ovulatuvar siklusların ve normal over yapısının olmasıdır.

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi: 21α hidroksilaz enzim aktivasyonunun azalmasına yol açan CYP2A2 gen mutasyonunun neden olduğu genetik bir hastalıktır. Basit virilizan ve tuz kaybettirici form gibi klasik formların aksine geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide hirsutismus ve düzensiz menstruel siklus menarşla başlar. İrksal ve genetik farklılıklara bağlı olarak hirsutismuslu olguların %1.6- %10'unu oluşturur. 3 B OH steroid dehidrojenaz ve 11βhidroksilaz enzim eksiklikleri çok ender görülür ve hirsutismuslu olgularda rutin olarak taranması önerilmez.

Androjen salgılayan tümörler: Hirsutismuslu olguların %0.2-%0.6 sında bulunur. Adrenal ve over kökenli olabilir. Virilizasyon belirti ve bulguların görüldüğü hızlı hirsutismuslu olgularda düşünülmelidir. Adrenal karsinomlarda androjenlerin yanı sıra glukokortikoidleride salgılarlar ve cushing sendromu belirtileri görülebilir. Adrenal karsinomlar karşımıza karın kitlesi olarakda çıkabilir.

Hirsutismus değerlendirmesi

Kıl dağılımı modifiye FG skorlaması ile yapılır. 9 bölge 0 ve 4 arasında skorlanır ve toplam skor elde edilir. 8 ve üzeri hirsutismus olarak kabul edilir (şekil 1). Toplam FG skoru 36 dır. FG skoru 8-15 arası olan olgular hafif, 16-25 arası olanlar orta ve 25 üzeri olan olgular ise ciddi hirsutismus olarak adlandırılır.

Puberte zamanı, diğer aile bireylerine göre gelişme hızı, menarş yaşı, menstruel düzen ve fertilité hirsutismuslu bir olguda öyküde sorulması gereken temel sorulardır. Kıl artışının başlama zamanı, hızı ve dağılımı sorgulanmalıdır. Akne, alopesi ve virilizm gibi androjen artışının diğer belirtileri ve bulguları sorgulanmalıdır. Depilasyon, metabolik sendrom, hipotiroidizm, cushing sendromu, akromegalinin klinik belirti ve bulguları sorulmalıdır. Ailedeki diğer kadınlardaki menstruel düzen, infertilite ve hirsutismus sorgulanmalıdır. İlaç kullanılıp kullanılmadığı öyküde mutlaka belirtilmelidir.

Fizik muayenede şekil 1 de gösterilen modifiye FG skoruna göre hirsutismus skoru değerlendirilmelidir. Akne, saç dökülmesi ve akantozis nigrikans varlığına bakılmalıdır. Karın yada pelvik kitle, artmış kas kitlesi yada kliteromegali adrenal yada over tümörünü düşündürür.

Serum total testosteron, SHBG ve DHEAS düzeyleri ölçülmelidir. Erken foliküler dönemde 17 OH progesteron, prolaktin ve TSH düzeyleri ölçülmelidir. Cushing sendromu bulguları var ise kortizol düzeyi ölçülmelidir.

Erken folüküler dönem 17 OH progesteron düzeyi 200 mg/dl ve üzerinde ise 0.25 mg kısa ACTH uyarı testine 0.30 ve 60 dakikalar da 17 OH Progesteron yanıtı bakılmalıdır. 60. dakika düzeyi 1000 mg/dl ve üzerindeyse geç başlangıçlı konjenitaş adrenal hiperplazi düşünülmelidir. Eğer total testosteron düzeyi 150 ng/dl nin üzerinde yada DHEAS düzeyi 600 mg/dl nin üzerindeyse androjen salgılayan tümörler dışlanmalıdır. Bu durumda abdominal BT yada MRG tümörü lokalize etmede yeterli olur. PKOS için pelvik USG de polikistik görünüm saptanması yardımcı olur.

Tedavi

Hirsutismus tedavisinin amaçları hirsutismusun düzeltilmesi, reproduktif sorunların, eşlik eden metabolik bozuklukların ve olanaklı ise altta yatan nedenin tedavi edilmesidir. . Hirsutismus tedavisinin süregen bir tedavi olduğu, medikal tedaviye yanıtın kıl siklusundan dolayı 6-12 aydan önce ortaya çıkmadığı bilinmelidir ve tedavinin bireyselleştirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

Hirsutismus tedavisinde iki temel tedavi yaklaşımı vardır.

Lokal tedavi yaklaşımları

Lokal tedavide kıl ağartma, kopartma, tıraş etme,ağda yapma, elektroliz, lazer epilasyon gibi kıl çıkarma yöntemleri ve eflornitin gibi lokal ilaç uygulamsı kullanılır. Hafif yada lokalize olgularda tek tedavi olarak uygulanabilir. Medikal tedaviye yanıtın ortaya çıkmasını beklerken uygulanır. Tıraş etmenin yeni kıl oluşumunu arttırmadığı gösterilmiştir, hastalara bu konuda yersiz kaygı duymaları gerektiği anlatılmalıdır.FDA elektroliz, lazer epilasyon ve topikal eflornitini onaylamıştır. Lazer epilasyon ve elektroliz kıl folikülünü hasarlar. Elektroliz ile her bir kıl folikülü yıkılırken,, lazer epilasyon ile büyük alanlar hızlı

ve çabuk olarak tedavi edilir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda lazer epilasyon hirsutismusu 2 yıl akadar tedavi edebilir. Hiperandrojenmik kadınlarda kıl folikülü uyarılması devam ettiğindenl aser epilasyon sonrası kıl büyümesi tekrarlar. %13.9 luk eflornitin topikal krem ornitin dekarboksilaz enzimine inhibe ederek DNA sentezini inhibe eder ve kıl folikülünün mitotik aktivitesini baskılar. İlaç kesildiği zaman terminal kıl büyümesi tekrar başlar.

Sistemik tedavi

- a)Over yada adrenal androjen salgısının baskılanması
- b)İntrasellüler 5 alfa reduktaz aktivitesinin baskılanması
- c) Androjen reseptörün etkisinin antogonizasyonu
- d) insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar

a) Over yada adrenal androgenlerin baskılanması

Oral kontraseptifler

Östrojen ve projestin içeren OKS'ler uzun yıllardır hirsutismus tedavisinde kullanılmaktadırlar. OKS'ler hipofizer gonadotropin salgısını inhibe ederek overden androjen salgısını inhibe baskılar, aynı zamanda östrojen içeriği SHBG düzeyini arttırır. Androjen düzeyinin azalması hirsutismusu düzeltir Hafif hirsutismuslu olgularda OKS'ler tek başına hirsutismus skorunu azaltırlar. Hirsutismus tedavisinde kullanılan farklı içeriklere sahip OKS'ler vardır. Desogestrel ve gestodene gibi düşük androjeniteye sahip nötral progestinler, siproteron asetat gibi antiandrojen ilaç, klormadione asetat yada spironoloktan derivesi olan drospirenon gibi ilaçlar östrojenle kombine edilerek hirsutismus tedavisinde kullanılırlar.

Düşük doz üçüncü kuşak OKS ler eski formülasyonların sahip olduğu olumsuz metabolik etkilere sahip değillerdir ve obez insülin dirençli PKOS olgularında bile kullanılabilirler. Bununla beraber bazı yeni kuşak OKS ilaçlar hafif düzeyde kan basıncı yükselmesine neden olabilirler. Özellikle sigara içen kadınlarda koagulasyon üzerine olumsuz etkilere sahiptirler ve ikinci kuşak OKS'lerle karşılaştırıldıklarında ölümcül olmayan tromboembolizm riskini arttırabilirler. Üçüncü kuşak OKS'lerde düşük de olsa tromboembolizm riski olsada, eski kuşak OKS'leri androjenik projestin içermeleri nedeniyle hirsutismusu arttırabilirler. Bununla beraber eski kuşak OKS'ler olumsuz metabolik etkilere sahiptirler. Bu nedenlerle özellikle adölesan, sigara içen ve hipertansif olgularda ikinci kuşak OKS'ler özellikle güvenli

koagulasyon profili nedeniyle tercih edilebilirler. OKS'ler hirsutismusu düzeltmelerinin yanı sıra antiandrojen kullanılan olgularda kontrasepsiyon ve menstruel siklusun düzenlenmesi amacıyla kullanılırlar.

OKS'ler

Hafif hirsutismuslu olgularda tek ilaç olarak Ağır ve orta hirsutismuslu olgularda antiandrojen ilaçlarla beraber adjuvant yada kontrasepsiyon yöntemi olarak

Oligo yada amenoreik PKOS'lu hirsutismuslu kadınlarda normal menstruel siklusu sağlamak amacıyla kullanılırlar

Glukokortikoidler: Adrenal kaynaklı androjenleri baskılamak amacıyla hirsutism tedavisinde kullanılmışlardır. Antiandrojenlere göre daha az etkilidirler. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili seçilmiş olgular dışında kullanılması önerilmektedir

GnRH analogları: Uzun süreli GnRH analogları gonadotropin salgısını inhibe ederler. Ovaryan androjen salgısını tamamen inhibe ederler ve medikal kastrasyona neden olurlar. Hirsutism tedavisinde yararlı olabilir. Ancak pahalı olmaları, adrenal androjen salgısını baskılamaması ve osteoporozdan korumak nedeniyle estrojen tedavisine gerek duyulması önemli dezavantajlarıdır.

Simvastatin ve atorvastatin gibi statinler over kaynaklı androjen salgısını doğrudan baskılarlar ve PKOS'unda androjen düzeyini azaltırlar. PKOS'unda OKS ile kombine edilebilirler.

b) Antiandrojenler

Spironolakton: spironolakton aldosteron antogonisti olan potasyum tutucu bir diüretikdir. Testosteron reseptörüne bağlanarak testosteronun etkisini inhibe eder. Aynı zamanda testosteronun overyan üretimini ve klirensini azaltır. 50-200 mg/gün dozunda hirsutismuslu olguların %60-70'inde etki gösterir. Yararlı etkisi 2 ayda başlar 6 ayda en üst düzeye ulaşır ve 12 hafta sürer. Yararlı etkisi adrenal androjenler üzerine etkisinden daha çok ovaryan androjen üretimi üzerine olan etkisine bağlıdır. Spironolakton tek başına kullanıldığında idiyopatik hirsutismus da etinilöstradiol+ ciproteron asetat kombinasyonu kadar etkilidir. Bir çalışmada idiyopatik hirsutismusda 100

mg spironoloktan plaseboya göre anlamlı oranda FG skorunu azaltmıştır. Bir çalışmada 100 mg spironoloktan 5 mg finasteride ve 12.5 mg ciproteron asetatdan üstün bulunmuştur. Hiperkalemi, gastrointestinal yan etkiler ve menstruel siklus düzensizliği en önemli yan etkileridir. OKS ile beraber kullanıldığında menstruel düzensizlik düzelir.

Ciproteron asetat: Ciproteron asetat progostenel ve anti glukokortikoid etkiye sahip bir antiandrojen ilaçtır. LH salgısını baskılayarak ovaryen androjen salgısını azaltır, ek olarak 5α redüktaz aktivitesini de baskılayabilir. Avrupa ülkelerinde 50-100 mg menstruel siklusun 5. ve 15 günleri arasında kullanılmaktadırlar. Potansiyel teratojen etkisinden dolayı OKS ile kombine olarak kullanılır. Hastaların %60-80'inde tedaviye iyi yanıt alınır.

c) Androjen reseptör aktivitesini antogonize eden ilaçlar
Finasterid :5α redüktaz enzimini inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. Çeşitli çalışmalarda hirsutismus skorunu %30-60 oranında azaltır. Karşılaştırmalı çalışmalarda diğer antiandrojenlere bir üstünlüğü gösterilememiştir. Potansiyel teratojen etki ve uzun süreli güvenilirliğinin olmaması nedeniyle hirsutismus tedavisinde ikinci seçenektir. Hirsutismus tedavisinde 2.5 mg/glik düşük doz finasterid tedavisi 5 mg finasteride göre daha az yan etkisi olması ve aynı oranda etkinliği açısından tercih edilmektedir.

d) İnsülin duyarlılaştırıcılar
İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar PKOS'nda insülin direnci patogeneizde rol oynadığından dolayı yaygın olarak kulla-

nılırlar. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar androjen düzeyini azaltırlar, menstruel disfonksiyonu düzeltebilirler bununla beraber hirsutismus üzerine etkileri düşük düzeydedir. Metformin ve glitazonların OKS'lerle karşılaştırıldıkları çeşitli çalışmalarda bu ilaçların hirsutismus üzerine etkileri OKS'ler den düşük bulunmuştur. Glitazonların olası kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı hirsutismus tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

İzlem

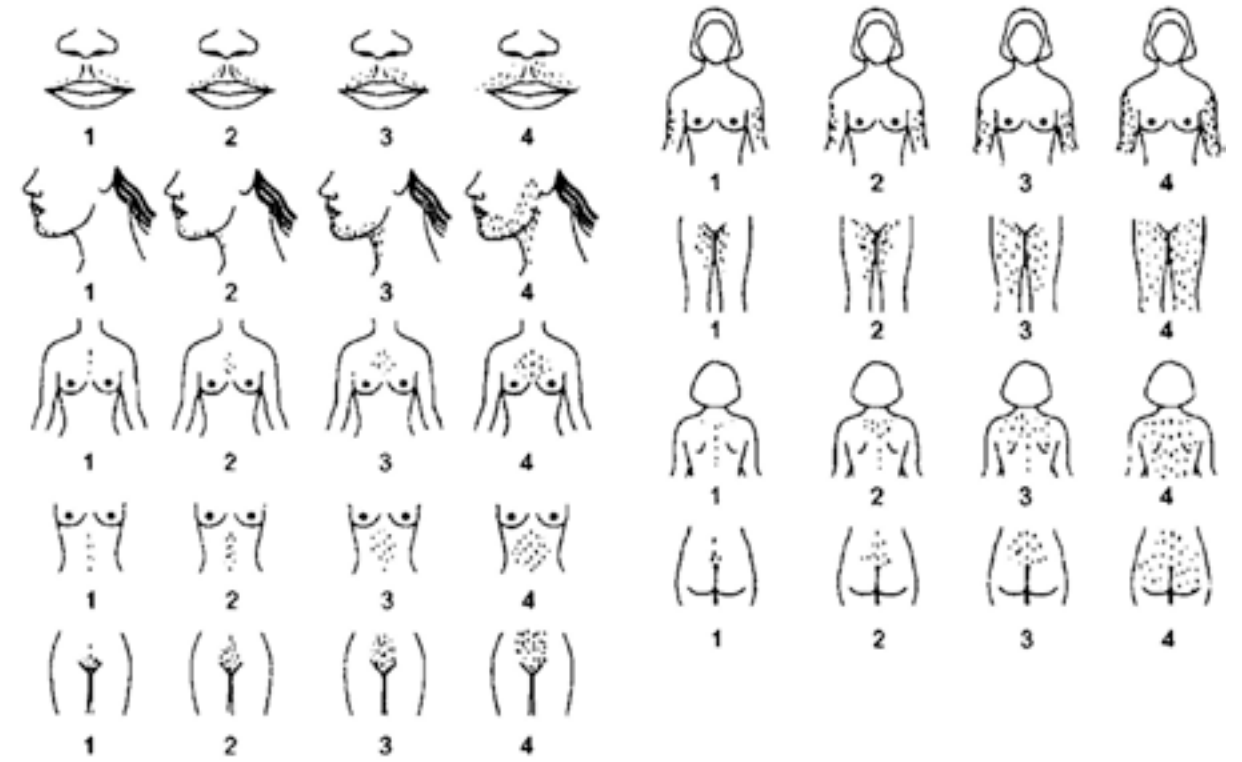
Hirsutismuslu olgularda serum androjen düzeylerinin ölçümü konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bununla beraber androjen düzeyinin düştüğünü görmek hastanın tedaviye uyumu açısından yararlı olabilir. OKS kullananlarda total testosteron ve SHBG beraber ölçülmelidir. Antiandrojen monoterapisi alanlarda testosteron düzeyinin ölçümü yararlı değildir. Tedaviye yanıt en erken 6 ay içinde ortaya çıkmaktadır ve tedavi değişikliği için 1 yıldan önce karar verilememelidir.

Özet olarak hirsutismus yaygın bir endokrinolojik hastalıktır. Dikkatli ve tam bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucu hirsutismus ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Etiyolojik neden ne olursa olsun hirsutismus tedavisinde OKS'ler ilk seçenektir, tedaviye yanıt vermeyen olgularda yada orta yada ağır derecedeki olgularda OKS'ler antiandrojenlerle (spironoloktan, finasterid yada siproteron asetat) ile kombine olarak kullanılabilir. Gebelik isteyen PKOS'lu oguların tedavisinde metformin seçenek olabilir. Tedavide lokal tedavi yaklaşımları sistemik tedaviye yardımcıdır.

2010;26:484-93

5-Paparodis R, Dunaif A. [The Hirsute woman: challenges in evaluation and management](#). Endocr Pract. 2011;17:807-18.

6-Epidemiology, diagnosis and management of hirsutismus: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. Human reproduction update. 201



Şekil 1. Modifiye F-G skoru

Kaynakça

1-Markovski M, Hall J, Jin M, Laubscher T, Regier L. [Approach to the management of idiopathic hirsutism](#). Can Fam Physician. 2012;58:173-7

2-Blume-Peytavi U. [An overview of unwanted female hair](#). Br J Dermatol 2011;165 Suppl 3:19-23

3-Escobar-Morreale HF. [Diagnosis and management of hirsutismus](#). Ann N Y Acad Sci. 2010;1205:166-74

4-Castelo-Branco C, Cancelo MJ. [Comprehensive clinical management of hirsutismus](#). Gynecol Endocrinol.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Dr. Murat Yılmaz

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda görülen en yaygın endokrinopati olup reproduktif dönemdeki kadınların % 5-10'unu etkiler. PKOS infertiliteye yola açan anovulatuvar bozuklukların yaklaşık % 75'ini, oligomenoreli kadınların % 90'ını, hirsutismuslu olguların % 90'dan fazlasını ve kalıcı akneli olguların % 80'inden sorumludur. Hirsutismus, adet düzensizliği, obezite ve klasik polikistik overlerin görüntülenmesiyle tanı kolaylıkla konulur. PKOS tanımı için günümüzde 3 tane farklı tanı ölçütü konulmuştur.

1990 yılında NIH tarafından tanımlanan ölçütlere göre PKOS tanısı
Oligomenore yada anovulasyonlu adet düzensizliği
Hiperandrojeniminin klinik (hirsutismus, akne, erkek tipi saç dökülmesi) yada laboratuvar bulguları
Hiperandrojeniminin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla
2003 yılında Rotterdam'da yapılan toplantıda farklı tiplerde PKOS fenotipleri tanımlanmıştır.

Bu tanımlama ölçütlerinde

- 1) Oligo yada anovulasyon
- 2) Polikistik over görünümü
- 3) Hiperandrojeniminin klinik (hirsutismus, akne, erkek tipi saç dökülmesi) yada laboratuvar bulguları ve hiperandrojeniminin diğer nedenlerinin dışlanması

Rotterdam tanı ölçütlerinde 3 bulgudan 2 tanesinin olması PKOS tanısını koydurur.

Androjen Excess Society PKOS tanısındaki çelişkiyi or-

tadan kaldırmak için 2006 yılında yeni bir tanı ölçütü tanımlamıştır.

Hiperandrojeniminin klinik (hirsutismus, akne, erkek tipi saç dökülmesi) yada laboratuvar bulguları Oligo / anovulasyon ve / yada Polikistik over görünümü
Hiperandrojeniminin diğer nedenlerinin dışlanması

Klinik:

Polikistik over sendromunun 3 ana özelliği vardır:

1. Ovulatuvar ve menstruel disfonksiyon
2. Hiperandrojenemi ve hiperandrojeneminin klinik bulguları
3. Polikistik overler

1. Ovulatuvar ve Menstruel disfonksiyon

PKOS'lu olguların yaklaşık %75-85'inde menstruel disfonksiyon vardır. Sıklıkla oligomenore (yılda 9 dan az menstruel siklus) ve amenore şeklinde görülür. Polimenore sıklığı göreceli olarak azdır ve sıklığı %1-5 oranındadır. Menstruel düzensizlik tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarş gecikebilir. Bazı olgularda menarşla beraber kısa bir süre normal menstruel siklus vardır ve daha sonra oligomenore ya da amenore görülür. PKOS'lu olguların yaklaşık %20-%25'inde normal menstruel sikluslar görülebilir. Bununla beraber bu sikluslar genel olarak anovulatuvarıdır. Anovulatuvar menstruel sikluslu PKOS'lu olgularda şişkinlik, duyu durum değişiklikleri ve göğüs hassasiyeti gibi premenstruel semptomlar bulunmaz. Ayrıca bu olgular menstruel siklusun 20-24. günleri arasında serum progesteron düzeyi ölçümüyle kolaylıkla tanınabilir. Laboratuvarlara göre değişiklik göstermekle

KONUŞMA METİNLERİ

beraber serum progesteron düzeyi 3-4 mg/ml den düşük ise bu siklus anovulatuvar olarak değerlendirilir. Arka arkaya iki siklus anovulatuvar ise kronik anovulasyon olarak kabul edilir.

2. Hiperandrojenemi ve hiperandrojeneminin klinik belirtileri

PKOS'lu olguların çoğunda klinik yada biyokimyasal hiperandrojenemi vardır. Hirsutismus, akne ve erkek tipi saç dökülmesi hiperandrojenimin en önemli klinik bulgularıdır, virilizm oldukça ender görülür.

a)Serum androjen düzeyleri

PKOS'lu olguların %50-90 ında androjen düzeyleri artmıştır. Serbest testosteron düzeyinin yüksek olması hiperandrojenemi varlığını ortaya koyan en duyarlı testdir. Bununla beraber bir çok serbest testosteron ölçüm yöntemi güvenli değildir. % %60- 70 olguda serbest testosteron düzeyi ve %20-30 olguda ise DHEA-S düzeyi artmıştır. %20-40 olguda ise serum androjen düzeyleri normal olarak saptanır

b) Hiperandrojeneminin klinik bulguları

Hirsutismus: PKOS'lu olguların % 65-75' inde F-G skoru 8 ve üzeri tanı ölçütü olarak alındığında hirsutismus saptanır

Akne: PKOS'lu olguların %15-%25'inde akne vardır

Androjenik alopesi:PKOS'lu olguların %10-40'ında androjenik alopesi saptanır

3. Polikistik overler:

PKOS'lu olguların % 80'in den fazlasında polistik over saptanır. USG de polistik over görünümü her bir overde 2-9 mm çapında 12 yada daha fazla periferik yerleşimli folikül olması ve/yada over volümünün artması > 10 ml olması olarak tanımlanır. Bir overdeki PKO görünümü tanı için yeterlidir. Transvajinal olarak yapılan ultrasonografi de folikül dağılımı, stromal ekojenitenin artması ve volüm artışı tanı ölçütü olarak kullanılır.

Etiyoloji-fizyopatoloji

PKOS'un etiyolojisi ve fizyopatolojisi tam olarak bilinmiyor. KVH, tip 2 DM gibi kompleks genetik kalıtım gösterir. Sorumlu olarak gonadotropin sekresyonunu ve etkisini düzenleyen genler, insülin salgısını ve etkisini düzenleyen

genler, kilo ve enerji düzenleyen genler, androjen biyosentez ve etkisini düzenleyen genler düşünülmektedir.. Genetik yatkınlık söz konusu olmakla beraber çevresel etkenler de söz konusudur. Olgular fertil dönemin herhangi bir zamanında yüksek androjen düzeyine maruz kalabilirler. Kız fetüsün intraabdominal dönemde yüksek androjene maruz kalması önem kazanan bir etyolojik hipotezdir.

PKOS'un fizyopatolojisinde hiperandrojenminin mi yoksa insülin direncinin mi birincil sorumlu olduğu tartışma konusu olmakla beraber, birincil rolün hiperandrojenemide olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Anormal ovaryan morfoloji:

PKOS'lu olguların overlerinde normal overlere göre preantral ve küçük antral foliküller 6-8 kat daha fazladır. Gelişimleri sırasında 2-9 mm boyutunda arrest olurlar, düşük atrezi hızına sahiplerdir ve egzojen FSH 'a oldukça duyarlıdırlar. Stromal volüm artmıştır ve toplam over volümü 10 ml'nin üzerindedir. Androjen düzeyindeki artış anormal over morfolojisinde ana rol oynar. Androjenler primer foliküllerin preantral ve küçük antral foliküllere gelişimine neden olur ve bu durum normal overlere göre daha hızlıdır. Buna ek olarak follistatin, epidermal growth faktör, ve anti müllarian hormon gibir FSH'ın endojen aktivasyonunu inhibe eden etkenlerin düzeyi de artmıştır. Çeşitli antiapoptotik (BCL-2) maddelerin düzeyi de PKOS'lu olgularda artmıştır. Bütün bu etkenler polikistik overlerin tipik görünümünün oluşmasına katkıda bulunurlar.

Overlerde androjen sentezinin artması

Hiperandrojenizm PKOS'un ana özelliğidir. Hiperandrojeniminin kaynağı birincil olarak overdir bununla beraber adrenal kortekste de androjen sentezi artmıştır. PKOS'da hiperinsülinizm hiperandrojenizmle ilişkili olsada insülin direnci tek başına PKOS gelişimi için yeterli değildir. Overlerde artmış androjen sentesi PKOS gelişiminde çok önemli rol oynar. Polikistik overlerdeki her enzimatik reaksiyon androjen sentezini artırır. Hem insülin hem de LH androjen üretimini hızlandırır.PKOS'lu olguların yaklaşık %50-75 inde serum total- serbest testosteron düzeyi ve DHEAS düzeyi yüksektir. PKOS'da ovaryan androjen sentezinin artmasının yanı sıra adrenal bezde de androjen sentezi artmıştır.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'lu olguların yaklaşık %60-80'inde bulunur, obez PKOS'lu olgularda ise %95 oranında bulunur. İnsülin direnci postreseptör düzeydedir ve PKOS için özgündür. PKOS'da postreseptör düzeyde insülin sinyal iletim bozukluğu adipozitlerde ve iskelet kası hücrelerinde gösterilmiştir. Buna ek olarak deri fibroblast hücrelerinde postresptör düzeyde insülin tirozin kinaz reseptör aktivitesindeki bozukluk ve serin kinaz aktivitesinin artması sonucu insülinin metabolik etkilerinde selektif direnç oluşur. İnsülin direnci obezite ile doğru orantılı olarak artar. İnsülin teka hücrelerinde androjen salgısını arttırır ve KC de SHBG sentezini engeller, bunun sonucu olarak androjen düzeyi artar. PKOS'lu over teka hücrelerinin insülinin androjen üzerine etkisine duyarlılığı artmıştır. Anovulasyon ve hiperandrojenemi oluşumunda önemli rol oynar. PKOS'unda insülin direncine ek olarak pankreas beta hücre fonksiyonunda bozukluk gösterilmiştir, bunun sonucu olarak glukoz intoleransı ve tip 2 DM gelişir.

Gonadotropin salgı bozuklukları

PKOS'lu olguların yaklaşık % 70'inde serum LH düzeyi, LH puls sıklığı ve amplitüdü artmıştır. Bununla beraber serum FSH düzeyi genellikle normal olmasına karşın FSH'un intrinsik etkisinde azalma vardır. Overlerde LH'in etkisi artmıştır, polikistik overlerin ganüloza ve teka hücrelerinde LH reseptörü overeksprese olur. PKOS'lu olgularda LH beta subünitin genetik varyantları gösterilmiştir. Normal kilolu kadınlarda obez olgulara göre serum LH düzeyi daha yüksektir. Serum PRL düzeyi hafif düzeyde artmıştır. Normal koşullar altında teka hücrelerinde androjen üretimi LH'un kontrolü altındadır. Androjenler aromataz enzim aracılığı ile birincil olarak östradiol aromataz olur. FSH granüloza hücrelerinde folikül oluşumunu ve aromataz etkisini uyarır. PKOS'ta ise LH düzeyindeki artış teka hücrelerinde androjen salgısını arttırır, Asiklik FSH salgısı nedeniyle folikül gelişimi duraklar ve aromataz aktivitesi azalır, androjenlerin östradiol aromatazasyonu azalır.

Çevresel etkenler

Yaşam şekli PKOS'un fenotipik ekspresyonunda önemlidir. Kilo alımı PKOS'unda metabolik ve reproduktif anormallikleriyi kötüleştirir.Total ve abdominal obezite insülin direnci menstruel düzensizlik ve hiperandrojenemi şiddetini

arttırmaktadır.Puberteden sonra abdominal obezite ve kilo artışı PKOS gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Kilo kaybı ile serum androjen ve insülin düzeyleri azalırken, hirsutismus, menstruel ve ovulatuvar bozuklukta düzelme neden olur. Bisfenol A gibi yaygın olarak kullanılan östrojenize endüstriyel plastik maddesi gibi endokrin sistemi bozan çevresel etkenlerde PKOS oluşumuna neden olabilirler. PKOS'lu olgularda bisfenol A birikimi karaciğerde androjen klirensini azaltarak serum androjen düzeyini arttırırlar.

İlişkili metabolik hastalıklar

Diabetes Mellitus

PKOS'lu olgularda glukoz intoleransı ve tip 2 DM sıklığı normal topluma göre artmıştır. PKOS'lu olguların yaşamlarının dördüncü dekatlarında tip 2 DM yada bozulmuş glukoz toleransı geliştirme olasılığı yaklaşık %40'dır. Bir çalışmada klasik PKOS'lu olguların 8 yıl içinde tip 2 DM geliştirme olasılığı yaklaşık 5 kat artmıştır, normal kilolu olgularda ise BGT gelişme olasılığı ise yaklaşık %12 dir.

Dislipidemi

PKOS'lu olgularda dislipidemi sıklığı %70' e kadar çıkmaktadır. Trigliserit, Total ve LDL-K düzeylerinde artma ve HDL-K düzeyinde azalma saptanır.

Metabolik sendrom

PKOS'lu olgularda metabolik sendrom normal topluma göre daha yüksek bulunur. Toplumdan topluma farklılık göstermekler beraber sıklığı % 18-%43 arasındadır.

Kardiyovasküler Hastalıklar

PKOS'lu olgularda ilk yapılan çalışmalarda ölümcül yada ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık (KVH) hastalık sıklığında bir artış görülmemiştir, buna karşılık ölümcül olmayan serebrovasküler hastalık sıklığında artış saptanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda PKOS'lu olgularda KVH sıklığının arttığı gösterilmiştir. WISE (Women's ischemi evaluation study) çalışmasında PKOS'lu olgularda KVH sıklığı %39 iken,PKOS'lu olmayan olgularda %25 bulunmuştur. Aynı çalışmada PKOS'lu olgularda inme sıklığında da artış saptanmıştır.

Duygu durum değişiklikleri

PKOS'lu olgularda duygu durum bozukluklarının sıklığı

artmıştır. %26-40 olguda depresyon , %11 olguda ankiyasete ve %23 olguda yeme bozuklukları görülür.

Kanser

PKOS'lu olgularda endometrium kanseri gibi endometrial anomali sıklığı artmıştır. Özellikle postmenopozal dönemde anormal vajinal kanama olursa ultrasonografi, endometrial biyopsi ve aralıklı yada sürekli progesteron tedavisi uygulanmalıdır. Risk tam olarak kanıtlanamasa da meme ve over kanser sıklığı da artmıştır.

Tanısal değerlendirme

Hirsutismus, menstruel düzensizlik, rastlantısal olarak saptanan ultrasonografik polikistik overler, alopesi ya da akneli olgular PKOS açısından değerlendirilmelidir. PKOS'un klinik özellikleri saptanmalı ve hiperandrojenizmin diğer nedenleri dışlanmalıdır.

1. Hipotiroidi-hipertiroidi
2. Hiperprolaktinemi
3. Konjenital adrenal hiperplazi -21 OH laz eksikliği (NKAH)
4. Cushing hastalığı
5. Androjen salgılayan tümörler
6. İdiopatik hirsutismus
7. HAIR-An sendromu

PKOS'unun labarotuvur incelemesinde mestruel siklusun 3-5 günleri arasında serum FSH,LH, 17 -OHPG, serbest testosteron, DHEA-S düzeylerine bakılmalıdır. Obez olsun yada olmasın tüm olguların açlık kan şekeri düzeyi ve 75 gr OGTT testleri yapılmalıdır. Açlık lipid profiline bakılmalıdır.

NKAH 17OH PG ölçümü ile dışlanır. NKAH foliküler dönemde sabah ölçülen 17 OH PG düzeyi ile dışlanır. Serum TSH düzeyi tiroid disfonksiyonunu, serum PRL düzeyi ise hiperprolaktinemiye dışlamak için istenir. Luteal fazda 22-24. günlerde serum progesteron düzeyi normal menstruel sikluslu hirsutismuslu kadınlarda ovulasyonu değerlendirmek için istenir. Serum total testosteron düzeyi > 7 nmol /L ya da DHEAS düzeyi >16 µmol/L den fazla ise androjen salgılayan adenom araştırılmalıdır. Androjen salgılayan adenomlarda klinik belirtiler daha değerlidir. Eğer Cushing sendromunun klinik belirti ve bulguları var ise serum kortizol düzeyi ve 1 mg deksametazon supresyon testi yapılır

TEDAVİ

PKOS'lu olgularda tedavi bireyselleştirilmelidir. PKOS'lu olgularda tedavi anovulatuvar uterin kanama (endometrial hiperplazi, kanser ve anemi riski), dermatolojik belirtiler (hirsutismus, akne, alopesi), metabolik disfonksiyon (Artmış tip 2 DM ve KVH riski) ve anovulatuvar infertilite tedavilerini içerir.

Menstruel düzensizlik:

Menstruel düzensizlik tedavisinde ilk basamak kilo kaybıdır. Yaşam tarzı değişikliği beraber eğer olgular beden ağırlıklarının % 5-10'unu kaybederlerse menstruel düzensizlikte düzelme saptanır. Anovulatuvar uterin kanama östrojen etkisinin progesteron tarafından karşılanamaması sonucu oluşan endometrial proliferasyonun neden olduğu kalın, frajil endometriumla ilişkilidir. Östrojen- progesteron için kombine oral kontraseptifler, siklik yada sürekli progesteron medroksiprogesteron asetat 5-10 mg/g, noretindron asetat 2.5-10 mg/g, mikrogenize projesteron 200 mg, günde 2-3 kere) ile tedavi edilir. Metformin insülin duyarlılığını arttırarak ve over teka hücrelerinde androjen sentezini azaltarak hem hiperinsülinemiye hem de serum androjen düzeylerini azaltmaktadır. Metformin 1500- 2000 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalarda metformin menstruel düzensizlikte önemli oranda düzelmeye yol açtığı ve serum androjen düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.

Hirsutismus ve akne:

Normalden fazla kilolu ve obez olgularda ilk basamak kilo kaybıdır. %5-10'luk kilo kaybı ilk 6 ay içinde hirsutismusun düzelmesinde rol oynar.

Ciproteron asetat (2 mg/gün) ve etinil östradiol (35 mg/g) siklik olarak kullanılır.Akne ve hirsutismusda 3- 9 ayda azalma olur. Ağır hirsutismuslu olgularda 50 -100 mg/gün ciproteron asetatla kombinasyon daha etkilidir.

Spironolakton 100-200 mg, flutamid 62.5-250 mg ve finasterid 2.5 -5 mg dozunda verilebilir. Antiandrojen ilaçlar OKS ile mutlaka kombine edilmelidirler. Metforminin çeşitli çalışmalarda hirsutismus skorunu düşürdüğü gösterilmiştir, ancak hirsutismus tedavisinde birincil olarak kullanılmamalıdır.

%13.9 eflornithin HCL gibi topikal kıl büyümesini engelleyici ilaçlar kullanılabilir. Elektroliz ve lazer epilasyon ve diğer mekanik tedaviler önerilebilir.

Akne oral kontraseptif ilaçlar, lokal yada sistemik antibiyotiklerle tedavi edilir.

Androjenik alopesi antiandrojen tedavi ve minoksidil gibi topikal saç büyültücü ilaçlarla tedavi edilir.

Anovulasyon ve infertilite :

Ovulasyon indüksiyonu için ilk basamak kilo kaybıdır. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizle yaşam tarzı değişikliği PKOS'lu olgularda kilo vermede önemlidir. % 5 yada daha fazla kilo kaybı hirsutismus ve akne şiddetinde azalmaya, menstruel disfonksiyonda ve anovulasyonda önemli oranda düzelmeye neden olur. Obez olgularda %5-10'luk kilo kaybı tip 2 DM gelişmesinin önlenmesinde ve dislipidemin düzelmesinde önemli rol oynar.

Ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek klomifen sitratdır. Klomifen sitrata yanıt vermeyen olgularda ikinci seçenek gonadotropin tedavisi yada LOS'dur.

Klomifen sitrat , gonadotropin tedavisi ve LOS tedavisine yanıt vermeyen olgularda ovulasyon indüksiyonu için üçüncü seçenek IVF tedavisidir.

Ovulasyon indüksiyonunda alternatif tedavi selektif aromataz inhibitörleri (anastrozol , letrozol) ovulasyon indüksiyonu için kullanılmaktadırlar. Letrozol hipotalamus pituitar aksında östrojen sentezini inhibe ederek GnRH ve FSH salınımını uyarır. Yapılan çalışmalarda letrozolün ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrata yakın başarı oranı gösterdiği saptanmıştır. Ancak gebelik ve canlı doğum üzerine etkisini araştırarak güçlü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. TEMD Adrenal hastalıklar kılavuzu PKOS , 2011
2. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. [Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis](#). Nat Rev Endocrinol. 2011;7:219-31.
3. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group [Consensus on infertility tre-](#)

Metformin biguanid grubu bir oral antiyabetik ilaçtır. KC de glukoz üretimini ve çevresel dokularda insülinin etkisini arttırarak etki eder.Bununla beraber metformin overlerde teka hücrelerinde CYP 17 enzim sistemi üzerinden insülin düzeyini azaltmasından bağımsız olarak androjen sentezini azaltmaktadır. PKOS'lu olgularda serum androjen düzeylerini azaltır,insülin direncini azaltır ve menstruel disfonksiyon - anovulasyonda düzelmeye neden olur. Metforminle yapılan çalışmalara ovulasyon, gebelik ve canlı doğum oranları ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda klomifen sitratla kombin olarak kullanıldığında ovulasyon, canlı doğum ve gebelik oranlarını arttırdığı, bazılarında ise bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde klomifen sitrata dirençli olgularda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2008 yılında Selanik'te yapılan konsensus toplantısında metformin ovulasyon induksiyonunda birinci tercih ilaç olarak kullanılmayacağı bildirilmiştir. Metformin yakın zamanda gebelik isteği olmayan kadınlarda metabolik, kardiyovasküler olumlu etkilerinden dolayı yaşam tarzı değişikliği ile beraber ovulasyon induksiyonu için kullanılabilir. Ayrıca orta vade de gebelik isteği olan kadınlarda klomifen sitrat tedavisinden önce kullanılabilir

Metabolik bozukluklar ve KVH tedavisi

Tip 2 DM'un önlenmesi:

Tip 2 DM'un önlenmesinde birincil yöntem yaşam tarzı değişikliğidir. Glukoz intoleransı olan olgularda yaşam tarzı değişikliğine ek olarak 1700- 2000 mg metformin verilebilir.

KVH önlenmesi

KVH önlenmesinde birincil yöntem yaşam tarzı değişikliğidir. Bununla beraber kan basıncı ve serum lipid düzeyleri hedef değerlerde tutulmalıdır.

- atment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008;23:462-77.
4. Homburg R. [Polycystic ovary syndrome](#). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Apr;22:261-74
5. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. [Metformin: an old medication of new](#)

[fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome](#). Eur J Endocrinol. 2010 ;162:193-212

6. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. [Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society](#). J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4546-56

7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. [Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline](#). J Clin Endocrinol Metab. 2006 ;91:4237-45

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE AKILCI İLAÇ SEÇİMİ

Dr. Hülya Ilıksu Gözü

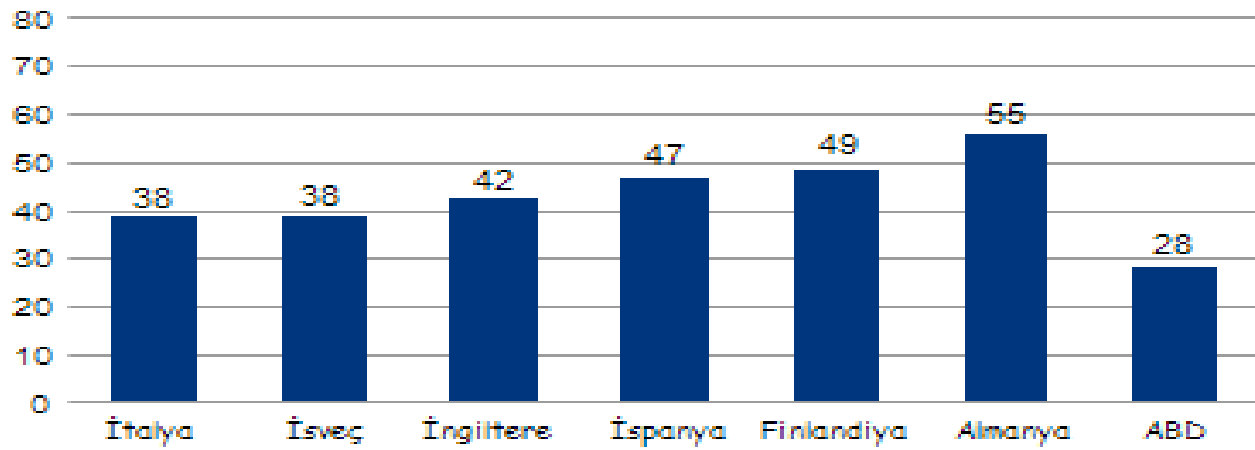
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Hipertansiyon kan basıncının hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeylere yükselmesidir. Hipertansiyon koroner arter hastalığı, kardiovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık için önemli risk faktörü oluşturmaktadır.

Hipertansiyon oldukça sık görülen bir hastalık olup, tüm dünyada yaklaşık 1.6 milyar hasta olduğu tahmin edilmektedir. Kardiovasküler hastalıkların %49 sebebi hipertansiyona bağlanmaktadır. Ayrıca tüm dünyada görülen ölümlerin %30'dan sorumludur. 2025'de bu oranın %60'lara çıkması beklenmektedir.

HİPERTANSİYON PREVELANSI

- ✓ Dünyada 1,60 milyar hasta
 - ✓ ABD'de 60-70 milyon hasta
 - ✓ Yılda 7.5 milyon ölümden (%30'dan) sorumlu
- Hipertansiyon prevalansı (%)



Welf-Meier et al. JAMA 2003;289:2363-9

Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiştir
Hipertansiyon KB'nin $\geq 140/90$ mmHg olması ya da tedavi alınması şeklinde tanımlanmıştır

Britih Hipertansiyon Society'nin 2007'de yayınladığı hipertansiyon sınıflandırılması aşağıdaki tabloda bildirilmiştir..

KONUŞMA METİNLERİ

2007 ESH-ESC Hipertansiyon sınıflandırması

	Sistolik KB	Diastolik KB
Optimal	<120	<80
Normal	120 - 129	80 - 84
Yüksek normal	130 - 139	85 - 89
Evre 1 HT	140 - 159	90 - 99
Evre 2 HT	160 - 179	100 - 109
Evre 3 HT	>180	>110
İzole sistolik HT	>140	< 90

Hipertansiyon kardiovasküle mortalite ve morbiditedeki artışın en önemli sebebidir. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artışta kardiovasküler mortalite ikiye katlanmaktadır.Bu yüzden hipertansiyon tedavisi önem taşımaktadır.

Antihipertansiflerin gelişimi, 1949 yılında Reserpin grubunun katılımı ile günümüze kadar devam etmiştir. Hipertansiyonun tedavisinde kullanılmak üzere, 1976 (JNC I) yılından başlayarak 7 klavuz tanımlanmıştır. En son klavuz (JNC VII) 2003 yılında tanımlanmıştır.

Akılcı ilaç seçiminde göz önüne alınması gereken noktalar;

- Etkinlilik
- Uygunluk
- Güvenlilik
- Maliyet olmalıdır.

Bu amaçlarda akılcı ilaç yazma süreci

- Hastalığın tanısının belirlenmesi
- Tedavi amacının belirlenmesi
- Etkili ilaç grubunun seçilmesi
- Aynı gruptan etkili ilacın seçilmesi

- İlaç dozu ve süresinin belirlenmesi
- Hastaya gereken bilgi ve uyarıların söylenmesi
- İlacın etkilerinin belirlenmesi
- Yan etkilerinin belirlenmesi
- İlacın nasıl kullanılacağına ilişkin talimatların verilmesi
- Uyarıların yapılması
- Hastanın kontrollerinin belirlenmesi
- Hastaya her şeyin açık olup olmadığının sorulması
- Tedavinin izlenmesi (ve sonlandırılması) şeklinde olmalıdır.

Hipertansiyonun tedavisinde de akılcı ilaç seçiminde ;

1. Hedef kan basıncı
2. Eşlik eden hastalıklar
3. KVH ve diğer risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu yüzden de antihipertansif tedavide basamak tedavisi mi yoksa kişiye uygun tedavimi hedeflenmelidir.Tedavide gruplamalar, sınıflandırılmalar ve tablolar hastanın durumu ile birleştirilerek, hastaya özel tedavi belirlenmelidir.

Akıllı antihipertansif seçerken göz önünde bulundurulması gereken noktalar şunlardır:

1. Kan basıncının istenen seviyelerde kontrolü
2. Yaşam kalitesi
3. Yan etkiler
4. Maliyet
5. Komplikasyonlar
6. Mortalite
7. Eşlik eden hastalıklar
8. İlaç etkileşimi
9. Gebelik

Ancak maliyet hesapları ilaç etkinliği, tolere edilebilirliği ve bireye sağladığı yararın önüne geçmemelidir

İlaçların yan etkilerine özellikle dikkat edilmelidir. Tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenidir ve yan etkiler her hastada aynı değildir

KB düşürücü etki 24 saat devam etmelidir. Günde tek doz kullanılan ve 24 saat etkinliği olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Antihipertansif tedavi belirlenirken ayrıca hastaların risk grubu belirlenmelidir. Tedavi risk grubuna göre belirlenmelidir. Risk grubu C''de (kalp damar hastalığı veya hedef organ hasarı, diyabet veya 3'den fazla risk faktörü olan hipertansiyonlu hastalar) acilen ilaç tedavisi başlanmalıdır. Ek tedavi olarak uygun yaşam biçimi değişiklikleri her zaman önerilmelidir.

Geçici bir hastalık olmaması, devamlı tedavi gerektirmesi, birçok organı metabolik ve fizyolojik olayı etkilemesi, bireylere göre farklılık göstermesi nedeniyle hipertansiyon tedavisinin bireyselleştirilmesi görüşü gündeme gelmiştir.

JNC7' ye göre komplikasyonları olmayan bir hastada anti hipertansif olarak özel bir endikasyon yoksa tedaviye diüretikle başlanır. Bu tiyazid grubu diüretik, hidroklorotiyazid ve klortalidon olabilir. 12.5-25 mg hidroklorotiyazid veya klortalidon gibi düşük dozlar önerilir. Bu dozda hipokalemi, glukoz intoleransı ve hiperürisemi gibi metabolik komplikasyonlar nadirdir.

Eğer düşük doz diüretik faydalı olmazsa, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri ve Beta blokerler veya kalsiyum kanal blokörleri eklenebilir veya bunlarla değiştirilebilir

National Institute and Clinical Excellence (NICE)'ye göre; 55 yaş altı hipertansiflerde ilk seçenek ACEİ'dir. Eğer ACEİ'ne kontrendike durum ya da ilacın yan etkileri varsa ilk seçenek olarak ARA önerilmektedir. Hipertansif kişi 55 yaş üzerinde ya da hangi yaşta olursa olsun siyah ise ilk seçenek KKB ve tiyazid diüretikler'dir. Diüretiklerin ve B blokerlerin olumsuz etkileri görülürse, ACEİ'ler ya da kalsiyum kanal blokörleri önerilir. İlaçların etkinliği için optimal süreler gözlemlenmeli sonrasında dozaj veya ilaç değişimi yapılmalıdır. Optimal süre için çeşitli kaynaklar 1-1.5 ay süreyi vermektedirler.

Bireysel tedavi planlanırken, ilaçların mutlak ve kısmi endikasyon/kontraendikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaçlara düşük doz ile başlayıp, tolere edildiği sürece dozu artırılır. Yan etkileri azaltıp, etkinliği arttırmak için ilaç kombinasyon tedavileri kullanılmalıdır. Hedef değerlere ulaşmak için hastaların % 60-70' inde kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (HOT çalışması).

Kombinasyon tedavisinde ; birinci tercih edilen dozlarla kontrol sağlanamazsa maksimum doza çıkarılır ya da birinci ilacın ortalama bir dozundayken ikinci bir ilaç eklenir. KB hedefin 20/10 mmHg üstünde kalıyorsa en baştan iki ilaç başlanmalıdır. İki ilaçtan bir tanesinin tiyazid diüretiği olmasına dikkat edilmelidir. Bir alfa bloker, ACE inhibitörü veya ARB'ye eklenebilir.

Antihipertansif ilaç tedavisi klavuzların eşliği altında planlanmalıdır. Ancak genede hastaların özel durumları da göz önünde bulundurulmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Ayrıca tedavi planlanırken, eşlik edecek hastalığa yararlı ve zararlı olabilecek durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır.

AKUT HİPERGLİSEMİK ACİLLER

Dr. Cevdet Duran

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği

AKUT HİPERGLİSEMİK ACİLLER

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi önemli ölçüde birbirine benzeyen, diyabetin iki önemli akut hiperglisemik komplikasyonudur. DKA genelde tip 1 diyabetle bereber görülmekle olup, nadiren tip 2 diyabetli hastalarda ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler hastalık durumlarında, bazen de ketoza eğilimli tip 2 diyabetli hastalarda görülebilir. DKA'un yıllık insidansı 3-8/1000 dir. HHD ise tip 2 diyabetik hastalarda görülmekte olup, sıklığı ile ilgili popülasyon bazlı çalışma olmasa da hastaneye başvuran hastaların %1'inden azında ve 65 yaş üstü kişilerde daha sık görülmektedir.

Patogeneze

Kontrolsüz diyabetik hastalarda DKA'dan sorumlu 2 önemli hormonal durum vardır. Bunlardan ilki insülin eksikliği ve/veya direnci, diğeri ise glukagon fazlalığıdır. Bunun dışında katekolaminler ve kortizol de glukoz artışı ve ketoza meyil yaratır.

İnsülin eksikliğinde insülin/glukagon oranındaki azalmaya bağlı karaciğerden glukoz ve keton üretimi artar. Aynı zamanda insülin eksikliğine bağlı kas ve yağ dokularından aminoasit ve yağ asitlerinin salınımı artar ve bunlar karaciğerde glukoneogenezde ve ketogenezde kullanılır. İnsülinin mutlak veya rölatif eksikliği DKA'da HHD'den daha fazladır. Az miktarda var olan insülin HHD durumunda periferik dokuların glukoz ve keton cisimciklerini kullanımının bozulması da hiperglisemiyi tetikler.

Hiperglisemi sonucu plazma osmolalitesi artar ve bu da dokulardan intravasküler alana sıvı geçişine neden olur. Hiperglisemi glukozüriye neden olarak osmotik diürece ve volüm kaybına neden olur. Dehidratasyonun artmasına bağlı böbrek kan akımında bozulma durumunda plazma glukozu daha da artar ve bu da osmolalitenin artışına neden olarak nörolojik bozukluklara ve komaya neden olur.

Serbest yağ asitlerinden B-OH butirat ve asetoasetat gibi asidik keton cisimciklerinin oluşması metabolik asidoza neden olur. Metabolik asidoza bağlı bulantı ve kusma dehidratasyonu daha da belirginleştirir. Asidozun neden olduğu dehidratasyon ve kalp kontraksiyonundaki bozulmaya bağlı vasküler tonus azalması doku perfüzyonunda bozulmaya ve laktik asidoza sebep olabilir.

DKA ve HHD'un klinik özellikleri ve tanısı:

DKA; pH, HCO₃⁻ ve mental duruma göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflanabilir (Tablo 1). DKA hiperglisemi, artmış anyon gap'lı metabolik asidoz ve ketonemi triadı olarak tanımlanır. Plazma glukoz düzeyi 500-800 mg/dl arasındadır. Uzamış açlık, gebelik ve acile başvurmadan önce insülin kullanımı durumunda glukoz değerleri düşük olabilir. HHD'de ise ketoasit birikimi yok veya çok az olup, beraberrinde sıklıkla kan şekeri 1000 mg/dl'yi geçer. Osmolalite 380 mosml/kg'ye kadar ulaşabilir ve buna bağlı nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Olguların %25-50'sinde koma görülür. Çoğu hastada pH 7.3'den, bikarbonat 20 mEq/l'den ve kan şekeri 600 mg/dl'den fazla olup, serum ve idrarda keton negatiftir.

DKA'lı hastaların ketoasidoza bağlı daha erken belirti ver-

mesi ve ayrıca tip 1 diyabetik hastaların hem genç olması hem de tip 1 diyabetin erken evrelerinde glomeruler filtrasyon hızının artmış olmasına bağlı glukozürinin daha fazla olması nedeniyle DKA'lı hastaların kan şekeri HHD'li hastaların kan şekerinden daha düşüktür.

Hazırlayıcı faktörler

DKA ve HHD her ikisi de genellikle enfeksiyon, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, inme, alkol ve ilaç kullanımına bağlı stres faktörleriyle tetiklenir. En sık hazırlayıcı faktörler enfeksiyonlar (pnömoni, üriner enfeksiyon, gastroenterit) ve insülin tedavisinin kesilmesidir. Hazırlayıcı faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Klinik özellikler

DKA genelde hızla, bazen 24 saat gibi kısa sürede gelişir. HHD ise daha sinsi olup, gelişim süreci hastaneye yatmadan birkaç gün öncesine dayanabilir. Kan şekeri yüksekliğinin en erken belirtisi poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır. Hipergliseminin süresi ve şiddeti arttıkça letarji, fokal nörolojik bulgular ve daha sonrasında komaya kadar uzayan nörolojik belirtiler ortaya çıkar. DKA'da ise Kussmaul solunumu ve karın ağrısı daha sıktır. Mental bozukluk ve koma HHD'de DKA'ya göre daha fazla görülür.

Plazma efektif osmolalite $2 \times \text{Na}^+ + \text{glukoz}(\text{mg/dl})/18$ formülü ile hesaplanır ve hesaplanırken plazma membranlarını geçebildiği için üre hesaba katılmaz. Hiperglisemi durumunda hücrelerdeki sıvı intravasküler alana geçer ve osmolalite kontrol edilmeye çalışılır. İntravasküler alana geçen sıvı glukozüri ile beraber idrarla atılır; ancak sıvı atılımı daha fazla olur ve osmolalite daha da artar. Plazma osmolalitesi 320 mosm/kg üzerinde ise nörolojik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Osmolalite bu değer in altındayken koma olması durumunda ketoz gelişimine de katkıda bulunabilecek ve mental durumu bozabilecek diğer faktörler akla gelmelidir.

DKA'lu hastalarda, özellikle de çocuk hastalarda bulantı, kusma ve karın ağrısı sık görülür. Karın ağrısı HHD'de sık beklenen durum değildir. DKA'lı hastaların yaklaşık yarısına yakınında karın ağrısı görülebilmektedir. Karın ağrısı dehidratasyon ve hipergliseminin şiddetinden çok metabolik asidozun şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (plazma bikarbonatı 5 mEq/l'nin altında olanlarda %86, 15 mEq/l'nin

üzerinde olanlarda %13 sıklıkla). Muhtemel karın ağrısı sebebi asidoz ve elektrolit imbalansına bağlı mide boşalmasında gecikme ve parsiyel ileustur. Ciddi asidoz yokken karın ağrısı olması veya asidozun düzelmesine rağmen karın ağrısının devam etmesi durumunda başka sebepler aranmalıdır.

Fizik muayene de cilt turgorunda azalma, oral mukozada kuruluk, juguler venlerde sönüklük ve bazı ciddi durumlarda hipotansiyon gibi dehidratasyon bulguları heriki durumda da görülebilir. Nörolojik bulgular sıklıkla HHD'li hastalarda görülür. DKA'lı hastaların nefesinde aseton kokusu olur. Asidozun çözülmesi için derin ve hızlı hiperventilasyonlu Kussmaul solunumu olur. Hipovolemiye bağlı vazokontraksiyon nedeniyle enfeksiyon durumunda bile ateş olmayabileceği gibi, enfeksiyon olmadan da ateş olabilir.

Laboratuvar

Hiperglisemi ve hiperosmolalite iki majör laboratuvar bulgusudur. DKA'lı hastalarda ilaveten asidoz görülür. Birçok hastada hipovolemi ve GFR'de azalmaya bağlı üre ve kreatininde artış görülebilir. HbA1c yeni başlamış bir diyabet veya iyi glisemik kontrolde meydana gelen akut epizod veya kötü kontrollü diyabet ayrımında rol alabilir.

DKA'da 3 çeşit keton cismi üretilir. Bunlardan ikisi (asetoasetat ve β -OH butirat) ketoasit, biri ise (aseton) nötraldir. Nitroprussid asetoasetat ve aseton ile reaksiyon verir. Ancak β -OH butirat ile reaksiyon vermez. DKA'da baskın olarak β -OH butirat üretildiğinden bu önemli bir durumdur. Bu nedenle ciddi ketoasidoz ve sepsis durumunda negatif nitroprussid reaksiyonu olabilir. İdrara birkaç damla hidrojen peroksit damlatılarak β -OH butiratın asetoasetata dönüşümünün sağlanması ve devamında da nitroprussid ile saptanması sağlanabilir. Bunun dışında alternatif olarak β -OH butirat serumda direkt olarak ölçülebilir.

DKA'da serum bikarbonat düzeyi değişik derecelerde düşer. HHD'de ise serum bikarbonat düzeyi normaldir veya minimal düşer. DKA'nın olmazsa olmazı β -OH butirat ve asetoasetat birikimine bağlı artmış anyon gap'li metabolik asidozdur. Kompansatuvar hiperventilasyona bağlı pCO_2 'de düşüş saptanabilir. DKA'da pH 7.3'ün altında olup, bazen 6.9'un altına da düşebilmektedir.

Normal böbrek fonksiyonlu hastalar idrarla artmış keton atılımına bağlı asidozun şiddetini minimize edebilirler. Serum anyon gap DKA durumunda ketoasitler gibi ölçülemeyen anyonların tahmini düzeyini verir. Na^+ gibi majör katyonlardan Cl^- ve HCO_3^- gibi anyonların çıkarılması ile hesaplanır. DKA'lı hastalarda serum anyon gap genelde 20 mEq/l nin üzerindedir. Ketonüri ile beraber idrarda β -OH butirat ve asetoasetatın Na^+ ve K^+ tuzlarının atılımının artması, serum bikarbonat düzeyini etkilemeden anyon gap'i, dolayısı ile de asidozu azaltabilir. Bazende tedavide fazla NaCl verilmesine bağlı anyon gap'siz hiperkloremik asidoz görülebilir. DKA'daki hastaların %45'inde anyon gap'li, %10'unda anyon gap'siz hiperkloremik asidoz, %45'inde de miks tipte ketoasidoz görülür.

DKA ve HHD durumunda serum Na^+ düzeyi düşük, normal veya yüksek olabilir. Normalde fizyolojik olarak kan şekerinden normalin üzerinde her 100 mg/dl'lik artışta serum Na^+ düzeyinde 1.6-2.4 mEq/l'lik düşüş olmaktadır. Düzeltilmiş $\text{Na}^+ = \frac{[(\text{Ölçülen Glukoz}-100)]}{100} \times 1.6 + \text{ölçülen } \text{Na}^+$ formülü ile hesaplanır.

Hiperglisemi esnasında Na^+ ve K^+ 'dan daha fazla su diürezi olur. Eğer kişi oral yeterli su alırsa ozmolalite başlangıçta çok yükselmeyebilir. Yaşlı ve susuzluk duyusu bozuk kişilerde bu durum daha da belirgin olabilir. Tedavi ile insülin verilmesi sıvının hücre içine girmesini sağlayarak Na^+ düzeyini daha da arttırabilir. DKA'lı ve HHD'li birçok hasta hafif hiponatremiktir. Ancak HHD'de belirgin osmotik diürez olursa hasta hipernatremik olabilir.

DKA'lı ve HHD'li hastalarda başlangıçta 3-5 meq/kg K^+ kaybı vardır. Aşık ar K^+ kaybına rağmen başlangıçta çoğu hastada K^+ düzeyi normal, hatta hastaların 1/3'ünde yüksektir. İnsülin tedavisi K^+ düzeyini düşürür ve hipopotasemiye neden olur.

DKA'lı hastalarda yetersiz fosfat alımı ve fosfatüriye bağlı belirgin fosfat depleasyonu olur. Buna rağmen başlangıçta fosfat konsantrasyonu normal veya yüksek olabilir. DKA'lı hastalarda pankreatit olmadan amilaz ve lipaz yükselebilir; bundan olayı DKA'lı hastalarda pankreatit tanısı klinik ve BT eşliğinde konulmalıdır. Hiperglisemik acil durumlarında kortizol ve katekolamin artışına bağlı lökositoz sık görülür. Buna rağmen lökosit sayısının 25000'i geçmesi

ve band oranının %10'u geçmesi enfeksiyon lehine değerlendirilmelidir. DKA'lı ve HHD'li hastalarda hipertlipidemi sık görülür. Hem insülin eksikliği hem de katekolamin ve kortizol artışı bunda rol oynar.

Ayırıcı tanı

Alkolik ketoasidoz ve açlık diğer ketoasidoz sebepleridir. Alkolik ketoasidozda normal glukoz düzeyi ile beraber rölatif olarak daha şiddetli asidoz vardır. Açlık durumunda ketoasit düzeyi nadiren 10 mEq/l'yi geçer ve bikarbonat düzeyi genelde 14 mEq/l'nin üzerindedir. HbA1c yüksekliği kronik hiperglisemiyi gösteririr. Ayrıca DKA; laktik asidoz, üremik asidoz, aspirin, metanol ve etilen glikol zehirlenmesi gibi artmış anyon gap'li metabolik asidozlardan ayrılmalıdır. Bu durumlarda ketoasidoz yoktur.

Tedavi

DKA ve HHD acil bir durum olup, derhal müdahale gerektirir. Başlangıçta yaşamsal fonksiyonları (hava yolu açıklığı, solunum ve dolaşım durumu) ve mental durumu, muhtemel hazırlayıcı faktörleri ve hidrasyon/volüm durumunu değerlendiren kısa ve hızlı bir anamnez ve muayene yapılmalıdır. Başlangıç laboratuvar incelemeleri serum glukoz, elektrolitler, BUN, kreatinin, tam kan sayımı, idrar tetkiki, plazma, idrar ketonu varsa serum ketonu, arteriyel kan gazı ve EKG'yi içermelidir. Ayrıca gerekli kültürler alınıp, lipaz, amilaz ölçümü ve akciğer grafisi de çekilebilir. Serum glukoz düzeyi stabil olana kadar saatlik ölçülmelidir. Serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, osmolalite ve pH her iki saatte bir hastalığın şiddetine göre ölçülmelidir. Venöz kan gazı arteriyalden sadece 0.03 düşük olduğu için tekrar arteriyel kan gazı almaya gerek olmayıp, venöz kan gazı bakılması yeterlidir. İnsülin tedavisi esnasında β -OH butirat asetoasetata döner; bu nedenle nitroprussid testi uygulanırsa diyabetik ketoasidoz tedavi edildikçe aseton miktarı artmış görülebilir, bu nedenle serum veya idrarda keton seviyesinin nitroprussid ile değerlendirilmesi takipte kullanılmamalıdır. Bunun yerine serum β -OH butirat, venöz pH, HCO_3^- veya anyon gap'in ölçülmesi kullanılabilir.

DKA ve HHD tedavileri benzerdir. Tedavide esas; hidrasyon, insülin tedavisi ve hiperglisemi, hiperosmolalite, hipopotasemi, metabolik asidoz gibi elektrolit ve metabolik bozuklarının düzeltilmesi ve ayrıca varsa hazırlayıcı fak-

törlerin tedavisidir. İdrar yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları en önemli hazırlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle ateş yanıtı olmasa bile klinik bulgulara göre gerekli kültürler alınmalıdır.

Sıvı tedavisi: DKA ve HHD'de sıvı tedavisindeki amaç azalmış intravasküler volümün yerine konulması ve renal perfüzyonun sağlanmasıdır. Yeterli hidrasyon ve hiperosmolalitenin düzeltilmesi insülin tedavisine yanıtı artırır. DKA'da ortalama 3-6 lt, HHD'de ise ortalama 8-10 lt sıvı açığı vardır. Sıvı kaybıyla beraber glukozüri her litre sıvı kaybına ek olarak 70 mEq Na⁺ ve K⁺ kaybına neden olur. Sıvı tedavindeki amaç beyin ödemi yapmadan kaybolan ekstraselüler sıvının yerine konmasıdır. Sıvı tedavisinde ilk seçenek %0.9'luk salin olmalıdır. Bu sayede hem volüm yerine konulur, hem renal perfüzyon artışı sağlanır, glukozüriye ve dilüsyona bağlı kan şekeri düzeyleri düşer ve osmolalite normale gelir. İnfüzyon hızı hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. Şok tablosundaki bir kişiye mümkün olan en hızlı düzeyde sıvı vermek gerekirken, hasta kardiyak yüklenme açısından takip edilmelidir. Kardiyak problemi olmayan bir kişiye ilk birkaç saatte kg başına 10-15 ml sıvı verilmeli, ilk 4 saatte toplamda 50 ml/kg'a kadar sıvı verilmelidir. Takipte sıvı seçimi hastanın hidrasyon durumu, idrar çıkışı ve elektrolit durumuna göre ayarlanmalıdır. Birçok hastada takiplerde %0.45'lik salin infüzyonuna geçilmektedir. Genellikle eğer düzeltilmiş Na⁺ normal veya yüksekse %0.45 lik salin saatte 4-14 ml/kg dozunda verilir. Eğer Na⁺ düşük ise %0.9'luk salin yine benzer hızda verilir. Sıvı tedavisi ile eksiklik ilk 24-48 saat içerisinde düzeltilmelidir. İntravasküler volüm yerine konunca GFR artar ve BUN, kreatinin düzeyleri düşer. Kan glukozu DKA'lı hastalarda 200 mg/dl, HHD'li hastalarda 250-300 mg/dl'ye düştüğü zaman salin tedavisi yerine dekstroz veya dekstroz ve salin içeren sıvı tedavisi verilmelidir.

Potasyum tedavisi: Başlangıçta tüm hastalarda idrarla veya GIS'den kayba bağlı olarak tüm vücut K⁺ düzeylerinde düşüş vardır ancak hiperosmolalite ve insülin eksikliğine bağlı K⁺ un hücre dışına çıkması nedeniyle yalancı olarak K⁺ yüksek ölçülebilir. Bundan dolayı serum K⁺ düzeyi 5 mEq/l'nin altına düşünce (bazı kaynaklarda 5.3 mEq/l) K⁺ replasmanına başlanılmalıdır. Serumda bulunan K⁺, Na⁺ kadar osmotik olduğu için K⁺ replasmanı yapılırken ön

planda %0.45'lik salin tercih edilmez. Eğer hiperosmolar durumda %0.9 salin içerisine K⁺ katılırsa bu durumda verilen sıvı osmotik olduğu için hiperosmolaliteyi daha da kötüleştirebilir. Salinli sıvıların her 1000 ml'sine 30-40 mEq K⁺ katılabilir. Hipokalemiyi önlemek için K⁺ düzeyi 5 mEq/l altındaki değerlerde 20-30 meq K⁺ sıvılara eklenir. Serum K⁺ düzeyi 4-5 arasında tutulmaya çalışılmalıdır. İnsülin K⁺ düzeyini daha da düşürülebileceği için K⁺ düzeyi 3.3 mEq/l altındaki düzeylerde insülin tedavisi geciktirilmelidir. K⁺ düzeyindeki düşüklükler solunum kası yetersizliğine, aritmi ve kardiyak arreste neden olabilir. Ancak, idrar çıkışı olmayan ve üremik hastalarda K⁺ tedavisi ertelenmelidir.

İnsülin tedavisi: İnsülin tedavisi karaciğerde glukoz çıkışını baskılayarak, periferden glukoz kullanımını arttırarak, keton üretimini baskılayarak ve kullanımını arttırarak glukoz düzeyini düşürür. İnsülinin antilipolitik etkisinin ortaya çıkması için gereken dozu antihiperглиsemik etki için gerekenden daha düşüktür. Bundan dolayı herhangi bir dozda insülin keton oluşumunu baskılar ve hiperglisemiyi düzeltebilir. Başlangıçta sıvı replasmanının ardından iv insülin tedavisi başlanır. İnsülin tedavisinin geciktirilmesini gerektiren tek durum başlangıçtaki K⁺ düzeyidir. K⁺ düzeyinin 3.3 mEq/l nin altında olması durumunda verilen insülin K⁺ nın hücre içine geçişini arttıracığı için durumu daha da kötüleştirebilir. İnsülin infüzyon tedavisi önce 0.15 U/kg bolus tarzda insülin verilmesi, devamında sürekli 0.1 U/kg/saat insülin infüzyonu veya bolus vermeden en az 0.14 U/kg/saat insülin infüzyonu verilerek yapılabilir. Hafif vakalarda infüzyon yerine subkutan insülin uygulanabilir.

DKA ve HHD'de insülin dozları açısından fazla bir fark yoktur. Glukoz düzeylerinde saatte 50-75 mg/dl gibi bir düşüş planlanmalıdır. Bu değerlerin altında düşüş olduğunda insülin infüzyon hızı 2 katına çıkarılmaz ve kararlı bir şekilde glukoz düşüşü sağlanana kadar doz arttırılmalıdır. Yüksek dozda insülin tedavisine rağmen şekerde düşüş sağlanmazsa insülinin verilip verilmediği veya insülin bağlayan faktörlerin olup olmadığı kontrol edilmelidir. İnsülin infüzyon setlerine bağlanacağı için içine katıldığı sıvının ilk 50-100 cc'si boşa akıtılarak setteki bağlanma bölgelerinin doyurulması gerekmektedir.

Sıvı tedavisi ile beraber insülin verilmesi tek başına in-

sülin verilmesinden daha fazla glukoz düşürür. Verilen iv sıvı hem hemodilüsyon hem de renal perfüzyondaki artışa bağlı özellikle HHD gibi sıvı kaybının daha fazla olduğu durumlarda daha fazla glukoz düşüşü sağlar. Kan glukozu DKA'lı hastalarda 200 mg/dl, HHD'li hastalarda 250-300 mg/dl'ye düştüğü zaman salin tedavisi yerine dekstroz veya dekstroz ve salin tedavisi verilmelidir. Bu durumda insülin tedavisi de 0.02-0.05 U/kg'a azaltılmalıdır. Aksi takdirde, kan şekeri DKA'da 200 mg/dl, HHD'de 250-300 mg/dl nin altına düştüğünde beyin ödemi tetiklenebilir.

Regüler insülin yerine kısa etkili insülin analoglarının kullanılması durumunda tedavi maliyeti artmasına rağmen, tedavi süresi, insülin dozu ve süresi açısından fark bulunmamıştır.

Ketoasidozun düzelmesi (anyon gap'ın düzelmesi, N<12 mEq/l olması), HHD'li hastanın mental olarak uyak ol-ması ve plazma osmolalitesinin 315 mOsm/kg'nin altında olması ve hastanın oral alımının başlaması durumunda DKA ve HHD'de düzelme kabul edilir. Serum glukoz düzeyi DKA'da 200 mg/dl altında, HHD'de ise 250-300 mg/dl altında ise, anyon gap 12 mEq/l altında ise, serum bikarbonat 18 mEq/l üzerinde ve venöz pH 7.3'ün üzerinde ise insülin infüzyonunun azaltılarak/kesilerek subkutan insülin başlanması önerilmektedir. Subkutan insülin başladıktan 1-2 saat sonrasına kadar iv insülin infüzyonu devam edilmelidir. İnsülin infüzyonunun erken kesilmesi hiperglisemi ve ketoasidozu tetikleyebilir. Daha önceden insülin alan ve aldığı insülin dozları bilinen hastalarda aynı dozlarda subkutan insülin başlanır. Yeni tanı almış hastalarda ise insülin 0.5-0.8 Ü/kg dozlarda bazal ve bolus olarak uygulanır. Tip 2 diyabetik hastalarda en az birkaç ay insüline devam edilmelidir.

Bikarbonat ve metabolik asidoz tedavisi

DKA'da bikarbonat tedavisinin olumlu etkisine dair veriler tartışmalıdır. Bir çalışmada pH 6.9-7.1 olan 21 hastada bikarbonat tedavisi mortalite ve morbiditeyi değiştirmedeği bildirilmiştir. pH 6.9'un altındaki hastalarda bikarbonat kullanımı ile ilgili prospektif çalışma yoktur. Bikarbonat tedavisi ile alkalizasyon pCO₂'yi arttırarak (asidemi düzelince solunum sayısı azalır) artmış lipid solubl CO₂'nin santral sinir sitemine (SSS) girmesine, bu da paradoksal olarak SSS'de pH düşmesine ve nörolojik bozulmaya ne-

den olabilmektedir. Bikarbonat tedavisinin ketoneminin düzelmesini yaklaşık 6 saat kadar uzattığı gösterilmiştir. Bununla beraber seçilmiş hastalarda bikarbonat tedavisi olumlu etki yapabilir. Bunlar pH <7 olan, doku perfüzyonu ve kalp kontraktilesi bozuk olan hastalardır. Hayatı tehdit eden hiperkalemi ve asidozu olan hastalarda da bikarbonat önerilebilir. Genel yaklaşım pH 6.9'un altındaki hastalara 100 mEq NaHCO₃'ün 400 ml sıvıda beraberinde 20 mEq KCl ile (K<5 mEq ise) 2 saat içinde verilir. pH 6.9-7 arasındaki hastalara ise 50 mEq NaHCO₃'ün 200 ml sıvıda 1 saat içinde verilir. Venöz pH 2 saatte bir kontrol edile-rek pH 7'ye çıkana kadar yukarıdaki dozlarda bikarbonat infüzyonu önerilmektedir. pH 7'nin üzerindeki hastalara bikarbonat önerilmemektedir.

Fosfat tedavisi

Kötü glisemik kontrolü olan diyabetik hastalarda başlan-gıçta fosfat düzeyi normal veya yüksek olmasına rağmen tüm vücut fosfat düzeyi azalmıştır. DKA ve HHD'de rutin fosfat replasmanı önerilmese de kardiyak ve iskelet kas güçsüzlüğü, solunum depresyonu durumlarında, serum fosfat düzeyi 1 mEq/l nin altındaki hastalara önerilmektedir.

Komplikasyonlar:

DKA'nın en sık komplikasyonu hipoglisemi ve hipokalemi-dir. Serebral ödem HHD'de nadiren görülmekle beraber, serebral ödem gelişen vakaların çoğu 20 yaş altındaki DKA'lı hastalardır. Genelde tedavinin 12-24. saatleri arasında gelişir. Baş ağrısı en erken belirti olup devamında letarji, uykuya meyil olabilir. Nörolojik belirtiler hızlı olup, epilepsi, inkontinans, pupil değişiklikleri, bradikardi ve so-lunum arresti olabilir. Eğer beyin sapı hernileşmesi meydana gelirse bu değişiklikler papil ödemi gelişmeyecek kadar hızlı olabilir. Serebral ödemin mortalite riski %20 -40 arasında olup, erken tanımak ve tedavi etmek önemlidir. Hiperosmolar olan hastalarda sıvı ve Na⁺ replasmanının kademeli yapılması (ilk birkaç saatte 10-15 ml/kg) ve kan şekeri DKA'da 200 mg/dl, HHD'de 250-300 mg/dl'ye düşünce dekstroz infüzyonunun verilmesi serebral ödem riskini azaltmak için önerilmektedir. Tedavide 0.25-1 g/kg mannitol veya 5-10 ml/kg dozunda %3'lük salinin 30 dk süreyle verilmesinin plazma osmolalitesini arttırarak be-yin ödemi azalttığı bildirilmiştir.

Nonkardiyak pulmoner ödem DKA'nın diğer bir komplikasyonudur. Hipoksemi osmotik basınçtaki artmaya bağlı akciğer ödemi ve azalmış kompliyansa bağlanır. DKA'sı olup da alveolar arteriyal oksijen gradiyenti artmış hastalarda veya dinlemekle akciğerde ral bulunan hastalarda risk artmıştır.

KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011
2. Kitabchi AE. Epidemiology and pathogenesis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. 2012, www.uptodate.com
3. Kitabchi AE. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. 2012, www.uptodate.com
4. Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. 2012, www.uptodate.com
5. Masharani U, German MS. Pankreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner DG, Shobak D (eds). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed. Mc Graw Hill, 2007
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-1343

Tablo 1: Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durumun klinik ve laboratuvar bulgularına göre sınıflandırılması.

	Diyabetik Ketoasidoz			Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.3
Bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>18
İdrar keton	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Hafif
Serum Keton	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Hafif
Efektif plazma osmolalitesi (mosm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon gap	>10	>12	>12	değişken
Mental bozukluk	Uyanık	Uyanık/künt	Stupor/koma	Stupor/koma

Prognoz:

DKA'un mortalitesi %6-10 arasındadır. Mortalite riski 40 yaş altı kişilerde %5 civarında olup, yaşlı kişilerde %20'lere, hipotermi varlığında %60'lara ulaşmaktadır. HHD nin mortalitesi daha yüksek olup, %12-42 arasında değişmektedir. DKA ya göre daha yavaş seyirli olması olguların geç tanı almasına ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Yaşlılarda mortalite daha sık olup, kan şekeri ve ozmolalite düzeyindeki artış mortalite ile ilişkilidir.

Tablo 2. DKA ve HHD'de hazırlayıcı faktörler

DKA	HHD
Enfeksiyonlar	Enfeksiyonlar
Yeni tanı tip 1 diyabet (%20-25 olguda)	Myokard infarktüsü
İnsülin tedavisindeki hatalar	Serebrovasküler olay
Serebrovasküler olaylar	Gastrointestinal sorunlar
Alkol	Böbrek yetersizliği
Pankreatit	Endokrin sistem hastalıkları
Myokard İnfarktüsü	Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar
Travma	Bakım ve tedavi uygulama hataları,
Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar	Yeni tanı tip 2 diyabet (%25-35 olguda)
Yeme bozuklukları (özellikle genç kızlarda)	
İnsülin pompası arızası (tedavideki her 80 hasta ayında 1 vaka)	

DIYABETTE KOMPLİKASYON TARAMALARI

Dr. Faruk Kutlutürk

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

196 Etkin diyabet tedavisi; iyi glisemik kontrolün sağlanması, komplikasyon gelişimi ve progresyonunun önlenmesi, varolan komplikasyonların tedavisi ile mümkün olmaktadır. Diyabetik hasta mortalitesini artıran mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalıkları, inme, periferik arter hastalıkları diyabetik ayak) komplikasyonlar aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Diyabetik hastaların çoğunda hastalık başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen sürenin uzun olması komplikasyon gelişimi için önemli risk oluşturmaktadır. Genetik yatkınlığın önemi bilinmekle birlikte, multidisipliner bir yaklaşımla başarılı bir tedavinin komplikasyon gelişimini önlediği/geciktirdiği birçok çalışmada (DCCT, UKPDS...) gösterilmiştir. DCCT çalışmasında A1c'nin % 9 dan 7'ye gerilemesinin retinopati ve nöropatide %60 civarı, nefropatide %50'nin üzerinde bir azalma sağladığı gösterilmiştir. İyi glisemi ve kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi, koruyucu farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler komplikasyonları önlemede etkili olmaktadır. Komplikasyon taramaları, ulusal (Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneğimizin Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu) ve uluslararası kılavuzlarda belirli bir standart oluşturması amacıyla ayrıntılı yer almaktadır.

Diabetik retinopati; Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren yılda bir tarama yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Gebelik planlayan diyabetli kadında

gebelikten önce göz dibi ve gerekirse diğer muayeneler, ilk trimesterde ve sonra gerektiği sıklıkta kontroller yapılmalıdır. Maküla ödemi, ileri non-proliferatif retinopati veya proliferatif retinopatili hastanın oftalmoloğa sevk edilmesi gereklidir.

Diyabetik nefropati; Mikroalbuminüri (UAE), Tip 1 DM de tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Serum kreatinin yılda bir ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir. Sabah ilk idrarda 30-300 mg/g olması mikroalbuminüri, 300 mg/g üstü olması makroalbuminüri olarak, 24 saatlik idrarda ise 30-300 mg/gün mikroalbuminüri, 300 mg/gün değerleri makroalbuminüri olarak kabul edilmektedir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa, veya enfeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, hipovolemi, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa üriner albumin atılımı yüksek çıkabilir. MDRD formülü yardımı ile eGFR hesaplanabilir. Özellikle yaşlı diyabetlilerde Cockcroft formülüne göre daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür. Kronik diyabetik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.

Diyabetik nöropati; Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Son yıllarda tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Periferik nöropati taraması 10 g basınç uygulayan monofilaman ve ayak baş-

KONUŞMA METİNLERİ

parmağının dorsumunda diyapazon ile vibrasyon duyusunun incelenmesi suretiyle yapılmalıdır.

Otonom nöropati; Kardiyak disritmiler (sıklıkla taşikardi), egzersiz toleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü, ani ölüm görülebilir. Gastrointestinal nöropati; (mide boşalması gecikir, motilite azalır, alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir, konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru), Genitoüriner nöropati; (erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağırlı cinsel temas, mesane disfonksiyonu), Hipogliseminin farkına varamama: Hipoglisemiye kontregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı otonom nöropatide körelir. Otonom sudomotor disfonksiyon gelişebilir. Otonom nöropati her vizite sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler sistem; Diyabetli hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetli ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş KVH olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir. Primer tanısı diyabet olan hastaların KAH açısından EKG, ekokardiyografi ve gerekiyorsa efor testi ile periyodik olarak değerlendirilmeleri gereklidir. Yaşı 40'ın üzerinde, diyabet suresi >15 yıl veya HT tanısı olan tüm diyabetlilerde istirahat EKG'si her yıl çekilmelidir. Eforlu EKG yapılması gereken durumlar; tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste

sıkıntı, istirahat EKG'sinde anormal bulgular olması, periferik arter hastalığı, karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması, geçici iskemik atak, inme. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda eforlu EKG yerine farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir. Ayrıca efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır.

Diyabetik ayak; Her ziyaret sırasında hastaların ayak muayenesi yapılmalı ve distal nabızlar kontrol edilmelidir. Periferik duysal nöropatisi olan, ayak biyomekaniği bozulmuş, basınç artışı bulguları (kallus altında eritem, kanama) olan, kemik deformitesi bulunan, periferik arter hastalığı olan, ülser veya amputasyon öyküsü olan, ağır tırnak patolojisi bulunan hastalarda amputasyon riski yüksektir. Bu nedenle diyabetik ülser öyküsü olan veya yüksek riski olan hastalar özel diyabetik ayak polikliniklerinde düzenli olarak takip edilmelidir. Ülser öyküsü veya iskemisi bulunan ayak 1-2 haftada bir değerlendirilmelidir.

Komplikasyon gelişiminde etkili olduğu bilinen, kan basıncı ve nabız kontrolü (gerekirse ortostatik ölçüm), sigara ve alkol kısıtlanması, vücut ağırlığı kontrolü, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum, ayak bakımı her vizite değerlendirilmelidir. Kan basıncı 130/80 altında olmalı. Hipotansiyon riski bulunmayan hastalarda tolere edilemediği (120/70) sınırlara çekilmelidir. Açlık lipid profili her yıl kontrol edilmeli ve LDL; 100 mg/dl altı (KVS öyküsü olan 70 altı), TG 150 mg/dl, HDL erkekte 40 kadında 50 mg/dl üstü hedeflenmelidir.



SÖZEL BİLDİRİLER

S 01 TANISAL OLMAYAN TİROİD İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNİN İZLEMİ

Şerife Mehlika Işıldak, Sevde Nur Fırat, Umut Mousa,
Yusuf Bozkuş, Aslı Nar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Tiroid iğne aspirasyon biyopsisi özgüllüğü ve duyarlılığı çok yüksek bir tanı yöntemi olduğu halde tanısız olmayan sonuçlar da elde edilebilmektedir. Bu araştırmada amaç biyopsisi tanısız olmayan nodüllerin özelliklerini diğerleriyle karşılaştırmak ve bu nodüllerin izleminde ne olduğunu tanımlamaktır.

Yöntem: 2001-2002 arasındaki biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Araştırmada 124 hastadan 141 nodüle ilişkin veriler incelendi. Hastaların yaş ortalaması 60 (28-95) idi. Hastaların 98'i kadın 31'i erkekti. 100 hastada multinodüler guatr, 24 hastada ise tek nodül vardı.

Nodüllerin ilk biyopsilerinde 51(%36,2) tanısız olmayan, 87

(%61,7) benign, bir şüpheli atipik hücre, bir Hürthle hücreli neoplazi ve bir foliküler neoplazi sonucu rapor edilmişti. İlk biyopsisi tanısız olmayan 51 nodülden 42'sinin ikinci biyopsi sonucu benign (%82,4), 7'si yine tanısız olmayan şekilde sonuçlandı (%13,7). İki hastanın biyopsi sonucu papiller tiroid ca ve postoperatif tanıları tiroid ca ile uyumluydu (%3,9).

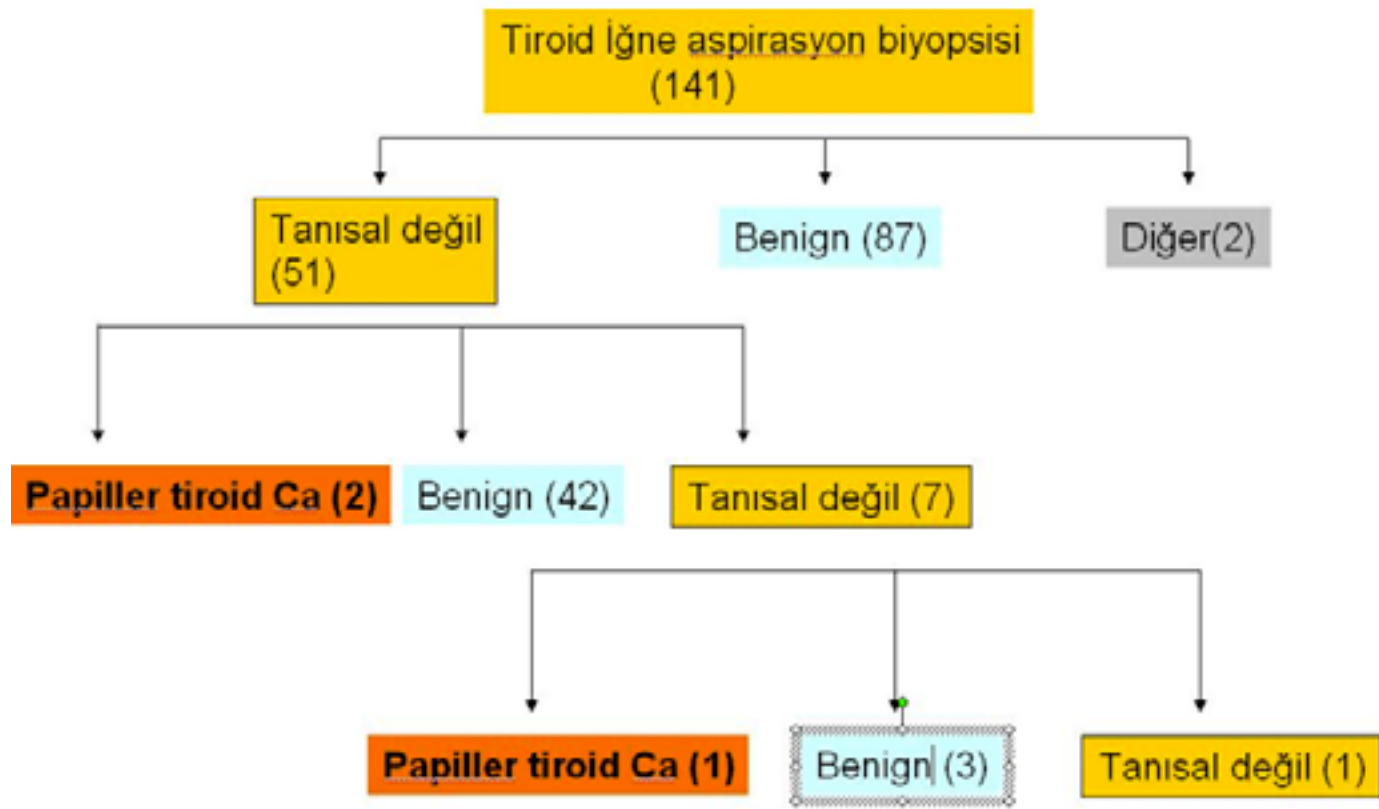
İlk biyopsisi tanısız olmayan nodüller ile ilk biyopsisi benign olan nodüller ultrasonografik özellikleri açısından ve eşlik eden tiroidit varlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo1).

İki kez tanısız olmayan biyopsi sonucu olan 7 nodülün izleminde; opere olan ve patolojisi papiller tiroid Ca gelen bir nodül (%2), üçüncü biyopsi yapılan ve benign olan üç nodül, üçüncü biyopsisi tanısız olmayan bir nodül saptandı. Diğer iki nodüle ilişkin veri bulunmadı.

Sonuç: Tanısız olmayan tiroid nodüllerinin yüzde 3,9 ilk biyopside, %2 'si ikinci biyopside tiroid Ca tanısı almıştır. Tanısız olmayan nodülleri ultrason özellikleri açısından diğer nodüllerden farklı bulunmamıştır.

Tablo1 :Nodüllerin ultrasonografik özellikleri

Nodülün ultrasonografik özellikleri	Tanısal olmayan (n:51)	Benign (n:87)
Hipoekoik	29 (%56,9)	39 (%44,8)
İzoekoik	8 (%15,7)	18(%20,7)
Hiperekoik	4 (%7,8)	11(%12,6)
Mikst eko	10 (%19,6)	19 (%21,8)
Mikrokalsifikasyon	13 (%25,5)	12 (%13,8)
Kaba kalsifikasyon	2 (%3,9)	1(%1,1)
Sınır düzensizliği	3 (%5,8)	1(%1,1)
Tiroidit	11 (%21,6)	14 (%16,1)



Şekil 1:Tiroid iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları

202

S 02 HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA UYKU KALİTESİ

Şerife Mehlika Işıldak, Canan Demir, Yusuf Bozkuş, Umut Mousa, Sevde Nur Fırat, Neslihan Başcıl Tütüncü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Hashimoto tiroiditi hastalarında TSH ölçümlerinden bağımsız olarak yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini gösteren araştırmalar yayınlanmıştır. Bu araştırma bu hasta grubunda uyku kalitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Araştırmaya Haziran 2011- Aralık 2011 arasında kliniğimize başvuran, TSH değeri normal olan, 68 Hashimoto tiroiditi hastası ve kontrol grubu olarak ise 15 nodüler guatr hastası alındı. Uyku kalitesini etkileyebilecek ilaç kullanma öyküsü, psikiyatrik hastalık öyküsü, kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi değerlendirme anketi uygulandı. Veriler opere nodüler guatr tanısı ile L tiroksin replasmanı alan kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi (Tablo1). Kontrol grubundaki hastaların tümü, Hashimoto grubundaki hastaların ise 60'ı L- tiroksin almaktaydı.

Hastaların uyku anketi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Hashimoto hastalarından 10'u (%14,7) geçen ay içinde en az bir defa uykuya dalabilmek için ilaç aldığını belirtirken kontrol grubunda ilaç kullanımı yoktu (p<0,05). Hashimoto hastalarından 59'u geçen ay boyunca günlük işlerini yapmak için enerji toplamakta sorun yaşadığını söylerken, kontrol grubunda bu sayı 8'di (p<0,05).

Hastaların yatak partnerlerinden alınan bilgilere göre 45 Hashimoto hastasından 20'sinde geçen ay boyunca en az bir kez horlama, 9'unda uykuda solunum duraklaması, 23'ünde uyurken bacadan atma, 8'inde ise uykudan sonra bilinç bulanıklığı yeri ya da zamanı karıştırma olmuştur. Yatak partneri olan 13 nodüler guatr hastasında ise bu yakınmaların oranı sırayla 9/13, 1/13, 7/13 ve 2/13'tü. Bu parametrelerde anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grupta da TSH değerleri ile Pittsburgh skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Ötiroid olmalarına karşın Hashimoto tiroiditi hastalarında uyku kalitesi, kontrol grubuna göre daha kötü olma eğilimindedir. Uyku ilacı kullanımı ve enerji düşüklüğü yakınıması Hashimoto hastalarından anlamlı olarak fazladır.

Uyku anketi sonuçları

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Hashimoto tiroiditi	Kontrol	p
Hasta sayısı	68	15	
Cinsiyet	12E/56K	12E/3K	NS
Yaş	49 [18-68]	56 [36-65]	NS
TSH (mIU/ml)	2,13 [0,43-4,30]	1,26 [0,46-2,77]	<0,05

NS: istatistiksel olarak anlamsız

S 03

OCAK 2004- TEMMUZ 2010 YILLARI ARASINDA YAPILMIŞ TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ İNCELENMESİ (HASHİMOTO TİROİDİTİ- PAPİLLER TİROİD KANSERİ İLİŞKİSİ)

Nilay Daniş¹, Abdurrahman Çömlekçi¹, Merih Durak², Mehmet Çalan¹, Dilek Solmaz¹, Özhan Özdoğan³, Mehmet Muhittin Yalçın⁴, Aytaç Gülcü⁵, Tülay Canda², Fırat Bayraktar¹, Tevfik Demir¹, Sevinç Eraslan¹, Sena Yeşil¹, Şerafettin Canda²

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir
3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, İzmir
4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
5 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç:

Tiroid nodülü erişkinlerde sık rastlanan bir durumdur. Tiroid nodülünün klinik önemi, nodülün taşıdığı tiroid kanseri riskidir. PTK (Papiller tiroid kanseri) en sık görülen tiroid kanseridir. HT (Hashimoto tiroiditi) ise en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. HT ve PTK arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir, literatürde bu konuda birbirine karşıt yayınlar bulunmaktadır. Bizim amacımız belli zaman aralığı içinde merkezimizde yapılmış TİİAB (tiroid ince iğne aspirasyon

biyopsilerini) inceleyerek kendi merkezimizin deneyimlerini ortaya koyarken HT ile PTK arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem:

Ocak 2004- Temmuz 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde USG (ultrasound) eşliğinde yapılmış olan 7321 nodülün TİİAB, biyokimyasal, radyolojik, sintigrafik ve patolojik sonuçlarıyla retrospektif olarak incelendi. TİİAB yapılmış hastaların demografik ve klinik verileriyle birlikte patoloji sonuçları kaydedilirken, bu hastalar arasında HT-PTK ilişkisine bakıldı. Tüm veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:

Yedi bin üç yüz yirmi bir nodülün %80,6'sı kadınlara ait nodüllerdi, %82,3'ünün patolojik sonucu benign olarak saptandı. Bin beş yüz seksen yedi HT hastasının %89'u kadındı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Tüm nodüllerde PTK saptanma oranı %0,4 iken nodüler HT olan hastalarda bu oran %8 idi. Tiroidektomiye giden 972 hasta arasında PTK istatistiksel anlamlı olarak kadınlarda daha fazla görülmekteydi (%81,8) (p:0,019). PTK tanısı alanlarda HT görülme oranı %48,2 iken, PTK tanısı almayan hastaların sadece %24,8'inde HT görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Cerrahiye giden hastalar arasında HT olanların %43,9'unda PTK var iken, HT olmayanların %21,8'inde PTK mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yapılan korelasyon analizinde PTK gelişiminde kadın cinsiyet ve HT varlığı ile birlikte, TSH'nin pozitif, yaştan ve nodülün negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Yapılan multivariate regresyon analizinde yaştan genç olmasının, HT varlığının ve nodül boyutunun küçük olmasının PTK üzerinde bağımsız değişken olduğu saptandı. HT varlığının PTK gelişimi için OR:3,47'lik bir risk artışı yarattığı saptandı (%95 CI: 2,73-4,40). HT'nin PTK'nin multifokal/multisentrik olma ihtimalini arttırdığı istatistiksel anlamlı olarak saptandı (p:0,002).

Sonuç:

Çalışmamızda HT'nin PTK gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyduk. HT ayrıca PTK'nin multifokal/multisentrik olma ihtimalini de arttırmaktaydı. Bu risk özellikle nodüler HT hastalarında artmaktaydı. Bu nedenle özellikle nodüler HT hastalarının PTK açısından yakın izlenmesi ve gerektiğinde TİİAB ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

203

S 04 NODÜLER GUATRLI HASTALARDA SİTOLOJİ VE PATOLOJİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Özlem Turhan İyidir, Çiğdem Özkan, Alev Eroğlu Altınova, Ethem Turgay Cerit, Ali Rıza Çimen, Ceyla Konca Değertekin, Mustafa Altay, Mehmet Çölbay, Müjde Aktürk, Füsün Baloş Törüner, Ayhan Karakoç, İlhan Yetkin, Göksun Ayvaz, Nuri Çakır, Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bd

Giriş ve Amaç

Tiroid nodülleri sık rastlanan bir klinik problemdir. Genellikle asemptomatik ve zararsız olmalarına karşın %5'i kanseröz olabilir. Nodüllerinin değerlendirilmesinde klinik özelliklerin yanısıra ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ve ultrasonografi maligniteyi predikte etmede kullanılan yöntemlerdir. Hangi özelliklerin maligniteyi ne derecede predikte ettikleri tartışmalı bir konudur.

Bu retrospektif çalışmamızdaki amacımız Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında nodüler guatr nedeni ile bölümümüzde değerlendirilmiş ve tiroidektomi yapılan hastaların ve nodüllerinin özelliklerini incelemektir.

Materyal-Metod

Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında Nodüler Guatr nedeni ile Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde değerlendirilen ve tiroidektomi yapılan 154 hastanın demografik özellikleri, sitoloji ve patoloji sonuçları, nodüllerin ultrasonografik özellikleri, operasyon öncesi TSH değerleri retrospektif olarak değerlendirildi. Sitoloji sonuçları Bethesda 2009 sınıflamasına göre değerlendirildi.

Sonuçlar

Hastaların 105 (%68,2)'i sitoloji sonucu benign olmadığı için, 25 (%16,2)'i nodül boyutunun 40 mm ve üstü olması nedeni ile, 10 (%6,4) toksik multinodüler guatr nedeni ile, 10 (%6,5) izlemde nodül boyutunda artış saptanması üzerine ve 4 (%2,6) hasta hiperparatiroidizm ve multinodüler guatr nedeni ile opere edildiği görüldü.

Nodül boyutunun büyük olması nedeni ile opere edilen 25 hastanın 40 nodülünün ortalama nodül boyutu 36,7±18,8 mm olarak bulundu. Sitoloji ve patoloji sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Patoloji sonucu benign ve malign olan hastaların ve nodüllerinin özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Lojistik regresyon analizi ile malign patolojinin bağımsız risk faktörleri hipoekojenite (OR=2.3 p<0.05), mikrokalsifikasyon varlığı (OR=2.5 p<0.05) ve perifer ve santral kanlanma (OR=11 p<0,05) olarak bulundu. Patoloji sonucu benign olan grubun TSH düzeylerinin ortancası 1,1 (1,42), malign olan grubun ortancası ise 1,7 (1,3) olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008).

Tartışma:

Çalışmamızdaki insidental tiroid nodüllerinin sitoloji ve patoloji sonuçları literatürle uyumludur. Hipoekoik, mikrokalsifikasyon içeren ve perifer ve santral kanlanma paterni gösteren nodüllerin malign olma olasılığı daha fazla bulunmuştur. Patolojik olarak saptanmış tiroidit varlığı malign ve benign nodüllerin sıklığı açısından fark göstermemiştir. Çalışmamız kliniğimizin verilerini yansıtmaları açısından önemlidir.

Tablo 1 Hastaların Sitoloji ve Patoloji Sonuçları

SİTOLOJİ	PATOLOJİ			
	Benign	Papiller	Foliküler	Diğer
Benign	88 (%94,3)	4 (%4,3)	1 (%1,1)	1 (%1,1)
AUS	12 (%75)	4 (%25)	0	0
Neoplazi	37 (%74)	8 (%16)	4 (%8)	1 (%2)
Malignite Açısından şüpheli	8 (%33,3)	13 (%54,1)	2 (%8,3)	1 (%4,2)
Malign	2 (%8,6)	19 (%82,8)	2 (%8,6)	0
Non Diagnostik	20 (%90,9)	1 (%4,5)	0	1 (%4,5)

Tablo 2 Hastaların ve nodüllerin özellikleri

	Benign (%)	Malign (%)	Total	p
Hasta (n)	104	50	154	
Cinsiyet				
Kadın	81 (77,9)	42 (84)	123	>0,05
Erkek	23(22,1)	8(16)	31	
Yaş (yıl±SD)	49±11	46±13	48±12	>0,05
Tiroid Nodülleri (n)	167	62	229	
Nodül boyutu (mm±SD)	24±11 21 (18)	20±19 17 (16)	2,3±1,4	0,008
Ekojenite				
Hipoekoik	45(27,4)	34(52,3)	79	0,04
İzoekoik	15(9,1)	5(7,7)	20	
Hiperekoik	10(6,1)	4(6,2)	14	
Mix	94(57,3)	22(33,8)	116	
Mikrokalsifikasyon				
Var	62(37,8)	39(60)	101	0,02
Yok	102(62,2)	26(40)	128	
Kanlanma				
Yok	101(61,6)	35(53,8)	136	0,03
Perifer	62(37,8)	24(36,9)	86	
Perifer+Santral	1(0,6)	6(9,2)	7	
Sınır				
Düzenli	135(82,3)	46(70,8)	181	0,05
Düzensiz	29(17,7)	19(29,2)	48	
Halo				
Var	86(52,4)	32(49,2)	118	>0,05
Yok	70(42,7)	31(47,7)	101	
Düzensiz Halo	8(4,9)	2(3,1)	10	
Tiroidit				
Var	77 (47)	29 (44,6)		>0,05
Yok	87 (53)	36 (53,4)		

S 05

PCOS'DA OSTEOKALSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ, ADİPONEKTİN VE TNF ALFA İLE İLİŞKİSİ

İptisam İpek Müderris¹, Fahri Bayram², Gökhan Açmaz³, Gönül Erkan¹, Gülten Başkol⁴

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A. D. Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Kayseri

³ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A. D. Kayseri

⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. Kayseri

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS) toplumda %10-15 sıklıkta görülen, heterojen bir hastalıktır. Obesite, inflamasyon ve insülin rezistansının (IR) PCOS patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Diğer taraftan bir endokrin organ olarak kabul edilen kemikten salgılanan osteokalsinin, insülin salgısını arttırdığı ve glikoz metabolizmasında görev aldığı son yıllarda gösterilmiştir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda osteokalsin, adiponektin ve TNF-α ilişkisi değerlendirilmiş ve osteokalsinin hormonal parametreler, TNF-α, IR ve adiponektin ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç Yöntem: Çalışmaya 2004 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan 55 hasta ve 19 sağlıklı kadında toplam 74 gönüllü dahil edildi. OGTT'ye glukoz ve insülin cevabı, SHGB, E2, TT, ST, A, osteokalsin, TNF-α, adiponektin, glikoz, insülin, HOMA-IR skorları, vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirildi. Osteokalsinin; hormon değerleri, VKİ, TNF-α, adiponektin, glikoz, insülin, IR ile korelasyonları belirlendi.

Bulgular: PKOS olan grupta total ve serbest testosteron, A ve VKİ anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca çalışma grubunda osteokalsin, HOMA-IR ve adiponektin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. TNF-α da saptanan artış, istatistiksel olarak anlamsızdı. VKİ ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon, TNF-α ve osteocalcin arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Artan osteokalsin seviyeleri, insülin sekresyonunu uyarak PKOS'ta artan HOMA-IR skoruna katkıda bulunmaktadır. HOMA-IR ve adiponektin arasında korelasyon saptanmaması, PKOS ve kontrol grubunun ortalama

VKİ'sinin düşük (<25kg/m²) olarak saptanması ile ilişkili olabilir. Çünkü adiponektinin esas kaynağı yağ dokusudur. Anti-inflamatuvar özellikleri olan osteokalsin salgısı, TNF-α seviyesini azaltmaktadır. PCOS'da osteokalsin ve IR ilişkisi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

S06

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DOKU DOPPLER, STRAIN VE STRAIN RATE EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Didem Özdemir¹, Gülhan Yüksel Kalkan², Nihal Akar Bayram², Reyhan Ersoy¹, Engin Bozkurt², Bekir Çakır¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji

Giriş: Primer hiperparatiroidizmde (PHPT) kardiyovasküler nedenli mortalite ve morbiditenin artmış olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada PHPT'li hastalarda sol ventrikül (LV) sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını geleneksel ekokardiyografi, doku doppler ekokardiyografi ve bölgesel deformasyonu değerlendiren strain (S) ve strain rate (Sr) ekokardiyografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmaya PHPT tanısı almış 31 hasta ve 29 sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm bireylerde konvansiyonel ekokardiyografi ile LV sistol sonu çapı (LVSSÇ), LV diyastol sonu çapı (LVDSÇ), LV kalınlıkları ve ejeksiyon fraksiyonu; pulse doppler ile erken diyastolik myokardial pik hız (E), geç diyastolik myokardial pik hız (A), izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) belirlendi. Doku doppler ekokardiyografi ile E', A', İVKZ', İVRZ', EZ', pik sistolik mitral annular hız (S') ölçüldü, E'/A' oranı ve myokardial performans index (MPI') hesaplandı. LV pik sistolik S ve pik sistolik Sr ölçümleri yapıldı.

Bulgular: PHPT grubunda 27 kadın, 4 erkek, kontrol grubunda 23 kadın, 6 erkek vardı (p=0.419). Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi ve kan basıncı benzerdi. PHPT grubunda konvansiyonel ekokardiyografi ve doppler ile saptan-

nan sol atrium çapı ve A (p<0.001 ve p=0.022) daha yüksek, E/A oranı ise daha düşüktü (p=0.002). Diğer parametreler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Doku doppler parametrelerinden A' iki grupta benzer iken S', E' ve E'/A' PHPT'li hastalarda düşüktü (sırasıyla p=0.01, p<0.001 ve p<0.001). MPI', PHPT grubunda %0.53±0.15, kontrol grubunda %0.44±0.09 bulundu (p=0.013). PHPT'li hastalarda mid ve bazal segmentlerde septum, lateral ve anterior duvarlarda, ayrıca bazal segmentte inferior duvarda S değerleri daha düşüktü. Ortalama sistolik S PHPT grubunda -20.88±2.30, kontrol grubunda -24.25±2.13 olarak bulundu (p<0.001). Bazal ve mid septum, bazal ve mid lateral ve bazal anterior segmentlerde Sr değerleri PHPT grubunda daha düşüktü. Ortalama Sr PHPT grubunda -1.38±0.19, kontrol grubunda -1.57±0.25 olarak saptandı (p=0.002).

Sonuç: Bu çalışmada PHPT'li hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi ile LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal iken doku doppler ekokardiyografi ile düşük E'/A' ve yüksek MPI'; S ve Sr ekokardiyografi ile düşük S ve Sr saptanmıştır. Bu sonuçlar subklinik seviyede hem sistolik hem de diyastolik kardiyak disfonksiyona işaret etmektedir. Kardiyak yönden asemptomatik olsalar da PHPT'li hastaların doku doppler ve S ve Sr ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilir.

S 07

ASEMPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZMİ OLAN HASTALARDA KARDİYAK YAPI VE FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Banu Aktaş Yılmaz¹, Ahmet Akyel², Erdal Kan³, Uğur Erçin⁴, Yusuf Tavlil⁵, Ayşe Bilgihan⁶, Nuri Çakır¹, Metin Arslan¹, Füsun Baloş Törüner¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

² Etlük İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

³ Endokrinoloji Uzmanı, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi

⁴ Biyokimya Uzmanı, Bilecik Devlet Hastanesi

⁵ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Giriş: Biyokimyasal tetkiklerin daha yaygın kullanılması sonucunda, primer hiperparatiroidi (PHPT) hastaları erken dönemde tanı almaya başlamışlardır. Prospektif çalışmalarda paratiroidektomi uygulanmayan asemptomatik PHPT (APHPT) hastalarının çoğunun yıllar içinde biyokim-

yasal açıdan stabil seyretiltikleri gösterilmiştir. APHPT hastalarında paratiroidektomi endikasyonları belirlenirken; PHPT'nin son organ etkileri dikkate alınmaktadır.

Kardiyovasküler mortalite, semptomatik PHPT hastalarında en önemli mortalite sebebidir. APHPT hastalarındaki mortalite ve kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler hakkındaki veriler oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada APHPT hasta grubunda kardiyak yapı ve fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya APHPT tanısı olan 32 hasta ve benzer kardiyak risk faktörlerine sahip 31 kontrol vakası alınmıştır.

Kardiyak yapı ve fonksiyonlar iki boyutlu Doppler ekokardiyografi (PWD) ve doku Doppler ekokardiyografi (PWDD) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi veren; kalp hızından, kan basıncından ve ventrikül geometrisinden etkilenmeyen ekokardiyografik bir parametre olan miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplanmıştır.

Bulgular: Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum PTH ve Ca düzeyleri açısından fark olduğu görüldü [181,38(79-736)'e karşılık 58,36(26,20-60,00) p<0,001; 10,95±0,62'ye karşılık 9,46±0,30 p<0,001]. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) değerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (112,09±25,74'e karşılık 93,42±26,52, p=0,006). SVKİ, kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldığında da; aradaki anlamlılığın kaybolmadığı tespit edildi. SVKİ'nin Ca düzeyi ile korele olduğu tespit edildi (r=0,260, p=0,038). Hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olan ve SVH olmayan hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı (p=1,000). MPI değerinin, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (0,49[0,38-0,59]'e karşılık 0,39[0,34-0,53], p<0,001). MPI ile Ca (r=0,493, p<0,001), PTH (r=0,494, p<0,001), ve SVKİ (r=0,334, p=0,007) arasında korelasyon saptandı. MPI değerinin, hs-CRP ile korele olmadığı görüldü (p>0.05). hs-CRP açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi (2,38 [0,01-9,41]'e karşılık 3,07 [0,05-9,41] p=0,063).

Sonuç: Asemptomatik PHPT hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonlar etkilenmiştir. Bu değişiklikler bilinen kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Asemptomatik PHPT hastalarındaki kardiyak değişikliklerin daha iyi anlaşılması, yeni paratiroidektomi endikasyonlarının oluşmasına yol açabilir.

S 08 OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ İLE PLAZMA LEPTİN DÜZEYLERİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Nujen Çolak Bozkurt¹, Bekir Uçan², Zeynep Giniş³, Evrim Çakır², Başak Karbek², İlknur Öztürk Ünsal², Aşkın Güngüneş², Müyesser Sayki Arslan², Esra Tural Akkaya², Oya Topaloğlu², Taner Demirci², Melia Karaköse², Mustafa Çalışkan², Mustafa Özbek², Erman Çakal², Mustafa Şahin⁴, Tuncay Delibaşı²

1 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

2 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

3 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Amaç: Hafif, orta ve ciddi düzeyde obstrüktif uyku apnesi (OSA) olan hastalarda, OSA derecesi ile plazma leptin seviyeleri ve karotis intima media kalınlığı (CMT) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Herhangi bir kronik hastalığı olmayan, yaş, cinsiyet ve BMI uyumlu 78 hasta polisomnografi sonrası apne-hipopne indeksine (AHI) göre hafif (5≤AHI<15), orta (15≤AHI<30) ve ağır (AHI≥30) OSA gruplarına ayrıldı. Açlık plazma leptin düzeyleri, RIA metoduyla ölçüldü. CMT, karotid bulbus altından üç ayrı seviyeden yapılan ultrason (B-mod, 10-MHz lineer prob) ölçümlerinin ortalaması olarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışma gruplarının her birisinde 9 kadın/17 erkek olmak üzere 26 hasta (n=78) yer aldı. Hastaların yaş/BMI değerleri bakımında hafif-OA (45,5±9,3/BMI=29,8), orta-OA (47,1±9,5/BMI=30,7) ve ağır-OA (47,6±8,6/BMI=31,2) grupları arasından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Hafif-OA (AHI=7,8) hastalarının leptin düzeyleri (ng/ml) 13,9±10,9, orta-OA (AHI=21,2) grubunun 21,2 ± 11,3 ve ağır-OA (AHI=64,1) grubunun 21,2 ± 11,3 şeklindeydi. Üç

grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) ancak hafif ve ağır-OA grupları karşılaştırıldığında belirgin fark olduğu gözlemlendi (p<0,05). CMT (mm) değerlerinin OSA ciddiyetine paralel olarak 3 grup arasında sırasıyla belirgin şekilde arttığı gözlemlendi; 5,96±1,1, 6,33±0,7 ve 7,01±1,07 (p<0,001).

Sonuç: OSA, uyku bölünmesi ve hipoksi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Önceki çalışmalar, hipoksi ve uyku bölünmesinin vücut yağ dağılımı ve plazma leptin düzeylerini etkilediğini ve inflamasyon durumunda leptinin NO-bağımlı vasodilatör etkisinin bozulduğunu öne sürmektedir. Bu çalışmada leptin ve CMT değerlerinin, BMI'den bağımsız olarak OSA ciddiyetine paralel biçimde arttığı gösterilmiştir. Artan AHI değerleri ile hipoksi derinliğindeki artış, inflamasyon artışına ve leptin mekanizmalarında bozulmuşluğa neden olmak suretiyle OSA hastalarındaki aterosklerotik değişikliklere ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açıyor olabilir.

S 09 BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI VE BOZULMUŞ AÇLIK KAN ŞEKERİNİN B-HÜCRE DEFEKTİ AÇISINDAN FARKLILIKLARI

Mustafa Kanat¹, Andrea Mari², Luke Norton², Diedre Winnier², Ralph A. Defronzo², Chris Jenkinson², Muhammad A. Abdul-Ghani²

1 Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D' Bolu
2 Uthscsa, Division Of Diabetes, San Antonio

Amaç: Bozulmuş Açlık Şekeri (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)'nın B hücre disfonksiyonu açısından normal glukoz toleranslı (NGT) bireylerden ve birbirlerinden farkları araştırıldı.

Metod: Çalışmaya NGT(n=78), izole IFG (n=46) ve izole IGT (n=48) olmak üzere toplam 172 kişi alındı. B hücre fonksiyonunu değerlendirmede oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve hiperglisemik klemp tekniği uygulandı. Bu sırada insulin sekresyon hızı (ISR), B-hücre glukoz duyarlılığı, B hücre duyarlılık hızı, birinci ve ikinci faz insülin sekresyonu ölçüldü.

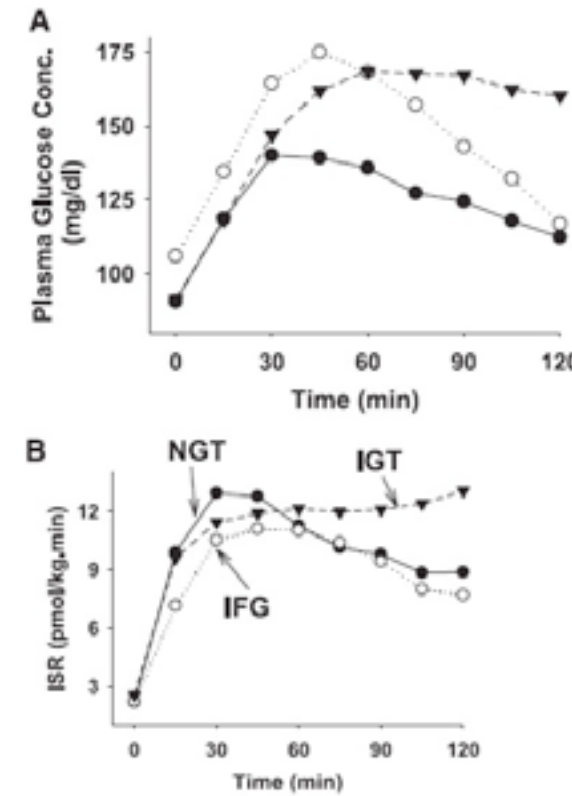
Bulgular: NGT'li bireyler ile mukayese edildiklerinde IFG ve IGT'li bireylerde B hücre glukoz sensitivitesi azal-

mış bulundu. IFG'li bireylerde B-hücre glukoz sensitivitesi zamana bağımlı olup 60. dakikadan itibaren düzelmeye başlayıp 90. dakikada NGT'li bireylerle mukayese edebilir düzeylere ulaştı. Hiperglisemik klemp çalışması sırasında ilk 12 dakikada (1. faz insülin sekresyonu sırasında) C-peptid konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (ΔC-pep[AUC]0-12) açlık kan şekeri (FPG) konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterirken, 15-120. dakikalar arasındaki (2. faz insülin sekresyonu) C-peptid konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (ΔC-pep[AUC]15-120) FPG konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Birinci

	NGT	IGT	IFG	ANOVA
GIR	8.2 ± 0.6	5.9 ± 0.7	8.2 ± 0.6	0.02
MPI	37 ± 5	50 ± 7	58 ± 10	<0.05
GIR/MPI	0.31 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.36 ± 0.05	NS
MPI/MPC-pep	4.2 ± 0.4	5.5 ± 0.6	6.5 ± 0.9	<0.01
Fasting plasma C-peptide	2.0 ± 0.2	2.6 ± 0.4	2.9 ± 0.3	0.002
ΔC-pep (AUC) ₀₋₁₂	35 ± 3	34 ± 6	25 ± 4	<0.05
ΔC-pep (AUC) ₁₅₋₁₂₀	309 ± 34	255 ± 38	389 ± 34	0.01
ΔG (mg/dL)	127 ± 1	127 ± 2	125 ± 1	
ΔC-pep (AUC)/ΔG + IR				
0-12 min	9.1 ± 1.0	4.3 ± 1.0	4.8 ± 0.7	<0.001
15-120 min	98 ± 15	35 ± 8	93 ± 17	<0.01

IR, insulin resistance. MPC-pep, mean plasma C-peptide concentration during the hyperglycemic clamp.

Tablo 1: NGT, IFG ve IGT'li bireylerde hiperglisemik klemp sırasındaki metabolik parametreler



Figur 1: NGT, IFG ve IGT'li bireylerde plazma glukoz konsantrasyonu(A) ve insulin sekresyon hızları(B)

faz insülin sekresyonu hem IFG hem IGT'li bireylerde belirgin olarak azalırken 2. faz insülin sekresyonu ise sadece IGT'li bireylerde azalmış bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar B hücre fonksiyonundaki bozulmanın IFG ve IGT'li bireylerde farklı fizyopatolojilere dayandığını göstermektedir.

Not: Bu çalışma Diabetes dergisinin Şubat 2012 sayısında yayımlanmıştır.

(Kanat et al, Diabetes 61:447-453, 2012)

S 10 SUR 1 (SÜLFONİLÜRE RESEPTÖR 1) GEN POLİMORFİZMLERİNİN TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNE ETKİLERİ

Mustafa Sait Gönen¹, Hilal Arıkoğlu², Dudu Erkoç Kaya², Hülya Özdemir², Süleyman Hilmi İpekci³, Ahmet Arslan⁴, Seyit Ali Kayış⁵, Bülent Göğebakan⁴

1 Konya Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

2 Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

3 Mardin Devlet Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Mardin

4 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

5 Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, Biyometri-Genetik Anabilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: Pankreatik β-hücrelerindeki ATP-duyarlı potasyum kanalları (KATP) glukozla uyarılan insülin salınım mekanizmasında anahtar rol oynarlar. Dört Kir6.2 proteini içte poru oluştururken, dört SUR1 proteini poru çevreleyerek birlikte oktomerik KATP kanalını oluştururlar. Kir6.2 proteini ATP bağlanması ile kanalın kapanmasını düzenlerken SUR1 proteini ise Mg-nükleotidlerle etkileşerek kanal düzenleyicisi olarak iş görür. Kir6.2 ve SUR1 proteinleri,

sırasıyla ABCC8 ve KCNJ11 genleri tarafından kodlanırlar. Bu genlerdeki mutasyonların kanalın fonksiyon kaybetmesine ya da fonksiyon kazanmasına yol açarak konjenital hiperinsülinemi ve neonatal diyabet gibi ciddi insülin salınım bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Bu genlerdeki yaygın tek nükleotid değişikliklerinin (SNP) de tip 2 diyabete yatkınlığa yol açtığına dair görüşler giderek artmaktadır. Çalışmamızda Konya bölgesindeki tip 2 diyabetli hastaların ABCC8 genindeki SNP'lerin allel profilinin ve risk allellerinin belirlenmesi ve bunların hastalıkla ilişkisinin ortaya konması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza ADA kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konmuş, 169 hasta ve 119 sağlıklı birey alındı. Bireyler, Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalına ve Konya Diyabet Cemiyetine başvuran, vücut kitle indeksleri (VKİ) ≤ 30 olan, 35 yaş üzeri tip 2 diyabetli hasta ve aynı VKİ ve yaş kriterlerine sahip, aile öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden seçildi. Tüm hasta ve sağlıklı bireylerin açlık plazma glukoz, açlık insülin, HbA1C ve c-peptid değerleri ölçüldü. ABCC8 geninin ekzonlarında 13 ve promotorunda 1 olmak üzere toplam 14 SNP, PZR-SSCP yöntemi ile tarandı. Biyokimyasal parametreler ve genotip-fenotip ilişkisi sırasıyla student t-testi ve varyans analizi ile test edildi. P değeri <0.05 olanlar istatistiki olarak önemli kabul edildi.

Bulgular: ABCC8 genindeki ekzon 31'de bulunan sesiz yer değiştirme R1273R ve ekzon 16'nın kodlanmayan bölgesindeki 16/-3t $\rightarrow$ c yer değişiminin hastalıkla kuvvetli ilişki gösterdiği [OR 4.8 [95% CI 2.41-9.77], $p<0.001$ ve OR 3.5 [95% CI 1.64-7.40], $p<0.001$ dominant ve resesif modelde, sırasıyla) tespit edildi. Risk allelleri R1273R ve 16/-3t $\rightarrow$ c değişimleri için sırasıyla, A ve T olarak belirlendi. Ek olarak literatürdeki 116 Ala $\rightarrow$ Pro yer değişiminden farklı olarak, popülasyonumuzda aynı pozisyonda 116Ala $\rightarrow$ Val değişimi gözlemlendi. Ancak bu değişimin hastalıkla herhangi bir ilişkisi bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, SUR1'i kodlayan ABCC8 genindeki R1273R ve 16/-3t $\rightarrow$ c polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda tip 2 diyabetin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

* Bu çalışma TÜBİTAK (Proje no: 107S453) tarafından desteklenmiştir.

S 011 PREDİYABETİK VAKALARDA YAĞ DAĞILIMI VE ÇEŞİTLİ ADİPOKİNLERİN İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ

Betül Ekiz Bilir¹, Sibel Güldiken¹, Bülent Bilir², Nermin Tunçbilek³, Muzaffer Demir⁴, Ahmet Polat³

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne
2 Edirne Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Edirne
3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ad, Edirne
4 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Amaç: Adipokinlerin bir kısmı hipertansiyona, bozulmuş fibrinolize ve insülin direncine yol açarken, bir kısmı da insülin duyarlılığı üzerine olumlu etki gösterir. Bu çalışmada amacımız, prediyabetik vakalarda vücut yağ dağılımının ve çeşitli adipokinlerin insülin direncine katkısını ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmaya oral glukoz tolerans testi(OGTT) sonuçlarına göre bozulmuş açlık glukozu olan (grup 1) 27, bozulmuş glukoz toleransı olan (grup 2) 36, normal glukoz toleransı olan (grup 3) 24 olgu dahil edildi. Olguların antropometrik ve TANITA ile değerlendirilen yağ kütlesi ölçümleri kaydedildi. Serum insülin, lipidler, adiponektin, visfatin, vaspın, retinol bağlayıcı protein-4(RBP-4), leptin, resistin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci değeri homeostatik model(HOMA-IR) ile hesaplandı. Ultrasonografiyle abdominal bölge yağ dağılımları ölçüldü.

Bulgular: Üç grubun lipid, vaspın, RBP-4, leptin, resistin, TNF- α düzeyleri ile abdominal yağ dağılımları, yağ kütlesi ölçümleri arasında fark saptanmadı. Grup 3'e göre grup 2'nin HOMA-IR değeri yüksekti($p<0.05$). Ayrıca Grup 3'e göre grup 1 ve grup 2'nin adiponektin($p<0.001$, $p<0.01$) ve visfatin($p<0.05$, $p<0.001$) düzeyleri düşük bulundu. Prediyabetik grupta (grup 1+grup 2) HOMA-IR düzeyi ile OGTT'nin 2. saat glukoz değeri ($p<0.05$, $r=0.28$), total yağ yüzdesi($p<0.05$, $r=0.3$), total yağ kütlesi ($p<0.01$, $r=0.41$), visceral yağ kalınlığı($p=0.01$, $r=0.39$), adiponektin ($p<0.05$, $r=-0.32$) ve resistin ($p=0.05$, $r=0.24$) düzeyinin ilişkili olduğu saptandı. Regresyon analizinde visceral yağ kalınlığının, insülin direnci gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu($p<0.001$; $B=0.43$; % 95 güvenilirlik aralığı:0,01-0,039) tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda adipokinlere kıyasla visceral yağ artışının insülin direncinin gelişiminde daha etkili olduğunu tespit edildi. Prediyabetik olgularda visceral yağ dokusunun azaltılmasına yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

S 012 TİP 2 DM HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYLERİNİN HbA1C ÖLÇÜMÜNE ETKİSİ

Şerife Mehlika Işıldak, Neslihan Başçıl Tütüncü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç. Diyabet hastalarında HbA1c tanı ve izlemde klinisyen için önemli bir parametredir. HbA1c ölçümü farklı hemoglobinin türlerinden etkilenebilmektedir. Literatürde diyabetik olmayan bireylerde demir tedavisinin HbA1c'yi etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada diyabetik hastalara demir verilmesinin HbA1c ölçümüne etki edip etmediği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya ferritini düşük olan 8'i erkek toplam 14 tip 2 diyabetik hasta alındı. Hastaların hepsi oral anti-diyabetik tedavi almaktaydı. Akut hastalığı olanlar, ilaç tedavisinde ya da diyet ve egzersiz programlarında değişiklik yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Başlangıç HbA1c

ferritin ölçümleri ve kan sayımları alındı. HbA1c ölçümü turbidimetrik yöntemle yapıldı. Hastalara iki ay boyunca demir verildikten sonra ölçümler tekrar edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 64'tü (38 -76). Tedavi öncesi ferritin değerleri ortalama 17,7 tedavi sonrası ise 38,8 bulundu ($p<0.001$).

Hastaların tedavi öncesi HbA1c ortalaması 6,7% tedavi sonrası HbA1c ortalaması 7,1% olarak bulundu. HbA1c'de tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi öncesi ortalama Hb 12,9 iken tedavi sonrası ortalama Hb 13,5'ti ($p<0.05$).

Tedavi öncesi ortalama hematokrit %39,4 iken tedavi sonrası hematokrit %40,5'ti, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası eritrosit sayılarında, MCV, MCHC ve RDW değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada hastalara kısa süreli demir tedavisi verildiğinde ferritin ve Hb ölçümleri artsa bile hastaların HbA1c ölçümlerinde artış eğilimi olmak ile birlikte etkilendiği gözlenmiştir. Demir seviyelerindeki değişikliğin HbA1c ölçümlerine olan etkisini araştırarak daha fazla hastayı kapsayan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1 : Hastaların demir verilmesinden önceki ve sonraki kan sayımı parametreleri

	Demir verilmesinden önce (ortalama)	Demir verilmesinden sonra (ortalama)	p
HbA1c(%)	6,7 [4,8-8,8]	7,1 [5,5-9,1]	NS
Ferritin (ng/mL)	17,7 [5,4-31,6]	38,8 [10,8-83,8]	<0.001
Hemoglobin (mg/dL)	12,9 [11,8-14,7]	13,5 [11,8-15,7]	<0.05
Hematokrit(%)	39,4 [35,3-45,4]	40,5 [35,8-46,1]	NS
MCV (fL)	86,7 [74,7-96,2]	87,6 [80,8-95,0]	NS
MCHC	32,8 [29,3-34,3]	33,4 [32,7-34,2]	NS
RDW	16,3 [14,3-18,6]	16,6 [14,3-20,1]	NS

NS: istatistiksel olarak anlamsız

S 13 HİPOFİZ OPERASYONU GEÇİREN HASTALARIN RETROSPEKTİF UZUN SÜRELİ TAKİBİ

Fahri Bayram¹, Ersin Özasan², Ali Kurtsoy³, Bülent Tucer³, Ahmet Candan Durak⁴, Halit Diri¹, Figen Öztürk⁵

¹ Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümü
² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.B.D.
⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D.4
⁵ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.
⁶ Hipofiz Operasyonu Geçiren Hastaların Retrospektif Uzun Süreli Takibi

Giriş ve Amaç: Hipofiz operasyonu geçiren hastaların uzun süreli takipleri klinik olarak büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda opere hipofiz hastalarının histopatolojik tanı ile prognoz ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.B.D.'nda 2002-2012 tarihleri arasında hipofiz adenomu ve kraniyofaringioma nedeniyle operasyon yapılan ve Endokrinoloji ve Metabolizma B.D. tarafından takip edilen 170 olgu retrospektif olarak araştırıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, immunohistokimyasal boyanma özellikleri, hormonal değerler, radyolojik bulgular ve re-operasyon oranları istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: 86'sı (%50,5) kadın, 84'ü (49,5) erkek, toplam 170 olgumuzun 71'i (45 erkek, 26 kadın) non-fonksiyone hipofiz adenomu, 60'ı (21 erkek, 39 kadın) akromegali, 27'si (13 erkek, 14 kadın) prolaktinoma, 6'sı (2 erkek, 4 kadın) cushing hastalığı, 2'si (2 kadın) TSHoma, 4'ü kraniyofaringioma (3 erkek, 1 kadın) idi. Nonfonksiyone hipofiz adenomlu hastaların 40'ında (%56) adenomun immunohistokimyasal boyamasında FSH ve/veya LH pozitif saptandı.

Hastalar hipofiz lezyonun alt tiplerine göre tanı anındaki ortalama yaşları, hipofiz operasyonu öncesi ortalama tümör çapı, operasyon sonrası rezidü doku gelişen hasta sayısı, klinik olarak hastalık nüks gelişen hasta sayısı, operasyona sekonder hipofiz yetmezliği (bir veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği) gelişen hasta sayısı ve tekrar operasyon gereksinimi olan hasta sayıları açısından değerlendirildi: TABLO

Sonuç: Hipofiz kitlelerinde lezyonun çapı arttıkça cerrahi sonrası takiplerde rezidü doku kalma, nüks gelişme, ikinci operasyonu geçirme ve hormon yetmezliği gelişme oranları artmıştır. Bu durum pre-op lezyon çaplarının en yüksek olduğu non-fonksiyone hipofiz adenomu ve prolaktinoma hastalarında daha net gözlenmektedir. Bu nedenle non-fonksiyone hipofiz adenomlu ve prolaktinomalı hastaların prognozu diğer hipofiz adenom hastalarına göre daha kötüdür ve cerrahi sonrası daha yakın takip edilmelidirler.

	Hasta sayısı	Ortalama yaş (yıl)	Pre-op. çap (mm)	Rezidü doku	Klinik nüks	Hipofiz yetm.	Tekrar op.
Non-fonk. adenom	71	52	30x25	58	34	43	17
Akromegali	60	42,5	15x10,5	31	30	19	9
Prolaktinoma	27	38,7	30x23	22	19	13	5
Cushing Hast.	6	40	5,5x5	1	1	2	1
TSHoma	2	44,5	18.5x12.5	2	0	2	0
Kraniyofaringioma	4	36	13X12,5	2	0	2	0

TABLO

S 14 AKROMEGALİLİ HASTALARDA OKSİDATİF DNA HASARI VE SİTOTOKSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fahri Bayram¹, Nazmiye Bitgen², Hamiyet Dönmez Altuntaş², Gülden Başkol³, Zuhul Hamurcu², İlkey Çakır⁴, Bülent Tucer⁵, Yasin Şimşek¹, Ahmet Candan Durak⁶, Fatma Şahin², Ali Kurtsoy⁵

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri
² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri
³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri
⁴ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Sivas
⁵ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri
⁶ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Kayseri⁶

Amaç: Akromegali, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) yüksekliği ile karakterize bir çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Daha önceki çalışmamızda Akromegalili hastalarda kromozomal DNA hasarının göstergesi olan mikronukleus (MN) değerlerinde artış olduğunu göstermiştik¹. Bu çalışmada ise, akromegalili hastaların lenfositlerinde sitotoksiteyi belirlemek için Sitokinez-bloke mikronukleus sitom (CBMN cyt) yöntemi ile apoptotik ve nekrotik hücre oranlarının ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ölçümü ile oksidatif DNA hasarının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, herhangi bir tedavi almamış 30 akromegalili hasta ve hastalarla aynı yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı kişi olmak üzere 60 kişi çalışmaya alındı. Hasta ve kontrollerden alınan kan örnekleri CBMN cyt tekniğine uygun olarak 72 saat kültüre edildi. Hazırlanan preparatlarda 1000 mononükleer hücre sayılırken gözlenen apoptotik ve nekrotik hücreler kaydedildi. Oksidatif DNA hasarını belirlemek için aynı hasta ve sağlıklı kontrollere ait plazma örneklerinde 8-OHdG ölçümü ELİZA kit kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrollere ait apoptotik ve nekrotik hücre değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Hastalara ait IGF-1 seviyeleri ile nekrotik hücre değerleri arasında korelasyon bulunamazken (P>0.05), IGF-1 seviyeleri ile apoptotik hücre değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05). Hasta ve kontrollere ait 8-OHdG değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup (P<0.01),

hastalara ait IGF-1 seviyeleri ile 8-OHdG değerleri arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05).

Sonuç: Sonuçlarımız, akromegalili hastalarda artmış apoptotik ve nekrotik hücre değerleri ile bu hastalarda sitotoksitenin ve ayrıca oksidatif DNA hasarının da arttığını göstermektedir. IGF-1 seviyesi ile orantılı olarak artan oksidatif DNA hasarı bu hastalarda artan kanser riski ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali; Apoptotik hücre; Nekrotik hücre; 8-OHdG

a Z. Hamurcu, I. Cakir, H. Donmez-Altuntas, N. Bitgen, Z. Karaca, G. Elbuken, F.Bayram. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly. Metabolism 2011 60 (11):1620-1626.

S 15 OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS DEĞİŞİKLİKLERİ

Züleyha Karaca¹, Sevda İsmailoğulları², Selda Korkmaz², İlkey Çakır¹, Murat Aksu², Recep Baydemir², Fatih Tanrıverdi¹, Fahri Bayram¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

Amaç: Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) apne ve asfiksiye neden olan tekrarlayıcı üst hava yolları tıkanması ile karakterize bir sağlık problemidir. Noktürnal hipoksi nedeniyle gece tekrarlayan uyanmaların hiperkortizolemiye neden olabileceği düşünüldüğü halde yapılan çalışmalarda bu doğrulanamamıştır. OUASlu hastalarda HPA-aksın hem hipoksi hem de uyku ilişkili bozukluklar sonucunda etkilendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada OUASlu hastalarda HPA-aksın dinamik testlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-yöntem: Polisomnografi (PSG)'de apne-hipopne indeksi 10 veya üzerinde olanlar OUAS, 10'un altında olanlar ise normal kabul edildi. PSG ile OUAS tanısı konan 26 obez hasta ve 15 fazla kilolu veya obez OUAS olmayan gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Katılımcılar HPA-aks yönünden düşük doz deksametazon supresyon, 1 mg ve 250

mg ACTH uyarı ve glukagon uyarı testleriyle değerlendirildi. Bulgular: 1 mg ve glukagon uyarı testlerinde bazal ve pik kortizol değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu, ancak 250 mg ACTH testinde bazal ve pik kortizollerde fark saptanmadı. Dinamik uyarı testlerine kortizol yanıtları eğrisinin altında kalan alan hesaplandığında her 3 testte de eğri altında kalan alanın kontrollere göre düşük olduğu saptandı. OUAS'nun şiddetini belirleyen apne-hipopne indeksinin dinamik testler sonucunda elde edilen kortizol yanıt eğrileri altında kalan alanla anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bulundu.

Sonuç: OUAS rölatif sabah hipokortizolemisi ve 1 mg, 250 mg ACTH ve glukagon uyarı testlerine obeziteden bağımsız olarak azalmış yanıtla karakterizedir. Bu rölatif hipokortizolemi hastaların gündüz uyku hali ve yorgunluğuna sebep olan faktörlerden biri olabilir.

S 16 POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA TİROİD VOLÜMÜ, İNSÜLİN DİRENCİ VE LH'NİN TİROTROPİK ETKİSİ.

Evrin Çakır, Oya Topaloğlu, Nujen Çolak Bozkurt, Başak Karbek, Aşkın Güngüneş, Müyesser Saykı Arslan, İlknur Öztürk Uysal, Esra Tatal Akkaymak, Bekir Uçan, Mustafa Şahin, Tuncay Delibaşı

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Amaç: Tiroid hücre kültürlerinde insülinin tiroid dokusu üzerine mitojenik etkili olduğu gösterilmiştir. İnsülin artışı ve insülin direnci polikistik over sendromlu (PKOS) hasta grubunda sık görülen bir bulgudur. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda tiroid volümü (TV)'nün ve TV'ünü etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.Yöntem: Çalışmamızda PKOS'lu (n=47) hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda (n=30) biyokimyasal, hormonal parametreler ve tiroid volümü (TV) değerlendirildi. Tiroid volümü kliniğimizde 6-14 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı. İnsülin direnci homeostasis model risk assessment-insülin resistant indeks (HOMA-IR) ile hesaplandı. HOMA-IR seviyesi eşik değeri 2.7 olarak alındı ve katılımcılar; HOMA-IR seviyelerine göre Grup 1: HOMA-IR ≥ 2.7 ve Grup 2; HOMA-IR < 2.7 olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Ortalama tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi grup 1 de daha yüksek (Grup 1: TSH 1.84±0.99 µ IU/ml Grup

2: 2.75±1.47 µ IU/ml) izlenirken ortalama TV'leri gruplar arasında benzer saptandı. Ortalama yaş (kontrol; 22.8±4.4, PKOS; 23.2±5.8), vücut kitle indeksi (kontrol; 23.6±3.35 kg/m², PKOS; 24.4±4.3 kg/m²), TSH seviyesi (kontrol; 1.98±1.04 µ IU/ml, PKOS; 2.01±1.19 µ IU/ml) ve TV'ü (kontrol; 10.4 +/- 4.3 mL PKOS; 10.1 +/- 3.9 mL) (p<0.05) gruplar arasında benzer izlendi. HOMA-IR ve serbest T4 seviyeleri PKOS'lu hastalarda anlamlı yüksek izlendi. Tiroid volümü ile luteinize hormon (LH) (r:0.316, p:0.007) ve anti tiroid peroksidaz (anti TPO) (r:0.602, p<0.0001) düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. TV ile açlık plazma glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR arasında korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda genç yaş PKOS grubunda insülin direncinin TV üzerine etkisinin olmadığı izlendi. Bu sonucun kısa hastalık süresi nedeni ile olabileceği düşünüldü.TV ile LH'nin pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.LH, (TSH) gibi glikoprotein yapılı bir hormondur ve TSH alfa subünitesi ile yapısal benzerlik göstermektedir.Hayvan modellerinde de glikoprotein yapılı hormonların tiotropik etkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde LH artışı ile tiroid volümü korelasyon göstermiştir.

S 17 TİP 2 DİYABETİK OLGULARDA MİKROVASKÜLER VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN OSTEOPROTEGERİN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

Neslihan Soysal Atile¹, Sibel Güldiken¹, Tammam Sipahi², Fulya Yükücü², Betül Ekiz Bilir¹, Serhat Hüseyin³, Turan Ege³, Armağan Tuğrul¹

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad Endokrinoloji Bd, Edirne

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ad, Edirne

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ad, Edirne3

Amaç: Kemik homeostazında etkili olan osteoprotegerinin (OPG), endotelial fonksiyon bozukluğu ve vasküler kalsifikasyona yol açtığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda diyabetiklerde OPG düzeyinin arttığı ve bu artışın vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise, diyabetik olgularda OPG polimorfizminin vasküler komplikasyonların gelişimindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 116 Tip 2 DM olgusu (59 kadın/57 erkek) ile 107 kontrol olgusu (67 kadın/40 erkek) alındı. Diya-

betik olgular mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Tüm olguların periferik kan örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizm yöntemi kullanılarak OPG A163G polimorfizminin varlığı incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet farklılığı yoktu. DM grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti (60.8±9.7, 52.6±10.8 p<0.001). OPG polimorfizminin DM grubu ile kontrol grubundaki dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı (AA:91/82, AG:21/22, GG:4/3; p>0.05). Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetik olguların arasında da OPG polimorfizm varlığı açısından farklılık olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda OPG polimorfizminin diyabetik olguların hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamadığını düşünmekteyiz.

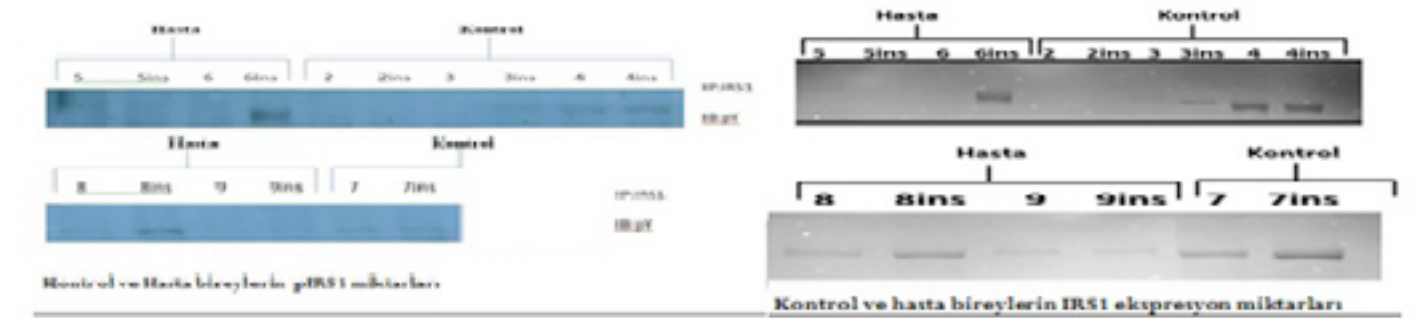
S 18 TİP 2 DİYABET HASTALARINDA İN VİTRO ORTAMDA İNSÜLİN RESEPTÖR SUBSTRAT1 (IRS1) FOSFORİLASYON DEĞİŞİMİ

Mustafa Gökkaya¹, Fırat Çağlar Çelik², Gökhan Görgişen², Mustafa Kemal Balcı², Osman Nidai Özeş², Sadi Özdem²

¹Akdeniz Üni. Tıp Fakültesi

²Akdeniz Ü. Tıp Fakültesi, Antalya²

Amaç: Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncinde çevresel ve genetik faktörlerin rolünün incelenmesi amacıyla tip 2 diyabetli hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde insülin sinyal transdüksiyon yolağında rol oynayan mekanizmalardan İnsulin Reseptör Substrat 1'in (IRS1) fosforilasyonu incelendi.



pIRS1 miktarları ve IRS1 ekspresyonları

Yöntem: Tip 2 diyabet hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan 30 ml venöz kan örneği K3EDTA (10 ml) ve heparinli (20 ml) tüplerine konuldu. K3EDTA'lı tüpteki kan DNA izolasyonu için kullanıldı. Ayrıca kan örneklerinden izole edilen lökositler bir gece serumlu RPMI ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında hücreler 2 flaska eşit miktarda bölündü ve bir flask 100 ng/ml insülin ile muamele edilirken, diğeri negatif kontrol olarak bırakıldı. Beş dakikalık insülin muamelesinin ardından fosfatase inhibitörleri içeren hücre lizis tamponu kullanılarak hücre lizatları hazırlandı. Bu lizatların protein miktar tayini yapıldıktan sonra 500 µg protein IRS1 proteinini immüno-presipitasyon yöntemi ile çöktürülerek kısmen saflaştırıldı. Bu IRS1 proteinleri protein elektroforezine tabii tutuldu ve fosforile formları anti-fosfotirozin antikoru ile tesbit edildi. İnsulin uyarımı sonucunda IRS fosforilasyonu görülmeyen bireylerde genetik mutasyon olasılığı düşünüldüğünden bu örneklerde ilgili tirozin rezidularını kodlayan DNA dizilerinde mutasyon olup olmadığına DNA dizi analizi ile bakıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol bireylerin IRS1 fosfotirozin (pIRS1) oranları karşılaştırıldığında bazı hastaların pIRS1 oranları kontrol bireylere yakın olmakla birlikte, bazı hastalarda insüline yanıtlar belirgin derecede düşüktü. Ayrıca insülin öncesi ve sonrası normal IRS1 ekspresyonları karşılaştırıldığında hasta bireylerde kontrollerden daha düşük olduğu görüldü (Şekil). Tirozin rezidularını kodlayan DNA dizi analizlerinde herhangi bir farklılığa rastlanılmadı.

Sonuç: Mevcut sonuçlar IRS1'in hasta bireylerde serin fosforilasyonuna bağlı olarak degradasyonunun artması şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular literatür ile karşılaştırıldığında lökositlerde IRS1 ekspresyonu açısından ilk olma özelliğini göstermektedir.

S 19 GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ TANIMLANMASINDA HbA1C'NİN TARAMA VE TANI TESTİ OLARAK ROLÜ

Özlem Sezgin, Serpil Salman, Adnan Gökçel, Pınar Topsever

Acıbadem Üniversiesi Tıp Fakültesi

Amaç: Oral glukoz tolerans testi (OGTT) glukoz metabolizma bozukluklarının sınıflandırılmasında ve diyabet tanısının konulmasında altın standart olarak kabul edilen, ancak maliyeti yüksek ve zor uygulanan bir testtir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından kronik gliseminin bir göstergesi olan HbA1c'nin de diyabet tanısında kullanılması önerilmiştir. Ancak HbA1c'nin kronik gliseminin baskın olmadığı glukoz metabolizma bozukluğu dönemlerinin değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu çalışmamızda glukoz metabolizma bozukluğu düşünülen hastalarda HbA1c'nin bir tarama ve tanı testi olarak OGTT ile belirlenen farklı glukoz metabolizma düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi ve aynı çerçevede insülin direnci (IR) parametrelerini de inceleyerek sonuçları karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, glukoz metabolizması ile ilgili bilinen bir patolojik tanısı olmayan, ancak diyabet veya hipoglisemi düşündürecek semptomları olan hastalarda yapıldı. Tüm hastalarda 75 gram glukoz ile 3 saatlik OGTT sırasında kan şekeri ve insülin seviyeleri, HbA1c düzeyleri bakıldı. Sonuçlar ADA kriterlerine göre hipoglisemi, normal glukoz toleransı (NGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diyabet (DM) olarak sınıflandırıldı. İnsülin direnci HOMA-IR , log HOMA-IR, açlık glukoz/açlık insülin oranı (FGIR) ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (Quicki) formülleri ile hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, tek yönlü varyans analizi, Tukey çoklu karşılaştırma testi, ki-kare testi ve ağırlıklı Kappa testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 360 hasta alındı. (kadın/erkek n=272/88, yaş= 38.34±11.3 / 37.41±10.5) Hastalar gruplandırıldığında NGT % 61.1 (n=220), hipoglisemi % 4.4 (n=16), BAG % 20 (n=72), BGT % 11.9 (n=43), DM % 2.5 (n=9) bulun-

du. Birden fazla gruba uyan değerler üst gruba dahil edildi. HbA1c NGT grubunda BAG+BGT ve DM gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile p=0.028, p=0.0001), ancak diğer gruplar arasında HbA1c değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar ADA kriterleri uyarınca HbA1c düzeylerine göre gruplandırıldığında grup özelliklerinin OGTT ile belirlenen gruplarla uyumlu olmadığı gözlemlendi. Gruplar insülin direnci parametrelerine göre değerlendirildiğinde FGIR ortalamaları NGT ve hipoglisemi gruplarında DM grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken (sırası ile p=0.028, p= 0.046) diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Quicki ortalamaları NGT ve hipoglisemi gruplarında BAG+ BGT ve DM gruplarına göre (sırası ile p=0.0001, p=0.001) ve BGT grubunda DM grubuna göre (p=0.049) anlamlı olarak yüksek bulundu. HOMA-IR ve HOMA-log ortalamaları NGT ve hipoglisemi gruplarında BAG+BGT ve DM gruplarına göre (sırasıyla p=0.0001, p=0.001) ve BAG+BGT grubunda DM grubuna göre (p=0.014) anlamlı olarak düşük bulundu. Beklendiği gibi HbA1c değerleri ile insülin direnci parametreleri arasında bir korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: Hipoglisemiden diyabete dek geniş bir yelpazede sınıflanan bu hasta grubunda tarama testi olarak ele alındığında HbA1c'nin tanısal değeri gözlenmedi. Bir tanı kriteri olarak yorumlandığında HbA1c diyabet grubunda anlamlı olarak yüksek olmasına karşın diğer glisemi grupları arasında farklı bulunmadı. IR parametreleri tüm glisemi gruplarında anlamlı olarak farklı bulundu. Sonuç olarak glukoz metabolizma bozukluğu düşünülen bu hasta grubunda HbA1c'nin tanı ve tarama testi olarak güvenilir bir parametre olmadığı gözlemlendi.

S 20 RATLARDA STREPTOZOSİN İLE OLUŞTURULMUŞ DENEY MODELİNDE KORDON KANI SERUMU VE KEMİK İLİĞİ MONONÜKLEER HÜCRE KULLANIMI DİYABETİ TEDAVİ EDEBİLİR Mİ?

Tuncay Delibaşı¹, Ferda Alpaslan Pınarlı², Aynur Albayrak³, Zeynep Giniş⁴, Gülfem Öztürk⁴, Gönül Erden⁴, Meral Tiryaki², Osman Gürler², Gülbahar Büyük², Ahmet Yeşilyurt²

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Hücre Araştırma Ve Genetik Tanı Merkezi, Ankara

3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

4 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, Ankara

AMAÇ: Diabetes Mellitus Tip1'de insülin tedavisinin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hipoglisemik epizodlara neden olması, insuline direnç gelişmesi ve hastaların tedaviye uyum problemlerinin bulunması nedeniyle daha fizyolojik bir glisemik kontrol yöntemi ya da hasar daha başlangıç aşamasında iken hücre yıkımının engellenmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Bu amaçla çeşitli hücre tedavî yöntemleri hem preklinikte çalışmalarda hem de klinikte denenmeye başlanmıştır. Kemik iliği mononükleer hücreleri (Kİ-MNH) de bu çalışmalarda nispeten kolay, hızlı ve en önemlisi GMP laboratuvarı gerektirmeden izole edilebilmeleri nedeniyle tercih edilen hücre grubundadır. Biz çalışmamızda diyabetli ratlara taze izole edilen Kİ-MNH ile yüksek oranda büyüme faktörleri, proliferatif sitokinler ve kemokinler içeren insan kordon kanı serumunu (i-KS) birlikte uygulayarak tedavi edici etkinliğini araştırdık.

YÖNTEM: Çalışmada 30 adet dişi, 10 adet erkek olmak üzere toplam 40 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Bunların 24 tanesinde 45mg/ kg streptozosin ile DM oluşturulup bir haftalık kan şekeri takibinden sonra ölçümleri 738 mg/dl ve üstü olanlar çalışmaya dahil edildi. Ratlar 4 gruba ayrılarak; 1.Grup: Sadece serum fizyolojik (SF), 2.Grup: i-KS, 3.Grup: Kİ-MNH, 4.Grup: i-KS + Kİ-MNH ve 6 tanesi de Kontrol Grubu: DM yapılmayan grup olarak çalışmaya alındı. Deneyin başlangıcında ve sonunda c-peptid düzeyi için ratlardan kan alındı. İ-KS; sezaryen sırasında kordon kanı toplanarak elde edildi. Kİ-MNH ise 10 adet erkek rattan dansite gradient yöntemi kullanılarak elde edildi. Uygulamalardan son-

ra takip eden 30 günlük süre içinde ilk 7 gün her gün daha sonra gün aşırı kan şekeri takipleri yapıldı. 30. gün deney sonlandırılıp pankreas dokuları histopatolojik inceleme ve nakledilen Kİ-MNH'lerinin pankreas dokusunda yerleşip yerleşmediğini göstermek amacıyla kimerizm çalışması yapılabilmesi için DNA izolasyonunda kullanıldı.

BULGULAR: Otuz gün süre ile yapılan kan şekeri takipleri ortalama olarak 1. Grup: 738 mg/dl, 2. Grup: 600 mg/dl, 3 Grup: 468 mg/dl, 4. Grup: 254 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 130mg/dl olarak ölçüldü. C-peptid düzeylerine bakıldığında özellikle 3. ve 4. gruplarda daha yüksek bulundu (p<0.05), aynı gruplarda histopatolojik iyileşmenin de daha fazla olduğu gösterildi.

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde taze izole edilmiş Kİ-MNH ve i-KS'nun birlikte kullanımının ratlarda streptozosin ile indüklenmiş DM tedavisinde etkin bir yöntem olduğu söylenebilir. i-KS ile yapılacak çalışmalarda tedavideki etkinliğinin daha farklı hücre grupları ile gösterilmesi gelecekte hücre tedavî şemalarında yer almasını sağlayabilir.

S 21 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMLİ HASTALARDA ANTROPOMETRİK VE KLİNİK PARAMETRELER İLE EKOKARDİYOĞRAFİK EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa Ünübol¹, Ufuk Eryılmaz², Engin Güney¹, Çağdaş Akgüllü³, İmran Kurt Ömürlü⁴

1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. BD Aydın

2 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD Aydın

3 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD Aydın

4 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad Aydın

AMAÇ:Subklinik hipotiroidizm (SH) toplumun %6-17'sinde görülen yaygın bir hastalıktır.Son zamanlarda SH ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki en popüler konulardan birisidir.Rotterdam çalışmasında,yaşlı kadınlarda SH'in miyokard enfarktüsü ve ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(1).Ancak,Whickam çalışmasında, SH ile ateroskleroz arasında ilişki gösterilememiştir(2).Visseral yağ dokusu kardiyovasküler hastalık riski için önemli bir risk göstergesidir.Epikardiyal yağ dokusu(EYD), visseral bir

yağ tipi olup koroner arter hastalığı gelişimi ve patogenezi için önemli bir gösterge kabul edilmektedir.Bu çalışmada, SH'de kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede ekokardiyografik EYD'nun araştırılması planlandı.

MATERYAL-METOT:Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onay alınmıştır.Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmıştır.Çalışmanın deneysel gücü hesaplanarak,çalışmaya 25 SH'li hasta ile 25 sağlıklı kontrol alındı.Çalışmanın deneysel gücü %89 olarak hesaplandı. Hastaların InBody 230 isimli biyoimpedans cihazı ile vücut yağ kitlesi, Holtain skinfold caliper ile subscapular ve triceps deri kıvrım kalınlığı ölçümleri yapıldı.Ekokardiyografik EYD ölçümü Phillips HD-11XE cihazı ile 2 farklı kardiyolog tarafından yapıldı.Kardiyologlar arası ölçüm farklılığı %2.5 olarak saptandı.İstatistiksel ölçümler için, verilerin dağılım yapısında göre Mann-Whitey U testi ile student T testi kullanıldı.

BULGULAR: Tablo I. de verildi.

TARTIŞMA:EYD,kardiyovasküler hastalık riskini gösteren iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir.Koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner arter hastalığının ciddiyeti ile EYD arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Çalışmamızda,SH'li hastalarda kontrol grubuna göre EYD'da anlamlı artış saptandı.Sonuç olarak, SH'de EYD'deki artışın olması, bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 132: 270-78.
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F 1995 The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty –year follow up of the Whickam Survey. Clin Endocrinal 43:55-69
- 3.

Tablo I. Subklinik hipotiroidizmlı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı demografik, antropometrik, ekokardiyografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	SH (n=25)	Sağlıklı kontrol (n=25)	p değeri
Ortalama Yaş (yıl)	41.04±12.33	38±12.71	>0.05*
VKI (kg/m ²)	27 (22.15-35.4)	24.1 (20.35-28.7)	>0.05**
Yağ kitlesi (%)	35.54±10.52	31.76±10.15	>0.05*
Bel çevresi (cm)	98.56±17.71	86.4±17.61	>0.05*
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	29.1±8.25	22.94±8.55	0.013*
Subscapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	27.78±8.1	20.5±8.32	0.003*
EYD (mm)	0.359±0.081	0.281±0.074	0.003*
CRP (mg/dl)	2.5 (1.27-4.54)	0.6 (0.33-2.25)	0.002**

* Değerler ortalama ± SD olarak verildi. Student's t test kullanıldı.

**Değerler median ve 25-75% persentil olarak verildi. Mann Whitney U test kullanıldı.

Tablo I. Subklinik hipotiroidizmlı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı demografik, antropometrik, ekokardiyografik ve laboratuvar v

S 22 FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL İNSİDENTALOMLI HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ AÇISINDAN EKOKARDİYOGRAFİK EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa Ünübol¹, Çağdaş Akgüllü², Şule Demir³, Ufuk Eryılmaz², İmran Kurt Ömürlü⁴, Engin Güney⁵

1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. BD Aydın

2 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD Aydın

3 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Aydın

4 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD Aydın

5 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. BD. Aydın

AMAÇ:Fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı(Aİ) hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış olup olmadığını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.Visseral yağ dokusu kardiyovasküler hastalık riski için önemli bir göstergedir.Epikardiyal yağ dokusu(EYD),visseral yağ tipi olup koroner arter hastalığı gelişimi ve patogenezi için önemli bir gösterge kabul edilmektedir.Bu çalışmada, fonksiyonel olmayan Aİ'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için ekokardiyografik EYD'nun araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM:Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran fonksiyonel olmayan Aİ'si olan hastalar ile sağlıklı kontroller prospektif olarak çalışmaya alındı.Güç analizi sonucunda; hasta grubunda 37 ve kontrol grubunda 25 kişi ile çalışma yürütüldüğünde alfa yanılma payı 0,05 ve EAT için etki büyüklüğü 0.1 alındığında çalışmanın deneysel gücü %100 (0,99610) olarak bulundu.Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onay alındı.Ekokardiyografik EYD ölçümü Phillips HD-11XE cihazı ile 2 farklı kardiyolog tarafından yapıldı.İstatistiksel ölçümler için, verilerin dağılım yapısında göre Mann-Whitey U testi ile Student T testi kullanıldı.

BULGULAR: Aİ'li hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri Tablo I. de verildi.Aİ'li hastaların %21.6'sında Tip 2 DM, %54.1'inde HT saptandı.Hastaların %13.5'i hiperlipidemi tanısıyla statin almaktaydı.Hastaların serum testesteron, DHEAS04, 24 saatlik idrarda VMA, meta-

nefrin, normetanefrin, serum aldosteron/renin aktivitesi oranları normal olarak değerlendirildi.Adenom boyutu ortalama 25.1±13.4 mm olarak saptandı. Hastaların hepsinde düşük doz deksametazon supresyon testinde bas-kılanma (<1.8mg/dl) saptandı.

SONUÇ: Fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada, hastalarda metabolik sendrom riskinde,karotid arter intima media kalınlığında artış ve bozulmuş endotel fonksiyonu saptanmıştır(1,2).Bizim çalışmamızda, fonksiyonel olmayan Aİ'lu hasta grubunda ekokardiyografik EYD'da kontrol grubuna göre artış saptandı.EYD,kardiyovasküler hastalık riskini gösteren iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak, fonksiyonel olmayan Aİ'lu hastalarda EYD'da artış olması bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? World J Surg. 2009;33:2099-105
2. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, Ertilav S, Yesil S. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. Endocrine. 2009;35:365-70

Tablo I. Fonksiyonel olmayan Adrenal insidentalomalı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı demografik, antropometrik, ekokardiyografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	AI (n=37)	Sağlıklı kontrol (n=25)	p değeri
Ortalama Yaş (yıl)	38±11.97	33.94±9.05	>0.05*
VKI (kg/m ²)	30 (26.3-33.35)	24.1 (20.35-28.7)	0.002**
EYD (cm)	0.38 (0.32-0.43)	0.27 (0.23-0.34)	<0.001**
Açlık venöz glukoz (mg/dl)	94 (87.3-100)	90 (79.3-95)	0.024**
LDL (mg/dl)	122.9±37.6	117.8±32.2	>0.05*
HDL (mg/dl)	46.9±10.3	55.1±12.4	>0.05*
Serum Trigliserid (mg/dl)	115 (89-139.3)	102 (75.5-177.5)	>0.05*

* Değerler ortalama ± SD olarak verildi. Student's t test kullanıldı.

**Değerler median ve 25-75% persentil olarak verildi. Mann Whitney U test kullanıldı.

Tablo I

S 23

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'DA NÖTROFİLLERDE MYELOPEROKSİDAZ EKSİKLİĞİ

Mustafa Ünübol¹, Engin Güney², İrfan Yavaşoğlu³, Firuzan Kaçar⁴, İmran Kurt Ömürlü⁵, Mevlüt Türe⁶, Gürhan Kadıköylü³, Zahit Bolaman¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. BD Aydın

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. BD Aydın

³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD Aydın

⁴ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD Aydın

⁵ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD Aydın

AMAÇ: Myeloperoksidaz (MPO), nötrofillerin azurofilik granüllerinde yer alan lizozomal bir hemoproteindir. Bakteri,mantar,virüs ve malign hücrelerin oksijen bağımlı öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. MPO aracılı hasar intrafagozomal mikroplarla sınırlı değildir. Çeşitli inflamatuvar hastalıkların (örn;ateroskleroz, demiyelizan SSS hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır(1).Bu çalışmada Tip 2 DM'lu hastalarda nötrofillerdeki MPO düzeyinin araştırılması amaçlandı.

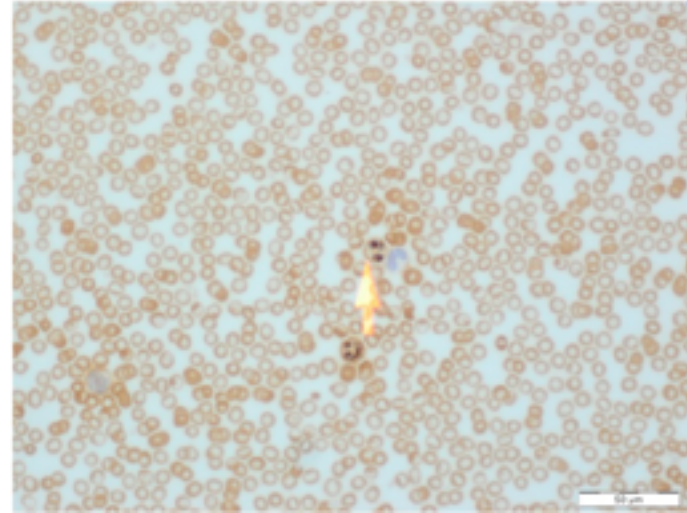
YÖNTEM: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran Tip 2 DM tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller prospektif olarak çalışmaya alındı.Çalışmaya aktif enfeksiyonu,malignitesi olan, akut stres altında olan hastalar alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların periferik yaymaları yapılarak MPO boyası ile boyandı. Nötrofillerdeki MPO oranı 2 farklı hemato-patolog tarafından değerlendirilerek sonuçların ortalama değerleri alındı (Resim I). Güç analizi sonucunda; hasta grubunda 55 ve kontrol grubunda 31 kişi ile çalışma yürütüldüğünde alfa yanılma payı 0,05 ve MPO için etki büyüklüğü 16,1(hasta grubu MPO ortalaması %68.8±21.3 ve kontrol grubu ortalaması %84.9±9.2) alındığında çalışmanın deneysel gücü %100 (0.99775) olarak bulundu. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onay alındı

BULGULAR: Hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri Tablo I. de verildi.Tip 2 DM'lu hastaların ortalama hastalık süresi 8.18±7.8 yıldır.Açlık kan glukoz düzeyi ile MPO arasında negatif korelasyon (p<0.001, r=-0.389), yine HbA1c ile MPO arasında negatif korelasyon (p<0.001, r=-0.434) saptandı.

SONUÇ:Tip 2 DM'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPO oranı belirgin düşük saptandı. Nötrofillerdeki MPO eksikliği kazanılmış yada herediter olarak görülebilmektedir. MPO'nun kazanılmış eksikliği; lösemi, lenfoma, ciddi uzamış bakteriyel enfeksiyon, gebelik, entoksikasyon, aktive koagülasyon kaskadı tablosu, bazı ilaç kullanımı (anti-tiroid, fenotiazin, askorbik asit) durumlarında görülmektedir. Diyabetli hastalarda tanımlanmış nötrofil fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Tip 2 DM'lu hastalarda MPO oranının düşük saptanması nedeniyle hastalarda kazanılmış MPO eksikliği geliştiğini düşünmekteyiz. Diyabetli hastalarda nötrofil fonksiyon bozuklukları glisemik yanıtızlığın nedenleri arasında gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda açlık kan glikozu ve HbA1c düzeyi ile MPO oranı arasında negatif korelasyon saptandı. Bu durum nötrofillerdeki MPO eksikliğin diyabetli hastalarda kötü glisemik yanıtı neden olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Nauseff WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events:more than an antimicrobial system. Int J Hematol. 2011(74;125-33



Periferik yaymada MPOx400 ile nötrofillerde pozitif boyanma (Ok ile işaretlenen pozitif boyanma, sağdaki nötrofilde negatif boyanma)

Tablo I. Tip 2 DM'lu hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri

Parametreler	Tip 2DM (n=55)	Sağlıklı kontrol (n=31)	p değeri
Ortalama Yaş (yıl)	57.58±10.01	51.42±11.48	>0.05*
MPO (%)	76(60-80)	88(78-92)	<0.001**
CRP (mg/dl)	3.44(1.62-7.77)	1.38(0.94-3.63)	0.001**
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	43.36±22.81	26.48±16.45	>0.05*
Açlık venöz glukoz (mg/dl)	180(146-268)	90(85-93)	<0.001**
Lökosit (/mm ³)	8084±1897	6609±1412	>0.05*
Nötrofil (/mm ³)	4870±1496	3749±1216	>0.05*

* Değerler ortalama ± SD olarak verildi. Student's t test kullanıldı.

**Değerler median ve 25-75% persentil olarak verildi. Mann Whitney U test kullanıldı.

Tablo I. Tip 2 DM'lu hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri

S 24

TOKAT TİROİD PREVELANS ÇALIŞMASI; KENT VE KIRSAL ALANDA TİROİD HASTALIKLARI VE SONOGRAFİK NODÜL PREVELANSI

Faruk Kutlutürk¹, Beytullah Yıldırım², Banu Öztürk³, Hüseyin Özyurt⁴, Ülkü Bekar⁵, Şemsettin Şahin⁴, Yeliz Aktürk⁵, Ali Akbaş⁴, İlker Etikan⁶, İlhan Çetin⁷

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metab. Hast. Bilim Dalı, Tokat

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tokat

³ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tokat

⁴ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Tokat

⁵ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat

⁶ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, Tokat

⁷ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat

Giriş

Tiroid hastalıkları etyolojisinde, genetik, çevresel ve ırksal faktörler etkili olmaktadır. Ülkemizde seçilmiş gruplarda az sayıda tiroid prevelans çalışmaları yapılmıştır. Çalışmamızda Tokat ili kentsel ve kırsal bölgede tiroid hastalıkları

rının laboratuvar ve sonografik olarak değerlendirilmesi, tiroid fonksiyon testleri ile metabolik risk faktörleri arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamıza Tokat il, ilçe ve köylerini kapsayan 70 ayrı bölgede (12 kentsel 58 kırsal) 18 yaş üstü gruptan seçilen bireyler alındı. Tüm kentsel bölgeler ve kırsal merkezler küme örnekleme yöntemi ile seçildi. Tokat nüfusunu oluşturan 530.000 kişi arasından 1095 kişi(555 kentsel,540 kırsal) rastgele örnekleme metodu ile seçildi. Kişi sayısı Nt2pq/d2(N-1)+t2pq formülüne göre, toplumu yaklaşık %1,2 ve üzeri sıklıktaki hastalıklarda ifade edecek şekilde belirlendi. Katılımcıların demografik özellikleri, fizik muayeneleri kaydedildi, serum TSH, serbest T4 ve biyokimyasal parametreleri çalışıldı. İki radyoloji uzmanı tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 41.4±17 yıl olan 18 yaş üstü 1095 kişi (E/K:541/554) alındı. Ortalama TSH and serbest T4 düzeyleri; sırasıyla, erkeklerde 1.5±1.6 ve 1.2±0.1, kadınlarda 2.2±6.6 ve 1.2±0.3 mikroIU/mL bulundu, cinsiyetler arasında TSH farkı anlamlıydı(p<0.05). 1095 kişiden 987(%90.1) kişinin TSH değerleri normal aralıktaydı. Ortalama TSH değerlerine göre, hipotiroidi 18(%1.6), hipertroidi 6(%0.5), subklinik hipotiroidi 30(% 2.7) ve subklinik hipertroidi 54(%4.9) olduğu tespit edildi. Hipotiroidi ve hipertroidi en sık 40-49 yaş grubunda idi. Olguların % 34.5'inin tiroid glandı sonografik olarak normaldi. Nodüler guatr, multinodüler guatr ve tiroid parankim heterojenite oranları; sırasıyla, %13.8, %32.1 and %15.6 olarak tespit edildi. TSH ortalamaları, 60 yaş üstü grupta, 30 yaş altına göre daha anlamlı olarak daha düşüktü. TSH ile serum glukoz, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserid ile sistolik ve diastolik kan basıncı ve BMI arasında korelasyon yoktu. Hipotiroid grupta BMI, ötiroid, subklinik hipotiroid ve hiper-

tiroid gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti(p<0.05).

1095 olgunun 24'ünde(%2.2) tiroid hastalığı öyküsü vardı; 16 hasta tiroid operasyonu geçirmiş, 3'ü L-tiroksin, 3'ü propiltiourasil kullanıyordu.

Sonuç

Çalışmamızda Tokat ilinde tiroid hipotiroidizm, hipertiroidizm ve subklinik hipotiroidizm prevalansı dünya literatürene benzer oranda bulundu. Subklinik hipertiroidizm oranları ve nodül prevelansı literatüre göre yüksekti. Tiroid disfonksiyon sıklığı %9.9 olarak bulundu. Ayrıca olguların %45.9'unda sonografik olarak tiroid nodül ya da nodülleri saptandı. Yüksek prevelans oranları asemptomatik bireylerin tiroid hastalıkları yönünden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Bu proje Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.(Proje No:2005/26)

	Erkek (n=541)	Kadın (n=544)	Total (n= 1.095)
Yaş, yıl	41.2±17.7	41.5±16.3	41.4±17
Vücut ağırlığı, kg	72.8±12.9	68.2±14.4	70±13.6
Vücut kitle indeksi, kg/m2	25.7±7.4	27.9±5.9	26.8±6.8
Bel çevresi, cm	88.7±12	89.7±14.4	89.3±13.3
Kan basıncı, mmHg			
Sistolik	128.8±21.8	135.4±28.2	132.2±25.5
Diyastolik	82.5±13.9	85.4±16.9	84±15.6
Scrum glukoz, mg/dL	93.8±37.3	94.3±31.3	94.1±34.4
Total kolesterol, mg/dL	187.2±39.9	189.6±43.4	185.9±41.9
Trigliserid, mg/dL	148.1±85.9	135.3±76.9	120.9±43
HDL- kolesterol, mg/dL	38.2±11.2	43.5±11.2	40.8±11.5
LDL- kolesterol, mg/dL	116.3±34.1	120.8±39.2	135.2±81.9
TSH, mikroIU/mL	1.5±1.6	2.2±6.6	1.9±4.9
Serbest T4, mikroIU/mL	1.2±0.1	1.2±0.3	1.2±0.3

Tablo 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar özellikler.

S 25

FC GAMMA RESEPTÖR IIC AİLESİ MOLEKÜLLERİNİN HASHİMOTO TİROİDİTİNDE OTOİMMÜNİTE OLUŞUMU İLE İLİŞKİSİ

Natavan Mammadova¹, Füsün Saygılı², Mehmet Erdoğan², Afig Berdeli³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Bornova/İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad, Endokrinoloji Bd, Bornova/İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Moleküler Tıp Laboratuvarı, Bornova/İzmir

Giriş:

Fc gamma reseptör (FcγR) immunglobulin süper-ailesine aittir ve üç sınıfa ayrılır; FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16). FcγGR2C (CD32) gamma immunoglobulin proteinlerinin Fc bölgesinin reseptörüdür. FcγRIIC ,temel olarak IIB ve IIA arası geçiş proteinin olarak tanımlanmıştır.

Amaç:

Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalarda FcγR2C geni nukleotid yerdeğişimleri ve bunların neden olduğu mutas-

yonları saptamak ve geneotiplerin fenotiple ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler:

Çalışmaya; Tiroid hastalıkları polikliniğinden 48 Hashimoto Tiroiditi'li hasta ve sağlıklı 25 birey alınmıştır. Genomik DNA'dan FcγRIIC gende olan mutasyon ve polimorfizmler her 7 eksona özgü PCR sonrası direk DNA dizi analizi yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular:

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda FcγRIIC genin tüm 7 ekson DNA dizisi okundu. Tüm çalışma grubu ve kontrollerde genin birinci ve ikinci eksonlarında hiçbir nukleotid yerdeğişimi görülmedi. FcγRIIC geni tüm protein kodlayan eksonların analizinde 12 adet ve intron bölgelerinde 6 adet olmakla gende 18 adet nukleotid yerdeğişimi saptandı. Bunlardan 7'i nokta mutasyonu: Pro83Gln ,Thr118Ile ,Tyr205Phe ,Ile183Met ,Ser189Thr , Ile232Thr, Pro280Leu ,5'i sinonim aminoasit mutasyonu: Leu150Leu , Leu-204Leu , Thr203Thr , Pro299Pro ,Pro83Pro.

	Erkek (n=541)	Kadın (n=544)	Total (n= 1,095)
Hormon düzeyleri (mean±SD)			
TSH, mikroIU/mL	1.5±1.6	2.2±6.6	1.9±4.9
Serbest T4, mikroIU/mL	1.2±0.1	1.2±0.3	1.2±0.3
Tiroid status (n,%)			
Normal fonksiyon	506 (93.5)	481 (96.8)	987 (90.1)
Hipotiroidizm	4 (0.7)	14 (2.5)	18 (1.6)
Hipertiroidizm	2 (0.4)	4 (0.7)	6 (0.6)
Subklinik hipotiroidizm	10 (1.8)	20 (3.6)	30 (2.7)
Subklinik hipertiroidizm	19(3.5)	35 (6.3)	54 (4.9)
Sonografik bulgular (n,%)			
Normal	274 (50.6)	147 (26.5)	421 (38.4)
Nodüler guatr	63 (11.6)	88 (15.9)	151 (13.8)
Multinodüler guatr	127 (23.5)	225 (40.6)	352 (32.1)
Heterojenite	77 (14.2)	94 (17)	171 (15.6)

Tablo 2. Cinsiyete göre tiroid statusu ve sonografik bulgular.

FcyRIIC geninde nokta aminoasit mutasyonlar sağlıklı kontrol grubunda: Thr118Ile 6 bireyde, Ile232Thr 6 bireyde, Pro280Leu 25 bireyde. Hasta grubunda Thr118Ile 20 bireyde, Ile232Thr 9 bireyde, Pro280Leu 48 bireyde bulunmuştur.Sağlıklı kontrol grubunda bulunmayan sadece Hashimoto Hastalarında bulunan nokta aminoasit mutasyonlar: Pro83Gln ,Ile183Met ,Ser189Thr ,Tyr205Phe.

Sonuç:
FCGRIIC gen değişimlerinin Hashimoto Hastalığındaki otoimmünite ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

S 26 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ OLGULARINDA GASTRİK MOTİLİTENİN VE İŞTAH MEKANİZMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Asena Gökçay Canpolat¹, Şafak Akın², Kadriye Aydın², Neşe Çınar², Okan Bülent Yıldız²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş ve Amaç :Aşkar hipotiroidi gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere birçok sistemi etkilemektedir. Literatürde subklinik hipotiroidinin gastrik motiliteyi ve metabolik süreçleri etkilediğine dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, subklinik hipotiroidili hastalarda gastrik motilitenin, iştah ile motilitede görevli olan hormon ve maddelerin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve L-tiroksin replasman tedavisi sonrasındaki değişimlerini belirlemektir.

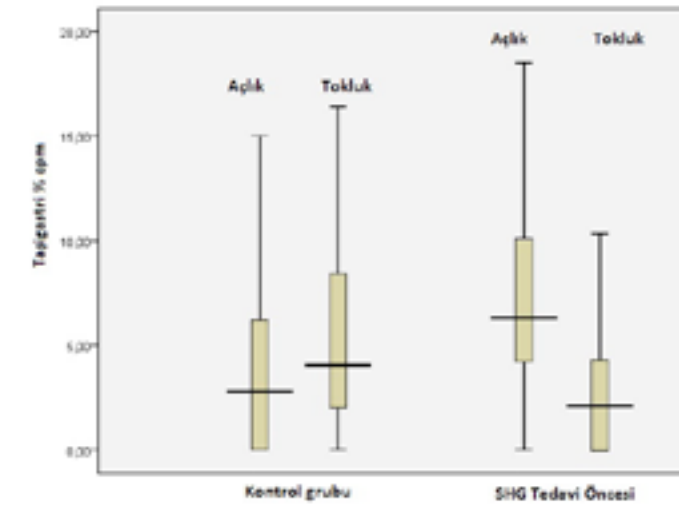
Olgular ve Yöntem: Çalışmaya 20 subklinik hipotiroid premenopozal kadın hasta (yaş ortalaması 35.4 ± 10.8 yıl; vücut kitle indeksi (VKİ) ortancası 26.06 (19.1-41.5) kg/m2) ile yaş ve VKİ benzer 20 sağlıklı birey (yaş ortalaması 38.3 ± 11.0 yıl; VKİ ortancası 24.4 (19.9-32) kg/m2) alındı. Grupların antropometrik parametreleri, tiroid otoantikörleri, lipit profilleri ve gastrik miyoelektriksel aktiviteleri ölçüldü. Karışık öğün testi ile bazal ve postprandiyal 30., 60. ve 120. dakikalarda serum glukoz, insülin ve kortizol düzeyleri belirlendi.

Bulgular:Subklinik hipotiroid grubun (SHG), gastropare-

zi semptom indeksleri sağlıklı bireylerden yüksek olarak bulundu (p=0.03). Tiroid hormon replasmanı sonrasında gastroparezi kardinal ciddiyet indeksinin gerilediği görüldü (p<0.001). SHG'nin elektrogastrografi (EGG)'lerinde disritmi oranları, kontrol grubuna (KG) göre ve tedavi sonrası dönemlerine göre daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla p=0.04 ve p=0.01). EGG incelemelerinde KG ve SHG arasında tokluk/açlık bradigastri oranları ile açlık taşıgastri oranları farklı bulundu (her ikisi için p=0.04). Tedavi sonrası SHG ve KG arasında açlık taşıgastri oranları ve tokluk/açlık bradigastri oranlarında farklılık saptanmadı. Karışık öğün testinde gruplar arasında sadece AUC kortizol ve AUC insülin farklı bulundu (sırasıyla p=0.01 ve p=0.003). SHG'de tedavi ile AUC glukoz değerinde azalma görüldü (p=0.008).

Sonuçlar:Subklinik hipotiroidizmde aşkar hipotiroidiye benzer olarak gastrik dismotilite görülebilir ve tedavi ile motilite parametreleri sağlıklı bireylerle aynı düzeylere getirilebilir. Subklinik hipotiroid hastalarda glukoz dengesinden sorumlu hormonlar olan kortizol ve insülin düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksektir ve bu parametrelerde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanabilir. Bu durum subklinik hipotiroid hastalarda erken dönemde tedavi başlanmasının gastrik motilite ve iştah ilişkili metabolik süreçler üzerine faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidizm, gastrik motilite, karışık öğün testi



Şekil 1

S 27 ALTMİŞ YAŞ VE ÜSTÜ KİŞİLERDE AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ahmet Aklan¹, Oğuzhan Aksu², Banu Kale Köroğlu², Atilla Altuntaş³, Halil Demirkan², Aslıhan İlhan⁴, Fatih Çanak¹, Mustafa Yıldız⁴, Mehmet Numan Tamer²

1 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta
2 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta
3 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Isparta
4 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Isparta

Giriş:Hipertiroidinin en sık nedeni Graves Hastalığı (GH) iken yaşlı popülasyonda Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) daha fazla görülmektedir.Ülkemizde yaşlı popülasyonda tirotoksikoz yapan nedenlerin araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. İleri yaştaki tirotoksikozun etyolojik nedenlerini tespit etmeyi amaçladık. 60 yaş ve üzerinde sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek, serum TSH seviyesi düşük hipertiroidik hastalar ile sT3 ve sT4 seviyeleri normal ancak serum TSH seviyesi 0,10 un altındaki subklinik hipertiroidili hastalar alındı. Cinsiyetleri, yaşları, özgeçmişleri, semptomları kayıt edildi. Anti-TPO, Anti-TG, TRAb (>10 ü/l pozitif), idrar iyot miktarı (<20 µg/l ciddi, 20-50 µg/l orta, 50-100 µg/l hafif derecede eksiklik, 100-200 µg/l normal iyot alımı, 200-300 µg/l normalden fazla

iyot alımı>300 µg/l, aşırı iyot alımı olarak değerlendirildi. Tüm hastalara tiroid ultrasonografisi yapıldı ve tiroid sintigrafisi çekildi. Bulgular:Çalışmaya, 100 hasta katıldı. Hastaların %43'ü erkek, %57'si kadın idi. Hastaların %81'inde aşkar hipertiroidi, %19'unda ise subklinik hipertiroidi mevcuttu. 13 hastada yakın zamanda olan iyot maruziyetleri vardı. Anti-TPO 10, ATG 12, TRAb ise 6 hastada pozitif saptandı. En sık gözlenen hastalık TMNG olarak belirlendi %29, bunu GH %25, TNG %24, Jod basedow fenomeni (JBF) %14 hasta ile izledi. 8 hastaya herhangi bir tanı konulamadı (Tablo). Hastaların %79'unda sıcağa intoleransı, %75 terleme, %52 çarpıntı, %23 titreme, %21 kilo kaybı, %19 sinirlilik ve %15 uykusuzluk görüldü. 14 hastada hiçbir semptoma rastlanmadı. GH ile oftalmopati arasındaki ilişki anlamlı iken, görülen diğer semptomlar ile gruplar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. GH mevcudiyeti ile ATPO, ATG ve TRAb pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. JBF mevcudiyeti ile iyot maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptandı. Grupların 24 saatlik ortalama idrar iyot miktarlarına bakıldığında JBF ile idrar iyot miktarı arasında anlamlı ilişki vardı. İleri yaştaki hastalarda en sık tirotoksikozun TMNG'ye bağlı olduğu tespit edilirken, JBF'nin beklenenden fazla oranda olduğu görüldü. İleri yaştaki tirotoksikozlu hastaların sintigrafisi öncesinde iyot maruziyeti açısından iyi irdelenmesi yanlış tanı olasılığını ve yüksek maliyeti azaltacağı kanaatindeyiz.

Değişken/Normal Değerler	Genel ortalama (n=100)	Değişken	Genel ortalama (n=100)	n
Yaş (Yıl)	70,48 ± 6,16 (min:60, max:88)	Etyolojik	TMNG	29/100
Cinsiyet (E/K)	43/57		GH	25/100
AkA (70-110) (mg/dL)	119,12 ± 57,29 (min:73, max:367)		TNG	24/100
Kreatin (0,81-1,25) (mg/dL)	1,09 ± 1,02 (min:0,5, max:8,3)		JBF	14/100
ALT (0-31) (U/L)	22,08 ± 12,75 (min:2, max:76)		ND	8/100
FT3 (2,5-3,9) (ng/dL)	4,33 ± 2,91 (min:1,79, max:22)	Klinik	Aşkar hipertiroidi	81/100
FT4 (0,61-1,12) (ng/dL)	1,80 ± 1,03 (min:0,64, max:6,06)		Subklinik hipertiroid	19/100
TSH (0,34-5,6) (ulu/mL)	0,04 ± 0,10 (min:0, max:0,9)	Antikor	AntiTPO (+/-)	10/90
WBC (5,2-12,4) (10 ³ /mm ³)	7,27 ± 2,32 (min:1,28, max:14,1)		AntiTG (+/-)	12/88
HGB (13,6-17,2) (mg/dL)	13,35 ± 2,03 (min:7,7, max:23,4)		TRAb (+/-)	6/94
PLT (156-373) (10 ³ /µL)	238,44 ± 80,15 (min:195, max:531)	İdrar	<150	48/100
Iyot maruziyeti (+/-)	13/87		150-200	18/100
İdrar iyot miktarı (150-200) (µg/gün)	200,62 ± 138,30 (min:26, max:750)		200-300	13/100
Semptom (+/-)	86/14		>300	21/100

Tüm hastaların genel değerlendirmesi ve sonuçları

S 28 PKOS VE İDYOPATİK HİRSUTİZMLİ HASTALARDA EPİKARDİAL ADİPOZ DOKU VE KARDİOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Eyrim Çakır¹, Mehmet Doğan², Oya Topaloğlu¹, Mustafa Özbek¹, Erman Çakal¹, Mustafa Gökhan Vural², Ekrem Yeter², Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Polikistik over sendromu üreme çağındaki bayanların %5-10 unu etkileyen sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS, hiperandrojenizm, menstrual bozukluk, anovulasyon, infertilite ve obezite ile karakterizedir ve kardiyovasküler risk faktörleri ve erken aterosklerozla ilişkilidir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci PKOS'da sık görülen bulgulardır ve bu özelliklerin düşük dereceli kronik inflamasyon ve artmış kardiyovasküler risk ile sebep-sonuç ilişkileri vardır. Epikardiyal adipoz doku kalınlığı (EAD) visceral abdominal yağlanma, koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz, kardiyak morfoloji ve visceral yağ değişiklikleri ile ilişkilidir. Ayrıca, epikardiyal yağ metabolik olarak aktif bir organdır ve birçok biyoaktif adipokinlerin kaynağıdır. Bu nedenle çalışmamızda PKOS (n=50), idyopatik hirsutizm(IH) (n=34) ve kontrol (n=39) grubunda karotis intima media kalınlığının (KIMK),EAD'nun ve kardiyometabolik risk parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Katılımcılarda antropometrik ölçümler, biyokimyasal ve hormonal parametreler ve KIMK değerlendirilmiş ve ekokardiyografik olarak EAD ölçümleri yapılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda ortalama yaş, vücut kitle indeksi, homosistein ve glukoz seviyeleri gruplar arasında benzer izlendi (p>0.05). PKOS ve idyopatik hirsutizmlı hastalarda hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hiperandrojenemi izlendi. Gama glutamil transferaz ve hs-CRP seviyeleri ve KIMK ve EAD, PKOS ve idyopatik hirsutizmlı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti (tablo 1). EAD, KIMK (r:0.605, p<0.05), hiperinsülinemi (r:0.267, p<0.05), hiperlipidemi (LDL-K: r:0.242, p<0.05) ve hiperandrojenemi (serbest testosteron: r:0.392, p<0.05) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, PKOS ve IH'li hastalarda artmış inflamasyon ve KVH risk varlığını desteklemektedir. EAD, bu hasta gruplarında anlamlı yüksek izlenmiştir. Hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi artmış EAD ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 1: Gruplar arasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin kıyaslanması

	PKOS	İdyopatik Hirsutizm	Kontrol	P
	(n=50)	(n=34)	(n=39)	
Yaş,yıl	22.56±3.88	23.14±5.60	22.82±4.35	>0.05
VKI,kg/m ²	23.32±4.33	23.36±5.36	23.36±3.36	>0.05
Glukoz,mg/dl	94.70±8.92	96.64±8.36	93.00±8.91	>0.05
Insülin,µIU/ml	15.57±9.2	16.01±8.77	10.26±5.26	<0.05
HOMA-IR	3.27±2.04	3.45±1.94	2.25±1.04	<0.05
Total kolesterol,mg/dl	167.5±28.9	165.2±39.5	157.3±27.3	>0.05
Trigliserit,mg/dl	99.5(24-287)	94(31-245)	69(31-323)	<0.05
HDL-K,mg/dl	49.64±12.61	46.39±8.73	54.05±14.00	<0.05
LDL-K,mg/dl	95.74±23.54	96.53±24.18	96.53±24.18	>0.05
Serbest testosteron,ng/ml	2.64±1.31	2.20±0.99	1.38±0.51	<0.05
hsCRP,mg/L	2.12±1.84	1.92±1.71	1.17±1.39	<0.05
Hemoglobin, g/dL	10.47±0.72	12.72±0.23	11.34±0.83	>0.05

VKI: Vücutkitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL-K: High density lipid protein, LDL-K: Low density lipid protein, hsCRP: High sensitivity C-reactive protein

Gruplar arasında klinik ve biyokimyasal parametrelerin kıyaslanması.

S 29 İDİYOPATİK HİRSUTİZM HASTALARINDA ATEROSKLEROZ ERKEN DÖNEM BULGULARI

Dilek Yazıcı, Şule Temizkan, Mehmet Yaşar, Oğuzhan Deyneli, Dilek Yavuz

T. C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Hirsutizme neden olan polikistik over sendromu hastalarında hızlanmış ateroskleroz olduğu gösterilmiştir. Polikistik over sendromu veya konjenital adrenal hiperplazi tablolarına oturtulamayan hirsutizm vakalarında ise artmış bir aterosklerotik süreç olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı hirsutizm nedeniyle başvuran hastalarda karotis intima medya kalınlığı (CIMT), ön koldan akıma bağlı vazodilatasyon (FMD) ve el-ayak bileği indeksinin (ABI) belirlenmesi ve bunların klinik hiperandrojenizm skoru olan Ferriman Gallwey (FG) ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya hirsutizm tanısı alan 30 kadın (24.2±5.1 yaş) ve 30 sağlıklı kontrol (26.6±4.8 yaş) dahil edilmiştir. Hastaların FG skorları hesaplanmıştır. Hastaların foliküler fazlarında FSH, LH, östradiol, serbest testosteron ve dihidroepiandosteron sulfat (DHEAS) değerleri ölçülmüştür. Doppler ultrasonografi ile ön koldan FMD, boyundan CIMT belirlenmiştir. ABI el Doppleri kullanılarak el ve ayak bileklerinden ölçülen kan basıncından hesaplanmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi (26.7±8.1 vs 23.4±5.4) birbirine benzer bulunmuştur. FSH, LH, serbest testosteron, DHEAS açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastalardaki CIMT değeri sağlıklılıklara göre anlamlı derecede artmıştır (0.51±0.05mm vs 0.42±0.06mm, p=0.0002). FMD yüzdesi hasta grubunda sağlıklılıklara göre anlamlı olarak düşüktür (% 5.1±3.2 vs % 8.0±3.2). ABI indeksleri hastalarda ve sağlıklılıklarda benzer bulunmuştur (1.11±0.1 vs 1.12±0.1). FG skorlarıyla CIMT arasında korelasyon yokken, FMD ile sınırlı anlamlılıkta negatif (r=-0.51, p=0.08) ve ABI ile sınırlı anlamlılıkta pozitif (r=0.56, p=0.08) korelasyon görülmüştür. FSH, LH, testosteron ve DHEAS değerleriyle CIMT, FMD veya ABI arasında korelasyon yoktur.

Sonuç: İdiyopatik hirsutizm hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında CIMT değeri artmış ve FMD yüzdesi anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Buna karşın periferik damar hastalığı göstergelerinden biri olarak ABI indeksi hastalar ve kontroller arasında benzerdir. Bu hasta grubunda erken dönem ateroskleroz göstergeleri mevcuttur. Bu bulgular hirsutizm hastalarında kardiyovasküler hastalıklar açısından testosteron dan bağımsız faktörlerin varlığına işaret etmektedir.

S 30 HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM OLGULARINDA FARKLI TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN ETKİLERİ

Aydoğan Aydoğdu¹, Erol Bolu¹, Alper Sönmez¹, Cem Haymana¹, Ramazan Öcal², Coşkun Meriç¹, Yalçın Başaran¹, Abdullah Taşlıpınar¹, Kamil Başköy¹, Gökhan Üçkaya¹, Taner Özgürtaş³, Ömer Azal¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları BD. Etlik/ANKARA

² Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD. Etlik/ANKARA

³ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Biyokimya BD. Etlik/ANKARA

AMAÇ: Hipogonadizm hastalarında en uygun tedavi bugün hala belirlenememiştir. Bu çalışmada amaç hipogonadotropik hipogonadizm olgularında kullanılmakta olan human koryonik gonadotropin (HCG), testostosterone esterleri (TE) ve testostosterone jel (TJ) tedavilerinin testis hacimleri ve metabolik parametreler üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL METOD: Retrospektif olarak planlanmış olan çalışmamıza, son 4 yıl içerisinde kliniğimizde takip edilen, daha önce tedavi almamış 77 HH olgusu dahil edilmiştir. Bu olguların 25'i HCG (5000IU 2 ampül/hafta), 28'i TE (250mg/21 günde bir) ve 24'ü ise TJ (50mg/günde bir kez) tedavileri almışlardır.

SONUÇLAR: Tedavi gruplarının yaş ve vücut kitle indeksleri (VKİ), tedavi öncesi testis hacimleri, (HC) hormon düzeyleri ve metabolik parametreleri arasında fark saptanmamıştır. Tedavi ile TE alan hastalarda VKİ, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), kreatinin, trigliserid (TG), total testosteron (TT) düzeyleri ve testis hacimleri (TH) artarken, HDL-kolesterol(K) ve üre düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. TJ tedavisi alan hastalarda VKİ, TT, TH.leri artarken total ve HDL-K düzeyleri azalmıştır. HCG kolunda ise TG düzeyi azalırken, Lüteinizan hormon (LH) ve TH.leri artmıştır. Hiçbir grupta insülin direnci düzeyinde tedavi ile değişiklik olmamıştır (Tablo 1). Grupların biyokimyasal ve TH.lerindeki tedavi sonrasında ortaya çıkan değişimleri karşılaştırıldığında ise TE alanlarda HCG koluna göre Htc ve TT değişim değerleri yüksek iken HCG tedavisi TG ve TH değişimlerinde faydalı olacak yönde belirgin farklılık oluşturmuştur. TE ile TJ gruplarında değişimler karşılaştırıldığında TJ kolunda lökosit değerindeki azalma, folikül uyarıcı hormon, LH ve TT değişimlerinde artışlar istatis-

tiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. HCG ve TJ tedavi değişimleri karşılaştırıldığında ise TT değerindeki artış TJ kolunda, TG azalış ve TH artış değeri HCG tedavisinde belirgin farklı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA: Hipogonadizm özellikle yaşlılarda artmış koroner arter hastalığı ile ilişkili bir hastalık olması nedeniyle yaşlı hipogonadlarda yapılacak tedaviler hastarda artmış

risk oluşturmamalıdır. Hb, htc, trigliserid değerlerindeki nötr etkisi, etkin hormon düzeyi sağlaması ve HDL-K değerinde düşmenin dışında TK değerinde de düşme oluşturmaması nedeniyle TJ tedavisi yaşlı hastalarda daha uygun bir tedavi olarak değerlendirilmekle birlikte genç hastalarda testis hacimlerinde artış ve metabolik olumlu etkilerinden dolayı HCG tedavisinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Tablo1: Tedavi öncesi ve sonrası değerler

	Sustanon (n=28)			Pregnyl (n=25)			Testogel (n=24)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p value	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p value	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p value
BMI (kg/m²)	22.4±3.1	24.2±3.2	0.0001	20.8±1.6	22.1±2.8	0.232	23.1±2.7	24.4±2.9	0.0001
Lökosit	6.2±1.4	6.9±1.8	0.100	6.3±1.4	6.5±2.1	0.391	7.1±1.4	6.8±1.9	0.224
Hemoglobin (g)	13.7±1.1	14.5±1.0	0.007	13.4±1.0	13.7±1.3	0.296	14.1±1.0	14.4±0.8	0.130
Hematokrit (%)	40.7±3.2	43.6±3.3	0.006	39.3±2.4	39.7±3.7	0.548	41.4±1.0	42.7±2.5	0.071
Platelet (x10³)	252.1±57.1	246.6±65.5	0.467	235.7±45.4	240.7±51.1	0.943	255.7±51.6	247±50.8	0.260
Glukoz (mg/dL)	84.0±6.0	83.4±8.7	0.527	87.2±7.0	87.1±8.8	0.689	86.3±8.1	84.2±7.1	0.179
Üre	27.4±6.6	24.8±6.2	0.010	30.7±9.97	28.8±4.6	0.321	29.2±8.8	29.2±7.4	0.477
Kreatinin	0.8±0.1	0.9±0.1	0.014	0.8±0.1	0.8±0.1	0.217	0.8±0.1	0.8±0.1	0.107
ALT (U/L)	13.5±3.7	13.8±3.2	0.492	15.2±7.6	14.2±4.6	0.832	15.2±3.7	15.7±6.4	0.875
AST (U/L)	18.8±4.9	18.9±4.5	0.807	19.3±3.7	18.1±4.4	0.171	20.3±4.2	21.0±5.5	0.741
Total-K (mg/dL)	151.0±27.1	151.4±33.9	0.904	165.7±27.6	151.3±29.7	0.092	163.1±23.7	152.9±22.1	0.013
LDL-K (mg/dL)	84.2±18.5	85.5±25.0	0.929	90.3±22.6	87.2±24.1	0.929	92.7±20.5	88.7±17.8	0.455
HDL-K (mg/dL)	47.4±11.0	44.0±10.5	0.020	51.1±11.8	47.8±9.0	0.509	47.6±10.8	42.4±10.3	0.005
Trigliserid (mg/dL)	96.6±51.3	115.0±56.8	0.035	121.5±77.3	81.3±30.0	0.007	104.8±52.5	107.1±37.0	0.679
FSH (mg/dL)	0.6±0.3	0.5±0.4	0.191	1.0±0.9	1.3±1.5	0.738	0.8±0.7	1.1±2.0	0.871
LH (mg/dL)	0.3±0.2	0.3±0.4	0.422	0.5±0.6	1.0±1.2	0.003	0.6±0.8	0.7±1.3	0.505
TT. (ng/dL)	27.1±17.1	239.4±186.5	0.0001	36.4±51.1	52.7±45.4	0.115	41.7±38.5	312.2±297.0	0.0001
HOMA-IR	2.0±1.0	3.2±1.9	0.054	1.9±0.8	2.5±1.3	0.444	2.0±0.9	2.4±1.4	0.287
Ortalama Testis Hacimleri	2.4±2.4	2.9±2.0	0.003	3.3±3.0	4.5±3.2	0.0001	2.8±3.7	3.6±4.2	0.001

Tablo 2: Tedavi ile ortaya çıkan değişimlerin karşılaştırılması

	Sustanon (n=28)	Pregnyl (n=25)	Testogel (n=24)	P1 value	P2 value	P3 value	P4 value
BMI	1.9±1.6	1.3±2.0	1.3±1.6	0.485	0.497	0.241	0.980
Lökosit	0.6±1.4	2.1±2.0	-0.3±1.5	0.181	0.488	0.038	0.307
Hemoglobin	0.8±1.4	0.2±1.3	0.4±1.2	0.225	0.101	0.307	0.506
Hematokrit (%)	2.8±4.5	0.2±3.0	1.7±3.5	0.056	0.022	0.357	0.132
Platelet	-5.5±50.6	5.2±56.7	-7.5±35.7	0.627	0.485	0.874	0.366
Glukoz (mg/dL)	-0.6±10.9	-0.9±8.7	-6.1±21.7	0.180	0.935	0.252	0.260
Üre	-2.7±5.8	-2.7±8.8	-1.2±13.6	0.831	0.997	0.613	0.658
Kreatinin	0.1±0.1	0.02±0.1	0.01±0.2	0.121	0.453	0.324	0.681
ALT (U/L)	0.4±4.8	-1.2±9.6	1.2±5.6	0.500	0.469	0.606	0.309
AST (U/L)	-0.4±4.8	-1.2±4.0	1.5±8.2	0.283	0.512	0.328	0.161
Total-K (mg/dL)	-0.8±20.7	-14.3±34.7	10.2±17.8	0.170	0.109	0.095	0.612
LDL-K (mg/dL)	1.1±18.3	-3.0±34.1	-0.1±20.3	0.847	0.601	0.825	0.728
HDL-K (mg/dL)	-3.4±8.1	-2.8±12.1	-5.2±6.8	0.649	0.839	0.398	0.411
Trigliserid (mg/dL)	18.0±38.1	-42.6±73.9	2.4±42.4	0.001	0.001	0.176	0.015
FSH	-0.1±0.3	0.32±1.0	0.3±1.4	0.352	0.097	0.013	0.978
LH	0.1±0.3	0.5±0.9	0.4±1.2	0.172	0.018	0.007	0.588
TT	212.3±188.2	16.3±53.8	282.9±294.7	0.0001	0.0001	0.029	0.0001
HOMA-IR	1.2±1.9	0.2±0.7	0.3±1.6	0.314	0.166	0.562	0.810
Ortalama Testis Hacimleri	0.32±0.5	0.6±1.0	0.4±0.6	0.025	0.013	0.592	0.028

S 31
PKOS OLGULARINDA ARTMIŞ CİLTALTI YAĞ DOKUSU VE KAS DOKUSUNUN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Aydoğan Aydoğdu¹, Özge Küçükerdönmez¹, İlker Taşçı², Serkan Tapan³, Gökhan Üçkaya¹, Şebnem Aydoğdu⁴, Ümit Aydoğan⁵, Alper Sönmez¹, Coşkun Meriç¹, Mahmut Yazıcı⁶, Erol Bolu¹, Ömer Azal¹

1 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları BD. Etlik/ANKARA
2 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD. Etlik/ANKARA
3 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya AD. Etlik/ANKARA
4 Mevki Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği Dışkapı/ANKARA
5 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD. Etlik/ANKARA
6 Etimesgut Asker Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği Etimesgut/ANKARA

AMAÇ: Polikistik over sendromu (PKOS) insülin direnciyle seyreden bir hastalıktır ve çalışmalarda visceral yağ ile insülin direnci arasında yakın ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte ciltaltı yağ dokusunun (CAYD) da masum olmadığı,

insülin direncine katkı sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada PKOS olgularında CAYD’nun artıp artmadığı ve bu dokunun insülin direnci ile ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYA-METOD: Çalışmaya yaş ve vücut kitle indeksleri (VKİ) benzer, 52 PKOS olgusu ile kontrol grubu olarak 53 bayan dahil edilmiştir. Biseps, triseps, subskapular ve suprailak bölgelerinde CAYD calipper cihazı deri kıvrım kalınlığı (DKK) olarak, üstkol ortası çevresi (ÜKÇ) ise mezru ile ölçülmüştür. Vücut yağ dağılımları ise TANİTA biyoelektrik empedans cihazı ile ölçülmüştür. Plazma adiponektin ölçümü enzim immün essay, insülin direnci ise HOMA-IR formülasyonu ile hesaplanmıştır.

SONUÇLAR: PKOS hastalarında HOMA-IR, tüm alanlardaki DKK.ları, ÜKÇ, tüm vücut ve gövde yağsız doku kitlesi (cihaz yağsız doku kitlesi olarak kas dokusunun tanımlanmaktadır) artmış, adiponektin ise azalmış olarak saptandı

($p < 0.05$, tüm değerler için). DKK.ları HOMA-IR ile pozitif, SFT ile negatif korele olarak saptandı ($p < 0.05$, tüm değerler için). Regresyon analizinde triseps, subskapular DKK.ları, gövde yağ kitlesi, gövde yağ yüzdesi, tüm vücut yağsız doku ve gövde yağsız doku miktarları HOMA değerinin be-

lirleyicileri olarak tespit edildi ($p < 0.05$, tüm değerler için). TARTIŞMA: Bu çalışma ile PKOS olgularında deri kıvrım kalınlığının ve yağsız kitle miktarının arttığı gösterilmiş olup bu dokuların insülin direncinin ortaya çıkmasında rol oynadığı tespit edilmiştir.

Table 1: PKOS ve Kontrol Olgularının Klinik ve Antropometrik Değerleri

Değişken	PKOS (n=52)	Kontrol (n=53)	p
Yaş	21.1±3.8	21.5±3.6	0.112
VKI (kg/m ²)	24.3±5.3	22.2±2.3	0.430
Belkalça oranı	0.7±0.1	0.7±0.04	0.264
Glukoz (mg/dL)	87.4±8.4	81.0±5.9	0.0001
HDL-K (mg/dL)	49.4±10.8	55.2±11.0	0.02
Trigliserid (mg/dL)	99.7±59.1	62.7±19.8	0.0001
LH/FSH	1.5±1.0	0.81±0.5	0.0001
Testosteron (ng/dL)	66.1±27.7	41.5 ±13.2	0.0001
HOMA-IR	2.3±1.2	1.2±0.5	0.0001
Adiponektin (µg/mL)	9.1±3.8	12.9±6.7	0.008
Total vücut yağ kitlesi (kg)	19.4±8.9	16.6±4.8	0.387
Total vücut yağ oranı (%)	28.6±7.5	27.4±5.1	0.341
Vücut yağsız doku kitlesi (kg)	45.3±5.6	42.9±2.7	0.005
Gövde yağ kitlesi (kg)	9.0±4.8	7.9±2.9	0.610
Gövde yağ oranı (%)	24.6±8.7	24.1±6.1	0.711
Gövde yağsız doku kitlesi (kg)	25.6±3.2	24.2±1.5	0.003
ÜKÇ (cm)	27.9±4.5	25.7±2.6	0.015
Biseps DKK (mm)	10.5±4.8	7.7±2.5	0.0001
Triseps DKK (mm)	16.5±5.6	13.7±4.3	0.002
Supskapular DKK (mm)	15.9±6.5	13.0±3.6	0.032
Suprailak DKK (mm)	17.4±6.7	13.7±4.4	0.003

2. Tablo: Regresyon Analizi ile HOMA-IR'nin belirleyicileri

Değişken	Linear regresyon analizi (HOMA bağımlı parametre)		
	B katsayısı	t-değeri	p
Gövde yağ kitlesi (kg)	1,529	2,692	0,008
Gövde yağ yüzdesi (%)	2,258	2,907	0,005
Tüm vücut yağsız kitle (kg)	2,675	2,718	0,008
Gövde yağsız kitle (kg)	2,417	2,607	0,011
Triseps DKK (mm)	0,414	2,989	0,004
Supskapular DKK (mm)	0,365	2,305	0,024



POSTER BİLDİRİLER

P 001

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE E-SELECTİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Başak Karbek¹, Oya Topaloğlu², Evrim Çakır³, Nujen Çolak Bozkurt¹, Aşkın Güngüneş¹, Müyesser Sayki Aslan¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Bekir Uçan¹, Taner Demirci¹, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

Amaç: Kardiyovasküler risk faktörleri ile non-fonksiyonel adrenal adenomlar (NFA) arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir, ancak bu ilişkinin mekanizması halen tartışma konusudur. Biz çalışmamızda klinik olarak sessiz adrenal adenomlarda e-selectin düzeylerini, insülin direnci ile olan ilişkisini ve Karotid arter intima media kalınlığı (KIMK) ölçümü ile kardiyovasküler risk faktörlerini incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Çalışmada, Ekim 2009-Kasım 2011 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji kliniğine tesadüfen saptanan adrenal kitle ile başvuran ve hormonal incelemede non-fonksiyonel olduğu tespit edilen 40 hasta incelendi. Araştırma grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksine (VKİ) sahip 44 olgu, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Fonksiyon değerlendirmesi yapılırken tüm hastalara plazma kortizolü, ACTH, DHEAS, Total/ Serbest Testosteron, Estradiol, idrar fraksiyone Metanefrin ve katekolamin ölçümleri, 1-2mg deksametazon supresyon testi yapıldı, Aldosteron/Renin oranı bakıldı. Serum e-selectin düzeyleri enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Serum lipid profili, HsCRP, açlık insülin düzeyleri ölçüldü, insülin direnci (HOMA-IR) hesaplandı. Tüm olguların KIMK'i, yüksek çözünürlüklü B-mode Ultrasonografi kullanılarak değerlendirildi. **Sonuçlar:** Yaş, cinsiyet, VKİ ve kan basıncı ölçümlerinde her iki grup arasında fark yoktu. Serum e-selectin seviyeleri NFA hastalarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek tespit edildi (NFA: $14,9 \pm 4,76$, kontrol: $12,2 \pm 4,07$ $p < 0,01$). KIMK ve HsCRP seviyeleri her iki grupta benzer olmakla beraber, HOMA-IR, hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,01$). Serum e-selectin düzeyleri ile Hs-CRP ($r = 0,751$, $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = 0,575$, $p < 0,001$) ve KIMK ($r = 0,762$, $p < 0,001$),

arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (Fig-1,2). **Tartışma:** Hasta ve kontrol grubunda; yaş, cinsiyet, kolesterol paneli, HT ve sigara gibi bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasında fark yok iken, serum e-selectin seviyeleri, hasta grubunda yüksek bulunmuştur, ek olarak HOMA-IR ve KIMK ile korelasyon göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, non fonksiyonel adrenal adenomlu hastaların ateroskleroz açısından tarama ve önleme çalışmalarının, tanı sonrası başlatılması gereklidir.

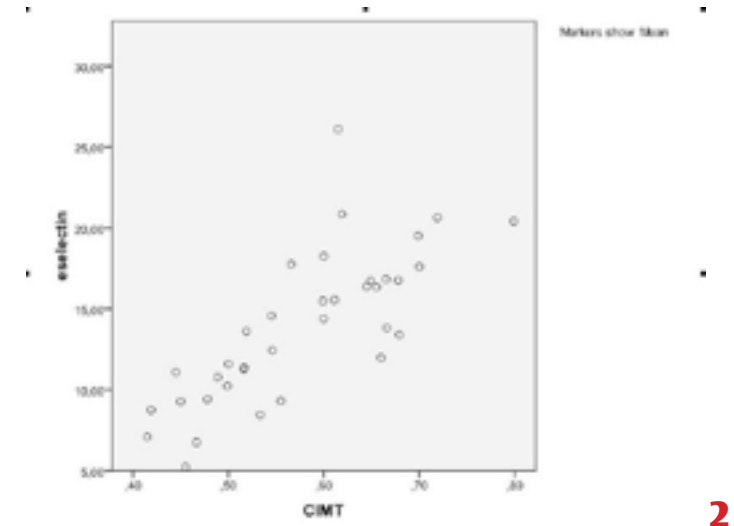
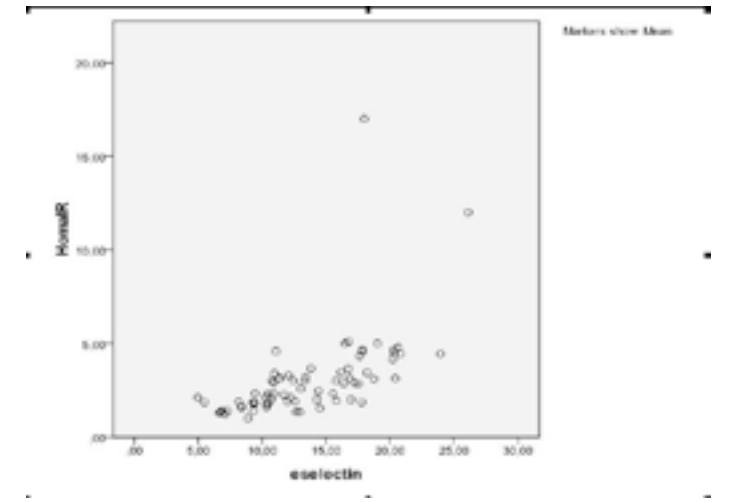


Fig1. E-selektin düzeyi ile Karotid arter intima media kalınlığı arasındaki ilişki



E-selektin düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişki

235

P 002 ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeliha Hekimsoy, Bilgin Özmen, Derya Öz, Ogün Hatiboğlu, Pınar Alarşan

1 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Amaç: Adrenal insidentalomalar, başka nedenlerle yapılan radyolojik değerlendirmeler esnasında tesadüfen saptanan çapı 1 cm üzerinde adrenal kitle lezyonlarıdır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup %1.5 ile %7 arasında değişmektedir. Bu çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarımızın klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2003-2012 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalında takip edilen 60 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi.

Adrenal kitlelerin hormonal aktivitelerini değerlendirmek amacıyla düşük doz deksametazon supresyon testi, plazma aldosteron ve renin düzeyi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol, katekolaminler ve metabolitlerin ölçümleri kullanıldı. Bazal ACTH değeri yüksek saptanan hastalarda 17 OH progesteron düzeyi ölçüldü. Radyolojik görüntülemeleri bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yöntemleri ile yapıldı.

Bulgular: Değerlendirilen 60 hastanın 40'ı (%66.7) kadın, 20'si (%33.3) erkek olup, yaş ortalaması 53.08 ± 12.73, yaş dağılımı 24 ile 81 yıl idi. Olguların 49'u (%81.7) unilateral [25'i (%41.7) sağda, 23'ü (%38.3) solda], 11'i (%18.3) ise bilateral yerleşimliydi. Kitlelerin boyut ortalaması solda 3.33 ± 4.30 x 2.05 ± 1.22 cm, sağda 3.21±1.55 x 2.36 ± 0.82 cm idi. Fonksiyonel değerlendirme sonucu 32'si (%53.3) nonfonksiyone, 14'ü (%23.3) subklinik Cushing sendromu, 12'si (%20) feokromositoma, 1'i (%1.7) aldosteronoma, bir (%1.7) olgu ise adrenal karsinom idi. Nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan 3 hasta konjenital adrenal hiperplazi olarak değerlendirildi. Feokromositoma saptanan 10 (%83.3) olguda kitleler unilateral [6'sı (%50) sağda, 4'ü (%33.3) solda], 2'si (%16.7) bilateral idi. Dört feokromositoma hastasının adenom boyutları ≥ 4 cm saptandı. Adrenal kitleler subklinik Cushing sendromlu hastaların 11'inde (% 78.6) unilateral [6'sı (%42.9) solda ve 5'i (%35.7) sağda], 3'ünde (%21.4) bilateral ve 6'sında adenom boyutu ≥ 4 cm idi.

Sonuç: Fonksiyonel, malignite yönünden şüpheli görüntüleme özellikleri taşıyan ve boyutu >4 cm olan kitlelere cerrahi tedavi uygulanmalı, nonfonksiyonel ve boyutu < 4 cm ise 5 yıl görüntüleme yöntemleri ve endokrinolojik değerlendirme ile takip edilmelidir.

Tablo. Adrenal insidentalomalı hastaların özellikleri

	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Cinsiyet		
Kadın	40	66.7
Erkek	20	33.3
Yaş (yıl)	53.08 ± 12.73	
Lokalizasyon		
Unilateral	49	81.7
Bilateral	11	18.3
Hormonal aktivite		
Nonfonksiyone	32	53.3
Fonksiyone	28	46.7
Subklinik Cushing sendromu	14	23.3
Feokromositoma	12	20
Aldosteronoma	1	1.7
Adrenal Karsinom	1	1.7

P 003 TOPIKAL STEROİD KULLANIMINA BAĞLI İYATROJENİK CUSHİNG SENDROMU: OLGU SUNUMU

Pınar Alarşan, Gökçen Güngör, Derya Öz, Ogün Hatiboğlu, Bilgin Özmen, Zeliha Hekimsoy

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Amaç: Cushing Sendromu değişik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik hiperkortizoleminin yol açtığı klinik tablodur. En sık iyatrojenik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir.

Bu makalede psoriasis nedeniyle uzun süre topikal klobetazol propiyonat kullanan ve sonrasında Cushing sendromu gelişen bir olgu sunulmuştur.

Vaka: Elli sekiz yaşında kadın hasta Ortopedi kliniğinde femur fraktürü nedeniyle opere edildikten sonra cushingoid görünüme sahip olması nedeniyle kliniğimize nakil alındı. Öyküsünden 6 yıl önce konulan psoriasis tanısı nedeniyle kontrolsüz olarak uzun süre topikal klobetazol propiyonat kullanımı olduğu ve son iki yıldır da yüzde şişme, kilo alma

ve karın bölgesinde koyu renkli çizgilenmelerin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde psoriasis öyküsü olan olgunun yeni tanı diyabeti de mevcuttu. Fizik muayenede tansiyon arteriyel: 110/70 mmHg, nabız: 76/dk, solunum sayısı: 20/dk, boy:157 cm, kilo: 130 kg olarak ölçüldü. Olgu tipik cushingoid görünüme sahip olup, aydede yüzü, buffalo hump ve karın cildinde mor renkli striaları mevcuttu. Yine karın cildinde, her iki diz ve dirseklerde skuamlı, psoriasisle uyumlu cilt lezyonları izlenmekteydi. Laboratuvar bulgularında açlık plazma glukozu: 72 mg/dl, hemoglobin A1c: %5.6, kreatinin: 0.8 mg/dl, Hb: 10.4 g/dl, hematokrit: %36 olarak tespit edildi. Bazal kortizol düzeyi 1.62 µg/dl (normal değeri: 6.7-22.6) ve ACTH: <5.00 pg/ml (normal değeri: 0-46) olarak saptandı. Adrenal rezervi değerlendirmek için yapılan ACTH uyarı testi sonrasında pik kortizol seviyesi 11 µg/dl olarak ölçüldü. Glisemik kontrol insülin tedavisi ile sağlandı. Hastanın topikal klobetazol propiyonat tedavisi kesildi. Uzun süre kontrolsüz topikal kortikosteroid kullanımına sekonder hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılandığı ve buna bağlı olarak adrenal yetmezlik geliştiği düşünülen olguya replasman dozunda (5 mg) prednisolon eklendi ve takibe alındı.

Sonuç: Cushing sendromu tespit edilen hastalar dışarıdan ilaç alımı yönünden sorgulanmalıdır. Uzun süreli steroid tedavisi gereken olgulara ilaçların sistemik etkileri ve yan etkileri yönünden bilgi verilmelidir. Bu olguların izleminde hipotalamo-hipofizer-adrenal aks baskılanabileceğinden endokrinolojik takip ve tedavinin önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

P 004 OVER MALİGNİTESİ İLE BİRLİKTE KORTİZOL DİURNAL RİTM DEĞİŞİKLİĞİ

Müge Keskin, Cavit Çulha, Gönül Koç, Yalçın Aral

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi dağılım gösteren terminal yapıda kıllanma artışıdır. Hirsutizmin polikistik over sendromu ve idiopatik hirsutizm dışında daha ciddi ancak nadir nedenleri olarak ovarian ve adrenal androjen sekrete eden tümörler bilinmektedir.

Amaç: Başta over kanseri olmak üzere meme ve endometrium kanseri gibi karsinomların hormonal değerlendirmelerinde özellikle kortizolün normal diurnal varyasyonunda

değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Cushingoid görünümü ve hirsutizmli hastaları hormonal yönden incelerken ayırıcı tanıda bu hastalıkları da göz önünde bulundurmalıyız.

Olgu: 61 yaşında Tip 2 DM'lu, kadın hasta 6 aydır vücudunda aşırı kıllanma ve kilo artışı şikayetleriyle başvurdu. 10 yıl önce menopoza giren hasta 7-8 yıldır myom nedeniyle takip edilmekteymiş. Fizik muayenede cushingoid görünüm, buffalo hump, hiperpigmentasyon, çenede kıllanma artışı, abdominal obezite ve strialar saptandı. BMI: 45 kg/m2 idi. Hormonal tetkiklerinde estradiol:2860 pg/ml (10-37 pg/ml), progesteron:7.68 ng/ml (N:0.21-0.73 ng/mL), FSH:0.12 IU/mL (N:23-116.3 IU/mL), LH:<0.07 IU/ml (N:15.9-54 IU/mL), testosteron:1314 ng/dL (N:14-76 ng/dL), serbest testosteron:46.5 pg/ml (0.3-3.9 pg/ml), kortizol:20.6 µg/dl (4.3-22.4 µg/dl), ACTH:27 pg/mL (N:0-90 pg/mL), DHEAS:980µg/dl (10-391 µg/dl), 17(OH)Progesteron:14 ng/ml (0.23-1.36 ng/ml), TSH:3.12 µIU/mL (N:0.35-5.5 µIU/mL), GH:0.48 ng/mL (N:0.014-5.21 ng/mL), PRL:42 ng/ml (N:1.8-20.3 ng/mL) olarak tespit edildi. Hastanın tümör markırları negatif bulundu. Hastanın 1 ve 2 mg deksametazon supresyon testlerinde baskılanma olmadı. Abdominal MR'da sol adneksiyel lojda 161x106x99 mm boyutlarında lobüle konturlu içerisinde kistik komponentler içeren iv. gad enjeksiyonu sonrası minimal kontrastlanan kitle lezyonu izlendi. Transvajinal USG'de sol adneksiyel lojda 15x10 cm boyutunda içerisinde kistik alanlar bulunan solid kitle lezyonu izlendi. Hipofiz MR'ında patoloji izlenmedi. Sürrenal MR'da sol sürrenal gland medial krus düzeyinde kalınlaşma görüntülendi. USG eşliğinde perkutan biyopsi yapılan hastanın sitopatoloji sonucu yüzey epitelyum kökenli olmayan malign over tümörü ve immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde kuvvetli vimentin, inhibin alfa, CD56, CD 99 immun boyanması gözlenmiş steroid hücreli tümör olarak yorumlanmıştır. Hastanın DM, diyabetik nefropati, koroner arter bypass operasyonu öyküsü ve astım şeklinde komorbid durumlarının olması nedeni ile operasyon ve kemoterapi kontrendike kabul edilerek radyoterapi uygulanmasına karar verildi.

Sonuç: Bazı organ tümörlerinde (over, endometrium, meme kanseri) patolojik olarak salınan hormonların (östrojen) etkisiyle, kortizol ve ACTH'nın diurnal normal ritminde değişiklikler (nokturnal azalmanın olmaması) oluşabileceği ve hastayı değerlendirirken bu duruma da dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamak amacıyla bu olgumuzu sunduk.

P 005 NORMOTANSİF SEYİRLİ MALIGN FEOKROMOSİTOMA

Ünsal Aydın, Cavit Çulha, Müge Keskin, Müge Özcan, Gönül Koç, Ziyet Alphan Üç, Yalçın Aral

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Feokromositomalar nadir görülen adrenal veya ekstraadrenal yerleşimli, kromaffin hücrelerden gelişen katekolamin salgılayan tümörlerdir. Feokromositomanın yıllık insidansı 2-8 / bir milyon kişidir. Adrenal insidentalomalarda feokromositoma % 2-10 oranında bildirilmektedir. Malign feokromositoma ise feokromositomaların % 10 unu oluşturmaktadır. Feokromositomalı hastalarda en sık terleme, çarpıntı ve taşikardi görülür. Hastaların önemli bir kısmına hipertansiyon eşlik etmektedir, %5-15 oranında normotansif hastalar da görülebilmektedir. Asemptomatik veya nonspesifik semptomlarla da hastalar başvurabilmektedir.

Amaç: Nonspesifik semptomlarla başvuran, normotansif seyreden hastamızda tesadüfen saptanan adrenal kitleye 238 malign feokromositoma tanısı koymamız nedeniyle olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: 48 yaşında kadın hasta mide yanması, hazımsızlık şikayetleriyle başvurduğu dış merkezde yapılan abdominal USG'de sağ sürrenalde 6 cm çapında kitle saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde TA: 120/80 mmHg, Nabız: 84/dk, Vücut sıcaklığı: 36°C, diğer sistem muayenelerinde özellik

Tablo 1.

24 saatlik idrar	Normal değer	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası
Homovanilik asit (mg)	2-7.4	6.12	4.12
Normetanefrin (µg)	105-354	40814.10	132.03
Metanefrin (µg)	74-298	568.40	68.08
3 M-T (µg)	129-265	179.53	149.08
Noradrenalin (µg)	23-105	461.17	26.96
Adrenalin (µg)	4-20	18.58	4.57
Dopamin (µg)	190-450	356.80	316.26
5HIAA (mg)	2-9	5.46	4.89
VMA (mg)	3.3-6.5	25.55	7.53

Preoperatif ve postoperatif 24 saatlik idrar katekolamin düzeyleri

yoktu. Yapılan 1 mg deksametazon supresyon testinde baskılanma oldu. Serum aldosteron düzeyi 50 pg/ml (N:30-313 pg/ml) idi. 24 saatlik idrar tetkikinde normetanefrin, noradrenalin, VMA ve metanefrin düzeylerinde anlamlı artış saptanırken, idrar adrenalin, dopamin, homovanilik asit ve 5 hidroksiindolasetik asit düzeylerinin ise normal sınırlarda olduğu izlendi (Tablo 1). Dinamik abdomen MR'da sağ sürrenalde 6 cm boyutunda lobule kontürlü kitlesel lezyon, sağ over lojunda 55 mm boyutunda düzgün kontürlü kapsüle görünümde miks yapıda kitle lezyonu izlendi. Hipertansiyon öyküsü olmayıp, tansiyonu kliniğimizdeki takiplerinde normotansif seyretti. Operasyon öncesi 2 hafta süreyle fenoksibenzamin ile alfa blokaj yapıldı. Alfa blokaj sonrası sağ sürrenalektomi ve sağ over rezeksiyonu yapıldı. Operasyon materyallerinin patolojik değerlendirmesinde sağ sürrenaldeki kitle malign feokromositoma, sağ overdeki kitle matür kistik teratom, vena cava sağ lateralindeki 5x3 cm doku parçası feokromositoma metastazı olarak değerlendirildi. Postoperatif 24 saatlik idrar katekolamin düzeyleri normal düzeylere geriledi (Tablo 1). Operasyon sonrası 1. ayda I-123 MIBG tüm vücut taraması yapıldı, sol adrenal glandda aktivite tutulumu gözlemedi. Takiben PET-CT tetkiki yapıldı, patolojik tutulum gözlenmedi. Medikal Onkoloji bölümüne yönlendirildi.

Sonuç: Olgumuzun normotansif seyri ve malign feokromositoma oluşu nadir görülebilecek bir feokromositoma olgusunu oluşturmaktadır. Tesadüfen saptanan adrenal kitle ayırıcı tanısında feokromositoma da göz önünde bulundurulmalıdır. Asemptomatik ve normotansif seyreden bir kişide saptanan adrenal kitlenin bizim vakamızda da olduğu gibi malign feokromositoma bile olabileceğini düşünmeli ve ona göre hastayı takip etmeliyiz.

P 006 ACTH-BAĞIMSIZ MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİYE BAĞLI CUSHİNG SENDROMUNA EŞLİK EDEN PRİMER ALDOSTERONİZMLİ OLGU

Metin Alış, Levent Özşarı, Eylem Çağıltay, Gökhan Özışık, Sinan Çağlayan, Arif Yöner, M. Emin Önde

GATA Haydarpaşa Endokrinoloji Servisi

Amaç

ACTH-bağımsız makronodüler hiperplaziye bağlı Cushing sendromuna eşlik eden primer aldosteronizmlı olguyu sunmak.

Gereç ve yöntem

Tesadüfen bilateral adrenal kitleler tespit edilen kadın hastaya deksametazon supresyon testi ve adrenal venöz örneklemeye yapılmıştır. Lateralizasyon gözlenmesi üzerine tek taraflı sürrenalektomi uygulanmıştır.

Bulgular

Olgu; 47 yaşında kadın hastaya 1 yıl önce başlayan dispeptik yakınmaları nedeni batın ultrasonografisi yapılmış. Sol sürrenal bezde 4 cm. çaplı nodüler lezyon görülmesi üzerine yapılan batın magnetik rezonans görüntülemeye sağ sürrenal bezde 2x2 cm. ve sol sürrenal bezde 4x2 cm. boyutlu solid kitleler tespit edilmiştir. İleri tetkik için polikliniğimize başvuran hastanın özgeçmiş sorgulamasından 4 yıldır amlodipin ve irbesartan/hidroklorotiazid ile kontrol edilebilen hipertansiyonu olduğu, 2 ay önce saptanan diyabetes mellitus nedeni ile metformin 850 mg 2x1 başlandığı ve 4 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçirdiği anlaşılmıştır. Annesinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde obez habitusta, endişeli ve depresif mizaçta, vücut kitle indeksi 32 kg/m2, arteriel kan basıncı 140/80mmHG. Tiroid bezi ele gelmiyor. Cushingoid habitus yok. Biyokimyasal tetkiklerinde ACTH ve plazma renin aktivitesi baskılı, serum kortizol ve aldosteron yüksek, kromogranin-a ve 24 saatlik idrarda metanefrin normaldir. Tek gecelik ve yüksek doz 2 gecelik deksametazon supresyon testlerinde serum kortizolü baskılanmamıştır. Sekresyon yapan adenomun yerini belirlemek için adrenal venöz örneklemeye yapılmış ve sol adrenal vende aldosteron ve kortizol hipersekresyonu tespit edilmiş (tablo). Sol sürrenalektomi yapılan hastanın ope-

rasyon sonrası metformini kesilmiş, tekli antihipertansif ile kan basıncı kontrol altına alınmış ve steroid replasmanına ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuç

Bugüne kadar ACTH-bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziye bağlı Cushing sendromuna eşlik primer aldosteronizmlı birkaç adet olgu bildirilmiştir. Adrenal venöz örneklemeye sayesinde bilateral adrenaletomi ve ömür boyu steroid replasmanı engellenmiştir.

Bilateral adrenal venöz örneklemeye

	Sol sürrenal ven	Sağ sürrenal ven
Aldosteron (pg/ml)	711	55
PRA (ng/ml/sa.)	0.37	0.5
Kortizol (mcg/dl)	>119	16

P 007 OKTREETİD SİNTİGRAFİSİ İLE TANISI KONULAN EKTOPİK ACTH SALIMINA BAĞLI BİR CUSHİNG SENDROMU OLGUSU

Eda Demir Önal¹, Oğuzhan Oğuz¹, Burçak Polat¹, Zuhale Kandemir², Nurettin Karaoğlanoğlu³, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Ankara

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü Ankara

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Ankara

Cushing sendromu olgularının yaklaşık %12'sinde neden ektopik ACTH salgıdır. ACTH salan tümör odağının genellikle küçük olmasından dolayı bu tümörleri göstermek konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile çoğu kez mümkün olmamaktadır. Nöroendokrin kökenli tümör hücrelerinin yüzeyinde somatostatin reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle 111-In-octreotide sintigrafisi tanı için kullanılabilir alternatif bir yöntemdir. Bu bildiride oktreotid sintigrafisi ile tanı konulan ektopik ACTH salgısına bağlı bir Cushing sendromu olgusu sunulmuştur.

OLGU: 26 yaşında erkek hasta 5 yıldır olan yüzde yuvar-

laklaşma, vücutta mor strialar ve genel durum bozukluğu nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Cushing sendromu düşünülen hastada ilk muayene ve tetkikler sonrası hipertansiyon, aşikar diyabet, hiperlipidemi, ağır depresyon ve osteoporozun hastalığa eşlik ettiği saptandı. Laboratuar tetkiklerinde; K: 2.3 meq/L, sabah 06:00 kortizolü: 33 µg/dL, gece 23:00 kortizolü 39 µg/dL idi. 1 mg. deksametazon sonrası kortizol: 30 µg/dL, 24 saatlik idrarda serbest kortizol: 258 mcg/gün olarak saptandı. Hastanın plazma ACTH düzeyinin 92 (0-66) pg/ml gelmesi üzerine çekilen hipofiz MR'ında patoloji saptanmadı. 2 günlük 8 mg dexametazon supresyon testi ile de kortizol düzeylerinde basılanma olmayan hastaya IPSS yapıldı. CRH sonrası ACTH değerlerinde patolojik bir artış veya lateralizasyon saptanmadı. Hastanın toraks tomografisinde sağ akciğer orta lob medial segmentinde 14 mm nodüler lezyon saptandı. Tüm abdominal tomografi normaldi. 18F-FDG PET ile çekilen tüm vücut tomografide de patolojik tutulum izlenmedi. Ektopik ACTH salgılayan tümör odağı bakımından son olarak 111-In-octreotide sintigrafisi yapılan hastanın sağ AC'deki nodüle uyan bölgede tutulum tespit edildi. Hasta göğüs cerrahisi bölümünde opere edildi. Histopatoloji klasik tip karsinoid tümör olarak raporlandı. Hastada postoperatif dönemde pnömotoraks, ampiyem, pnömoni ve dekübit ülseri gelişti ve tedavileri yapıldı. Operasyon sonrası hastada klinik ve laboratuar olarak iyileşme sağlanmış olup hasta takibimiz altındadır.

ACTH bağımlı Cushing sendromunda tanısız yaklaşımda son basamak ACTH kaynağının tespitidir. ACTH sekrete eden tümörlerin çoğu akciğer kaynaklı olduğu için toraksın öncelikli olarak taranması akılcı bir yaklaşım olacaktır. Tomografi ve MRI ilk tercih edilen yöntemlerdir. Tomografinin tümörü saptamada sensitivitesi %53 iken MR'da bu oran %37'ye düşmektedir. Octreotide sintigrafisinin ACTH salan tümörü göstermedeki sensitivitesi ise %30-53 arasında bildirilmiştir. Bununla birlikte sintigrafi, cerrahiye giden yolda biyopsiden önceki son non invaziv basamaktır.

P 008 MENSTRUEL DİSFONKSİYONA NEDEN OLAN NADİR BİR BİRLİKTELİK: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ VE PROLAKTİNOMA

Dilek Arpacı, Rıfki Üçler, Ali Abbas Tam, Şahin Doğanay, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

Menarştan sonraki ilk yıllarda menstrual disfonksiyon sık karşılaşılan bir problemdir. Amenore gelişmemişse veya hirsutizm, obezite, galaktore gibi eşlik eden bir semptom yoksa bu problem önemsenmeyebilir. Bu bildiride tek yakınma olarak adet düzensizliği nedeniyle başvuran, yapılan tetkikler sonucu Kongenital adrenal hiperplazi ve prolaktinoma birlikteliği saptanan bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 15 yaşında genç kız adet düzensizliği nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın menarş yaşı 12 idi ve son iki senedir adet düzensizliği yakınması mevcuttu. Fizik muayenede boy: 163 cm, kilo: 58 kg, beden kitle indeksi: 21,8 kg/m² idi. Hastada hipertansiyon, santral obezite, verjetür, galaktore ve hirsutizm saptanmadı. Ferriman-Gallway skoru: 6 idi. Son adetini 3. günü yapılan laboratuvar tetkiklerinde; PRL: 86.9 ng/mL ve 114 ng/mL (2,8-29.9 ng/mL) ; E2: 44,0 pg/mL (11-165 pg/mL); FSH: 5.32 uIU/mL (2.5-10.2 uIU/mL); LH: 24.7 uIU/mL (2.4-12.6 uIU/mL); Progesteron: 1.92 ng/mL (0.32-1.52 ng/mL); total testosteron: 152 ng/dL (14-76 ng/dL); serbest testosteron: 4.64 pg/mL (0.02-3.9 pg/mL); 17-OH Progesteron: 44.,0 ng/mL (0.15-1.1 ng/mL), Kortizol: 16.2 mcg/dL (4.3-22.4 mcg/dL); ACTH: 36.1 pg/mL (0.-46 pg/mL); DHEA-S: 356 mcg/dL (35-430 mcg/dL); Büyüme hormonu: 0.21 ng/mL (0-5 ng/mL); TSH: 2.67 uIU/mL (0.27-4.2 uIU/mL); sT4: 1.61 ng/dL (0.9-1.7 ng/dL); sT3: 3.40 pg/mL (1.8-4.6 pg/mL); serum potasyum düzeyi: 4.2 mmol/L idi. Pelvik ultrasonografide her iki over normal boyutta bulundu. Polikistik over sendromunu düşündürecek bir görünüm saptanmadı. PRL yüksekliği nedeniyle çekilen hipofiz MR'da hipofiz bez sağ yarısında 5x3 mm boyutunda dinamik kontrastlı çalışmada beze göre geç opaklanma paternine sahip mikroadenomla uyumlu görünüm mevcuttu. Hastaya geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve prolaktinoma tanıları ile kabergolin haftada 2 gün 0.25 mg ve deksametazon 0.25

mg/gün başlandı. Tedavinin üçüncü ayından itibaren hasta düzenli adet görmeye başladı. Tedavinin birinci yılında çekilen hipofiz MR'da adenom izlenmiyordu. PRL düzeyi 8.44 ng/mL, 17-OH progesteron düzeyi ise 3.91 ng/mL ye geriledi. Vaka konjenital adrenal hiperplazi ve prolaktinoma birlikteliği nadir görüldüğü için sunulmuştur.

P 009 ADRENAL İNSİDENTALOMA DENEYİMİMİZ

Nusret Yılmaz¹, Güven Barış Cansu¹, Sebahat Özdem², Ayhan Mesci³, Cumhuriyet Arıcı³, Elif İnanç Güner⁴, Ramazan Sarı¹, Hasan Ali Altunbaş¹, Mustafa Kemal Balcı¹

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya
4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

Amaç: Adrenal insidentalomalar;adrenal hastalıklar dışındaki nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sırasında adrenal bezde tesadüfi olarak saptanan 1cm ' den büyük kitlesel lezyonlardır ve görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemenin bir sonucudur. Biz bu çalışmada kliniğimizde takip edilmekte olan adrenal insidentaloma hastalarının karakteristiklerini ve bu hastalardaki deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na Ocak 2005 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran 230 adrenal insidentaloma hastası retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 57,03±11,6 saptandı. Hastaların 153'ü (% 66,5) kadın, 77' si (%33,5) erkek idi. İnsidentalomalar hastaların 175'inde (%76,1) tomografi, 30'unda(%13) magnetik rezonans ve 25'inde (%10,9) ultrasonografi sonrası saptanmıştı. Görüntüleme tetkikinin hastaların % 43,5' inde nonspesifik, % 21,3' ünde gastrointestinal sistem, %18,3'ünde akciğer, % 8,7'sinde genitoüriner sistem ve % 8,3'ünde malignite ile ilişkili nedenlerden dolayı yapılmış olduğu saptandı. İnsidentalomaların % 47,8' si sağ, % 42,2' si sol ve % 10'u bilateral yerleşimli idi. Tanı anındaki ortalama çap 26,55±17,83 mm olarak saptandı. Hastalar klinik ve laboratuar olarak

değerlendirildiğinde; 179' unda (%77,8) nonfonksiyonel adenom, 26' sında (%11,3) Cushing sendromu, 13' ünde (%5,7) feokromasitoma, 3'ünde (%1,3) primer hiperaldosteronizm, 6' sında (%2,6) myelolipom ve 3' ünde (%1,3) malignite saptandı. Opere olan hasta sayısı 47 (%20,4) olarak bulundu. Operasyon nedeni 7 hastada kitle boyutunun büyük olması, 18 hastada cushing sendromu, 13 hastada feokromasitoma, 3 hastada primer hiperaldosteronizm, 3 hastada malignite ve 3 hastada diğer nedenler olarak saptandı. Patolojik değerlendirme; hastaların 22'sinde adenom, 14 ünde feokromasitoma, 3'ünde hiperplazi, 3'ünde adrenokortikal karsinom olarak raporlanmıştı. Geri kalan hastalarda ise birer hastada metastaz ,schwannom, kist, kanama ve adrenal myelolipom tanılar raporlanmıştı.

Sonuç:

Adrenal insidentalomalar genellikle benign ve nonfoksiyondir. Bununla beraber adrenal insidentalomalar, malignite ve hormonal aktivite yönünden mutlaka iyi değerlendirilmeli, gerekli vakalarda surrenalectomi önerilmelidir. İlk değerlendirmeler sonucunda nonfonksiyonel olan ve malignite düşünülmeyen adrenal insidentaloma hastaları izleme alınmalıdır.

P 010 FEOKROMOSİTOMAYA BENZEYEN ADRENAL ONKOSİTOMA: OLGU SUNUMU

Nadim Civan¹, İrfan Nuhoğlu¹, Özge Üçüncü¹, Mustafa Koçak¹, Ümit Çobanoğlu², Halil Önder Ersöz¹, Cihangir Erem¹

1 KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon
2 KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

GİRİŞ

Onkositoma; bol mitokondri içeren geniş sitoplazmalı, eozinofilik granüllere sahip onkositlerin oluşturduğu neoplazmadır. Adrenal onkositom çok nadir olup, genellikle benign ve nonfonksiyondir. Biz radyolojik ve biyokimyasal olarak feokromositomaya benzeyen adrenal onkositoma olgusunu sunduk.

OLGU

60 yaşında erkek hasta, 2 yıldır hipertansiyonu olup Nifedipin ve Karvedilol kullanıyor. Dış merkezde çekilen batın

ultrasonografide insidental olarak sol sürrenal bez lojun-
da 35x30 mm ve ardından çekilen üst abdomen bilgisayar-
lı tomografide 37x29 mm iyi sınırlı solid kitle saptanmış.
İleri tetkik için kliniğimize gelen hastada yapılan araştır-
mada klinik ve laboratuvar bulguları ile Cushing sendromu
ve primer hiperaldosteronizm dışlandı. 24 saatlik idrarda
katekolamin ve metabolitlerinden sadece normetanefrin:
519 µg/24h ve 798 µg/24h (normal aralık; 88-444) olarak
yüksek saptandı. Üst abdomen magnetik rezonans gö-
rüntüleme (MRG)'de sol sürrenal bezde 30x30 mm T1 ve
T2A görüntülerde izointens, dış faz sekansında belirgin
sinyal kaybı izlenmeyen adenom dışı kitle lezyonu izlen-
di. Holterde hipertansiyon atağı saptanmadı. Ayırıcı tanı
açısından; MRG'de sinyal kaybı izlenmeyen adenom dışı
kitle ve normetanefrin düzeylerinin yüksekliği sebebiyle
ilk planda feokromositoma düşünüldü. Alfa bloker (doksa-
zosin) ile preoperatif hazırlık yapıldı. Operasyon sırasında
hipertansiyon ya da hipotansiyon atağı gözlenmedi. Pato-
lojik kitlenin makroskopik görüntüsü 31 gram ağırlığında
5 cm boyutlu solid kitleydi. Mikroskopik inceleme de geniş
eozinofilik sitoplazmalı onkositik hücreler görüldü.. Ayrıca
yağ doku ve hemotopoetik hücrelerden oluşan myelolipom
odakları da mevcuttu. Tanı; miyelolipomatöz metaplazi
gösteren adrenal onkositom olarak kabul edildi. Posto-
peratif katekolamin ve metabolitleri ve 6. ayda çekilen üst
abdomen MRG normal saptandı.

TARTIŞMA

Adrenal insidentaloma sıklığı %3-5 olup bunların çok azı-
nı onkositoma oluşturur. Bildirilen adrenal onkositoma
vakalarının büyük çoğunluğu benign ve nonsekretuardır.
Kadınlarda ve sol adrenalde görülme oranı daha fazladır.
Adrenal onkositomlar MRG'de genellikle izointensitir ve
sinyal kaybı göstermezler. Ayırıcı tanısı özellikle feokro-
mositoma ve adrenal kanserler ile yapılmalıdır. Bizim ol-
gumuzda BT ve MRG'de düzgün sınırlı, lokal invazyon ve
uzak metastaz bulgusunun olmaması ve kitle boyutunun
<6 cm olması sebebiyle adrenal karsinom düşünülmeydi.
Şüpheli durumlarda hasta operasyona feokromositoma
gibi hazırlanmalıdır. Adrenal onkositomanın kesin tanısı
cerrahi olarak çıkarılan kitlenin patolojik olarak inceleme-
si ile konur

P 011 ADRENAL İNSİDENTALOMA VAKALARININ TANI VE TAKİP ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ethem Turgay Cerit, Ali Rıza Çimen, Çiğdem Özkan, Ceyla
Konca Değertekin, Özlem Turhan İyidir, Mustafa Altay,
Mehmet Çölbay, Alev Altınova, Müjde Aktürk, Füsun Baloş
Törüner, Ayhan Karakoç, İlhan Yetkin, Göksun Ayvaz, Nuri
Çakır, Metin Arslan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ: Klinik olarak belirti vermeyen ve başka
bir nedenle istenmiş olan görüntüleme tetkikleri esnasın-
da tesadüfen saptanan adrenal kitleler "adrenal insiden-
taloma" olarak adlandırılmaktadır(1). Otopsi serilerinde
insidentaloma sıklığı yaklaşık %2 olup %1 ile %8.2 arasın-
da bildirilmiştir(2,3,4). Yüksek rezolüsyonlu görüntüleme
yöntemlerinin kullanılması ile insidentaloma sıklığı bir
çalışmada %4.4 olarak bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe sıklık
%10'lara kadar çıkmaktadır(5,6). İnsidental adrenal kitle-
ler hormonal sekresyon ve malignite açısından değerklen-
dirilmelidir. Bu bildiride tek bir merkezin (Gazi Üniversite-
si Hastanesi) son 10 yıl içerisindeki adrenal insidentaloma
vakalarının özellikleri sunulması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: GÜTF Endokrinoloji polikliniğine
2001-2011 tarihleri arasında adrenal insidentaloma ön ta-
nısı ile başvuran, tanı ve takip bilgilerine ulaşılabilen top-
lam 178 vaka retrospektif olarak tarandı. Bu vakaların ilk
tanı anındaki kitle boyutları ve hormonal aktivite durum-
ları ile takipte kalan hastaların izlemde kitle boyutları ve
hormonal aktivite durumlarındaki değişiklik, opere edilen
hastalar ve patoloji sonuçları incelendi.

SONUÇLAR: Adrenal insidentaloma nedeniyle başvuran
toplam vaka sayısı 178(60 erkek, 118 kadın; yaş 53.5±11.8
yıl) idi. İlk değerlendirmede adrenal kitlelerin ortalama
boyutunun 27.2±17.6 mm olduğu (erkeklerde 28.2±20.7,
kadınlarda 26.7±16.0 mm) görüldü. Kitlelerin %43.8'i sol,
%34.3'ü sağ, %21.9'u bilateral yerleşimliydi. İlk değerklen-
dirmede görüntüleme yöntemi olarak vakaların %64'ünde
CT , %34'ünde MR yöntemi kullanılmış idi. İlk başvuruda-
ki hormonal değerlendirmede tüm vakaların %77'si non-
fonksiyonel, %11.2'si subklinik Cushing sendromu, %3.9'u
Cushing sendromu, %2.8'i feokromositoma ve %5'i Conn
sendromu olarak değerklendirildi. Bilateral kitlesi olan-

larda ise 27 (%69.2) vakanın non-fonksiyonel, 10'unun
(%25.6) subklinik Cushing sendromu, 1'inin (%2.6) Conn
sendromu ve 1'inin (%2.6) Conn + subklinik Cushing send-
romu olduğu tespit edildi.

Yüzyetmişsekiz vakadan 24'ü opere olmuş idi. Opere
olan 24 vakada kitle boyutu 49.7±26.3 mm ve opere ol-
mayan 154 vakada ise 23.7±12.9 mm idi. Opere olanların
9'unda (%37.5) adenom, 3'ünde (%12.5) feokromosito-
ma, 3'ünde (%12.5) malign potansiyeli bilinmeyen tümör,
3'ünde (%12.5) adrenokortikal karsinom, 1'inde (%4.2)
adrenal sarkom, 2'sinde (%8.4) metastaz, 1'inde (% 4.2)
arteriovenöz malformasyon+hematom, 1'inde (%4.2)
myelolipom+adenom ve 1'inde (%4.2) paraganglioma tes-
pit edilmiştir.

Opere olmayan ve en az 1 yıl süre ile takip edilen 70 va-
kanın (ort. takip süresi 2.9 ± 1.9 yıl) sadece 2'si (%2.8)
başlangıçta non-fonksiyone iken takiplerinin ikinci yılında
subklinik Cushing sendromuna dönmüş, diğer vakaların
hormon sekresyonlarında bir değişiklik olmamıştır. Bu 70
vakadan sadece 1 tanesinde takipte boyut artışı olmuştur
ve bu vaka da operasyona yönlendirilmiştir.

Adrenal insidentaloma vakalarının başvuru özellikleri ve
patoloji sonuçları

	Tüm grup (n=178)
Tanıda yaş (yıl)	53.5±11.8
Tanıda kitle boyutu (mm)	27.2±17.6
Tanıda kitle yerleşimi	
Sol	C.8
Sağ	4.3
Bilateral	1.9
Tanıda seçilen görüntüleme yöntemi	
CT	% 64
MR	% 34
Tanıda hormonal aktivite	
Nonfonksiyonel	137 (% 77)
Subklinik Cushing	20 (% 11.2)
Cushing	7 (% 3.9)

Feokromasitoma	5 (% 2.8)
Conn	7 (% 3.9)
Conn + Subklinik cushing	2 (%1.1)
Operasyona giden vakalar (n=24)	
Adenoma	9 (% 37.5)
Feokromasitoma	3 (.5)
Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tümör	3 (% 12.5)
Adrenokortikal Karsinom	3 (% 12.5)
Adrenal Sarkom	1 (% 4.2)
Metastaz	2 (% 8.4)
Arteriovenöz Malformasyon + Hematom	1 (% 4.2)
Myelolipom + Adenom	1 (% 4.2)
Paraganglioma	1 (% 4.2)

P 012 BİLATERAL PRİMER ADRENOKORTİKAL SARKOMATOİD KARSİNOM:LİTERATÜRDE İLK VAKA

Özlem Turhan İyidir¹, Mustafa Altay¹, Ethem Turgay Cerit¹,
Çiğdem Özkan¹, Alev Eroğlu Altınova¹, Ali Rıza Çimen¹,
Sinan Sözen², Mustafa Kerem³, Müjde Aktürk¹, Nuri
Çakır¹, Metin Arslan¹

1 Gazi Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD

2 Gazi Üniversitesi Üroloji ABD

3 Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi ABD

Giriş:

Adrenal sarkomatoid karsinom adrenokortikal karsino-
mun morfolojik bir varyantıdır ve sarkom komponenti içe-
rir. Literatürde şu ana kadar bildirilmiş 8 vaka mevcuttur.
Klasik adrenokortikal karsinoma göre prognozu kötü ve
hızlı ilerleyicidir. Burada yeni bir adrenal sarkomatoid kar-
sinom vakası bildirilecektir.

Vaka:

53 yaşında kadın hasta son 1 aydır olan tüm batında yay-
gın, yemeklerle ve barsak alışkanlıklarıyla ilişkisiz karın
ağrısı yakınması nedeni ile dış merkeze başvurmuş. Son
3 ayda 10 kg kaybeden hastanın yapılan abdominal BT'de

Sol sürrenal lojda lobüle konturlu, patolojik kontrastlanma gösteren düzensiz, kalın duvarlı, yaklaşık 10,5x6,5x9,5 cm ve sağ sürrenal lojda yaklaşık 6,5x3,5x4,5 cm belirgin lobüle konturlu multipl septasyon barındıran kalın düzensiz duvarlı, kistik kitle, ayrıca bu lezyonun komşuluğunda karaciğer segment 6'da düzgün sınırlı ince duvar yapısına sahip, solid komponent barındıran sağ sürrenal lojdaki kitle lezyonundan sınırları net olarak ayırtedilemeyen yaklaşık 10,5x6,5x9,5 cm boyutlarında kistik kitle lezyonu saptanmış. Bilateral sürrenal kitle nedeniyle bölümümüzde değerlendirildi. Hastanın özgeçmişinde 10p/yıl sigara içmesi dışında özellik saptanmadı. Fizik muayenede Kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 72/dak olarak saptandı, hormonal fazla salınımı gösterir bulgu ve belirti yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzimleri artmış, böbrek fonksiyon testleri nomal olarak bulundu. Hormonal açıdan değerlendirilmesinde; kortizol 18,1 mcg/dl, ACTH:462,9 pg/ml (4,7-48,8), Aldosteron 236 pg/ml (42-201), plazma renin aktivitesi 22 ng/ml/s (0,51-2,64), ve idrar metabolitleri normal olarak saptandı. 2 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol 4,8 mcg/dl, 8 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol 1,01 mcg/dl bulundu, DHEAS değeri normaldi. Mammografi, üst endoskopi ve torakal BT'si normal olan hasta primer adrenokortikal karsinom ön tanısı ile opere edildi. Hastaya bilateral surrenalectomi, distal pankreatektomi, splenektomi, simple nefrektomi, kolesistektomi, sağ hepatektomi yapıldı. Patoloji her iki adrenalde bifazik morfolojiye sahip olanve immünohistokimyasal olarak her iki komponentte Pankeratin ve Vimentin ile diffüz kuvvetli pozitiflik, EMA, S-100, Kromogranin, PGP 9.5, Faktör-8, CD 31 ve Desmin ile fokal pozitiflik gösteren adrenal sarkomatoid karsinom olarak yorumlandı. Hasta postoperatif 2. Ayında remisyon da takip edilmektedir.

Tartışma:

Karsinomatöz ve sarkomatöz komponent içeren tümörler nadirdir. Literatürde bildirilen adrenal sarkomatoid karsinom vakalarının çoğu metastaz veya rekürrens nedeniyle kaybedilmişlerdir. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin yararı tartışmalıdır. Bizim vakamız literatürde bildirilen ilk bilateral adrenal sarkomatoid karsinom vakası olması açısından önemlidir.

P 013 ERİŞKİNDE SEKONDER HİPERTANSİYON NEDENİ OLARAK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ; ÜÇ VAKA

Ekrem Algün, İnan Anaforoğlu, Ömer İnceçayır, Kerem Ersoy
Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

Amaç: 11B veya 17α hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) sekonder hipertansiyonun (SH) nadir nedenlerindendir. Tanı genellikle çocukluk çağında konur. Erişkin yaşta SH ile gelen iki 11B hidroksilaz ile bir 17α hidroksilaz vakasını sunuyoruz.

Vaka1:Yirmiyedi yaşında erkek hastanın, grip nedeniyle başvurduğu dahiliye polikliniğinde kan basıncı 200/100mmHg ölçülmüş. Ultrasonografide sol böbrekte atrofi ve hipopotasemi tespit edilip spironolakton başlanarak sevk edilmiş. Muayenede boy:158cm, kilo:68kg, kan basıncı:200/120mmHg idi. Öyküsünde, 3 yaşındayken kıl lanma, peniste büyüme sebebiyle deksametazon tedavisi aldığı, 14 yaşında ergenliğin başlamasıyla tedavinin kesildiği ancak hipertansiyon tanısı konulmadığı öğrenildi. Tetkikleri 11B hidroksilaz eksikliği ile uyumlu olan hastanın sürrenal manyetik rezonans görüntülemesinde (MR) bilateral diffüz kalınlaşma tespit edildi.

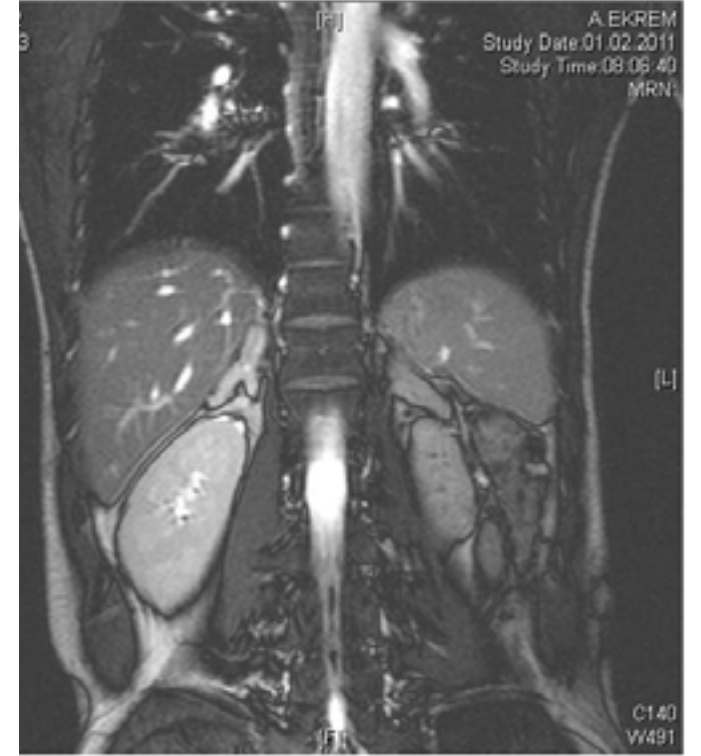
Vaka2:Kırkbir yaşındaki erkek hastada, acil servise başvuru da akut böbrek yetmezliği ve gastroenterit tespit edildi. Öyküsünden, akraba evliliği neticesinde doğduğu, 4 yaş civarında pubik kıllanmasının, 8 yaşında sakallarının çıkmaya başladığı, 5 yıldır hipertansiyon nedeniyle Eprosartan 600mg/gün kullandığı öğrenildi. Azospermiye bağlı infertilite nedeniyle takip edildiği, 6 yıl önce sol orşiektomi, 3 yıl önce sol adrenalectomisinin yapıldığı öğrenildi. Patolojisinde testiste nekroz, adrenalde myelolipoma tespit edildiği öğrenildi. Muayenede boy 148cm olmakla birlikte kas kütlesi oldukça gelişmişti. Gözdebinde 2° hipertansif retinopatisi, ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, asendan aortada anevrizma tespit edildi. Takibinde hipokalemisi gelişti (adrenal yetmezlik replasmanı ve eprosartanın kesilmesi ile). Mevcut bulgularla 11B hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısı kondu. Sürrenal MRda bilateral adrenal hiperplazi izlendi. Daha önceki testis ve adrenal kitlelerinin uzun süreli ACTH uyarısına bağlı adrenal rest dokusu olabileceği düşünüldü.

Vaka3:10 yıldır hipertansiyonu olan 34 yaşındaki kadın fenotipli hastanın potasyumunun düşük çıkması üzerine hastaya aldosteron/plazma renin aktivitesi bakılmış. Oran yüksek çıkması nedeniyle serum fizyolojik yükleme testi yapılmış. Yükleme sonrası aldosteronda baskılanma olmasına rağmen hastaya MR çekilmiş. Sürrenal hiperplazi çıkması nedeniyle hasta sevk edilmiş. Öyküsünde primer amenoresi olduğu öğrenildi. Muayenede meme gelişiminin olmadığı, rudimenter vajen kafı gözlemlendi. MRda uterus ve overler gözlenmedi. Laboratuvarı 17α hidroksilaz eksikliği ile uyumluydu. Karyotip ve gen mutasyon analizi, Müllerian Inhibiting Factor istenen hastanın deksametazon tedavisiyle potasyumu düzelirken hipertansiyonu düzenlendi.

Sonuç: 11B veya 17α hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH, SH nedenlerindendir. Özellikle hipertansiyon ve hipokalemiyle başvuran hastalarda, puberte, sekonder seks karakterlerinin erken gelişmesi-gelişmemesi, infertilite, amenore yaşayan hastalarda akla gelmelidir

	VAKA1	VAKA2	VAKA3
Basal kortizol (µg/dL)	4,3-4,2	12,2	0,7
ACTH (pg/ml)	1121	117	72,6
DHEAS (80-560 mcg/dl, erkeklerde 35-400 mcg/dl, kadınlarda)	351	2350	0,1
17(OH) Progesteron (0,2-1 ng/ml)	25	31,1	-
Progesteron (0,28-12 ng/ml)	7,3	28,8	9,37
FSH (1,4-88,1 mIU/L)	0,2	0,1	73,2
LH (1,5-9,3 mIU/L)	0,1	0,1	20,2
Serbest testosteron (0,2-1 ng/ml)	25	-	-
Testosteron (241-827 ng/dl, erkeklerde 14-76 ng/dl, kadınlarda)	274	1167	0,01
11-Deoksikortizol (0-0,5 ng/ml)	>100	270	-
11-Deoksikortikosteron (0,12-0,60 pmol/ml)	-	18,8	-

Tablo 1



Vaka 1, Sürrenal Görüntüleme

P 014 OLGU: HİPOKALEMİK PARALİZİ İLE KLİNİK BELİRTİ VEREN SURRENAL KORTEKS KARSİNOMU

Serpil Salman, Özlem Sezgin Meriçliler

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği

52 yaşında kadın hasta iki aydır olan, ani gelişen ve birkaç gün içinde geçen kas güçsüzlüğü yakınması ile son bir aydır farklı nöroloji hekimlerine başvurmuş. Yapılan tetkiklerde nörolojik patoloji saptanmamış, bu arada hastaya dört kez EMG çekilmiş. Hastanın kas güçsüzlüğü ve düşme yakınması giderek sıklaşıp artmış ve günlük aktivitelerini yapamaz hale gelmiş. Son gittiği hekim K 2.02 mmol/L olduğunu tespit ederek acil polikliniğe yönlendirmiş. Nöroloji hekimi tarafından yatırılarak izleme alınan hastada K 1.8 mmol/L, Cr 0.45 mg/dl, AST/ALT 193/163 U/L, CK 8114 U/L, TSH 2.7 uIU/ml bulunmuş, myoglobini saptanmamış, intravenöz potasyum ve spironolakton verilmiş. Nefroloji konsültasyonu ile renal MR-anjiyografi planlanmış, görüntülemeye sağ surrenalde insidental

olarak kitle saptanınca kontrastlı MR planlanmış. MR'da 7x5x7 cm boyutlarında, heterojen, nekrotik alanlar içeren, düzgün konturlu, metastaz veya adrenal karsinomla uyumlu kitle teyid edilmiş.

Endokrinoloji konsültasyonunda hasta kilo kaybı, hipertansiyon krizi tanımlamıyordu, nörolojik yakınmaları tamamen kaybolmuştu. Muayenede cilt soluktu, boyunda skin taglar mevcuttu, Cushing sendromuna ilişkin bulgu yoktu, BKİ 28 kg/m² idi. Özgeçmişinde 1.5 yıldır diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları vardı, bu nedenle akarboz 150 mg/gün ve valsartan 80 mg kullanmakta idi. Yaklaşık 10 gündür Spironolakton 200 mg/gün ve Kalinor b (potasyum sitrat + potasyum bikarbonat) 6 tb/gün almakta idi, potasyum düzeyi son 6 gündür 3.5-4.5 mmol/L arasında stabildi. İdrar katekolaminleri ve DHEA-S düzeyleri normal sınırlarda bulundu, kullanılan ilaçlar (spironolakton, AT2 reseptör antagonisti) nedeni ile Aldosteron ve PRA ölçümleri güvenilir olmamakla birlikte Aldosteron 408 pg/ml, PRA 316 ng/mL/saat bulundu. ACTH 29 pg/ml idi, 1 mg ve 2 gün 2 mg Dexametazon supresyon testleri baskılanma göstermedi.

Hasta kortizol -ve muhtemelen aldosteron- salgılayan surrenal gland kanseri ön tanısı ile steroid şemsiyesi altında opere edilmesi önerilerek operasyona yönlendirildi. Ocak 2012 tarihinde sağ surrenalektomi yapıldı. Patoloji raporunda kitle 185 gr ağırlığında, 8x8x5.5 cm ölçülerinde, tümör kapsül invazyonu ve vasküler invazyonu olan surrenal korteks karsinomu olarak tanımlandı. Postoperatif dönemde potasyum replasmanı ve spironolakton kesildi, potasyum stabil seyretti. Hipotansiyona meyilli olunca valsartan kesildi, postoperatif dönemde başlanan prednizolon replasmanına azaltılarak kesilmek üzere devam edildi. Adrenokortikal kanserde çift hormon salınımı nadir bir durumdur. Sunulan olgu, hayatı tehdit edecek derecede ağır hipopotasemi gelişmesi nedeni ile ayrıca önem taşımaktadır.

P 015
ADRENAL İNİDENTİALOMA İLE ORTAYA
ÇIKAN GLUKOKORTİKOİDE CEVAPLI
HİPERALDOSTERONİZM (TİP 1 AİLESEL
HİPERALDOSTERONİZM) OLGUSU

Taner Bayraktaroğlu¹, Fatih Kuzu¹, Sevil Uygun İlikhan²,
Bilal Toka², Murat Can³, İsmail Şerifoğlu⁴

1 Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

2 İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

4 Radyoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ: Aldosteron salgılayan adenomlar, adrenal insidentalomalar içerisinde az rastlanan nedenlerden birisidir. Nefrolitiazis nedeniyle takip edilirken adrenal insidentaloması ve hipokalemisi sonrası glukokortikoide cevaplı aldosteronizm tanısı alan bir olguyu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU: Elliüç yaşında kadın hastada, son 3-4 yıldır ortaya çıkan daha çok sırt ve belde olan vücut ağrılar, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, halsizlik ara araba bulantı, dengesizlik, kuvvetsizlik şikayetleri ile yapılan tetkiklerinde böbrekte taş saptanmış. Tetkik edilirken sağ böbrek üstü bezinde bir lezyon ve potasyum düşüklüğü tespit edilmiş. Özgeçmişinde 20 yıl önce böbrek taşı nedeniyle sol nefrektomi operasyonu geçirmiş olduğu öğrenildi. Hipertansiyonu olduğu, iki kez koroner anjiyografi yapıldığı, 10 yıl önce anjioplasti ile damarının açıldığını, dört yıl önce üç kez beyin damarında tıkanma nedeniyle Metoprolol 50mg/gün, Losartan potasyum/hidroklortiazid 100/25 mg/gün, Atorvastatin 10 mg/gün ve Asetilsalisilik asit 100 mg/gün tedavisi gördüğü öğrenildi. Soy geçmişinde erken yaşta hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık vardı (Şekil 1). Fiziki muayenesinde boy 163 cm, ağırlığı 75 kg, VKİ 28.2 kg/m², bel çevresi 92 cm, kan basıncı 160/100 mmHg olarak saptandı. Ödem, ikter ve siyanoz yoktu. Sol lomber insizyon skarı vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Surrenal insidentaloma (sağ surrenal gland medial bacağına 11x10 mm hipodens lezyon) ve hipokalemi (K⁺ 2.43-3.33 mmol/L) ile uygun klinik şartlarında yapılan 1 mg Deksa metazon sonrası kortizol 8.14 – 7.37 mcg/dl, 2 gün 2mg Deksa metazon ile kortizol 0,757-0,650 mcg/dl, günlük idrar katekolamin atılımı normal sınırlarda, plazma renin aktivitesi 0,24 ng/ml/st (0,7-3,30), plazma aldosteron düzeyi 350 pmol/lt (70-300) ve Aldosteron/

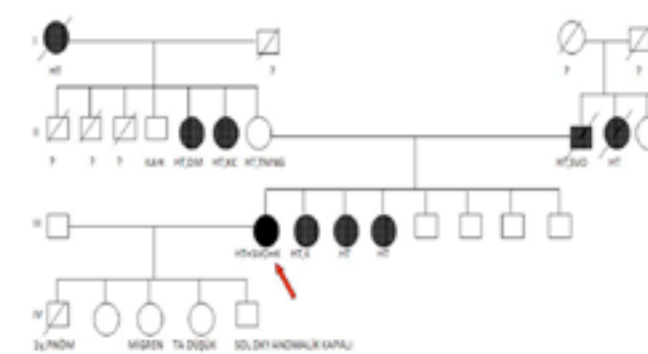
POSTER BİLDİRİLER

P016
VAKA SUNUMU : GEBELİKTE CUSHİNG
SENDROMU

Ayşen Akkurt, Pınar Şişman, Hande Peynirci, Canan Ersoy, Erdiñ Ertürk, Ercan Tuncel, Şazi İmamoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı , Bursa

Gebelik Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksını önemli derecede etkiler. Plazma ACTH düzeyleri erken gebelik haftalarında hafifçe düşüktür. İlerleyen haftalarda tedrici olarak artar ve üçüncü trimesterde normalin üst sınırına dayanır (23-59 pg/dl). Gebelikte total ve serbest kortizol konsantrasyonları ile üriner kortizol atılımı artmıştır. Gebelik için bir tür kortizol etkisine direnç durumu denilebilir. Artmış progesteronun antiglukokortikoid etkileri de hiperkortizolemiyi tetiklemektedir. Bu nedenlerle gebelerde Cushing tanısı koymak oldukça güçtür. ACTH bağımsız Cushing'de adrenal cerrahi 16-21. gebelik haftalarında komplikasyonsuz olarak uygulanabilir. Aşağıda gebelik sırasında tanı alan Cushing sendromu ve buna bağlı komplikasyonlar gelişen vaka sunulmuştur.

Vaka:26 yaşımda kadın hasta,son adet tarihine göre 10 haftalık gebe,yaklaşık 1 yıldır olan adet düzensizliği,akne,kilo(1 yılda 5 kilo) ve kıllanma artışı şikayeti ile başvurdu. Cushingoid görünümü mevcut(santral obezite,aydede yüzü,buffalo hörgücü,karın cildinde ve kol altında mor strialar) olan hastada bakılan Bazal ACTH * <1.00 pg/mL(7.2-63.3),Kortizol 27.31 g/dL (6.00-19.00), 1 mg dexametazon supresyon testi(DST)kortizol:17g/dL, 2 gün 2 mg DST kortizol:29g/dL,DHEAS:22 saptandı.Hastaya çekilen Abdominopelvik US'de sol sürrenal glandda düzgün sınırlı,oval formlu,30*25 mm homojen solit adenom ile uyumlu kitle izlenmektedir.Feokromasitoma birlikteliği ekartasyonu açısından çalışan 24 saatlik idrar metabolitleri normaldi.Yapılan klinik ve biyokimyasal değerlendirmesi sonucunda adrenal kaynaklı Cushing Sendromu düşünüldü.Perinatoloji ve Kadın Doğum Hastalıkları konsyinde görüşülerek gebeliğin yüksek riskli komplikasyonları açısından 2.trimesterde opere edilmesi ve daha sonra steroid replasmanı ile takip edilmesi kararı alındı. Takibinde gebeliğin 16.haftasında TA:150-180/90 mm/HG civarında seyreden,pretibial ödemi olan,24 saatlik idrarda 0,7 gr/gün proteinürisi de olan hastaya alfa blokör tedavisi



Şekil 1 Olguya ait soyağacı

Renin aktivitesi oranı 54 olarak bulundu. Deksetazon süpresyon testi sırasında günlük potasyum replasman ihtiyacının kaybolduğu saptandı. Glukokortikoide cevaplı aldosteronizm tanısıyla genetik analiz planlandı. Deksetazon 0,125mg-0,250 mg/gün dönüşümlü olarak verildi. Serum potasyum düzeyleri oral veya parenteral potasyum verilmeksizin düzeldi. Hiperkortizolemi bulguları belirginleşmeye başlayınca deksametazon dozu 0,125mg/gün ve spironolaktan 12.5mg/günaşırı dozuyla izleme alındı.

TARTIŞMA:Tip 1 glukokortikoide cevaplı ailesel hiperaldosteronizm, otozomal dominant geçişli, steroid 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentaz (CYP11B2) kimerik gen duplikasyonu sonrası ortaya çıkar. Erken yaşlarda ılımlı veya ciddi hipertansiyon ile kendini gösteren, aile öyküsünde erken yaşlarda hipertansiyona sekonder hemorajik inme görülmesi ile karakterize nadir rastlanan bir hiperaldosteronizmdir. İnsidentaloma ve hipokalemi ile başvuran olgularda özellikle anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları glukokortikoide cevaplı aldosteronizm tanısını koydurtur.

başlandı.22.gebelik haftasında steroid koruma ile laparoskopik sol sürrenalektomi uygulandı.Perioperatif dönemde hidrokortizol verildi.27.gebelik haftasında bulantı-kusma yakınması ile Kadın-Doğum Hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilip asimetrik intrauterin gelişme geriliği ve oligoanhidramnios hali saptanıp acil sezeryan uygulamasına rağmen ölü doğum gerçekleşti.

Sonuç-Tartışma:Cushing Sendromunda hiperkortizolemi ve hiperandrojenemi etkisi ile gonadotropinler baskılanmakta ve ovuluar bozukluklar gelişmektedir.Bu nedenle gebelik Cushing'de beklenen bir durum değildir.Nadiren gelişmekle beraber bu birliktelik,artmış maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkilidir.Bu nedenle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır.Literatürlere bakıldığında olguların yaklaşık %60'ının adrenal kaynaklı olması,sadece kortizol üretiminin arttığı adrenal adenomlarda,kortizol ile birlikte androjen üretiminin de arttığı ACTH bağımlı durumlara göre reproduktif fonksiyonların daha az etkilendiğini düşündürmektedir.



P 017 FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa Ünübol¹, Şule Demir², Aykut Soyder³, İmran Kurt Ömürlü⁴, Mediha Ayhan¹, Engin Güney¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad

Endokrinoloji Ve Metabolizma Hast. Bd. Aydın

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Aydın

³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad. Aydın

⁴ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad Aydın⁴

Amaç: Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentalomalı(Ai) Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Riskinde Artış Olup Olmadığını Değerlendiren Sınırlı Sayıda Çalışma Bulunmaktadır. Trombositler,Aterotrombotik Hastalığın Patofizyolojisinde Önemli Rol Oynar.Ortalama Trombosit Hacmi(Oth) Kandaki Trombositlerin Hacimlerinin Ortalamasını İçerir Ve Trombosit Aktivasyonunun Bir Göstergesidir.Oth, Aterotrombozis İçin Yeni Ortaya Çıkan Bir Risk Göstergesidir. Bu çalışmada, Fonksiyonel Olmayan Ai'li Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Riskini Değerlendirmek İçin Oth'nin Değerlendirilmesi Amaçlandı. **Yöntem:** Ocak 2010-Mart 2012 Tarihleri Arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine Başvuran Fonksiyonel Olmayan Ai'si Olan Hastalar Retrospektif Olarak Çalışmaya Alındı. Güç Analizi Sonucunda; Hasta Grubunda 74 Ve Kontrol Grubunda 64 Kişi İle Çalışma Yürütüldüğünde Alfa Yanılma Payı 0,05 Ve Oth İçin Etki Büyüklüğü 0,5 (Kontrol Grubu Oth Ortalaması 8.72±1.23 Ve Hasta Grubu Ortalaması 8.26±0.73) Alındığında Çalışmanın Deneyisel Gücü %77 Olarak Bulundu. Oth'ni Etkileyebileceği Düşünüldüğü İçin Anti-Koagülan, Anti-Agregan Kullanan, Bilinen Konjenital Yada Kazanılmış Trombosit Hastalığı, Hematolojik Hastalığı Olan, Aktif Enfeksiyon Ve Akut Stres Altında Olan Hastalar Çalışmaya Dahil Edilmedi. Hastaların Oth'leri,Fonksiyonel Olmayan Ai Tanısı Konulduktan Sonra Değerlendirilmiş Ve Farklı Zamanlarda Alınmış, Edta İçeren Tüplerde Venöz Kan Örneği İle Çalışılmış 2 Farklı Oth'nin Ortalaması Alınarak Değerlendirildi. **Bulgular:** Fonksiyonel Olmayan Ai'li Hastaların Yaş Ortalaması 58.89±12.55, Kontrol Grubunun 56.81±8.59 Olarak Saptandı(P>0.05). Ai'li Hastaların Oth 8.72±1.23Fl İken Kontrol Grubunun 8.26±0.73Fl Olarak Anlamlı

Farklılık Saptandı(P=0.003). Ai'li Hastaların %21.6'Sında Tip 2 Dm, %56.8'inde Ht Saptandı. Hastaların Serum Testesteron, Dheaso4, 24 Saatlik İdrarda Vma, Metanefrin, Normetanefrin, Serum Aldosteron/Renin Aktivitesi Oranları Normal Olarak Değerlendirildi. Hastaların Hepsinde Düşük Doz Deksamethazon Supresyon Testinde Baskılanma (<1.8Mg/Dl) Saptandı. İstatistiksel Ölçümler İçin, Verilerin Dağılım Yapısında Göre Mann-Whitey U Testi İle Student T Testi Kullanıldı. **Sonuç:** Fonksiyonel Olmayan Ai'si Olan Hastalarda Oth, Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Anlamlı Yüksek Saptandı. Oth, Aterotrombozis İçin Yeni Ortaya Çıkan Bir Risk Göstergesi Olup Akut Miyokard İnfarktüsü, Akut Serebral İskemi Ve Gecici İskemik Ataklarda Trombosit Hacminde Artış Olduğu Bildirilmiştir. Fonksiyonel Olmayan Ai'si Olan Hastalarda Oth'nin Artmış Olması, Kardiyovasküler Hastalık Ve Aterotrombozis Riskinde Artış Olabileceğini Düşündürmektedir.Yapılacak Prospektif Çalışmalarla,Fonksiyonel Olmayan Ai'li Hastalarda Ateroskleroz Riskinin Değerlendirilmesi Gerekliğini Düşünmekteyiz.

P 018 ADRENAL BEZİN NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRÜ: SCHWANNOMA

Fatih Kılıçlı¹, Hatice Sebila Dökmetaş¹, Mustafa Aydemir¹, Fettah Acıbuca¹, Şahande Elagöz², Ayhan Koyuncu³

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bd, Sivas

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ad, Sivas

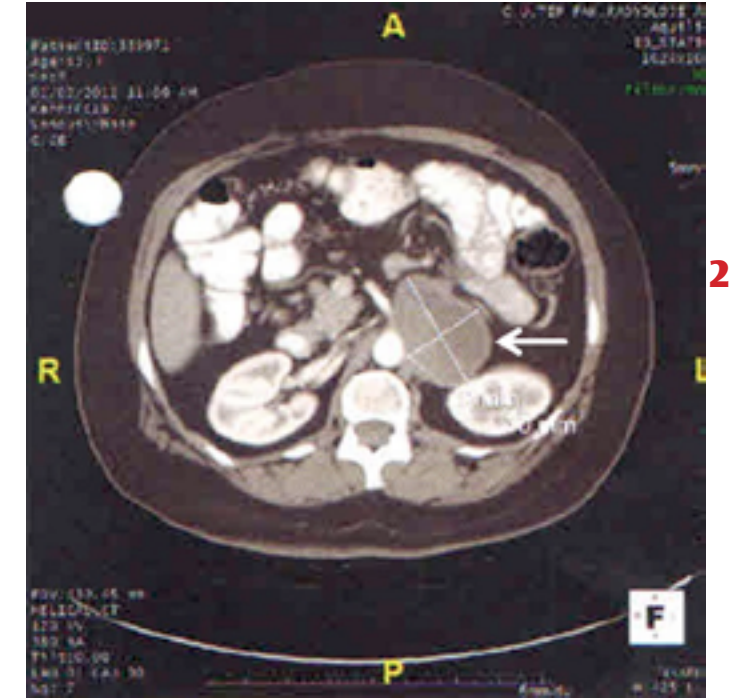
³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad, Sivas

Amaç: Schwannomalar nöral krest kökenli tümörlerdir ve adrenal bezde nadiren görülmektedirler. Bu tümörlerde preoperatif olarak tanı koymak oldukça güçtür. Biz insidental olarak bulunup postoperatif tanı alan ve sol adrenal bezde bulunan bir olguyu sunduk.

Olgu: Elli üç yaşındaki bayan hasta 2 aydan beri devam eden bel ağrısı nedeniyle çektiği MR'da sol adrenal bezde 70x50x55 mm boyutlarında adrenal kitle tespit edilmesi üzerine endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın fizik muayenesinde genel durum iyi, tansiyon 130/80 mmHg, nabız 82/dk idi. Hastada Cushingoid bir görünümve hirsutizm yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu ve ACE inhibitörü ile tansiyon regüledi. Laboratuvar incelemesinde adrenal hormon düzeyleri

normaldi. Tarama ve supresyon testleri ile adrenokortikal kanser, Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm ekarte edildi. Hasta tümör boyutunun büyük olması nedeniyle operasyona verildi. İntraoperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi. Patolojik değerlendirme schwannom ile uyumluydu. İmmün histokimyasal boyamada S-100 pozitifiti.

Sonuç: Tümör boyutu büyük olan adrenal insidentalomalarda malignitenin ekarte edilmesi için cerrahi operasyon önerilmelidir. Schwannom tanısı histolojik değerlendirme ile konulabilmektedir. Görüntüleme bulguları nonspesifik olmasına rağmen adrenal Schwannomalar nonfonksiyone adrenal tümörlerde ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.



Sol adrenal kitle

P 019 ADRENAL ADENOMLAR: RETROSPEKTİF İNCELEME SONUÇLARIMIZ

Uğur Alp Göksu¹, Hakkı Kahraman¹, Ayşegül Atmaca¹,
Fikret Gören²

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, Samsun
2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Samsun

Giriş
Görüntüleme tekniklerin artması, genel tarama amacı-
la yanlış bir uygulama olarak radyolojik tetkiklerin isten-
mesi fazla sayıda adrenal kitleyle karşılaşmamıza neden
olmaktadır. Bu çalışmada adrenal insidental ve noninsi-
dental kitlerin saptanma şekli ve tedavilerinin sonuçları
retrospektif olarak incelendi.

Materyal ve Metod
Çalışmada, 2006-2009 yılları arasında OMU Tıp Fakültesi
Endokrinoloji polikliniğine başvuran adrenal kitleli has-
taların dosyaları incelenerek; başvuru sebebi, fizik mu-
ayene bulguları, insidental ve noninsidental ile kitlelerin
fonksiyonel durumunu belirlemek amacıyla serum Na,
K, Cl, Ca, kortizol, ACTH, 17-OH Progesteron, Dehidroe-
piandrosteron-Sülfat (DHEA-S), serbest ve total testoste-
ron, 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin, se-
rum aldosteron düzeyi ile plazma renin aktivitesi (PRA) ve
çapları kaydedildi. İstatistik incelemede SSPS 14 programı
kullanıldı.

Bulgular
Çalışmaya 89'u (% 62,2) kadın, 54'ü (%37,8) erkek olmak
üzere 143 hasta dahil edildi. Adrenal kitlerin; %37,3'si ka-
rın ağrısı, %18,7'si hipertansiyon, %9,7'si kanser nedeniyle
araştırılanlar, %6,7'si bel ağrısı, %6'sı Cushing bulguları,
%5,2'si yan ağrısı, % 3,7'si halsizlik, %1,5'u karaciğer has-
talığı, %1,5'unda jinekolojik sorunlar, %3'ü üriner sistem,
%3'ü akciğer ile ilgili şikayetler ve %3,7'sinde de diğer ne-
denlerle yapılan tetkikler sırasında tespit edildiği görüldü.
Adenomların 122'si (%85,3) insidentaloma, 21'i (%14,7)
noninsidentaloma idi. Adrenal adenomların tamamı fonk-
siyonel olup olmamasına göre değerlendirildiğinde 32'si-
nin (%22,4) fonksiyonel olduğu, 111'inin (%77,6) ise non-
fonksiyonel olduğu görüldü. Adenomların çap ortalaması
33,57±23,77 mm (8-200) saptandı.

Adrenal adenomlar tanı açısından değerlendirildiğinde
insidentaloma grubunda hastaların 3'ü feokromasitoma,
5'i Cushing Sendromu, 2'si hematoma, 4'ü miyelipom, 83'ü
nonfonksiyone, 11'i metastaz, 5'i kist, 2'si karsinom, 1'i
lenfoma tanısı alırken 6 hastanın ameliyatı beklediği gö-
rüldü. Noninsidentaloma grubunda ise 7'si feokromasito-
ma, 6'si Conn Sendromu, 7'si Cushing Sendromu, 1'ininde
karsinom olduğu görüldü.

Tartışma
Adrenal kitleyle karşılaşıldığında hormonal değerlendirme-
nin yapılması ve sonrasında görüntülemeye saptanan mor-
folojik özelliklere göre kesin tedavi yönteminin kararlaştırıl-
ması önemlidir. Bu çalışmada gösterdiği; hormonal
ve radyolojik değerlendirme subklinik Cushing Sendromu,
sessiz feokromasitoma, metastatik kitleler ve lenfoma gibi
önemli hastalıkların tanınmasını sağlayacaktır.

P 020 RENAL MALİGN PARAGANGLİOMA KAYNAKLI EKTOPIK CUSHİNG SENDROMU: OLGU SUNUMU

Esra Tural¹, Taner Demirci¹, Evrim Çakır¹, Demet
Yılmaz², Bahadır Celep³, Oya Topaloğlu¹, Tuncay
Delibaşı¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği,
Ankara
3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi
Kliniği, Ankara

Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına
bağlı hiperkortizolemi Cushing sendromunun nadir görü-
len nedenlerinden biridir. Paragangliomalar, paragangli-
onlardan köken alan, nispeten nadir görülen nöroendokrin
hücre tümörleridir. En sık paraaortik bölgede yerleşen bu
tümörlerin %10-20 kadarı retroperitoneal olup bunların
da çoğunluğu fonksiyoneldir. Biz burada bilgilerimize göre
literatürde ilk olan renal malign paragangliomaya bağlı
ektopik Cushing sendromu olgusunu sunduk.

Olgu: Beş ay önce başlayan deride renk değişikliği, kılın-
ma artışı, sivilcelenme, kas güçsüzlüğü ve adet olamama
şikayeti ile başvuran 40 yaşındaki kadın hastanın yapılan
fizik muayenesinde; kütanöz hiperpigmentasyon, hirsu-

tizm, yüzde daha belirgin akneiform lezyonlar, proksimal
kas güçsüzlüğü mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde
diyabetle uyumlu kan şekeri yüksekliği ve hipokalemi
saptandı. Hormonal değerlerinde bazal ACTH düzeyi: 679
(0-46) pg/ml, kortizol: 61.1 (4.6-22.8) µg/dl, 24 saatlik id-
rarda serbest kortizol 2032 (3.5-4.5) µg/dl olarak bulundu.
Düşük ve yüksek doz deksametazon supresyon testlerin-
de baskılanma olmadı. Desmopressin uyarı testinde ACTH
düzeylerinde artış saptanmadı. Hipofiz manyetik rezonans
incelemesinde (MR) orta anteriorda 2.5x2.5 mm, sol pos-
teriorda 3.3x3 mm boyutunda mikroadenom gözlemlendi. İn-
ferior petrozal sinüs örneklemesinde bazal santral/perifer
ACTH oranı 1.024 ve kortikotropin salgılatıcı hormon
(CRH) sonrası ise oran 1,04 olarak saptandı. Üst abdomen
MR'de sağ sürrenal bezde diffüz hiperplazi ile uyumlu
görünüm, sol sürrenal dış krusta 16x11 mm'lik adenom,
iç krusta 11.5 mm' lik feokromasitoma ile uyumlu görü-
nüm saptandı. Ayrıca sol böbrek alt polde endo-ekzofitik
natürde yaklaşık 35x31mm boyutlarında yer yer düzen-
siz ve lobule görümlü kortikal hipernefroma ile uyum-
lu olarak değerlendirilen kitle lezyonu dikkati çekti. 18 F
florodeoksi-D glukoz pozitron emisyon tomografide (FDG
PET-BT) hipofizde hafif düzeyde, sağ ve sol sürrenal (SUV
max:7.21) glandda artmış metabolik aktivite tutulumu, kit-
lenin inferiorundaki lenf nodunda fokal metabolik aktivite
tutulumu (SUV max:4.21) izlendi. Hastaya ektopik cushing
sendromu tanısı ile sol sürrenalektomi ve sol parsiyel nef-
rektomi operasyonu uygulandı. Nefrektomi materyalinin
postoperatif mikroskopik bulgu ve immünohistokimyasal
boyama sonucu ACTH(+), kromogranin (+), sinaptofizin (+),
EMA(-), vimentin(-), desmin(-), SMA(-), HMB45(-) CK 7(-)
malign paraganglioma, sol sürrenal glandın patoloji sonu-
cu ise adrenokortikal hiperplazi ile uyumlu olarak değér-
lendirildi.

Radyolojik olarak surrenal adenom ve hipernefroma
saptanan bu olguda kesin tanı patolojik olarak immün-
histokimyasal boyama yapılarak konulmuştur. Literatür-
de paraganglioma ile ilişkili cushing sendromu vakasına
rastlanmamıştır. Literatür taramalarına göre bu olgu ek-
topik cushing sendromu ilişkisi olan ilk renal malign para-
ganglioma olgusudur.

P 021 ALOPESİ UNİVERSALİS İLE PREZENTE OLAN HİPOGONADİZM OLGUSU

Gökhan Celbek¹, Yusuf Aydın², Hakan Turan³, Elif Önder²,
Faruk Cecen¹, Seher Kır¹

1 Duzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.
2 Duzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji Ve
Metabolizma B.D.
3 Duzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D.

Giriş:Erkek hipogonadizmi testislerden yetersiz androjen
üretiminin olduğu, dolaşımda düşük androjen seviyeleri ile
karakterizedir. En sık semptom libido azalması olup, erektil
disfonksiyon, depresif mood, konsantrasyon kaybı, fiziksel
performans azalması, yorgunluk ve vücut kompozisyonu
değişiklikleri görülebilir. Hipogonadizm tanısı testostero-
nunun laboratuvar ölçümleri ve androjen eksikliğinin klinik
belirti ve bulguları kombinasyonuna dayanmaktadır. Bura-
da; androjen eksikliğinin bilinen klasik semptomlarından
farklı olarak alopesi universalis ile başvuran ve androjen
eksikliği saptanan vaka sunulmuştur.

Olgu:46 yaşında erkek hasta, bilinen herhangi bir hastalığı
yokken 3 ay önce oksipital bölgede başlayan alopesi 1 ay
içerisinde alopesi universalise dönüşmüş (Resim-1). Ba-
kılan tetkiklerinde total testosteron seviyesinde düşüklük
saptandı. Hipofiz MR ve ön hipofiz hormonları normal idi.
Testis USG normal saptandı. İdiyopatik hipogonadizm ta-
nisi konularak testosteron replasman tedavisi düzenlendi.

Tartışma: Sekonder hipogonadizm sebepleri hipofiz neop-
lazmları, hiperprolaktinemi, infiltratif bozukluklar, GnRH
sekresyon bozuklukları, hipofiz gelişimindeki bozukluklar,
yeme bozuklukları ve steroid kötüye kullanımıdır. Andro-
jen eksikliği azalmış cinsel istek, azalmış ereksiyon, vücut
kıllarının kaybı, azalmış tıraş sıklığı, infertilite, kas gücün-
de azalma, sıcak basması, atravmatik kırıklar, küçük yada
küçülen testis ve memede büyüme şeklinde görülür. Vücut
kıllarının kaybı genellikle sakal, aksiller ve pubik kıllanma
azlığı şeklinde görülürken alopesi universalis şeklinde pre-
zente olması su ana kadar rapor edilmemistir. Testosteron
eksikliği saptanan hastalarda etyolojiye yönelik tedaviler ve
testosteron replasmanı uygulanmaktadır. Bizim olgumuzda
Alopesi universalis ile başvuran hastalarda nedenin idio-
patik hipogonadotropik gonadizme bağlı olarak testosteron
eksikliği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



Alopesi Universalis

P 022 5 ALFA REDÜKTAZ TİP 2 YETERSİZLİĞİ – OLGU SUNUMU

Zeliha Hekimsoy, Ogün Hatiboğlu, Derya Öz, Pınar Alarslan, Bilgin Özmen

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Amaç: Beş alfa redüktaz enzim yetersizliği, seyrek olarak görülen bir hastalık olup, 2p23 bölgesinde lokalize 5 alfa redüktaz tip 2 (SRD5A2) geninde mutasyon sonucu meydana gelmektedir ve 46,XY seksüel gelişim bozukluğuna yol açan nedenler arasında bulunmaktadır. Etkilenen bireylerde, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünde kısmen ya da tamamıyla bozukluk ortaya çıkmaktadır. Dihidrotestosteron, dış genital yapılar, prostat ve üretra gelişimi için gereklidir. Etkilenmiş bireylerin, doğum sırasında erkek dış genital yapılarında yeterli gelişme olmaması nedeniyle, dış genital yapı dışı görünümündedir ve sıklıkla kız çocuğu olarak yetiştirilir. Puberteyle birlikte spontan virilizasyon görülür. Bazı bireyler kısmen yeterli maskulinizasyona sahip olmakta ve erkek yönünde yetiştirilebilmektedir. Bu sunumda, doğumda dışı dış genital yapısına sahip olan, kız çocuğu gibi yetiştirilen 22 yaşındaki 5alfa redüktaz yetersizliği vakası sunulmuştur.

Vaka: Pubertede, amenoresi, sekonder seks karakterleri gelişiminde yetersizliği olması ve belirgin virilizasyon göstermesi nedeniyle kliniğimize yönlendirilen hastanın, erkek tipi vücut ve kas yapısı, hirsutizmi, mikropenis ve perineoskrotal hipospadyası mevcuttu. Testisler bilateral inguinal kanalda palpe edilmekteydi. Pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde, overler ve uterus izlenmedi, 41x11 mm ebatlarında vajen ile uyumlu olabilecek yapı izlendi, testisler bilateral labia benzeri skrotumlar içerisindeydi ve korpus kavernoza, seminal veziküller görüntülendi. Karyotip analizi 46,XY olarak saptandı. Hormonal değerlendirmede total testosteron düzeyi 1.54 - 2.67 ng/mL [normal değeri (ND): 0.1 - 0.75], serbest testosteron düzeyi 13.79 pg/mL (ND: 0.29 - 3.18), serbest androjen indeksi %40, 17-OH progesteron düzeyi 2.34 ng/mL (ND: 0.5-2.4), Folikül uyarıcı hormon (FSH): 28.23 IU/mL (ND: 1.7-19.26) ve luteinize edici hormon (LH): 7.93 mIU/mL (ND: 1.24-8.22) olarak ölçüldü. Serum testosteron (T) düzeyi 9.80 nmol/L iken, serum dihidrotestosteron (DHT) 0.52 nmol/L olarak saptandı ve T/DHT oranı 18.8 (normal < 10) olarak hesaplandı. 5alfa redüktaz tip 2 (SRD5A2) gen analizi sonucunda, daha önce bildirilmeyen heterozigot R178S mutasyonu tespit edildi.

Sonuç: 5alfa redüktaz yetersizliğine neden olan 5 alfa redüktaz tip 2 (SRD5A2) geninde daha önce tanımlanmamış heterozigot R178S mutasyonu tespit edilmiştir.

P 023 HİRSUTİZM TEDAVİSİNDE YENİ BİR ALTERNATİF: SPEARMİNT NANE ÇAYI

İsmail Hakkı Ersoy¹, Banu Kale Köroğlu², İjlal Erturan³, Oğuzhan Aksu², Fatih Ermiş⁴, Sıddıka Ersoy⁵, Mehmet Numan Tamer²

¹ Adıyaman Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji Ve Metabolizma, Adıyaman

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Isparta

³ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

⁴ Isparta Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji, Isparta

⁵ Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Isparta

Amaç: Hirsutizm, tedavisinde çeşitli tedaviler denenmesine rağmen modern tedaviler her zaman başarı sağlamamaktadır. Bu çalışmanın amacı hirsutizm tedavisinde spearmint nane çayı ile Siproteron Asetat ve Etinil-estradiol kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran 37 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Üç ay olarak planlanan tedavi süresince bir gruba (n=21) Siproteron Asetat ve Etinilestradiol kombinasyonu içeren bir oral kontraseptif (OKS); diğer gruba (n=16) günde 2 kez kullanılmak üzere 2 gram spearmintten hazırlanan nane çayı verildi. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hirsutizmleri Ferriman Gallwey Skorları (FGS) ile değerlendirildi. Başlangıç ve 3 ay sonrasında açlık kan şekeri, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profilleri, insulin düzeyleri ve erken folliküler fazda estradiol, FSH, LH, DHEA-S, total ve serbest testosteron (TT, sT), 17-hidroksiprogesteron, androstenodion, seks hormon binding globülin (SHBG) ve 3-α-androstenediol glucuronide düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmanın başlangıcında her iki grup yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile FGS açısından benzerdi. 3 aylık tedavi sonunda nane grubunda DHEA-S, 3-α-androstenediol glucuronide ve FGS skorlarında anlamlı azalma saptandı. OKS grubunda ise DHEA-S, 3-α-androstenediol glucuronide ve

FGS skorlarında azalmaya ilaveten SHBG, estradiol, total kolesterol, HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Tedavi sonunda grupların karşılaştırılmasında FGS skorları benzerken; OKS grubunda nane grubuna göre SHBG anlamlı olarak daha fazla arttı. Sonuçlar: Nane çayı tedavisinin hafif hirsutizm vakalarında OKS ile benzer etkiye sahip olduğunu, hastalarca iyi tolere edildiğini, ciddi yan etki gelişmediğini gözlemledik. Bu nedenle hafif hirsutizmi olan hastalarda tek başına veya kombinasyon tedavisi için nane çayı alternatif bir tedavi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Mentha spicata, 3-α-androstenediol glucuronide

Hastaların Klinik Özellikleri, VKİ ve Antropometrik Ölçümleri

Değişken	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=21)	p
Yaş (yıl)	22,68±6,13	24,33±8,45	0,51
VKİ (kg/m2)	25,18±5,39	24,14±4,32	0,59
Bel çevresi (cm)	89,56±11,92	86,28±4,71	0,89
Sistolik KB (mmHg)	106,87±10,78	105,23±12,89	0,26
Diastolik KB (mmHg)	68,75 ±10,87	64,75 ±10,75	0,22
PKOS	14/16	19/21	0,77
IH	2/16	2/21	0,77
FGS	18,93±5,84	17,71±4,07	0,82

Grupların Kendi İçinde ve Birbirleriyle Karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 tedavi öncesi değerler	Grup 1 tedavi sonrası değerler	Grup içi P	Grup 2 tedavi öncesi değerler	Grup 2 tedavi sonrası değerler	Grup içi P	Gruplar arası tedavi öncesi P	Gruplar arası tedavi sonrası P
İnsülin	11,51±9,75	11,13±13,78	0,36	8,20±5,85	9,69±7,92	0,27	0,31	0,69
HOMA-R	2,67±2,42	2,48±2,93	0,37	1,82±1,37	2,15±1,86	0,59	0,76	0,44
Estradiol	58,87±51,15	47,62±18,03	0,51	36,57±22,47	65,42±49,02	0,009	0,08	0,66
FSH	6,70±1,94	7,22±2,66	0,25	6,75±1,50	7,29±3,86	0,54	0,94	0,73
LH	4,15±2,23	5,41±2,94	0,04	5,31±4,12	4,31±2,77	0,41	0,66	0,24
TT	0,49±0,18	0,43±0,13	0,06	0,39±0,19	0,44±0,22	0,51	0,19	0,94
sT	3,02±2,08	2,90±2,11	0,79	2,85±1,80	2,44±2,25	0,15	0,98	0,29
DHEAS	395,25±191,46	316,68±132,20	0,006	317,04±128,49	255,71±144,80	0,012	0,29	0,20
Androstenodion	2,49 ±1,04	2,05± 0,83	0,55	2,43±1,08	2,05±0,99	0,13	0,55	0,10
SHBG	43,22 ±25,91	55,58± 44,94	0,93	59,89±46,34	111,05±78,87	0,01	0,94	0,01
Androstenediolglucuronide	5,48 ±1,84	4,54 ±1,78	0,01	5,12±3,01	3,49±2,30	0,004	0,65	0,12
FGS	18,93±5,84	14,37±5,90	0,001	17,71±4,07	13,85±5,62	0,001	0,82	0,84

P 024 KONJENİTAL HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ HASTALARDA VİSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ DÜZEYLERİ VE TESTOSTERON TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Cem Haymana¹, Alper Sönmez¹, Aydoğan Aydoğdu¹, Coşkun Meriç¹, Yalçın Başaran¹, Kamil Başköy¹, Abdullah Taşlıpınar¹, Serkan Tapan², Gökhan Üçkaya¹, Erol Bolu¹, Ömer Azal¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd., Ankara¹

² Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Biyokimya Ad., Ankara

Amaç:

Viseral yağ dokusu (VYD) dislipidemi, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarla oldukça yakından ilişkilidir. Bunun yanında hipogonad hastalarda VYD kitle-sinde artış olduğu bilinmektedir. Viseral adipozite indeksi (VAİ), viseral yağ dokusunun fonksiyonunu indirekt olarak gösteren ve hesaplanmasında bel çevresi (BÇ), vücut kitle indeksi (VKİ), trigliserid (TG) ve HDL kolesterol (HDL-K) değerlerinin kullanıldığı, cinsiyete spesifik matematiksel bir indekstir. Bu çalışmada; tedavi almamış, konjenital hipogonadotropik hipogonadizmlili (KHH) genç hastalarda VAİ düzeyleri ve testosteron tedavisinin bu spesifik hasta grubunda VAİ düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

Tablo-1:Hasta ve kontrollerin metabolik profilleri

Hastalar (N:190)		Kontroller(N:200)		P1	P2
Tedavi öncesi	Tedavi sonrası				
Yaş (yıl)	21.9±2.25	21.7±1.5	0.23		
VKİ (kg/m ²)	22.0±3.74	22.9±3.3	21.9±1.1	0.179	0.0001
BÇ (cm)	82.8±10.8	85.6±9.9	76±4.7	0.0001	0.0001
SKB (mmHg)	112.4±9.6	116.1±10.5	107.5±10.7	0.0001	0.001
DKB (mmHg)	71.9±8.0	72.4±8.6	67.7±9.0	0.0001	0.23
TG (mg/dl)	102.5±46.8	109.2±43.5	81.4±42.9	0.0001	0.019
HDL (mg/dl)	46.7±11.4	42.6±10.6	53.1±9.8	0.0001	0.0001
VYİ	3.1±1.8	3.6±1.6	2.0±1.4	0.0001	0.002

p1: bazal hasta değerleri ile kontrollerin karşılaştırılması p2: tedavi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı, TG:Trigliserid, HDL:Yüksek dansiteli lipoprote

Yöntem:

Retrospektif yöntemle 190 KHH'li hasta (yaş : 21.9±2.25 yıl) ve kontrol grubu olarak da 200 sağlıklı genç erkek (yaş: 21.7±1.5 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar standart tedavi olarak testosteron esterleri (250 mg/3 hafta) almışlardır.

Bulgular:

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, KHH grubunda VAİ düzeyleri daha yüksek olarak bulundu (p<0.0001). Hastalar daha yüksek BÇ, TG, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve daha düşük HDL-K düzeylerine (p<0.001) sahipti (tablo-1). Ortalama 5.52±2.5 ay testosteron tedavisi sonrasında BÇ (P<0.0001), TG (P<0.019), SKB (p<0.001), VAİ (p<0.002) düzeyleri artarken, HDL-K düzeyleri (P<0.0001) azalmaktaydı (tablo-1).

Sonuç:

Bu çalışma VAİ düzeylerinin tedavi almamış genç KHH'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ve testosteron tedavisi sonucunda metabolik tablonun kötüleşmesine paralel olarak VAİ değerlerinin de arttığını göstermektedir.

P 025 İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ ERKEK HASTALARDA KAL1, GNRH1, GNRHR, PROK2 VE PROKR2'NİN MULTİPLEKS LİGASYON BAĞIMLI PROB AMPLİFİKASYONU YÖNTEMİYLE ANALİZİ

Yalçın Başaran¹, Erol Bolu¹, Hilmi Umut Ünal², Rahşan Ilıkçı Sağkan³, Abdullah Taşlıpınar¹, Taner Özgürtaş⁴, Uğur Muşabak³

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmünoloji Ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

⁴ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Günümüze kadar idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmin (İHH) nedeni olarak bir dizi mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bunlar tüm İHH'li hastaların sadece %10-20'sinin moleküler temelini oluşturmaktadır ve bu da keşfedilmesi gereken ilave genlerin olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada İHH'li genç erkek hastalarda KAL1, GNRH1, GNRHR, PROK2 ve PROKR2 genlerindeki bozuklukların multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. MLPA genomik dizideki delesyon ve duplikasyonları saptayan yeni ve etkili bir yöntemdir.

Yöntem: Yaşları 18-26 arasında değişen, 86'sı İHH'li [10'u Kallmann Sendromlu (KS) ve 76'sı normosmik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlili (nİHH)] ve 95'i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 181 erkek katılımcı çalışmaya alındı. P132 KAL-1 kitinin MLPA problemleri ile KAL1 geni, P133-B1 KAL-1 kitinin MLPA problemleri ile GNRH, GNRHR,

Hasta grubunda saptanan genomik bozukluklar

Hasta no	Uzunluk (nt)	SALSA MLPA Probu	Ekzon	Ligasyon bölgesi	Parsiyel sekans (Ligasyon bölgesineki 20 nt)	Sonraki ekzona olan mesafe
29	229	5941-L05940	KAL1 ekzon 9	1434-1435	AACTGTCAGT-CTGGAAGTCG	14.4 kb
43	154	11953-L12773	PROK2 ekzon 3	İntron	CCCAGAAGAA-TTAGCCTTTA	1.6 kb
65	283	4447-L05586	GNRHR ekzon 2	2415-2416	CTCTTCATCA-TCCCTCTTTT	4.0 kb
76	148	4445-L03831	GNRHR ekzon 1	426-427	ACTGGTCTAA-GCTGCTCAAG	1.6 kb
81	229	5941-L05940	KAL1 ekzon 9	1434-1435	AACTGTCAGT-CTGGAAGTCG	14.4 kb
81	265	4427-L03813	KAL1 ekzon 11	1737-1738	TAAGGGGAAG-AGCCACAAGC	2.9 kb
84	229	5941-L05940	KAL1 ekzon 9	1434-1435	AACTGTCAGT-CTGGAAGTCG	14.4 kb

PROK2 ve PROKR2 genleri olası mutasyonlar yönünden incelendi. Beyaz kan hücrelerinden bütün katılımcıların DNA'ları standart teknikler kullanılarak izole edildi. 125 ng. DNA, MLPA kitinin prob setleri ile bir gece boyunca hibridize edildi. Hibridizasyonun ardından, bir ligasyon reaksiyonu ve 35 döngülük PCR amplifikasyonu gerçekleştirildi. Amplifikasyon ürünleri, kapiller elektroforez aracılığıyla ayrıştırıldı ve bir yazılım programı yardımıyla fragment analizi yapıldı. Her fragmentin pik alanı kontrol grubundakilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: KS'lu 3 farklı hastada KAL1 geninin 9. ekzonunda heterozigot delesyon ve bu hastaların birinde KAL1 geninin 11. ekzonunda ilave olarak bir duplikasyon saptandı. Ayrıca, nİHH'li 3 farklı hastada PROK2 geninin 3. ekzonunda duplikasyon, GNRHR geninin 2. ekzonunda heterozigot delesyon ve aynı genin 1. ekzonunda duplikasyon tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda PROKR2 ve GNRH1 genlerinde mutasyon saptanmadı (Tablo 1). Tanımlanan genlerdeki bu bozuklukların sıklığı geleneksel yöntemler ile yapılan daha önceki çalışmalar ile benzer oranlarda bulundu. Ancak, 86 hastanın sadece 6'sında genetik defektlerin gösterilebilmiş olması hipogonadizmin patogeneizinden sorumlu olan ve tanımlanması gereken başka genlerin de olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç: Hastalığın genetik temelini tanımlamak bu kompleks bozukluğun daha iyi kavranabilmesi, genetik danışmanlığın verilebilmesi ve tedavinin bireyselleştirilebilmesi açısından önemlidir. Genomik delesyon ve duplikasyonların saptanmasında kullanımının daha kolay, maliyetinin daha ucuz ve analiz sonuçlarının daha verimli olması nedeniyle MLPA geleneksel yöntemlere göre avantajlıdır.

P 026 PİLOSİTİK ASTROSİTOMA BAĞLI PRİMER AMENORE: OLGU SUNUMU

Birsen Ünsal Koyuncu¹, Hasan Altunbaş¹, Ramazan Sarı¹, Mahmut Akyüz², Mustafa Kemal Balcı¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya
² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya

Giriş: Primer amenore insidansı % 0.1 ile % 2.5 arasında değişir. Olguların %40'ından endokrin anormallikler, %60 kadarından da gelişim anomalileri sorumludur. Burada nadir görülen pilositikastrostoma bağlı gelişen primer amenore vakası sunulmuştur.

Olgu: 18 yaşında, virjin, şimdiye kadar adet görememe şikayeti ile başvuran hastanın muayenesinde aksiller kıllanması yoktu, pubik kıllanması mevcuttu ve meme gelişimi tanner 3-4 düzeyinde idi. Galaktore tarif etmiyordu. Boy kısalığı ya da genetik bir hastalığı düşündüren muayene bulguları yoktu. FSH <1,3mIU/ml (3,5-12,5), LH <0,3 mIU/ml (2,4-12,6), Estradiol <6,1 pg/ml (24,5-195), IGF-1 <79,3 ng/ml (237-996),GH <0,05 ng/ml(0,0-3,0) düzeyleri düşük, tiroid hormonları ve prolaktin düzeyi normaldi. Hipofiz MR'da optik kiazmaya bası yapan 20x18x12 mmlik suprasellar kitle mevcuttu, hipofiz bezi incelmisti. Hasta transfenoidal olarak opere edildi. Patolojide pilositik astrositom olduğu görüldü.

Tartışma: Primer amenore, sekonder seks karakterlerinin varlığında 16, yokluğunda 14 yaşına kadar adet görememe durumudur. Başlıca nedenleri gonadal yetmezlik (%48.5), uterus ve vajinanın konjenital yokluğu (%16.2) ve konstitüsyonel gecikme (%0.5)'dir.Hipogonadizm nedenleri arasında hipergonadotropik hipogonadizm %43,hipogonadotropik hipogonadizm %31 oranındadır. Gebelik mutlaka dışlanmalıdır. Hipotalamik amenore, polikistik over sendromu, hiperprolaktinemi sık görülen nedenlerdendir.

Pilositik astrositom ise nadir görülen tümörlerdendir. Hipotalamus veya optik kiazmayı tutmadıkça endokrin disfonksiyona yol açmasına pek rastlanmaz. Literatürde hipogonadotropik hipogonadizm ile gelen hasta çok azdır. Hastamız primer amenore ile başvurmuş ve suprasellar yerleşimli astrositom tespit edilen bir olgu olarak sunulmuştur. Anahtar kelimeler: Primer amenore, astrositom

P 027 POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KALP TİPİ SERBEST YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİ

Evrin Çakır¹, Mustafa Özbek¹, Zeynep Giniş², Oya Topaloğlu¹, Aşkın Güngüneş¹, Bekir Uçan¹, Taner Demirci¹, Müyesser Saykı Arslan¹, Esra Tural Akkaya¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Nujen Çolak¹, Başak Karbek¹, Melia Karaköse¹, Mustafa Çalışkan¹, Mustafa Şahin³, Erman Çakal¹, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği
³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, menstrual bozukluk, anovulasyon, infertilite ve obezite ile karakterizedir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve erken aterosklerozla ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, PKOS'lu hastalarda kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein (HFABP) seviyelerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmaya PKOS (n=46), ve kontrol (n=28) grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda HFABP, karotis intima media kalınlığı (KIMK) ve kardiometabolik risk parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuçlar: Ortalama açlık insülin, homeostasis model assessment insülin resistance index (HOMA-IR), trigliserid, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, serbest testosteron, total testosteron, KIMK seviyeleri PKOS grubunda anlamlı yüksek izlendi (p<0.05). PKOS lu hastalarda HFABP düzeyleri yüksek izlenmesine rağmen, farklılık anlamlı değildi. Yaş ve vücut kitle indeksi gibi faktörlerle düzeltme sonrası HFABP ile hsCRP (r: 0.494, p<0.001), serbest testosteron (r:0.232, p<0.05) seviyeleri, KIMK (r:0.468, p<0.001) ve HOMA-IR (r: 0.720, p< 0.001) arasında pozitif korelasyon izlendi. HFABP'nin yüksek seviyeleri inflamasyon belirteçleri ve kardiometabolik risk faktörleri ile ilişkili bulundu. Ancak, genç yaş PKOS hastalarında HFABP düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulundu.

Tartışma: Bu sonucun, genç yaş grubunda yüksek metabolik hız ve kısa hastalık süresine bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmanın sonuçları HFABP'nin, ileri yaş PKOS'lu hastalarda erken kardiak hasarı saptamada daha yararlı bir belirteç olabileceği düşünüldü. Hasta sayısı fazla olan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 028 ARTMIŞ PLASMA PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİ POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİLİDİR

Aydoğan Aydoğdu¹, İlker Taşçı², Alper Sönmez¹, Serkan Tapan³, Yalçın Başaran¹, Coşkun Meriç¹, Şebnem Aydoğdu⁴, Cem Haymana¹, Mahmut Yazıcı⁵, Gökhan Üçkaya¹, Erol Bolu¹, Ömer Azal¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
² Gülhane Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
³ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara
⁴ Mevki Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara
⁵ Etimesgut Asker Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara

AMAÇ:Polikistik over sendromu (PKOS) insülin direnci ile seyreden bir hastalıktır ve düşük dereceli inflamasyon insülin direnci ile aterosklerozun oluşmasında rol oynamaktadır. Pentraxin3 (PTX3) inflamatuvar bir belirteç olup kalp, damar endoteli, makrofaj ve adipositlerden sentezlenmektedir. Bu çalışmada PKOS olgularında PTX3 düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki araştırılmıştır.

YÖNTEM: 40 PKOS olgusu ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı bayan çalışmaya dahil edilmiştir. PTX3, hs-C reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri enzim immune assay ve insülin direnci HOMA-IR formülasyonu ile hesaplanmıştır.

BULGULAR:Plazma PTX3, hs-CRP ve HOMA-IR skorları PKOS olgularında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (p=0.021, p=0.002, ve p=0.0001, sırasıyla) bulunmuştur. PTX3 düzeyi ile hs-CRP, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı, HOMA-IR arasında pozitif, HDL-kolesterol arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. PTX3, BMI ve total testosteron düzeyleri HOMA-IR'nin bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır (p<0.05, tamamı için).

SONUÇ: PTX3 seviyeleri PKOS olgularında insülin direnci ile ilişkili olarak artmış saptanmıştır.

Tablo1. PKOS olgularının ve kontrol grubunun klinik ve endokrin bulguları

Değişken	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Yaş (yıl)	21.3±4.7	21.9±3.5	0.062
VKİ (kg/m2)	24.7±5.3	22.5±2.4	0.232
Bel-Kalça oranı	0.73 ±0.5	0.73±0.1	0.705
Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)	88.3±8.1	82.3±6.8	0.001
Total kolesterol (mg/dl)	160.4±33.9	165.7±34.4	0.513
LDL-Kolesterol (mg/dl)	89.1±25.1	98.3±29.5	0.162
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48.8±11.1	53.7±9.3	0.705
Trigliserid (mg/dl)	109.8±74.1	68.3±23.7	0.004
LH/FSH oranı	1.5±1.0	0.9±0.6	0.002
Estradiol (pg/ml)	66.8±78.3	64.1±87.0	0.679
Testosteron (ng/dl)	68.1±29.9	41.9 ±13.4	0.0001
DHEA-S (%u03BCg/dl)	337.3±147.1	268.9±82.2	0.018
Pentraxin 3 (ng/ml)	1.0±3.6	0.8±0.3	0.021
hs-CRP (µg/ml)	1.9±1.6	1.0±1.0	0.002
İnsülin (mIU/ml)	11.3±4.7	6±1.8	0.0001
HOMA-IR	2.5±1.1	1.3±0.5	0.0001

VKİ: Vücut kitle indeksi, LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, DHEA-S: Dehidroksiepiandrosteron sülfat, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insülin resistance

Tablo 2- HOMA-IR nin bağımsız belirleyicileri

Değişken	B katsayısı	t-değeri	p
VKİ (kg/m2)	0.357	2.966	0.005
Total testosteron (ng/dl)	0.257	2.522	0.015
Pentraxin 3 (ng/ml)	0.260	2.290	0.027

BMI: Body mass index

P 029 OVULATUVAR POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ANDROJEN HORMONLARI İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Berçem Ayçiçek Doğan, Ayşe Arduç, Mazhar Müslüm Tuna, Yasemin Tütüncü, Serhat Işık, İffet Dağdelen, Yavuz Yalçın, Dilek Berker, Serdar Güler
Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda metabolik ve hormonal parametreler ile kardiyovasküler hastalık (KVH) risk belirteçleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda

gösterilmiştir. Ovulatuvar PKOS fenotipinin, klasik PKOS fenotipine göre KVH riskini daha az taşıdığı literatürde gösterilmiştir. Ayrıca hiperandrojeneminin, KVH riskini artırmadığı yönünde sonuçlanan çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmamızda ovulatuvar PKOS fenotipli, hiperandrojenemik ve insülin direnci (İD) olmayan hastalarda; bir KVH risk belirteci olarak kabul gören ortalama trombosit hacmi (OTH) ile androjen hormon (AH) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Çalışmaya 61 yeni tanı almış ovulatuvar, İD olmayan, nonobez PKOS hastası ve 40 sağlıklı kontrol vakası alındı. Tüm vaka gruplarından tam kan sayımı (OTH içeren), açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), dehidroepiandrosterone-sülfat (DHEAS) ve androstenedion (A) için venöz kan örneği alındı. HOMA-IR (açlık kan şekeri (mg/dl)x açlık insülini (µIU / ml) /405) metodu ile İD'nin varlığı araştırıldı; 2.7 ve üzerindeki değerler İD olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; yaş, beden kütle İndeksi (BKİ), HOMA-IR açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). TT, ST, A, DHEAS düzeyleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı (p<0.01). Her iki grup arasında OTH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). TT, FT, A, DHEAS düzeyleri ile OTH arasında korelasyon gözlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Geniş sayıda ovulatuvar PKOS hastası ile yapılan prospektif çalışmalar sonucunda, çeşitli KVH risk belirteçleri ile AH düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da bir KVH risk belirteci olarak kabul edilen OTH ile nonobez ovulatuvar PKOS hastalarındaki AH düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

P 030 OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Mehtap Yıldırım¹, Serap Demir¹, Tülay Köken²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Visfatin, obezite, insülin direnci ve inflamasyonda rol oynayan yeni bir adipositokindir. Bu çalışma obez ve obez olmayan polikistik over sendromu (PKOS) olan olgularda endotel disfonksiyonu ile serum visfatin düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya 13'ü obez, 45'i obez olmayan 58 PKOS hastası ile yaş uyumlu 13 obez ve 45 obez olmayan sağlıklı gönüllü alınmıştır. Bütün olgulardan menstrüel siklusun 2.-5. Günlerinde alınan serum örneklerinden, açlık kan şekeri, insülin, FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, total testosteron, 17 hidrokspirogesteron, serbest testosteron, DHEAS, lipid profili, rutin biyokimya tetkikleri ile serum visfatin, CRP ve endotel disfonksiyonu göstergesi olarak asimetrik dimetil arjinin (ADMA) çalışıldı. İnsülin direnci HOMA-IR ile değerlendirildi.

Obez ve obez olmayan PKOS olgularında serum visfatin ve CRP düzeyleri ilgili kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (her iki grupta visfatin için p<0.001, CRP için sırasıyla p=0.020 ve p=0.021), ancak ADMA düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.289, p=0.210). Hem kontrol hem de PKOS gruplarında obez ve obez olmayanlar arasında serum visfatin (sırasıyla p=0.118, p=0.143) ve ADMA değerleri (sırasıyla p=0.434, p=0.205) arasında fark olmadığı saptanmıştır. PKOS grubunda serum visfatin değerlerinin HDL-kolesterol ile pozitif, trigliserid düzeyi ile negatif ilişkili olduğu (sırasıyla r=0.271, p=0.039; r=-0.285, p=0.030), ADMA düzeyinin LDL-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (r=0.348, p=0.011). PKOS olgularında serum visfatin düzeyi ile serum ADMA ve HOMA-IR değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla r=0.068, p=0.631; r=0.088, p=0.513).

Sonuç olarak, PKOS olgularında serum visfatin düzeyi sağlıklı bireylere göre daha yüksektir, ancak bu yükseklik obezite, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili görünmemektedir. Serum visfatin düzeylerinin aterojenik lipid profili ile ilişkisi olabilir. PKOS olgularında yüksek serum visfatin düzeylerinin klinik öneminin ortaya konabilmesi için daha fazla sayıda örneklem içeren gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 031 İNFERTİLİTE NEDENİ İLE BAŞVURAN, 46, XX VE SRY GEN TRANSLOKASYONU POZİTİF SAPTANAN ERKEK OLGU

Bekir Uçan¹, Mustafa Özbek¹, Oya Topaloğlu¹, Ahmet Yeşilyurt², Aşkın Güngüneş¹, Taner Demirci¹, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hücre Araştırma Ve Genetik Tanı Merkezi

İnfertilite, jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm nedeniyle başvuran, SRY gen translokasyonu pozitif olan 46XX karyotipli normal fenotipik özelliklere sahip erkek olguyu sunduk.

Olgu : 39 yaşında erkek hasta. İnfertilite, bilateral jinekomasti, erektil disfonksiyon ve cinsel aktivitede azalma şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulamasında anlamlı bir özellik yoktu. Hastanın boyu 178 cm, ağırlığı 80 kg ve BMI 25 kg/m² idi. Fizik muayenesinde orta derecede bilateral jinekomasti saptandı. Yüzde, aksiller ve inguinal bölgelerde kıllanmada azalma mevcuttu. Testisler skrotumda, bilateral küçük ve yumuşak olarak palpe edildi. Penis boyutları normalden küçük olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde; böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan glukozu, tiroid fonksiyon testleri, prolaktin normaldi. FSH 26.7 mIU/ml (1.5-12.4 mIU/ml) ve LH 12.4 mIU/ml (1.7-8.6 mIU/ml) düzeyleri yüksek, total testosteron 0.198 ng/ml (2.8-8 ng/dl), serbest testosteron 4.0 (12-30 pg/mL) değerleri düşük olarak saptandı. Skrotal ultrasonografide her iki testis boyutlarının normalden küçük ve skrotumda olduğu izlendi (sağ testis; 8x9x14 mm, sol testis; 9x8x15 mm). Pelvik ultrasonografide müllerian yapılarait görünüm (uterus ve over) izlenmedi. Kemik mineral dansitometri incele-

mesinde L1-L4 T skoru -2.3 olarak osteopeni ile uyumluydu. Yapılan spermiyogramda sperm hücresi görülmedi. Hipergonadotropik hipogonadizm ön tanısı ile genetik ve sitogenetik incelemeler yapıldı. Hastanın sitogenetik incelemesinde 46XX erkek karyotipi saptandı. Moleküler çalışmalarda ise hastanın SRY gen bölgesini taşıdığı ancak incelenen diğer bölgelerde AZFa, AZFb, AZFc, AZFd delesyonu bulunduğu saptandı. Yapılan Y mikrolelesyon testinde hastanın SY133, SY14 (SRY) ve internal kontroller hariç incelenen tüm bölgelerinde delesyon saptandı.

Üç farklı fenotipi tanımlanan 46XX karyotipli erkek olgular ilk defa de la Chapella tarafından tanımlanmıştır. Erkeklerde nadir görülen bir sendromdur. Hipergonadotropik hipogonadizm saptanan olgularda, hem bu tür nadir görülen sendromların ayırıcı tanısında hem de klinefelter sendromu ve mozaik formlarının ayırıcı tanısı için karyotip tayini mutlaka yapılmalıdır.

P 032 56 YAŞINDA POSTMENOPOZAL BİR KADINDA LEYDİĞ HÜCRELİ TÜMÖR OLGUSU

Savaş Karataş¹, Muhammed Masum Canat¹, İdris Kuzu¹, Selvinaz Velet¹, Said Shafi Zuhur¹, Feyza Yener Öztürk¹, Savaş Özdemir², Fevziye Kabukcuoğlu³, Yüksel Altuntaş¹

¹ Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İstanbul
² Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul
³ Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

Leydig hücreli tümör overin seyrek rastlanan tümörlerinden biridir. Tüm over tümörlerinin %1'inden azını oluşturur ve sıklıkla 20-40 yaş aralığında gözlenir. Hızlı progresyon gösteren klinik ve laboratuvar hiperandrojenemi bulguları ile prezente olur.

56 yaşında postmenopozal kadın hasta polikliniğimize hirsutizm nedeni ile başvurdu. Hasta 11 yıldır tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve evre 1 kronik böbrek yetmezliği tanısıyla medikal tedavi ile izlemde idi. Yedi aydır progresif artan hirsutizm ve androjenemi bulguları mevcuttu. Ferriman Gallway skoru 19 saptandı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde total testesteron 359 ng/dl (14-76), serbest testesteron 14 pg/ml (<2.7), DHEA-S: 134 ug/dl (35-430),

bazal kortizol 23 mg/dl [6.2-19.4] 1 mg dekzametazon supresyon testi sonrası kortizol: 1.7 mg/d, 1.4 androstenedion: 6.93 ng/ml (0.3-3.5), 17 OH progesteron: 1.66 ng/ml (<3.2) olarak saptandı Adrenal baskılama testinde kortizol ve DHEA-S düzeylerinde baskılama varken testosteron düzeylerinde baskılama olmadı. Hastada over kaynaklı hiperandrojenemi düşünüldü. Görüntülemelerde batın MR da sol overde büyüme (2.6 x. 2.9 cm) tespit edilen hastanın PET değerlendirmesinde sol over normalden büyük ve sol overde heterojen karakterde hafif metabolizma artışı saptandı. Hastaya over kaynaklı tümör olarak düşünülerek TAH+ BSO operasyonu yapıldı. Histopatolojik incelemesinde 1.5 cm çaplı sol over kaynaklı steroid hücreli tümör, leydig hücreli tümör olarak saptandı. Evre 1 A olarak değerlendirilen hasta takibe alındı.

Sonuç: Androjen sekrete eden over tümörlerinin tanı ve tedavisi zor bir süreçtir. Genelde genç yaş grubunda görülmesine rağmen postmenopozal kadınlarda da hiperandrojenemi ayırıcı tanısında over kaynaklı tümörlerinin hatırlanması gerekmektedir.

Tablo 1	Bazal				Test Sonrası			
	0 dk (dakika)	20 dk	40 dk	Ortalama	0 dk	20 dk	40 dk	Ortalama
Total testosteron (ng/dl)	220	182	258	220	287	250	244	260
DHEAS (ng/dl)	700	111	119	110	33	37	62	37
Kortizol (ng/dl)	20	23	22	22	0.87	0.94	0.92	0.91

P 033 PKOS VE İDYOPATİK HİRŞUTİZMLİ HASTALARDA IGF-1 VE İNSÜLİN DİRENCİ

Evrin Çakır, Oya Topaloğlu, Nujen Çolak Bozkurt, Başak Karbek, Aşkın Güngüneş, Müyesser Saykılı Arslan, İlknur Öztürk Ünsal, Esra Tatal, Bekir Uçan, Tuncay Delibaşı
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara¹

Amaç: Hirşutizm, kadınlarda erkek tipi dağılım gösteren şekilde terminal kıllanma artışı olarak tanımlanır. Hirşutizm beraberinde fonksiyonel veya morfolojik olarak over disfonksiyonu saptanması durumunda polikistik over sendromu (PKOS) tanısı konulmaktadır. İdyopatik hirşutizm (IH) ise over disfonksiyonun bulunmadığı kadınlarda pilosebace ünitenin androjenlere artmış duyarlılığından

kaynaklanan hirşutizm olarak tanımlanır. PKOS ve IH reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Hiperinsülinizm ve insulin direnci bu hasta grubunda sık görülen bulgudur ve insüline benzer büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı protein-1 ve -2 sentezini azaltarak serbest IGF-1 düzeyini artırır. Serbest IGF-1 hemen hemen bütün dokular için potent bir mitojeniktir. Bu nedenle çalışmamızda PKOS' lu, IH'li hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda insülin ve IGF1 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda IGF-I seviyesi, açlık plazma glukozu, açlık insulin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve antropometrik ölçümler; PKOS (n=25), IH (n=33) ve sağlıklı kontrol grubunda (n=25) değerlendirildi. İnsülin direnci homeostasis model risk assessment-insülin resistant indeksi (HOMA-IR) ile hesaplandı.

Bulgular: Ortalama yaş, vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı gruplar arasında benzer izlendi (p>0.05). Ortalama IGF-1 ve ALT seviyeleri PKOS ve IH li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek izlendi ancak bu farklılık anlamlı bulunmadı (p=0.12, p=0.26, sırayla). Yaş ve VKİ faktörlerine göre düzeltme sonrası IGF-1 seviyeleri, IH ve PKOS'lu hastalarda anlamlı yüksek izlendi (p<0.05). IGF-1 seviyeleri yaş ile negatif (r:-0.471, p<0.05), ferrimann gallwey (FG) hirsutizm skoru ile (r:0.232, p<0.05) pozitif korelasyon gösterdi. ALT seviyeleri VKİ (r:0.466, p<0.05), FG (r:0.248, p<0.05), insülin (r:0.469, p<0.05), HOMA-IR (r:0.394, p<0.05) ve total testosteron (r:0.280, p<0.05) ile pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, IGF-1 ve ALT seviyelerinin PKOS ve IH gruplarında artmış olduğunu göstermektedir. Yüksek ALT ve IGF1 seviyeleri artmış hirşutizm skoru ve hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmuştur. IGF-1 ve ALT düzeylerinde artış hirşutizmlili hastalarda insulin direncinin erken bir göstergesi olabilir. İnsülin direnci olan hastalarda artmış IGF 1 düzeyleri ile ilişkili olarak epitel hücreli karsinom (meme, kolon) sıklığı artmıştır bu nedenle hastaların neoplastik hastalıklar yönünden takibi gerekmektedir.

P 034 YAŞLI DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Muhammet Yener Akpınar¹, Fatih Sargın², Hasan Ali Altunbaş³

1 Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
2 Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji Bilim Dalı

Amaç: Ortalama trombosit hacmi(OTH) bir trombosit aktivasyon belirteçidir. Büyük trombositler daha fazla yoğun granüle sahiptir ve daha fazla trombojeniktir. Diyabetes Mellitus(DM) OTH'nin arttığı hastalıklardan biridir, ancak yaşlı diyabetiklerde bu ilişkinin varlığını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Amacımız 65 yaş üstü diyabetiklerle diyabetik olmayanlar arasında OTH'ni karşılaştırmak, bu yaş grubundaki OTH ile HbA1c arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya 65 yaş ve üstündeki 50 tane tip-2 DM'li ve 30 tane diyabeti olmayan hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları DM'lilerde 68(65-80), diyabeti olmayan hastalarda ise 72(65-85)'ydi. Aktif enfeksiyonu olanlar, trombositopeni ya da trombositozu olanlar çalışmaya alınmadı. OTH'nin DM'li grupla diyabetik olmayan grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, DM'li hastalarda gruplar arasında OTH'ni karşılaştırmada T Testi, yaşın ve diyabetlilerde OTH'nin HbA1c ile arasındaki korelasyonu değerlendirmede Spearman testi kullanıldı.

Bulgular: OTH diyabetlilerde 9(6,8-10,6), diyabeti olmayanlarda ise 8,2(7,3-9,6) fl bulundu (p=0,001). Diyabetlilerde HbA1c'si %7 altı olanlarda (26 hasta) OTH 8,91±0,68 fl, %7 üstü olanlarda (24 hasta) ise 9,02±0,92 fl bulundu (p=0,622). DM'li hastalarda LDL kolesterolü 100 mg/dl altı olanlarda (12 hasta) OTH 8,1±0,5fl'ken 100 üstü olanlarda (38 hasta) 9,26±0,08 fl saptandı (p=0,001). HbA1c ile OTH arasında bir korelasyon yoktu (p=0,586, r=0,079). Yaş ile OTH arasında da bir korelasyon saptanmadı (p=0,613, r=0,057).

Tartışma: OTH, 65 yaş üzeri diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre daha büyüktür. Diyabetlilerde OTH'nin kan şekeri ile ilişkisi yoktur. Bu yaş grubunda LDL kolesterol artışı da OTH artışına katkı sağlıyor olabilir.

P 035 TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D3 SEVİYELERİ

Gül Gürsoy¹, Ahmet Cimbek¹, Zuhur Kılıç¹, Yaşar Acar¹, Berrin Demirbaş², Murat Bayram¹, Nazlı Gülsoy Kırnap¹, Fatih Güngör¹

1 Ankara Hastanesi
2 Mesa Hastanesi

Amaç: Düşük vitamin D konsantrasyonlarının diyabetes ve insülin rezistansı ile ters orantılı olduğu konusunda bilgiler çoğalmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalarda vitamin D seviyeleri ile bazı antropometrik ve metabolik verileri araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: 101 Tip 2 diyabetik hasta ve 60 kontrol ile gerçekleştirdiğimiz çalışmada her iki grubun vitamin D seviyeleri ile diğer parametrelerini kıyasladıktan sonra diyabetik hastalarda korelasyon analizi yaptık, ayrıca 25-hidroksi vitamin D3 seviyelerine göre hastaları sınıflandırıp kıyaslamaları tekrarladık.

Bulgular: Kontrollerle kıyaslandığında diyabetiklerde düşük 25-hidroksi vitamin D3 seviyelerine rastladık. Vitamin D indirekt insülin rezistansı indeksi ile negatif korele bulundu. Diyabetik hastalar 25-hidroksi vitamin D3 düzeyleri açısından gruplandığında hiçbir parametrede farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız tip 2 diyabetiklerde 25-hidroksi vitamin D3 seviyesinin belirgin olarak düşük olması yanında D vitamini eksik kişilerin insülin rezistan olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetik hastalarda vitamin D eksikliği varsa, vitamin seviyeleri azaldıkça metabolik parametrelerin daha kötüleşmediği spekülasyonunu yapmak istiyoruz. Hipovitaminozis D non-diyabetiklerde de saptandığından toplumumuza vitamin D ilavesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

P 036 DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN ÖNEMİ

Mehmet Ali Eren¹, Ayşe Nur Torun¹, Suzan Tabur¹, Turgay Ulaş², Mehmet Demir², Tevfik Sabuncu¹, Nurten Aksoy³

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

Amaç: Bozulmuş yara iyileşmesinin başlıca nedenlerinden biri diyabetes mellitustur, ancak altta yatan kesin mekanizma halen açık değildir. Çalışmamızda diyabetik ayak ülseri olan hastalarda, kollajen döngüsünün önemli bir belirteci olan serum prolidaz aktivitesinin (SPA) diyabetik ve sağlıklı gönüllülere göre nasıl değiştiğini incelemeyi amaçladık.

Metot: Çalışmaya tip 2 diyabetli ve ayak ülseri olan hasta 27 hasta (diyabetik ayak grubu), ayak ülseri olmayan 27 tip 2 diyabetik hasta (diyabetik grup) ve 27 sağlıklı (kontrol grubu) alındı. Çalışma grupları yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzerdi. Tüm gruplarda metabolik, inf-lamatuvar parametreler ve SPA ölçüldü.

Sonuçlar: Diğer iki çalışma grubuna göre diyabetik ayak grubunda SPA daha yüksek (her iki p<0.001) ve HDL kolesterol düzeyi de daha düşüktü (sırasıyla p=0.017 ve <0.001). SPA yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) ile pozitif (r=0.313, p=0.021), HDL kolesterol ile negatif (r=-0.233, p=0.036) korelasyon gösterdi.

Tartışma: Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda SPA'nın ayak ülseri olmayan diyabetik hastalar ve sağlıklı kişilere göre yüksek saptanmıştır. Diyabetik ayak ülserinde prolidazın doğal iyileşme sürecindeki önemi ve bu süreci etkileyebilecek mekanizmalar ile ilişkisini ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

P 037 KOMPLİKASYONSUZ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA KİNETİK ABİLİTY TRAINER(KAT)-4000 VE EVDE YAPILAN EGZERSİZLERİN ÜÇ AYRI DENGİ TESTİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Sibel Ertek¹, Saime Ay², Nilay Cüzdan², Şebnem Koldaş³, Deniz Evcik², Gürbüz Erdoğan⁴

1 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa
2 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. R. Ege Hastanesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bilim Dalı, Ankara
3 Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bilim Dalı, Antalya
4 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. R. Ege Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Diyabet özellikle uzun süre kontrol altında değilse hastalarda denge problemlerine yol açabilir.Diyabetik hastaların denge becerileri ve bunun sayısal olarak değerlendirilmesi ile ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Kinetik Ability Trainer(KAT) eşliğinde ve evde yapılan denge egzersizlerinin nörovas-küler komplikasyonu olayan diyabetik hastalarda 3 ayrı skala ile değerlendirilmesini ve karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem: Mikro- veya makro- vasküler komplikasyonu bulunmayan, en fazla 5 yıldır tanısı olan 45 tip 2 diyabet hastası (ortalama yaş 59.60+/-9.71 yıl) çalışmaya alındı. Ortalama HbA1c: 6.57+/-1.21 % idi.Denge yeteneğini ve ölçümlemleri etkileyecek görme ve ortopedik sorunları,nörolojik hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.Hastalar 2 gruba randomize edildi: Grup 1(n=25 kişi) KAT-4000 cihazı ile fizyoterapist eşliğinde günde 14 kez çalıştırıldı. Grup 2(n=20 kişi) evde denge egzersizlerini yine günde 14 kez uyguladılar. Denge değerlendirmesi Berg Denge Skalası, Zamanlı Up&Go Testi ve KAT denge skorlaması ile olmak üzere 3 ayrı yöntemle değerlendirildi.KAT Denge Skorlaması cihaz tarafınca otomatik olarak static ve dinamik değerlendirme ile yapıldı.Her iki grup ayrıca Hendrich II Düşme Riski Modeli ile puanlandı.Tüm ölçümler egzersiz programından önce ve 1 ayın sonunda her hasta için tekrarlandı.

Bulgular:Yaş, cinsiyet, HbA1c, VKİ, vitamin B12 düzeyleri her iki grupta da benzerdi.Başlangıçta gruplar arasında ölçümlemlerde herhangi bir farklılık gözlenmezken 1 ay sonun-

da KAT-4000 statik ve dinamik denge skorları,Berg Denge Skalası, Zamanlı Up&Go Testi, static ve dinamik KAT-4000 skorlamaları, Hendrich II Düşme Riski Modeli(HIIDRM) puanlamaları Grup1 lehine anlamlı olarak farklı bulundu (p<0.005).Grup 2'de başlangıç değerlerine göre tüm denge ölçümlerinde anlamlı farklılıklar gözlenirken, HIIDRM puanlamalarında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmedi. Grup 1'de de başlangıç ve 1. ay sonundaki denge ölçümlerinde anlamlı fark bulundu, HIIDRM puanlamalarında da anlamlı iyileşme gözlemlendi(p<0.005).

Sonuç:Diyabetik hasta grubunda KAT cihazı veya evde denge egzersizleri ile denge skorlamasında belirgin iyileşmeler sağlanabilir.KAT denge egzersiz çalışmaları ayrıca düşme riskini azaltmada yardımcı olabilir.

P 038 ŞANLIURFA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ TAKİBİNDEKİ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMINDA UYUMSUZLUK NEDENLERİ VE HASTALIK DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

Sibel Ertek

Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa

Amaç: Şanlıurfa ilinde takip edilen ve tanısı konmuş yaklaşık 50.000 diyabet hastası mevcuttur. Hastanemizdeki takip edilmekte olan bu hastaların ne kadarında glisemik hedeflerin sağlandığı ve sağlanamayanlarda bunun nedenlerini ortaya koymak için kesitsel bir çalışma planlandı.

Yöntem: Hastanemizdeki takip edilmekte olan 100 tip 2 diyabet hastası MHRS randevu sistemindeki randomize sırası ile çalışmaya alındı. Gestasyonel diyabet, tip1 diyabet ve sekonder diabeti olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 57 kadın, 43 erkek hastada ortalama yaş 50,9+/-10,4 bulundu. Hastaların %91'inde metabolik sendrom diyabete eşlik etmekteydi. Ortalama vücut kitle indeksi 33,77+/-5,7 kg/m2 , bel çevresi 97,1 +/- 11 cm bulundu. Açlık kan glukozu ortalaması 197+/-75 mg/dL, tokluk glukozu 318+/-114 mg/dL, ortalama HbA1c: 9,96+/-2,33 %, LDL: 131,4+36 mg/dL (hastaların %70'i statin kullanmaktayken), trigliserid: 209+/-110

mg/dL, HDL: 45,6+/-22 mg/dL olarak bulundu. Hastaların %49'u insülin kullanırken ortalama insülin dozu 53,3 ünite/ gün bulundu. Bilinen aterosklerotik kalp hastalığı oranı %21, geçirilmiş serebrovasküler hastalık %7 , ultra-sonografide tesbit edilen alkole bağlı olmayan steatohepatit %73 (%65 hastada evre 2, %51 hastada evre 1) olarak tesbit edildi. Tedaviye uyumsuzluk %72 olarak belirlendi. Tedaviye uyumsuzluğun %43 hastada birden fazla nedeni bulunmaktadır. En sık nedenler hastaların okuma-yazma bilmemeleri, unutkanlık, dil problemleri, sağlık güvencesi ile ilgili problemler, yaz mevsiminde şehir dışına işçi olarak giden hastaların fazlalığı ve o sıradaki yaşam koşulları, ilaçlarla ilgili yaygın yanlış önyargılar, polifarmasi, ilaç yan etkileri, hipoglisemi ve glukometre ile şeker ölçmenin tedavi edici bir etkisinin olduğunun düşünülmesi olarak tesbit edildi.

Sonuç: Hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasında diyet ve diyabet eğitimi ile medikal tedaviye uyumun sağlanması önemlidir. Bölgedeki yeme alışkanlıkları (aşırı yağlı ve fazla yemek yeme alışkanlığı, tatlılar, vb), egzersiz imkanlarının sosyal (gelenekler, vb) ve fiziksel (aşırı sıcak hava koşulları vb) nedenlerle az olması, kadınlarda gebelik sayısının fazla olması nedeniyle metabolik sendrom sıklığı fazladır ve diyabet kontrolü zordur.

P 039 DİYET VE İNSÜLİNLE TEDAVİ EDİLEN GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNİN BELİRLEYİCİLERİ: VAKA- KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Sibel Ertek¹, Gürbüz Erdoğan²

1 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa.
2 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. R. Ege Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Diyetle veya insülinle glisemik kontrolü sağlanan gestasyonel diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sistolik (SKB) ve diastolik kan basınçları (DKB) üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 100 g oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre gestasyonel diyabet tanısı almış 64 kadın hastayı çalışmamıza dahil ettik. Bunlardan 21 tanesi diyet ve yaşam tarzı

değişiklikleri ile izlendi (Grup1), diğer 43 hasta ise diyet ce yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak insulin tedavisine alındı (Grup2). Tüm hastalar çalışma başında ve çalışma boyunca normotansif ve ötrioid olarak izlendi. Tanı sırasında ve 3 ay sonunda hastaların kan basıncı değişiklikleri ve metabolik testleri değerlendirildi. Her grup ANOVA testi ile karşılaştırıldı, SKB ve DKB değişiklikleri ile ilgili faktörler stepwise çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Gebelik sayısının yüksek olduğu bu bölgede, hastalardan sadece 7 tanesi ilk gebeliğindeydi ve ortalama gebelik sayısı (parite) 4.7+/-2.6 (minimum 1- maksimum 10 gebelik) bulundu. Son gebelikten beri geçen zaman ortalama 32.9+/-28.6 aydı. Hastaların 55'inde metabolik sendrom mevcuttu. Grup 1 ve 2 arasında yaş, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, son gebelikten beri geçen süre ve metabolik sendrom varlığı açılarından anlamlı fark yoktu. Grup 2'nin açlık kan glukozu ve trigliserid değerleri an-

lamli olarak daha yüksekti (Tablo1). Grup 2'de kullanılan ortalama insulin dozu 8.7+/-6.4 ünite/gün (minimum 4 unite-maksimum 32 unite/gün) olarak bulundu. Regresyon analizine göre Grup 1'de SKB ile ilişkili faktörler, başlangıçtaki SKB ve yaş iken, DKB değerleri başlangıç SKB ile DKB ölçümleri, son gebelikten sonra geçen süre, LDL ve trigliserid değerleri ile ilişkili bulundu. Grup 2 için ise DKB ile ilgili faktörler Başlangıç SKB ve 1.saat glukoz değerleri, SKB ile ilişkili faktörler ise başlangıç SKB, DKB, yaş, başlangıçtaki HBA1c değeri, LDL ve gebelik sayısı olarak bulundu.

Sonuç: Glisemik kontrol altında izlediğimiz yüksek pariteli gestasyonel diyabetik hastalarda yaptığımız bu çalışma, hastaların takibinde başlangıç kan basıncı, glisemi ve lipemi gibi metabolik parametrelerin yanısıra gebelik sayısı ve son gebelikten beri geçen süre gibi faktörlerinde kan basıncı üzerinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 1: Gestasyonel Diyabetik iki grubun başlangıç ve 3. ay sonunda ve birbirleri ile metabolik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Sadece Diyet (Grup1)			Diyet+insulin (Grup2)			P**
	Vizit 1	Vizit 2	P	Vizit 1	Vizit 2	P	
Vücut kitle indeksi	31.21±4.6	31.20±4.8	NS	33.32±5.6	33.77±5.4	AD	AD
SKB	112.0±15.9	103.33±10.5	0.001	112.09±16.5	106.69±13.0	0.003	AD
DKB	74.38±8.5	69.71±5.4	0.013	73.53±10.33	72.37±9.08	AD	AD
Açlık glukozu	88.14±7.76	86.5±4.58	NS	103.29±26.88	86.86±7.71	0.001	0.017
1.saat glukoz	186.52±11.4	111.01±7.27	0.001	211.73±38.5	123.48±26.07	0.001	AD
HbA1c	5.42±0.66	5.00±0.54	0.001	5.93±0.91	5.30±0.62	0.001	AD
LDL	147.47±41.83	116.41±24.01	0.001	137.86±36.59	113.51±18.26	0.001	AD
HDL	75.40±18.05	81.56±9.85	0.019	72.95±14.07	81.02±12.44	0.001	AD
TG	196.34±81.49	164.36±53.93	0.001	275.16±106.27	209.75±66.04	0.001	0.037

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil. (p>0.05) P**: Gruplararası ANOVA testi sonuçlarına göre p değeri.
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, HbA1c: Glukohemoglobin, LDL: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG:trigliserid.

Tablo1

reci 29 Şubat 2012 'de tamamlanmıştır; sonuçların 2016'da elde edilmesi beklenmektedir. LEADER®, liraglutid'in T2D hastalarında KV sonuçlar üzerindeki uzun dönemli etkilerini test eden ilk çalışmadır.

P 041 ISOTRETİNOİN KULLANAN BİR HASTADA DİYABETİK KETOZ TABLOSU İLE ORTAYA ÇIKAN TİP 1 DİYABETES MELLİTUS: SONUÇ MU, TESADÜF MÜ?

Şefika Burçak Polat¹, Muhammed Saçıkara¹, Berna Evranos¹, Cafer Kaya¹, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹
Atatürk Hastanesi

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) gelişiminde sorumlu olan çevresel faktörler arasında viral enfeksiyonlar, aşılarda diyet, erken yaşta inek sütüne maruziyet, D vitamini eksikliği, bazı ilaçlar, maternal yaş, preeklampsi öyküsü, düşük doğum ağırlığı gibi perinatal faktörler yer almaktadır. Isotretinoin (Roaccutane®) akne tedavisinde sıklıkla kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Ancak tedavi altındaki hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme, dislipidemi, insülin rezistansı ve Tip 2 DM gelişimi bildirilmiştir. Bu bildiride akne tedavisi için isotretinoin kullanırken diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran bir Tip 1 DM olgusu sunulmuştur.

OLGU: 18 yaşındaki erkek hasta 2 haftadır olan çok su içme, sık idrara çıkma ve ağız kuruluğu yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde; spot plazma glukozu: 400 mg/dL, idrarda keton (++++), arteriyel kan gazında PH:7.30, HCO3: 15 mmol/L idi. Diyabetik ketoasidoz ön tanısı ile servise kabul edilen hastanın fizik muayenesinde cilt ve mukozaların kuru olması dışında pozitif bulgu yoktu. Özgeçmişinde son yedi aydır akne vulgaris nedeni ile isotretinoin tedavisi almakta olduğu öğrenildi. Hastanın bazal C-peptid düzeyi <0,5 ng/mL idi. Diyabetik ketoasidoz için intravenöz hidrasyon ve insülin infüzyonu tedavisi uygulandı. Hastanın idrar ketonu negatifleşip kan gazında asidoz tablosu düzeldikten sonra günde dört enjeksiyon olacak şekilde yoğun insülin tedavisine geçildi. Hastanın glutamik asit dekarboksilaz antikor düzeyi yüksek titrede pozitif bulundu. Hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile Tip 1 DM olarak kabul edildi.

P 040 LİRAGLUTİD'İN DİYABETTEKİ ETKİSİ VE ETKİNLİĞİ: KARDİYOVASKÜLER SONUÇLARIN DEĞERLENDİRMESİ (LEADER®) ÇALIŞMASI: GEREKÇE VE ÇALIŞMANIN TASARIMI

İlhan Satman¹, Abdurrahman Çömlekçi², Richard Bergenstal³, Gilbert Daniels⁴, Johannes Mann⁵, Steven Nissen⁶, Stuart Pocock⁷, Bernard Zinman⁸, John Buse⁹, Alan Moses¹⁰, Marcin Zychma¹¹, Steven Marso¹²

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
3 Uluslararası Diyabet Merkezi, Minneapolis, Mn, Abd
4 Massachusetts Hastanesi
5 Friedrich Alexander Erlangen Üniversitesi
6 Cleveland Klinik Vakfı
7 Londra Hijyen Ve Tropikal Tıp Okulu
8 Toronto Üniversitesi
9 North Carolina Üniversitesi Chapel Hill Tıp Fakültesi
10 Novo Nordisk Inc
11 Novo Nordisk
12 Saint Luke's Mid Amerika Kalp Ve Damar Enstitüsü

Liraglutid, T2D hastalarında kullanım için onaylanmış, günde bir kez kullanılan insan glukagon benzeri peptid-1 analogudur. Liraglutid açlık glukoz düzeylerinde, hemoglobin A1c düzeylerinde, vücut ağırlığında ve sistolik kan basıncında anlamlı düşüşlerle ilişkili bulunsada, kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. LEADER®, T2D hastalarında her ikisi de bakım standardı ile kombinasyon halinde kullanıldığında liraglutid'in plasebo ile birleşik majör advers kardiyovasküler olaylar açısından en az plasebo kadar etkili olduğu yönündeki hipotezi araştırmak için tasarlanmış uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. 32 ülkede, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan yaklaşık 9000 T2D hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar 3.5–5 yıl boyunca günde bir kez 1.8 mg liraglutid ya da plasebo artı standart bakım uygulanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmektedir. Birincil son nokta, randomizasyondan itibaren kararlaştırılmış birleşik kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan MI ya da fatal olmayan inme olayına kadar geçen süredir. Çalışma olaya ve zamana dayalıdır, 611 olay gerçekleşinceye ve minimum ilaç maruziyeti süresi 42 aya ulaşıncaya dek sonlandırılmayacaktır. İkincil sonuçlar, genişletilmiş birleşik KV sonucu, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, birleşik mikrovasküler sonucu (göz+böbrek), ayak ülserlerini, metabolik kontrol ve KV riskle ilgili çeşitli parametreleri içermektedir. Eşit etkililik gösterildiği takdirde, bir üstünlük testi yapılacaktır. İlk hasta Eylül 2010'da kaydedilmiş ve çalışmaya dahil olma sü-

Akne tedavisinde isotretinoin sık kullanılan bir medikal ajandır. İso-tretinoin kullanımının Tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İso-tretinoine bağlı insülin direncinin sebebi lipid peroksidasyonun artmış olmasına bağlanmıştır. İlacın Tip 1 DM ile ilişkili olabileceği ise literatürde sadece 28 yaşında bir erkek vakada bildirilmiştir. Bu durum açıklanamamakla birlikte sunduğumuz vakada olduğu gibi Anti GAD pozitifliğinin olması fizyopatolojide immün mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu vaka nedeniyle isotretinoin kullanan hastaların aralıklı olarak kan şekeri ve lipid parametreleri açısından takiplerinin yapılması gerektiği görüşündeyiz.

P 042 MUHTEMEL SİTAGLIPTİN KULLANIMINA BAĞLI KÜTANÖZ LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT: OLGU SUNUMU

Bekir Uçan¹, Oya Topaloğlu¹, Evrim Önder², Erman Çakal¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Aşkın Güngüneş¹, Müyesser Sayki Arslan¹, Esra Tatal Akkaya¹, Taner Demirci¹, Tuncay Delibaşı¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Vaskülitler primer gelişebileceği gibi, enfeksiyonlara ve ilaçlara bağlı olarak sekonder de gelişebilir. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri son birkaç yıldır kullanımda olan yeni jenerasyon oral antidiyabetiklerdir. Bir DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin ve metabolitleri alleji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Biz muhtemel sitagliptin kullanımı ile ortaya çıkan bir yan etki olan kütanöz lökositoklastik vaskülitli vakayı sunmaktayız.

*

Olgu: Altı yıldır tip 2 diyabet tanısıyla takip edilen 46 yaşındaki erkek hasta rutin kontrolleri için polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 5 yıldır koroner arter hastalığı ve 2 yıldır hipotiroidisi mevcuttu. Hasta bu tanılarına yönelik olarak metformin 2x1000 mg/gün, levotiron 200 mcg/gün, asetilsalisilik asit 100 mg/gün ve atorvastatin 20 mg /gün kullanmaktaydı. Fizik muayenesinde boyu 175 cm, ağırlığı 120 kg, BKM:39 kg/m², kan basıncı 130/85 mmHg idi. Laboratuvar incelemesinde açlık kan glukozu 210 mg/dl, HbA1C

değeri % 7.6, T.kolesterol değeri 236 mg/dl, trigliserid düzeyi 235, LDL-kolesterol düzeyi 153 mg/dl, AST 28u/l, ALT 43 u/l, kreatinin değeri 0.9mg/dl idi. Tam idrar tetkikinde +3 glukoz ve +1 protein saptanması üzerine bakılan günlük protein atılımı düzeyi 47 mg/gün olarak ölçüldü. Hastanın kan şekerinin regüle olmamasından dolayı metformin tedavisine sitagliptin 100 mg eklendi, diyet ve egzersiz önerileri ile 1 ay sonra kontrole çağrıldı. 15 gün sonra hastanın bacaklarında aniden ortaya çıkan kırmızı renkte basmakla solmayan, kaşıntılı yaygın döküntüler olması üzerine polikliniğimizde başvurdu. Fizik muayenesinde döküntüler palpabl olup üzerinde ısı artışı yoktu. Sistemik muayenesinde alt ekstremitedeki döküntüler dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar bulgularında renal fonksiyonlar, karaciğer fonksiyon testleri, total IgE düzeyleri, vaskülit belirteçleri (ANA, anti-DNA, RF, p-ANCA, C3, C4) normal olarak saptandı. Tam idrar tahlilinde nefrit ile ilişkili yeni bir bulgu saptanmadı. Hastada bu döküntülere sebep olacak olası sitagliptin tedavisi dışında yeni bir enfeksiyon veya ajan tespit edilmedi. Hasta dermatoloji bölümü ile konsülte edildi. Dermatoloji bölümünce yapılan cilt biyopsisi sonucu lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olarak geldi. Sitagliptin tedavisinin kesilmesini takip eden 10 gün içerisinde hastanın döküntüleri geriledi ve takipte kayboldu. Bu komplikasyonun sitagliptin tedavisine bağlı kesin olarak bağlı olup olmadığının teyid edilmesi için tekrar başlanması gerekirdi ancak lökositoklastik vaskülit önemli bir komplikasyon olduğundan bu teyid yapılmadı. Literatürde sitagliptinin vaskülit yaptığına dair bilgiye rastlanmamıştır ancak DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile kütanöz lökositoklastik vaskülit olabileceğinin akılda tutulması gereklidir.

P 043 OLGU SUNUMU: TEDAVİYE DİRENÇLİ METASTATİK MALİGN İNSÜLİNOMA OLGUSU

Emre Bozkırlı¹, Gülay Şimşek Bağır¹, Okan Bakiner¹, Çağatay Andic², Ali Fuat Yapar³, Hüseyin Abalı⁴, Fazilet Kayaselçuk⁵, M. Eda Ertörer¹

1 Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, Adana

2 Başkent Üniversitesi, Girişimsel Radyoloji Bd, Adana

3 Başkent Üniversitesi, Nükleer Tıp Abd, Adana

4 Başkent Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bd, Adana

Başkent Üniversitesi, Patoloji Abd, Adana⁵

Giriş: İnsülinomalar nadir nöroendokrin tümörlerdir. Tek malignite kriteri metastazlarının varlığıdır. Birincil tedavi yöntemi cerrahidir, ama malign olgularda sadece tümör yükünü azaltmak yeterli değildir. Malign hastalarda hipoglisemi ataklarının önlenmesinde diazoksit, streptozotisin, somatostatin analogları ve son zamanlarda rapamisin-everolimus gibi rapamisin memeli hedef inhibitörleri (mTOR inhibitörleri) denenmektedir.

Olgu: 61 yaşında kadın hasta insülinoma öntanısı ile dış merkezden kliniğimize yönlendirildi. Son iki haftadır sürekli dekstrozu infüzyonu aldığı, infüzyon kesilince derin hipoglisemilerinin olduğu öğrenildi. Yatırılan hastanın dekstrozu kesilince dakikalar içinde kan şekeri 41mg/dl'e düştü. Eş-zamanlı insülini 82uIU/ml, c-peptid düzeyi 3.02pmol/ml bulunarak insülinoma tanısı doğrulandı. Çekilen abdomen magnetik rezonans görüntülemeye (MRG) pankreas gövdesinde 74x33 mm çaplı vasküler yapılar invaze primer tümör, portal hilusta multipl lenfadenopati ve karaciğerde sağ ve sol loblarda büyüklüğü 5 cm çaplı multipl metastatik lezyonlar saptandı. Karaciğerdeki lezyonları histopatolojik olarak nöroendokrin tümör metastazı olarak raporlandı. Vasküler invazyon ve yaygın karaciğer metastazları sebebiyle cerrahi düşünülmedi.

Sürekli intravenöz dekstrozu desteği gerektiren olguda, artan dozlarda kısa etkili oktreotit tedavisine ve literatürle uyumlu olarak uzun etkili oktreotit tedavisine yanıt alınmadı. Eş zamanlı olarak, hepatik arterden intra-arteriyel yolla 50 mCi (1.85 GBq) Y-90 ile işaretli resin mikroküre (Sir-spheres) verilerek, metastatik lezyonlara radyoembolizasyon uygulandı. İşlemden bir ay sonra hastanın dekstrozu infüzyonu ihtiyacının aynı şekilde devam etme-

si nedeniyle, primer tümör bölgesine 15 seans radyoterapi uygulandı ve eş-zamanlı ağızdan Everolimus 10mg/gün başlandı. Everolimus tedavisinin 5. gününden sonra hastanın dekstrozu infüzyon ihtiyacı azalmaya başladı ve tedavinin birinci haftasında dekstrozu desteği tamamen kesilebildi. Everolimus tedavisiyle eve gönderilen hasta bir ay sonra kontrole geldiğinde, hipoglisemi ataklarının azalarak devam ettiği öğrenildi. Kontrol abdomen MRG'de primer tümör ve karaciğer sol lobdaki lezyonların gerilemekle birlikte, sağ lob inferior kesimde iki adet metastatik kitlenin benzer şekilde sebat ettiği görüldü. Bu lezyonlara selektif kateterizasyon sonrası 5 florourasil ve sonrasında Doksorubisin+DC beat (300-500) mikropartikülleri ile kemoembolizasyon uygulandı. Takipte dekstrozu desteği ihtiyacı göstermeyen hasta Everolimus 10mg/gün tedavi önerisi ile taburcu edildi.

Sonuç: Cerrahi uygulanamayan malign insülinoma olgumuza, standart palyatif tedavilerin dışında literatürde mevcut olan alternatif invaziv mikroembolizasyon yöntemleri ve konvansiyonel radyoterapi uygulandı. Mevcut tedaviler içerisinde en olumlu klinik yanıtın Everolimus tedavisiyle gerçekleştiği gözlemlendi. Seçilmiş malign insülinoma olgularında Everolimus tedavisi umut vaat etmektedir.

P 044 DİYABETİK HASTALARDA DERİ BULGULARI

Murat Şahin¹, Perihan Öztürk², Yasemin Doğan², Kamile Gül¹, Mesut Özkaya³

1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

3 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) birçok sistemi etkiler. Bunlardan biriside deridir. Diyabet hastalarında cilt bulgularının sıklığı %30-71 arasında değişmektedir. Deri bulguları diyabetin direk metabolik etkileri sonucu gelişebileceği gibi, komplikasyonlarına veya tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu çalışmada amacımız polikliniğimize başvuran diyabetik hastalarda deri bulgularını ve sıklığını incelemek.

Yöntem: Endokrinoloji polikliniğine başvuran 81 diyabetik

hastanın cilt muayeneleri bir dermatoloji uzmanı tarafından yapılmış ve cilt bulguları kaydedilmiştir. Hastaların demografik verileri, kan şekeri, HgA1C, lipid değerleri ve komplikasyonları kaydedilmiştir. Daha önceden bilinen dermatolojik hastalığı olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

Bulgular: Çalışmada 81 hasta deri bulguları açısından değerlendirildi. Hastaların 7'si (%8.6) tip 1 DM, 74'ü (%91.4) tip 2 DM idi. Hastaların 28'i erkek (%34.6), 53'ü kadın (%65.4), tip 1 DM'lilerin ortalama yaş 31.43 yıl (22-45), tip 2 DM'lilerin ise 53.84 yıl (27-82) idi.

En sık görülen deri bulgusu %61 (n=49) oranında akrokor-don, ikinci sıklıkta ise %54.9 (n=44) oranında diyabetik ka-lın deriydi. Kaşıntı ve kuruluk %52.4 (n=42), sarı tırnaklar %50 (n=40), periungal telenjiyektazi ise %43,9 (n=35) ora-nında görüldü. Diyabetik dermopati %35,4 (n=28) ve di-ğerleri %9.5 (n=7) gözlenmiştir.

Kullanılan ilaçlar ve cilt bulguları arasındaki ilişki ince-lendiğinde diyabetik dermopati metformin kullanan tip 2 DM'li hastaların %25'inde gözlenirken, metformin kulla-nmayan hastaların %47'sinde izlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0.05). Akrokordon insulin kullanan tip 2 DM hastalarında %46 oranında saptanırken, insulin kullanmayanlarda %76 oranında saptanmıştır ve fark anlamlıydı (p <0.05).

Sonuç: DM'de deri bulguları sıklıkla hastalık geliştikten sonra meydana gelir, fakat bazen hastalığın ilk bulgusu da olabilir. Tip 1 DM hastalarında daha çok otoimmün tipte deri lezyonları izlenirken, tip 2 DM hastalarında daha çok enfeksiyonla ilişkili deri bulguları meydana gelmektedir. Çalışmamızdaki önemli sonuçlardan biri metformin kul-lanan hastalarda diyabetik dermopatinin daha az rastlan-ması idi. Diyabetik hastalar kronik komplikasyonları için taranırken cilt bulgularının da değerlendirilmesinin fay-dalı olacağını düşünmekteyiz.

P 045 RAT KARACİĞERİNDEN HEPATOSİT İZOLASYONUNDA MODİFİYE BİR YÖNTEM: ZAMANDAN KAZANMAK

Meltem Ateş¹, Ferda Alpaslan Pınarlı², Gülnur Take Kaplanoğlu³, Meral Tiryaki², Sercan Mercan², Davut Erdoğan², Gülbahar Böyük², Oya Topaloğlu⁴, Ahmet Yeşilyurt²

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Hücre Araştırma Ve Genetik Tanı Merkezi, Ankara

³ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

AMAÇ: Karaciğer yetmezliğinde organ transplantasyonu-na alternatif olarak önerilen hepatosit nakli; metabolik hastalıklar ve akut karaciğer yetmezliğinde denenmekte olan yeni ve deneysel bir tedavi şeklidir. Hepatosit izolas-yonu pankreas adacık nakli çalışmalarında pankreasla aynı embriyolojik bölümden gelişmeleri nedeniyle hem B hücreye kaynaklık etmesi, hem de adacık canlılığını artırmak için yapılan ko- kültür çalışmalarında kullanıldığı için de önemlidir. İzolasyonda hepatosit sayısı ve canlılığı kıy-metli iki parametredir. Biz de çalışmamızda standart izo-lasyon yöntemini modifiye ederek kısa sürede, çok sayıda ve yüksek canlılıkta hepatosit izole etmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Deneyde 10 adet, beş aylık Wistar Albino rat kul-lanıldı. İzolasyonda beş ratda iki basamaklı enzim yönte-mi bilinen şekliyle, diğer beşinde ise solüsyon miktarları, veriliş biçimleri ve seperasyon sistemleri modifiye edilip işlem basamakları kısaltılarak çalışıldı. Çalışmanın so-nunda Cell Countes hücre sayım cihazında sayı, tripan blue, FDA, ve PI boyası ile canlılık, PAS boyası ve albumin, α-fetoprotein, CK-19 gen ekspresyonları ile karakterizas-yon yapıldı.

BULGULAR: İlk beş ratda uygulanan standart iki basa-maklı enzim yöntemiyle izolasyonda ortalama hücre sayısı 4x10⁶, canlılık %58 ve işlem süresi dört saat olarak bu-lundu. PAS boyama ve gen ekspresyonları hepatosit hücre varlığını doğruladı. Diğer beş ratda uygulanan modifiye yöntemde ise ortalama hücre sayısı 6x10⁶, canlılık %93 ve işlem süresi üç saat olarak saptandı. Hepatosit hücre karakterizasyonu yine PAS boyama ve gen ekspresyonları ile yapıldı.

SONUÇ: Hepatosit hücre izolasyonunda kullanılan iki basamaklı enzim yönteminin modifikasyonu ile standart yöntemde elde edilen hücre sayısında ve canlılığında artış, izolasyon süresinde ise kısalma gözlemlendi. Standart yöntemde yapılan modifikasyonla hücre canlılığında be-lirgin artışın nedeninin izolasyon süresindeki kısaltmaya bağlı olduğu düşünüldü. Bu kısalmanın hücre sayısında bir azalmaya neden olmadığı gibi daha fazla hücre elde-si ile sonuçlandırıldığının gözlenmesi, modifiye yöntemin he-patosit izolasyonlarında tercih edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

P 046 OTUZ YILDIR TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANISI İLE TAKİP EDİLEN MODY 3 HASTASI: OLGU SUNUMU

Oya Topaloğlu¹, Ahmet Yeşilyurt², Esra Tural¹, Müyesser Saykılı Arslan¹, Başak Karbek¹, Erman Çakal¹, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Ve Kompleks Hastalıklar Ünitesi, Ankara

Genç yaşta görülen erişkin tipi diyabet-maturity onset diabetes of young (MODY) otozomal dominant geçişli ka-lıtsal diyabet formudur, monojenik ya da genetik diyabet olarak da adlandırılır. Literatür verilerine göre MODY tüm diyabetiklerin %1-2'sini oluşturur. Türk popülasyonu için MODY sıklığı ve eşlik eden gen mutasyonları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Biz burada otuz yıldır tip 1 diyabet ola-rak takip edilen ve bu süreçte gereksiz tedavilere maruz kalan ancak gen analizi ile MODY 3 tanısı konulan vakamızı sunduk.

Olgu: Otuz yıldır tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip edi-len 48 yaşındaki kadın hasta kan şekeri regülasyon bozuk-luğu ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde boy: 160 cm, kilo: 60 kg, VKİ: 23.4 kg/m² idi. Son 4 yıldır günde 100 ünite olacak şekilde intensif insülin tedavisi al-maktaydı. Hastanın kan şekeri bu süreçte regüle olmadığı için diyabetik retinopati gelişmiş ve toplam 6 defa lazer tedavisi uygulanmıştı. Ancak idrarda mikroalbuminüri-si tespit edilmedi, kreatinin klirensi 148 ml/dk olarak he-saplandı. Hastanın bazal C-peptid düzeyi 1.8 ng/mL olup bakılan anti-insülin, anti-adacık ve anti-GAD antikorları

negatif olarak raporlandı. Hastanın soy geçmişinde yoğun bir diyabet öyküsü mevcuttu. Başlangıcı ve seyri nedeni ile MODY düşünülen hastanın insülin dozu azaltılarak yarıya inildi ve tedaviye ek olarak sülfonilüre tedavisi eklendi. Te-davi değişikliği yapıldıktan 1 ay sonra sonra bakılan HbA1c değeri %12'den %9.5'a geriledi. Sekanslama yöntemi ile çalışılan gen analizinde mutasyon saptanarak MODY 3 ta-nısı konuldu. Ailenin sağlıklı ve hastalıklı bireylerinin tara-ması halen devam etmektedir.

MODY diyabetin bir alt grubu olup kalıtsal özellik göste-rir. Literatürde 11 adet MODY tipi tanımlanmıştır. Değişik popülasyonlarda alt gruplarının yüzdesi değişmekle birlikte literatür verilerine göre en sık MODY 2 ve MODY 3 görül-mektedir. Ancak Türk popülasyonu için MODY sıklığı, eşlik eden mutasyonlar ve yeni mutasyonların varlığı bilin-me-mektedir. Ülkemiz için sağlıklı ve doğru oranların verile-bilmesi için MODY şüphesi olan hastaların bir kayıt sistemi (registry) altında toplanması yarar sağlayacaktır. Böylece alt gruplara göre hastalığın nasıl seyredeceği öngörülüp hastaların gereksiz ve aşırı tedaviye maruz kalması engel-lenerek hem de diyabetin komplikasyonlarından korunarak ülke ekonomisine de katkı sağlanması hedeflenebilir.

P047 TİP 2 DİYABET VE BEHÇET HASTALIĞI OLAN BİR HASTADA LAUNOİS- BENSAUDE SENDROMU

Mehmet Tayyip Arslan¹, Nilgöl Üstün², Cumali Gökçe³, İhsan Üstün³, Edip Uçar⁴

¹ Defne Hastanesi, Pediatri Kliniği, Hatay

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Hatay

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Hatay

⁴ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hatay

Giriş: Launois-Bensaude sendromu (LBS) göğüs ve abdo-men duvarı, üst kol ve bacaklarda multipl simetrik kapsül-süz lipomlar ile giden obeziteye neden olabilen nadir bir sendromdur. Yağ dokusundaki aşırı miktarda artış nede-niyle hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, hiperürisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik sendroma ait bulgular da beraberinde görülebilmektedir. Literatürde LBS ve Behçet hastalığı birlikteliği henüz bildirilmemiştir.

Olgu sunumu: 36 yaşında erkek hasta üst kol, bacaklar- da, karın ve göğüs duvarında çok sayıda yağ bezesi olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Anamnezinde hastanın 6 senedir diabetes mellitus ve Behçet hastalığı nedeniyle tedavi almakta olduğu ve vücudundaki yağ bezelerinin 16 senedir olduğu ve sayısının giderek arttığı öğrenildi. Öz- geçmişinde, alkol kullanım öyküsü yoktu. Yağ dokusu ar- tışına bağlı olabilecek nefes darlığı ve yutma güçlüğü gibi yakınmaları mevcut değildi. Fizik muayenesinde, kol ve bacaklarda, abdomende ve göğüs ön ve arka duvarında, multipl simetrik mobil yumuşak kıvamlı kitlelerin olduğu gözlemlendi. Hastanın vücut kitle indeksi 30 kg/m2 idi. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri, açlık lipid profili, açlık plazma glukozu, tiroid fonksiyon testleri, serum kortizol düzeyi normal sınırlar içinde idi. Radyolojik incelemede toraks ve tüm abdomen tomografide visseral yağ dokusunda artış yoktu.

Sonuç: Launois-Bensaude sendromu nadir görülen ancak hastalığa ait tipik görünüm nedeniyle tanı koyması kolay bir hastalıktır. LBS tanısının konması bu olguların obezite ne- deniyle gereksiz diyet tedavilerinden kaçınılması açısından önemlidir. Ayrıca sunulan bu vaka literatürde LBS, Behçet Hastalığı ve diabetes mellitus birlikteliği açısından ilk olgudur.

P 048 ERİŞKİN TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA ÇÖLYAK, OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI, VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ VE ADRENAL YETMEZLİK SIKLIĞI

İnan Anaforoğlu¹, Sadriye Pulak², Ayten Livaoğlu³, Şükriye Karagöl², Mehmet Aşık¹, Müge Ustaoglu⁴, Ekrem Algün¹

1 Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği
2 Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
3 Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği
4 Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

Amaç: Otoimmün poliglandüler sendromlar, en az iki oto- immün endokrinopatinin aynı hastada görülmesi ile tanı- nırlar. Organ-spesifik otoimmünite tip 1 diyabetli (T1DM) hastalarda siktir. Bu çalışmanın amacı, erişkin T1DMli hastalarda çölyak ve otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi ve adrenal yetmezlik gibi diğer olası otoimmün hastalıklar- ın sıklığını tespit etmektir.

Yöntem: Altmışdokuz, asemptomatik, T1DMli hasta (32 kadın, 37 erkek; 16-51 yaş) çölyak hastalığı açısından an- tiigliadin Ig A-G (AGA), endomisyal antikorlar (EMA), anti- tissue transglutaminase (tTG) kullanılarak tarandı. Anti- kor pozitifliği olan hastalara gastroduodenoskopi yapıldı. HLA-DQA1, HLA-DQB1 and HLA-DRB1 37 hastada ölçüle- bildi. Tiroid fonksiyon testleri, antitiroglobulin, antiperok- sidaz antikorları, vitamin B12 ve bazal kortizol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: AGA, 15 hastada; EMA, 2 hastada; tTG, 3 hastada pozitif. EMA ve tTG pozitifliği olan hastalarda AGA zaten pozitif. Endoskopik biyopsi, 10 hastada yapılırken, 5 hasta endoskopiye kabul etmedi. İki hasta (%2,9), total mukozal atrofi gösteren biyopsi sonucuyla çölyak tanısı aldı. Dört hastada, artmış intraepitelyal lenfosit artışı, 3 hastada gastrit vardı. Dört (%5,8) subklinik hipotiroidi ve 3 (%4,3) aşikar hipotiroid hasta vardı. Bu hastaların hepsinde tiro- id antikor pozitifliği mevcuttu. Normal tiroid fonksiyonuna sahip, 16 (%23) hastada tiroid otoantikor pozitifliği tespit edildi. Bazal kortizol düzeyleri düşük bulunan 2 hastaya insülin tolerans testi yapıldı, 1 (%1,4) hastaya Addison teşhisi kondu. Vitamin B12 eksikliği olan 7 (%10,1) hasta vardı. HLA ölçümü yapılan 37 hastadan, 25 hastada HLA- DQA1; 24 hastada HLA-DQB1; 18 hastada HLA-DRB1 po- zitifliği vardı. Altı hastada HLA negatif olmasına rağmen, bu hastaların 1'inde tiroid otoantikor pozitifliği, birisinde vitamin B12 eksikliği mevcuttu.

Sonuç: T1DMli hastaları takip eden klinisyenler, erişkin yaşta da olsa, olası diğer otoimmün hastalıkların mevcudi- yeti veya gelişimi açısından hastalarını uygun periyodlarla taramalıdır.

P 049 ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ' NE GÖRE TİP 2 DİYABETİK KADINLARDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Mine Öztürk¹, Mustafa Sait Gönen²

1 Konya Numune Hastanesi

2 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi²

Amaç: Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabetik kadınlarda Dün- yada ve Türkiyede geçerliliği kabul edilmiş 'Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)'ni kullanarak cinsel fonksiyon bo- zukluğu (CFB)'nu araştırmak, sonuçları diyabetik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmak, CFB'yi etkileyebilecek yaş, menapoz, vücut kütle indeksi, çocuk sayısı, eğitim, sigara, gelir ve kullanılan ilaçlar ile ilişkisini irdelemek.

Yöntem: Haziran / 2009 – Haziran / 2010 tarihleri arasın- da hastanemize ya da Türk Diyabet Cemiyetine gelen 400 kadın hasta tarandı. Çalışmaya 329 evli kadın alındı. Bu kadınların 213 tanesi ADA kriterlerine göre tanı almış ve takipli Tip 2 diyabetik, 116 tanesi diyabetik değildi. Has- talara CFB'yi belirlemek için geliştirilmiş ACYÖ 'den olu- şan anket uygulandı. ACYÖ, 2000 yılında Mc Gahuey ve ark. tarafından psikotrop ilaç kullanan hastalarda cinsel işlev- lerde ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmek amacı- la tasarladıkları bir ölçek. 5 sorudan oluşan likert tipi değerlendirme ölçeğidir. Kadın formunda cinsel dürtü, psikolojik uyarılma, fizyolojik uyarılma, orgazma ulaşma kapasitesi ve doyumunu irdeleyen sorular mevcuttur. Yüksek skorlar CFB'yi gösterir. Ölçeğin Türkçe formunun geçer- lilik ve güvenilirliği Soykan ve ark. tarafından yapılmıştır.

Bulgular: ACYÖ'ye göre 166 (% 50.9) hastada cinsel fonk- siyon bozukluğu vardı. Bu hastalardan 59 (% 52.2) tane- si diyabetik değildi. Diyabetik olan 107 (% 50.2) hastada cinsel fonksiyonlar bozuktu. ACYÖ ile diyabet olma ya da olmama yönünden cinsel fonksiyonlarda anlamlı bir deği- şiklik yoktu (p=0.950). Diyabet olan ve olmayan hastalarda ACYÖ (toplam), ACYÖ1 (Cinsel dürtü), ACYÖ2 (Psikolojik uyarılma), ACYÖ3 (Fizyolojik uyarılma), ACYÖ4 (orgazma ulaşma kapasitesi), ACYÖ5 (Doyum duygusu) puan grup- larında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ACYÖ ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu (kk:0.206 ve p=0.000). Diyabet olan hastalarda ACYÖ, ACYÖ4, ACYÖ5

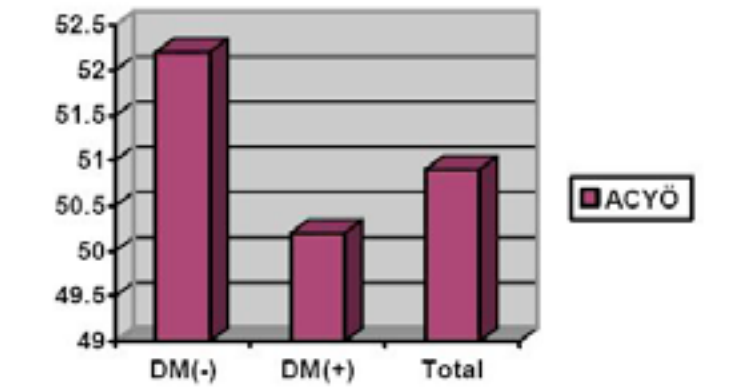
ile menapoz arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.054, p=0.472, p=0.211). Diyabet olan hastalarda ACYÖ1 (p=0.025), ACYÖ2 (p=0.050), ACYÖ3 (p=0.049) ile menapoz arasında anlamlı fark vardı. VKİ ile ACYÖ arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.670). ACYÖ ile çocuk sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.720). ACYÖ ile eğitim arasın- da anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,620). ACYÖ ile sigara kul- lanma arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.615). ACYÖ ile gelir arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,123). Diyabe- tik kadınlarda kullanılan ilaçlarla CFB arasında ACYÖ' ye göre anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.130).

Sonuç: Bölgemiz kadınlarında diyabet olsun olmasın cin- sel fonksiyon bozukluğu yüksekti. Bu konunun aydınlatıl- ması, sebep ve sonuçlarının araştırılması ve çözüm için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

	Diyabet olan hastalar	Diyabet olmayan hastalar	P
ACYÖ±SS*	16.54±5.42	16.44±4.76	0.950
ACYÖ1±SS	3.70±1.37	3.54±1.17	0.360
ACYÖ2±SS	3.31±1.43	3.54±1.30	0.149
ACYÖ3±SS	3.27±1.43	3.03±1.32	0.142
ACYÖ4±SS	3.34±1.45	3.48±1.28	0.350
ACYÖ5±SS	2.94±1.54	2.84±1.35	0.735

*SS: Standart sapma

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda ACYÖ ve alt grupları



Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda ACYÖ'ye göre CFB yüzdeleri

P 050

GOLOMBOK-RUST CİNSEL DOYUM ÖLÇEĞİ' NE GÖRE TİP 2 DİYABETİK KADINLARDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Mine Öztürk¹, Mustafa Sait Gönen²

¹ Konya Numune Hastanesi

² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

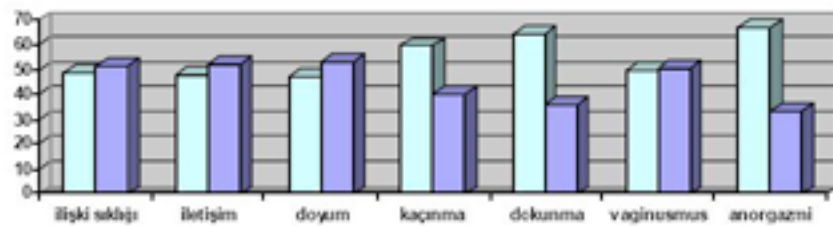
Amaç: Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabetik kadınlarda Dünyada ve Türkiyede geçerliliği kabul edilmiş 'Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği (GRCDÖ)' ni kullanarak cinsel fonksiyon bozukluğunu araştırmak, sonuçları diyabetik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmak, cinsel fonksiyon bozukluğunu etkileyebilecek yaş, menapoz, vücut kütle indeksi, çocuk sayısı, eğitim, sigara, gelir ve kullanılan ilaçlar ile ilişkisini irdelemek.

Yöntem: Haziran / 2009 – Haziran / 2010 tarihleri arasında hastanemize ya da Türk Diyabet Cemiyetine gelen 400 kadın hasta tarandı. Çalışmaya 329 evli kadın alındı. Bu kadınların 213 tanesi ADA kriterlerine göre tanı almış ve takipli Tip 2 diyabetik, 116 tanesi diyabetik değildi. Hastalara cinsel fonksiyon bozukluğunu belirlemek için geliştirilmiş Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nden oluşan anket uygulandı. GRCDÖ, Rust ve Golombok tarafından 1986 yılında geliştirilmiştir. Kadın formu 7 ana başlığı irdeleyen 28 maddeden oluşur. Başlıklar cinsel ilişki sıklığı, iletişim, cinsel ilişki sonrası doyum, cinsel ilişkiden kaçınma, dokunma, vaginismus ve anorgazmidir. Yüksek puanlar cinsel işlevlerdeki ve ilişkinin niteliğindeki bozulmaya işaret etmektedir. 5 ve üzerindeki puanlar, o alt boyutta problem olduğuna işaret etmektedir.

Ülkemizde GRCDÖ'nin geçerlilik-güvenilirlik çalışması 1993 yılında Tuğrul ve ark. tarafından yapılmıştır.

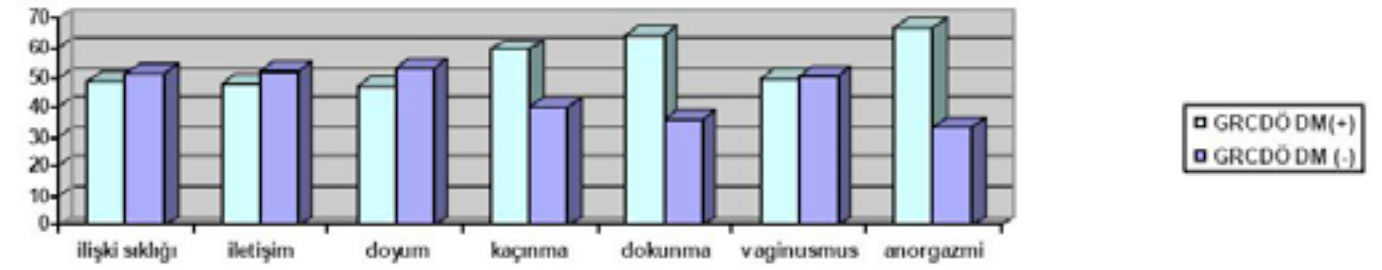
Bulgular: Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeğine göre ortalama değer diyabetiklerde 45.87±17.51 iken, diyabetik olmayanlarda 42.86±17.47 idi. GRCDÖ'ne göre diyabetikler ile diyabetik olmayanlar arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.230). Diyabetikler ve diyabetik olmayanlar arasında ilişki sıklığı ve dokunma arasında anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla p=0.026, p=0.037). GRCDÖ ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu (kk=0.217, p < 0,001). GRCDÖ toplam ve alt gruplarından ilişki sıklığı, iletişim, dokunma ile menopoz arasında anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla p=0.002, p=0.000, p=0.018, p=0.001). Diyabetiklerde toplam GRCDÖ, ilişki sıklığı, dokunma ile menopoz arasında anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla p=0.015, p=0.016, p=0.015). Diyabetik olmayanlarda toplam GRCDÖ, ilişki sıklığı, kaçınma, dokunma ile menopoz arasında ilişki vardı (sırasıyla p=0.017, p<0.001, p=0.031, p=0.028). GRCDÖ ile VKİ arasında ilişki yoktu (p=0.979). İletişim, kaçınma, dokunma ile çocuk sayısı arasında ilişki vardı (sırasıyla p=0.012, p=0.029, p=0.038). GRCDÖ ile tip 2 diyabetli kadınların eğitimi arasında ilişki yoktu (p=0.317). GRCDÖ toplam ve alt grupları ile sigara içip-içmeme arasında ilişki yoktu (sırasıyla p<0.864, p<0.380, p<0.220, p<0.696, p<0.703 p<0.184, p<0.365, p<0.733). Diyabetik kadınlarda kullanılan ilaçlarla CFB arasında GRCDÖ'ye göre bir ilişki yoktu (p=0.591).

Sonuç: Bölgemiz kadınlarında diyabet olsun olmasın cinsel fonksiyon bozukluğu yüksekti. Bu konunun aydınlatılması, sebep ve sonuçlarının araştırılması ve çözüm için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



GRCDÖ DM(+)
GRCDÖ DM(-)

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda GRCDÖ ve alt grupları



Olgularda GRCDÖ alt gruplarına göre CFB yüzdeleri

P 051

HASTANEMİZ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA DİYABET RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeliha Musaoğlu, Bilger Çavuş, Esra Can, Gökçe Çıplak, Alper Felekoğlu, Nejla Yılmaz

Pınarhisar İlçe Devlet Hastanesi, Kırklareli

Giriş: Tüm dünyada ve ülkemizde değişen yaşam biçimleri ile birlikte diyabet sıklığı giderek daha erken yaşlardan itibaren artış göstermektedir. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması II (TURDEP II)'e göre diyabet sıklığının %13.7'e ulaştığı belirtilmiştir. Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) kliniği tam olarak ortaya çıkmadan önce, DM riskinin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda amaç, hastalık oluşmadan önlem alınmasını sağlamaktır. Finnish Diabetes Risk Score (FİNDİRİSK) da bu amaçla geliştirilen ve klinik uygulamalarda geniş ölçekli kabul görmüş bir testtir.

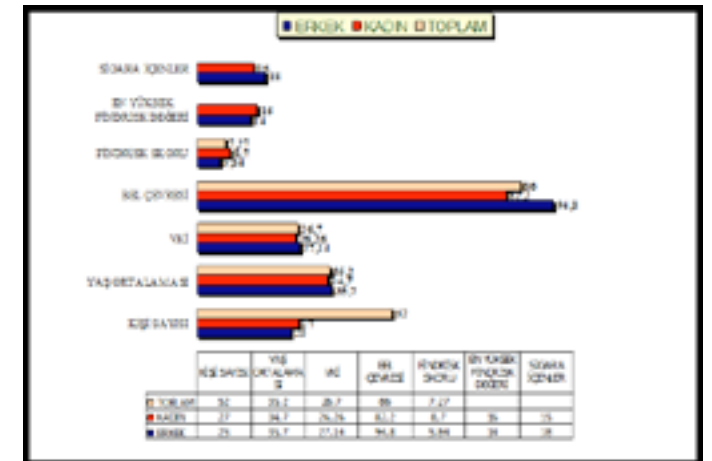
Amaç: Hastanemiz sağlık çalışanlarında FİNDİRİSK anketi kullanılarak Tip 2 DM riskini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Hastanemizde çalışan tüm sağlık personeline ikisi antropometrik ölçüm olan toplam 8 sorudan oluşan FİNDİRİSK anketi uygulandı ve risk skoru hesaplandı. Toplam skor < 7 olanlar düşük riskli, 7-11 hafif riskli, 12-14 orta risk, 15-20 yüksek risk, >20 çok yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Tüm çalışanların demografik özellikleri, arteriyel tansiyon ölçümleri ve sigara içme alışkanlıkları kaydedildi.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmamıza 27'i bayan, 25'i erkek toplam 52 kişi katıldı. Bayanların yaş ortalaması 34.7, VKİ 26.26, bel çevresi ortalaması 82.2 olarak ölçüldü. Erkeklerin yaş ortalaması 35.7, VKİ 27.14, bel çevresi ortalaması 94.8 olarak saptandı. Erkeklerin %72'sinin, kadınların

%55'inin sigara kullandığı saptandı. Katılımcıların FİNDİRİSK skor ortalaması 7.27 olarak saptandı. Kadınlarda en yüksek skor 16 ve ortalaması 8.7 iken, erkeklerde en yüksek skor 14 ve ortalama skor 5.84 olarak belirlendi.

Tartışma: Tip 2 DM artan prevalansıyla önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Son çalışmalarda yaşam tarzı değişikliğinin ve medikal düzenlemenin Tip 2 DM insidansında azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir, bu nedenle diyabet riski yüksek olan bireyleri belirleyebilmek ve gerekli önlemleri alabilmek için çeşitli değerlendirme sistemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda kadınların FİNDİRİSK skor ortalamasına göre 10 yıllık risk oranı %4'ken, erkeklerinki ise %1 olarak saptanmıştır. Bu farklılığa katkıda bulunan nedenler arasında kadın katılımcıların birinci derece akrabalarında Tip 2 DM oranının %55'ken, erkeklerde bu oranın %20 olmasıdır. Bir başka neden de bayan katılımcıların %26'ı günde yarım saat egzersiz yaparken, erkeklerde bu oran %52 olarak saptanmıştır. Diyabet gelişimi için değiştirilebilir risk faktörleri olan; kötü beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı ve obezitenin önlenmesi giderek artan diyabet sıklığını azaltmada en etkili yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.



Sağlık çalışanlarının verileri

P 052 STREPTOZOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA KARACİĞERE YAPILAN ADACIK TRANSPLANTASYONUNDA İLK SONUÇLAR

Tuncay Delibaşı¹, Ahmet Yeşilyurt², Aynur Albayrak³,
Gülbahar Böyük⁴, Sercan Mercan⁴, Oya Topaloğlu¹,
Mustafa Şahin⁵, Ersin Fadıllıoğlu⁶

1 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara; Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pankreas Adacık Hücre Araştırma Merkezi, Ankara
2 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Ve Kompleks Hastalıklar Ünitesi, Ankara; Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pankreas Adacık Hücre Araştırma Merkezi, Ankara
3 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara; Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pankreas Adacık Hücre Araştırma Merkezi, Ankara
4 Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pankreas Adacık Hücre Araştırma Merkezi, Ankara
5 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Kliniği, Ankara
6 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Pankreas adacık hücre nakli, tip 1 diyabetli hastalar için yeni ve umut verici bir yöntem olmasına rağmen halen seçilmiş hastalarda uygulanan deneysel bir tedavidir. Adacık hücre naklinin başarısı; uygun donör-alıcı seçimi, donörün özellikleri, izolasyon metodunun valide edilmesi, transplante edilen adacık sayısı ve canlılığı ile ilişkilidir. Biz de çalışmamızda tüm bu değişkenlerin in vivo ortamda çalışılabilmesi için uygun deney modelini oluşturmaya çalıştık.

YÖNTEM: Çalışmada 45 mg/kg dozunda intraperitoneal(i.p) streptozosin (STZ) ile diyabet oluşturulan Wistar Albino(WA) ratlar kullanıldı. Bir ay boyunca kan şekeri takipleri yapılarak 550mg/dl ve üzerinde değerleri olan üç rat deneye dahil edildi. Her rat için dörder adet iki aylık erkek WA'dan çift basamaklı enzimatik yöntemle elde edilen adacıklar portal venden karaciğer (KC) sinüzoidlerine verildi. Birinci ve ikinci rata % 80 canlılıkta 1800 adet adacık, üçüncü rata ise % 80 canlılıkta 1500 adet adacık verildi. Üç ay süre ile kan şekeri takibine alınan ratların deneyin sonunda KC ve pankreasları çıkarılarak patolojik olarak incelendi.

BULGULAR: Deney sonunda birinci rat; deneye dahil olduğunda kan şekeri 568 mg/dl iken transplantasyondan hemen sonra 150 mg/dl'ye düşmüştü, ilerleyen günlerde düşme devam ederek üç ayın sonunda 130 mg/dl ile deneyi tamamladı. İkinci ratın kan şekeri sonuçları; başlangıç

738 mg/dl, transplantasyondan hemen sonra 171 mg/dl ve üç aylık takip sonunda tedricen artarak 450 mg/dl olarak saptandı. Üçüncünün ise; başlangıç kan şekeri 738 mg/dl, transplantasyondan sonra 191 mg/dl ve deneyin sonunda yeniden 738 mg/dl olarak tespit edildi. Patolojik incelemede birinci ratın KC dokusu incelendiğinde H&E ile sinüzoidlerdeki adacıkların bütünlüklerini korudukları ve çok sayıda adacık tespit edilebildiği gözlemlendi. Pankreas dokusunda ise hiçbir rejenerasyon varlığına rastlanmadı. İkinci ratın KC dokusunda adacık varlığı ve bütünlüğü tespit edilmekle birlikte sayısının ilk rata göre daha az olduğu, pankreasda ise rejenerasyonun olmadığı gözlemlendi. Üçüncü ratın KC dokusunda sinüzoidlerde adacık silüetlerinin var olduğu ancak bütünlüğünü yitirdiği ve sayısının az olduğu, pankreasında yine hiç rejenerasyon olmadığı saptandı.

SONUÇ: Bu bulgular ışığında STZ ile oluşturulan diyabet modelinde portal yol ile başarılı şekilde adacık nakli gerçekleştirilmiştir.

P 053 ÇOK KÜLTÜRLÜ BİR GÜNEY ŞEHRİNDE DİYABET BİLİNCİ

Şerife Mehlika Işıldak, Talar Kılıçdağı
Mardin Devlet Hastanesi

Amaç: Farklı kültürlerin ve dillerin bir arada yaşadığı bir şehirde diyabetik hastaların genel özelliklerini tanımlamak, eğitim düzeyi ve dil bilme ile diyabet kontrolü arasında bir ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Yöntem: Eylül 2009 ve Kasım 2009 arasında polikliniğe başvuran tip 2 DM hastaları çalışmaya alınmıştır. Her hasta için anadil, Türkçe bilip bilmeme ve eğitim düzeyini de içeren bir form doldurulmuş ve veriler incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 253 hasta alındı. Hastaların 168'i kadının 85'i erkekti. Ortalama yaş 56 idi (53-81).

Hastalardan 11'i anadilini Türkçe olarak belirtti (%4,3). Hastaların %51,8'i hiç Türkçe bilmiyordu. Kadınlarda Türkçe bilme oranı (% 27,4) erkeklerden (%89,4) anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,0001).

Hastaların %55,3'ü (n: 140) hiç eğitim almadığını belirtmişti. Eğitim alanlardan 34'ü okuryazar, 48'i ilkokul, 7'si ortaokul, 17'si lise, 7'si ise yüksekokul mezunuydu.

HbA1c ölçümü %7 ve altında olan hasta sayısı 43'tü (%18,2)

Son bir yılda göz kontrolü olmayan diyabetik hasta sayısı 177 (%70) diyet listesi olmayan hasta sayısı ise 210'du (%83).

Hastaların %25,3'ünde (n: 65) ilaç kullanım hatası olduğu saptandı. Bunlardan 46'sı ilaçlarını sürekli almadıklarını belirtirken, 8 hasta insulini kendisi gerekli görürse yaptığını söyledi.

Türkçe bilenlerle bilmeyenler arasında yanlış ilaç kullanımı oranı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla %24,6 ve %26). Kadınlarda yanlış ilaç kullanımı oranı %25 erkeklerde ise %25,9'du.

Türkçe bilenlerde son bir yılda göz kontrolü oranı (%36,9) Türkçe bilmeyen hastaların göz kontrolü oranından (%23,7) anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,005)
Sonuç: Mardin ilinde yaşayan diyabetik hastaların eğitim durumundan ve Türkçe bilip bilmemelerinden bağımsız olarak yüksek HbA1c düzeylerine sahip oldukları, diyabet ilaçlarını yanlış kullanabildikleri gözlemlenmiştir.

Tablo 1.Diyabet hastalarının ilaç kullanımında yaptıkları hatalar

İlaç kullanımındaki hatalar	Hasta sayısı
Tedavi devamsızlığı	46
İnsulini gerekli görünce yapma	8
Sülfonilüre ve glinid beraber alma	3
Sülfonilüre ve karışım insulini beraber kullanma	5
Birden fazla glitazon kullanma	1
Birden fazla sülfonilüre kullanma	1
Günde üç kez uzun etkili insulin	1
Toplam	65

P 054 PROLAKTİNOMALI HASTALARDA Kİ67 İNDEKSİ İLE KAVERNÖZ SİNÜS İNVAZYONU ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.

Soner Cander¹, Erdiç Ertürk², Özen Öz Gül², Ayşen Akkurt², Oğuz Kaan Ünal², Canan Ersoy²

1 Bursa Şevket Yılmaz Eah Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü
2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Prolaktinomalarda tümör davranışını tanımlamada çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yapılan sınıflandırmada hücre proliferasyon markerlerine dayanılarak atipik hipofiz adenomu adı altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre Ki67 endeksi 0.03 üzerinde olan adenomlar atipik adenom olarak adlandırılmıştır. Radyolojik olarak internal karotid arterlerin tümör tarafından 2/3 oranında sarılmış olması veya damar içi tümör invazyonu saptanması tümörün kavernöz sinüs invazyonu yapan tümör şeklinde tanımlanmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda opere olan prolaktinoma hastalarında Ki67 endeksi ve kavernöz sinüs invazyonu oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Opere prolaktinomalı ve histopatolojik değerlendirilmede Ki67 endeksi incelenmiş olan 31 hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavi öncesindeki radyolojik görüntüleme bulgularına göre kavernöz sinüs invazyonu yapan (KSI) ve yapmayan (nKSI) olarak hastalar 2 grupta sınıflandırıldı. Ki67 indeksine göre de >0.03 olan hastalar yüksek Ki67 ve diğerleri düşük Ki67 grubu olarak tanımlandı.

Bulgular: Tüm hastalarda tanı yaşı ortalaması 35.19 ± 8.9, yüksek Ki67 grubunda 38.14 ± 10.0 (n:14), düşük Ki67 grubunda ise 32.76 ± 7.5 (n:17) bulundu. Hastaların % 51.6 (n:16) sı KSI, % 48.4 ü (n:15) nKSI grubunda yer aldı. Düşük Ki67 grubunda KSI varlığı % 52.9 iken yüksek Ki67 grubunda bu oran % 50.0 bulundu. Kavernöz sinüs invazyonu olanlarda ortalama Ki67 endeksi 0.026 ± 0.02 bulunurken kavernöz sinüs invazyonu saptanmayan hastalarda 0.037 ± 0.03 bulundu (p: 0.395). Kavernöz sinüs invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında gerek Ki67 ortalamaları, gerekse düşük ve yüksek Ki67 endeksi olan hasta oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Ki67 indeksi prolaktinomalarda tümörün invazif davranışını göstermede uygun bir kriter olarak kabul edilemeyeceğini göstermektedir.

Kavernöz sinüs invazyonu	Ortalama Ki67	n	Std. Deviasyon	p
yok	0.03	15	0.03	
var	0.02	16	0.02	
tüm hastalar	0.03	31	0.02	0.395

P 055 PROLAKTİNOMA TANILI HASTALARDA TİROİD HASTALIĞI İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ: HİPERPROLAKTİNEMİ

Müeyesser Saykılı Arslan¹, Oya Topaloğlu¹, Esra Tural¹, Başak Karbek¹, Bekir Uçan¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Aşkın Güngüneş¹, Evrim Çakır Özkaya¹, Nujen Çolak Bozkurt¹, Mustafa Özbek¹, Erman Çakal¹, Mustafa Şahin², Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Hiperprolaktineminin tiroid morfolojisinde yaptığı değişiklikler ve tiroid otoantikor pozitifliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak hiperprolaktinemi ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin nedeni henüz bilinmemektedir. Bu araştırmanın amacı hafif iyot eksikliği varlığında hiperprolaktineminin tiroid fonksiyonu, tiroid hacmi ve nodül gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde izlenen, bilinen tiroid hastalığı ve komorbiditesi olmayan, hafif iyot eksikliği bölgesinde yaşayan, prolaktinoma tanısı alan ve henüz tedavi başlanmayan 58 hiperprolaktinemili (18 erkek, 40 bayan; yaş: 38.9±10.6) olgu alınmıştır. Bilinen hastalığı olmayan, yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi uyumlu 57 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Serum prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (serbest T4), tiroidal mikrozomal (anti-TPO) ve antitiroglobulin antikor seviyeleri değerlendirildi ve tiroid hacmi ultrason (Hitachi EUB-7000 HV) verileri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Prolaktinoma tanılı hastalarımızda TSH seviyeleri kontrole göre belirgin daha düşüktü (1.84±0.99 uIU/ml ve 2.26±1.24 uIU/ml, sırasıyla, p=0.007). Prolaktinoma olgularında anti-TPO pozitiflik oranı kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek iken (p=0.001, antitiroglobulin antikorlarında gruplar arası farklılık yoktu (p=0.25). Aynı şekilde tiroid nodül yüzdesi prolaktinoma grubunda kontrole göre daha yüksekti (%32.6 ve %9.2 sırasıyla, p=0.05). Tiroid ince iğne aspirasyonunda tiroid kanseri saptanan olgu gözlenmedi. Tiroid hacmi ile prolaktin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı (r =0.544, p=0.001). Çok adımlı multipl lineer regresyon analizinde prolaktinin tiroid hacmi üzerine anlamlı etkisi bulundu (düzeltilmiş R kare değeri 0.268).

Sonuç: Prolaktinoma, tiroid hacminde, tiroid otoimmünite ve nodül sıklığında anlamlı düzeyde artışa neden olmaktadır. Bu araştırma, hiperprolaktineminin otoimmün ve nodüler tiroid hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

P 056 TİMİK NÖROENDOKRİN KARSİNOMA BAĞLI GELİŞEN EKTOPIK ACTH SENDROMU - OLGU SUNUMU

Oğün Hatiboğlu, Zeliha Hekimsoy, Derya Öz, Pınar Alarlan, Bilgin Özmen

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Amaç: Anterior mediastinal yerleşimli tümörlerin %2-4 kadarını oluşturan timik karsinoid tümörler, sıklıkla endokrinopatilerle ilişkilidirler. ACTH bağımlı hiperkortizolizmin %10-20'sinden sorumlu olan ektojik ACTH sendromunun büyük bir kısmı nöroendokrin tümörler tarafından oluşturulmakta ve timik karsinoidler ektojik ACTH sendromunun %15 kadarından sorumlu tutulmaktadır. Erkek cinsiyette ve 2.-4. dekadlar arasında daha sık görülen timik karsinoidlerin kötü prognozlu olduğu kabul edilmektedir. Bu makalede, ektojik ACTH sendromuna yol açan timik nöroendokrin tümör vakası sunulmuştur.

Vaka: İki haftadır devam eden her iki bacakta şişlik, halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, saçlarda belirgin dökülme şikayeti ile hastanemize başvuran 23 yaşındaki erkek hastada, pletorik yüz görünümü, karın bölgesinde mor stria-

lar, periferik ödem, yaygın akne, santral obezite tespit edilmesi üzerine Cushing sendromu ön tanısı ile servisi-mize yatırıldı. Bir ay önce üst gastrointestinal kanaması geçiren ve 2 ünite eritrosit transfüzyonu yapılan hastanın laboratuvar değerlerinde, lökosit 11000/µl, nötrofil 10300/µl (%93), lenfosit 400/µl (%3.8), açlık plazma glukozu 166 mg/dl, tokluk plazma glukozu 318 mg/dl, HbA1c %6.1, potasyum 1.8 mmol/L [normal değeri (ND): 3.5-5.1] olarak tespit edildi ve kan gazı analizinde metabolik alkalozu mevcuttu (pH 7.59, HCO3 37 mmol/L, pCO2 38 mmHg, pO2 90 mmHg). Bazal kortizolü 108 µg/dl (ND: 6.7-22.6), bazal ACTH 1214 pg/mL (ND: 0-46) idi. 24 saatlik idrar serbest kortizol değeri 22152 - 39270 µg/dl olarak ölçüldü. Düşük doz deksametazon (DST) sonrası kortizolü 61 µg/dl, yüksek doz DST sonrası 103 µg/dl olarak saptandı. Lateral akciğer grafisinde retrosternal alanda yaklaşık 5 cm boyutunda hipodens görüntüsü tespit edilen hastanın toraks BT görüntülemesinde "Anterior mediastende regrese olmamış timus veya timik kitle lehine değerlendirilebilecek 45x30 mm boyutlarında lezyon" saptandı. Kan şekeri ve potasyum kontrolü sağlanıp, ketokonazol tedavisi ile operasyona verildi. 35x30x15 mm ebatlarında ve makroskopik olarak perikardiyal invazyonu gösteren kitlenin çıkarımı sonrası semptomları gerileyen, kan şekeri normale dönen hastamızın patoloji sonucu "Pigmentli iyi diferansiye nöroendokrin karsinom" olarak geldi. Postoperatif değerlendirmede bazal kortizol düzeyi: 15.47 µg/dl, ACTH değeri: 43.7 µg/dl, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi 62 µg/dl, 1 mg DST sonrası ölçülen kortizolü 1.07 µg/dl idi. Kromogranin A düzeyi 18 ng/mL (ND: 0-100) olarak saptandı. PET/BT ve oktreotid sintigrafisinde patolojik bulguları olmayan hastaya, makroskopik olarak perikardiyal invazyon izlenmesi ve ileride oluşabilecek lokal rekürrensi/progresyonu önlemek amacıyla radyoterapi uygulandı. Yakınması olmayan hasta takibe alındı.

Sonuç: Ektojik ACTH sendromu ayırıcı tanısında, timik nöroendokrin tümörler de düşünülmelidir.

P 057 MAKROADENOMA BAĞLI HİPOPİTÜİTARİZM VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ: OLGU SUNUMU

Birsan Ünsal Koyuncu, Hasan Altunbaş, Ramazan Sarı, Mustafa Kemal Balcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Giriş: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) kısmen hipopitüitarizme benzer şikayet ve laboratuvar bulgularına sahiptir. Burada hipofiz adenomuna bağlı hipopitüitarizm gelişen KBY olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu: KBY'ne bağlı diyalize giren 50 yaşındaki erkek hasta kateter ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatırılmıştı. Bir ay önce sol gözdeptozis ile saptananserebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Halsizlik, yorgunluk ve son bir senedir libido kaybı ve baş ağrısı vardı. Muayenesinde sol gözünde ptozism mevcuttu. Hastanın laboratuvar bulguları panhipopituitarizmle uyumlu idi [TSH <0,02 uIU/ml (0,27-4,2), FT4 0,8 ng/dl (0,93-1,70), FT3 1,6 pg/ml (1,8-4,6), prolaktin 4,6 ng/ml (4,1-18,4), FSH 0,4 mIU/ml (1,5-12,4), LH 0,6 mIU/ml (1,7-8,6), total testosteron <0,124 ng/ml (1,9-6,4), serbest testosteron, kortizol <0,9 ug/dl (4,30-22,4), ACTH 4,0 pg/ml (0-65,1), IGF-1 <82 ng/dl (87-235)]. Hipofiz MR'da santral yerleşimli 15x4mm'lik, stalk ve optik kiazma basıılmayan adenom saptandı. Prednizolon ve L-tiroksin ile şikayetleri geriledi.

Tartışma: KBY'de yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu gibi şikayetlere sık rastlanır. Ayrıca fonksiyonel hipopituitarizm gibi çeşitli endokrin bozukluklar da görülebilir. Bu şikayetlerin hangi hastalıktan olduğunun anlaşılması zordur. Diyaliz hastaların yarısında, sperm anormallikleri ve testosteron sentezinde bozukluk nedeniyle libido kaybı ve impotans görülebilir. Olgumuzda testosteron düşüklüğü, bunlardan farklı olarak hipofizer patolojiye bağlı görünüyordu. MR bulguları da makroadenomu gösterdi. Üremik erkeklerde genellikle yüksek FSH, LH, prolaktin ve düşük testosteron düzeyleri bildirilmektedir. Plazmakortizol düzeyleri genellikle yüksek bulunur. Olgumuzda gonadotropinler ve ciddi enfeksiyona rağmen kortizol düşüktü. Bu olgu nedeniyle KBY'deki hormonal bozuklukları fonksiyonel olarak nitelemekten önce MR ile değerlendirme yapılması uygun görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipopitüitarizm, renal yetmezlik, makroadenom

P 058 METASTATİK SEYİRLİ MAKSİLLER SİNÜS TÜMÖRLÜ BİR OLGUDA PET/BT'DE İNİSDENTAL OLARAK SAPTANAN HİPOFİZER KİTLENİN AYIRICI TANISI

Hüsniye Başer¹, Neslihan Çuhacı¹, Elif Özdemir², Fatma Sağlam¹, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹ Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

² Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

GİRİŞ: Hipofiz bezinin metastatik tümörleri oldukça nadirdir ve benign hipofizer lezyonlardan ayırt edilmesi oldukça zordur. Biz bu bildiride metastatik maksiller sinüs tümörü olan, PET/BT'de insidental olarak hipofizde kitle saptadığımız olgumuzu sunacağız.

OLGU: Nüks maksiller sinüs tümörü olan 45 yaşındaki erkek hasta, 18F-FDG ile yapılan tüm vücut PET/BT'de hipofizde artmış aktivite tutulumu gözlenmesi nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Hastanın sağ maksiler sinüs tümörü nedeniyle 35 yıl önce opere olduğu, nüks nedeniyle bir yıl önce ikinci operasyonun yapıldığı öğrenildi. Histopatolojik tanısı; perinöral ve lenfovasküler invazyon ile seyreden iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomdu. Hastanın bu nedenle 6 kür kemoterapi, 66 Gy tomoterapi ve eksternal radyoterapi aldığı belirlendi. Fizik muayenede sağ maksiler bölgede, burunda, sağ göz kapağında doku defekti mevcuttu. PET/ BT'de; hipofizde artmış metabolik aktivite tutulumu (SUV maks: 11.7), sol akciğerde metastaz ile uyumlu metabolik aktivite artışı olan nodüller (SUV maks: 4.3) izlendi. Hipofizdeki artmış aktivite tutulumuna yönelik çekilen Hipofiz MR'da; hipofiz bez sağ yarısında 5.4x4.3 mm boyutlarında T1A ve T2A incelemede izointens, dinamik kontrastlı çalışmada beze göre geç opaklanan nodüller lezyon saptandı. Laboratuvar; BH: 0.09 ng/ml, IGF-1: 239 ng/ml, prolaktin: 57.6 ng/ml, TSH: 1.9 uIU/ml, FSH: 18.4 mIU/ml, LH: 4.6 mIU/ml, ACTH: 52 pg/ml, kortizol: 15.7 µg/dl idi. Diabetes insipidusla uyumlu klinik ve laboratuvar bulgu mevcut değildi. Hastanın radyoterapiden sonra birici ayda çekilen PET/BT'de hipofiz bezindeki aktivite tutulumuna ait SUV maks değeri 7.1 olarak belirlendi.

SONUÇ: Hipofiz metastazlarının benign hipofizer lezyonlardan ayırt edilmesi oldukça zordur. Çoğu asemptomatik

olmasına rağmen başka bir malign tümörü, diabetes insipidusu, oftalmoplejisi olan hastalardaki hipofiz kitleler yüksek olasılıkla metastazdır. Metastazlar için spesifik radyolojik bulgu olmamakla birlikte; pituiter sap kalınlaşması, posterior hipofizdeki yüksek yoğunluktaki sinyalin kaybı, MR'da T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde izointensite, kavernöz sinüs invazyonu, sella tursikadaki sklerotik değişiklikler metastazı düşündürmektedir. Olgumuzda metastatik sinüs tümörünün olması, PET/BT'deki aktivite tutulumunun SUV max'ının oldukça yüksek olması ve MR'da lezyonun izointens olması nedeniyle lezyon öncelikle metastaz olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte hastada herhangi bir ön hipofizer yetmezlik bulgusunun olmayışı, diyabetes insipidus veya oftalmopleji gelişmemiş olması, kontrolde çekilen PET/BT'de kitlenin SUV indeksi azalma olması lezyonun benign olma ihtimalini de düşündürmektedir. Kesin tanı amaçlı uygulanabilecek tek yöntem olan doku biyopsisi hastanın bozulmuş yüz anatomisi nedeniyle yapılamamıştır.

P 059 AKROMEGALİ HASTALARINDA OGG1 GEN SER326CYS POLİMORFİZMİ VE KOLON POLİP VARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ayhan Zengi¹, Muammer Karadeniz², Vildan Çetintaş³, Zühal Eroğlu³, Şevki Çetinkalp⁴, Ahmet Gökhan Özgen⁴, Füsün Saygılı⁴, Candeğer Yılmaz⁴

¹ Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Van

² Şifa Üniversitesi, Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, İzmir²

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Akromegali hastalarında kolorektal polip gelişim riski yüksektir. Patogeneizde kabul gören temel mekanizma GH / IGF-1 artışının neden olduğu etkilere. Son yıllarda, akromegaliklerde kolon neoplazi gelişiminde farklı genetik / epigenetik mekanizmaların da olabileceğine yönelik hipotezler öne sürülmektedir. Çeşitli kimyasallar, sigara ve diyet kaynaklı DNA hasarının pek çok kanser tipinde özellikle de kolorektal neoplazilerde başlatıcı faktör olabileceği bildirilmiştir. DNA hasarının tamirinde önemli enzimlerden biri olan 8-oxoguanine glycosylase (OGG1) enzimini kodlayan OGG1 geninde tanımlanmış ve kanser ile ilişkisi en çok araştırılmış polimorfizmlerden biri

Ser326Cys' dir. Bu çalışmada, akromegali hastalarında OGG1 gen Ser326Cys polimorfizmi ile kolon polip varlığı arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2007 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve kolonoskopik incelemeyi kabul eden 43 (21 kadın, 22 erkek) akromegali hastası çalışmaya alındı. Klinik, laboratuvar ve kolonoskopik bulgular ile polip saptananların histopatolojik bulguları kaydedildi. Periferik kan lökositlerinden PCR yöntemi ile elde edilen DNA örneğinde OGG1 Ser326Cys polimorfizmi çalışıldı.

Bulgular: 13 (%30.2) hastada kolon polibi saptandı. Toplam polip sayısı 23 ve ortalama polip çapı 7.5±6.0 (minimum-maksimum: 2-25) mm olarak saptandı. Poliplerin saptandığı kolon bölgelerinin dağılımı şu şekildedeydi; %43.5 rektosigmoid, %21.7 transvers kolon, %21.7 inen kolon, %8.7 çıkan kolon, %4.3 splenik fleksura. Histopatolojik bulgulara göre dağılımları ise; 12 (%52.2) tübüler, 6 (%26.1) hiperplastik, 1 (%4.3) tübülovillöz, 1 (%4.3) adenomatöz, 1 (%4.3) karsinoma insutu, 1 (%4.3) adenokarsino-

Tablo 1. Polip saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve metabolik özellikleri

	Polip saptanan hastalar	Polip saptanmayan hastalar	p değeri
Cinsiyet K/E	6/7	15/15	0,817
Yaş (yıl)	52,9±9,3	48,2±12,4	0,230
Sigara içen/içmeyen	2/11	4/26	0,858
Akromegali açısından kür	2	5	0,881
Akromegali süresi (ay) *	48-77	59-81	0,434
Tanı sırasında pitüiter adenoma çapı (mm)	15,4±7,4	17,2±7,3	0,565
BKI (kg/m ²)	28,9±3,8	29,3±4,4	0,799
Bel çevresi (cm)	95,9±11,9	93,0±10,4	0,466
Sistolik KB (mmHg)	140±20,9	127±17,7	0,060
Diastolik KB (mmHg)	92±11,5	78±11	0,001
GH (µg/l) *	1,1-5,6	1,5-5,6	0,634
IGF-1 (ng/ml)	628,5±329,1	579,0±347,2	0,667
Açlık glukoz (mg/dl) *	105±33,1	110±27,8	0,590
Postprandial glukoz (mg/dl) *	121-74	100-50	0,462
HOMA-IR §	1,3±0,7	1,9±1,2	0,266
Total kolesterol (mg/dl)	194±24,8	195±44,8	0,907
Trigliserid (mg/dl) *	110-47	132-56	0,923
HDL-kolesterol (mg/dl)	56±13,2	52±12,3	0,368
LDL-kolesterol (mg/dl)	117±25,9	118±39,1	0,945
hs-CRP (mg/dl) *	0,064-0,228	0,059-0,310	0,799
Fibrinojen (mg/dl)	488±62,1	451±121,9	0,425

* normal dağılıma uymayan veriler median-IQR (Interquartile Range) şeklinde ifade edildi, KB: Kan basıncı, § Diyabet tedavisi almayanlarda

ma ve 1 (%4.3) inflamatuvar. Diyastolik kan basıncı dışında polip saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri benzerdi (Tablo 1). Genotip dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p=0.093), Sistein (Cys) allel varlığı, polip saptananlarda, saptanmayanlar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (p=0.029) (Tablo 2). Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı ile kıyaslandığında Cys allel varlığı anlamlı bir şekilde polip varlığı ile ilişkiliydi (p=0.034, OR 5.029, 95%CI 1.129-22.413).

Sonuç: Bir meta-analizde, akromegalik olmayan kişilerde OGG1 Ser326Cys polimorfizminin kolon kanseri ile ilişkili olmadığı bildirilmiş olmakla beraber, ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Çalışmamızda, OGG1 gen Cys allel taşıyan akromegali hastalarında kolon polip varlığı daha fazla gözlenmiştir. Bu polimorfizmin kolon polip gelişim riski yüksek akromegalik hastaların önceden saptanmasında önemli bir belirteç olup olamayacağı ve biyolojik etkilerinin aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 2. Polip saptanan ve saptanmayan hastaların genotip dağılımı ve allel sıklıkları

	Polip saptanan hastalar	Polip saptanmayan hastalar	p değeri
Genotip			0,093
Ser/Ser	4 [% 30,8]	20 [% 66,7]	
Ser/Cys	8 [% 61,5]	9 [% 30,0]	
Cys/Cys	1 [% 7,7]	1 [% 3,3]	
Haplotip			0,029
Ser	16 [% 61,5]	49 [% 81,7]	
Cys	10 [% 38,5]	11 [% 18,3]	

P 060 AKROMEGALİ HASTALARINDA OGG1 SER326CYS POLİMORFİZM SIKLIĞI

AYHAN ZENGİ¹, MUAMMER KARADENİZ², VİLDAN ÇETİNTAŞ³, ZÜHAL EROĞLU³, ŞEVKİ ÇETİNKALP⁴, AHMET GÖKHAN ÖZGEN⁴, FÜSUN SAYGILI⁴, CANDEĞER YILMAZ⁴

¹ Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Van

² Şifa Üniversitesi, Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

akromegali hastası ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 99 (58 kadın, 41 erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Poliklinik kayıtlarından demografik verileri, tanı sırasındaki klinik özellikleri ve uygulanan tedavi yöntemleri ile hastanemizde yapılmış olan en son biyokimyasal verileri kayıt edildi. Periferik kan lökositlerinden PCR yöntemi ile elde edilen DNA' da Ser326Cys polimorfizmi çalışıldı.

Bulgular: Akromegalikler kontrollere göre daha yüksek BKi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık ve postprandiyal glukoz ve trigliserid düzeylerine sahipti (Tablo 1). Akromegali 2010 kür kriterlerine göre 16 kişinin hastalığı kontrol altındaydı. Hastalarda DM, IGT, IFG ve hipertansiyon sıklığı sırası ile; 36 (%36.7), 7 (%7.1), 14 (%14.3) ve 49 (%50) oranlarında saptandı. Genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05) (Tablo 2). Hastalarda Ser326Ser genotip sıklığı kontrollere göre daha yüksekti. Hastalarda genotip dağılımları ile antropometrik ve metabolik parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanamadı. Genotip dağılımları, normal glukoz toleranslı hastalar ile glukoz metabolizma bozukluğu bulunanlar arasında da farklılık göstermemekteydi (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda OGG1 Ser326Cys genotip dağılımı akromegaliklerde sağlıklı kontrollere göre farklı olarak bulunmuş, fakat klinik ve metabolik parametreler ve glukoz metabolizma bozukluğu ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir. Farklı toplumlarda sistein (Cys) allelinin DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. OGG1 gen polimorfizminin, akromegaliklerdeki komorbid durumlara olası etkilerinin aydınlatılmasına yönelik daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

Amaç: Akromegalide, hastalığa eşlik eden kardiyo / serebrovasküler ve solunum sistemi hastalıkları, metabolik bozukluklar ve bazı çalışmalara göre malignite mortalite riskini artırmaktadır. Oksidatif hasar, diabetes mellitus (DM) dahil çeşitli hastalıkların patogenezinde ve tümörögenizde önemli rol oynamaktadır. Artmış growth hormon (GH) / IGF-1 düzeylerinin, oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini düşündüren deneysel çalışmalar bulunmaktadır. 8-oxoguanine glycosylase (OGG1), oksidanlar dahil, endojen ve ekzojen mutajenlerin neden olduğu DNA hasarının tamirinde önemli enzimlerden biridir. OGG1 gen polimorfizmlerinin karsinogenez üzerine etkileri sıklıkla araştırılmıştır. Bunlardan Ser326Cys polimorfizmi en bilinenlerindendir. Son yıllarda, DM ile ilişkisine yönelik araştırmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada, akromegaliklerde OGG1gen Ser326Cys polimorfizminin sıklığı ve bu polimorfizmin klinik ve metabolik parametrelere olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2007 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 98 (46 kadın, 52 erkek)

	Akromegali grubu, n%	Kontrol grubu, n%	OR	95%CI	p değeri
Genotip					
Ser/Ser	55 [% 56,1]	34 [% 34,3]		R	0,007
Ser/Cys	37 [% 37,8]	52 [% 52,5]	0,440	0,241-0,802	0,007
Cys/Cys	6 [% 6,1]	13 [% 13,1]	0,285	0,099-0,882	0,020
Haplotip					
Ser	147 [% 75]	120 [% 60,6]			
Cys	49 [% 25]	78 [% 39,4]			

Akromegali hastalarının ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri

	Akromegali grubu	Kontrol grubu	p değeri
Cinsiyet, K/E	46/52	58/41	0,117
Yaş (yıl)	49,4±10,8	48,8±9,7	0,654
Sigara içen/içmeyen	24/74	14/85	0,066
BKi (kg/m ²)	29,8±4,8	27,2±4,7	0,001
Bel çevresi (cm)	97±11,7	93±11,4	0,058
Sistolik KB (mmHg)	134±25,4	117±13,3	<0,001
Diastolik KB (mmHg)	84±14,7	73±8,2	<0,001
GH (µg/l) *	1,4-3,1	-	-
IGF-1 (ng/ml) *	489-602	-	-
Açlık glukoz (mg/dl)	110±31,3	91±8,9	<0,001
Post-prandiyal glukoz (mg/dl)	126±48,6	101±18,7	0,001
HOMA-IR §	2,0±1,2	1,7±0,9	0,250
Total kolesterol (mg/dl)	194±38,7	193±22,9	0,683
Trigliserid (mg/dl)	131±73,7	106±42,6	0,007
HDL-kolesterol (mg/dl)	53±13,2	54±12,4	0,176
LDL-kolesterol (mg/dl)	113±36,6	118±19,5	0,234
hs-CRP (mg/dl) *	0,061-0,145	-	-
Fibrinojen (mg/dl)	451±101,0	-	-

* Median-IQR (Interquartile Range) , § Diyabet tedavisi almayanlarda (Akromegali grubu için)

P 061

OLGU SUNUMU: HİPOFİZER ADENOM İÇERİSİNE METASTAZ YAPAN KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Emre Bozkırlı¹, Gülhan Cavlak¹, Okan Bakıner¹, Fazilet Kayaselçuk², M. Eda Ertörer¹

¹ Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, Adana

² Başkent Üniversitesi, Patoloji Abd, Adana

Giriş: Sistemik kanserlerin primer intrakraniyal tümörlere metastazı nadir görülür. Menenjiom, gliom, schwannom, hemanjiyoblastom ve hipofizer adenomlar içine meme ve akciğer kanserlerinin metastaz yapabildiği bildirilmiştir.

Olgu: Son beş aydır adet görememe ve bir aydır görmede bozukluk yakınmaları olan 53 yaşında kadın hasta, dış merkezde yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde; optik kiazmaya bası yapan 20x14x17 mm çaplı makroadenom saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde; serum gonadotropinleri düşük, prolaktini yüksek (92 ng/mL) bulundu. Tabloya santral hipotiroidi ve hipokortizolizm eşlik ediyordu. Görme alanı muayenesinde hafif düzeyde bilateral temporal hemianopsi saptandı. Hormon replasman tedavisi ve eş zamanlı dopamin agonisti başlanan olguda, tedavinin üçüncü haftasında sol göz kapağında düşme izlendi. Takip serum prolaktin değeri normal olarak saptanan hastanın kontrol MRG'inde sellayı tümüyle dolduran sağ ve sol kavernöz sinüse invazyon gösteren, optik kiazmayı komprese eden, sağda temporal lob inferiorunda perinöral invazyonu bulunan 34x24 mm boyutlu makroadenom görüldü. Görme alanı kontrolünde, sol gözde yaygın görme kaybı izlendi. Anılan bulgulara dayanarak, olguya transkraniyal adenomektomi yapıldı. Çıkarılan operasyon materyalinin histopatolojik incelemesi, hipofizer adenom içerisine karinom metastazı olarak raporlandı. Primer odağı aramak üzere çekilen toraks bilgisayarlı görüntülemesinde; sağ akciğer hilus süperiorunda 46x60 mm çaplı kitle saptandı. Lezyondan alınan bronkoskopik örnek küçük hücreli akciğer kanseri olarak raporlandı. Kesin tanısı küçük hücreli akciğer kanseri-hipofiz adenomu içine metastaz olarak yorumlanan hasta tedavi planlaması için medikal onkoloji kliniğine devir edildi.

Sonuç: Solid organ kanserlerinin hipofiz bezine metas-

tazları bilinmekle birlikte, hipofizer adenomlar içerisine metastazları çok nadirdir. Primer onkolojik malignitesi bilinen hastalarda bu durum daha kolay saptanabilirken, bizim vakamızda olduğu gibi daha önceden bilinen kanser öyküsü olmayan hastalarda çok daha zor tanı almaktadır. Takiplerde anlamlı büyüme gösteren nonfonksiyone veya tedavi altında büyüme gösteren fonksiyone hipofizer adenomlarda, diğer sistemler kaynaklı malignitelerin metastazları da göz önünde bulundurulmalıdır.

P 062

AKROMEGALİ HASTALARINDA TANI VE TAKİP DÖNEMİNDE QTc DISPERSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüsniye Başer¹, Nihal Akar Bayram², Burçak Polat¹, Berna Evranos¹, Reyhan Ersoy¹, Engin Bozkurt², Bekir Çakır¹

¹ Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

AMAÇ: Kadiyak aritmi akromegalik hastalarda klinik olarak önemlidir ve ani ölümün nedeni olabilir. QT dispersiyonu potansiyel proaritmii belirlemek için kullanılan bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu artmış aritmi riski ile ilişkilidir. Çalışmamızın amacı; akromegali hastalarının QT dispersiyonlarını belirlemek, büyüme hormonu(GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) düzeyleri ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkiyi ve tedavinin QT dispersiyonu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde akromegali tanısı ile takip edilen 41 hastanın verileri değerlendirildi. Kontrol grubu hasta grubu ile aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, benzer komorbid hastalıkları olan 41 kişiden oluşturuldu. Akromegali hastalarının tanı anındaki ve ortalama 4.26±2.20 yıllık (1-11yıl) takip süresi sonundaki EKG'leri değerlendirildi. Kontrol grubuna bir kez EKG ölçümü yapıldı. EKG'lerde en uzun QT (QT max), en kısa QT (QT min), QT dispersiyonu (QT max ile QT min mesafesi arasındaki fark) hesaplandı. Her bir QT mesafesi hastanın kalp atım hızına göre Bazett's formülü (düzeltilmiş QT= QT/VRR sn) kullanılarak düzeltildi (QTc). QTc dispersiyonu ise en uzun düzeltilmiş QT (QTc max) ve en kısa düzeltilmiş QT(QTc

min) mesafesi arasındaki fark olarak tanımlandı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi(VKİ) açısından anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla p=0.638, p=0.258, p=0.366). Akromegali hastalarının tanı anındaki QT max, QT dispersiyon, QTc max ve QTc dispersiyon süreleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzundu (sırasıyla p=0.016; p=0.001; p=0.001; p=0.002). Akromegali hastalarında takip döneminin sonunda hesaplanan QTc max ve QTc dispersiyon sürelerinin tanı anına göre anlamlı derecede kısaldığı saptandı (sırasıyla p=0.005 ve p=0.024). Hastalık süresi uzadıkça QTc dispersiyonunun anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (r= 0,440; p= 0,009). Akromegali hastalarının takip süresi sonunda hesaplanan QT intervalleri ile kontrol grubunun QT intervalleri arasında anlamlı fark bulunmadı (tüm parametreler için p>0.05). GH ile QTc dispersiyonu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (r=0.221; p=0.050). Serum IGF-1 düzeyleri ile QT max ve QT dispersiyonu arasında da pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu belirlendi (sırasıyla r= 0.237; p= 0.037 ve r= 0.226; p=0.047).

SONUÇ: QT intervalleri akromegali hastalarında aritmi riskini değerlendirmede faydalı olabilir ve hastalığın kontrol altına alınması bu riski azaltabilir. Serum GH düzeyi ile QTc dispersiyonu, IGF-1 düzeyleri ile QT dispersiyonu arasında ilişki saptanması bu parametrelerin aritmi patogenezindeki önemine işaret etmektedir.

P 063

POSTERİOR HİPOFİZDE KİTLE İLE PREZENTE OLAN BİR SANTRAL DİYABETES İNSİPIDUS OLGUSU

Metin Alış, Levent Özşarı, Eylem Çağıltay, Gökhan Özışık, Sinan Çağlayan, Arif Yöner, M. Emin Önde

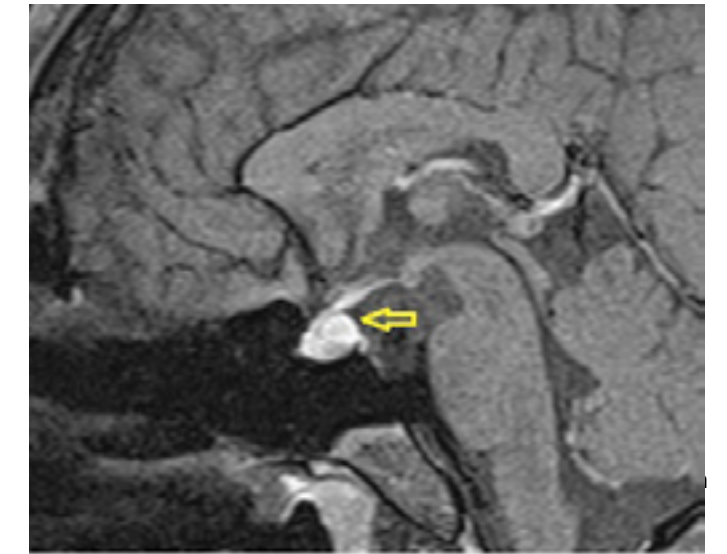
Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Endokrinoloji Servisi

Amaç: Posterior hipofizde kitleye bağlı santral diyabetes insipidus olguları oldukça nadirdir. Posterior hipofizde kitle saptanan, santral diyabetes insipiduslu orijinal bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 20 yaşında erkek hasta 4 yıl önce başlayan çok su içme, çok idrar yapma şikayeti ile başvurdu. Bir günde

yaklaşık 10-15 litre su içiyordu. Özgeçmişinde ürolitiazis mevcuttu. Kafa travması öyküsü yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde dehidratasyon bulgusu yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Biyokimyasal değerleri incelendiğinde elektrolit anormalliği yoktu. İdrar dansitesi 1005 ve idrar osmolalitesi 62 mOsm/L olup düşüktü. Anterior hipofiz ve diğer biyokimyasal testleri normaldi. Su kısıtlama testi ve desmopresin testi komplet santral diyabetes insipidus ile uyumlu idi. Dinamik sella magnetik rezonans incelemede posterior hipofizde nodüller özellikle, T1 ağırlıklı kesitlerde hipertintens, T2 ağırlıklı kesitlerde heterojen, orta seviyede sinyal intensitesi olan, infundibulumu anteriora doğru deplase eden 9x10x11 mm ebatlarında kitle saptandı(Resim 1). Desmopressin tedavisi ile hastanın klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi.

Sonuç: Posterior hipofizde kitleye bağlı santral diyabetes insipidus olguları oldukça nadir görülür. Yakın çevrede olan kitlelere, infiltratif hastalıklara sekonder olarak gelişen, posterior hipofizi etkileyen hipofizite bağlı diyabetes insipidus olguları bildirilmiştir. Olguların çoğu lenfositik hipofizittir. Tanı histopatolojik inceleme ile konabilir. Bizim olgumuzda komplet diyabetes insipidusun nedeni lenfositik hipofizit sekeli olarak tahmin edilmiştir ancak histo



Resim 1. Hastanın dinamik sella MR görüntüsü

P 064 TİP 2 DİYABETLİ DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA SERUM OKSİDE LDL DÜZEYLERİ İLE RETİNOPATİ EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Metin Alış, Levent Özseri, Eylem Çağıltay, Arif Yöner, Sinan Çağlayan, M. Emin Önder

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Endokrinoloji Servisi

Amaç: Dolaşımdaki okside LDL(oksLDL)'nin hastalıklarda ki rolü henüz açık değildir. oksLDL birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati(DR) ve dolaşımdaki oksLDL arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı, Tip 2 diyabetli hastalarda serum oksLDL ve diyabetik retinopati evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 81 (38 erkek, 43 kadın) Tip 2 diyabetli hasta dahil edildi. Hastalar 40-86 yaş aralığında (ortalama 64,21±10,71) idi. Kontrol grubu olarak, diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastalar alındı(n=36). DR nonproliferatif (n=37) ve proliferatif (n=8) olarak evrelendirildi. Nonproliferatif retinopati ise hafif orta şiddetli şeklinde alt gruplara ayrıldı. Oftalmoskopi ile DR evresi belirlendi. Alınan kan örneklerinden rutin laboratuvar parametreleri ve oksLDL çalışıldı.

Bulgular: Sonuçlarımıza göre bütün gruplar karşılaştırıldığında serum okside LDL düzeyleri ile DR evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p>0,05). Ancak alt grup analizleri yapıldığında verilerin biribiri ile karşılaştırılması sonucu, nonproliferatif diyabetik retinopatili grupta serum okside LDL ve C-peptid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (p<0,05), serum C-peptid düzeyi ve retinopati evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (p<0,01).

Sonuç: Bizim çalışmamızda DR evresi ile serum oksLDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nonproliferatif diyabetik retinopatili gruptaki C-peptid düzeyleri arasındaki anlamlı ilişkiyi ve serum C-peptid düzeyi ile retinopati evresi arasındaki anlamlı negatif korelasyonu açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 065 AKROMEGALİ HASTALARINDA GEBELİK: 2 OLGU SUNUMU

Güven Barış Cansu, Nusret Yılmaz, Hasan Altunbaş, Mustafa Kemal Balci, Ramazan Sarı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya

Amaç: Akromegalili hastalarda fertilitenin azalması nedeni ile gebelik nadir görülen bir durumdur. Burada gebelik gelişen 2 akromegali hastası sunulmuştur.

Olgu 1: 31 yaşında kadın hasta Eylül 2010 tarihinde yaklaşık 5-6 yıldır olan ve son yıllarda belirginleşen el ve ayaklarda büyüme ve gittikçe şiddeti artan başağrısı şikayeti ile başvurduğu sağlık kuruluşunda yapılan tetkiklerde hipofiz makroadenomu saptanmış ve growth hormon (GH) ve IGF-1 yüksekliği saptanarak akromegali tanısı almış ve transsfenoidal hipofizektomi yapılmış. Hastanın operasyon sonrası 3. ay kontrol hipofiz MR'ında rezidü görülmesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde; yüz şekli kaba, prognatizm, frontal belirginleşme ve el ve ayaklarda büyüklük mevcuttu. Operasyondan sonra adet görmemesi üzerine yapılan Kadın Doğum muayenesi sonucunda gebe olduğu saptandı. Görme alanı muayenesi normal olan ve bası bulguları olmayan hastada hipofiz hormon eksikliği saptanmadı. Hasta aylık görme alanı muayenesi ile takip edildi. 38. Gebelik haftasında sezaryen ile doğum yapan hasta 3300 gr ağırlığında sağlıklı bir kız bebek dünyaya getirdi.

Olgu 2: 38 yaşında bayan hasta. Yaklaşık 6 yıldır hiperprolaktinemi nedeni ile kabergolin tedavisi ile izlenirken fizik muayenesinde yüz hatlarında kabalaşma ve prognatizm saptanması üzerine yapılan tetkiklerinden GH ve IGF-1 düzeylerinde yükseklik saptandı. 75 gr OGTT ile GH düzeylerinde baskılanma olmayan hastanın hipofiz MR'ında 9 mm'lik adenomu olması üzerine hasta akromegali olarak kabul edildi. Hastaya tedavi planı yapılırken 10 günlük menstruasyon gecikmesi nedeni ile tetkik edildi ve 6 haftalık gebelik saptandı. Gebelik süresince görme alanı takibinde anormallik olmayan hasta 39. gebelik haftasında sezaryen ile doğum yaptı ve 3665 gr ağırlığında bir erkek bebek dünyaya getirdi.

Sonuç: Akromegali hastalarında fertilite azalması nedeni ile gebelik nadir bir durumdur. Gebe akromegali hastalarda bası bulguları yoksa tedavi verilmeden takip edilebilir.

P 066 SHEEHAN SENDROMLU BİR HASTADA TOKSİK DİFFÜZ GUATR

Dilek Arpacı, Neslihan Çuhacı, Fatma Sağlam, Cafer Kaya, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

Toksik diffüz guatr başta olmak üzere hipertiroidik durumlara sıklıkla rastlanmaktadır. Birlikte hipofizer yetmezliğin de bulunduğu nadir olgularda hastaların tanı, tedavi ve takibinde güçlükler yaşanabilir. Bu bildiride Sheehan sendromu ve toksik diffüz guatr birlikteliği olan bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 22 yaşında kadın hasta adet görememe, çarpıntı, halsizlik ve terleme yakınması ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde tirodstimulan hormon (TSH): 0.0001 uIU/mL (0.4-4 µIU/mL), serbest tiroksin (sT4): 2.14 ng/dL (0.85-1.78 ng/dL), serbest triiodotironin (sT3): 13.06 pg/mL (1.57-4.71 pg/mL), antitiroidperoksidaz antikor (Anti-TPO): >1000 IU/mL; antitiroglobulin antikor (Anti-Tg): 939 IU/mL ve TSH reseptör antikor: 6.56 U/L bulundu. Yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid glandı diffüz hiperplazik izleniyordu ve parankimi heterojen idi. Radyoaktif iyot (RAI) uptake ölçümü 4. saatte %43, 24. saatte %63 olarak belirlendi. Egzoftalmusu olan hastanın Hertel ölçümü sağ/sol: 21/19 mm idi. Hastaya bu bulgularla Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı) tanısı konuldu ve medikal tedavi düzenlendi. Hastanın aynı zamanda amenore yakınması mevcuttu. Sorgulandığında, hastanın yedi ay önce doğum yaptığı, doğum sırasında aşırı kanamasının olduğu ve sonrasında bebeğini emziremediği öğrenildi. Ön hipofiz ve hedef hormonlar çalışıldı. Buna göre hastada hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme hormon eksikliği ve prolaktin eksikliği olduğu görüldü. Kortikotrop hücre fonksiyonları korunmuş idi. Hastada toksik diffüz guatr mevcut olduğu için tirotrop hücre fonksiyonları başlangıçta değerlendirilemedi. Hipofiz MR incelemede; hipofiz bezi empty sella ile uyumlu olarak sella tabanında bant şeklinde izleniyordu. Hastanın takip sürecinde medikal tedavi altında iken serbest tiroid hormon düzeyleri normal seyretmesine rağmen TSH düzeylerindeki supresyonun devam ettiği izlendi. Bu durum tirotrop yetersizlik olarak yorumlandı.

Hipofizer yetmezlik ve hipertiroidizm birlikteliği konusunda literatürde az sayıda bildiri bulunmaktadır. Bu birliktelik özellikle kortikotrop hücre fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Hipertiroidik hastalarda serbest hormon düzeyleri normal sınırlara dönmesine rağmen yükselmeyen TSH seviyeleri varlığında hipofizer yetmezlik düşünülmelidir. Bu hastalarda tedaviyi takipte öncelikle sT4 düzeylerinin takibi gereklidir.

P067 HİPOFİZ ADENOMLARININ AGRESİVİTE VE İNVAZYON YAPMA ÖZELLİKLERİNİN RADYOLOJİK, HORMONAL, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK MARKERLARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Fahri Bayram¹, Ahmet Küçük², Bülent Tücer², Figen Öztürk³, Ahmet Candan Durak⁴, Yasin Şimşek⁵, Ali Kurtsoy²

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.B.D.²

3 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.³

4 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D.⁴

5 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları B.D.⁵

Giriş ve Amaç: Hipofizer makroadenomlarında total cerrahi rezeksiyon, adenomun yerleşim yeri ve etraf dokulara invazyon yapabilme kabiliyeti nedeniyle güçtür. Bu durum hastayı uzun dönemde prognoz açısından olumsuz etkilemektedir.Çalışmada Hipofiz makroadenomlarının radyolojik, hormonal, klinik ve immünohistokimyasal belirteçlerle invazyon yapma ve agresivite özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda hipofiz makroadenomu nedeniyle cerrahi yapılan 70 olgu incelendi. Olguların 25'i kadın ve 45'i erkek olup 75'i transsfenoidal ve 25'i transkraniyal olmak üzere toplam 100 ameliyat yapıldı. Yaş, cinsiyet, başvuru şikâyetleri, makroadenomun şekli, fibrotik yapısı, cerrahi yöntemler, hormonal değerler, radyolojik bulgular, patolojik immünohistokimyasal boyanma özellikleri istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular:Olgularımızda en sık gözlenen adenomlar gonadotropinoma, GH salgılayan, PRL salgılayan ve multihor-

mon salgılayan makroadenomlardır. MR incelemesinde makroadenomların daha çok asimetrik şekilli oldukları ve büyüklüğü arttıkça çevre dokulara invazyonun arttığını, kavernöz sinüs invazyonu olan ve fibrotik tümör yapısına sahip olan makroadenomlarda total rezeksiyon oranının daha az olduğu gözlemlendi. İmmünohistokimyasal olarak baktığımız p53, telomeraz, ghrelin ve CD46 boyamalarının hipofiz makroadenomlarında invaziv-agresif davranışlarla anlamlı bir ilişki göstermediğini saptadık.

Sonuç: Hipofiz makroadenomlarında nüks ve invazivite açısından prognozu etkileyen tek bir faktörden bahsetmek mümkün değildir. Cerrahin deneyiminin tedaviye olan katkısı elbette tartışılmaz olup fibrotik tümör yapısının, uygulanan cerrahi tekniklerin, makroadenomun şeklinin, salgılanan hormon tipinin ve en önemlisi karotid sinüs invazyonunun total rezeksiyonu, dolayısıyla prognozu olumsuz yönde etkilediklerini bulduk.

P 068 KLİNİK VE SUBKLİNİK PİTÜİTER APOPLEKSİSİ OLAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Neşe Çınar¹, Yasemin Tekinel², Selçuk Dağdelen¹, Tomris Erbaş¹

¹ İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ve Metabolizma Ünitesi
² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Pituitier apopleksi nadir rastlanan klinik bir durumdur. Semptom vermeden prezente olduğu gibi ani görme kaybı, şiddetli baş ağrısı, mental durum değişikliğine kadar giden ciddi katastrofik semptomlarla da prezente olabilir. Subklinik pituitier apopleksi genelde semptom veremeyebilir ve atipik klinik bulgularla prezente olabilir. Bu çalışmada apopleksi tanısı konulan hastaların klinik özelliklerini, presipite edici faktörleri ve tedavi yöntemlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif olarak 1998- 2011 yılları arasında pituitier adenom tanısı konulan hastalar incelendi. Bu hastalar arasından radyolojik ve patolojik olarak apopleksi tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, presipite edici faktörler ve aldıkları tedaviler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya klinik ve subklinik apopleksi tanısı konulan 26 hasta (15 kadın, 11 erkek; yaş aralığı 16-72 yaş, ortalama yaş 46.1) dahil edildi. 26 hastanın 5'i subklinik apopleksi olarak sınıflandırıldı. Klinik apopleksisi olan hastalarda en sık semptom görme kaybı (11/26, 42.3%) ve baş ağrısı (8/26, 30.7%) idi. Pituitier adenomların hepsi makroadenom idi ve tümör boyut ortalaması 26.5 mm (10-90 mm) olarak bulundu. En sık apopleksi görülen adenomlar non-fonksiyone hipofiz adenomları (n=11) olarak saptandı. Geri kalan pituitier adenomları PRL (n=7), ACTH (n=4), GH (n=2) ve FSH, LH (n=2) salgılayan adenomlar idi. Presipite eden faktörler incelendiğinde hipertansiyon (n=7), bromokriptin kullanımı (n=3), gebelik (n=2), TRH stimülasyon testi (n=1), kötü kontrollü diabetes mellitus ve MRG çekimi (n=1) bulundu, geri kalan vakalarda (n=13) herhangi bir etiyoloji saptanmadı. Cerrahi uygulanan hastalarda, total rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve parsiyel rezeksiyon oranları sırası ile %47.8, %8.6 ve %43.4 olarak bulundu. Bu hastaların 7'sinin reopere edildiği ve 4 hastaya radyoterapi verildiği görüldü.

Sonuç: Makroadenomların ve non-fonksiyone hipofiz adenomlarının apopleksi riski diğer adenomlara göre daha yüksek görünmektedir. Etiyolojik nedenler arasında spontan apopleksi, hipertansiyon ve bromokriptin kullanımı en sık rastlanan nedenlerdir. Dinamik testlerin de apopleksiyi tetikleyebileceği unutulmamalıdır.

P 069 İNSÜLİN DİRENCİ OLMAYAN NONOBEZ PROLAKTİNOMA HASTALARINDA LİPİD PROFİLİ VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Berçem Ayçiçek Doğan¹, Serhat Işık¹, Mazhar Müslüm Tuna¹, Ayşe Arduç¹, Yasemin Tütüncü¹, Merve Yılmaz², Dilek Berker¹, Serdar Güler¹

¹ Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Hiperprolaktinemi ile endotel disfonksiyonu, hiperkoagülopati, azalmış insülin duyarlılığı ve lipid metabolizma bozuklukları arasındaki ilişki literatürde gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacminin (OTH), kardiyovasküler hastalık ve tromboz riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamız, premenapozal ve insülin direnci (İD) olma-

yan kadın prolaktinoma hastalarında, prolaktin hormonu (PRL) ile lipid parametreleri, OTH ve androjen hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile planlandı.

Yöntem: Çalışmamıza 39 yeni tanı almış, premenapozal, prolaktinomali kadın hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu hastası alındı. Her iki gruptaki hastalardan tam kan sayımı (OTH içeren), açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, FSH, LH, östradiol, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), androstenedion (A), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS), high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C), low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), trigliserid (TG) için venöz kan alındı. HOMA-IR (AKŞ (mg/dl)x açlık insülini (µIU/ml) /405) metodu ile hesaplandı. HOMA-IR değeri 2.7 ve üzerindeki değerler İD olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; yaş, beden kütle indeksi ve bel çevresi özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Prolaktinoma hastalarında PRL, ST ve OTH değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla; p<0.01, p<0.01, p=0.013). Gruplar arasında HDL-C, LDL-C, trigliserid, HOMA-IR, gonadotropin ve androjen hormon seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Prolaktinomali hastaların PRL değeri ile trigliserid ve OTH seviyesi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (r=0.727, p<0.001, r=0.357, p=0.026). HDL-C ve OTH arasında ise negatif korelasyon saptandı (r=-0.437, p=0.005).

Sonuç: Çalışmamızda prolaktinomali hastalarda, PRL seviyesi ile trigliserid ve OTH değeri arasında pozitif, HDL-C ve OTH arasında ise negatif ilişki izlendi. Çalışmamızın sonucu randomize kontrollü prospektif çalışmalarla desteklenebilirse; literatür ile uyumlu olarak prolaktinomali hastalarda, yüksek prolaktin değerlerinin aterogeneze neden olabileceğini düşünmekteyiz.

P 070 PULMONER TÜMÖR EMBOLİLERİYLE KOMPLİKE ATRİYAL MİKSOMA: CARNEY KOMPLEKSİ VAKA TAKDİMİ

Şafak Akın¹, Selçuk Dağdelen², Kudret Aytemir³, Tomris Erbaş²

¹ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara
² Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara
³ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara³

Amaç: Carney Kompleksi nadir görülen, otosomal dominant geçiş gösteren multipl endokrin neoplazi sendromudur. Vakaların %60'ında PRKAR1A (Type 1A regulatory subunit of protein kinase A) geninde inaktivasyon mutasyonu vardır. Ciltte pigmentasyon artışı, kardiyak ve diğer bölge miksomalari, primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD), GH sekrete eden adenom, gonadal ve/veya tiroid tümörleri bu sendroma eşlik eder. Biz cilt pigmentasyonu, atrial miksomalari, GH sekrete eden adenomu ve gonadal tümörü ile Carney Kompleksi olan ve atrial miksomalari sonucu bilateral pulmoner tümör embolisi geliştiren bir vakayı sunmayı amaçladık.

Vaka: Haziran 2006'da sol atrial miksoma saptanan, 44 yaşında bir erkek hasta, Ocak 2012'de merkezimize yönlendiriliyor. Kardiyoloji tarafından yapılan transözefagial ekokardiyografisinde sağ atrium duvarı ile ilişkili 4.5x5.8 cm ve sol atriumda en büyüğü 1.7x1.2 cm olan 3 adet sebat eden miksoma tespit ediliyor. Hastaya operasyon planlanıyor, öncesinde akromegalik görünümü olması nedeniyle Carney Kompleksi düşünülerek endokrinoloji bölümüne konsülte ediliyor. Hasta akromegalik görünümde, hiperpigmente, sol kulak kepçesinde nörofibrom ile uyumlu olabilecek cilt lezyonu, dudaklarda mavi nevüsler, her iki elde pigmente nevüsler, apeksde 3/6 dereceden sistolik üfürüm, hepatomegali, sağ uyluk iç yüzünde yaklaşık 2 cm'lik yumuşak kıvamlı kitle ve sağ inguinalde yaklaşık 3 cm'lik kitle mevcuttu. Özgeçmişinde 2006 yılında atrial miksoma operasyonu, 2007'de sol aksiller 2 cm'lik nörofibrom eksizyonu ve 2008'de sağ nasolabial sulcus yerleşimli 1 cm'lik skin tag eksizyonu vardı. Bazal IGF 1 düzeyi 522 idi. Yapılan OGTT'de GH suprese olmadı, Hipofiz MR'ında 12x7.5 mm'lik makroadenomu saptandı. Sağ inguinal 32x16 mm ve skrotumda 8x4.5 mm çapında cilt altında vasküler solid kitleler, her iki testis paranki-

minde nodüler kalsifikasyonlar saptandı. 24 saatlik idrar katekolaminleri sınırda yüksek, MIBG sintigrafisi negatifti. Toraks BT'sinde bilateral pulmoner emboliler saptandı. Hastaya atrial miksomalara, bilateral pulmoner emboli- lere ve gonadal kitlelere yönelik cerrahi planlandı. Has- ta antikoagüle edildi. Feokromasitoma hazırlığı yapılarak cerrahiye yönlendirildi.

Sonuç: Sunulan vakamız nadir bir sendrom olan Carney Kompleksi olup, PPNAD hariç sendromun tüm bileşenle- rini taşımaktadır. Pulmoner tümör embolisiyle komplike olmuş atriyal miksuma açısından, literatürün ilk Carney Kompleksi vakasıdır.

P 071 BÜYÜME HORMONU VE TSH SALGILAYAN HİPOFİZ ADENOMU OLAN BİR HASTADA PRİMER MEDİKAL TEDAVİNİN SONUÇLARI

Sefika Burcak Polat¹, Eda Önal¹, Ahmet Dirikoç¹, Dilek Tüzün¹, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹
Atatürk Hastanesi

Birlikte büyüme hormonu (BH) ve tiroid stimüle eden hor- mon (TSH) salgılayan adenomlar hipofiz adenomlarının OLGU: 70 yaşında kadın hasta iki yıldır devam eden baş ağrısı, el ve ayaklarda büyüme ve terleme yakınması ile başvurdu. Hipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) hipofiz bezinin santral ve sol yarısını tutan 13x16 mm boyutlarında, makroadenom ile uyumlu kitle lezyonu izlendi. Adenom sol kavernöz sinüse ve sol internal karo- tid artere komşuluk göstermekte idi. Optik kiazma basısı nedeni ile yapılan görme alanı muayenesinde bitemporal hemianopsi saptandı. Hastanın ön hipofiz ve hedef hormon düzeyleri çalışıldı. Gonadotropin ve serum estradiol düzey- leri menopoz ile uyumlu idi. ACTH, kortizol ve PRL düzey- leri normal sınırlarda saptandı. BH: 17 ng/mL, IGF-1: 607 (64-188) ng/mL, sT3: 5.1 pg/mL (2.3-4.2), T4: 1.8 pg/mL (0.74-1.52) düzeyleri yüksek, TSH: 2 uIU/mL (0.35-5.5) ise normal sınırlarda idi. Tiroid otoantikoları negatif idi. Tiroid ultrasonografisinde her iki lob boyutu ve kanlanması art- mış olarak tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde diffüz artmış aktivite tutulumu mevcuttu. Glukoz supresyon testinde en düşük BH değeri 12 ng/mL bulundu. Serbest tiroid hor-

monları yüksek olmasına rağmen TSH yüksek olan hastada alfa subunit çalışıldı. Alfa subunit sonucu > 80 IU/L (0-1.6) olarak saptandı. Bu bulgularla BH ve TSH salgılayan hipo- fiz makroadenomu düşünülen hastada dilate kardiyomyo- patriye bağlı kardiyak yetmezlik ve ek olarak obstrüktif uyku apne sendromu mevcut idi. Operasyonun yüksek riskli ol- ması nedeni ile medikal tedavi kararı alındı. Oktreotid LAR 30 mg 1x1 IM (28 günde bir) başlanan hastanın bir yıl son- ra yapılan tetkiklerinde IGF-1: 286 ng/mL, sT3: 3.8 pg/mL, sT4: 0.96 pg/mL, TSH:1.98 uIU/mL, alfa subunit: 8.6 IU/L idi. Hipofiz MRG'de kitle boyutlarının küçüldüğü izlendi. Sunulan olguda histopatolojik tanı konulamamakla birlik- te BH ve IGF-1 yüksekliğine ek olarak sT3 ve sT4 hormon düzeylerinin yüksek, TSH'nın baskılı olmaması, alfa subu- nit değerinin normalin on katından daha yüksek olması ve primer medikal tedaviye alınan cevap kitlenin BH' nun yanı sıra TSH salgılayan bir adenom olduğunu desteklemiştir.

P 072 SHEEHAN'S SENDROMU PATOGENEZİNDE TROMBOFİLİK FAKTÖRLERİN VE GENETİK MUTASYONLARIN YERİ

Neşe Çınar¹, Selçuk Dağdelen¹, Yahya Büyükaşık², Tomris Erbaş¹

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Ünitesi¹

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ünitesi²

Amaç: Sheehan's sendromu hipopituitarizmin sık neden- lerinden birisidir. Hastalığın kesin patogenezi halen net- leşmemiştir. Literatürde Sheehan's sendromu ile trom- boz birlikteliği vakalar halinde bildirilmiştir. Bu durum Sheehan's sendromu etiopatogenezinde pıhtılaşmaya eğilim yaratan bir durumun presipite edici faktör olarak rol oynadığını akla getirmektedir. Bu çalışmada Sheehan's sendromu tanısı alan hastalarda genetik ve biyokimyasal olarak pıhtılaşmaya eğilim yaratan bir durum olup olma- dığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Gözlemsel vaka kontrol çalışması dahilinde, has- taların demografik bilgileri, tanı yaşları, tanı semptomları, kötü obstetrik öyküleri, mevcut olan pitüiter hormon ye- tersizlikleri, trombofili öyküsü, komorbiditeleri kaydedildi. Bu hastalardan trombofili belirteçleri olarak Faktör V Le- iden, protrombin (FII G20210A) ve MTHFR C677T mutas-

yonu, homosistein, Faktör 8, lupus antikoagulanı, protein C, protein S aktivitesi, antitrombin 3 düzeyi, antikardiyoli- pin Ig G ve M çalışıldı. Bu belirteçler Sheehan's sendromu hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya Sheehan's sendromu tanısı alan 17 hasta ve 19 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların tanı alma yaşları 28.5±7.6 (20-43) olarak bulundu. 9 hastada (%52.9) doğum sırasında kanama öyküsü mevcut idi. Tanı esnasında en sık şikayet adet görememe idi. Hastaların hepsinde panhipopitüitarizm gelişmişti. Diabetes insipi- dus hiçbir hastada rastlanmadı. Hastaların 2'sinde (%11.7) tromboz öyküsü mevcut idi. 2 hastada (%12.4) Faktör V Leiden heterozigot, 1 hastada (%6.3) Faktör V Leiden ho- mozigot, 6 hastada (%37.5) MTHFR C677T mutasyonu he- terozigot ve 2 hastada (%12.5) MTHFR C677T mutasyonu homozigot, 2 hastada (%12.5) FII G20210A heterozigot ola- rak saptandı. Bu polimorfizmlerin prevalans oranlarında vaka kontrol grubu arasında fark saptanmadı (P>0.05). Homosistein düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu (sırasıyla 12.8±4.4 vs 11.5±3.6; P>0.05). Diğer pa- rametrelerde tromboza eğilim yaratacak bir durum sap- tanmadı.

Sonuç: Sheehan's sendromunda genotipik yada fenotipik açıdan trombofili bir durum saptanmamıştır.

P 073 AGRESİF SEYİRLİ BİR MAKROPROLAKTİNOMA VAKASINDA ADENOM- ATİPİK ADENOM AYIRICI TANISI

Neslihan Çuhacı¹, Hüsniye Başer¹, Mehmet Faik Özveren², Sultan Çiğdem Irkkan³, Hayriye Tatlı Doğan³, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

1 S.B. Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

2 S.B. Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Ankara

3 S.B. Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara3

GİRİŞ: Agresif büyüme veya malign özelliğe dönüşme ris- ki olan hipofiz adenomları 'Atipik Adenom' olarak adlan- dırılırlar. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Ki-67 veya MIB-1 indeksinin >%3 olması, pozitif p53 immünoreaktivitesi ve

10 büyük büyütme alanında ≥2 mitoz olması ile karakterli- dirler. Gerçek hipofiz karsinomları ise çok nadirdir (OLGU: 31 yaşında erkek hasta bir aydır olan burun tıkanıklığı ve horlama nedeni ile çekilen paranazal sinüs BT'de sap- tanan kitle lezyonu nedeni ile kliniğimize yönlendirildi. BT'de; sfenoid sinüsde havalanma kaybına neden olan 38 HU dansitesinde yumuşak doku lezyonu mevcuttu. Hipofiz MR'da klivus ve sella düzleminde kemik yapılarda belirgin destrüksiyona yol açan, sellayı invaze ederek suprasellar sisterne ilerleyen, optik kiazmayı belirgin basılandıran, internal karotid arterleri çevreleyen, sfenoid sinüsleri dolduran, sağ nazal kaviteye uzanım gösteren kitle sap- tandı. Hormonal tetkiklerinde PRL yüksekliği (470 ng/mL) dışında patoloji saptanmadı. Makroprolaktin negatif idi. Hastanın sağ nazal pasaj polipoid dokudan alınan biyopsi sonucu; 10 büyük büyütme alanında 8 mitotik figür, atipik mitotik figürler ve nekroz içeren, Ki-67 indeksi %2-3 ve p53 aktivitesi %1 olan "atipik hipofiz adenomu" olarak ra- porlandı. Ayrıca seyrek granüllü PRL adenomu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çekilen PET-BT'de; tarifiilenen kitle lezyonunda 18F-FDG tutulumunun olduğu ve SUV-max'ın 6.4 olduğu saptandı. Yapılan tetkiklerde uzak metasta- zı düşündürecek bulgu saptanmadı. Hastaya Cabergolin 0.5 mg/haftada 2 gün başlandı ve operasyon kararı veril- di. Histopatoloji sonucunda PRL ile diffüz boyanan hipofiz adenomu saptandı. Ki-67 indeksi %1, p53 aktivitesi %10 idi. Postop PRL düzeyi 65 ng/ml'e geriledi. Hipofiz MR'da; sella içerisinde sağda kavernöz sinüse ilerleyen 12x16 mm boyutunda rezidü yumuşak doku izlendi. Preoperatif sfenoid sinüsü dolduran ve nazofarinkse ilerleyen kitle lezyonu ise operasyon sonrası kontrol MR'da saptanmadı. Hastanın medikal tedavisine devam edilmektedir.

SONUÇ: Sunulan olgu biyopsi sonucunda mitotik figürle- rin ≥2 olması, atipik mitotik aktivite ve nekrozun olması, BT'de kitlenin 38 HU dansitesinde olması ve uzak metas- taz olmaması nedeni ile öncelikle atipik adenom olarak düşünülmüştür. Histopatoloji sonucu benign prolaktinoma ile uyumlu olmakla birlikte lezyonun malign davranış ser- gileyebileceği akılda tutulmaktadır.

P 074 TİROİD NODÜLLÜ AKROMEĞALİK HASTALARDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ

Şenay Topsakal, Fulya Akın, Güzin Fidan Yaylalı, Emrah Yerlikaya

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Akromegali, çoğunlukla hipofiz makroadenomu sebebiyle oluşan nadir ve ciddi bir hastalıktır. Leptin adipoz dokuda sentezlenen vücut ağırlığı ve enerji dengesini düzenleyen bir hormondur. Yapılan invitro çalışmalarda Leptin'in IGF düzeylerini arttırdığı böylece büyüme potansiyeli oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü olan ve olmayan akromegalik hastalarda serum leptin düzeyi ve bazı kan parametrelerinin ilişkisini incelemektir.

Yöntem: Tiroid nodülü olan (n=17, ortalama yaş 54) ve nodülü olmayan (n=7, ortalama yaş 51) akromegali hastalarında serum leptin düzeyleri ve bazı kan parametreleri incelendi.

Bulgular: Akromegalik tiroid nodüllü hastalarda serum leptin düzeylerinin (9,27 ± 2,62 ng/ml) nodülü olmayanlara göre (3,91± 3,81 ng/ml) önemli ölçüde arttığı (p<0,05) saptandı. Büyüme hormonu düzeyleri de nodülsüz hastalarla (12,05±2,64 ng/l) nodüllülere göre (19,10 ±7,38 ng/l) önemli ölçüde düşüktü (P<0,05). Kan glukoz düzeyleri nodüllü hastalarda (119,00 ± 7,51 mg/dl) nodülsüzlerden daha yüksekti (97,71±2,78 mg/dl) (P<0,05). Tiroid nodüllü hastalarda kan LDL düzeylerinde nodülsüzlere göre düşük saptandı (sırasıyla (113,17±8,93 mg/dl) ve 167,71±54,80 mg/dl) (P<0,05).

Sonuç: Yapılan çalışmalrad tiroid papiller ca hastalarında Leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Leptinin hücre büyümesi ve karsinogeneze etkili olabileceği düşünülmektedir.

P 075 AKROMEĞALİ VE MC-CUNE ALBRIGHT SENDROMU: OLGU SUNUMU

Hande Peynirci¹, Akif Doğan², Aylin Ayyıldız², Canan Ersoy¹, Bahattin Hakyemez³, Ayşen Akkurt¹, Pınar Şişman¹, Erdinç Ertürk¹, Ercan Tuncel¹, Şazi İmamoğlu¹

1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa
2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: Fibröz displazi, medüller kemiğin fibröz doku ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan benign, konjenital bir hastalıktır. Etkilenen kemikteki büyüme, şekil bozukluğuna ve kırığa neden olmaktadır. Klinik olarak fibröz displazi 3 gruba ayrılmaktadır: 1) Monostotik: Tek kemiği tutan, en sık görülen formudur (%70) 2) Polistotik: Birden fazla kemiği tutan, daha az görülen formudur (%30) 3) Mc-Cune-Albright sendromu (MAS): Mono/polistotik fibröz displazinin cafe-au-lait-lekeleri ve/veya endokrinopatilerle ilişkili olan nadir görülen varyantıdır. Biz, bu olgu ile akromegali ile ilişkili MAS'ı literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU: 33 yaşında, erkek hasta sağ pariyetal bölgede çocukluğundan beri var olan, giderek büyüyen kitle ve görme kaybı şikayeti ile 2009 yılında tarafımıza başvurmuş. Kranial magnetik rezonans (MR)'da diploe mesafesini tutan ve kemiklerde ekspansiyona neden olan 10x15 cm'lik lezyon izlenmiş, görünümü fibröz displazi ile uyumlu olarak değerlendirilmiş. Hormonal incelemesinde büyüme hormonu [growth hormon(GH)]: 7.6 ng/mL [normal aralık (NA): 0.06-5.00], insülin-benzeri büyüme faktörü-1 [insulin-like growth factor-1 (IGF-1)]: 825 ng/mL (NA: 115-307), adrenokortikotropik hormon (ACTH): 73.71 pg/mL (NA: 7.2 - 63.3), kortizol: 18 µg/dL (NA: 6.0 - 19.0), prolaktin (PRL): 45.26 ng/mL (NA: 2.58 - 18.12) saptanmış. Hasta akromegali ve MAS ön tanısı ile ileri tetkik edildiğinde 1 mg deksametazon supresyon testinde baskılanma olmuş. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GH düzeyinde baskılanma olmamış. Fibröz displazi ön tanısı ile hasta dış merkezde opere edilmiş, kitle eksize edilerek optik sinir dekompresyonu sağlanmış. Post-operatif patolojik tanısı fibröz displazi olarak raporlanmış ve MAS tanısı konmuş. 2 yıl takipsiz kalan hastanın şikayetlerinin tekrarlaması üzerine yeniden tetkik edildi. Sella MR'da optik kiazma ve suprasellar sisternaya uzanımı olan 17x8x6 mm'lik kitle ve laboratuvar incelemesinde

GH: 6.70 ng/mL, IGF-1: 1057 ng/mL, PRL: 42.89 ng/mL saptandı. OGTT ile GH supresyon testinde baskılanma olmadı. Hastanın kemik yapısındaki destrüksiyondan dolayı cerrahi tedaviden fayda görmeyeceği düşünüldü ve octreotid-LAR 10 mg/ay tedavisi başlandı.

TARTIŞMA: MAS, mono/polistotik fibröz displazi, kutanöz pigmente maküller ve endokrinopatiler ile karakterizedir. Bunlardan ikisinin varlığı MAS tanısı için yeterlidir. Bu sendromda, pitüiter bezle ilgili büyüme hormonu ve prolaktin en fazla salgılanan hormonlardır. MAS ile birlikte GH hipersekresyonu olan hastalar başlangıçta genellikle 20 yaşından küçüktür ve fasiyal dismorfizmden çok büyümede hızlanma temel alınarak tanı konmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi yer almaktadır. Transsfenoidal yolla cerrahi yaklaşım kemik yapısındaki bozulma nedeniyle zordur. Radyoterapi kemikteki sarkamatöz dönüşüm riski nedeniyle başlangıç tedavisi olarak önerilmemektedir. Octreotide ve/veya kabergolin tedavisinin sonuçları değişkendir.

P 076 ÖN HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİNİN OLASI BİR BELİRTECİ: EKTOPIK NÖROHİPOFİZ

Arzu Gedik¹, Merve Yılmaz¹, Tevfik Demir¹, Süleyman Men², Fırat Bayraktar¹, Sevinç Eraslan¹, Abdurrahman Çömlekçi¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı
2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı²

Giriş:Normal hipofiz bezinde arka hipofiz, içerdiği veziküller nedeniyle manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) T1A sekanslarda yağlı dokuya benzer yüksek sinyal intensitesi gösterir. Bu parlak noktanın kaybolmasının diabetes insipidus için tipik olduğu kabul edilmektedir. Nadiren de nörohipofiz, tanımlanmış olan klasik lokalizasyonu dışındaki bölgelerde de görülebilmektedir. Bu yazıda bölümümüzde takip edilen ektoptik nörohipofiz tablosu olan hastalarımızın klinik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Olgular: Bölümümüzde takip edilen beş olgu değerlendirilmeye alındı. Hastaların temel klinik özellikleri Resim 1'de sunulmuştur.

Olgu 1 ve 2'nin bölümümüze başvurusunda, çocukluk

çağında boy kısalığı nedeniyle değerlendirildiğinde anterior hipofiz yetmezliği tespit edildiği ve uygun hormon replasmanlarını almakta olduğu belirlendi. Bu iki hastanın yeniden yapılan değerlendirmesinde anterior hipofizer hormon yetmezliklerinin devam ettiği, hipofiz MRG'de "anterior hipofiz hipoplazisi ve nörohipofizin hipotalamus lokalizasyonunda" olduğu belirlendi (Resim 2).

Olgu 3, ilk olarak yirmibeş yaşında hipogonadizm nedeniyle değerlendirildiğinde, hipopituitarizm tablosu ve hipofiz MRG'de "anterior hipofiz hipoplazisi ve nörohipofizin 3. ventrikül tabanında ektoptik olarak yerleştiği" tespit edildi.

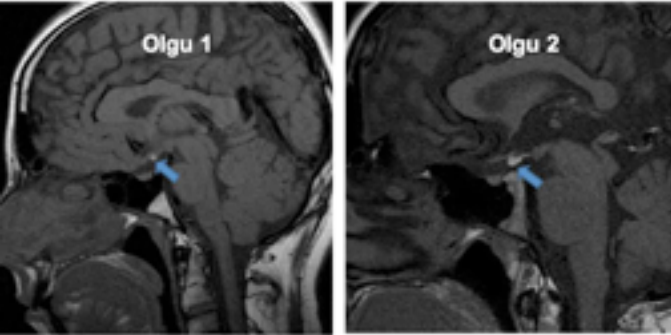
Olgu 4 ve 5, ilk kez sırasıyla galaktore ve boy kısalığı nedenleriyle bölümümüzde incelendiğinde hipofizer hormon eksikliği olmamakla birlikte yapılan hipofiz MRG'de nörohipofizin Olgu 4'te "infundibulumun üzerinde" ve Olgu 5'te "infundibulumun inferiorunda" lokalize olduğu tespit edildi.

Olguların hiçbirinde diabetes insipidus tablosunun olmadığı görüldü.

Tartışma: Hipofiz bezinin arka bölgesi diyensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru uzanarak gelişir. Bu inış sırasında ortaya çıkan defektler sonucu ektoptik nörohipofiz gelişmektedir. Olguların bir kısmında HESX1, LHX4 ve SOX genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. Ektoptik nörohipofizle birlikte hipofiz stalkının MRG ile görülmediği vakalarda genellikle multiple ön hipofizer hormon eksikliği görülür ve ektoptik nörohipofiz median eminence lokalizasyonundadır. Pitüiter sapın gösterildiği vakalarda ise ektoptik lob proksimal pitüiter sap lokalizasyonundadır ve hormon eksikliği eşlik etmeyebilir ya da izole GH eksikliği görülebilir. Diabetes insipidusun görülmesi nadirdir. Vakalarda çocukluk çağında ortaya çıkan ön hipofiz eksikliklerinin erişkin yaş grubunda % 40 oranında düzeldiği belirtilmektedir. Bu sebeple bu vakaların aralıklı olarak ön hipofiz hormon rezervi açısından değerlendirilmesi önerilir.

	Olgular (Yaş, Cinsiyet)				
	Olgular 1 (24, E)	Olgular 2 (36, E)	Olgular 3 (25, E)	Olgular 4 (37, K)	Olgular 5 (24, K)
Tanı yaşı	7	12	25	35	24
Başvuru nedeni	Boy kısalığı	Boy kısalığı	Hipogonadizm	Galaktore	Boy kısalığı
GH eksikliği	+	+	+	-	-
TSH eksikliği	+	+	+	-	-
ACTH eksikliği	-	+	+	-	-
FSH/LH eksikliği	+	+	+	-	-
Prolaktin değ.	-	-	-	-	+
Diabetes insipidus	-	-	-	-	-
Hipofiz MRG	Hipoplazik	Hipoplazik	Hipoplazik	Parasellar empty sella	Normal
Hipofiz MRG	Hipotalamus düzeyinde	Hipotalamus düzeyinde	3. ventrikül tabanında	Infundibulum inferiorunda	Infundibulum inferiorunda

Resim 1: Olguların temel klinik özellikleri



Resim 2: Olgular 1 ve Olgular 2'nin Hipofiz MRG görüntülerinde hipotalamusta nörohipofize ait parlak nokta görünümüne

P 077 TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBÜMİNÜRİ İLE ANTİAPOPTOTİK GEN BCL-2 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Engin Güney¹, Mustafa Ünübol¹, Aslıhan Karul², İrfan Yavaşoğlu³, Mevlüt Türe⁴, İmran Kurt Ömürlü⁴, Gürhan Kadıköylü³, Zahit Bolaman³

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad

Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd Aydın

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ad Aydın

³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad

Hematoloji Bd Aydın

⁴ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad Aydın

AMAÇ: Mikroalbuminüri, Tip 2 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nefropatinin geri dönüşümlü son evresidir. Diyabetik nefropati ile hiperglisemi arasındaki ilişkinin açıklanmasında hala aydınlatılamamış mekanizmalar mevcuttur. Uzun süreli hipergliseminin, diyabetik endotel hücrelerinde apoptosisi

indüklediği ve mikrovaskulopatiyi hızlandırabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, mikroalbuminüri olan hastalarda antiapoptotik gen Bcl-2 baskılanması yoluyla diyabetik nefropati gelişimine katkıda olup olmadığını değerlendirmektir.

YÖNTEM: Mayıs 2011-Ağustos 2011 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilimdalı polikliniklerine başvuran mikroalbuminüri olan 28 Tip DM tanılı, mikroalbuminüri ve nefropatisi olmayan 28 Tip 2 DM'lu hasta ile 28 sağlıklı kontrol prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların; kullanmakta oldukları ilaçları ve komorbid hastalıkları, mikro ve makrovasküler komplikasyonları kaydedildi. Hastaların HbA1c, serum kreatinin, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, 24 saatlik idrarda albumin atılımı, tam kan sayımı, kolesterol değerleri kaydedildi. Elisa yöntemi ile Bcl-2 düzeyleri çalışıldı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan verilerin gruplara göre kıyaslanmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin gruplara göre kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde kullanıldı.

BULGULAR: Mikroalbuminüri olan hastaların hastalık süresi 5.5(2-14)yıl, mikroalbuminüri olmayanları ise 3.5(2-7) yıl olarak saptandı. Mikroalbuminüri olan Tip 2 DM'lu hastaların Bcl-2 düzeyi 0.494(0.437-0.689)ng/ml, mikroalbuminüri olmayan Tip 2 DM'lu hastaların Bcl-2 düzeyi 0.439(0.396-0.526)ng/mlve sağlık kontrol grubunun Bcl-2 düzeyi 0.466(0.432-0.52) olup anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05)

SONUÇ: Literatür taramasında Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada mikroalbuminüri ile Bcl-2 arasında ilişki saptanmazken, farklı bir çalışmada Bcl-2 de anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda mikroalbuminüri olan Tip 2 DM'li hastalarla, mikroalbuminüri olmayan Tip 2 DM'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarımızda mikroalbuminüri gelişiminin antiapoptotik Bcl-2 ile ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

P 078 İNSİDENTAL HİPOFİZ ABSESİ

Arzu Gedik¹, Merve Yılmaz¹, Ercan Özer², Merih Güray Durak³, Dilek Çımrın⁴, Ülkü Aybuke Tunç¹, Tevfik Demir¹, Abdurrahman Çömlekçi¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

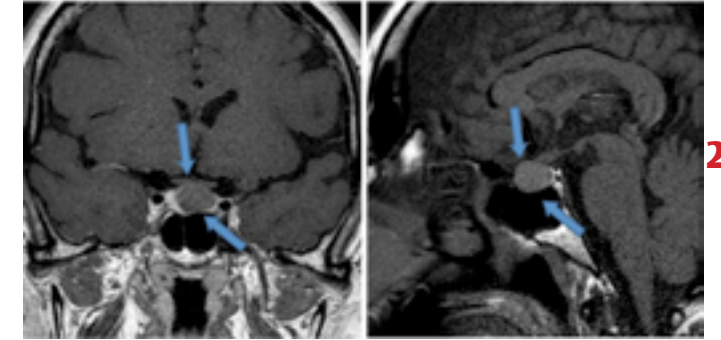
⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Hipofiz absesi, intrasellar tümörlerin çok küçük bir kısmını teşkil etmektedir. Bu yazıda, insidental olarak tespit edilen bir hipofiz absesi olgusunun sunulması amaçlandı.

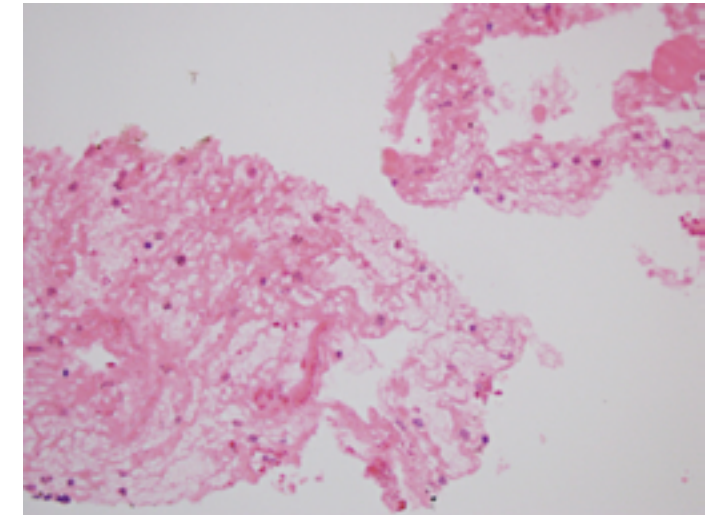
Olgular: 58 yaşında bayan hasta, baş dönmesi ve görme problemi nedeniyle başvurduğu acil serviste yapılan beyin bilgisayarlı tomografisinde sellada kitle tespit edilmesi sebebiyle bölümümüzce değerlendirildi. Tanı konulmuş ek hastalığı olmayan hastanın yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) "Sella kavitesini dolduran, T2A'da izointens, T1A'da hafif hiperintens, 13x13x15 mm boyutlarında, kontrastlanma göstermeyen ve diffüzyon kısıtlanması oluşturmeyen makroadenom izlenmektedir. Kiazma ve optik sinirlere kısmi bası mevcuttur. Hipofiz posteriora ve sağa doğru itilmiş ve sıkışmış görünümündedir" rapor edildi (Resim 1). Ön hipofiz hormonlarının bazal değerleri normal aralıkta olan hasta optik sinir basısı olması sebebiyle dinamik testler yapılamadan operasyona alındı. Nöroşirurji bölümünde hipofizde makroadenom ön tanısıyla transnazal transsfenoidal yol ile kitle eksizyonu işlemine alınan hastanın operasyon sırasında normal hipofiz dokusu ve komşuluğunda abse izlenimi veren doku tespit edildiği ve abse olarak nitelendirilen bu kitlenin küretlerle boşaltılması sırasında püy geldiği kaydedildi. Kitle dokusu tamamen boşaltılan hastaya postoperatif dönemde aerobik ve anaerobik ajanları kapsayacak şekilde antimikrobiyal tedavi verildi. Boşaltılan pürülan sıvının sitolojik incelemesinde polimorfonükleer lökositler olduğu rapor edildi (Resim 2). Operasyon sırasında alınan kültürlerde üreme olmadı. Brusella ve HIV serolojisi negatifti. Hastanın ilk başvurudan itibaren enfeksiyonun tipik klinik belirtilerini ve laboratuvar bulgularını taşımadığı görüldü. Postoperatif dönemde hipofiz kitlesinin tamamen kaybolduğu görülen hastada geçici

diabetes insipidus dışında hipofizer hormonlarında bir değişiklik gözlenmedi. Hastaya uzun dönem takip planlandı.

Tartışma: Hipofiz absesi, cerrahi ile çıkarılan hipofiz kitlerinin yaklaşık % 0.6'sını teşkil eden, nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların genellikle enfeksiyonun tipik belirtilerini taşıması sebebiyle preoperatif tanısının konulması oldukça güçtür. Hastalar, başağrısı, görme problemi ve hipopituitarizm gibi tüm sellar kitlelerde beklenen belirti ve bulgularla başvururlar. Hastaların bir kısmında geçirilmiş hipofiz cerrahisi, sinüzit gibi risk faktörleri mevcutken, olguların çoğunda bir risk faktörü yoktur. MRG'de çevresi belirgin kistik kitle varlığı abseyi işaret edebilir. Mikst aerobik ve anaerobik bakteriler ve nadiren de aside dirençli mikrobakteriler abse oluşumuna yol açabilmektedir. Antibiyotik tedavisi ve absenin cerrahi drenajı ile genellikle tablo tamamen düzelirken, bir kısım hastada hipopituitarizmin kalıcı olabileceği bildirilmiştir.



Resim 1: Hastaya çekilen Hipofiz MRG'nin koronal ve sagittal kesitlerinde hipofiz absesinin görünümü



Resim 2: Hastanın hipofizer lezyonunun patolojik incelemesinde görülen polimorfonükleer lökositler

P 079 EKTOPIK ACTH SENDROMU: KARSİNOİD TÜMÖR

Uğur Alp Göksu, Hakkı Kahraman, Ayşegül Atmaca, Gülçin Ecemiş

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

Giriş: Ektopik ACTH sekresyonu, ACTH bağımlı Cushing Sendromunun nadir sebeplerinden birisidir. BT ve oktreotid sintigrafisi ile tümör odağını gösterdiğimiz Ektopik ACTH Sendromu (EAS) vakamızı sunuyoruz.

Vaka: 55 yaşında kadın hasta, kilo kaybı, yüzde tüylenme artışı, saçlarda dökülme, yüzde kırmızılık ve giderek artan halsizlik, yorgunluk, yürümede güçlük şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede: Tansiyon: 160/90 mmHg, Nabız: 100 / dakika ritmik. Genel durumu kötü. Dil kuru ve paslı. Santripedal obezite(+), buffalo hörgücü (+/-), saçlar dökülmüş, sakal ve bıyık bölgesinde terminal kıllarda artış(+) . Kalp taşikardik ve sistolik üfürüm. Akciğer alt zonlarda ral (+). Yer yer ekimotik alanlar (+). Laboratuvar incelemesinde; ACTH: 250 pg/mL, kortizol > 50 µg/dL, DHEAS: 189 µg/dL, 17-OH progesteron: 7,94 ng/mL, Estradiol: 10 pg / mL, FSH: 2,89 mU/mL, LH: 0,97 mIU/mL, GH: 0,054 ng/mL, sT3: <1,0 sT4: 0,6 ng/ dL TSH: 0,929 µIU/mL, Prolaktin: 30,22 ng/mL, Total testosteron: 0,97 ng/mL, Serbest testosteron: 4,56 pg/mL, Hb: 11,8 gr/dL, Glukoz: 330 mg/dL, Albumin: 3,3 gr/dL, Klor: 92,4 mEq/L, Kreatinin: 0,54 mg/dL, K: 2.01 mEq/L, Na: 146 mEq/L, Kan gazı: metabolik alkaloz. 24 saatlik idrar incelemesinde; 5-Hidroksi indol asetik asit(5-HIAA): 15,9 mg/24 saat (2-9).

Öykünün kısa süreli olması, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla ektopik Cushing Sendromu olabileceği düşünüldü. 2 gün 2 mg deksemetazon testi sonrası kan kortizol düzeyi kortizol > 50 µg/dL. Batın tomografisi: Sürrenal bezler diffüz hiperplazik ve kalın. Hipofiz MR: Normal. Toraks BT: Sağ parakardiyal alanda 1,5 cm çapında lezyon. Bronkokskopi: Kitle yok. İndium -111 octreotid sintigrafisinde; toraksta kalbin sağ lateralinde tutulum(+). Subkutan octreotid 3*100 µg tedavisi sonrası hastanın kliniğinde bariz düzülme görüldü. Tedavi altında ACTH : 17 pg/mL, kortizol:19,5µg/dL. Steroid replasmanı planlanarak sağ torakotomi ve sağ orta lobektomi yapıldı.

Patoloji: kromogranin, sinaptozisin ve ACTH ile pozitif boyanan karsinoid tümör.

Steroid tedavisi azaltılarak kesildi. ACTH:13,6 pg/mL, Kortizol:13,6µg/dL, Potasyum: 5,5 mEq/L, 2 gün 2 mg deksemetazon supresyon testinde kortizol düzeyinin baskılandığı görüldü. 5-HIAA düzeyi normal saptandı.

Tartışma: Karsinoid tümöre bağlı olarak gelişen EAS vakamızda tanıyı biyokimyasal tetkikleri takiben odağın saptanması ve tanının doğrulanması amacıyla BT ve sintigrafik tetkikler yapılmıştır. Oktreotid tedavisi

P 080 NON-FONKSİYONE HİPOFİZ ADENOM VAKALARIMIZ

İffet Dağdelen¹, Yasemin Ateş Tütüncü², Ferhat Gökay², Serhat Işık², Ayşe Arduç², Berçem Ayçiçek Doğan², Gülhan Akbaba², Dilek Berker², Serdar Güler²

¹ Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

² Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları B.D

AMAÇ: Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniği' nde takip edilen nonfonksiyone hipofiz adenomlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası radyolojik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

YÖNTEM: 2007-2012 yılları arasında kliniğimize başvuran 79 nonfonksiyone hipofiz adenom hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar tümör boyutu, tanı anındaki semptomları, kavernoöz sinüs invazyonu, hormon yetersizliği, cerrahi tedavi ve postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 79 hastanın 48' i kadın 31' i erkekti. Yaş ortalamaları 43,4±15 yıldır. Ortalama takip süresi 45 ay (5-146 ay) idi. Hastaların 40' ında (%50,6) mikroadenom, 39' unda (%49,4) makroadenom mevcuttu. Tanı alındığında hastaların %89,9' u semptomatiktir. En sık görülen semptom başağrısı (%44) idi. Diğer semptomlar sırasıyla %40 adet düzensizliği (kadınlarda), %35 baş dönmesi, %35 impotans (erkeklerde), %32 görme bulanıklığı, %8,9 galaktore, %6,3 poliüri idi. Hastaların %10,1'i ise asemptomatiktir. Tanı anında hastaların %7,5' unda pan-

hipopituitarizm mevcuttu. En sık izole hormon eksikliği hipokortizolemi idi. Hipogonadotropik hipogonadizm %3,8 sıklığında ve büyüme hormonu eksikliği ise %1,3' ünde saptandı.

Makroadenomu olan hastaların %74'üne cerrahi tedavi uygulanmıştı. Hastalar % 50 transsfenoidal % 50 transkranial yol ile opere oldu. Postoperatif tümör volümü % 34.7±45.1 küçülmüştü. Tümör boyutu ile cerrahi sonrası tümör volümünde küçülme arasında ilişki yoktu (r=0.255, p=0.113). Hastaların %27.8' inde kavernoöz sinüs invazyonu vardı. Makroadenomu olan hastaların %49'unda görme alanında defekt vardı. Postoperatif %20' sinde görme alanında düzelme oldu.

Postoperatif yeni gelişen görme bozukluğu olmadı. Operasyon sonrası hormon yetersizliklerinde düzelme görülmeydi. Postoperatif cerrahi komplikasyon hastaların %38' inde görüldü. En sık görülen komplikasyonlar hipopituitarizm ve diabetes insipidus idi. Önceden hipopituitarizmi olmayan hastaların %21' inde hipopituitarizm ve %7' sinde diabetes insipidus görüldü. Ayrıca 2. kez opere olan bir hastada intrakranial hemoraji ve hidrosefali görüldü. Cerrahi sonrası takipte tümör volümünde artış olmadı. Hastaların %6,3' ü konvansiyonel radyoterapi aldı.

SONUÇ: Nonfonksiyone hipofiz makroadenomlarına bağlı gelişen hipopituitarizmler çoğunlukla düzelmeyebilir ama kitlenin çıkarılması yada küçülmesi ile baskıya bağlı olarak oluşan nörolojik bulgulara düzelme görülebilir.

P 081 NADİR GÖRÜLEN HİPOFİZ METASTAZI VAKASI

Merve Yılmaz¹, Arzu Gedik¹, Mehmet Çalan¹, Tefrik Demir¹, Ayça Erşen², Süleyman Men³, Ahmet Uğur Yılmaz⁴, Burak Sade⁵, Merih Güray Durak², Fırat Bayraktar¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

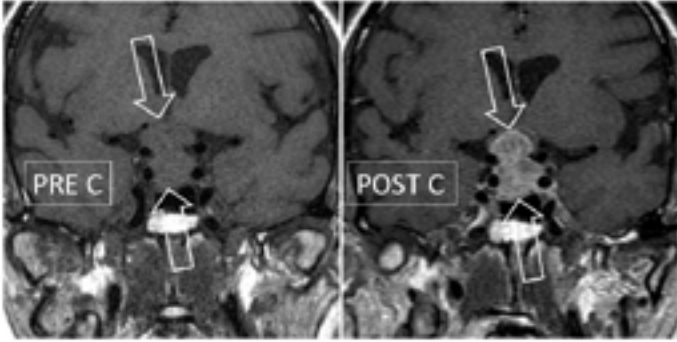
Giriş: Hipofiz bezine metastaz, hipofizer kitlelerinin yalnızca %1'inde görülen nadir bir durumdur. En sık kadınlarda meme, erkeklerde akciğer kanserinden köken alır.

Gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanserler hipofiz gland metastazlarının nadir bir sebebidir. Burada hipofize metastazı olan bir kolon karsinomu vakasını sunmayı amaçladık.

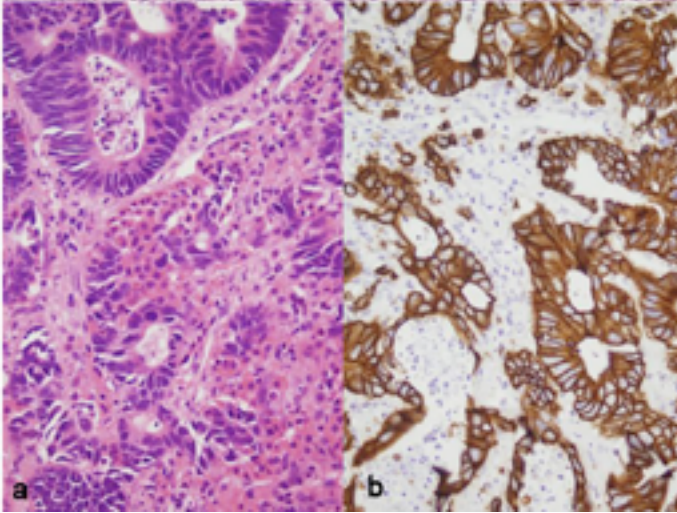
Olgu: Dört yıl önce sigmoid kolon tümörü nedeniyle sigmoid rezeksiyon ve kemoterapi alımı öyküsü olan altmışüç yaşında erkek hasta, öksürük ve kanlı balgam şikayetleri nedeniyle tetkik edildiğinde, toraks tomografisinde (BT) sol akciğerde kitle lezyonu saptanması üzerine çekilen pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT), sol akciğerdeki kitlesel lezyonda artmış F-18 fluorodeksiglukoz (FDG) tutulumu saptanmış. Yapılan bronkoskopik bronkoalveolar lavajın sitolojik incelemesi benign olarak rapor edilmiş. Görme alanında daralma, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu, baş ağrısı şikayetleri olan hasta, beyin cerrahisi tarafından değerlendirildiğinde kranial BT'de, sella kavitesinde kitlesel lezyon saptanması üzerine çekilen hipofiz magnetik rezonans görüntülemesi (MRG), hipofizde sellayı dolduran, optik chiasmayı belirgin yaylandıran ve kavernoöz sinüse uzanan, 15x25 mm, daha çok metastaz ile uyumlu kitlesel lezyon olarak rapor edilmiş (Resim 1). Görme alanı değerlendirilen hastada bitemporal hemianopsi tesbit edilmiş. Hipofiz lezyonu nedeniyle tarafımıza yönlendirilen hastada yapılan tetkikler sonucu panhipopituitarizm saptandı ve hastaya glukokortikoid, L-tiroksin ve desmopresin tedavisi başlandı. Genel durumu düzelen hastaya beyin cerrahisi tarafından endoskopik endonasal yolla yapılan biyopsi sonucu "kolon adenokarsinom metastazı" saptandı (Resim 2). Görme alanı defekti olan hastaya kranial radyoterapi uygulandı. Akciğerdeki lezyona yönelik operasyon planlandı.

Sonuç: Hipofiz metastazı olan çoğu hasta asemptomatiktir. Klinik ve radyolojik olarak hipofiz adenomlarını taklit ederler. En yaygın klinik prezentasyon diabetes insipidus, anterior hipopituitarizm, baş ağrısı, görme alanı defekti, yorgunluk ve/veya oftalmoplejidir. Bu nedenle bu tür semptomları olan ve radyolojik olarak hipofizer lezyon gösterilen, bilinen malignitesi olan veya olmayan hastalarda nadir görülüyor olsa da hipofizer lezyonun metastaz olabileceği akılda tutulmalıdır.

Koronal pre ve post kontrast T1 A kesitlerde oldukça homojen ve güçlü parlama gösteren sellar kitle izlenmektedir.



Resim 1. Hipofizer lezyonun hipofiz MRG görüntüsü



Resim 2a) Tümör, lümeninde nekrotik debri içeren glandüler yapılardan oluşmaktadır. Tümöral glandler çevresinde asiner yapısı bozulmuş non-tümöral asi

P 082 LIQUORICE SENDROMU VE SANTRAL DİYABETES İNSİPIDUS BİRLİKTELİĞİNİN BULUNDUĞU BİR OLGU SUNUSU

Okan Bakiner, Hülya Serinsöz, Emre Bozkırlı, Melek Eda Ertörer
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bilinen hastalığı olmayan 53 yaşında erkek hasta sürrenal kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Otuz yıldır günde bir paket sigara içen olgunun öyküsünde, patolojik olarak son üç aydır ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve sağ yan ağrısı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesi ve vital

bulgularında sorun saptanmayan olgunun laboratuvar tetkiklerinde hipernatremi (Na: 170 n:130-150 meq/l), hipokalemi (K: 2.59 n:3.50-5.30 meq/l), hipostenüri (idrardanitesi 1002 mosm), metabolik alkaloz (arteryel kan pH:7,49 ve HCO₃:33 meq/L) saptandı. Günlük idrar miktarı 11,2 lt/gün idi. Diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normaldi. Yakın gözlem altında yapılan su kısıtlama testinde santral diyabetes insipidus saptandı. Oral desmopressin tedavisi ile yakınmaları ve hipernatremisi düzeldi. Ancak hipokalemi ve metabolik alkalozu sürmekteydi.

Eş zamanlı olarak, merkezimizde yapılan sürrenal manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde sağ sürrenalde 6x3 cm adenom dışı lezyon ve karaciğerde şüpheli metastatik görünümüne kitle saptandı. Adrenal kitlenin fonksiyonel taramasında idrar katekolaminleri ve deksametazon baskılama testi cevabı normal sınırlardaydı. Plazma aldosteron(PA) düzeyi düşük (10 pg/ml ; n:30-160) ve plazma renin aktivitesi (PRA) baskılı (0,23 ng/ml/s; n:0,2-1,6) olan hastanın derin sorgulamasında son beş aydır günde yaklaşık 2 litre kadar meyan kökü (Glycyrrhiza glabra) suyu tükettiği öğrenildi. Devam eden hipokalemi ve metabolik alkaloz sorunu liquorice sendromuna bağlandı ve bu durumun başlangıçtaki ağır hipernatremiye katkıda bulunduğu düşünüldü. Meyan kökünün uzaklaştırılmasını takip eden 3. haftada serum potasyum düzeyi ve kan gazı PH'sı normale geldi.

Beyin ve hipofize yönelik görüntülemelerinde santral diyabetes insipidusu açıklayacak lezyon saptanmadı ve ön hipofiz hormon düzeyleri normaldi. Metastazı düşündüren lezyonları nedeniyle yapılan PET-CT görüntülemesinde sağ akciğer hiler bölgede 3.5 cm çapında hipermetabolik kitlesel lezyon ve çok sayıda patolojik lenf nodları ile torakal vertebra ve sağ surrenalde tutulum gözlemlendi. Bronkoskopik biyopsi sonucu akciğer küçük hücreli adenokarsinomu olarak raporlandı.

Sıvı-elektrolit dengesini bozan santral diyabetes insipidus ve liquorice sendromunun birlikteliğine literatürde rastlanmamıştır. Görüntüleme teknikleri ile nörohipofizde patoloji izlenmeyen olgumuzun santral diyabetes insipidus etyolojisinde anılan bölgeye primer akciğer tümörünün mikrometastazlarının etkili olabileceği düşünülmüştür.

P 083 TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA VE NORMAL KİŞİLERDE SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D3 DÜZEYLERİ İLE İNSÜLİN REZİSTANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gül Gürsoy, Ahmet Cimbek, Nazlı Gülsoy Kırnay, Yaşar Acar, Aslı Güngör, Birsan Erol, Işıl Özaşık
Ankara Hastanesi

Amaç: Hipovitaminozis D diyabetes mellitus ve metabolik sendromla ilişkilidir. Çalışmamızda, tip 2 diyabetik hastalarda ve normal kişilerde hipovitaminozis D ve insülin rezistansı ilişkisini test etmeyi planladık.

Metodlar: Yüz bir tip 2 diyabetik hasta ve 60 kontrol kişiyi inceledik. Diyabetik ve kontrol grupları indirekt insülin rezistansı indeksi ile gruplandırdıktan sonra tüm 25 hidroksi vitamin D3 de dahil olmak üzere tüm parametrelerini kıyasladık.

Bulgular: İndirekt insülin rezistansı indeksine göre sınıflandırılmış hem diyabetik hem de kontrol gruplarda 25 hidroksi vitamin D3 seviyelerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, normal kişilerde ve tip 2 diyabetik hastalarda vitamin D düzeyleri ile insulin rezistansı arasında bir ilişki olmadığını düşünüyoruz.

P 084 ALENDRONAT KULLANIMINA BAĞLI ATİPİK FEMUR FRAKTÜRÜ

Gökhan Celbek¹, Mustafa Özşahin², Mustafa Uslu³, Elif Önder⁴, Ali Kutlucan¹, Fahri Halid Beşir⁵, Yusuf Aydın⁶

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D.

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon A.D.

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji A.D.

⁴ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji Ve Metabolizma B.D.

⁵ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D.

⁶ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji Ve Metabolizma B.D.⁶

Giriş: Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde altın standart ilaçlar olup, osteoporoz hastalarında kullanıldığında uzun süreli etkisi ile kemik fraktürü riskini azaltırlar. Ancak uzun süreli kullanımının atipik kemik fraktürlerine yol açtığı bildirilmiştir. Kemik fraktürü riskinin arttığı ilaç kulla-

nım süresi olarak genelde 5-7 yıl kabul edilmektedir. Bizim olgumuzda 7 yıldır alendronat tedavisi alan, atipik femur fraktürü ile başvuran 76 yaşında bayan hasta sunulmuştur.

Olgu: 76 yaşında bayan hasta, 7 yıldır postmenopozal osteoporoz tanısıyla 70 mg/hafta alendronat ve Kalsiyum karbonat+Vit D3 tedavisi almaktaydı. Sol uylukta şiddetli ağrısı olması nedeniyle başvurdu, direk grafilerinde sol femur orta hatta 2 farklı lokalizasyonda atipik fraktür hattı, kemik korteksinde hipertrofi izlendi (Şekil 1-2). Kalsiyum, fosfor, Alkalen fosfataz, D vitamini seviyeleri normal, PTH değeri 80 pg/ml idi. Kemik yoğunluğu ölçümü T skoru:-2,6, Z skoru:-2,8 idi. Fizik muayenesinde sol uyluk bölgesinde palpasyonla ağrı vardı, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın uyluk ağrısı uzun süreli alendronat kullanımına bağlı gelişen atipik femur fraktürüne bağlı olduğu düşünüldü, alendronat tedavisi kesilip tedavi Strontium ranelate 2 gr/gün olarak düzenlendi. Femur fraktürü için ortopedi bölümü tarafından operasyon planlandı.

Tartışma: Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun ilerleyici kaybı ile giden kemik kırıklarına neden olabilen bir hastalıktır. Tedavisinde diyet, egzersiz, kalsiyum, D-vitamini takviyesi ve bifosfonatlar kullanılmaktadır. Alendronat güçlü bifosfonatlardan biridir. Uzun süre kullanıldığında kemik yoğunluğunu arttırdığı ve fraktür riskini azalttığı gösterilmiştir.

Bifosfonatların nadir görülen bir yan etkisi atipik kemik fraktürleridir. Sonuç olarak en potent bifosfonatlardan olan alendronat 5-10 yıl gibi uzun süreli kullanımının atipik kemik fraktürlerine sebep olabileceği unutulmamalıdır. Bifosfonat tedavisi alan hastalarda kemik ağrısı oluştuğunda atipik kemik fraktürü ihtimali göz önünde bulundurulmalı.



Femur Orta Hatta Atipik Fraktür Hattı

P 085 İLERİ YAŞTA TANI KONAN İDİOPATİK HİPOPARATİROİDİ VE FAHR HASTALIĞI OLGUSU

Müge Keskin, Cavit Çulha, Gönül Koç, Ünsal Aydın, Yalçın Aral
Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Hipokalseminin; yetersiz PTH üretim ve salınımı, PTH rezistansı, vitamin D eksikliği veya rezistansı, anormal Mg metabolizması şeklinde çeşitli nedenleri mevcuttur. En sık görülenleri; cerrahi hipoparatiroidi, otoimmün hipoparatiroidi, idiopatik veya ailevi hipoparatiroidi ve vitamin D eksikliğidir. Amaç: İdiopatik hipoparatiroidi tanısı genellikle 2-10 yaşlarına kadar konulmakla birlikte bu ileri yaştaki hastanın herhangi bir hipokalsemiye ait şikayetin olmaması nedeniyle yeni tanı konması ilginçtir. Fahr hastalığı ise başta hipoparatiroidizm olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklarda veya nadiren kalıtsal olarak ortaya çıkabilmektedir ve beyin BT de tesbit edilen bilateral striopallidodentat kalsinozis ile karakterizedir. Olgu: 67 yaşında erkek hastanın halsizlik, kulaklarında uğultu hissi, baş ağrısı, karın ağrısı anksiyete ve hallüsinasyon şikayetleriyle başvurduğu acil serviste yapılan tetkiklerinde hipokalsemi saptanmış. İlk müdahale sonrası polikliniğimize sevk edilen hasta tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı. Özgeçmişinde benign prostat hiperplazisi ve katarakt operasyon öyküsü mevcut, soygeçmişinde ailesinde bu tür bir hastalık öyküsü yok. Fizik muayenede konjunktivaları soluk, batında hassasiyet pozitif, Chvostek ve Trousseau belirtileri negatif, nörolojik muayenesi normal, motor fonksiyonları normal olarak saptandı. Tetkiklerinde düzeltilmiş Ca: 5 mg/dl (N: 8.8-10.6 mg/dl), P: 6.43 mg/dl (N: 2.5-4.5 mg/dl), PTH: 2.5 pg/ml (N: 14-72 pg/ml), 25 (OH) vit D3 düzeyi: 9,06 nmol/L (N: 20-185 nmol/L), diğer hormon değerleri (kortizol dahil) normal olarak değerlendirilen hastaya kalsiyum infüzyonu ile birlikte kalsitriol tedavisi verildi. Yatışında Hb: 7,4 gr olup demir eksikliği anemisi tesbit edilen hastaya kan transfüzyonu yapıldı. Kolonoskopide terminal ileumda yaygın ülserler saptanan hastanın biyopsi sonucu nonspesifik kolitte uyumlu bulundu. Alt ve üst abdominal BT'de sol böbrekte kortikal kist dışında böbreklerde başka patolojik bulgu saptanmadı. Kranial MR'da bilateral caudat nükleus başlarında ve putamende intensite artışları kalsifikasyon olarak değerlendirildi.

Boyun MR'ında tiroid bezi sağ inferior komşuluğunda 26x8x6mm kistik lezyon görüldü. Toraks BT'sinde sekel fibrotik değişiklikler dışında patolojik bir oluşum saptanmadı. Genel durumu düzelen, kalsiyum seviyesi normale gelen hasta polikliniğimizde takip edilmektedir. Sonuç: İdiopatik hipoparatiroidi tanısı küçük yaşlarda konmakla birlikte, bu hastanın şimdiye kadar tanı almamış olması ilginçtir. İdiopatik hipoparatiroidi saptanan hastada, hipoparatiroidiye sekonder fahr hastalığı gelişebileceğini de hatırlamalıyız.

P 086 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KOAGULASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Oya Topaloğlu¹, Müyesser Saykılı Arslan², Zeynep Giniş³, Bekir Uçan², Mustafa Çalışkan², Esra Tatal², Taner Demirci², Başak Karbek², Nujen Çolak Bozkurt², Evrim Çakır Özkaya², Aşkın Güngüneş², İlknur Öztürk Ünsal², Mustafa Özbek², Erman Çakal², Tuncay Delibaşı²

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara

AMAÇ: D vitamini (25 OH Vitamin D3) eksikliği hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve mortalite riskinde artma gibi farklı durumlarla birliktelik göstermesi ve sık saptanması nedeniyle ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olarak bilinmektedir. Yapılan invitro çalışmalarda vitamin D'nin pro-fibrinolitik etkisi olduğu ve aktif güneş maruziyetinin trombotik olay riskini azalttığı bilinmekle birlikte hemostatik süreç üzerindeki etkinliği tam açıklanamamıştır. Bu çalışmadaki amaç izole D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin koagülasyon parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM: Kesitsel bir araştırma olarak, polikliniğimize Aralık 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran herhangi bir nedenle istenen D vitamini düzeyi düşük saptanan hastalar değerlendirildi. Tiroid fonksiyon bozukluğu, bozulmuş glukoz metabolizması saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. D vitamini tespit edilen hastalarda, protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-Dimer, fibrinojen, homosistein, doku faktör

yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI, Elisa) düzeylerine bakıldı. D vitamini düzeyi ≤ 10 ng/ml olanlar ağır (grup 1, n=33, 10-19,9 ng/ml olanlar orta (grup 2, n=30), 20-29,9 ng/ml olanlar hafif derecede D vitamini eksikliği (grup 3, n=14) olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaşları 18-62 arasında değişen 77 olgu dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve beden kitle indeksi açısından fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arasında koagülasyon parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ancak Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı ve grup 1'de D vitamini ve PTZ için r değeri 0.363 (p<0.05) bulundu. Çok adımlı lineer regresyon analizinde grup 1'de D vitamini ile beden kitle indeksi (düzeltilmiş r değeri: 0.904, p<0.05), grup 2'de ise TFPI ve fibrinojen (düzeltilmiş r değeri: 0.802, p<0.05) arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Gruplara ayırmadan yapılan regresyon analizinde D vitamini ile aPTT arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05).

SONUÇ: Serum vitamin D düzeyi fibrinolitik aktivite ile ilişkili görünmektedir. Fakat bunun klinik önemini saptamak için koagülasyon belirteçlerinin daha kapsamlı incelendiği, hasta sayısının daha fazla olduğu ve D vitamini tedavisi ile aynı parametrelerdeki değişikliklerin analiz edildiği prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 087 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNDE NON-TİROİDAL HASTALIK SENDROMU VE TİROİD VOLÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Müyesser Saykılı Arslan¹, Oya Topaloğlu², Gülfer Öztürk³, Bekir Uçan², Melia Karaköse², Mustafa Çalışkan², Esra Tatal², Taner Demirci², Başak Karbek², İlknur Öztürk Ünsal², Aşkın Güngüneş², Nujen Çolak Bozkurt², Evrim Çakır Özkaya², Mustafa Şahin⁴, Mustafa Özbek², Erman Çakal², Tuncay Delibaşı²

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği¹
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara²
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara³
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara⁴

AMAÇ: Vitamin D'nin immünmodülatör etkisi ve düşük D vitamini düzeyinin multipl skleroz ve tip 1 diyabetle iliş-

kili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda otoimmün tiroid hastalığının da rölatif D vitamini yetersizliği ile ilişkili bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, ülkemizde sık rastlanan vitamin D eksikliğinin, non-tiroidal hastalık sendromu (NTHS) nedenlerinden biri olup olmadığı ve tiroid hacmine etkisi değerlendirmektir.

YÖNTEM: Bu kesitsel araştırma, polikliniğimize Aralık 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvurarak herhangi bir nedenle D vitamini düzeyi bakılan, kritik hastalığı olmayan hastalarda yapıldı. D vitamini düzeyi (kış mevsimi) ≤ 10 ng/ml olanlar, ağır (grup 1, n=46), 10-19.9 ng/ml olanlar, orta (grup 2, n=64), 20-29.9 ng/ml olanlar, hafif (grup 3, n=21) olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı saptanmadı. Serum tiroid stimule edici hormon (TSH; referans aralığı 0.35-4.94 μ U/ml), serbest tiroksin (sT4; referans aralığı 0.7-1.48 ng/dl), serbest triiyodotiroinin (sT3; referans aralığı 1.71-3.71 pg/ml) düzeyleri 4. jenerasyon kitlerle (Abbott, Architect i1200, CMIA) çalışılarak D vitamini eksikliğinde NTHS varlığı araştırıldı. Tüm hastaların tiroid mikrozomal (anti TPO; referans aralığı 0-57 U/ml) antikor ve antitiroglobulin (anti Tg; referans aralığı 0-60 U/ml) antikor düzeyleri değerlendirildi. Tiroid hacmi ultrason (Hitachi EUB-7000 HV) verileri kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR: sT3 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte grup 1'de daha düşüktü (p>0.05). Sadece grup 2'de bir hastada sT3 düşük, sT4 ve TSH normal sınırlarda saptandığı için NTHS tanısı kondu. TSH, sT4, tiroid hacmi, antiTPO ve anti Tg pozitifliği açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Ultrasonografik olarak homojen tiroid görünümü grup 1'de % 2.5 (n=1), grup 2'de % 21.8 (n=12), grup 3'de % 11.8 (n=29) hastada gözlemlendi. Hafif heterojenite grup 1'de % 65 (n=26), grup 2'de 49.1 (n=27), grup 3'de % 70.6 (n=12) hastada izlenirken orta heterojenite ise grup 1'de % 25 (n=10), grup 2'de % 21.8 (n=12), grup 3'de % 17.6 (n=3) hastada gözlemlendi. İleri heterojenite ise grup 3'de hiç gözlenmezken grup 1'de % 7.5 (n=3), grup 2'de % 7.3 (n=4) hastada saptandı. Grup 1 ve 2'de ileri heterojenite daha fazla olmakla beraber gruplar arasında heterojenite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu (p>0.05).

SONUÇ: Bu çalışma, D vitamini eksikliği olan hastalarda,

istatistiksel anlamlı olmasa dahi, serbest T3 düzeyinin daha düşük olması vaka sayısı arttırılması durumunda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşma ihtimalini düşündürmektedir. Vitamin D eksikliğinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini görmek için daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 088 UZUN SÜRELİ BISFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI ATİPİK FEMUR FRAKTÜRÜ

Safiye Arık, Ramazan Sarı, Hasan Altunbaş, Mustafa Kemal Balcı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Giriş: Osteoporoz tedavisinin en yaygın kullanılan ilaçları olan bisfosfonatların birçok çalışmada kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdikleri ve fraktür riskini azalttıkları gösterilmiştir. Son zamanlarda bisfosfonatların uzun süreli kullanımda, kemik turnover'ının aşırı supresyonu ve mikro mimarisinin bozulmasına bağlı olarak, atipik femur stress fraktürüne yol açtıkları ile ilgili vakalar bildirilmiştir. Biz de vakamız ile bu güncel konuya dikkat çekmek istedik.

Olgu: 65 yaşındaki kadın hasta sırt ve her iki femur bölgesinde ağrı şikayeti ile başvurdu. Osteoporoz öyküsü olan hasta 7 yıldır bisfosfonat tedavisi almaktaydı. Yapılan tetkiklerde Hb: 14,8g/dl, PLT:328bin/mm3, WBC:5,8bin/mm3, sedim:28mm/h, T.protein: 6,8g/dl, albümin:4,7g/dl, ALT: 14U/L, ALP:93U/L, Cr: 0,7mg/dl, Ca: 9,8mg/dl, P:3,5mg/dl, TSH:0,68uIU/ml (0,27-4,2), FT4:1,62ng/dl (0,93-1,7), FT3:3,72pg/ml (1,8-4,6), 25OHVitaminD3:66ng/ml, PTH:30pg/ml idi. Çekilen DEXA'da T skoru lomber total:-4,4, femur boyun:-1,9, femur total: -1,3 saptandı. Bel ağrısı olması üzerine çekilen dorsolomber direkt grafide T6 ve T8 vertebralarda kompresyon fraktürü mevcuttu. Bunun üzerine hastaya torakal vertebra MRI çekildi: T6 ve T8 vertebra korpusunlarında kompresyon fraktürüne bağlı belirgin yükseklik kaybı saptandı. Alt ekstremita MRI'da sağ femur epifizinde avasküler nekroz lehine sinyal intensite değişikliği ve sol femur diafiz orta kesimde stress fraktürü saptandı. 2 tane fraktürü olan ve T skoru -4,4 olan hastaya teriparatid tedavisi başlandı. Ortopedi ile fraktürlerine yönelik konsülte edilen hastaya ek öneride bulunulmadı. Teriparatid tedavisinin 2. ayında hastada belirgin semptomatik iyileşme saptandı.

Tartışma: Yapılan çalışmalarda 5 yıldan daha uzun süre bisfosfonat kullanımının atipik fraktür riskini arttırdığı gösterilmesine rağmen mutlak risk düşük bulunmuştur. Osteoporotik fraktür riski düşük olan hastalarda bisfosfonat tedavisinin 5. yıldan sonra kesilmesi önerilirken, osteoporotik fraktür riski yüksek olan hastalarda ise, bisfosfonat kullanımına bağlı atipik fraktür riski, tedavinin kesilmesi için yeterli bir sebep olarak görülmemektedir.

P 089 OLGU SUNUMU: TORAKS YERLEŞİMLİ PARATİROİD KANSERİ

Emre Bozkırlı¹, Hülya Serinsöz¹, Okan Bakiner¹, Nazım Emrah Koçer², M. Eda Ertörer¹

¹ Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, Adana
² Başkent Üniversitesi, Patoloji Abd, Adana

Giriş: Paratiroid karsinomları nadir görülen kanserlerdendir. Primer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların yaklaşık olarak %1'inde saptanabilir. Sporadik veya genetik bir sendromun parçası olarak karşımıza çıkabilir. Tüm kanserler içinde yaklaşık olarak %0.005 sıklığında görülür. Hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu, multipl endokrin neoplazi 1 (MEN1), MEN 2A ve izole familyal hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir.

Olgu: Halsizlik, kilo kaybı ve kabızlık yakınmaları olan 73 yaşında kadın olgunun, serum kalsiyum düzeyinin 13 mg/dl olarak saptanması üzerine dış merkezde yapılan detaylı incelemelerinde biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidi tespit edilmiş, ancak paratiroid sintigrafisinde paratiroid lojlarında tutulum izlenmemiştir. Direkt akciğer grafisinde, sağ akciğer üst zonda kitle görünümü olması nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografide torasik inlet seviyesinde sağda karina düzeyine uzanan paratrakeal yerleşimli 7x4 cm çaplı kitle lezyonu saptanmıştır. Yapılan FDG-PET'de (pozitron emisyon tomografisi) sadece kitlenin olduğu bölgede patolojik tutulum saptanmış ve olgu kliniğimize yönlendirilmiştir. Tarafımızdan tekrarlanan tetkikleri ile primer hiperparatiroidi doğrulanmıştır. Merkezimizde 15 mCi 99m Tc-MIBI verilerek yapılan paratiroid sintigrafisinde; boyun-da paratiroid lojlarında patolojik tutulum görülmezken, sağ hemitorakstaki mediastinal kitlede patolojik tutulum izlenmiştir. Göğüs cerrahisi kliniğince opere edilen hastadan

çıkarılan 6.5x4x3.5 cm çaplı kitlenin histopatolojik incelemesi paratiroid karsinomu olarak raporlanmıştır. Postoperatif dönemde hormonal ve biyokimyasal yanıtın görüldüğü olgu, paratiroid karsinomlarında temel tedavinin cerrahi olması, hastalığın radyoterapiye dirençli olması ve standart kemoterapi rejiminin bulunmaması nedeniyle ek müdahale olmadan takibe alınmıştır.

Sonuç: Primer hiperparatiroidi olgularında lezyonun gösterilmesinde, sadece boyuna yönelik görüntülemeler her zaman yeterli olmayabilir. Özellikle, nadir de olsa, vakamızda olduğu gibi altta yatan patolojinin malign olduğu zamanlarda, bu durum tedavide gecikmelere de neden olabilir. Biyokimyasal olarak ciddi primer hiperparatiroidi bulguları saptanan olgularda ve paratiroid karsinomu ilişkili sendromların varlığında, boyun ultrasonografisinde paratiroid lezyonu gösterilemediği durumlarda; paratiroid sintigrafilerinde mediastene yönelik görüntülemelerin de yapılması önerilir. Paratiroid karsinomlarının yaklaşık %10'u sintigrafide negatif olabileceği için, gereğinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin de kullanılması gündeme gelmelidir.

P 090 HEREDİTER MULTIPL EKZOSİTOZ : OLGU SUNUMU

İhsan Üstün¹, Cumali Gökçe², Nilgöl Üstün³, Esra Karakaş¹

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Hatay
² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Hatay
³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Hatay

Amaç: Hereditör multipl ekzositoz (HME) uzun kemiklerde iki ya da daha fazla osteokondrom ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık tanısı aynı aile içinde bir veya daha fazla bireyde multiple osteokondrom ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgularının olmasına dayanmaktadır. Bir tümör supresör gen olan EXT-1 ve EXT-2 gen mutasyonları hastalık patogenezinde %96 oranında yer almaktadır.

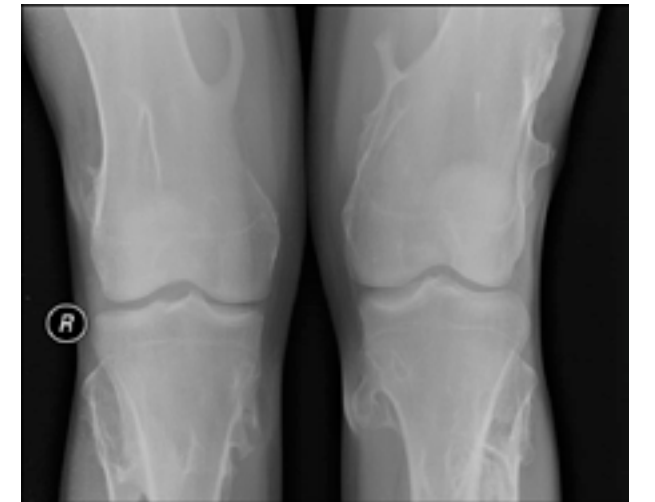
Yöntem: Boy kısalığı nedeniyle başvuran multipl ekzositozu olan bir olguyu sunuyoruz.

Bulgular: 21 yaşında erkek hasta kliniğimize boy kısalığı ve bacakta ağrı şikayeti ile başvurdu. Anamnezinden çocukluktan itibaren diz çevresinde, kalçasında, dirseklerinde ve omuz etrafında kemik çıkıntılarının olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boy:148 cm idi, diz çevresinde, kalça bölgesinde, omuz arka yüzünde ve her iki dirseğinde kemiksi sert, immobil, ağrısız lezyonları mevcuttu. Radyolojik tetkikinde direk grafilerinde bu bölgelerde çok sayıda osteokondrom ile uyumlu kemik oluşumları mevcuttu. Hastanın yapılan tetkiklerinde serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon düzeyleri normal, 25 OH vitamin D düzeyi düşüktü.

Sonuç: Hereditör multipl ekzositoz genetik geçişli, ortopedik deformitelere, boy kısalığına, eklem hareket kısıtlılığına, erken başlangıçlı osteoartrite neden olabilen toplumumuzda nadir görülen bir klinik antitedir.



Resim 2



Resim 1

P 091 PARATİROİD LEZYONLARINA EŞLİK EDEN TİROİD PATOLOJİLERİ

Neslihan Çuhacı¹, Ahmet Dirikoç¹, Nilüfer Poyraz², Samet Yalçın³, Gülten Kıyak⁴, Eren P. Ersoy⁵, Gülnur Güler⁶, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

1 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

2 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara

3 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

4 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

5 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 3. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

6 Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

AMAÇ: Hiperparatiroidi (HPT) ve tiroid hastalıkları sık görülen durumlardır ve bu iki hastalık aynı hastada görülebilmektedir. Literatürde primer HPT’de tiroid patolojilerinin görülme sıklığı farklı olgu serilerinde %15–70 aralığında bildirilmiştir. Bu çalışmada HPT nedeni ile opere edilen hasta grubumuzdaki tiroid patolojilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya operasyon kararı alınan 91 HPT’li hasta dahil edildi. Hastalar tiroid patolojisine yönelik olarak tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH, Anti-TG, Anti-TPO, TSH reseptör antikoru), boyun ultrasonografileri (USG), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), gerekli görüldüğünde tiroid sintigrafisi ve histopatoloji sonuçları ile değerlendirildi. Tüm hastalar boyun eksplorasyonu yapılarak opere edildi.

BULGULAR: Hastaların 79’u (%86.8) kadın, 12’si (% 13.2) erkek, ortalama yaşları ise 51.8±9.1 yıl idi. Hastaların 75’i (%82.4) ötroid, 8’i (%8.8) hipotiroid, 8’i (%8.8) hipertiroid idi. 91 hastanın bir tanesinde tiroide ait patoloji saptanmadı. Hastaların 84’ünde (%92.3) primer HPT, 7’sinde (%7.7) tersiyer HPT mevcut idi. 71 hastada (%78) tiroide nodül, 40 hastada (%43.9) en az bir tiroid otoantikör pozitifliği mevcut idi. Histopatoloji sonuçlarına göre; 81 hastada (%89) paratiroid adenomu, 10 hastada (%11) paratiroid hiperplazisi saptandı. Paratiroid hiperplazisi saptanan hastaların 5’inde (%50) primer HPT, 5’inde (%50) tersiyer HPT mevcut idi. Tiroide ait histopatoloji sonuçlarında ise; 15 hastada (%16.5) papiller tiroid karsinomu (PTK) saptandı. Tiroid karsinomu saptanan hastaların hiçbirinde damar invazyonu, kapsül dışı invazyon ve lenf nodu metastazı saptanmadı. Kapsül invazyonu 3 (%20) hastada, multisentrisite 4 hastada (%26.7) mevcuttu. Tümör 2 hastada 1cm

üzerinde iken 13 hastada mikrokarsinom saptandı. PTK tespit edilen hastaların 10’u (%66.7) ötiroid multinodüler guatr, 3’ü (%20) kronik tiroidit, 2’si (% 13.3) ötiroid nodüler guatr idi. PTK saptanan hastaların 14’ünde primer (%93.3), 1’inde (%6.7) tersiyer HPT saptandı. PTK saptanan hastaların 13’ünde (%86.7) paratiroid adenomu, 2’sinde (%13.3) paratiroid hiperplazi bulundu.

SONUÇ: Histopatolojik sonuçlara göre vaka grubumuzda HPT ile tiroid patolojisi birlikteliği %98.9 oranında bulunmuştur. Paratiroidektominin yanı sıra tiroidektomi de yapılan hastalarda tiroid kanseri oranı %16.5 olup dikkat çekicidir. Bu yüksek oran nedeni ile paratiroidektomi uygulanacak tüm hastaların tiroid hastalığı açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ve bu durumun uygun cerrahi yaklaşıma ışık tutacağını düşünüyoruz.

P 092 GEBELİKTE ENOXAPARİN KULLANAN BİR HASTADA PATOLOJİK KIRIKLARLA SEYREDEN POSTPARTUM OSTEOPOROZ

Didem Özdemir, Ali Abbas Tam, Ahmet Dirikoç, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları

GİRİŞ: Postpartum osteoporoz (PPO) genellikle vertebrada çökme kırıklarına yol açan ve gebeliğin son trimesterında veya postpartum ilk 6 ayda saptanan nadir bir durumdur. Patogenezinde anneden bebeğe kalsiyum transferi, estrogen seviyelerinde azalma ve paratiroid hormon (PTH) related peptid seviyelerinde artma suçlanmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) unfraksiyone heparine göre daha düşük osteoporoz ve trombositopeni insidansı ve kullanım kolaylığı nedeniyle gebelikte tercih edilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda LMWH’lerin osteoporoz gelişimi açısından güvenilirlikleri sorgulanmaya başlamıştır. Bu bildiride gebeliği süresince enoxaparin kullanan ve doğumdan sonraki 3. ayda ciddi bel ağrısı ve vertebra çökme fraktürleri olan PPO’lu bir hasta sunulmuştur.

VAKA: 34 yaşında bayan hasta 3 ay önce doğumdan sonra başlayan ve son 1 haftadır artan bel ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerde osteoporozu saptanması üzerine kliniğimize yönlendirildi. Hikayesinde 3 yıl önce ilk doğumdan sonra daha hafif şiddette bel ağrıları olduğu ve 6 ayda düzeldiği öğrenildi. 2 yıl önce travma sonrası sağ el bilek kırığı öyküsü vardı. Kronik hastalığı olmayan hasta gebeliği süresince 9 ay enoxaparin 1x0.4 cc kullandığını belirtti. Sigara öyküsü, ailede kırık veya osteoporoz öyküsü yoktu. Hasta halen bebeğini emzirmekteydi. Şiddetli bel ağrısı nedeniyle yürüme gücünü çeken hasta tekerlekli sandalyede görüldü. Fizik muayenede lumbal vertebralar üzerinde bastırmakla hassasiyet dışında patolojik bulgu yoktu. Direk grafilerinde lumbal vertebralarda osteoporotik görünüm olan hastanın kemik mineral dansitesinde L1-L4 total t skoru -4.5, z skoru -4.4, femur boynu t skoru -2.1, z skoru -1.9 idi. Laboratuvar tetkiklerinde serum Ca 9.4 mg/dl (8.6-10.2 mg/dl) fosfor 3.4 mg/dl (3.5-4.5 mg/dl) PTH 14.3 pg/ml (15-65 pg/ml) ve 25-hidroksi D vitamin 10 mcg/l (10-80 mcg/L) olarak bulundu. Sekonder osteoporoz açısından değerlendirilen tiroid fonksiyonları, serum prolaktin ve kortizol değerleri normaldi. Lumbal vertebra manyetik rezonans görüntülemesinde T12, L1, L2 vertebralarda %50 oranında, diğer vertebra korpuslarında hafif derecede yükseklik kaybı saptandı (Resim 1). Bu bulgularla hastaya PPO tanısı konarak 1000 mg/g kalsiyum, 800 Ü/g D vitamini ve 35 mg/hafta risedronat tedavisi başlandı.

SONUÇ: Postpartum osteoporoz oldukça nadir görülen ve gebeliğin son trimesterında veya laktasyon döneminde bel ağrısı ile başvuran bir hastada ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir durumdur. Kalsiyumdan fakir beslenme, aile öyküsü ve genetik faktörlerin yanı sıra gebelikte LMWH kullanımı da PPO gelişimi için bir risk faktörü olabilir.

P 093 ÜÇ FARKLI KLİNİK TABLO İLE BAŞVURAN ÜÇ İDİOPATİK HİPOPARATİROİDİZMLİ OLGU

Murat Şahin¹, Çiğdem Erhan², Eren Cabioglu³, Fatma Kesici⁴, Kamile Gül¹, Mesut Özkaya⁵

1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

2 Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

3 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

4 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

5 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı



Lumbal vertebra manyetik rezonans görüntülemesinde vertebralarda yükseklik kaybı ve çökme fraktürleri

Amaç: Hipoparatiroidili hastalar değişik klinik bulgularla başvurabilirler. Bu bildiride konjestif kalp yetmezliği, epilepsi ve kas ağrısı ile gelen 3 idiyopatik hipoparatiroidili olgu sunuldu.

Vaka-1: 31 yaşında erkek, yatınca artan nefes darlığı nedeniyle değerlendirilirken plevral ve perikardiyal efüzyon saptanması üzerine dekompanse kalp yetmezliği ön tanisiyle kardiyoloji kliniğine yatırılmış. Hastanın ekokar-

diyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %17 saptanmış. Laboratuvarında kalsiyum 2,9 mg/dl (8,5-10,0), fosfor 9 mg/dl (2,4-5,4), intakt Parathormon (iPTH)<3 pg/ml (10-65) olarak geldi. Öyküsünde katarak operasyonu vardı. Elementer kalsiyum ve aktif D vitamini ile kalsiyum değerleri normal sınırlara yükseldi. 10 gün sonra kontrol ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %35 idi.

Vaka-2: 5 yıldır epilepsi tanısıyla izlenen ve antiepileptik kullanan hasta kontrol amacıyla nöroloji polikliniğine başvurduğunda kalsiyum 4,9 mg/dl gelmesi üzerine polikliniğimize yönlendirilmiş. Labratuvarında fosfor 6 mg/dl iPTH <3 pg/ml geldi ve öyküsünde 4-5 yıldır el ve ayaklarında karıncalanma ve kasılma olduğunu belirten hastaya epileptik bir atağı takiben anti epileptik tedavi başlanmıştı. Tiroidektomi ve paratiroidektomi operasyonu yoktu. Hastaya elementer kalsiyum ve aktif D vitamini başlandı, kalsiyum değerleri normal aralığa geldi. Nöroloji konsültasyonu sonrasında antiepileptik ilaçları kesildi. Hastanın takiplerinde epilepsi nöbeti izlenmedi.

Vaka-3: 33 yaşında erkek hasta ellerinde ve ayaklarında kasılma, yaygın kas ağrısı ve halsizlik şikayetiyle gittiği sağlık kuruluşunda hipokalsemi saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Laboratuvar tetkiklerinde kalsiyum 6,3 mg/dl, fosfor 6 mg/dl, iPTH <3 pg/ml, kreatinin kinaz 6134 U/l (20-200) olarak geldi. Hastaya elementer kalsiyum ve aktif D vitamini başlandı, kalsiyum değerleri normal sınırlara yaklaşırken, kreatinin kinaz seviyelerinde azalarak normale geldi.

Sonuç: Hipokalseminin en sık klinik bulgusu tetanidir. Hipokalsemi uyarılma-kasılma arasındaki dengeyi bozarak myokard performansını azaltmakta ve konjestif kalp yetmezliğine varan bulgulara neden olmaktadır. İdiyopatik hipoparatiroidiye bağlı kreatinin kinaz yüksekliği de bildirilmiştir. Kreatinin kinaz yüksekliğinin tetaniye bağlı olabileceği gibi, tetani olmadanda hipokalseminin sarkolemada fonksiyonel değişiklikler yaparak kreatinin kinaz ve myoglobinin salınımına yol açabileceği bildirilmektedir. Ayrıca hastaların epileptik nöbetlerle gelebileceğininde unutmamak gerekir.

P 094 CERRAHİ SONRASI TANI KONAN ATİPİK PREZENTASYONLU BİR PAGET KEMİK HASTALIĞI OLGUSU

Sevde Nur Fırat¹, Umut Mousa¹, Ayşen Terzi², Hakan Hulusi Caner³

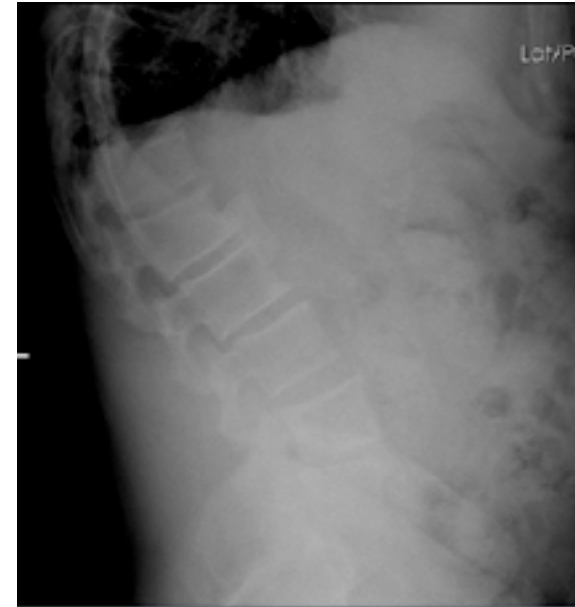
¹ Baskent Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları B.D.
² Baskent Üniversitesi Patoloji A.D.
³ Baskent Üniversitesi Nöroşirurji A.D.

GİRİŞ: Kemiğin Paget hastalığı artmış kemik döngüsü ile karakterize, yaygın iskelet bölgelerini etkileyebilen lokalize bir kemik hastalığıdır. Prevalansı erkeklerde daha fazladır ve yaş ile birlikte artış gösterir. Tutulan kemiklerde ağrı hastalığın en sık görülen semptomudur. Bu olgu sunumunda bel ağrısıyla başvuran, lomber MR'da spondilolistezis saptanarak opere edilen ve patoloji sonucuna göre Paget hastalığı tanısı alan bir hasta sunulmaktadır.

OLGU: 72 yaşında erkek hastaya bel ağrısı şikayeti ile başvurduğu nöroşirurji polikliniğinde çekilen lomber MR'da L4-5 düzeyinde diffüz posterior bulging ve spondilolistezis ile birlikte korpusta yer yer litik lezyonlar izlenmesi üzerine operasyon planlanmış. Hastaya total L4 laminektomi ve sağ L5 foraminotomi ameliyatı yapılmış. Patolojisi Paget hastalığı ile uyumlu rapor edilince endokrin polikliniğine yönlendirilmiş. Polikliniğimizde değerlendirilen hastanın preoperatif ve postoperatif bakılan ALP değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Hastanın patoloji preparatları ikinci bir merkezde tekrar değerlendirildi. Burada da sonuç Paget ile uyumlu olarak raporlandı. Hastanın ALP, Ca, P, osteokalsin düzeyleri ve sintigrafisinin normal olması nedeniyle ilaçsız takip önerildi.

TARTIŞMA: Paget hastalığı geriatrik yaş grubunda osteoporozdan sonra 2. sıklıkta görülen bir hastalık olması nedeniyle önemlidir. 50 yaş üzerinde prevalansı %3.4 iken 85 yaş üzerinde %9 olarak bildirilmiştir. Tek bir kemik etkilendiğinde monostotik, iki veya daha fazla kemik etkilendiğinde poliosototik Paget hastalığı olarak ikiye ayrılmaktadır. Monostotik Paget hastalığı sıklık sırasına göre tibia, ilium, femur, kafatası ve vertebra kemiklerini tutar. Aksine, poliosototik hastalıkta en sık omurga tutulurken, bunu pelvis, femur, sakrum ve tibia izler. Pagetli olguların %80-90'ı semptomsuzdur. Semptomlu olgularda ağrı ve deformite Paget hastalığının iki büyük bulgusudur. Paget hastalığının biyokimyasal değerlendirmesinde kemik döngü belirteçleri kullanılır. Klinikte en

çok kullanılanlardan biri ALP'dir. Hastaların %10'unda normal olabilir. Bazen tek bir bölgede ilerlememiş hastalığı olan semptomatik bir hastada normal ALP değerleri saptanabilir. Bizim hastamızda da ALP değerleri normal sınırlarda idi. Olgumuzda ALP düzeyinde belirgin artış olmaması kemik patolojisinin tek bir alanla sınırlı olmasına bağlanabilir. Hastalarda laboratuvar verileri normalken operasyon ile tanı konması oldukça seyrek bir durumdur. Ayrıca monostotik tutulum olduğunda tek odak vertebra tutulumu nadir bir durumdur ve olgu sunumu şeklinde seyrek sayıda bildirimler mevcuttur. Osteoblastik tutulumlu metastatik kemik lezyonlarının ayırıcı tanısında Paget hastalığını gibi benign durumların da düşünlmesi gerekmektedir.



Yan Lomber grafi



Lomber MRG

P 095 23 YAŞINDA PATOLOJİK KIRIK VE SİNTİGRAFİK OLARAK SAPTANMIŞ BROWN TÜMÖRLERİYLE PREZENTE OLAN PRİMER HİPERPARATİROİDİ OLGUSU

M. Masum Canat¹, Savaş Karataş¹, İdris Kuzu¹, Selvinaz Velet¹, Sayid Shafi Zuhur¹, Feyza Yener Öztürk¹, Mehmet Uludağ², Banu Yılmaz Özgüven³, Yüksel Altuntaş¹

¹ Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

³ Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

Primer hiperparatiroidinin (PHPT) genç yaşta ortaya çıkması ve klasik kemik bulguları veya patolojik kırıklarla prezente olması günümüzde nadiren görülmektedir. Ayrıca Brown tümörlerinin Teknesyum 99m sestamibi (MIBI) yöntemi ile yapılan sintigrafiyle görüntülenerek saptanmasına literatürde çok ender rastlanmaktadır.

Olgu: Sol kolunda ağrı şikayetiyle başka bir merkeze başvuran 23 yaşındaki hastanın yapılan tetkikleri sonucunda, sol humerusunda patolojik kırık, sol humerus diafizinde ve başka birçok lokalizasyonda kistik lezyonlar ve hiperkalsemi saptanarak tarafımıza yönlendirildi.

Fizik muayenesinde sol humerus distalinde palpasyonla hassasiyet dışında özellik yoktu. Yapılan tetkiklerde Ca: 15,2 mg/dl (8,6-10,2), P: 2,5 mg/dl (2,6-4,5), ALP: 722 u/l (35-105), 24 saatlik idrarda Ca: 572 mg/gün (100-321), PTH: 3308 ng/ml (15-65), 25 hidroksi D vitamini: 8,98 ng/ml (25-80) saptandı. Rutin biyokimya tetkiklerinde ek patoloji bulunmazken plazma kalsitonin, metanefrin, nor-metanefrin, bazal kortizol ve ön hipofiz hormon değerlerinin de normal sınırlarda olduğu görüldü.

Boyun USG'de; tiroid bezi sağ lobu inferior komşuluğunda 2*2*1,5 cm boyutlarında enkapsüle homojen hipoekoik iç yapıda, santral ve periferik vaskülarizasyonu izlenen içinde düşük dirençli arteriyel akım örnekleri seçilen solid kit-le lezyonu kaydedildi.

Tc99m MIBI ile paratiroid sintigrafisinde; tiroid sağ lob alt polünde paratiroid adenomu ile uyumlu fokal artmış Tc99m MIBI retansiyonu ile sol klavikula 1/3 laterali ve her

iki sternoklavikuler eklem lokalizasyonuna uyan alanlarda Brown tümörü ile uyumlu olabilecek fokal artmış MIBI tutulumları saptandı.

Tüm vücut sintigrafisinde sağ tibia proksimal metafizde minimal artmış arteriyel ve venöz akım gösteren lezyon izlendi.

Dış merkezde BT ve MRG ile yapılan ekstremiteler görüntülemelerinde; en büyüğü sol humerus orta diafiz kesiminde 6*4*3 cm boyutlarında olmak üzere, sol skapula, sağ tibia ve sağ femurda kistik karakterde kitlesel lezyonlar ve görüntülere dahil olan kostalarda multipl litik sahalar görüldü.

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesinde Z-skoru; lomber bölge için en düşük değer L3-L4 lokalizasyonda saptandı (-3.2), femur toplam değeri ise (-1.9) olarak kaydedildi.

Hastanın Ca değerleri düşürüldükten sonra cerrahiye ve rildi, lokalize edilmiş olan paratiroid bezi eksize edildi. Patoloji sonucu beklenmektedir.

Sonuç: PHPT'ye genç yaşta da rastlanabilir, bu durumda MEN gibi ailesel hiperparatiroidi sendromları araştırılmalıdır. PHPT'ye bağlı kemik lezyonları günümüzde sıklığı azalmasına rağmen görülebilmekte ve patolojik kırıklara dahi neden olabilmektedir. Ayrıca kemiklerde oluşturduğu kistik lezyonlar yanlışlıkla primer kemik tümörü olarak değerlendirilebilmekte ayırıcı tanıda histolojik inceleme gerekebilmektedir.

P 096 TERİPARATİD TEDAVİSİ İÇİN REFERE EDİLEN HASTALARDA SEKONDER OSTEOPOROZ NEDENLERİ

İnan Anaforoğlu, Kerem Ersoy, Mustafa Köse, Mehmet Aşık, Ekrem Algün

Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

Amaç: Bilindiği gibi, ülkemizde Teriparatid etken maddeli osteoporoz ilacı yalnızca endokrinologlar tarafından yazılabilmektedir. Osteoporoz ile ilgilenen diğer branş hekimleri hastalarını kliniklerimize refere etmektedirler. Teriparatid, sosyal güvenlik kurumu tarafından; '65 yaşını doldurmuş, T skoru -4 veya daha düşük olan, 2 veya daha fazla osteoporozla bağlı kırığı olan hastaya' ödenmektedir. Bu çalışmada amaç, Teriparatid tedavisi için refere edilen hastalarda sekonder osteoporoz nedenlerini ortaya koymaktır.

Yöntem: 2010-2011 yıllarında, Teriparatid tedavisi için refere edilen 50 kadın, 5 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Bu hastalarda osteoporoz risk faktörleri ve sekonder osteoporoz nedenleri ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 42'si 'Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon', 12'si 'Ortopedi', 1'i 'Dahiliye' tarafından refere edilmişti. Ortalama yaşları 70,9±10 (50-89 yaş) idi. Hastaların hepsinde osteoporotik kırık mevcuttu. Hastaların 32'si (%58,2) daha önceden osteoporozla yönelik herhangi bir tedavi almazken, 22'si (%41,8) daha önceden bisfosfonat (14), kalsitonin (2), stronsiyum ranelat (5), bisfosfonat ve kalsitonin (1) tedavisi almışlardı. Tedavi alanlarda ortalama tedavi süresi 3,9±2,8 (1-10) yıldır. Hastaların Ca:9,4±0,6 mg/dl (7,8-10,8), P:3,6±0,6 mg/dl (2,5-6,2), PTH:66,9±31,1 pg/ml (14,4-166), ALP:180,3±81,8 (72-438), 25OH D Vitamini:17,8±9,3 ng/dl (4-39,4) idi. Hastaların 14'ünde (%25,5) sekonder osteoporozla yönelik etyolojik bir neden tespit edilmedi. Erkek hastaların (n=5) hepsinde sekonder bir neden vardı. Otuzbir (%56) hastada vitamin D eksikliği vardı (<20 ng/ml). Hastaların 16'sında (%29) tirotoksikoz, 3'ünde (%5,5) erken menopoz vardı. Malnütrisyon düşünülen 3 (%5,5) hastanın 2'si benign nedenlerle, 1'i malignite nedeniyle mide operasyonu geçirmişti. Mide operasyonu geçiren hastalardan birisi aynı zamanda kalp kapak hastalığı nedeniyle coumadin almaktaydı. Bir hastada primer hiperparatiroidizm tespit edildi,

bu hastada aynı zamanda vitamin D eksikliği de vardı. Bir hastada romatoid artrit vardı, bu hasta aynı zamanda uzun süredir artan-azalan dozlarda steroid kullanmaktaydı. Bir hastada ise sekonder osteoporozla neden olabilecek kompanse böbrek hastalığı vardı. Bir hastada hipofiz makroadenomuna bağlı, bir hastada idyopatik olarak hipogonadizm tespit edildi. Hipogonadizm tespit edilen iki hasta da erkekti.

Sonuç: Ciddi, kırıklı osteoporozla başvuran her hastada tedaviye başlanmadan önce muhakkak sekonder nedenler araştırılmalıdır.

P 097 D VİTAMİNİ VE İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

İnan Anaforoğlu¹, Sadriye Pulak², Ekrem Algün¹

¹ Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği
² Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Amaç: D vitamini eksikliği başta kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) olmak üzere, Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), insülin direnci, obezite, kanser gibi pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. İskemik modifiye albümin (IMA) de özellikle akut koroner sendrom (AKS) başta olmak üzere KVH, pulmoner emboli (PE), serebral infarkt, Tip 2 DM gibi hastalıklarda yükseldiği gösterilen son yıllarda oldukça gündemde olan bir belirteçtir. Bu durumdan yola çıkarak D vitamini eksikliği ile IMA arasında bir ilişki olabilir mi sorusuna cevap bulmak için bu çalışmayı planladık.

Yöntem: Çalışmaya Şubat 2010-Mayıs 2010 arasında hastanemizde çalışan sağlık personelinin herhangi bir sistemik hastalığı bulunmadığı bilinen 18-45 yaş arasında 107 kadın, 88 erkek toplam 195 kişi dahil edildi. Tansiyon ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Bel çevreleri ölçüldü. Fizik muayeneleri yapıldı. Aile sistemik hastalık öyküleri, sigara öyküleri sorgulandı. Hemogram, glukoz, insülin, CRP (C reaktif protein), ürik asit, fibrinojen, kreatinin, Na (sodyum), K (potasyum), Ca (kalsiyum), P (fosfor), PTH (parathormon), albümin, ALT (alaninaminotransferaz), total kolesterol, HDL kolesterol (high density lipoprotein), LDL kolesterol (low density lipoprotein), trigliserid (TG), TSH (tiroid stimulan hormon), FT4 (serbest triiyodotironin), 25(OH) D3, IMA, Tam İdrar Tetkiki gönderildi.

Bulgular: Çalışmamıza 107 (% 54,9) kadın, 88 (% 45, 1) erkek olmak üzere toplam 195 sağlıklı kişi alındı. En düşük D vitamini değeri 2 ng/ dl olup en yüksek değer 29, 9 ng/ dl ortalama 10, 35±6,14 tespit edilmiştir. İskemik modifiye albümin en düşük 0,01 absorban unit (ABSU) en yüksek 0,78 ABSU ortalama 0,33±0,17 ABSU tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği %100 tespit edildi. İskemik modifiye albümin ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda KVH ile ilişkili bulunan D vitamini eksikliği, IMA artışı ile ilişkili bulunan KVH ilişkisinden yola çıkılarak bakılan D vitamini eksikliği ile IMA arasında negatif korelasyon bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak çalışma grubumuzdaki D vitamini düzeylerinin oldukça düşük olması aralarında bir ilişki olabilir mi sorusunu hala gündemde tutmakta ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir.

P 098 MUHTEMEL SORAFENİB KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN HİPOKALEMİ, HİPOKALSEMİ, HİPONATREMİ : OLGU SUNUMU*

Bekir Uçan, Mustafa Özbek, Oya Topaloğlu, Aşkın Güngüneş, Taner Demirci, Tuncay Delibaşı

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Halsizlik, yorgunluk, ellerde uyuşma, kasılma ve bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servise başvuran hepatosellüler kanser (HCC) tanısı nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü kullanmakta olan kadın olgu. Olgu: 71 yaşında HCC tanısı olan kadın hasta halsizlik, yorgunluk, ellerde uyuşma, kasılma ve bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servisimize başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, oryantasyonu ve kooperasyonu azalmış olan hastanın ateşi 36.3 °C , nabız 110/dk, TA 90/60 mmHg olarak ölçüldü. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp hızı artmış olarak saptanan hastanın batin muayenesinde karaciğer kot altında 3 cm olarak palpe edildi. Diğer sistemik muayeneleri doğaldı. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde; kan glukozu 116 mg / dL, üre 39 (0-50 mg/dL), kreatinin 0.72 (0.6-1.44), AST 63 (5-40 U/L), ALT 41 (0-40 U/L), CK-MB 105 (0-25 U /L), CK 248 (25-190 U/L), potasyum 2.29 (3.5-

5.1 meq /L), sodyum 132 (136-145 meq / L), kalsiyum 5.6 (8.5-10.1 mg /dL), iyonize kalsiyum 0.78 (1.15-1.35 mmol /L), albumin 3.2 (3.2-4.8 g / dL), total protein 7.1 (5.7-8.2 g /dL), troponin I 0.031(0.02-0.06 ng /mL), 25-OH vitamin D 30.8 (10-42 ng / mL), i- PTH 271.6 (19.8-74.9 pg /mL), kortizol 16.4 µg /dL, serbest T4 0.91 (0.74-1.52 ng / dL), TSH 21.66 (0.55-4.78 mIU/dL), anti-TPO 670 (0-57 U/ML), anti-Tg antikoru 416 (0-64 U/ML) olarak saptandı. EKG'sinde sinüs taşikardisi mevcuttu. Transtorasik EKO'da ejeksiyon fraksiyonu %50 olarak ölçülen olgunun hafif derecede triküspit ve aort yetmezliği saptandı. Kullandığı ilaçlar arasında HCC için 1 yıldır tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib 50 mg 2x2, hipertansiyon için valsartan 160 mg + hidroklorotiazid 12.5 mg 1x1, demir eksikliği anemisi için ferrosanol duodenale 1x1 mevcuttu. Primer hipotroidisi için tedavi almıyordu. Hastanın sıvı-elektrolit dengesizliği uygun şekilde sıvı tedavisi ile düzeltildi. Elektrolit dengesizliği yapabilecek endokrin nedenler dışlandı. Yapılan tiroid ultrasonografi-sinde; tiroid parankimi ileri derecede heterojen ve ekjenitesi azalmış olup her iki lobta milimetrik nodüller mevcuttu. Primer hipotroidisi için düşük doz L-tiroksin başlandı. Sekonder hiperparatiroidisi için kalsiyum ve vitamin D tedavisi idame dozda başlandı. Bu komplikasyonun sorafenib tedavisine kesin olarak bağlı olup olmadığının teyit edilmesi için tekrar başlanması gerekirdi ancak önemli elektrolit bozuklukları olduğundan bu teyit yapılamadı. Multikinaz inhibitörü olan sorafenib özellikle hepatosellüler karsinom, renal hücreli karsinom ve diferansiye tiroid kanserlerinde tedavide kullanım alanı bulmuş anti-kanser bir ajandır. En önemli yan etkileri alerjik ve kutanöz reaksiyonlardır. Vakamızda olduğu gibi nadir görülebilecek yan etkileri açısından da dikkatli olunmalıdır.

P 099 SİNTİGRAFİDE TUTULUM GÖRÜLMİYEN, İNCE İĞNE ASPIRASYON YIKAMASI İLE TANI KONULAN PARATİROİD ADENOMU OLGUSU

Ahmet Kaya¹, Mehtap Çakır¹, Hasan Esen², Mustafa Kulaksızoğlu¹, Fatma Eroğlu³

1 Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

2 Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Primer hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı parathormon salgısı sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Hastalarda hiperkalsemi belirtileri, nefrolithiazis ve aşırı parathormon salgısının iskelet sisteminde oluşturduğu belirtiler görülebilir. Tanısı göreceli olarak kolay konmakla beraber lezyonu saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, MIBI, talyum sintigrafileri lokalizasyon açısından yardımcı olabilir. Vaka: 40 yaşında kadın hasta halsizlik, yorgunluk şikayetleri ile endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Rutin biyokimyasal tetkikler sırasında değişik tarihlerde yapılan açlık serum kalsiyum değerlerinin 10,8-11.00 mg/dl arasında bulunması üzerine hiperkalsemi etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde iPTH:211 pg/ml (12-88 pg/mL) , 25-OH vit D3 :4,9 ng/ml (10-30 ng/dl), 24 saatlik idrar Ca: 570 mg/gün (100-400) geldi. Tüm vücut ve ön kol kemik dansimetrisinde T ve Z skoru normaldi. Direk kemik grafilerinde patoloji yoktu. Kreatinin klirensi 85 ml/dakika idi. Boyun ultrasonografi-sinde tiroid sağ lob inferior komşuluğunda 13x7 mm ebadlı paratiroid adenom?-lenf nodu? ile uyumlu lezyon izlendi. MIBI sintigrafisinde tutulum yoktu. Bunun üzerine tiroid USG'de görüntülenen lezyondan yapılan İİAB'de yıkama yapılarak PTH düzeyi bakıldı. Sitoloji yetersiz materyal geldi, fakat aspiratta iPTH düzeyi 1072,3 pg/ml olarak raporlandı. Bunun üzerine hastaya minimal invaziv paratroidektomi yapıldı. Doku makroskopik olarak yaklaşık 1 cm çapında, yuvarlakça, düzgün yüzeyli, kesit yüzeyi kirli sarı renkli homojen görümlü idi. Histopatolojisinde ise; etrafında fibröz bir kapsül görülen genelde berrak sitoplazmalı paratiroid hücrelerinin oluşturduğu paratiroid adenom yapısı izlendi. Operasyon sonrası hastanın Ca seviyeleri normale döndü. Paratiroid adenomlarını radyolojik olarak görüntülemek ve lezyonun paratiroide ait olduğunu sintigrafi ile göstermek

her vakada mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda ince iğne aspirasyonu yıkaması ile bakılan parathormon düzeylerini saptamak geniş ekplorasyonu azaltıp operasyondaki morbiditeyi azalttığı gibi minimal invaziv paratiroid cerrahisini kolaylaştırıcı da olabilir.

P 100 MEDİKAL VE HEMODİYALİZ TEDAVİSİNE DİRENÇLİ BİR HİPERKALSEMİ OLGUSU

Fatih Kılıçlı¹, Hatice Sebila Dökmetaş¹, Mustafa Aydemir¹, Fettah Acıbuca¹, Ayhan Koyuncu², Şahande Elagöz³

1 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bd, Sivas

2 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad, Sivas

3 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ad, Sivas

AMAÇ: Hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroididir (PHPT). Hiperkalsemi tedavisinde bisfosfonatlar, kalsitonin ve diüretikler kullanılmaktadır. Burada medikal tedavi ve hemodiyaliz ile kalsiyum düzeyinde belirgin düşme sağlayamadığımız bir olgu sunulmuştur.

VAKA: Bulantı, kusma ve halsizlik şikayetiyle acil servise başvuran 56 yaşındaki bayan hastanın fizik muayenesinde epigastrik hassasiyet dışında bir özellik yoktu. Özgeçmişinde nefrolityazis öyküsü bulunan hastanın laboratuvar incelemesinde serum kalsiyum düzeyi 18.9 mg/dl, fosfor 2.8 mg/dl, PTH 2236 pg/ml, total protein 7.7 mg/dl, albumin 3.9 mg/dl, keratin 1 mg/dl, 25OHD düzeyi 5.36 ng/ml, idrar kalsiyum düzeyi 600 mg/gün olup boyun ultrasonografisinde tiroid sol lob posteriorda 40x30 mm boyutlarında kistik alanlar içeren paratiroid adenomu ile uyumlu görünüm tespit edildi. MIBI sol lobda hiperfonksiyone paratiroid adenomu ile uyumluydu. PHPT tanısı konulan hastaya hiperkalsemi nedeniyle serum fizyolojik ile birlikte 120 mg furasemid, alendronat 10 mg/gün ve kalsitonin 300 µg/gün dozlarda kullanılmasına rağmen serum kalsiyum düzeyinde düşme olmadığı için günlük hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Ardışık 4 gün hemodiyalize alınan hastanın serum kalsiyum düzeyleri 15 mg/dl'nin altına inmedi. Hasta mevcut bulgularla dirençli hiperkalsemi kabul edilerek operasyona alındı. Operasyon sonrası serum PTH düzeyi 15 pg/ml, kalsiyum değerleri 9.6 mg/dl'ye düştü. Takiplerde aç kemik sendromu gelişmedi. Patolojik değerlendirme paratiroid adenomu ile uyumluydu. Operasyon sonrası 6.ay serum kalsiyum 9.1 mg/dl, ve fosfor düzeyleri 2.8 mg/dl idi.

SONUÇ: Semptomatik PHPT'nin kesin tedavisi cerrahidir ve operasyon öncesi kalsiyum düzeylerinin düşürülmesi operasyona bağlı riskleri azaltmaktadır. Olgumuz medikal tedavi ve hemodiyalize cevap vermeyen bir hiperkalsemi olgusuydu.

P 101 EKTOPIK LOKALİZASYONLU PARATİROİD ADENOMU OLGUSU

Merve Yılmaz¹, Arzu Gedik¹, Merih Güray Durak², Ahmet Önen³, Mustafa Seçil⁴, Sevinç Eraslan¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

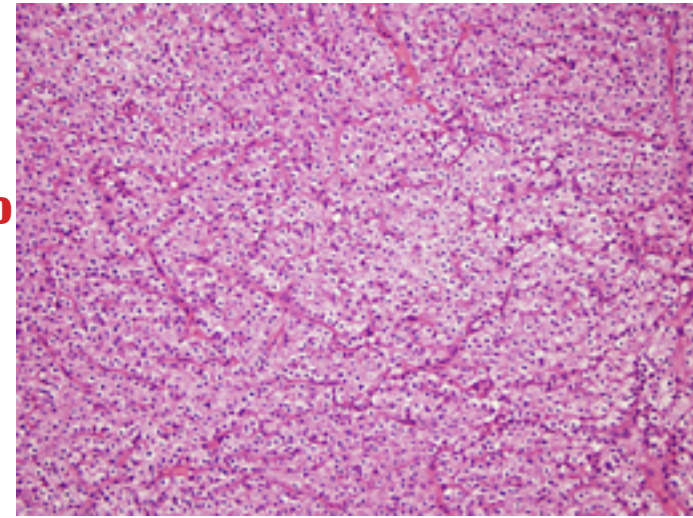
4 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Paratiroid bezleri 3 ve 4. faringeal poştan köken alır ve normalde tiroidin üst ve alt pollerinin arkasında yer alır. Ancak nadiren ektopik olarak mediasten, retrofarinks ve karotid kılıfta bulunabilir. Ektopik paratiroid glandları embriyogenez sırasındaki anormal göç nedeniyle gelişir. Bu yazıda trakea posterolateralinde yerleşmiş bir ektopik paratiroid adenomu olgusunun sunulması amaçlandı.

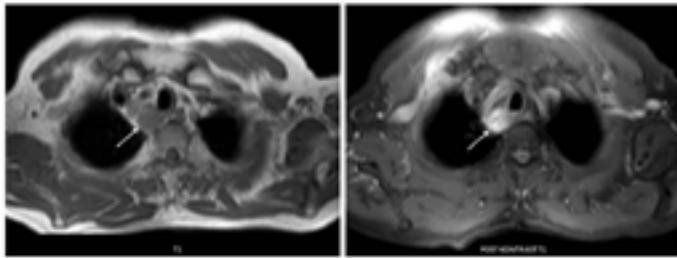
Olgu: Altmışyedi yaşında erkek hasta kronik bronşit nedeniyle değerlendirildiğinde toraks tomografisinde (BT) trakea sağ dorsolateralinde, 26x22 mm çapında, soliter lenfadenopati (LAP) tesbit edilmiş. Malignite ekartasyonu amacıyla çekilen pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT) sağ üst paratrakeal alanda izlenen lenf nodunda artmış F-18 fluorodeksiglukoz (FDG) tutulumu saptanmış. Yapılan bronkoskopik bronkoalveolar lavaj sonucu "hiposelüler özellikte benign hücreler içeren bronş lavaj sıvısı" olarak rapor edilmiş. Çekilen torakal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucu toraks giriminde, trakea sağ posterolateral kesiminde, 22 mm çapında, homojen kontrast tutan, tiroid glandı sağ lob inferiorundan başlayarak sağ paratrakeal alana dek uzanan, LAP ve paratiroid adenomu ayrımı yapılamayan lezyon olarak rapor edilmiş (Resim 1). Biyokimyasal tetkiklerinde serum kalsiyum düzeyleri 13.3-13.9 mg/dL (8.8-10 mg/dL) aralığında saptanan hastada torakotomik girişimle kitle eksize edilmiş ve patoloji sonucu "paratiroid adenomu" olarak rapor edilmiş (Resim 2). Postoperatif dönemde tüm vücutta ve özellikle ağız kenarında uyuşukluk tarifleyen hasta endokrinoloji

bölümüne refere edildi. Tarafımızca değerlendirilen hastanın özgeçmişinde sigara içim öyküsü ve soygeçmişinde oğlunda nefrolitiazis öyküsü dışında özellik yoktu. Postoperatif dönemde serum kalsiyum düzeyleri düşük seyreten ve eşlik eden D vitamini eksikliği de olan hastaya kalsiyum ve D vitamini replasmanı başlandı. Hasta takipte replasman tedavisi ile sorunsuz izlenmektedir.

Sonuç: Paratiroid adenomları nadir de olsa ektopik olarak bulunabilir. Mediastinal olarak daha çok anterosüperior mediastende lokalizedir. Nadiren ektopik glandlar mediastenin derininde lokalizedir ve torakotomik girişimle çıkarılır. Paratiroid adenomunun olgumuzdaki gibi trakea posterolateralinde bulunması nadir de olsa olası lokalizasyonlar arasında kabul edilmeli ve bu bölgeye ait kitlelerin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.



Resim 2. Lezyonun patolojik görünümü (Lezyon değişen oranlarda "esas hücreler - chief cells" ve oksifilik hücrelerden oluşmaktadır)



Resim 1. Lezyonun torakal MRG görüntüsü

P 102 MEDIASİNAL PARATİROİD ADENOMLAR: EKTOPIK DEV PARATİROİD KİSTİK ADENOM & PARATİROİD ADENOM

Uğur Alp Göksu, Necdet Öz, Okan Erdoğan, Oğuz Çeri, Akın Yıldız

Özel Andeva Yıldız Hastanesi, Antalya

Giriş: Rutin biyokimya testlerinin istenmesi ve radyolojik tetkiklerin kolay yapılabilirliği nedeniyle paratiroid adenomuyla daha sık karşılaşılmaktadır. Nefes darlığı nedeni araştırılırken aynı anda boyunda adenom medias-tende dev paratiroid kistik adenom ile inguinal herni ameliyatına hazırlık sırasında kalsiyum yüksekliği nedeniyle ektopik paratiroid adenom saptanan vakalarımızı sunuyoruz.

Vaka -1: Otuziki yaşında kadın hasta göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetiyle acilde çekilen PA- Akciğer grafisinde üst mediastende genişleme. Toraks BT de 84*70*50 mm boyutlarında kitlesel lezyon. PET -CT: Üst mediastende retrosternal alandan başlayıp sağda v. cava superora ve vasküler yapılara bası oluşturarak sağ kesimde inferiora uzanım gösteren düzgün sınırlı 90*67*102 mm hipodens kistik lezyon, patolojik tutulum olmayan tümör kisti. FM: TA: 110/70 mmHg NB:76/dk, boyunda venöz dolgunluk(+). Laboratuvar incelemesinde; kalsiyum:12.1mg/dL(8.5-10.5), fosfor:1.9 mg/dL (2.7-4.5), parathormon:279.9 pg/mL (12-88), 24 saatlik idrarda kalsiyum: 417.9 mg/dL, kemik dansitometresi: L1-L4:-3 . Renal USG: Normal, Boyun USG: sağ lob inferiorda 10*4.5 mm boyutlarında lezyon. Paratiroid sintigrafisi: Mediastende ektopik paratiroid adenomu ile uyumlu bulgu ve sağ tiroid lojunda fokal tutulum. Mediastendeki dev kistik kitle çıkarılırken boyundaki adenom saptanamadı. Ameliyat sırasında kist içeriğinden çalışılan PTH:>3545 pg/mL. Patolojisi:8.5*0.5 cm paratiroid kisti olarak raporlandı. Ameliyat sonrası kalsiyum:10.2 mg/dL, PTH: 143 pg/mL.

Vaka -2: Elli yaşında kadın hasta inguinal herni nedeniyle ameliyat hazırlığı yapılırken biyokimya testlerinde kalsiyum yüksek saptanması sebebiyle araştırıldı. Halsizlik, yorgunluk ve ağız kuruluğu şikayeti olduğu öğrenildi. Tiroid ameliyat öyküsü mevcut. FM: TA: 120/70 mmHg, NB:70/dk, boyunda insizyon skarı(+). Laboratuvar incelemesinde;

de; TSH: 20,9 uIU/mL (0.2-4.2), kalsiyum:12 mg/dL (8.5-10.5), fosfor: 2.6mg/dL 2.7-4.5), parathormon: 503.7pg/mL (12-88), 24 saatlik idrarda kalsiyum:338 mg/dL, kemik dansitometresi:L1-L4:-3.5. Renal USG: Normal, Boyun USG: Adenom yok. Paratiroid sintigrafisi: Mediastende orta hatta fokal aktivite artışı - ektopik paratiroid adenomu ile uyumlu bulgu. Toraks BT: Mediastende 2 cm kitle. Göğüs cerrahisi tarafından ameliyat edildi. Ameliyat sonrası kalsiyum:9.5 mg/dL, parathormon:23.5 pg/mL, patoloji: paratiroid adenom.

Tartışma: İlk vakamızda hem başvuru semptomu hemde biri dev kistik yapıda olmak üzere çift adenom seyrek karşılaşılan durumlardandır. Paratiroid adenomun; hem kistik dev boyutta hemde hastanın nefes darlığıyla başvurusu ve tanı alması nedeniyle sunulmuştur.

P 103 OPTİK ATROFİ OLMADAN BİR WOLFRAM SENDROMU OLGUSU

Gonca Örük, Ahmet Görgel, Mithat Bahçeci, Devrim Dölek
İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Wolfram Sendromunun temel klinik özellikleri diyabetes mellitus, diyabetes insipidus (DI), sensörinöral sağırılık, ve optik atrofidir. İlerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle optik atrofi ilk dekatta, DI ve sağırılık 2. dekatta, renal sistem anomalisi erken dönem 3. dekatta, serebellar ataksi, myoklonus, psikiyatrik hastalık gibi nörolojik bozukluklar 4. dekatta ortaya çıkar. Bu hastalar sıklıkla beyin sapı atrofinesine bağlı olarak santral solunum yetersizliği tablosu ile 3. veya 4. dekatta kaybedilir. 50 yaşında bayan hasta çok su içme, çok idrara çıkma, dengesiz yürüme, işitme azlığı nedeni ile endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde 8 yıldır diyabet, 26 yıldır işitme kaybı nedeni ile işitme cihazı kullanmakta idi ve geçirilmiş tiroidektomi öyküsü mevcuttu. Diyabeti için yoğun insülin tedavisi almakta idi. Fizik muayenesinde ataksik yürüyüşü dışında bir anormallik saptanmadı. Hasta yatırılarak tetkik edildiğinde, günde 14 litre idrar çıkardığı gözlemlendi. Uygulanan susuzluk testi sonuçları santral diyabetes insipidus ile uyumlu idi. Desmopressin tedavisinden hasta yarar gördü, idrar miktarı azaldı, idrar dansitesi arttı. Hastamızın klinik seyrinde ilk gözlenen bulgu işitme problemi idi, daha

sonra diyabetes mellitusu, en son diyabetes insipidusu ve nörolojik bulguları ortaya çıkmıştı. Ancak yapılan göz dibi muayenesinde optik atrofi ya da diyabetik retinopati bulgularına rastlanmadı. Literatürde optik atrofi olmadan Wolfram vakası 5 tane bildirilmiştir. Ender rastlanan bir durum olması, vakanın 50 yaşına kadar bir problem olmadan gelmiş olması, işitme kaybının erken dönemde çıkmış olması, optik atrofi olmadan diğer klinik bulgularının ortaya çıkmış olması nedeni ile vaka bildirilmiştir.

P 104 OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARIN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yavuz Yalçın¹, Dilek Berker², Türkan Mete¹, Oya Topaloğlu¹, Bülent Çiftçi³, Selma Fırat Güven³, Yasemin Tütüncü¹, Ferhat Gökay¹, Serdar Güler¹

1 S.B. Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
2 S.B. Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
3 S.B. Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

AMAÇ: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasında rekürren, parsiyel veya tam üst solunum yolunun obstrüksiyonu ve episodlar halinde apne ile karakterize yaygın bir bozukluktur. OUAS ve hipotiroidizm gibi tiroid fonksiyon bozuklukları klinik özellikler açısından benzerlikler göstermektedir. Çalışmamızın amacı, OUAS tanısı olan bireylerde OUAS şiddeti ile tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya, Eylül 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında, S.B. Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi uyku laboratuvarına başvuran ve polisomnografi ile OUAS tanısı alan 150 hasta (hafif OUAS 50 hasta, orta OUAS 50 hasta ve ağır OUAS 50 hasta) ile OUAS tespit edilmeyen 32 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TPO, anti-Tg testleri ve tiroid USG sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: OUAS'lı hastalarda subklinik hipotiroidi %4.7, aşikar hipotiroidi %4, kontrol grubunda subklinik hipotiroidi %3.1, aşikar hipotiroidi %6,2 olarak tespit edildi ve

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hiper-tiroidi OUAS grubunda ve kontrol grubunda birer hastada, yeni hipotiroidi tanısı ise sadece hafif OUAS grubundaki bir hastada (%0,67) görüldü. OUAS grubunda nodül sıklığı %42, parankim heterojenitesi %29.3, kontrol grubunda ise nodül sıklığı %43.7, parankim heterojenitesi %28.1 olarak tespit edildi ve aralarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

SONUÇ: OUAS ve OUAS alt grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, hipertiroidi sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tiroid USG’de tespit edilen nodül sayısı ve parankim heterojenitesi yönünden de gruplar arasında fark yoktu. OUAS’lı hastalarda tiroid hastalığına yönelik rutin incelemenin gerekli olup olmadığı ancak bu hastaların uzun süreli takipleri sonucunda ortaya çıkabileceği kanaatindeyiz.

P 105 OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Yavuz Yalçın¹, Dilek Berker¹, Oya Topaloğlu¹, Türkan Mete¹, Bülent Çiftçi², Selma Fırat Güven², Ayşe Arduç¹, Berçem Ayçiçek Doğan¹, Serdar Güler¹

1 S.B. Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 S.B. Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara2

AMAÇ: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasında rekürren, parsiyel veya tam üst solunum yolunun obstrüksiyonu ve episodlar halinde apne ile karakterize yaygın bir bozukluktur. Uzun yıllar vitamin D’nin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar vitamin D’nin bilinen bu fonksiyonları dışında daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Literatürde OUAS ve OUAS şiddeti ile vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, OUAS tanısı olan bireylerde OUAS şiddeti ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya, Eylül 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında, S.B. Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi uyku laboratuvarına baş-

vuran ve polisomnografi ile OUAS tanısı alan 150 hasta (hafif OUAS 50 hasta, orta OUAS 50 hasta ve ağır OUAS 50 hasta) ile OUAS tespit edilmeyen 32 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum kalsiyum, fosfor, PTH ve 25 (OH)D düzey sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: OUAS ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi benzerdi. Her iki grupta kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Serum 25(OH)D vitamin düzeyi açısından OUAS ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p>0,05). Fakat, OUAS alt grup analizinde ağır OUAS olan grupta, diğer OUAS grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak serum 25(OH)D vitamin düzeyi düşük saptandı (p=0,003). Ayrıca serum 25(OH)D vitamin eksikliği (<10µg/dl) olan hasta sayısı OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı (p<0,05).

SONUÇ: Bu çalışma ile ağır OUAS’lı hastalarda 25(OH)D vitamin düzeyinin kontrol ve diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve OUAS’ın şiddetinin artması ile serum 25(OH)D vitamin eksikliğinin (<10µg/dl) daha belirginleştiği gösterilmiştir. Ancak serum 25(OH)D vitamin eksikliğinin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı ve vitamin D replasmanının OUAS kliniğine etkilerini inceleyen prospektif, randomize kontrolü ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 106 OBEZ HASTALARDA DEPRESİF SEMPTOMLAR VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serap Angay¹, Filiz Haydardedeoğlu², Sinan Kırım², Emre Bozkırlı², Özgür Keşkek³, Abdullah Canataroğlu⁴

1 Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
2 Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü
3 Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
4 Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü

Amaç: Obezite, kronik ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Çeşitli fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açmakta, kişilerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini birçok yoldan etkilemektedir. Bu araştırmada amaç, obez hastalarda depresif semptomlar ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya, 103’ü obez olup diyabet ve hipertansiyon dışında kronik hastalığı bulunmayan hasta ve 100’ü sağlıklı, normal kilolu bireylerden oluşan 203 kişi dahil edildi. Alt grup olarak; sadece obezitesi olan hastalar ve obezite + diyabet ve/veya hipertansiyonu olan hastalar alındı. Tüm katılımcılarla yüz yüze görüşülerek, anketle ve ağırlık-boy ölçümleri yapılarak veri toplandı. Obeziteyi tanımlamak için vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² alındı. Katılımcılar, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve kısa form-36 (SF-36) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan bireylerden %26,1’nin obezite + diyabet ve/veya hipertansiyonu, %24,6’sının sadece obezitesi mevcut idi. Yaş ortalaması 39,8 ± 10,1 yıl idi. Beden kitle indeksi ortalaması 28,4±6 (aralık: 19,0-39,0) bulundu. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meden, durum, çocuk sayısı, meslek, sigara içme öyküsü, gibi kişiye ait karakteristikler çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (her biri için p<0,05). Obezite ile BDÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05). Normal kilolu, sağlıklı kontrol grubunun SF-36 skorları her iki obez hasta grubundan; obezitesi olup kronik hastalığı bulunmayan hasta grubunun SF-36 skorları ise, obezitesi, diyabeti ve/veya hipertansiyonu olan hasta grubundan daha yüksek bulundu (her biri için p<0,05).

Sonuç: Bu çalışmada, obezite ve obeziteye eşlik eden diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Henüz komplikasyonlar ortaya çıkmadan bu konuda önlem alınması gerekmektedir.

Gruplar arasında ölçek skorlarının karşılaştırılması

Ölçümler	Kontrol	Obez	Obez+Kronik Hastalık	P değeri
Beck Depresyon Ölçeği	6,7±5,7	6,7±8,3	8,2±6,3	0.126
Fiziksel Fonksiyon	27,8±2,7	26,3±3,1	23,9±3,6	<0,001
Fiziksel Rol Güçlüğü	7,5±2,3	6,2±1,9	5,2±1,7	<0,001
Ağrı	9,4±1,3	7,6±2,4	7,4±2,1	<0,001
Genel Sağlık	19,5±2,9	16,7±3,8	14,9±3,8	<0,001
Vitalite	18,4±2,8	15,1±4,3	14,1±3,3	<0,001
Sosyal Fonksiyon	9,6±1,7	8,9±2,2	8,5±2,1	0.002
Emosyonel Rol Güçlüğü	5,4±0,9	4,5±1,4	3,7±1,1	<0,001
Mental Sağlık	24,2±2,9	21,6±5	21,2±4,1	<0,001

P 107 OBEZ BİREYLERDE ANTROPOMETRİK VE METABOLİK ÖZELLİKLERİN DÜZELTİLMİŞ QT İLE İLİŞKİSİ

Meryem Kurban, Serap Demir

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı1

Düzeltilmiş QT’nin uzaması (QTc)ventriküler aritmilerin gelişimi, senkop ve mortalite yönünden önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışma ile obez bireylerde antropometrik ve metabolik özelliklerin QTc ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya diyabeti ve bir başka sistemik hastalığı olmayan 50 obez (vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde olanlar) gönüllü alındı. Bu olguların 10 tanesi bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransına sahipti. Tüm olguların antropometrik ölçümleri yapıldı, vücut yağ ve su oranları TANİTA marka cihaz ile ölçüldü. Rutin biyokimya analizleri yapıldı.

Uzun QTc olan bireylerde bozulmuş glukoz metabolizması oranının daha fazla olduğu saptandı (p<0.001). QTc uzunluğunun lipid profili, insülin direnci, vücut su ve yağ oranı, bazal metabolik hız, bel/kalça oranı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olmadığı görüldü. Bazal matabolik hız arttıkça, vücut yağ oranı azalmakta, su oranı artmaktaydı (her ikisi için p=0.01). İnsülin direncindeki artışın ise trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinde artma, HDL-kolesterol düzeylerinde ise azalma ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla p=0.011, p=0.011 ve p=0.024)

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma ile ilk defa vücut su ve yağ oranları ile bazal metabolik hızın QTc ile ilişkili olmadığı saptanmış ve glukoz metabolizma bozukluklarının QTc yi uzattığı görülmüştür. Ancak olgu sayısı çok az olup, daha fazla sayıda katılımcı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 108 ADOLESAN OBEZİTESİNDE DOPAMİN D2 RESEPÖR (DRD2) GEN POLİMORFİZMİNİN ROLÜ

Nilgün Çöl Araz¹, Muradiye Nacak², Sibel Oğuzkan Balcı³, Necla Benlier², Sacide Pehlivan⁴, Ayşe Balat¹, Mustafa Araz⁵

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Gaziantep

2 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Abd, Gaziantep

3 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Abd, Gaziantep

4 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik

5 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, Gaziantep

Amaç: Adolesanlarda obezite sıklığındaki artış erişkin çağı obezitesi için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Dorsal striatumda yer alan dopamin D2 reseptör (DRD2) lerinin obezite ve vücut kitle indeksinde artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada DRD2 gen polimorfizminin adolesan obezitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Çalışmaya 67 obez adolesan ile 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Dopamin D2 reseptör genindeki iki polimorfizm (Taq1A ve Taq1B) incelendi. Genotiplendirme PCR ve/veya RFLP yöntemleri ile gerçekleştirildi. Hastaların dosya kayıtlarından klinik ve labotaruvar bulguları kaydedildi.

Sonuçlar: Dopamin D2 reseptör genindeki Taq1A polimorfizmi için genotip dağılımı (A1/A1, A1/A2, ve A2/A2), obez adolesanlarda sırasıyla %7.5, % 23.9 ve %68.6 iken, kontrol grubunda %4.0, %31.0 ve %65.0 olarak saptandı. Taq1B polimorfizmi için genotip dağılımı (B1/B1, B1/B2 ve B2/B2), obez adolesanlarda sırasıyla %7.5, %20.9 ve %71.6 iken kontrol grubunda %3.0, %27.0 ve %70.0 olarak saptandı. Obez ve kontrol grupları arasında DRD2 Taq1A ve DRD2 Taq1B genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). Ancak Taq1A1/A1 genotipi hiperinsülinemi ile ilişkili olarak bulundu (p<0.05).

Sonuç: Adolesan obezitesi ile DRD2 geni Taq1A ve Taq1B polimorfimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, A1/A1 genotipi ile hiperinsülinemi arasında anlamlı ilişki vardı. DRD2 geni polimorfizmi obezite / insülin direnci ilişkisi daha geniş obez adolesan gruplarda araştırılmasının gerektiği düşünüldü.

P 109 MITOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEİN 2 (UCP2) GENE POLİMORFİZMİNİN ÇOCUKLUK VE ADOLESAN ÇAĞI OBEZİTESİNDEKİ ROLÜ

Sibel Oğuzkan Balcı¹, Nilgün Çöl Araz², Muradiye Nacak³, Mustafa Araz⁴, Halime Sabancı¹, Ayşe Balat², Sacide Pehlivan¹

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Abd, Gaziantep

2 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Gaziantep

3 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Abd, Gaziantep

4 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, Gaziantep

Amaç: Günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak epidemik oranlara yaklaşan obezite özellikle çocuk ve adolesanlarda bu yaş grubunun en önemli kronik hastalığı haline gelmektedir. Termogenez ve enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan mitokondrial bir protein olan uncoupling protein 2'nin (UCP2) obezitenin erken ortaya çıkışında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada UCP2 geni -866 A/G polimorfizminin çocukluk ve adolesan çağı obezitesindeki rolünün araştırılması amaçlanmaktadır.

Metod: Bu çalışmada 100 obez çocuk ve adolesan ile 100 sağlıklı kontrol grubu UCP 2 genindeki -866 A/G promotor and ekzon 8 insertion/deletion polimorfizmleri için analiz edildi. Genotiplendirme PCR ve/veya RFLP yöntemleri ile gerçekleştirdi. Hastaların dosya kayıtlarından klinik ve labotaruvar bulguları kaydedildi.

Bulgular: Uncoupling protein 2 genindeki ekzon 8 insertion/deletion polimorfizminin çocukluk ve adolesan çağı obezitesi ile ilişkili olduğu saptandı. Obez grupta DD, ID and II genotiplerinin dağılımı sırasıyla %46.0, %31.0 ve %23.0 olarak bulunurken, kontrol grubunda %65.0, %30.0 ve %5.0 olarak bulundu. II genotipine obez hastalarda daha fazla rastlanırken (p<0.0001), DD genotipi kontrol grubunda daha fazlaydı (p=0.0034). Uncoupling protein 2 genindeki -866 A/G promotor polimorfizmi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Sadece adolesan yaş grubundaki obez hastalar alındığında I alleli varlığında vücut kitle indeksi, kilo ve bel çevresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, saptandı (p<0.05)

Sonuç: UCP2 geni ekzon 8 insertion genotipinin (II) çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olduğu, adolesanlarda ise I allelinin vücut kitle indeksi, kilo ve bel çevresi ölçümlerindeki yükseklik ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak çocukluk ve adolesan çağı obezitesinde daha geniş vaka serilerinde yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

P 110 OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI VE TİROİD HORMON DİRENCİ SENDROMU BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Betül Ekiz Bilir¹, Sibel Güldiken¹, Cæcilie Larsen², Samuel Refetoff³, Roy E. Weiss³

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

2 Chicago Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tiroid Metabolizma Laboratuvarı, Chicago

3 Chicago Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yetişkin Ve Pediatrik Endokrinoloji Ad, Diyabet Ve Metabolizma Bölümü, Chicago

Amaç: Tiroid hormon direnci sendromu (THD) T3 reseptörü (TR)-β geninde mutasyon sonucu oluşan, teşhisi ve tedavisi oldukça zor, nadir bir patolojidir. Bu yazıda otoimmün tiroid hastalığı nedeniyle takip edilirken THD sendromu tespit edilen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu sunumu: İki yıldır hipertiroidi tanısıyla propiltiourasil (PTU) kullanan, 33 yaşında kadın hasta çarpıntı ve ateş hissi ile polikliniğimize başvurdu. Hikayesinden ailesinde

tiroid hastalığı olmadığı, çocukluğundan bu yana guatrı olduğu ve iki kez düşük yaptığı öğrenildi. Fizik muayenesinde evre III guatrı olup derisi sıcaktı, tremoru yoktu. Ateş: 36.5C, TA:100/60mmHg, kalp tepe atımı:96/dk ritmikti. Tiroid USG'sinde sol altta hipoekoik nodül(13x10x16,5 mm) ile Tc sintigrafisinde normalden büyük, aktivitesi homojen artmış tiroid bezi ve sol altta hipoaktif nodül saptandı. TRAb'ı 338 IU/L(9-14) olan olgunun takipleri sırasında TSH'nın baskılanmadığı fark edildi(Tablo). Ayırıcı tanıda tirotropinoma, THD ve heterofil antikor pozitifliği düşünüldü. Hipofiz MR'ı normal olarak saptandı. Tiroid hormon düzeyleri kontrol edilmekte zorlanılan olguya total tiroidektomi uygulandı. Postoperatif dönemde L-tiroksin replasman tedavisine rağmen TSH'nın yüksek seyretmesi üzerine tüm ailenin kan örnekleri TR-β mutasyonunun araştırılması amacıyla Chicago Üniversitesi Tiroid Metabolizma Laboratuvarı'na yönlendirildi. Yapılan incelemede olguda de-novo TR-β R320C mutasyonu saptandı.

Sonuç: THD sendromunun, TR-β geninde saptanan yüzlerce farklı mutasyon sonucunda geliştiği bildirilmiştir. Bu sendromda, tiroid hormonlarına farklı dokularda farklı yanıtlar alınması söz konusudur.Literatür incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı ile THD birlikteliğinin olabileceği görülmektedir.THd'nin zaman içerisinde otoimmün tiroid hastalığına zemin hazırladığı düşünülmektedir.Bu nedenle, sık olarak karşılaşılan otoimmün tiroid hastalıklarında laboratuvar sonuçlarında uyumsuzluk olduğunda THD akla gelmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Olgunun seyrinde alınan laboratuvar sonuçları

Tarih	ft3 (normal aralık)	ft4 (normal aralık)	TSH (normal aralık)	Aldığı tedavi
20.7.07	8,47(3,1-6,9)	39,52 (12-22)	0,63 (0,27-4,2)	
14.1.09	7,07 (1,8-5,1)	2,49 (0,9-1,7)	2,72 (0,27-4,2)	PTU 3x1 ile
20.4.09	6,34 (1,8-5,1)	1,34 (0,9-1,7)	10,09 (0,27-4,2)	PTU 3x2 ile
10.9.09	3,1 (2-3,9)	0,21 (0,61-1,12)	61,05 (0,34-5,6)	PTU 3x2 ile: LT4 25 mcg eklendi
13.10.09	6,31 (2-3,9)	0,38(0,61-1,12)	30,08 (0,34-5,6)	PTU 3x2 + LT4 50 mcg ile
Kasım 2009	TOTAL TİROİDEKTOMİ			
22.4.10	3,41 (2-3,9)	1,05 (0,61-1,12)	33,32 (0,34-5,6)	LT4 100 mcg
25.5.11	4 (2-3,9)	1,55 (0,61-1,12)	11,2 (0,34-5,6)	LT4 150 mcg
27.10.11	4,54 (2,3-5)	1,27 (0,8-1,58)	37,5 (0,4-4)	LT4 100 mcg

P 111 GÜNEYDOĞU ANADOLU'DA ARTAN FOLİKÜLER VARYANT TİROİD KANSERİ TANISI: ŞANLIURFA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDEKİ FOLİKÜLER VARYANT VE KLASİK PAPİLLER TİROİD KANSERİ VAKALARININ ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sibel Ertek¹, Nuray Can Yılmaz², Özgül Vurupalmaz³,
Gülbüz Erdogan⁴

1 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa.

2 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

3 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

4 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. R. Ege Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Foliküler variant papiller tiroid kanseri (FVPTK), papiller tiroid kanserinin (PTK) en sık görülen varyantı olup literatürde sıklığı tüm PTK'lar içinde %12-20 olarak bildirilmiştir. Hastanemizde tanı alan FVPTK vakalarında önceki yıllara oranla belirgin bir artış olması üzerine bu varyantın özelliklerinin klasik PTK ile karşılaştırılması ve ilişkili klinik faktörlerin belirlenmesini amaçladık.Yöntem: Eylül 2006- Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde yapılmış toplam 400 tiroidektomi materyalini değerlendirdik. Tüm vakaları çokodaklılık, çap, bilateralite, lenfatik ve kapsüler invazyon, eşlik eden lenfositik tiroidit açısından değerlendirdik. Her yıla ait yeni FVPTK vakalarını sayı olarak birbiri ile karşılaştırdık. Stepwise multiple regression analizi ile FVPTK tanısı ile ilişkili klinik özellikleri değerlendirdik. Bulgular: Bu 5 yıl içinde yapılan 400 tiroidektomi içinde toplam 113 tanesi malign, bunlardan 42'si saf klasik PTK, 56'sı FVPTK, 7'si diğer PTK varyantları, 5 foliküler tiroid karsinomu, 2 medüller tiroid karsinomu, 1 paratiroid karsinomu olarak bulundu. PTK tanısı alan hasta sayısının ve FVPTK/PTK oranlarının yıllara göre değerlendirildiğinde 2011 yılındaki yüksek sayıdaki vaka teşhisinin diğer yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (2006-2009 arasında hiç FVPTK tanısı yokken, 2010 yılında 26/38 (68.4%) ve 2011'de 33/43 (76.7 %), p<0.005). Kırk iki PTK ve 56 FVPTK vakası karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, çokodaklılık, bilateralite, lenfositik tiroidit varlığı açılarından anlamlı fark yokken çap her iki grupta farklıydı (p=0.001) (Tablo1). Regresyon analizinde ise tümör çapı, yaş ve çokodaklılık FVPTK tanısı ile iliş-

kili bulundu (Tablo2). Sonuç: Hastanemizde genel tıbbi literature oranla daha fazla FVPTK tanısı konması guatr hastalarının yıllar içinde giderek daha iyi değerlendiriliyor olması ve iyileşen laboratuvar imkanları ile ilişkili olabilir, ancak çevresel ve genetik faktörlerin epidemiyolojik olarak araştırılması gerekir.. Vakanın yaş, tümör çapı ve tümörün çok odaklı olması gibi faktörler FVPTK tanısı ile ilişkili görünmektedir.

Tablo 1: Saf PTK ve FVPTK vakalarının özelliklerinin karşılaştırılması

	Saf PTK ile gelen hastalar (n=42)	FVPTK ile gelen hastalar (n=56)	P değerleri
Yaş	46.7±12.9	39.1±10.6	0.219
Cinsiyet	Erkek : 7.1% Kadın : 92.9%	Erkek : 18.7% Kadın : 81.3%	0.547
Çap (cm)	1.52±1.22	1.47±1.17	0.601**
Eşlik eden Hashimoto's tiroiditi	11.9%	31.4%	0.228
Çokodaklılık	31.3%	42.9%	0.231

Tablo1

Tablo 2: Stepwise multiple regression analizi ile FVPTK ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

	Dijitalizasyon	OR	%95 güven aralığı		P
			Lower	Upper	
Model 1 (R ² = 0.473)	Çap	2.799	2.176	3.592	0.001
Model 2 (R ² = 0.494)	Yaş	0.958	0.929	0.987	0.015
	Çap	2.891	2.219	3.619	0.001
Model 3 (R ² = 0.507)	Yaş	0.959	0.929	0.987	0.018
	Çok odaklılık	0.493	0.167	0.975	0.044
	Çap	2.611	2.019	3.391	0.001

Tablo2

P 112 DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİ ÖNCESİ SERUM TİROGLOBULİN DÜZEYİ REZİDÜ DOKUDA MALİGNİTEYİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Ferhat Gökay, Dilek Berker, Ufuk Özügöz, Serhat Işık, Mazhar Müslüm Tuna, Yavuz Yalçın, Ayşe Arduç, Yasemin Ateş Tütüncü, Serdar Güler

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Giriş: Diferansiye Tiroid Kanseri (Dtk) Tedavisinde Total Tiroidektomi Yapılmamış Hastalarda, Geride Kalan Tiroid Dokusu Rezidü Hastalık Riski Taşımaktadır. Bu Çalışmanın Temel Amacı; Dtk'lı Hastalarda Rezidü Tiroid Dokusunda Malignite Oranını Ve Tamamlayıcı Tiroidektomi Öncesi Serum Tiroglobulin (Tg) Düzeyinin Ve Tümörün Histopatolojik Özelliklerinin Rezidü Dokuda Maligniteyi Öngörüp Öngöremeyeceğini Saptamaktır.

Materyal-method: Çalışmamıza tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış 58 DTK'lı hasta alındı ve sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar tamamlayıcı tiroidektomi sonrası rezidü dokunun patoloji sonucuna göre; rezidü dokuda tümör saptanan (grup 1) ve rezidü dokuda tümör saptanmayan (grup 2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında tamamlayıcı tiroidektomi öncesi serum Tg üzeyi ve tümörün histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı.

Sonuç: Hastaların tamamlayıcı tiroidektomi öncesi verileri analiz edildi. 53 hastada papiller tiroid kanseri ve 5 hastada foliküler tiroid kanseri saptandı. Ortanca tümör çapı 0,8 cm (0,1-5,5 cm), 16 hastada (%27,6) multifokalite, 4 hastada(%6,9) peritiroidal yayılım, 16 hastada (%27,6) kapsüler invazyon ve 7 hastada (%12,1) vasküler invazyon saptandı. Tamamlayıcı tiroidektomi sonrası 58 DTK'lı hastadan 13 hastada (%22,4) rezidü dokuda malignite saptandı. Her 2 grup arasında cinsiyet, yaş, tamamlayıcı tiroidektomi öncesi serum Tg düzeyi, tümör patolojisinin tipi, tümör boyutu, bilateralite, multifokalite, damar invazyonu, kapsül invazyonu ve extratiroidal yayılım varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tartışma: Total tiroidektomi yapılmamış DTK'lı hastalarda rezidü tiroid dokusunda malignite oranı yüksektir. Rezidü tiroid dokusunda maligniteyi öngörebilecek faktörler tam

olarak bilinmemektedir. Bu çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomi öncesi serum Tg düzeyinin ve tümörün histopatolojik özelliklerinin rezidü tiroid dokusunda maligniteyi öngörmeye prediktif değeri olmadığını saptadık ancak bu konunun açıklığa kavuşması için daha çok sayıda hasta içeren başka çalışmaların yapılması gereklidir.

P 113 TİROİD SİNTİGRAFİSİNDE HİPOAKTİF NODÜL GÖRÜNÜMÜ OLAN GRAVES HASTALIĞI

Levent Özseri¹, Muammer Urhan², Metin Alış¹, Eylem Çağiltay¹, Yusuf Abul³, Sinan Çağlayan¹, Gökhan Özışık¹, Arif Yöner¹, M. Emin Önde¹

1 GATA Haydarpaşa Endokrinoloji Servisi

2 GATA Haydarpaşa Nükleer Tıp Servisi

3 GATA Haydarpaşa İç Hastalıkları Servisi³

Amaç: Graves hastalığı tanı yöntemlerinden olan tiroid sintigrafisinin tek başına yeterli olmadığını ve doppler ultrason ile birlikte yapılmasının ayrıca tanıya yardımcı olduğunu göstermek.

Gereç ve Yöntem: Tirotoksikozlu bir hasta Tc-99mO4 (teknisyum-99m perteknetat) tiroid sintigrafisi ve doppler ultrasonografi ile incelenmiştir.

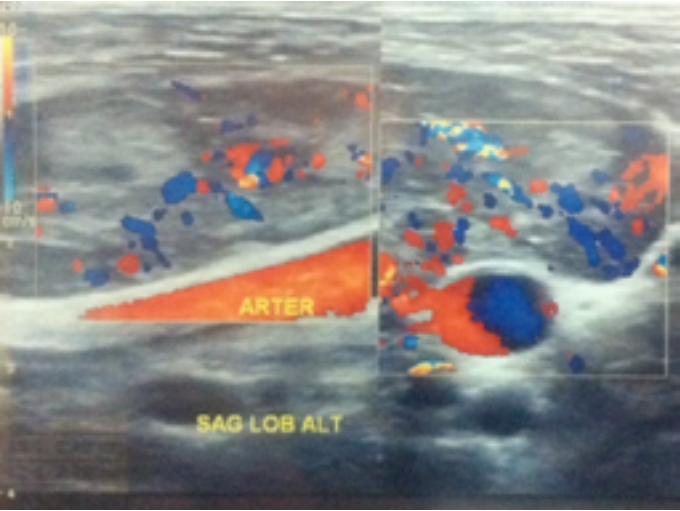
Bulgular: Olgu; 26 yaşında erkek hasta 5 yıldır hipertiroidi nedeni ile propisil ve dideral kullanmaktadır. Hastalığının kesin tedavisi için başvurdu. Çarpıntı, anksiyete, boyunda şişlik, sağ egzoftalmus ve terleme yakınmaları vardı. Fizik muayenesinde sağ gözde hafif proptosis ve periorbital ödem, klinik aktivite skoru <2, tiroid bezi evre 2 diffüz hiperplazik ve sağ tiroid lobunda tril palpe edildi. Sağ tiroid bezinde dinlemekle üfürüm duyuldu. Hastanın nabız 96 vuru/dakika ve cildi nemliydi. Laboratuvar testleri tiroksikoz ile uyumlu (tablo 1) bulunması üzerine Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapıldı (şekil 1). Sol lobda çevre dokularda izlenmeyen diffüz aktivite artışı gözlemlendi. Sağ lob inferolateralinde hipoaktif nodülü düşündürülen hipoaktif alan göze çarptı. Yapılan tiroid ultrasonografide tiroid bezi parankimi non-homojendi ve nodüle rastlanmadı. Sağ lob inferiorundaki hipoaktif alan doppler ultrason ile incelendiğinde tiroid bezinin önünde yerleşmiş 5.5mm. çapında vasküler akımın izlendiği damarsal yapı olduğu anlaşıldı.

mıştır. Hasta ötiroid hale geldikten sonra total tiroidektomi amacıyla genel cerrahi servisine nakledilmiştir.

Sonuç: Ultrasonografi tiroid nodüllerinin ayırımında seçkin yöntemdir. Sintigrafi ise non-fonksiyone nodüllerin ayırt edilmesini sağlar. Ancak sintigrafide görünen her hipoaktif alanın non-fonksiyone nodül olmayacağı akılda tutulmalıdır. Özellikle doppler ultrasonografi, tiroid sintigrafisini tamamlayıcı rol oynamaktadır.



Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisi



Tiroid doppler ultrasonografi

HASTANIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ

TETKİK	Sonuç	Normal Değerler
TSH	0.001	0.35 - 4.95 IU/ml
sT4	1.45	0.7 - 1.48 ng/dl
sT3	9.99	1.71 - 3.71 pg/ml
anti-TPO	>1000	0 - 5.6 IU/ml
anti-TG	76.57	0 - 4.1 IU/ml
serum potasyum	4.5	3.5 - 5.3 mmol/L
serum sodyum	143	134 - 148 mmol/L
ALT	18	5 - 40 U/L
AST	19	5 - 40 U/L
Beyaz küre	5.22	4 - 10.9

P 114 AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİZM VARLIĞINDA SERUM NESFATİN-1 DÜZEYİ

Aşkın Güngüneş¹, Zeynep Giniş², Taner Demirci¹, Mustafa Özbek¹, Mustafa Şahin³, Evrim Çakır Özkaya¹, Başak Karbek¹, Müyesser Sayki Arslan¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Esra Tatal Akkaya¹, Bekir Uçan¹, Selcan Gültuna Özgüçlü⁴, Erman Çakal¹, Oya Topaloğlu¹, Tuncay Delibaşı¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç:Hipertiroidizm varlığında hastaların birçoğunda iştah artışı ile birlikte karbonhidrat içeriği fazla olan gıdaların tüketimi artar. Ancak bu durum genellikle kilo artışına yol açmaz. Bu davranış değişikliğinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Nesfatin-1, yakın zaman önce varlığı tanımlanan bir moleküldür. Santral veya periferik yolla verildiğinde doz bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, iştah ve gıda alımında hipertiroidizm varlığında gözlenen değişikliklere nesfatin-1' in katkısının olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya subklinik ve aşikar hipertiroidili toplam 70 hasta dahil edildi. Kontrol olarak ise 35 sağlıklı birey alındı. Serum nesfatin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Aşikar hipertiroidi grubunda serbest T3 ve T4 düzeyleri subklinik hipertiroidi ve kontrol grubuna kıyasla

anlamli oranda yüksek iken TSH düzeyleri anlamli oranda düşük idi (p<0,001). Aynı zamanda, subklinik hipertiroidi grubunun TSH düzeyleri kontrole kıyasla anlamli oranda düşük idi (p <0.001). Serum nesfatin-1 düzeylerinin her üç grupta benzer olduğu görüldü (p=0.293). İstatistiksel olarak yaş ve beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında yine kontrole grubunda nesfatin-1 düzeyinin subklinik ve aşikar hipertiroidi grubundan farklı olmadığı görüldü (sırasıyla, p=0,567 ve p=0,519). Bununla birlikte, nesfatin-1 ile platelet, serbest T3 ve TSH reseptör antikoru (TRAb) arasında anlamli düzeyde korelasyon saptandı (p<0,05).

Sonuçlar: Bu çalışmada, subklinik ve aşikar hipertiroidili hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum nesfatin-1 düzeyleri bakımından anlamli fark olmadığı görüldü. Hipertiroidizm varlığında hastaların çoğunda gözlenen iştah ve gıda alımındaki değişikliklerden nesfatin-1 dışında daha farklı mekanizmalar sorumlu olabilir.

P 115 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA L-TİROKSİN TEDAVİSİNİN TİROİD VOLÜMÜ VE KAROTİS İNTİMA- MEDİA KALINLIĞINA ETKİSİ

İlknur Öztürk Ünsal, Oya Topaloğlu, Evrim Çakır Özkaya, Nujen Çolak Bozkurt, Başak Karbek, Aşkın Güngüneş, Müyesser Sayki Arslan, Esra Tatal Akkaymak, Bekir Uçan, Taner Demirci, Melia Karaköse, Mustafa Çalışkan, Erman Çakal, Tuncay Delibaşı

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Subklinik hipotiroidi (SKH) serum serbest tiroksin (sT4) seviyesi normal olmasına rağmen tirotropin(TSH) seviyesinin üst limitten fazla olması ile karakterize hafif-orta tiroid yetersizliğidir. SKH de aşikar hipotiroidi gibi kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olabilir. Bazı plasebo kontrollü çalışmalarda SKH'li hastalarda erken ateroskleroz ve KVH riski üzerinde L-tiroksin(LT4) replasmanının faydalı etkileri gösterilmiştir. Biz bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında LT4 tedavisi ile karotis intima-media (K-IMT) değerlerinde azalma olduğunu göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya kliniğimize başvuran 56 subklinik hi-

potiroidili hasta dahil edildi.46 sağlıklı ötiroid olgu da kontrol grubu olarak alındı. sT4 normal limitlerde (0.61-1.52 ng/dL), TSH>4.2 uIU/ml olan hastalar SKH olarak kabul edildi. B-mod ultrasonografi ile karotis arter intima media kalınlığı (K-IMT) ölçüldü ve tiroid volümü hesaplandı. Hastalara 25-50 mcg/gün LT4 replasmanı başlandı. Hastalar ötiroid olduktan 6 ay sonra K-IMT ve tiroid volümlerine tekrar bakıldı.

Bulgular: SKH grubundaki hastaların 51'i kadın, 5'i erkekti. Kontrol grubunda 25 kadın, 21 erkek bulunmaktaydı. SKH grubunda LT4 tedavisi öncesi ve sonrası K-IMT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulundu (p<0.05). SKH grubunda LT4 tedavisi öncesi K-IMT değerleri ve tiroid volümü değerleri, tedavi sonrasına göre anlamli derecede yüksekti (p<0,05). SKH ve kontrol grubu arasında K-IMT değerleri açısından farklılık görülmedi (p>0,05). İstatistiksel olarak anlamli farklılık olmamakla birlikte SKH grubunun LT4 tedavisi öncesi K-IMT değerleri daha yüksekti. SKH grubunda K-IMT ve tiroid volümü değerleri TSH>7 olanlarda istatistiksel olarak anlamli farklılık olmamakla birlikte daha yüksek bulundu (p>0,05).

Tartışma: Ultrasonografi ile K-IMT ölçümü, erken ateroskleroz taraması için, invazif olmayan, standardize edilmiş ve onaylanmış bir yaklaşımdır. K-IMT artışı aterosklerozu yansıtır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda LT4 tedavisi ile K-IMT da azalma saptanmıştır. Bu nedenle SKH de tiroid hormon replasmanı aterosklerozu yavaşlatma ya da önlemeye yardımcı olabilir.

Tablo 2 Subklinik hipotiroidili hastalarda LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan 6 ay sonraki klinik durum

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
LDL (mg/dL)	117,8±30,27	115,1±27,25	0.001
TG (mg/dL)	119,21±69,7	119,41±80,82	0.001
TSH (mIU/L)	6,72±2,902	2,73±1,116	0.0001
C-IMT (mm)	0,533±0,112	0,507±0,116	0.0001
Tiroid volümü (ml)	11,48±4,646	9,29±3,906	0.0001

*0.05: İstatistiksel anlamli

P 116 TİROİD KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK, HİSTOPATOLOJİK VE ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özgür Değer¹, İsmail Hakkı Ersoy², Oğuzhan Aksu³, Banu Kale Köroğlu³, İbrahim Metin Çiriş⁴, Mehmet Numan Tamer³

1 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta

2 Adıyaman Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Adıyaman

3 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta

4 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

Giriş:Tiroid kanserleri, sık görülen bir endokrin malignitedir. Retrospektif bu çalışmada; tiroid kanserli hastaların demografik, histopatolojik ve klinik özelliklerine bakılarak, tiroid kanserlerinin etiolojisi, tanı ve tedavisi ile tedaviye alınan yanıt hakkında veriler elde etmeyi amaçladık.Yöntem:129 hastanın alındığı çalışmamızda hastalar grup 1; tümör boyutuna <1cm ve grup 2; tümör boyutu >1 cm olmak üzere 2'ye ayrıldı, yaş, cinsiyet, preoperatif tiroid fonksiyon testi sonuçları, postoperatif tiroglobulin değeri, preoperatif TİİAB'nin sitopatolojik sonucu, tamamlayıcı operasyon yapıp yapılmadığı, preoperatif tanı, postoperatif tanı, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, tümörde multifokalite varlığı, bilateral tümör varlığı, ekstrasitroidal yayılım varlığı, invazyon varlığı, preoperatif tiroid ultrasonografisinde; nodül yapısı, nodül ekosu, mikrokalsifikasyon varlığı, nodül halo varlığı, nodül kenar özelliği, anteroposterior çapı, hastanın RAİ tedavisi alıp almadığı, tedavi sonrası tüm vücut iyot taraması yapıp yapılmadığı ve nüks varlığı, kullanılan parametreler olarak ele alındı.

Bulgular:Hastaların 27'si (%20,9) erkek ve 102'si (%79,1) kadındı. Hastaların preoperatif yaş ortalaması 44,8 ± 14,4 olarak saptandı. Tablo-1'de Grup 1 ve 2 arasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Tiroid karsinomlu 129 hastadan, preoperatif dönemde TİİAB yapılan ve TİİAB sonuçları elde edilebilen 86 hastanın, histopatolojik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. 43 hastanın TİİAB ile ilgili verileri elde edilememiştir.

Sonuç:Her ne kadar, diferansiye tiroid kanserlerinin prognozunun iyi olması ve yaşam süresinin oldukça uzun olması bir avantaj olsa da, persistan yada metastatik has-

talığı olanlarda sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörlerine yönelik deneysel tedavilerin (sorafenib) ümit vaat ettiği inancındayız

	Grup 1 (n=49)	Grup 2 (n=80)	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	P
Yaş	46,08 ± 11,10	44,23 ± 16,24	0,44
FT3	3,22 ± 1,51	3,16 ± 0,92	0,78
FT4	1,00 ± 0,43	0,97 ± 0,51	0,73
TSH	1,18 ± 1,29	3,26 ± 12,13	0,28
TG	1,85 ± 3,99	14,69 ± 47,97	0,04
	% (n)	% (n)	
Cinsiyet			
Erkek	12,2 (6)	26,9 (21)	0,058
Kadın	87,8 (43)	73,1 (57)	
Anti-TPO			
Pozitif	7,4 (2)	15,6 (7)	0,311
Negatif	92,6 (25)	84,4 (38)	
Anti-TG			
Pozitif	9,4 (3)	6,2 (4)	0,662
Negatif	90,6 (29)	93,8 (60)	
Tamamlayıcı			
Yapıldı	45,8 (22)	47,4 (37)	0,749
Yapılmadı	54,2 (26)	52,6 (41)	
Postop. eşlik			
Var	14,3 (7)	24,7 (19)	0,182
Yok	85,7 (42)	75,3 (58)	
Postop. hipokalemi belirtileri			
Var	55,1 (27)	57,1 (44)	0,948
Yok	44,9 (22)	42,9 (33)	

Tablo-1'de Grup 1 ve 2 arasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

TİİAB	Hasta sayısı	%
Benign	16	18,6
Şüpheli malign	34	39,5
Malign	17	19,8
Nondiagnostik	12	14,0
Hurthle hücreli neoplazi (Foliküler Lezyon)	7	8,1
Toplam	86	100,0

Tiroid karsinomlu hastaların TİİAB sonuçlarının histopatolojik özellikleri

Tanı	Hasta sayısı	%
Papiller karsinom	114	88,5
Foliküler karsinom (Hurthle-Onkositik karsinom)	9	6,9
Medüller karsinom	4	3,1
Anaplastik karsinom	2	1,5
Toplam	129	100,0

Hastaların postoperatif tanı özellikleri

P 117 FARKLI BİR TİROTOKSİKOS PREZENTASYONU: DİLATE KARDİOMYOPATİ

Mahmut Muzaffer İlhan¹, Ertuğrul Taşan¹, Zeynep Akdeniz², Abdurrahman Tasal³, Ömer Göktekin³

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D., İstanbul

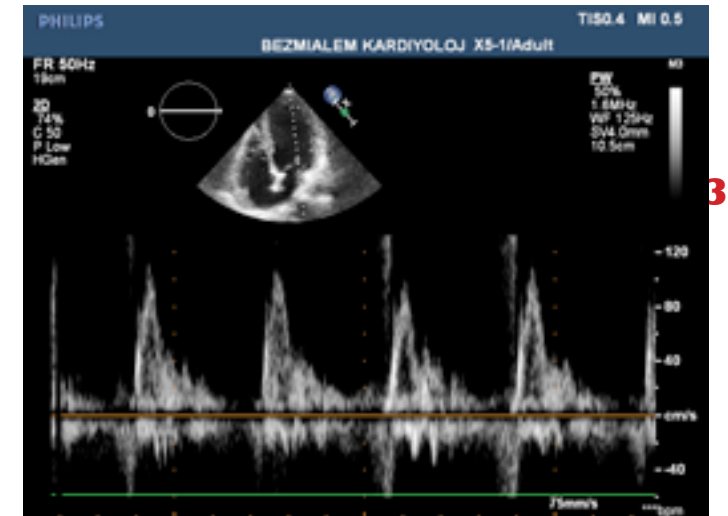
3 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kardiyoloji A.B.D., İstanbul

Amaç: Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemde önemli etkilere sahiptir. Hipertiroidi ve yüksek outputlu kalp yetmezliği bilinen ve iyi tanımlanmış bir birliktektir. Hipertiroidi ile birlikte kalpte dilate kardiyomyopati ve düşük outputlu kalp yetmezliği gelişimi ise oldukça farklı bir patogenetik süreci tanımlar ve oldukça nadir bir komorbiditydir. Burada uzun yıllardır hipertiroidisi olduğu düşünülen fakat tanısı konulmamış 41 yaşında, erkek hastanın dilate kardiyomyopati ile kliniğimize başvurusu sunulacaktır.

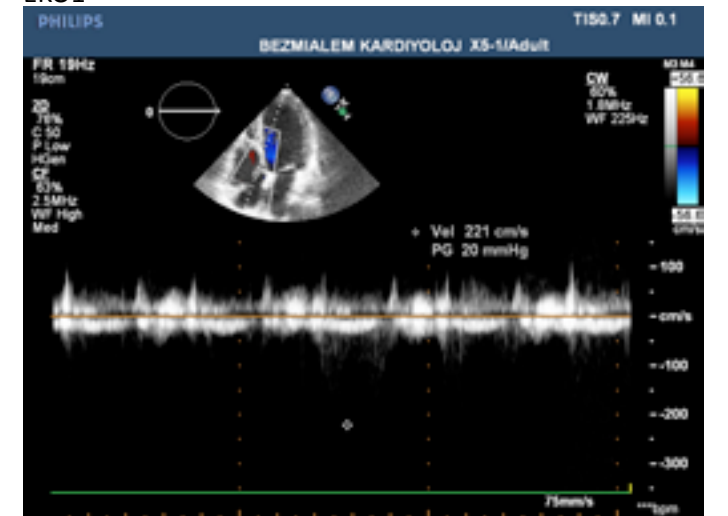
Olgu sunumu: 41 yaşında erkek hasta kliniğimize 1 aydır devam eden nefes darlığı, efor dispnesi ve çarpıntı şikayetleri ile başvurdu. 10 senedir tremor, terleme,aşırı sinirlilik gibi şikayetlerinin bulunduğunu ve 10 yıl önce 80 kilodan 60 kiloya düştüğünü ifade eden hastada diabetes,hipertansiyon veya koroner arter hastalığı açısından herhangi bir risk faktörü yoktu. Baş boyun muayenesinde diffüz olarak büyümüş tiroid, kardiyovasküler muayenede juguler venöz dolgunluk saptanan hastanın PA AC grafisinde kardiyomegalı,EKG'inde sinus taşikardisi ve LVH bulguları izlendi.Yapılan ekokardiyografide global sol ventrikül disfonksiyonu ile beraber sol ventrikül büyümesi,biatriyal ve sağ ventrikül dilatasyon, hafif TY,PABS:45 ve EF:%25 olarak izlendi.Dilate kardiyomyopati tanısı konan hastaya koroner anjiyografide kayda değer patoloji izlenmedi. Bakılan tiroid fonksiyon testleri ise FT4:33,5 uIU/mL (N:11,5-22,7), FT3:9,9 pmol/L (N:3,5-6,5), TSH:0,01 uIU/mL (N:0,35-5,5) TSH res. Ab:3,3 IU/L (N:<1,0) anti-TPO>1300 IU/mL, anti-TG>500 IU/mL olarak saptandı. Yapılan tiroid US'de her iki lop boyutunda hafif artış, parankimde heterojenite, sol lop alt polde 12*9,5*5 mm boyutunda, düzgün konturlu, hipoeikoik halosu bulunan nodül izlendi. Tiroid sintigrafisinde her iki lopta hafif hiperplazi ve sol lop alt polde rölatif hiperaktif nodüler görünüm izlendi. Hasta graves hastalığına sekonder dilate kardiyomyopati kabul edilerek digoksin,ace-i,beta bloker ve propiltiourasil ile tedavi edildi.Tedavinin 20. gününde

ötiroidi sağlanan hastanın ötiroidi sonrası birinci ayda yapılan kardiyolojik ve ekokardiyografik incelemelerinde kardiyomyopati bulgularında düzelme izlenmedi.

Sonuç:Hipertiroidili hastalarda dilate kardiyomyopati nadir de olsa fatal seyredebilen bir klinik durumdur. Hipertiroidili hastalarda kalp yetmezliği bulguları sık olarak görülmekle birlikte bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile birlikte dilate kardiyomyopati oldukça nadir rastlanılan bir durumdur. Yapılan geniş çaplı taramalarda dilate kardiyomyopati sebebi olarak hipertiroidi sıklığı %1'in altında olarak bildirilmektedir. Dilate kardiyomyopati saptanmış olan her hastada idyopatik kararı verilmeden önce tiroid hormon düzeyleri görülmelidir.Dilate kardiyomyopati fizyopatogenezi,hipertiroidi tedavisi ile kardiyak fonksiyonların hangi hastalarda gerileyebileceği ve tedavi başarısını öngören faktörler aydınlatılmayı beklemektedir.



EKO1



EKO2

P 118 YÜSKEK TSH DÜZEYİ DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU İLE İLİŞKİLİMİ DİR?

Mazhar Müslüm Tuna, Ferhat Gökay, Ayşe Arduç, Berçem Ayçiçek Doğan, Ufuk Özoğuz, Serhat Işık, Mehtap Navdar Başaran, Dilek Berker, Serdar Güler

Ankara Numune EAH Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

GİRİŞ: Multinodüler guatr olan hastalarda preoperatif tiroid kanseri riskini belirlemek için birçok noninvaziv belirteç kullanılmasına rağmen hiçbirisi optimal değildir. Bu çalışmanın amacı total tiroidektomi sonucu benign veya malign gelen hastalarda preoperatif TSH düzeyi ile malignite arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.

METOD: Çalışmamıza 2008-2010 yılları arasında hastanemizde nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılan 208 hasta alındı. 151 hastada diferansiye tiroid kanseri (DTK) saptanırken 57 hastanın patolojisi benign saptandı. Hastalar yaş, cinsiyet, preoperatif TSH düzeyi açısından değerlendirildi. Aşikar hipotiroidi veya hipertiroidi olan hastalar ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç tedavisi alanlar çalışmamız dışı bırakıldı.

SONUÇ: Patoloji sonucu benign ve malign çıkan hastalar yaş, cinsiyet, ailede tiroid kanseri öyküsü açısından benzerdi. DTK saptanan grupta preoperatif TSH düzeyi 1,63 µIU/mL iken kontrol grubunda 1,61 µIU/mL saptandı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,923). Tümör boyutu ile TSH düzeyi arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,79). Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi vakaları çıkarılıp tekrar değerlendirildiğinde 121 DTK'lı hastanın TSH ortalaması 1,57 µIU/mL, 46 kontrol grubunun TSH ortalaması ise 1,42 µIU/mL saptandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,43).

TARTIŞMA: Literatürde ötiroid hastalarda preoperatif yüksek TSH düzeyi ile DTK arasında pozitif ilişki saptanan çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda DTK ile preoperatif TSH düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu konuda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

P 119 TSHOMA: OKTREOTİDE CEVAP VEREN OLGU SUNUMU

Safiye Arık, Nusret Yılmaz, Ayşe Jini Güneş, Hasan Altunbaş

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya
2 Antalya Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

Giriş: Tüm Hipofiz adenomlarının %1'den azını oluşturan TSHomalar genellikle makoadenom olarak görülürler. Olgularının %25'inde, özellikle GH olmak üzere, diğer hipofiz hormonlarında da artma vardır.

Olgusu: Yüksek ateş, kusma, ishal, idrarda azalma ve öksürük şikayeti ile başvuran 45 yaşındaki erkek hasta prerenal akut böbrek yetmezliği (ABY) teşhisiyle yatırıldı. Bir yıl önce geçirilmiş intraserebral hemorajiye bağlı sol hemisferektomi, sağ hemipleji ve gastrostomisi olan hastanın renal fonksiyonları iv hidrasyonla düzeldi. Ancak antibiyotik tedavisi ile solunum yolu semptomları gerilemesine rağmen ateşi sürmekteydi. Bunun üzerine bakılan tiroid fonksiyon testlerinde TSH: 13.6µU/ml(0,27-4,2); FT3: 13,67pg/ml(1,8-4,6); FT4: 5,49ng/dl(0,93-1,7) idi. Hastanın TSHoma ve tirotoksikoz olabileceği düşünülerek çekilen hipofiz MR'da adenohipofizde 13x14x18mm makroadenom saptandı. LH: 23,43mIU/ml(1,7-8,6); FSH: 20,78mIU/ml(1,5-12,4); total testosteron: 11,07ng/ml(2,18-7,2); serbest testosteron: 9,21ng/ml(8,9-42,5); IGF-1: 84,5ng/ml(94-252ng/ml); Kortizol: 20,52ug/dl; alfa subünit: 29U/L(0,8U/L) olması üzerine adenomun gonadotropin salgıladığı düşünüldü. Genel durumunu cerrahi için uygun olmayan hastaya Octreotid 3x100 mcg/gün başlanıp sonrasında uzun etkili Octreotid LAR 20mg/ay'a geçildi. Takiben 6.ayında genel durumu giderek düzelen hastanın tiroid fonksiyon testleri antitiroid almadan normale geldi[TSH: 3.34 µU/ml; FT3: 2.26pg/ml(0,34-5,86); FT4: 0,92ng/dl(0,61-1,12)] ve hipofiz adenom boyutu 5mm'ye geriledi.

Tartışma: TSHomaların primer tedavisi cerrahi olmasına rağmen, somatostatin analogları operasyona uygun olmayan hastalar için cerrahinin iyi bir alternatifi gibi görünmektedir.

P 120 LINGUAL TİROİDLİ BİR ERKEK OLGU SUNUMU

Müge Keskin, Cavit Çulha, Gönül Koç, Yalçın Aral

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Lingual tiroid, tiroidin embriyolojik gelişim sırasında dil foramen çekumundan tiroglossal duktus içinden geçerek pretrakeal lokalizasyonuna inmesinde yetersizlik sonucu gelişen nadir konjenital anomalisidir. Tüm ektopik tiroid olgularının %90'ında lingual tiroid saptanır. Lingual tiroid kadınlarda 7 kat daha sık görülmektedir. Fizik muayene ile birlikte USG, sintigrafi, MR ve BT başlıca tanı araçlarıdır. Cerrahi için endikasyonlar; ağır ve tekrarlayan kanama, oral alımı engelleyen disfaji ve hava yolu obstruksiyonudur.

Amaç: Ektopik lingual tiroidli hastalar disfaji, stridor, dispne ve hastamızdaki disfoni ve hemoraji gibi şikayet ve bulgularla başvurabilirler. Olgumuz gibi erkeklerde de olabilir ve embriyolojik dönemde organogenez esnasındaki yetersiz gelişim nedeniyle hipofonksiyonla seyredebilir.

Olgusu: 28 yaşında erkek hasta, acil servise koyu kırmızı renkte pelte şeklinde 200-300cc kanlı kusma ile başvurdu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın üst GIS endoskopisinde özofagus ve midede proksimalden geldiği görülen bol miktarda kan görüldü. Aktif kanamaya neden olacak lezyon görülmeydi. Hastanın 2007 yılından bu yana kilo artışı şikayeti mevcutmuş. Nefes darlığı olmayan hastanın hafif ses kısıklığı ve boşuk tarzda konuşma şikayeti mevcut. Hastanın Tiroid USG'sinde tiroid dokusu izlenmedi. Boyun CT'sinde dil kökünden başlayarak inferiora inen en geniş yerinde 47x41x36mm boyutlarında düzgün sınırlı heterojen tarzda kontrast tutan nodüller kitle lezyonu izlendi. Lingual tiroid olarak yorumlandı. Tiroid sintigrafisinde sublingual bölgede ektopik tiroid dokusu gözlemlendi. Hastanın laboratuvar değerleri TSH:24 µIU/mL (N:0,35-5,5 µIU/mL), serbest T3:3,48 pg/mL (N:2,3-4,2 pg/mL), serbest T4:0,94 ng/dL (N:0,7-1,76 ng/dL), Anti-TG ve Anti-TPO antikorları negatif idi. Ektopik lingual tiroid tanısı konulan ve operasyon düşünülmeyen hasta L-tiroksin replasman tedavisi altında polikliniğimizde takip edilmektedir.

Sonuç: Biz burada erkek bir olgumuzu sunarken, olgu-

muzda da görüldüğü gibi ektopik organların genellikle hipofonksiyonla seyredebileceklerini hatırlamalı ve hem hipotiroidiyi ve hemde ektopik tiroid dokusunun büyümesini önlemek için gerekli hormon replasmanını yapmalıyız.

P 121 TİROTOKSİKOZU OLAN TİROİD ANAPLASTİK KARSİNOMLU ERKEK HASTA

Birsen Ünsal Koyuncu¹, Hasan Altunbaş¹, Barış Güven Cansu¹, Elif İnanç Gürer², Ramazan Sarı¹, Cumhur Arıcı³, Şeyda Gündüz⁴, Hasan Şenol Coşkun⁴, Mustafa Kemal Balcı¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya

Giriş: Bilinen en kötü seyirli kanserlerden olan tiroidin anaplastik karsinomu tiroid kanserlerinin %2-5'ini oluşturur ve hastalar genellikle kısa sürede kaybedilir. Hastalar genellikle ötiroiddir. Burada tirotoksikozla başvuran anaplastik kanserli hasta sunulmuştur.

Olgusu: 62 yaşında erkek hasta, 2 ay önce boynunda ani şişlik, ağrı, hassasiyet başlaması üzerine gittiği doktor tarafından subakuttiroidit tanısı ile steroid tedavisi başlanmış. Bir ay geçmesine rağmen şikayetlerinin geçmemesi üzerine hastanemize başvurdu. Muayenesinde tiroid bezinin büyük ve çok sert olduğu ve komşu lenf bezlerinin büyüdüğü görüldü. Ultrasonografide tiroidin heterojen, geniş hipoekoik alanlar içerdiği, en büyüğü sol lobda 35 mm olan çok sayıda nodüller görüldü. Juguler ven komşuluğunda 25x9 mm boyutlarında multipl hipoekoik lenf bezleri vardı. Sintigrafide bilateral nonhomojen düşük aktivite dağılımı ve sağ lob superior- da hiperaktif, sol lobda hipoaktif nodüller mevcuttu. TSH <0,005 uIU/ml (0,27-4,2), FT4 2,4 ng/dl (0,93-1,70), FT3 3,2 pg/ml (1,8-4,6) idi. Antitiroglobulin>1683 IU/ml(0-115), AntiTPO>146 IU/ml(0-34) idi. Metimazol tedavisi verildi. Tiroid ince iğne aspirasyonu andiferansiye anaplastik karsinom ile uyumlu geldi. FDG-PET ile trakeada invazyon,boyunda bilateral juguler,paratrekeal ve mediastinal patolojik lenf bezleri ve kemik iliğinde infiltrasyon tespit edildi. Hasta inoperabl idi ve acilen radyoterapi uygulandı ve ardından doksorubisin + cisplatin kemoterapisi planlandı.

Tartışma: Tiroidin anaplastik karsinomu özellikle kadın-
larda ve ileri yaşlarda görülür. Başlıca başvuru nedeni
hızlı büyüyen kitledir. Hastalar çoğunlukla ötiroid olma-
larına rağmen bazen anaplastik hücrelerin follikül hücre-
lerini destrüksiyonu ve tiroidit, tirotoksikoz, boyunda ağrı
ve hassasiyete neden olur. Hastamızda tirotoksikozun bu
mekanizmadan daha çok sağdaki hiperaktif nodülle ilişkili
olabileceği düşünüldü ve verilen antitiroid tedaviye cevap
alındı. Metastatik anaplastik tiroid kanseri için etkili bir
tedavi bulunmamaktadır ve hastalık ölümcüldür. Tanıdan
sonra ortalama sağkalım 3 ile 7 aydır. Tanı anında cerrahi-
nin genellikle yeri yoktur. Lokal ileri inoperabl hastalığı ile
başvuran hastalar için, kombine radyoterapi ve kemoterapi
önerilmektedir.

P 122 AKTİF SARKOİDOZLU BİR HASTADA GRAVES HASTALIĞI VE İNSİDENTAL PAPİLLER TİROİD KANSERİ BİRLİKTELİĞİ

Şefika Burçak Polat, Berna Evranos, Muhammed
Saçıkara, Mükremin Er, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır
Atatürk Hastanesi

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen sistemik granüloamatöz bir
hastalıktır. Genellikle mediastinal lenf nodları ve akciğer
parankimi tutulur. Bunlara ek olarak göz, cilt, abdominal
organlar, santral sinir sistemi veya eklemler de etkilenebi-
lir. Sarkoidozun bazı otoimmün hastalıklar ile ilişkili oldu-
ğu bilinmektedir. Bu bildiride sarkoidoz ön tanısı ile tetkik
edilirken hipertroidi saptanan ve Graves hastalığı ve papil-
ler tiroid karsinomu tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.
OLGU: 50 yaşında erkek hasta, bir yıldır olan öksürük, bal-
gam, eklem ağrısı, kilo kaybı, çarpıntı, tremor, aşırı ter-
leme ve sağ gözde ağrı yakınması ile Göğüs hastalıkları
polikliniğine başvurdu. Hastanın akciğer tomografisinde
mediastinal lenfadenopati saptandı. Laboratuvar incele-
mesinde serum Ca: 12 mg/dL, PTH: 9 pg/mL bulundu. Göz
muayenesinde üveit saptanan hastaya sarkoidoz ön tanısı
ile bronkoskopi planlandı. İşlem öncesi tetkiklerde hiper-
tiroidi tespit edildi: TSH: 0.005 uIU/mL(0.27- 4.2 uIU/mL) ,
ST3: 26 pg/mL(1.8- 4.6 pg/mL), sT4: 7 ng/dL(0.9- 1.7 ng/
dL), anti TG:12 IU/ml(0-115 IU/ml), anti TPO: 5 IU/ml(0-34

IU/ml) , TSH Reseptör Antikor düzeyi: 71 U/L(0- 14 U/L) idi.
Tiroid ultrasonografisinde tiroid glandı parankimi hetero-
jendi ve her iki lob boyutu artmıştı. Color-doppler incele-
mede tiroid glandının kanlanması artmış olduğu izlen-
di. Radyoaktif iyot up-take ölçümü 4.saatte %30, 24.saatte
%60 olup artmıştı. Göz muayenesinde Hertel ölçümü sağ/
sol: 23/24 mm idi. Hastaya fizik muayene, laboratuvar ve
görüntüleme tetkikleri sonucu Graves Hastalığı tanısı ko-
nuldu. Aktif göz tutulumu olan hasta potasyum iyodür (1
hafta süre ile 1x10 damla) ile operasyona hazırlandı ve
ötiroidi sağlanınca bilateral total tiroidektomi uygulandı.
Operasyon öncesi ve sonrasında sarkoidoza bağlı hiper-
kalsemisi olan ve PTH değeri baskılı olan hastaya 1 hafta
süre ile günlük 20 mg metilprednizolon ve hidrasyon teda-
visi verildi. Operasyon sonrası histopatolojik incelemede
tiroidit zemininde bir odakta papiller ca saptandı.

Sarkoidoz çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesi
sonucu tetikleyici bir ajanın varlığında immün cevabın oluş-
ması sonucu ortaya çıkar. Hastalık birçok organ ve sistemi
tutabilir. Klasik patolojik tutulum kazeifikasyonsuz gra-
nülomlardır. Sarkoidoza hastalığın herhangi bir evresinde
otoimmün tiroidit eşlik edebilir ve hipotiroidi veya hipert-
rodi gelişebilir. Bizim olgumuzda hipertiroidi ve sarkoidoz
tanıları eş zamanlı olarak konulmuştur. İlginç olarak, ti-
roid ultrasonografisinde nodül olmadığı halde oftalmopati
nedeniyle hipertiroidinin kalıcı tedavisine yönelik yapılan
tiroidektomi sonrası parankim içinde bir odakta insidental
olarak tiroid papiller karsinomuna rastlanmıştır.

P 123 PROPİLTİOURASİL KULLANIMI SONUCU OLUŞAN NÖTROPENİ NETİCESİNDE AKUT APANDİSİT GELİŞEN KADIN HASTA

Ülkü Aybüke Tunç, Mehmet Çalan, Arzu Gedik, Merve
Yılmaz, Tuğba Gümüş, Abdurrahman Çömlekçi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Graves hastalığı tirotoksikozun en sık nedenidir. Oto-
immun mekanizma graves hastalığından sorumlu olsa bile
tedavi esas olarak hipertiroidinin kontrol edilmesine daya-
nır. Üç temel tedavi yaklaşımı vardır.1-)Antitiroid ilaç teda-
visi 2-)Cerrahi 3-)Radyoaktif ilaç tedavisi. Antitiroid ilaçlara
minör allerjik reaksiyonlar özellikle döküntü (yaklaşık %5)

veya nadiren major reaksiyonlar; agranülositoz, kolestatik
tipte sarılık, hepatotoksisite, vaskülit, akut artrit olabilir.

Vaka: 2006 yılında graves hastalığı nedeniyle iki yıl propil-
tiourasil kullanımı sonrası remisyona giren kırkdört yaşın-
daki kadın hasta çarpıntı,terleme şikayetleri üzerine aile
hekimine başvurmuş. Aşkar hipertiroidi tespit edilerek
propiltiourasil başlanan hasta ateş yüksekliği ve lökopeni
nedeniyle fakültemiz acil servisine yönlendirilmiş. Hasta
febril nötropeni tanısıyla enfeksiyon hastalıkları kliniğine
yatırıldı. Tarafımızca konsülte edilen hastanın pansitopeni
nedeniyle propiltiourasili kesilip sadece beta bloker ve-
rilebildi. Yapılan tiroid USG tiroiditle uyumlu, bez vaskü-
laritesi belirgin artmıştı. TRAB pozitif, TFT'si aşkar hi-
pertiroidikti. RAİ tedavi planı için nükleer tıp ekibince de
değerlendirilen hastada bir gün sonra gelişen karın ağrısı
nedeniyle yapılan tetkikler neticesinde akut apandisit ön
tanısıyla acil operasyona alınmak zorunda kalındı. Hasta
hipertiroidiye yönelik sadece İ.V. beta bloker tedavi al-
tında operasyona alındı. Komplikasyonsuz bir operasyon
geçirdi. Perop kontrast madde konusundaki uyarılarımıza
rağmen kontrastlı batin BT çekimi yapıldığı için RAİ tedavi
şansını kaçıran hastada ötiroidiyi sağlamak için nötropeni
tablosu da düzelince metimazol başlandı. Metimazol al-
tında yakın takip edilen hastada pansitopeni veya diğer yan
etkiler gelişmedi. Ötiroidik hale gelen hastaya sonrasında
total tiroidektomi yapıldı. Başarılı bir operasyon sonrası
hasta tarafımızca takibe alındı.

Sonuç: Agranülositoz(yaklaşık %5) antitiroid ilaç teda-
visinin hemen kesilmesi gereken bir durumdur. Uygun
antibiyotik tedavi başlanır. Alternatif bir tedaviye,sıklıkla
radyoiyot tedavisine geçilir. Çok sıkıntılı, komplikasyonlu
bir süreç sonrasında stabil hale getirebildiğimiz vakamızı
sizlerle paylaşmak istedik.

P 124 HASHİMOTO HASTALARINDA GÖRÜLEN NODÜLLERDE BENİGN-MALİGN AYIRIMINDA ELASTOGRAFİNİN ROLÜ

Mustafa Şahin¹, Erman Çakal², Mustafa Özbek¹, Aşkın
Güngüneş¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Oya Topaloğlu¹, Hülya
Melis Gülen¹, Nujen Çolak Bozkurt¹, Müyesser Saykı
Arslan¹, Evrim Çakır Özkaya¹, Başak Karbek¹, Esra
Tutal Akkaymak¹, Bekir Uçan¹, Taner Demirci¹, Melia
Karaköse¹, Mustafa Çalışkan¹, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Elastografi doku ve nodülün sertlik derecesini değerlen-
direrek malignite riski hakkında bilgi veren bir yöntemdir.
Malign nodüllerde elastografi skoru (ES) ve strain indeksi
(SI) yüksek olarak saptanmaktadır. Hashimoto tiroiditi
çok sık görülen otoimmün kökenli lenfosit infiltrasyon ve
fibroz ile doku sertliğini değiştirebilecek bir hastalıktır.
Daha önce bu hasta grubunda elastografinin değeri henüz
bildirilmemiştir. Çalışmamızda elastografinin hashimoto
tiroiditi olan hastalarda tanısal değerini saptamayı amaç-
ladık. 283 (255 kadın;28 erkek) tiroid ince iğne aspirasyon
biyopsisi (TİAB) planlanan tek nodülü olan hashimoto has-
taları çalışmaya alındı. ES ve SI Hitachi® EUB 7000 HV
real time elastografi cihazı kullanılarak hesaplandı Malign
olan nodüllerde ES ve SI anlamlı olarak daha yüksekti. ES
3-5 malign nodüllerin 16/20 sinde benign 130/263 sap-
tandı . ES için eğri altında kalan alan (EAA) 0.72 (p=0.001)
ve SI için EAA 0.77 (p< 0,0001). SI'in malignansı ES göre
daha iyi gösterdiğini saptadık. ES 3-5 için sensitivite %80
spesifisite 50.6% olarak saptandı. SI için cut-off noktası
2.45 alındığında sensitivite % 70 spesifisite 72.2 % olarak
saptandı. Hashimoto hastalarında SI daha düşük cut-off
noktası saptadı. Sensitivite ve spesifisite azaldığı halde bu
hasta grubunda da elastografi malignansi riskinin iyi bir
göstergesidir.

P 125 TİROTOKSİKOZLU HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İŞİTME FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Arduç¹, Dilek Berker¹, Serhat Işık¹, Serpil Alluşoğlu², Ayşe İriz², Yasemin Tütüncü¹, Berçem Ayçiçek Doğan¹, Yavuz Yalçın¹, Serdar Güler¹

1 Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 3. Kulak Burun Boğaz Kliniği

Tirotoksikozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Amaç: Tiroid bezi hastalıklarında işitme fonksiyonları etkilenebilmektedir. Özellikle konjenital hipotiroidinin işitme kaybına neden olabileceği iyi bilinmektedir. Ancak, tirotoksikoz ve işitme sistemi arasındaki ilişki çok az çalışmada incelenmiştir. Bu nedenle biz tirotoksikozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası işitme fonksiyonlarını araştırdık.

Yöntem: Çalışmaya yeni tespit edilmiş tirotoksikozlu 53 hasta [31 Graves Hastalığı (%58.5), 9 Toksik multinodüler guatr (%17), 13 sessiz tiroidit (%24.5)] ile 29 sağlıklı kişi alındı. Sistemik hastalığı, santral sinir sistemi patolojisi, ototoksik ilaç-madde kullanımı, akustik travma öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm katılımcın odiyometri testinde (OT) 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 hertzde işitme eşikleri (İE) değerlendirildi. Tirotoksikozlu hastalarda tedavi sonrası ötiroidizm sağlandıktan sonra OT'leri tekrarlandı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzer bulundu (p=0.05). Tirotoksikozlu grupta kontrol grubuna kıyasla Serbest T3 (FT3), Serbest T4 (FT4), antitiroglobulin (anti TG), antitiroperoksidaz (anti TPO), tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör antikör (TRAB) düzeyleri daha yüksek, TSH düzeyleri ise daha düşüktü (p<0.05). OT'de çalışma grubunun 250, 500, 2000, 4000, 6000 hertz'de işitme eşikleri anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05). Tedavi sonrası ise İE'lerinde 250,500,1000. frekanslarda anlamlı düzelme tespit edildi (p<0,05). Tedavi öncesi anti TPO düzeyi ile 250, TRAB ile 250,500, FT3 ve FT4 düzeyleri ile 250,500. frekanslar

arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Tirotoksikozlu hastalarda işitme fonksiyonları bozulmuştur. Ötiroidizm sağlandıktan sonra özellikle düşük frekanslardaki işitme eşiklerinde anlamlı yükselme tespit edilmiştir. Tirotoksikozlu hastalarda işitme bozukluklarının nedenlerinin saptanması için ek çalışmalar gerekmektedir.

P 126 TİROİD KANSERİ HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ VARLIĞI VE VİTAMİN D3 DÜZEYLERİ

Bekir Uçan¹, Mustafa Şahin², Zeynep Giniş³, Oya Topaloğlu¹, Aşkın Güngüneş¹, Nujen Çolak Bozkurt¹, Müyesser Saykır Arslan¹, Evrim Çakır Özkaya¹, Başak Karbek¹, İlknur Öztürk Ünsal¹, Esra Tatal Akkaymak¹, Taner Demirci¹, Melia Karaköse¹, Mustafa Çalışkan¹, Erman Çakal¹, Mustafa Özbek¹, Tuncay Delibaşı¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara³

Gerek insülin direnci (ID) gerek vitamin D eksikliği bir çok kanser ile ilişkili bulunmuşlardır. Hatta vitamin D eksikliği ile tümör evreleri arasında da ilişki saptayan çalışmalar vardır. Ayrıca vitamin D eksikliğinin insülin direnci ve pre-diabetes ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir. Bu çalışmada tiroid kanseri hastalarında insülin direnci ve D vitamini eksikliği olup olmadığı ve bir birleri ile ve tiroglobulin düzeyleri ile ilişkilerini incelemeyi amaçladık. Toplam 211 tiroid kanseri hastasında ve 102 sağlıklı kontrolde vitamin D3 düzeyleri, vitamin B12, folik asit, ferritin, tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, lipid düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin, antitiroglobulin, sedimentasyon, CRP, glukoz ve insülin bakıldı. HOMA-IR, HOMA-B ve HOMA-S hesaplandı. Kanser çapı, nüks, remisyon yönünden incelendi. Her iki grup arasında yaş (kontrol grubu 44.64±8.5 ve hasta grubu 46.1±11.5) ve cinsiyet açısından fark yoktu (p>0.05). Glukoz (kontrol grubu 85±8.7 ve hasta grubu 98.9±10; p<0,0001), insülin (kontrol grubu 12.05±2.3 ve hasta grubu 16.3±3.6; p<0,05), HOMA-IR (kontrol grubu 1.5±0.1 ve hasta grubu 2.06±0.17 P<0.0001), LDL (kontrol grubu 111±24 ve hasta grubu 126±34 P<0.01) anlamlı ola-

rak hasta grubunda daha yüksek, HOMA-B (kontrol grubu 143.5±22.8 ve hasta grubu 125.1±17.9; p<0,05) ise daha düşük saptandı. Vitamin D3 düzeyleri her iki grupta benzer saptandı (kontrol grubu 15.1±1.2 ve hasta grubu 16.3±0.9 P>0.05). Tümör hacmi ile yaş ve folat anlamlı korele saptanırken regresyon analizi sonrasında tümör hacmi yaş, folat, HOMA-IR, HOMA-B, glukoz, anti-tg ile anlamlı ilişkili olarak saptandı (p<0,05). Tiroglobulin düzeyi ile ferritin ve insülin direnci anlamlı korele idi p<0,05]. Regresyon analizi sonrası tiroglobulin düzeyinin TSH, insülin direnci, ferritin ile ilişkili olduğu saptandı. Mikrokarsinomlar ile diğer kanserler arasında vitamin D3 ve insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak, tiroid kanseri hastalarında vitamin D3 düzeylerinden bağımsız olarak insülin direnci mevcudiyetinden bahsedilebilir ve tiroglobulin ve tümör çapını etkiliyor olabilir.

P 127 NORMOKALEMİK TİROTOKSİK PERİYODİK PARALİZİ: OLGU SUNUMU

Birsen Ünsal Koyuncu¹, Hasan Altunbaş¹, Ramazan Sarı¹, Sibel Özkaynak², Zakir Koç², Mustafa Kemal Balcı¹

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

Giriş: Tirotoksikoz ile ilişkili periyodik paralizi daha çok hipokalemik olup, nadiren normokalemik olgular da olabilmektedir.

Olgu: Kırk iki yaşında erkek hasta her iki bacak ve kollarında ani başlayan kuvvetsizlik, güçsüzlük yakınmasıyla hastanemize başvurmuş. Güçsüzlüğü bir gün önce başlamış, bacaklarında daha fazla imiş. İdrar ve gayta inkontinansı, baş ağrısı, bulantı ve kusması yokmuş. Hasta 12 yıldır hipertiroidi nedeniyle kullandığı propiltiourasil ilacını 15 gündür bırakmış. Muayenesinde, tiroid diffuz büyüktü ve taşikardi mevcuttu. Kas gücü üst ekstremitelerde bilateral 4/5, alt ekstremitelerde bilateral 3/5 olarak saptandı. Flask paralizi olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri hipoaaktif. Laboratuvarda K3.5 ve 3.9 mEq/L (3.5-5.1), Na 140 mEq/L (136-145), Ca 9.9 mg/dl (8.4-10.2), Cl 109 mEq/L (98-107), total CK 575 U/L(38-190), miyogloblin 257 ng/ml (25-72) idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram, sedimentasyon hızı, BOS biyokimyası ve direk bakısı, lum-

bosakral ve torakal MR'ı normaldi. sT3 17.0 pg/ml (1,8-4.6), sT4 4,4 ng/dl (0,93-1,7), TSH 0,005 µIU/ml (0,27-4,2), anti TPO 600 IU/ml, antiHTG 1978 IU/ml (0-115) ve TSH reseptör antikoru 440 U/L (0-9) saptandı. Tiroid ultrasonografisi, bez boyutları ve vaskülaritesi artmış, parankimde ileri derecede hipoekoik heterojen Graves hastalığı ile uyumlu idi. Metimazol ve betablokör tedavisi başlandı. Başvurusunun üçüncü gününde kas gücü tamamen düzeldi ve derin tendon refleksleri normoaktif alındı. Kas enzimleri normale geldi. Tiroid sintigrafisi planlanan hastada Basedow-GravesHastalığı tanısı ile kalıcı tedavi planlandı.

Tartışma: Tirotoksikoz ile ilişkili normokalemik periyodik paralizi (TNPP), hipokalemik forma göre dahanadır tespit edilmektedir. Bu hastalarda normokalemi olduğundan, tiroid fonksiyon testleri bakılmazsa Guillain-Barre sendromu, botulizm, myastenia gravis, akut hiperventilasyon sendromu, spinal kord kompresyonu veya konversiyon gibi yanlış tanımlar olabilirler. Normokalemikperiodik paralizi primer veya tirotoksikoz gibi durumlarla ilişkili sekonder formlar da olabilir. Tirotoksikozda Na-K-ATPaz aktivitesi artışı ve hücre içine K girişi buna neden olabilir. Buna rağmen hipokalemik gelişmeyebilir ve paralizi görülebilmektedir. Sonuç olarak, flask paralizi ile gelen normokalemik hastalarda da tirotoksikoz düşünülmeli ve tiroid testleri istenmelidir.

Anahtar kelimeler: Tirotoksikoz, normokalemik periodik paralizi

P 128 SOLUNUM YETMEZLİĞİ VE VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ İLE PREZENTE OLAN TİROTOKSİK HİPOKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ OLGUSU

Alper Celil Usluoğulları¹, Eda Demir Önal¹, Burçak Polat¹, Seval İzdeş², Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

1 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Ankara
2 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği Ankara²

Hipertirodi ile ilişkili periyodik paralizi akut gelişen bir elektrolit ve kas hastalığıdır. Ağrısız kas güçsüzlüğü ile seyreder. Genellikle açlık veya ağır egzersiz gibi faktörler sonrasında açığa çıkmaktadır. Bu bildiride akut solunum

yetmezliği ve ventriküler aritmi ile prezente olan bir hipokalemi tirotoksik periodik paralizi (TPP) olgusu sunulmuştur.

OLGU: 31 yaşında kadın hasta üç saat süren uçak yolculuğu sonrası hem üst hem de alt ekstremitelerde kuvvetsizlik yakınması ile acil servisimize başvurdu. İlk muayenesi sırasında solunum arresti gelişen hasta entübe edildi. Arteriyel kan gazında metabolik asidoz saptanan hastada pH: 7.09, HCO₃: 13 mmol/L idi. Hastada aynı zamanda hiperkapni mevcuttu. Hastanın serum potasyum düzeyi 1.4 meq/L bulundu ve K replasmanına başlandı. Yoğun bakım alan hastanın takibi sırasında ventriküler taşikardi gelişti. Kardiyoversiyon yapılan hastada yaklaşık bir saat sonra ventriküler fibrilasyonu takiben kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle 30 dakika süresince kardiyopulmoner resusitasyon uygulandı. Sinüs ritmine dönen hasta ventilatöre bağlandı. Yapılan nörolojik muayenede ekstremitelerde reflekslerin yokluğu ile birlikte simetrik flasid paralizi mevcuttu. Fasikülasyonlar, myoklonus ve kas atrofisi saptanmadı. Hipokalemi etiyojisine yönelik yapılan tiroid fonksiyon testlerinde tirotropin düşük, serbest triiodotironin ve tiroksin düzeyi yüksek olarak bulundu. Hastaya nazogastrik sonda aracılığı ile Propiltiourasil 4x150 mg, propranolol 3x20 mg, ve iv metilprednizolon 1x60 mg başlandı. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta solunum fonksiyonları düzelmesi üzerine 3. günde ekstübe edildi ve servise nakledildi. Hipertiroidi nedeni toksik diffüz guatr olarak belirlendi. Hastanın takibinde serum K düzeyleri normal sınırlara ulaştı ve ekstremitelerdeki paralizi tablosu tedrici olarak düzeldi.

SONUÇ: TPP hipertiroidili hastalarda insidansı yaklaşık %2 olup en sık neden toksik diffüz guatrdır. Hipertiroidi kadınlarda daha sık görülmesine rağmen TPP erkeklerde daha sık görülmektedir. Patogeneze sorumlu mekanizma; tiroid hormon artışının dokuların beta adrenerjik stimülasyona olan cevabını arttırması nedeniyle potasyumun hücre içine alınması ve kas hücre membranının hiperpolarizasyonuna bağlı paralizi gelişmesidir. Hastaların %80'i 20-39 yaş arasındadır. Olgumuz, klinik tablonun akut solunum ve dolaşım yetmezliği ile prezente olması nedeni ile sunulmuştur. Kas güçsüzlüğü yakınması ile başvuran hastalarda tiroid fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir.

P 129 DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLERİN BİRLİKTELİĞİ

Dilek Arpacı¹, Didem Özdemir¹, Reyhan Ersoy¹, Eren P Ersoy², Samet Yalçın², Gülten Kıyak³, Aylin Yazgan⁴, Gülnur Güler⁴, Bekir Çakır¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi 3, Ankara

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi 1, Ankara

⁴ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara

Farklı türde differansiye tiroid kanserlerinin birlikteliği oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu bildiride tiroid kanserli hasta grubumuzda iyi differansiye tiroid kanser birlikteliği olan olgular sunulmuştur.

OLGU 1: 58 yaşında kadın hastaya ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) nedeniyle takip edilirken tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) sonucu hurthle hücre neoplazisi şüphesi olması nedeniyle total tiroidektomi yapıldı. Postoperatif histopatoloji sonucunda 40 mm boyutunda anjiointervaziv hurthle hücreli karsinom ve aynı lobda 3 mm papiller mikrokarsinom birlikteliği saptandı.

OLGU 2: 43 yaş kadın hastaya, ÖNG nedeniyle takip edilirken TİİAB sonucunda folliküler neoplazi saptanması üzerine bilateral total tiroidektomi uygulandı. Histopatolojik olarak sol lobda 40 mm yaygın invaziv hurthle hücreli karsinom ve sağ lobta 5 mm papiller mikrokarsinom odağına rastlandı.

OLGU 3: 37 yaşında kadın hastaya ÖMNG nedeniyle total tiroidektomi uygulandı. Histopatolojik olarak aynı lobda 16 mm boyutunda yaygın invaziv onkositik varyant folliküler karsinoma ve 3 mm boyutunda papiller mikrokarsinom saptandı.

OLGU 4: 22 yaşında kadın hasta ÖMNG nedeni ile opere edildi. Sağ lobda papiller 3.2 cm boyutunda papiller ca folliküler varyant odağı ile karşı lobda 1.5 cm boyutunda malignite potansiyeli belirlenmeyen iyi differansiye tiroid kanser birlikteliği saptandı.

OLGU 5: 42 yaş kadın hastaya ÖMNG nedeniyle total tiro-

idektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede sağ lobda invaziv folliküler karsinom ve solda papiller mikrokarsinom saptandı.

OLGU 6: 37 yaşında kadın hastaya TİİAB'de hurthle hücreli metaplazi gösteren folliküler lezyon olması üzerine bilateral total tiroidektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede sol lobda 0.7 cm papiller mikrokarsinom ve sağ lobda makrofolliküler varyant minimal invaziv folliküler karsinom odağı saptandı.

SONUÇ: İyi diferansiye tiroid kanserleri nadiren de olsa aynı hastada birlikte bulunabilir. Bu nedenle postoperatif patoloji sonucunda karsinom saptanan hastalarda total tiroidektomi yapıldığından emin olunmalı ve her iki lob histopatolojik olarak eşlik eden ikinci bir malignite açısından dikkatle taranmalıdır.

P 130 MULTİNODÜLER GUATRLI VE TİROİD OTOANTİKORLARI POZİTİF OLAN ASEPTOMATİK BİR HASTADA RIEDEL TİROİDİTİ VE FOLİKÜLER ADENOM BİRLİKTELİĞİ

Tümay Özgür¹, Hasan Gökçe¹, İhsan Üstün², Mehmet Yıldız¹, Mehmet Mustafa Akın¹, Cumali Gökçe²

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PATOLOJİ ANA BİLİM DALI, HATAY¹

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI, HATAY²

Giriş: Riedel tiroiditi (RT) tiroid glandı içinde fibrozis ile giden, boyundaki çevre dokulara invazyon yapabilen ve diğer fibrozislerle birlikte görülebilen nadir bir inflamtuvar hastalıktır. Foliküler adenom (FA) ise tiroid glandının en sık görülen benign neoplazmidir.

Olgu Sunumu: 42 yaşında kadın hasta multinodüler guatr ve tiroidit ön tanılarıyla kliniğimize başvurdu. Belirgin bir yakınması olmayan hastanın fizik muayenesinde, tiroid bezi sert kıvamlı olarak palpe edilmekle beraber, birden fazla nodülü vardı. Hasta ötiroid olup, tiroid otoantikorları (Anti TPO ve Anti-TG) yüksekti. Ultrasonografide çok sayıda izo-hipoeoik nodüller tespit edildi, ayrıca bez parankimi heterojen olup tiroidit ile uyumluydu. Dominant nodüle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Sitolojik tanı

FA olarak yorumlandı. Klinik ve sitolojik bulgular nedeniyle hastaya total tiroidektomi yapıldı. Cerrahi materyalin histopatolojik incelemesi FA ile birlikte görülen RT olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası hastaya tiroid hormon replasman tedavisi başlandı ve RT ile ilgili diğer organ tutulumları açısından araştırıldı.

Sonuç: Multinodüler guatr ve pozitif tiroid otoantikorları ile başvuran asemptomatik bir hastada görülen RT ve FA birlikteliği oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu olgu ile ender görülen bu iki hastalığın birlikteliğini sunmayı amaçladık.

P 131 TOKSİK ADENOM VE RIEDEL TİROİDİTİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Ali Abbas Tam¹, Didem Özdemir¹, Eren P Ersoy², Aydan Kılıçarslan³, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi 3, Ankara

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara 3

GİRİŞ: Riedel tiroiditi tiroid bezinin oldukça nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Normal parankim yoğun fibrotik doku ile yer değiştirmiştir. Hastalık çevre dokuları da etkileyebilir. Çevre dokunun etkilenmesine bağlı olarak havayolu obstrüksiyonu, disfaji, rekürren laringeal sinir paralizi ve hipoaparatiroidi gelişebilir. Muayenede tiroid yutkunmakla kolay hareket etmeyen kaya sertliğinde bir doku gibidir. Tanıda ince iğne biyopsisi (IİAB) genellikle tanısal değildir. Kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir.

Bu bildiride toksik adenom nedeniyle radyoaktif iyot (RAI) tedavisi alan, sonrasında nodülde büyüme olması nedeniyle total tiroidektomi uygulanan ve Riedel tiroiditi tanısı alan bir olgu hastalığın nadir görülmesi ve toksik adenomla birlikteliği nedeni ile sunulmuştur.

OLGU: 61 yaşında erkek hasta Mayıs 2008'de subklinik hipertiroidi nedeni ile polikliniğimize yönlendirildi. Bası belirtileri tarif etmeyen hastanın tiroid muayenesinde tiroid sol lobunda 3x2 cm boyutunda nodül tespit edildi. Serbest

T3: 2.04 pg/ml (1.57-4.71 pg/ml), serbest T4: 1.03 ng/dl (0.85-1.78 ng/dl), TSH: 0.047 µIU/mL, (0.4-4 µIU/mL), tiroglobülin 6.31 mg/dl (1.15-35 mg/dl) olup anti-TPO, anti-TG ve TRAB negatif idi. Tiroid ultrasonografisinde sol lobda süperior ve orta kesimi tama yakın dolduran 15x20x28 mm boyutunda, ince periferik halosu olan, kistik dejenerasyon alanları ve makrokalsifikasyonlar içeren izoekoik nodül tespit edildi. Tc 99m-perteknetat ile yapılan tiroid sintigrafisinde sol lobda aktif nodül içeren ektranodüler kesimleri suprese tiroid bezi görüntüsü elde edildi. I-131 ile yapılan up-take 4. saatte %10, 24. Saatte % 25 idi. Nodüle IIAB yapıldı. Sitoloji sonucu benign idi. Hasta için RAI tedavisine karar verildi. Mart 2009'da 20 mCi RAI verildikten sonraki 6. ay kontrolünde nodül boyutlarında belirgin artış olması nedeniyle hastaya total tiroidektomi kararı alındı. Tiroidektomi sonrası histopatolojik incelemede stromasında belirgin fibrozisi olan ve arada atrofik nitelikte glandlar bulunan tiroid dokusu izlenmekte idi. Fibrozisin çevre yağ dokusuna da yayılmış olduğu dikkat çekiyordu. Fokal alanlarda orta büyüklükteki venler etrafında kronik iltihabi hücreler ile fibrozis tesbit edilmesiyle olguya Riedel tiroiditi tanısı konuldu.

SONUÇ: Riedel tiroiditi oldukça nadir görülen bir hastalık olup literatürde toksik adenom ve Riedel tiroiditi birlikteliği olan başka bir vakaya rastlanmamıştır.

P 132 LİNGUAL YERLEŞİMLİ EKTOPİK TİROİD DOKUSU; 2 OLGU SUNUMU

Murat Sahin¹, Hasan Sabit Sağlıker², Can Cangür², Hatice Şahin³, Kamile Gül¹, Mesut Özkaya⁴

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

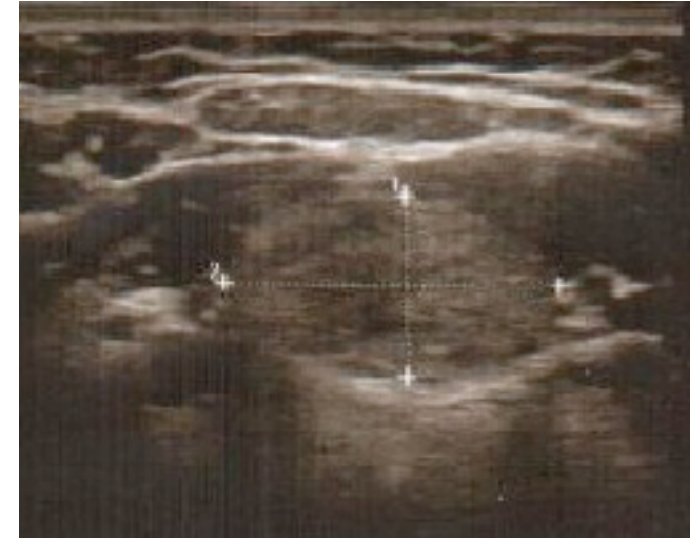
Amaç: Tiroid dokusunun taslağı dil kökünde foramen ceacum'da oluşmaktadır ve embriyolojik gelişim sırasında tiroglossal kanal aracılığıyla normal lokalizasyonuna inmektedir. Embriyolojik dönemde tiroid dokusunun tümünün veya bir kısmının inişinde bir durma olması ektopik tiroid dokusuna neden olmaktadır. Tiroid dokusunun inişinde duraklama olması normal olgularda 200.000'de bir

oranında görülür. Tiroid bezinin ektopik yerleşim yerlerinden biriside lingual alandır. Bu bildiride lingual yerleşimli 2 ektopik tiroid dokusu olan olguyu sunduk.

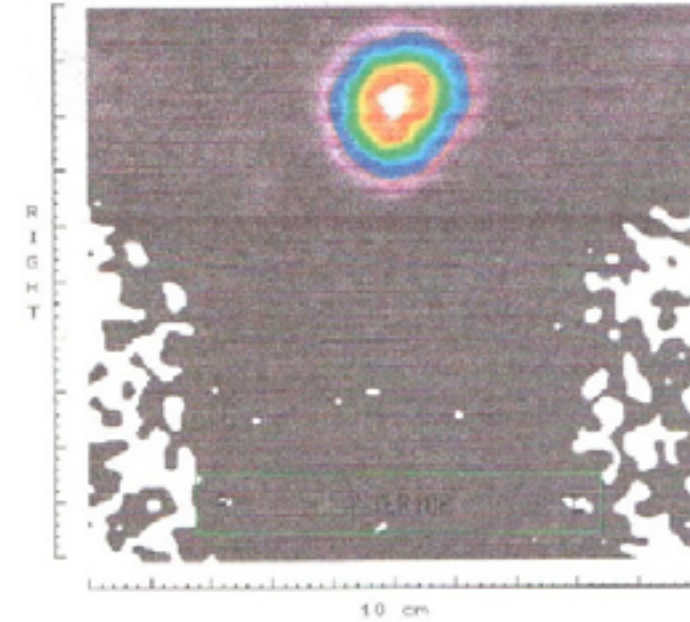
Olgu 1: Hipotiroidi tanısı ile 100 mcg/gün levotiroksin tedavisi başlanmış ve polikliniğimize yönlendirilmiş olan 18 yaşında kadın hastanın laboratuvar bulgularında TSH: 2.95 uIU/ml (0.4-4.2), serbest T4: 1.25 ng/dl (0.8-2.7) olarak geldi. Yaptığımız tiroid ultrasonografisinde tiroid bezinin normal anatomik lokalizasyonunda tiroid bezi ekojenitesine rastlamadık. Ancak boyun orta hat tiroid kartilajı superioruna uyan bölgede 13x21x35 mm boyutlarında tiroid ekojenitesine benzer doku alanı izlendi (figur:1). 3 mCi Tc-99m perteknetat verildikten 15 dakika sonra görüntünün alındığı tiroid sintigrafi çalışmasında ultrasonografik olarak tespit ettiğimiz alana uyan bölgede (sublingual) tiroid dokusuna ait fokal aktivite tutulumu izlendi (figur:2).

Olgu 2: 24 yaşında bayan hasta boğazında şişlik hissi ve nefes darlığı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Laboratuvar değerlerinde TSH 7.99 uIU/ml, serbest T4 0.78 ng/dl olarak geldi. Yaptığımız tiroid ultrasonografide normal anatomik lokalizasyonda tiroid dokusuna rastlamadık, sağ sublingual bölgede 16x21x26 mm boyutlarında noduler doku alanı izledik. 5 mCi Tc-99m perteknetat verildikten 20 dakika sonra alınan anterior görüntülerde tiroid lojuna uyan alanda tiroid dokusunu düşündürecek aktivite tutulumu izlenmemiş ancak sublingual bölgeye uyan alanda fokal aktivite tutulumu izlenmiştir.

Sonuç: Ektopik odaklar sıklıkla tiroid taslağının embriyonal iniş yolunda izlenir ancak nadiren mediastinum, kalp, özefagus veya diyaframda da görülebilir. %90 oranında en sık görülen ektopik tiroid bezi lingual tiroid dokusudur. Klinik bulgular lingual tiroid dokusunun boyutuna bağlıdır ve hastalarda disfaji, disfoni, dispneye yol açabilir. Lingual tiroid dokusu olan hastaların %70'inde tek fonksiyonel doku lingual dokudur ve hastaların yaklaşık üçte birinde değişik derecelerde hipotiroidi mevcuttur. Tiroid ultrasonografisinde normal anatomik lokalizasyonda tiroid dokusuna ait ekojenite izlenmezse ektopik odaklar taranmalıdır. Nadir rastlanılan vakalar olması nedeniyle sunulmuştur.



figur:1



figur:2

P 133 TİROİD KANSERLİ OLGULARIMIZIN DEMOĞRAFİK VERİLERİ

Murat Sahin¹, Umut Elboğa², Ayten Oğuz³, İsmail Korkut⁴, Kamile Gül¹, Mesut Özkaya⁵

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

³ Osmaniye Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

⁵ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Amaç: Tiroid kanserleri tüm kanser olgularının %1'ini ve ölümlerin %0.4'ünü kapsar. Tiroid nodüllerinin malignite

oranı %5'dir. Tüm tiroid malignitelerinin %90'ını differeansiye tiroid kanserleri oluşturmaktadır. Biz bu çalışmada tiroid kanseri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızı demografik özellikleri açısından inceledik.

Yöntem: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine 2008-2012 yılları arasında başvuran tiroid kanserli 45 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, ince iğne aspirasyon biyopsi tanısı, operasyon öncesi tiroid ultrasonografisi, cerrahi tipi, patoloji sonucu, radyoaktif iyot tedavisi alıp almadığı kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların 37'si kadın (%82,2), 8'i erkekti (%17,8), 41'nin (%90,2) papiller karsinomu, 2'sinin foliküler karsinomu (%4,4), 2'sinin ise medüller karsinomu (%4,4) vardı. Hastaların 42'sinin operasyon öncesi tiroid ultrasonografisi vardı ve 3'ünde tek nodül, 39'unda ise birden çok nodül mevcuttu. Operasyon öncesi tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde 35'i (%77,8) ötiroid, 6'sı (%13,3) hipertiroidi ve 2'si (%4,4) hipotiroid idi. Hastaların 36'sının tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisine (TİİAB) ulaşıldı. Sitoloji sonuçlarında 7'sinde papiller karsinom, 16'sında papiller karsinom şüphesi, 7'sinde foliküler neoplazm kuşkusu gözlemlendi, 5 hastanın ise TİİAB sonucu benign idi. Hastaların 35'ine (%77,8) başlangıçta total tiroidektomi yapılırken, 10 hastaya (%22,2) tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştı. Papiller karsinom tanısı alan hastaların %51'inde tümör boyutu 1 cm'nin altında, %49'unda ise tümör boyutu 1 cm'nin üzerindeydi. Hastalar radyoaktif iyot tedavisi açısından değerlendirildiğinde papiller karsinom olan 41 hastanın 29'una radyoaktif iyot tedavisi verilirken, mikropapiller karsinomu olan hastaların 10'una ise verilmemişti, 2 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır, folliküler karsinomlu 2 hasta yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi almıştı.

Sonuç: Tiroid kanseri insidansı son yıllarda artmıştır. Tiroid ultrasonografisi ve TİİAB kullanım sıklığındaki artış ise en önemli katkısı sağlamaktadır. Bu sayede mikrokarsinom sıklığında da belirgin artış görülmektedir. Hastalarımızın yaklaşık %95'i differansiye tiroid kanseri ve bunlarında %50'si mikrokarsinomdu. Genel olarak hastalarımızın demografik verileri literatür verileri ile uyumlu idi.

P 134 HİPOTİROİDİYE BAĞLI LEVOTİROKSİNİN PSÖDOMALABSORPSİYONU: OLGU SUNUM

Ayten Oğuz¹, Kamile Gül²

1 Osmaniye Devlet Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Levotiroksin sodyum, hipotiroidi tedavisinde en sık kullanılan tiroid hormon preparatıdır. Oral olarak verilen levotiroksinin yaklaşık %81'i gastrointestinal yoldan emilir ve ortalama günlük replasman dozu 1,63±0,42 µg/kg'dır. Literatürde yüksek doz levotiroksin replasmanına rağmen ötiroidizmin sağlanamadığı birkaç vaka bildirilmiştir. Biz bu olguyu hipotiroidiye bağlı levotiroksin malabsorbsiyonunun nadir görülmesi nedeniyle sunmaktayız.

Olgu: 44 yaşında bayan, 2008 yılında multinodüler guatr nedeniyle total tiroidektomi yapılmış ve levotiroksin sodyum başlanmış. Dozun 600 mcg/gün'e kadar çıkılmasına rağmen hipotiroidizmi devam etmekteydi. Vücutta yaygın şişlik, kabızlık ve unutkanlık şikayeti mevcuttu. Fizik muayenede tiroidektomi skarı dışında özellik yoktu. Levotiroksin tedavisi altında tiroid stimülan hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) seviyeleri sırasıyla; 578.6 MIU/ml: 0.75 pg/ml: 0.34 ng/dl saptandı. Tiroid ultrasonografisi bilateral total tiroidektomi ile uyumlu idi.

Hastanın mevcut tedavisine triiyodotironin (thyromel) 25 µg tb 1X1 eklendi ve haftalık tiroid fonksiyon testlerine göre levotiroksin dozu azaltıldı. Ötiroidizm sağlanınca thyromel stoplandı. Levotiroksin 175 µg/gün ile ötiroidizmin devam ettiği görüldü. Hastanın thyromel eklendikten ve kesildikten sonraki tiroid fonksiyon testlerindeki değişim Tablo.1'de görülmektedir.

Sonuç: Hipotiroidide pseudomalabsorbsiyon sıklığı bilinmemektedir ve pseudomalabsorbsiyonun hipotiroidinin spesifik bir bulgusu olup olmadığı açık değildir. Levotiroksin replasmanına rağmen hipotiroidinin devam etmesi nadir görülen bir durumdur. Böyle durumlarda levotiroksinin psödomalabsorbsiyonu akla gelmelidir. Literatürde levotiroksinin likit ve tablet formları arasında absorpsiyon farklılıkları olabileceği ve likit formun tedavide tablet formu yerine kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu vakada hipotiroidiye bağlı pseudomalabsorbsiyon geliştiğini düşündük. Thyromel'in levotiroksine eklenebile-

ceğini ve hipotiroidi düzeldikten sonra malabsorbsiyonun düzelmesi ile birlikte levotiroksin ile tedaviye tek başına devam edilebileceğini düşünmekteyiz.

Tablo.1: Olguun tiroidektomi eklendikten ve kesildikten sonraki tiroid fonksiyon testlerindeki değişim

	1. hafta (L:34+L:73 kesildi)	2. hafta (Sadece L:74, L:73 kesildi)	6. hafta (Sadece L:74 kesildi)
TSH (mIU/ml) (0.27-4.2)	592	72	0.51
sT3 (pg/ml) (0.4-4.4)	4.3	4.4	3.8
sT4 (ng/dl) (0.53-1.7)	1.3	1.6	1.4

Tablo

P 135 TİROİD NODÜLLERİNİN AYIRICI TANISINDA ELASTOGRAFİ

Erman Çakal, Mustafa Şahin, İlknur Öztürk Ünsal, Aşkın Güngüneş, Esra Akkaymak, Evrim Çakır Özkaya, Nujen Çolak Bozkurt, Mustafa Özbek, Tuncay Delibaşı

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Elastografi, ultrasonografi eşliğinde eksternal güç uygulayarak distorsiyon derecesi ölçümü ile doku sertliğinin tahminini sağlayan dinamik bir tekniktir. Tiroid nodüllerinin elastografi ile değerlendirilmesine ilişkin son zamanlarda çıkan yayınlara rağmen farklı topluluklarda bu konuda çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Bu çalışmada nodüler guatrlı hastalarda elastografinin klinik değerini ve yerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda prospektif olarak dizayn edildi. Nodüler guatr nedeniyle tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) planlanan 528 hasta (471 kadın ve 57 erkek) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ait toplam 586 nodül değerlendirildi. Bu nodüllere TİİAB öncesi elastografik inceleme yapıldı. Elastografi skoru ve strain indeksi gerçek zamanlı ultrason elastografi (Hitachi® EUB 7000 HV cihazı ile 13 MHz lineer probe kullanılarak) ile değerlendirildi ve hesaplandı. Elastografi ile nodüllerin değerlendirilmesinde Ueno ve Ito elastisite skorlaması kullanıldı. Malign nodülleri belirlemede elasto skoru için eğri altında kalan alan 0,90 (p< 0,0001), strain indeksi için ise 0,945 (p< 0,0001) olarak bulundu. Sonuçlarımıza göre maligniteyi belirlemede strain indeksi elasto skorundan daha üstündü. Elasto skoru için cut-off 3.5 alındığında sensitivite % 68, spesifite ise % 99'du. Strain indeksi için ise cut-off 3.9 için sensitivite % 73, spesifite % 99 olarak bulundu. Çalışma grubumuzda tiroid nodüllerinde elastografik strain indeksi ölçümü nodüllerin değerlendirilmesinde etkili bir yöntemdir ve sonografinin tanısal değerini arttırmaktadır.

P 136 TİROİD NODÜLÜNÜ TAKLİT EDEN SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖR: OLGU SUNUMU

Oya Topaloğlu¹, Bekir Uçan¹, Taner Demirci¹, Güleser Saylam², Evrim Önder³, Erman Çakal¹, Tuncay Delibaşı¹

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara
3 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Endokrinolojik açıdan boyunda kitle nedenlerinden en sık görüleni tiroid glandının diffüz büyümesi ve tiroid nodülleridir. Ancak bunun dışında boyunda kitle ile başvuran bir hastada doğumsal, gelişimsel, inflamatuvar, neoplastik birçok neden bu görüntünün sebebi olabilir ve araştırılması gerekir. Biz nadir görülmesi nedeni ile boyunda kitle nedeni ile başvuran ve tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodül imajı veren ancak operasyon sonrası tiroid dışı bir patoloji olarak soliter fibröz tümör tanısı alan vakayı sunduk.

Olgu: Atmış sekiz yaşındaki erkek hasta son 2 ayda hızlı büyüyen boynun sol tarafındaki kitle nedeni ile başvurdu. Hastanın daha öncesine ait tiroid hastalığı ve tiroid operasyon öyküsü yoktu. Ses kısıklığı, nefes darlığı, ağrı, kilo kaybı şikâyeti tarif etmiyordu. Laboratuvar incelemesinde tiroid fonksiyon testleri normaldi. Serum kalsiyum, fosfor, parathormon değerleri normal aralıkta tespit edildi. Tiroid ultrasonografisinde sağ lobda 8 mm boyutlarında mikro-makrokalsifikasyon alanları içeren karışık ekoda nodül ile 5 mm'lik izoekoik nodül tespit edildi. Sol lobda tiroidden sınırları net ayırt edilemeyen ancak ekojenitesi tiroid bezinden belirgin farklı, olasılıklar olarak tiroidden kaynaklanan ancak tiroid dışına doğru uzanan ya da tiroid sol lobunu dıştan komprese eden tiroid dışı olma olasılığı olan yaklaşık 8 cm'lik hipoekoik-heterojen kitle tespit edildi . Boyun USG'de patolojik lenf nodu mevcut değildi. Kitlenin tiroidden net ayırımı yapılamadığı için hastaya tiroid sintigrafisi çekildi. Tc99 m perteknetat sintigrafisi sağ lobda orta kesimde aktif nodül sol lob orta ve üst kesimi kaplayan hipoaktif nodül olarak raporlandı. Hastaya ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi yapıldı. Sonuç kuşkulu muhtemel malign sitoloji olarak rapor edildi. Sitomorfolojik bulguların medüller karsinomayı düşündürdüğü belirtildi. Medüller karsinom için hastaya kalsitonin çalışıldı. Sonuç <2 pg/mL olarak geldi. Boyun MRG

sol lobda ve retrotrakeal alanda yaygın uzanımı olan yaklaşık 6x5.5x8 cm çapında belirgin amorf görünümde ekspansil ve malign natürde kitle olarak raporlandı. Kitlenin ince iğne aspirasyon sonucu şüpheli geldiği için hastaya kitle eksizyonu yapıldı. Cerrahi esnasında kitlenin tiroid dışı olduğu tespit edildi. Cerrahi sonrası kitlenin patolojisi soliter fibröz tümör olarak rapor edildi. Boyunda kitle ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde şayet kitle tiroid lojunda ise nadiren tiroid ya da tiroid dışı ayırımı yapılmasında görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilir. Bu tür vakaların kesin tanısının konulmasında cerrahi girişim dahil multidisipliner yaklaşım gerekir.

P 137 TİROİDEKTOMİDEN YİRMİ YIL SONRA VERTEBRA VE AKCİĞER METASTAZI İLE ORTAYA ÇIKAN BİR TİROİD FOLLİKÜLER KARSİNOMU VAKASI

Alper Celil Usluoğulları¹, Oğuzhan Oğuz¹, Elif Özdemir², Murat Bavbek³, Hakan Korkmaz⁴, Demet Yılmaz⁵, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

1 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Ankara
2 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği Ankara
3 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Ankara
4 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Kbb Anabilim Dalı Ankara
5 S.B. Dışkapı, Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği⁵

Folliküler tiroid karsinomu tanısı konulduğunda olguların %25'inde ekstratiroidal invazyon, %5-10'unda lokal lenf bezlerine metastaz ve %10-20'sinde uzak metastaz görülmektedir. Differansiye tiroid karsinomalı hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı %80-95 iken, uzak metastazı olanlarda 10 yıllık sağ kalım oranı %40'a düşmektedir. Folliküler tiroid karsinomlu 40 yaşın üzerindeki hastaların %25'inde uzak metastaz görülmektedir. Folliküler karsinom sıklıkla akciğer ve kemiğe metastaz yapar. Bu bildiride yirmi yıl önce subtotal tiroidektomi uygulanmış, merkezimizde folliküler tiroid karsinomunun akciğer ve kemik metastazı saptanan, ilginç olarak tamamlayıcı tiroidektomisinde tümör dokusu izlenmeyen bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 69 yaşında erkek hasta bel ağrısı yakınması ile hastanemiz Beyin Cerrahi bölümüne başvurdu. Hastanın torakal vertebra MR'ında T9 vertebrada metastatik kitle ve T10 vertebra düzleminde kesite giren sağ akciğer parankimi

içerisinde posteriorda yaklaşık 17 mm çapında nodüler metastatik lezyon saptandı. 18F-FDG ile PET/BT ile yapılan tüm vücut taramada her iki akciğerde parankimal nodüller ve T9 vertebrada yumuşak dokunun eşlik ettiği kitle ve bu bölgelerde patolojik metabolik aktivite artışı izlendi. Ancak primer malignite ile uyumlu olabilecek patolojik bulgu saptanmadı. Beyin Cerrahi bölümü tarafından T9 vertebra-daki kitle rezeke edildi. Patoloji sonucu tiroid folliküler karsinom metastazı ile uyumluydu. Hastanın 20 yıl önce multinodüler guatr tanısı ile yapılmış subtotal tiroidektomi operasyonu öyküsü vardı. Ancak histopatoloji sonucuna ulaşamadı. Hastaya boyun ultrasonografisi (USG) yapıldı. USG’de tiroid glandı sağ lob lokalizasyonundaki rezidü dokuda 18x17 mm ebatlı, hipoeoik özellikte, çevresinde ve içerisinde kaba kalsifikasyonlar bulunan, heterojen nodül ve suprasternal alanda boyun inferior kesimde orta hatta 37x13 mm’lik, heterojen, kistik- nekrotik alanlar içeren, internal kanlanma gösteren solid yapıda lezyonlar izlendi. Nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sonucu folliküler neoplazi şüphesi, suprasternal kitleden yapılan biyopsi sonucu önemi belirlenemeyen folliküler lezyon olarak raporlandı. Akciğerdeki lezyondan yapılan transtorasik biyopsi de tiroid aspirasyonları ile benzerlik gösteren follikül benzeri atipik grupların izlendiği rapor edildi. Bu bulgularla hastaya tamamlayıcı tiroidektomi ve suprasternal kitle rezeksiyonu uygulandı. Sitolojik bulgulara rağmen, histopatolojik incelemede rezidü tiroid dokusunda ve suprasternal kitlede tümör dokusu saptanmadı. Hastaya ablasyon amacıyla 200 mCi RAI verildi ve LT4 supresyon tedavisi altında takibe alındı. Hastanın I-131 ile tüm vücut taraması Mayıs 2012’de yapılacaktır.

P 138 HASHİMOTO TİROİDİTİNDE TH17 HÜCRESEL İMMÜN YANIT YOLAĞINDAKİ SİTOKİNLERİN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ İLE İLİŞKİSİ

Ceyla Konca Değertekin¹, Ayşe Kalkancı², Banu Aktaş Yılmaz¹, Işıl Fidan², Füsün Baloş Törüner¹, Emine Yeşilyurt², Özlem Turhan İyidir¹, Nuri Çakır¹, Semra Kuştimur², Metin Arslan¹

¹ Gazi Üni. Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bd
² Gazi Üni. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ad

Amaç: Hashimoto tiroiditi, fonksiyonel tiroid dokusunun ilerleyici kaybıyla giden otoimmün bir hastalıktır. Altta ya-

tan temel mekanizmanın, TH1 (T-helper 1) ağırlıklı hücre-sel immün yanıtta bozulma olduğu kabul görmektedir. Son yıllarda yeni bir hücre-sel immün yanıt yolu olan TH17 sisteminin de tiroid otoimmünesinde rol oynadığına dair veriler ortaya çıkmaktadır. Hashimoto tiroiditi ile yapılan çok az sayıda çalışmada dokuda ve periferde dolaşan TH17 hücrelerinde artış izlenmiştir. Bu yolağa ait sitokin düzeylerinin klinik ile bağlantılı olup olmadığı konusunda ise çalışma yoktur. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi olan ve olmayan kişilerde, TH17 sisteminin önemli sitokinlerinden olan Interlökin-17 (IL-17) ve Interlökin-23 (IL-23) düzeylerinin klinik parametreler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış 46 Hashimoto tiroiditi olan hasta ve 26 yaş -cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılar fizik muayene, tiroid hormon düzeyleri (TSH, sT4, sT3) ve tiroid otoantikorları (anti-TPO, anti-T) ölçümü ve tiroid ultrasonografisi (USG) ile değerlendirildi. Hashimoto tiroiditi tanısı tiroid otoantikor düzeylerinin artmış olması ve tiroid USG’de tiroidit ile uyumlu görünüm izlenmesi ile konuldu. Hasta grubu “ötiroid Hashimoto” [normal TSH (0.35-4.94 µU/mL), sT4 (0.7-1.48 ng/dL) ve sT3(2.3-4.2 pg/mL)] ve “hipotiroid Hashimoto” [yüksek TSH ve düşük sT4 veya sT3] olarak ikiye ayrıldı. Serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu ve en yüksek düzeylerin “ötiroid Hashimoto” grubunda olduğu izlendi (Tablo-1). Hipotiroid grupta total tiroid volümünün, diğer iki gruba göre daha düşük olduğu saptandı (Tablo-1). Hashimoto tiroiditi olan grupta, IL-17 ve IL-23 düzeyleriyle TSH arasında negatif, sT4 arasında ise pozitif korelasyon izlendi (Tablo-2).

Sonuç: Çalışmamızda TH17 hücre-sel immün cevabında rol alan IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin düzeylerinin ötiroid Hashimoto grubunda, hipotiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu sitokin düzeylerinin Hashimoto hastalarında TSH düzeyleri ile negatif, sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. IL17 ve IL-23’ün ötiroid Hashimoto hastalarındaki yüksekliğinin ve hipotiroid Hashimoto hastalarındaki düşüklüğünün (i) immün sistemin hipotiroidiye bağlı olarak baskılanmasına ve (ii) erken evre tiroiditte yoğun bir oto-

immün cevap olması ve doku tahribatının belirgin olduğu ileri evrelerde ise TH17 cevabının yatışmaya başlamış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo-1. Çalışma grubunun demografik dağılım ve laboratuvar verileri

	Ötiroid Hashimoto (n=22)	Hipotiroid Hashimoto (n=24)	Kontrol (n=24)	P
Yaş (yıl)	37.7±11.0	42.1±12.3	36.0±12.9	0.195
Cins (K/X)	20/2 (90.5/9.5)	20/4 (83.3/16.7)	21/3 (80.8/19.2)	0.611
TSH (µU/mL)	2.28 (1.85)	10.69 (11.02)	2.02 (1.04)	<0.001
sT4 (ng/mL)	1.07 (0.18)	0.91 (0.27)	1.05 (0.21)	0.002
sT3 (pg/mL)	3.34 (0.27)	3.53 (0.54)	3.25 (0.64)	0.299
Anti-TPO (U/mL)	1300.0 (1343.5)	1300.0 (2179.8)	43.0 (22.7)	<0.001
Anti-T (U/mL)	146.7 (107.2)	183.5 (992.0)	25.9 (17.6)	<0.001
Tiroid Volü (mL)	13.6 (7.3)	8.1 (7.8)	11.8 (17.8)	0.022
IL-17 (pg/mL)	6.23 (8.37)	4.58 (1.62)	4.04 (4.57)	0.042
IL-23 (pg/mL)	766.33 (776.76)	207.53 (87.42)	220.89 (105.41)	<0.001

*ortalama

†snp (%)

‡medyan [interkartil aralık]

K: kadın, E: erkek, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest T4, sT3: serbest T3, anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikor, anti-T: anti-tiroid mikrosomal antikor, Tiroid Volü: Total Tiroid bezi volümü, IL-17: Interlökin 17, IL-23: Interlökin 23

Tablo-1

Tablo-2. Hashimoto tiroiditi olan interlökin düzeyleri ve tiroid testleri arasındaki korelasyonlar

	IL-17	IL-23
TSH	-0,363*	-0,602**
sT4	0,402**	0,423**
sT3	0,017	-0,052
AntiTPO	-0,035	-0,011
AntiT	0,042	-0,064
Tiroid Volü	-0,072	0,189

Spearman korelasyon testi sonrası elde edilen korelasyon katsayıları [p]

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı

TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest T4, sT3: serbest T3, anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikor, anti-T: anti-tiroid mikrosomal antikor, Tiroid Volü: Total Tiroid bezi volümü, IL-17: Interlökin 17, IL-23: Interlökin 23

Tablo-2

P 139 TİROGLOSSAL KANAL KİSTİ PAPİLLER KARSİNOMUNDAN YOLA ÇIKILARAK TANI ALAN OKKULT TİROİD MİKROPAPİLLER KANSER: OLGU SUNUMU*

Başak Karbek¹, Mustafa Şahin², Nujen Çolak Bozkurt³, Oya Topaloğlu³, Erman Çakal³, Murat Karaşen⁴, Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

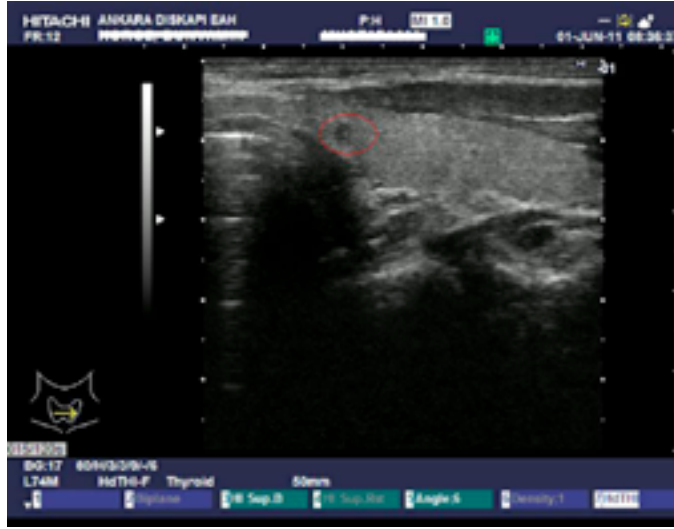
⁴ Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

Tiroglossal kanal kistinden %1 oranında malign tümör gelişebilir. En sık görülen malign patoloji tiroidin papiller karsinomudur. Tanı genellikle cerrahi sonrası çıkarılan

dokunun patolojik incelemesi sonucunda konur. Biz, tiroglossal duk-tus kisti tanısıyla opere olan ve histopatolojisi papiller karsinom olarak raporlandıktan sonra yaptığımız incelemelerde, tiroidin mikropapiller kanseri tespit ettiğimiz bir vakamızı sunmayı planladık.

Boyun orta hattında ele gelen kitle şikâyetiyle, kulak burun boğaz (KBB) polikliniğine başvuran 41 yaşında erkek hastanın yapılan boyun ultrasonografisinde (USG); hyoid kemik superior sağ lateral komşuluğunda 20x15 mm düzensiz solid komponent içeren kistik kitle lezyonu izlenmiş. Tiroid gland boyutları normal, konturları düzgün, eko paterni homojen izlenmiş ve gland içerisinde eko farkı oluşturan bir lezyon tespit edilmemiş. Kitle eksizyonu planlanan hastanın ameliyat öncesi çekilen bilgisayarlı boyun tomografisi (BT) incelemesinde de benzer şekilde hyoid kemik anterosuperiorunda 19x13 mm lobüle konturlu hipodens kitle izlenmiş, patolojik boyut ve görünümde lenf nodu izlenmemiş, tiroid bezinde yer kaplayan lezyon tanımlanmamış. Hastaya KBB kliniği tarafından 04.2011 tarihinde kitle eksizyonu yapılmış, histopatolojik inceleme papiller karsinom olarak rapor edilmesi üzerine hasta, polikliniğimize refere edilmiş. Yapılan biyokimyasal incelemelerde, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastaya kliniğimizde gerçekleştirilen tiroid USG’de sağ lob istmus komşuluğunda 2x3x3mm hipoeoik lezyon tespit edildi (Şekil 1). Bu lezyonun elastografi skoru=4, strain indeksi=2,67 olarak ölçüldü (Şekil 2). Lezyondan yaptığımız ince iğne aspirasyonu sonucu papiller karsinom olarak raporlandı. Hastaya total tiroidektomi ve anterior boyun diseksiyonu yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; 4 mm ve 2 mm çapında 2 odak halinde papiller mikrokarsinom tespit edildi. Değerlendirilen 20 adet lenf nodu ve tiroglossal remnantta tümör rapor edilmedi.

Karsinom rastlanan tiroglossal kistlerde en sık kanser bizzim olgumuzda da olduğu gibi papiller karsinomdur (%85). Tiroglossal kist tespit edilen hastalarda tiroid glandının ve boyun lenf nodlarının ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Öncelikle saptanan karsinomanın primer olup olmadığı araştırılmalıdır, bu ayrıntılı değerlendirme hastaya yapılacak olan operasyonun tipinin belirlenmesi açısından da önem arz etmektedir.



Şekil 1. Tiroid bezi Ultrasonografi görüntüsü



Şekil 2. Tiroid nodülü elastosonografi görüntüsü

P 140 TİROİD PAPİLLER KARSİNOM, RENAL HÜCRELİ KANSER, KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VAKASI: YENİ BİR BİRLİKTELİK Mİ?

Ali Rıza Çimen, Çiğdem Özkan, Ethem Turgay Cerit, Ceyla Konca Değertekin, Ayhan Karakoç, Göksun Ayvaz, Nuri Çakır
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Tiroid kanseri, endokrin bez maligniteleri arasında en sık görülen kanserdir . Tiroid kanseri ile izlenen vakalarda ikinci primer malignite görülme sıklığı artmıştır . Burada eş-zamanlı olarak tiroid kanseri, renal hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi tanısı almış olan bir vaka tartışılacaktır.

VAKA: 53 yaşında, kadın hasta, boyunda şişlik, nefes darlığı şikayeti ile başvurduğunda yapılan tiroid ultrasonografisinde sağ lob orta kesim posteriorda 17x11x10 mm düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik nodül tespit edilmesi üzerine yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi planlanan hastanın sitoloji raporu papiller karsinom ile uyumlu raporlandı. Preoperatif yapılan boyun ultrasonografisinde metastaz yönünden şüpheli lenf nodlarının görülmesi üzerine yapılan lenf nodu ince iğne aspirasyon biyopsisi ise papiller karsinom içeren sağ lenf nodu sitolojisi ve papiller karsinom yönünden atipik hücreler içeren sol ve sağ lenf bezi sitoloji bulguları olarak rapor edildi. Hastanın eşzamanlı olarak yanağrsı nedeni ile yapılan tetkiklerinde abdomen tomografisinde 40 mm çaplı kitle tespit edildi. Hastaya öncelikli olarak radikal nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu renal hücreli karsinom olarak rapor edildi. Takiben hastaya total tiroidektomi + lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Patolojik olarak sağ lobda 15 mm Papiller karsinom; klasik varyant, tiroid kapsülü ve perikapsüler yumuşak dokuya invazyon gösteren, sol lobda 2 mm cerrahi sınırdan devamlılık göstermeyen, kapsül invazyonu izlenmeyen multifokal tümör izlendi. Diseke edilen 55 lenf nodundan 11'inde papiller karsinom metastazı ve tüm lenf nodlarında Kronik lenfositik lösemi/ lenfoma infiltrasyonu tespit edilmiştir olarak rapor edildi. Hastanın multidisipliner olarak takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA: Tiroid kanseri ve renal hücreli karsinom arasındaki ilişki literatürde bildirilmektedir . Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada renal hücreli kanserin tiroid, meme, prostat kanseri hastalarında arttığı, bu kanserler arasında da en kuvvetli ilişkinin renal hücreli karsinom ve tiroid kanseri arasında olduğu bildirilmiştir .Tiroid kanseri ve kronik lenfositik lösemi arasında ilişki tanımlanmamıştır. Tiroid papiller karsinomunda BRAFV600E mutasyonu gösterilmiştir . Yakın dönemde kronik lenfositik lösemide de BRAFV600E mutasyonu rapor edilmiştir . Vakamızdaki tiroid kanseri, kronik lenfositik lösemi arasındaki ilişki BRAFV600E mutasyonu ile ilişkili olabilir. Ancak teknik nedenlerle bu mutasyon vakamızda henüz çalışılamamıştır. Renal hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi ve tiroid kanserini içeren bir sendrom veya birlikteliğe literatürde rastlanmamıştır. Vakamız tiroid kanseri, renal hücreli kanser ve kronik lenfositik lösemisinin eşzamanlı tespit edildiği tespit edebildiğimiz kadarı ile ilk vaka olması nedeni ile önemlidir. Bu vakaların rapor edilmesi olası mutasyonlar, etkin tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve prognozun öngörülebilmesi açısından önemlidir.

P 141 REMİSYONDA RETİNOBLASTOMA TANISI İLE İZLENEN TİROİD KANSERİ OLGUSU

Çiğdem Özkan, Ali Rıza Çimen, Ethem Turgay Cerit, Özlem Turhan İyidir, İlhan Yetkin, Göksun Ayvaz, Nuri Çakır

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

GİRİŞ: Retinoblastoma çocukluk döneminde en sık görülen intraoküler tümördür . RB1 tumor supresyon genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır . Günümüzde uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler ile 5 yıllık sağkalım %93 'lere ulaşmaktadır . Burada remisyonda retinoblastoma tanısı ile izlenen, izleminde tiroid kanseri gelişen bir olgu tartışılacaktır.

OLGU: 22 yaşında kadın hasta boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayesinde tiroid sol lobunda yaklaşık 2 cm boyutunda nodül tespit edilmesi üzerine yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid sol lob inferiorda 21x14x11 mm boyutlarında kalın halolu, sınırları düzenli, periferden kanlanan, hipoekoik yapıda nodül izlenmesi üzerine tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi planlandı. Sitoloji sonucu; hurtle hücre transformasyonu gösteren nodül olarak raporlandı. Özgeçmişinde; 18 aylıkken retinoblastoma tanısı almış, sol göze enükleasyon yapılmış, boyun bölgesi korunarak radyoterapi görmüştü. Ailesinde tiroid kanseri öyküsü yoktu. Hastanın sitoloji bulguları, nodülün ultrasonografik özellikleri ve öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde hastaya operasyon kararı alındı. Hastaya öncelikli olarak sol lobektomi yapıldı. Patoloji sonucu papiller karsinom foliküler varyant olarak rapor edildi. Tümör çapı 16 mm, tiroid dışı yumuşak dokuda tümör invazyonu ve 2 adet metastatik lenf nodu mevcuttu. Hastaya takiben tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı. 100 mCi Radyoaktif iyot verildi. Remisyonda takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA: Herediter retinoblastomalı hastalarda etkin tedavi yöntemleri ile artan sağkalımla birlikte çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak sekonder malignite riskinde artış tanımlanmıştır . Radyoterapi dışında kalan alanlarda en sık gelişen sekonder maligniteler osteosarkomlar, yumuşak doku sarkomları, melanomlar ve tiroid kanserleri olarak belirtilmiştir . Herediter olmayan retinoblastomalı vakalarda ise tiroid kanser riskinde artış belirtilmemiştir. Ancak

bu konuda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Yakın dönemde Li ark. yaptıkları bir çalışmada Rb/E2F1 yolağının tiroid tumorigenezi üzerine etkileri ortaya konmuştur . Anvar ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise Rb ekspresyonunun folliküler adenom, papiller karsinom folliküler varyant ve minimal invaziv foliküler kanser diferansiasyonunda etkin olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak; retinoblastoma öyküsü olan ve tiroid nodülü nedeni ile takip edilen hastalar tiroid kanseri açısından yakın takip edilmelidir.

P 142 HASHİMOTO TİROİDİTİ ZEMİNİNDE PAPİLLER TİROİD KARSİNOM ODAĞI İÇEREN MALİGN STRUMA OVARI: OLGU SUNUMU

Filiz Avcı¹, Dilek Tüzün², Recep Bedir³, Aylin Yazgan⁴, Reyhan Ersoy⁵, Bekir Çakır⁵

1 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Ankara
2 S.B. Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara
3 Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Rize
4 S.B. Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara
5 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Struma Ovari, over teratomlarının monodermal bir varyantı olup matür teratomların %2'sini oluşturur ve oldukça nadir görülür. Çoğunlukla benign olmakla birlikte %5 olguda malign transformasyon görülebilmektedir. Tüm over teratomları içinde görülme sıklığı %0.1-0.3 aralığında bildirilmiştir. Bu bildiride bir malign struma ovari olgusu sunulmuştur.

OLGU: 60 yaşında kadın hasta karın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Rutin kan ve idrar testleri normal sınırlar içindeydi. Pelvik ultrasonografide sağ adneksiyal alanda semisolid kitle tespit edildi. Pelvik MR'da sağ over lojunda 5.8x5.4x4.5 cm düzensiz sınırlı bir kitle mevcuttu. CA19-9 düzeyi 289 U/mL saptandı. Hastanın sağ salpingo-ooferektomi materyali frozen incelemede malign olarak rapor edildi. Bu nedenle hastaya total abdominal histerektomi, sol salpingo-ooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi ve apendektomi yapıldı. Sağ ovarian kitlenin makroskopik incelemesinde kitle 11x7x5 cm boyutlarında olup dıştan lobule görünümüne, beyaz renkte, ve kistik izlenim vermekte idi. Kitlenin kesit yüzeyi kıl yapıları, dış

ve sebum benzeri materyal ile dolu olup bir kenarında 5x4 cm boyutlarında kahverenkli jelatinöz kıvamda bir alan izlendi. Histopatolojik incelemede matür kistik teratoma özgü pilose-base yapılar, kistleri döşeyen çok katlı yassı epitelyum, kırık-dak, solunum yoluna ait epitelyum örnekleri izlendi. Tanımlanan alandan hazırlanan kesitlerde; bir alanda papiller yapılar oluşturan, nükleer çentiklenme ve inklüzyonlar içeren buzlu cam görünümünde nükleusa sahip atipik epitelyum hücrelerinden oluşan tümör izlendi. Tümör çevresinde yaygın kistik dejenerasyon bulguları içeren yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu, germinal merkezleri belirgin lenfoid foliküller ve folikül epitelyum hücrelerinde yaygın Hurthle hücre farklılaşması gösteren tiroidit bulguları gözlemlendi. Bu bulgulara dayanarak papiller tiroid karsinom odağı içeren ve hashimoto tiroiditi bulguları gösteren matur kistik teratom tanısı konuldu. Sol over ve histerektomi materyali patolojisi normaldi. Hastanın tiroid muayenesi normaldi. Tiroid fonksiyonlarına bakıldığında TSH düzeyi 5.37(0.34-4.94) uIU/mL olup Anti-TPO ve Anti-TG pozitif. Tiroid USG ve tiroid sintigrafisinde patoloji saptanmadı. Primer tiroid tümörü olasılığı ekarte edildi. Hasta Evre Ia malign struma ovarii olarak kabul edildi. Hastada bir yıllık izlemde klinik ve radyolojik olarak nüks ve metastazı düşündürecek bulgu saptanmamıştır

P 143 SUBMANDİBULAR YERLEŞİMLİ EKTOPIK TİROİD DOKUSU SAPTANAN BİR OLGU

Ayhan Zengi¹, Fatma Beyazal Çeliker²

¹ Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Van

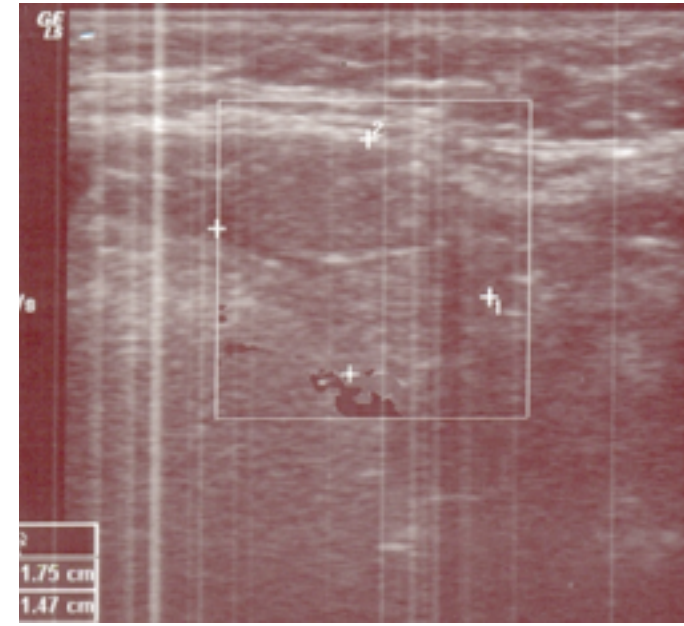
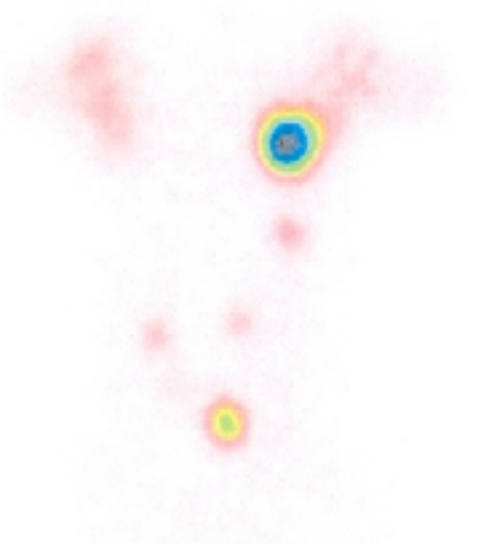
² Medisina Hastanesi, Radyodiagnostik, Van

Amaç: Ektopik yerleşim tiroid bezinin gelişimsel bir anomalisidir. Tiroid dokusunun embriyonel dönemde foramen caecum'dan aşağıya migrasyonu sırasında orta hat boyunca izlediği yol üzerinde her hangi bir lokalizasyonda görülebilir. Submandibular yerleşim ise literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilen oldukça nadir bir durumdur. Bu bildiride, submandibular yerleşimli ektopik tiroid dokusu saptanan bir olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: 2007 yılında multinodüler guatr nedeni ile bilateral total tiroidektomi uygulanan ve histopatolojik incelemesi benign olarak raporlanan 37 yaşında bayan hasta Endokrinoloji polikliniğine rutin kontrolü için başvurdu. 150 mcg /

gün dozunda Levotiroksin kullanmaktaydı ve tiroid fonksiyon testleri ötroidik, tiroid oto antikorları negatifti. Boyun ultrasonografisinde; sağ lob ve isthmus izlenemedi, sol lob lojunda 8x7x17 mm rezüdü doku ile uyumlu heterojen ekoda alan ve sol submandibular gland posterior komşulukta 17x15 mm lobüle kontürlü, tiroid dokusu ile izoeoik kitlesel lezyon izlendi (Resim 1). Boyun BT ile, bu lezyonun submandibular bez posterior kesimi, tiroid kartilaj anterior komşuluğunda, ultrasonografi ile belirlenen boyutlarda, keskin sınırlı olduğu ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu gösterdiği belirlendi. 5 mCi teknesyum 99m perteknetat ile elde edilen tiroid sintigrafisinde, tanımlanan kitle lezyonu ile uyumlu alanda sol submandibular bez inferiorunda artmış aktivite ve tiroid lojunda rezüdü ile uyumlu olabilecek düşük aktivite alanları saptandı (Resim 2). Bu bulgular eşliğinde tanımlanan lezyonun ektopik tiroid dokusu olabileceği düşünüldü.

Sonuç: Submandibular kitle şeklinde görülen ektopik tiroid dokusunun varlığı literatürde 3 şekilde açıklanmaktadır. Birincisi; embriyonik gelişim kusuru sonucu gelişen gerçek lateral aberan tiroid, ikincisi; tiroid karsinom metastazı, üçüncüsü ise; tiroid bezinin operasyonu sırasında tiroid dokusunun ekilmesi. Genellikle submandibular kitle şeklinde karşılaşılan ektopik tiroid dokusu ile ilgili olarak tanısal güçlükler bulunmakla birlikte, tedavi (cerrahi eksizyon) açısından da nadir görülmesi nedeni ile de tam bir konsensus bulunmamaktadır. Malignite potansiyeli bulunan, semptomu olan, fonksiyon gören diğer bir tiroid dokusu bulunan veya kozmetik problemlere sahip olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir.



P 144 YAYGIN PARANKİMAL KALSİFİKASYON İLE MASKELENEN METASTATİK TİROİD PAPİLLER KARSİNOMASI: OLGU SUNUMU

Melia Karaköse¹, Oya Topaloğlu¹, Taner Demirci¹, Müyesser Saykı Arslan¹, Mustafa Özbek¹, Mustafa Şahin², Tuncay Delibaşı¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Papiller tiroid karsinomu, diferansiye tiroid karsinomunun en yaygın görülen formudur. Klinik başvuru bulgusu genellikle tiroid nodülü şeklindedir. Ultrasonografide nodüllerin hipoeoik olması, mikrokalsifikasyon içermesi, kenar düzensizliği olması malignite lehine olan bulgulardır. Burada ultrasonografik incelemede tiroidde nodül ayırt edilmeksizin yaygın parankimal mikrokalsifikasyon saptanan ve patoloji ile metastatik papiller karsinom tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: Yirmi iki yaşında kadın hasta, 3 yıl önce infertilite nedeni ile dış merkezde tetkik edilmiş ve hipotiroidi saptanması üzerine LT4 replasman tedavisi başlanmış. Kontrol amaçlı polikliniğimize başvuran ve 125 mcg LT4 tedavisi alan hastanın laboratuvar testlerinde TSH:3.48m uI/L, sT4:1.15 ng/dl, anti-TG pozitif ve anti-TPO negatif

saptandı. Fizik muayenede tiroidde nodül saptanmadı. Ultrasonografik değerlendirmede parankim ileri derecede heterojen, ekojenitesi belirgin azalmış ve yer yer ince fibröz septalarla bölünmüş olarak izlendi. Sağ orta- alt önde mikro-makrokalsifikasyon odakları içeren heterojen alan mevcuttu. Ancak kalsifikasyonun yoğun olduğu alan ve çevresinde belirgin nodül görünümü mevcut değildi. Bu alanın posterioru da kalsifikasyonun gölgesi nedeni ile yeterince değerlendirilemedi. Şüpheli görünüm olan alanın elastosonografik skoru:4, strain indeksi:7.7 ölçüldü. Anamnezinde radyasyon maruziyeti ve ailede tiroid karsinom öyküsü bulunmayan hastanın kalsifikasyon alanından yapılan ince iğne aspirasyonu biyopsisi papiller tiroid karsinomu olarak rapor edildi. Hastaya total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapıldı. Patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu (onkositik varyant), tümör çapı 1.2 cm (sağ lob), 11/20 metastatik lenf nodu, lenfositik tiroidit olarak rapor edildi.

Ultrasonografik olarak tespit edilen tiroidin yaygın parankimal mikrokalsifikasyonu genellikle benign bir durum olmasına rağmen bu olgularda nodül net ayırt edilemese bile tiroid karsinomu olabileceği akla gelmeli ve ekarte etmek amacıyla aspirasyon yapılmalıdır

P 145 GRAVES HASTALIĞI SEYRİNDE GÖRÜLEN TİROİD KANSERLERİNİN SIKLIĞI VE ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kadriye Aydın, Şafak Akın, Neşe Çınar, Selçuk Dağdelen, Bülent O. Yıldız, Alper Gürlek, Tomris Erbaş, Miyase Bayraktar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Endokrinoloji Ve Metabolizma Ünitesi, Ankara

AMAÇ: Graves hastalığı seyrinde tiroid kanseri nadir fakat dikkat çeken bir konudur. Bugüne değin yapılan çalışmalarda prevalans %0.5 - %18 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda amaçlanan tiroid cerrahisi yapılan Graves hastalarında, tiroid kanseri sıklığını değerlendirmek, tiroid kanseri saptanan ve saptanmayan hastaların klinik bulgularını karşılaştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Ocak 2005- Ocak 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Meta-

bolizma Ünitesi'nde Graves hastalığı nedeniyle değerlendirilen ve tiroid cerrahisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, TSH, sT3, sT4, TSH reseptör antikoru (TRA), tiroid peroksidaz antikoru (TPO), tiroid sintigrafisi, tiroid ultrasonografisi ve tiroid patolojileri retrospektif olarak incelendi. TSH reseptör antikoru ve antiTPO çalışma sürecinde farklı kitlerle çalışılıp normal değerler farklı olduğundan, bu farklılığı yenmek amacıyla hastaların TRA ve TPO değerleri normal aralığın üst sınır değerine bölündü. Elde edilen değer TRA indeks ve TPO indeks olarak adlandırılarak çalışmada kullanıldı.

SONUÇ: Çalışmaya toplam 32 hasta (9 erkek, 23 kadın; yaş ortalaması 38.6 ± 13.6 yıl) dahil edildi. Yedi hastada patoloji sonucuna göre tiroid kanseri (3 papiller, 4 mikropapiller tiroid kanseri) tespit edildi. Tiroid kanseri saptanan ve saptanmayan hastaların klinik verileri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tiroid kanseri saptanan ve saptanmayan Graves hastalarının yaş, cinsiyet, TSH, sT3, sT4, TRA indeks değerleri arasında fark saptanmadı. TPO indeks, kanser saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha düşük bulundu. Her iki grupta sintigrafik özellikler karşılaştırıldığında kanseri olanlarda hipoaktif alan görülme sıklığı daha fazla idi (p=0.04). Kanserli olanların yapılan preoperatif tiroid ultrasonografilerinin hepsinde en az bir tiroid nodül saptanırken, kanseri olmayanlarda bu oran %41.7 olarak bulundu (p<0.05). Malignite şüphesi ile cerrahiye alınan beş hastanın ikisinde tiroid kanseri saptandı. Bu hastalar çıkarıldığında opere edilen Graves hastalarında beklenmedik tiroid kanseri sıklığı %18.5 olarak bulundu.

TARTIŞMA: 1950'lerden günümüze Graves seyrinde tiroid kanseri sıklığı incelenmiş, son dönemlerde giderek artan bir prevalans gözlenmiştir. Çalışmamızda literatüre paralel olarak Graves seyrinde, "beklenmedik" tiroid kanseri sıklığı yüksek bulunmuştur. Kanser saptanan hastaların yaşları saptanmayanlardan yüksek bulunsada istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Kanser saptanan Graves hastalarının sintigrafilerinde hipoaktif alanların varlığı, ultrasonografide nodül görünümü ve antiTPO düşüklüğü risk faktörü olarak dikkat çekmiştir

P 146 TANI AMAÇLI UYGULANAN İYOT-131 İLE ABLATE OLAN EKTOPIK TİROİD DOKUSU: OLGU SUNUMU

Alper Celil Usluoğulları¹, Fatma Sağlam¹, Nilüfer Poyraz², Şahin Doğanay¹, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği

Otopsi çalışmalarında ektoptik tiroid dokusu varlığı %10 oranında bildirilmiştir. Asemptomatik kişilerde ektoptik tiroid dokusunun önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte ektoptik tiroid dokusunun tiroid kanseri için artmış risk oluşturduğuna dair raporlar literatürde mevcuttur. İyot-131 ektoptik tiroid dokusu araştırılmasında kullanılmaktadır. Tarama sintigrafisi düşük doz (2-5 mCi) ile yapılır. Tiroid bezinin gramı başına yaklaşık 6 MBq (160 µCi) verilen İyot-131 ise ablasyon dozudur. Bu bildiride iki kez yapılmış tiroid operasyonu sonrası yapılan kontrolünde dil köküne yakın ektoptik tiroid dokusu saptanan, sitolojisinde atipik hücreler görülen ve tanı amaçlı uygulanan İyot-131 ile ablate olan bir olgu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU: 14 yıl önce Toksik Diffüz Guatr (TDG) tanısı ile bilateral subtotal tiroidektomi uygulanan 42 yaşındaki kadın hastaya nüks toksik diffüz nodüler guatr tanısı ile tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmıştı. Histopatolojik inceleme nodüler hiperplazi ile uyumlu idi. Hastanın operasyon sonrası altıncı ay kontrolünde yapılan tiroid ultrasonografisinde rezidü tiroid dokusu izlenmiyordu ancak orta hatta, hyoid kemik hizasında, 12X24 mm boyutunda, color doppler ile internal kanlanması artmış, ektoptik tiroid dokusu ile uyumlu düzgün sınırlı, hipoekoik doku mevcuttu. USG eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB); yayma preparatlar kolloidden fakir ve hiposellüler idi. Değerlendirilen hücre gruplarında nükleer irileşme, üst üste binme eğilimi, pleomorfizm ve çentik varlığı dikkati çekmekte idi. Tekrarlanan İİAB sonucu "önemi belirlenemeyen atipi" olarak raporlandı. İİAB sırasında hazırlanan yıkama örneklerinden bakılan tiroglobulin seviyesi >300 idi. Hastaya operasyon önerildi ancak hasta üçüncü kez opere olmayı reddetti. Bu nedenle malignite ve uzak metastaz varlığını değerlendirmek amacı ile 3 mCi İyot-131 ile tüm vücut tarama yapıldı ve sadece boyunda star artefakta neden olan aktivite birikimi izlendi. Si-

tolojik bulgular nedeni ile üç ay sonra yapılan boyun USG'de ise ektoptik tiroid dokusu izlenmiyordu. L-Tiroksin tedavisi kesildikten sonra çekilen tiroid sintigrafisinde de ektoptik tiroid dokusunu düşündürecek bulguya rastlanmadı. İyot-131 uygulaması sonrası dokunun ablate olduğu kararına varıldı. Hasta halen 150 mcg/gün L-Tiroksin tedavisi altında ve asemptomatiktir. Olgu ektoptik tiroid dokusunun nadir görülmesi ve ilginç klinik seyri nedeni ile sunulmuştur.

P 147 İSKEMİK-MODİFİYE ALBUMİN VE HİPOTİROİDİZM

İnan Anaforoğlu, Ömer İnceçayır, Kerem Ersoy, Mehmet Aşık, Ekrem Algün

Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

Amaç: Hipotiroidi ile aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki hakkındaki bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, ateroskleroz ile hipotiroidizm arasında ilişki olduğu gösterilmişken, bazı çalışmalarda bir ilişki olmadığı söylenmektedir. İskemik-modifiye albumin (İMA), iskemik ve aterosklerotik durumlarda arttığı gözlenen yeni bir biyokimyasal belirteç olarak son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, hipotiroidisi veya subklinik hipotiroidisi olan hastaları normal popülasyonla İMA düzeyleri yönünden karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya yaş ortalaması, 39,9±12 yıl olan 11'i erkek, 74'ü kadın 85 kişi dahil edildi. Bu kişilerin %56,5'u (n=48) ötiroid, %28,2'si (n=24) subklinik hipotiroid, %15,3'ü (n=13) aşikar hipotiroidiydi. Grupların demografik verileri, açlık kan şekeri, serum lipid düzeyi değerlerine bakıldı. Metabolik sendrom varlığı ATP III/NCEP kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar, yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık ve tokluk kan şekeri, HDL, LDL, trigliserid, metabolik sendrom varlığı bakımından birbirine benzerdi (P= 0,335/0,688/0,159/0,699/0,640/0,154/0,102/0,790/0,383/0,410/0,321, sırasıyla). Gruplar arasında İMA değerleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı; ötiroid: 0,2±0,08 absorbant unit (ABSU), subklinik hipotiroidi: 0,18±0,08 ABSU, aşikar hipotiroidi: 0,2±0,09 ABSU idi (P=0,754). Cinsiyet, sigara kullanımı, metabolik sendrom varlığı, tiroid otoantikör varlığı bakımından İMA ortalamalarında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi (P=0,748/0,952/0,816/0,732, sırasıyla).

Sonuç: Hastaların tiroid hormon düzeyleri ile İMA arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Daha çok akut iskemik olaylarda kullanımı ön planda olan İMA'nın kronik aterosklerotik-inflamatuvar süreçlerde kullanımı ile ilgili, daha fazla sayıda vaka ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

		GRUPLARDA İMA			P
		Ötiroid	Subklinik	Hipotiroid	
Cinsiyet	Erkek	43 (89,6)	22 (91,7)	9 (69,2)	0,123
	Erkek	5 (10,4)	2 (8,3)	4 (30,8)	
İMA (ABSU)		0,20±0,08	0,18±0,08	0,20±0,09	0,754
Yaş (yıl)		40,0±12,2	38,0±11,6	43,2±12,4	0,464
BMI (kg/m ²)		30,2±6,6	28,2±5,7	29,7±6,5	0,688
Sigara (n, %)		4 (9,3)	2 (8,3)	2 (15,4)	-
TG (mmHg)		126,9±19,2	129,2±15,6	127,7±11,7	0,699
DMG (mmHg)		82,4±11,6	84,4±11,5	81,5±9,0	0,640
AKŞ (mg/dl)		95,7±8,5	93,4±9,7	90,5±9,2	0,154
Bel Çevresi (cm)		93,4±14,9	86,9±10,3	90,4±13,6	0,159
HDL (mg/dl)		52,6±13,4	50,6±8,3	49,2±10,9	0,790
TG (mg/dl)		128,8±95,0	111,1±49,8	136,6±54,2	0,410
Met Sendrom (n, %)		15 (31,3)	9 (37,5)	7 (53,8)	0,321
TRG (mg/dl)		116,3±26,7	102,5±21,1	100,1±25,5	0,102
TSH (0,35-5,5 µU/ml) µU/ml)		1,9±1,0	6,9±1,1	35,4±20,9	<0,001
T3 (2,3-4,2 µg/ml)		3,3±0,3	3,1±0,4	2,6±0,9	0,035
T4 (0,89-1,76 µg/dl)		1,0±0,2	0,9±0,1	0,8±0,4	<0,001

P 148 PAPİLLER TİROİD KANSERLİ VAKALARIMIZ

Ersin Akarsu¹, Müge Özsan¹, Suna Erkilic², Şebnem Aktaran³, Hakan Korkmaz¹, Mustafa Araz¹, Göktürk Maralcan⁴, Zeki Çelen⁵, Gülçimen Güven⁶
1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
2 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
3 Acıbadem Adana Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı
4 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
5 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı
6 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kliniğimizde 2005-2012 tarihleri arasında papiller tiroid kanseri tanısı ile takip edilen 279 vaka retrospektif incelenerek klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların 229 (%82,7)'u kadın, 48 (%17,2)'i erkekti. Tanı sırasında ortalama yaş 43,1±13,5 yıldı. Olguların 172 (%61,7)'sine bilateral total tiroidektomi, 14(%5)'üne bilateral tiroidektomi ile birlikte santral boyun diseksiyonu yapıldı. Vakaların 195(%69,9)'inde tümör boyutu 1 cm üzerindiyken, 84 (%30,1)'ünde 1 cm'den daha küçüktü (mikrokarsinom). Sitopatolojik olarak en sık görülen alt tip papiller foliküler tip olup 126 (%45,2) olguda izlendi. İkinci sıklıkla 72(%25,8) vakada kombine tip izlendi. Kombine tip olarak en sık papiller foliküler+ klasik tip olup 31 (%43,1) vakada izlendi. Daha sonra sırasıyla papiller foliküler+ trabeküler tip 16 (%22,2) vakada, foliküler+onkositik tip 14 vakada görüldü. Vakaların 175(%62,7)'ine radyoaktif iyot ablasyonu (RAİ) yapıldı. RAİ yapılanların 50'si papiller mikrokarsinomdu. 25,2 ± 22,2 ay izlem süresi boyunca 2 hastada akciğer metastazı gelişti, 1 hastada akciğer metastazı nedeniyle mortalite gelişti. Sonuç olarak papiller mikrokarsinomlu (PMK) hastaların sayısında artış dikkat çekiyordu. Özellikle bilateral veya multisentrik olan PMK olgularının izlem ve tedavisinin papiller tiroid kanser olgularına benzer yöntemlerle yapılması gerektiği kanısına varıldı.

YAŞ(ort ±SD)	43,1± 13,5
CİNSİYET (n,%)	
erkek	48 (,2)
Kadın	229 (.,7)
OPERASYON(n,%)	
Bilateral Total Tiroidenktomi (BTT)	172 (a,7)
BTT+ Santral Boyun Diseksiyonu	14(%5)
Subtotal Tiroidektomi	87(1,2)

Lobektomi	6 (%2,1)
BOYUT (n,%)	
1 cm >	84 (0,1)
1 cm <	195(i,9)
TÜMÖR TİPİ	
Papiller foliküler	126 (E,2)
Papiller klasik	29 (,4)
Onkositik	8 (%2,9)
Kombine	72 (%8)
Diffiz Sklerozan	3 (%1,1)
Trabeküler	4 (%1,4)
Tall Cell	1 (%0,4)
Kistik	1 (%0,4)
Tipi tespit edilemeyen	5 (%1,8)
RAİ (n,%)	
Alan	175(b,7)
Almayan	104(7,3)

P 149 SİKLOSPORİN TEDAVİSİ ALTINDA GELİŞEN OTOİMMÜN KÖKENLİ TİROİD HASTALIKLARI: İKİ OLGUNUN SUNUMU

Eda Demir Önal, Alper Celil Usluoğulları, Dilek Karakaya Arpacı, Rıfki Üçler, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Ankara

Herhangi bir nedenle immün supresyonu olan kişilerde otoimmün kökenli hastalıkların görülmesi beklenmeyen bir durumdur. Bu bildiride siklosporin tedavisi altında iken Graves hastalığı ve subakut tiroidit tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1: 47 yaşında kadın hasta, hipoplastik anemi tanısı ile üç yıldır siklosporin tedavisi alırken son iki aydır olan hızlı kilo kaybı, terleme ve ellerde titreme yakınması ile başvurdu. Tetkiklerinde TSH: 0.005 uIU/ml (0.27-4.2), sT4: 7.77 ng/dl (0.9-1.7), sT3: 28.56 pg/ml (1.8-4.6), Anti-TPO ve Anti-TG tiroglobulin pozitif, TSH reseptör antikoru: 95 u/L (0-14) idi. USG'de tiroid glandının boyutları artmış ve parankimi hete-

rojen izleniyordu. Tiroid sintigrafisinde non homojen artmış aktivite tutulumu mevcuttu. RAI uptake ölçümü 4.saatte: %46 (15-25), 24.saatte: %27 (25-35) idi. Klinik ve laboratuvar bulgularla hastaya Graves hastalığı tanısı konularak antitiroid tedavi başlandı ve takiplerinde ötiroid durum sağlandı.

OLGU 2: 41 yaşında kadın hastanın bir yıldır psöriasis tanısı ile siklosporin tedavisi alırken tiroid lojunda ağrı ve hassasiyet nedeni ile yapılan tetkiklerinde subklinik hipertiroidi saptandı. TSH: 0.015 uIU/ml, sT4: 1.48 ng/dl, sT3: 3.92 pg/ml, Anti-TPO negatif, Anti-TG pozitif, TSH reseptör antikoru: 5 u/L idi. Tiroid USG kronik tiroidit zemininde nodüller guatr olarak raporlandı. Tiroid sintigrafisi nonhomojen aktivite dağılımı izlenen kısmi olarak suprese tiroid bezi ile uyumlu idi. RAI uptake ölçümü 4.saatte: %1, 24.saatte: %0 bulundu. Subakut tiroidit tanısı konulan hastaya nonsteroid antiinflamatuvar ve bete bloker tedavi başlandı. Siklosporin tedavisi Dermatoloji bölümünce kesildikten bir ay sonra yapılan kontrolde hasta ötiroid idi.

SONUÇ: Siklosporin, Graves oftalmopatisi tedavisinde de kullanılan bir ajandır. SiklosporinA; Ca, IL-3, IL-4, IL-5 tarafından indüklenen T ve B hücre proliferasyonunu ve sitotoksik T hücre ekzositozunu inhibe etmektedir. Ancak nadiren immün sistemde anormal modülasyon yaparak beklenenin aksine otoimmün kökenli hastalıkların gelişmesine de neden olabilir. Sunulan olgularda da otoimmün kökenli tiroid patolojileri gelişmiştir. Siklosporin kullanan hastaların özellikle aile öyküsü veya otoimmün kökenli başka bir hastalığı varsa otoimmün tiroid patolojileri bakımından da periyodik olarak tetkik edilmesi önerilir.

P 150 TOKSİK NODULLU HASTADA GELİŞEN SUBAKUT TİROİDİT

Ahmet Kaya¹, Mustafa Kulaksızoğlu¹, Güngör Taştekin²

¹ Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü

Toksik nodüler guatr ve subakut tiroidit birlikteliği klinik olarak nadirdir; toksik nodüler guatr ve Graves hastalığı alevlenme dönemleri ile karışabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları yanında rutin tiroid sintigrafisi, MIBI gibi perfüzyon sintigrafileri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Olgu sunumu: 41 yaşında kadın hasta, 5 yıldır ötiroid nodüller tiroid hastalığı nedeniyle takip ediliyor. Son 2 haftadır baş ağrısı, yutma güçlüğü, kulak dolgunluğu ve boğazında şişlik yakınmaları nedeniyle başvuran hastanın fizik muayenesinde vücut ısısı 37.1° C, nabız 96/dakika ritmik, ellerde ince tremor, tiroitte yaygın hassasiyet ve ağrı, sol lobda yaklaşık 20 mmlık nodül saptandı. Bakılan sedimantasyon hızı 65 mm/h, sT3 16.21 (2.5-3.9) pg/mL, sT4 6.53 (0.61-1.12) ng/dL, TSH 0.011 (0.5-4.5) µIU/mL idi. Tiroid ultrasonografisinde sol lobda 12X22 mm boyutunda solid nodüler lezyon izlendi. Nodül dışı alanlarda heterojen görünüm mevcuttu. Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisinde tiroid bezinde supresyon ve sol lop üst polde hiperaktif nodül izlendi. Nodül dışı alanlarda ise yaygın irregüler dağılım dikkati çekmekte idi. Dinamik ve statik MIBI tiroid sintigrafisinde sol lob üst polde hipoaktif alan, diğer tüm kesimlerde artmış tutulum izlendi. Bu durum akut ve subakut tiroidit tanısını destekler. Nonsteroid antiinflamatuvar tedavi ile yakınmasının azalması ve geçmesi, sedimantasyonun normalleşmesi, rutin tiroid ve MIBI sintigrafisi tablonun subakut tiroidit lehine olduğunu düşündürür. Toksik nodül ve subakut tiroidit birlikteliği çok nadirdir, ayırıcı tanıda Tc-99 sintigrafisinin yanında MIBI de yardımcı olabilir.

P 151 NADİR BİR HİPERTİROİDİ SEBEBİ;TSH'OMA:BİR OLGU SUNUSU

Okan Bakiner, Emre Bozkırlı, Melek Eda Ertörer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prevalansı milyonda bir olan ve tüm hipofizer adenomların Olgu:26 yaşında kadın hasta üç aydır olan çarpıntı, terleme, kilo kaybı ve nefes darlığı yakınmalarıyla başvurdu. Sorgusunda bilinen ek hastalığı ve aile öyküsünde özellik bulunmayan hastanın, iki aydır dış merkezde başlanan antitiroid ajanı (propiltiourasil 300 mg/g) düzenli kullanmasına rağmen semptomlarının düzelmediği öğrenildi. Muayenesinde tiroid evre 2 diffüz büyümüş, arteriyel kan basıncı 160/85 mm/hG ve nabız ritmik taşikardik (127 v/dk) olarak bulundu. Laboratuvar analizlerinde serum serbest T3, TSH hormon düzeyleri yüksek, serbest T4 düzeyi normalin üst sınırında ve serum antitiroglobulin ile antitiroid peroksidaz antikorları yüksek saptandı. Tiroid fonksiyon

testleri tekrarlanarak doğrulandı. Tiroid doppler-ultra-sonografisinde lob boyutlarında ve tiroid kanlanması artışı ile yaygın diffüz heterojenite bulundu. Antitiroid ajan kesildikten bir ay sonra yenilenen testlerde benzer olarak yüksek TSH ve serbest T3 düzeyleri saptandı. Sintigrafide diffüz artmış aktivite tutulumu gösteren hiperplazik tiroid bezi olan hastanın RAI-131 tutulumu belirgin artmış (24. saatte %56) bulundu. TSH bağımlı hipertiroidi düşünülen hastaya uygulanan TRH (tirotropin serbestleştirici hormon) stimülasyon testi ve sonrasında T3 baskılama testinde TSH yanıtının değişmediği gözlemlendi. Serum alfa subunit pituitar glikoprotein düzeyi (3,9 ng/ml ;normali <1 ng/ml) yüksek saptandı. Sonrasında yapılan hipofizer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz orta hatta 11 mm çaplı, optik kiazma ilişkisiz, adenomla uyumlu lezyon saptandı. Görme alanı normal olan hastanın diğer ön hipofiz hormonlarında patoloji saptanmadı. TSH'oma tanısı alan hastaya nöroşirurji kliniğince transnazal-transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulandı. Patolojisi hipofiz adenomu olarak raporlanan hastada postoperatif panhipopituitarizm gelişti. Uygun hormon replasmanına başlanan hastanın operasyon sonrası üçüncü ayında hipofiz MRG empty sella ile uyumlu idi. Operasyonun sekizinci ayındada tiroid otoantikorları halen yüksek olan hastanın tiroid ultrasonografisinde tiroid loblarında önceye göre küçülme ve kronik tiroidit bulguları saptandı. Hastamızda operasyon sonrası birinci yılda nüks gözlenmemiş olup halen hipofizer yetmezlik nedeniyle hormon replasman tedavisine devam edilmektedir.

Sonuç: Nadir tümörler olan TSH'omaların geç tanısı birincil tedavi olan cerrahide gecikmelere sebep olabilir. Tümör, gecikmiş tanı nedeniyle büyüyebilir. Fibrotik aktiviteye sahip bu tümörlerin büyüüp invaziv hale gelmesi cerrahi çıkarılma şansını azaltabilir ya da cerrahi komplikasyon riskini arttırabilir. Bu hastalarda erken tanı, tedavi başarısı için önemlidir.

P 152 MALİGN MELANOMA NEDENİYLE İNTERFERON ALFA 2A TEDAVİSİ ALIRKEN ORTAYA ÇIKAN BİR OTOİMMUN TİROİDİTE BAĞLI HİPOTİROİDİZM OLGUSU

Fatih Kuzu, Taner Bayraktaroğlu
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

GİRİŞ: Malign melanoma gibi bir çok malign hastalığın tedavisinde interferon kullanılmaktadır. İnterferon tedavisiyle değişik oranda ve sıklıkta tiroid bozuklukları saptanabilmektedir. Melanoma tanısı sonrası interferon tedavisi altında tirotoksikozu takiben hipotiroidizm ortaya çıkan bir otoimmün tiroidit olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU: Otuzbir yaşında erkek hasta, dört yıl önce sağ oturak yeri ciltte ortaya çıkan koyu renkli kitleden yapılan biyopside malign melanom tanısı almış. Ameliyatla kitle çıkarılmış ve lenf bezi normal bulunarak takibe alınmış. Yaklaşık bir yıl önce sağ kasıkta lenf bezlerinden birinde şişlik ortaya çıkmış. Yapılan biyopsi malign melanom metastazı uyumlu bulununca elektif bölgesel lenf bezi diseksiyonu yapılmış. Tedavinin ilk haftası interferon alfa 2b hafta içi 5 gün 30 milyon U/gün s.c başlanmış. Karaciğer enzimleri yükselince bir hafta ara ile azaltılarak tedavinin 7. Haftasında 16 milyon Ü/güne kadar azaltılmış. Sonrasında yaklaşık 2 ay süre ile 9 milyon Ü/gün interferon alfa-2a ile devam edildiği olduğu öğrenildi. Tedavinin bitimine yakın, hepatotoksite gelişince ve interferonu tolere edemeyince kesildiği sırada serbest T3, serbest T4 ve anti-TPO antikoru yüksek, TSH baskılı olarak saptanmış. Sadece beta blokerle takibe alınmış. İlerleyen dönemlerde kan değerlerinde spontan azalmalar ortaya çıkmış. Halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ortaya çıkınca başvurdu. Fiziki muayenesinde 81kg, 186 cm boyunda, nabız dakika sayısı 65/ritmik, tiroid evre 1a pürüklü, sağ gluteal bölge üzeri laterale doğru 10 cm insizyon skarı mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Hastanın malign melanom nedeniyle kullanılan interferona bağlı ortaya çıkan otoimmün tiroidit atağı geçirdiği kabul edildi. Yapılan tetkiklerinde TSH yüksek, serbest T3 ve serbest T4 düzeyi normalin alt sınırlarda bulundu (Tablo 1). Sonografik olarak tiroid parankimi heterojen yer yer hipoekoik

görünümü tiroiditle uyumlu olarak değerlendirildi. Hastamız interferona bağlı ortaya çıkan hipotiroidizmi için replasman tedavisi ile takibe alındı.

TARTIŞMA: Malign melanom tedavisi sırasında interferon kullanan hastalarda tiroid fonksiyonları yakından takip edilmelidir. İnterferon tedavisi otoimmünite gibi önemli klinik sonuçlar ve tedavinin kesilmesine dahi neden olacak yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir.

Tablo 1: İnterferon tedavisi 3. Ay ve kesildikten sonra hastaya ait saptanan tiroid hormon değerleri ve antikor düzeyleri

Tiroid hormon değerleri ve antikor düzeyleri	İnterferon tedavisi 3.ay	İnterferon kesildikten 1 ay	İnterferon kesildikten 2 ay
Serbest T3 (1.8-4.7 pg/ml)	4,74	2,73	3,23
Serbest T4 (0.8-1.9 ng/dl ng/dl)	2,13	1,11	1,18
TSH (0.4-4.0 uIU/ml)	0,006	4,170	11,650
Anti-TG (<60 IU/ml)	214,60	280,09	430,20
Anti-TPO (<34 IU/ml)	354,30	594,56	319,40

TSH, Tiroid stimulan hormon; Anti-TG, anti-tiroglobulin; Anti-TPO, anti-tiroidperoksidaz.

P 153 HASHİMOTO TİROİDİTİNDE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Dilek Dellal¹, Süheyla Görar², Esranur Ademoğlu³, Zehra Candan³, Handan Bekdemir⁴, Ziynet Alphan Üç⁵, Gönül Koç³, Cavit Çulha³, Yalçın Aral³
1 Ağrı Devlet Hastanesi, Endokrinoloji, Ağrı
2 Antalya Devlet Hastanesi, Endokrinoloji, Antalya
3 Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara
4 Çorum Devlet Hastanesi, Endokrinoloji, Çorum
5 Uşak Devlet Hastanesi, Endokrinoloji, Uşak

Amaç: Eser elementler vücutta pekçok organın işlevini etkilediği gibi tiroid bezinin de işlevlerini etkilemektedir. Tiroid otoimmünitesinde oksidatif mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditinde artan oksidatif mekanizmalar, bu elementlerin düzeylerini etkileyebilir. Bu çalışmada amacımız Hashimoto tiroiditli hastalarda serum eser elementlerinden selenyum, çinko, bakır ve demir düzeylerini belirlemek; bu eser elementlerin tiroid fonksiyon testleri ve otoantikor düzeyleri ile olası korelasyonunu belirlemektir.

Hashimoto tiroiditli hastalar ve kontrol gurubunda serum eser element düzeyleri

	Normal (n=27)	Ötiroid Hashimoto (n=33)	Subklinik Hipotiroidi (n=12)	Aşkar Hipotiroidi (n=6)	p
Selenyum (µg/L)	70,03±11,43	68,11±9,80	65,35±12,00	67,16±10,51	0.49
Çinko (µmol/L)	13,26±1,77	12,90±2,87	12,25±1,56	13,81±2,57	0.43
Bakır (µmol/L)	15,75±3,19	16,20±3,03	16,83±5,19	18,13±2,87	0.38
Demir (µg/dL)	69,51±40,23	73,33±39,14	60,25±31,57	60,00±35,22	0.72

Yöntem: Çalışmaya yaşları 18-56 arasında olan, bilinen kronik bir hastalığı ve sürekli ilaç kullanım hikayesi olmayan 51 premenopozal Hashimoto tiroiditli kadın hasta ile yaşları 19-42 arasında değişen 27 sağlıklı premenopozal kadın dahil edildi. Hashimotolu hastalar ötiroid Hashimoto (n=33), subklinik hipotiroidi (n=12) ve aşkar hipotiroid (n=6) olmak üzere üç guruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunda selenyum, çinko, bakır ve demir düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Hashimoto tiroiditli hastalar ve kontrol gurubu arasında serum eser element düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikor düzeyleri ile eser element düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Hashimoto tiroiditli hastalar ve kontrol gurubunda tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeyleri

	Normal (n=27)	Ötiroid Hashimoto (n=33)	Subklinik Hipotiroidi (n=12)	Aşıkır Hipotiroidi (n=6)	P
TSH (µIU/mL)	1,99±1,22	2,34±1,16	10,66±6,92	13,73±8,65	0.0001
sT3 (pg/mL)	3,37±0,33	3,30±0,28	3,21±0,24	3,10±0,23	0.17
sT4 (ng/dL)	1,04±0,15	0,98±0,11	0,87±0,11	0,62±0,04	0.001
Anti-tpo (U/ mL)	41,56±13,72	246,80±276,72	215,50±267,81	122,60±110,40	0.001
Anti-tg (U/ mL)	31,53±12,48	120,06±103,51	208,10±153,61	155,62±42,84	0.12
TRAB (U/L)	7,4±4,16	5,19±3,61	4,42±3,07	4,46±2,35	0.006

P 154 TİROİD KANSERLİ HASTALARIMIZIN ÖZELLİKLERİ

Hatice Sebila Dökmetaş¹, Fatih Kılıçlı¹, Mustafa Aydemir¹, Fettah Acıbuca¹, Ayhan Koyuncu², Şahande Elagöz³

1 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bd, Sivas
2 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ad, Sivas
3 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ad, Sivas

kanser 2 hasta (% .6) idi. Altmış üç vakada tümör boyutu 1 cm'den küçüktü. Evre I olan hasta sayısı 291, evre II hasta sayısı 31, evre III hasta sayısı 19 ve evre IV hasta sayısı 5 idi. Yirmidokuz hastada lenfadenopati tespit edilirken, 316 hastada lenfadenopati yoktu. Hastaların 3'ünde uzak metastaz vardı. Takip edilen 3 hastamız öldü. Bu hastaların 2'si anaplastik tiroid kanseri, 1 tanesi evre IV papiller kanserdi.

Sonuç: Tiroid kanseri toplumda en sık görülen kanserlerdir. Genellikle erken evrede tanı konulan vakalarda mortalite ve morbidite düşüktür.

P 155 İMMÜN-YETMEZLİĞİ OLMAYAN KADIN HASTADA TİROİD NODÜLÜNDE ASPERGİLLUS: OLGU SUNUMU

Sibel Ertek¹, Nuray Can Yılmaz², Özgül Vurupalmaz², Füsün Gediz Özdemirkıran³

1 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa
2 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa
3 Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

Amaç: Literatürde tiroid içerisinde Aspergillus gözlenen tiroid lezyonları nadirdir ve genellikle immün-yetmezliği olan hastalarda ve hematolojik malinitelerde tesbit edilmiştir. İmmün yetmezliği olmayan tek vaka yine Türkiye'den, tiroidektomi materyalinin incelemesi sırasında tesadüfen bulunan bir vakadır. Ultrasonografik görünümü ve tiroid ince

ğne aspirasyonu (TİİA) ile tanı alan vaka bulunmamaktadır. Vaka: 47 yaşında kadın hasta yaklaşık bir yıldır boyununda hissettiği şişlik şikayeti ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral tiroid nodülleri tesbit edilmesi üzerine hastanın tiroid stimüle edici hormon düzeyi (TSH) ve tiroid ultrasonografisi yapıldı. TSH: 1.71 uIU/mL gelen hastanın ultrasonografik incelemesinde tiroid parankimi minimal heterojen, sağ lob ortada 13x8x15 mm mikst yapıda, içerisinde mikrokalsifikasyonlar izlenen sınırları düzensiz nodül (Nodül-1); sağ lob orta mediale çoğunlukla kistik yapıda izlenmekle birlikte düzgün sınırlı, 20.5x22x24.5 mm mikst yapıda, içerisinde septasyonlar ve içerisinde solid yapıdaki superior kutuba yapışık şekilde yaklaşık 4-5 mm çapında, septal bir duvarla çevrili, hipoeoik, "nodül içinde nodül" görünümü veren mikronodüler alanlar içeren nodül (Nodül-2, Şekil 1); sağ lob superolateralde hipoeoik yapıda, sınırları düzensiz, içinde mikrokalsifikasyonlar izlenen 15x9x17 mm nodül (Nodül-3) izlendi. Hastanın nodüllerinden yapılan TİİA sitolojik incelemesinde Nodül 1'de ince kolloid zemininde mikro-normofoliküler patern oluşturan tiroisitler ve Hurthle hücre metaplazisi, Nodül 2'de çok sayıda histiosit ve dejenerer koloidal material, kalsifiye partiküller ve içerisinde Aspergillus fungal hifa'ları gözlemlendi. Nodül 3'te ise mikro-normofoliküler patern oluşturan tiroisitler, kolloid material ve kalsifiye partiküller mevcuttu. Sitoloji sonucu öğrenilen hasta immün yetmezlik açısından tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, immünglobulin G, A, M, oral glukoz tolerans testi, sabah kortizol düzeyi, anti-HIV tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyi, iki yönlü akciğer grafisi ile değerlendirildi. Bu tetkiklerinde ve radyolojik incelemesinde anormal sonuca rastlanmadı. Hastaya total tiroidektomi yapıldı. Makroskopik olarak sağ lobdaki Nodül-2 içi nekrotik material dolu, çevresi kolloid, kistik yapıda, 1.5 cm nodül görünümündeydi. Patolojik incelemesinde duvarı fibrohistiositik, lümeninde nekrotik histiositten zengin material içerisinde 45 derece açı yapan, Periodic Acid Schiff (PAS) pozitif Aspergillus hifaları görüldü. Diğer nodüller adenomatöz hiperplazi ve Hurthle hücre metaplazisi olarak değerlendirildi. Sonuç: TİİA, fungal lezyonların tanısında çevresel kontaminasyonun özellikle dışlanarak değerlendirilmesi gereken bir incelemedir. Literatürde TİİA ile tesbit edilen Aspergillus vakası olmamakla beraber immün-yetmezlik yokken tiroide Aspergillus bulunması nadirdir.



Şekil 1

P 156 BENİGN VE MALİGN NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA METABOLİK SENDROM VE BİLEŞENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sevinç Can, Cüneyd Anıl, Aslı Nar, Alptekin Gürsoy, Neslihan Başçıl Tütüncü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Metabolik Sendrom (MetS) insülin direncinin belirgin rol oynadığı ve metabolik anormalliklerin kümelendiği bir tablodur. Önceki çalışmalarda insülin direnci (iD) olan hastalarda tiroid hacmi ve nodül prevalansının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada benign ve malign nodü-

ler tiroid hastalığı olanlarda metabolik sendrom ve bileşenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerinde takip edilen 430 ötiroid benign nodüler ve 370 ötiroid malign nodüler tiroid hastalığı olan toplam 800 hasta metabolik sendrom ve bileşenleri yönünden incelendi. Nodüllerin patolojik sınıflandırması için ince iğne aspirasyon sitolojisi ya da histopatolojik inceleme dikkate alındı. MetS parametrelerinin yanı sıra insülin düzeyleri ve homeostasis model assessment- IR (HOMA-IR) ile hesaplanan İD seviyeleri değerlendirildi. Ayrıca, sonuçlar MetS prevalansı üzerine yapılmış olan bir referans popülasyon araştırmasının sonuçları ile de karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 800 hastanın %59,8'inde (n=478) metabolik sendrom saptandı. Referans popülasyon çalışmasında prevalans %33,8 idi (p<0,001). Benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (benign nodüler grupta % 61,4, malign nodüler grupta % 57,8, p>0,05). Metabolik sendrom bileşenleri incelendiğinde en çok yüksek bel çevresi değeri (n=520, %65), ikinci sıklıkta düşük HDL kolesterol düzeyi (n=518, %64,8) ve en az da yüksek kan şekeri değeri (n=246, %30,8) olduğu saptandı. Benign ve malign nodüler tiroid grupları ayrı ayrı incelendiklerinde ise benign grubun MetS bileşen dağılımı genel ortalama ile benzer sıklıkta olup, malign grubun MetS bileşen dağılımında en sık düşük HDL kolesterol düzeyi (%71,9), en az ise kan basıncı yüksekliği (%26,2) olduğu bulundu. Benign ve malign nodüler tiroid gruplar arasında insülin düzeyleri (sırasıyla 9,06±5,3 IU/ml ve 8,68±4,8 IU/ml, p>0,05) ve insülin direnci (sırasıyla 2,74±2,9 ve 2,4±2,2, p>0,05) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Popülasyon verileri gözönüne alındığında, sonuçlar nodüler tiroid patolojisi olan hastaların, nodüler tiroid hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak artmış metabolik sendrom prevalansına sahip olduklarını göstermektedir (sırasıyla %59,8 ve %33,8). Verilerimiz, nodül formasyonu için insülin direncinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak benign ve malign nodüler gruplar arasında MetS bileşenlerinin dağılımı açısından fark olmadığını göstermektedir.

P 157 PAPİLLER MİKROKARSİNOMLU HASTADA POSTOPERATİF 2. YILDA ORTAYA ÇIKAN OFTALMOPATİ

Mustafa Altay, Ali R. Çimen, Çiğdem Özkan, E. Turgay Cerit, Ceyla Değertekin, Özlem İyidir, Ayhan Karakoç, Göksun Ayvaz, Nuri Çakır, Metin Arslan

1 Gazi Univ Tıp Fak¹

Kırkaltı yaşında bayan hasta yaklaşık 3 yıl önce yaptırdığı USG'de kronik tiroidit ve multinodüler guatr saptanmış. Klinik ve laboratuvar olarak ötiroid olan ve ilaçsız takip edilen hastaya TİAB yapılmış. Sitoloji sonucu foliküler neoplazi şüphesi olması üzerine hastaya total tiroidektomi uygulanmış. Patoloji sonucunda sağda Hashimoto tiroiditi zemininde 7 mm papiller mikrokarsinom ve sol lobda hurtle hücre neoplazisi saptanmış. Bilinen başka bir hastalığı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan hastanın postoperatif takiplerinde yapılan boyun USG'de rezidü ve LAP saptanmadı. TG düzeyleri < 0,2 olan hasta levotiroksin supresyonu altında izlenirken (175 mc/gün) postoperatif yaklaşık 24. ayda özellikle sol gözde olmak üzere her iki gözde dışarı doğru belirginleşme fark etmiş. Hastaya yapılan göz muayenesinde bilateral egzoftalmus saptandı, bilateral üst göz kapağında retraksiyon vardı ve bilateral görmesi tamdı. Hertel egzoftalmometre ölçümünde sağ göz 20 mm sol göz 22 mm idi. Hastaya çekilen orbita BT," her iki orbitada inferior medial ve superior rektus kasları normalin üst sınırındadır. Kalınlıkları 5 mm'yi geçmemektedir. Her iki bulbus okuli santral kesimi interzigomatik çizginin anteriorundadır (egzoftalmus). İntra ve ekstrakonal yağ planları açıktır" şeklinde raporlandı. Hastanın TSH reseptör antikoru normal sınırlarda saptandı (9,46 U/L), anti-TPO ve anti-T antikoru ise preoperatif dönemde olduğu gibi yüksekti (sırasıyla 304,5 U/L ve 134,4 U/mL). Yapılan tiroid sintigrafisinde: Boyunda tiroit bezi her iki lob lojunda iki odakta rezidü tiroit dokusuna ait fokal düşük düzeyde aktivite tutulumu saptandı ve RAIU testinde 4. saat uptake değeri % 1,07 ve 24. saat uptake değeri:% 1,67 saptandı. Hastanın kullanmakta olduğu levotiroksin dozu azaltıldı ve herhangi bir şikayeti olmayan hasta semptomatik tedavi ile takibe alındı.

Literatürde papiller karsinom veya nodüler guatr nedeniyle yapılan operasyonlar sonrası nadir de olsa Graves hastalığı ve yine nadiren oftalmopati bildirilmiştir. Ancak bunlar ge-

nellikle parsiyel tiroidektomili veya RAI tedavisi almış hastalardır. Olgumuzun tedavi öncesi Hashimoto tiroiditi ve otoantikor pozitifliği olmasına rağmen oftalmopati bulgusu yoktu. Ayrıca hastamız RAI tedavisi almamıştı. Uzun süre aşırı TSH

Hastanın laboratuvar takipleri

	Preoperatif	Postop 3. ay	Postop 10. ay	Postop 24. ay	Postop 27. ay
TSH	1,49	0,03	0,09	0,16	0,03
TG	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Anti-T	330	194,3	101,8	153	134,4

supresyonu yapılması ve USG'de görünmemesine rağmen otoantikor üreten minimal rezidü dokusunun olmasının hastamızda oftalmopatiye zemin hazırladığını düşünmekteyiz.

A

Abalı, Hüseyin	267
Abdul-Ghani, Muhammad A.	208
Acar, Yaşar	261, 297
Acıbuca, Fettah	249, 309, 346
Açmaz, Gökhan	206
Ademoğlu, Esranur	345
Akalın, Aysen	169
Akar Bayram, Nihal	206, 282
Akarsu, Ersin	88, 342
Akbaba, Gülhan	294
Akbay, Esen	172
Akdeniz, Zeynep	321
Akgüllü, Çağdaş	219
Akın, Fulya	290
Akın, Mehmet Mustafa	329
Akın, Şafak	224, 287, 339
Akkaymak, Esra	332
Akkurt, Ayşen	247, 275, 290
Akkan, Ahmet	225
Akpınar, Muhammet Yener	261
Aksoy, Nurten	262
Aksu, Murat	213
Aksu, Oğuzhan	225, 252, 320
Aktaran, Şebnem	342
Aktaş Yılmaz, Banu	207, 334
Aktürk, Müjde	204, 242, 243
Akyel, Ahmet	207
Akyüz, Mahmut	256
Alarslan, Pınar	236, 252, 276
Albayrak, Aynur	217, 274
Algün, Ekrem	244, 270, 306, 307, 341
Alış, Metin	239, 283, 284
Alluşoğlu, Serpil	326
Alpaslan Pınarlı, Ferda	217, 268
Alphan Üç, Ziyet	238, 345
Altay, Mustafa	204, 242, 243, 348
Altinova, Alev	242
Altunbaş, Hasan	17, 256, 277, 284, 300, 322, 323, 327
Altunbaş, Hasan Ali	241, 261
Altuntaş, Atıla	225
Altuntaş, Yüksel	305
Anaforoğlu, İnan	244, 270, 306, 307, 341
Andiç, Çağatay	267
Angay, Serap	312
Anıl, Cüneyd	347
Aral, Yalçın	237, 238, 298, 323, 345
Araz, Mustafa	314, 342
Arduç, Ayşe	257, 286, 294, 312, 317, 322, 326
Arıcı, Cumhur	241, 323
Arıkoğlu, Hilal	209
Arık, Safiye	300, 322
Arpacı, Dilek	240, 285, 328
Arslan, Ahmet	209
Arslan, Mehmet Tayyip	269
Arslan, Metin	119, 204, 207, 242, 243, 334, 348
Aşık, Mehmet	270, 306, 341
Ateş, Meltem	268
Ateş Tütüncü, Yasemin	294, 317
Atmaca, Ayşegül	250, 294
Avşar, Filiz	337
Ayçiçek Doğan, Berçem	257, 286, 294, 312, 322, 326
Aydemir, Mustafa	249, 309, 346
Aydın, Hasan	85
Aydın, Kadriye	224, 339
Aydın, Ünsal	238, 298
Aydın, Yusuf	297
Aydın, Yusuf	251
Aydoğan, Ümit	229

Aydoğdu, Aydoğan	227, 229, 257
Aydoğdu, Şebnem	229, 257
Ayhan, Mediha	248
Ay, Saime	262
Aytemir, Kudret	287
Ayvaz, Gökşun	204, 242, 336, 337, 348
Ayyıldız, Aylin	290
Azal, Ömer	227, 229, 257

B

Bahceci, Mithat	134
Bahçeci, Mithat	311
Bakiner, Okan	267, 282, 296, 300, 343
Balat, Ayşe	314
Balcı, Mustafa Kemal	215, 241, 256,
277, 284, 300, 323, 327	
Baloş Törüner, Füsün	204, 207, 242,
334	
Başaran, Yalçın	227, 255, 257
Başcıl Tütüncü, Neslihan	202
Başcıl Tütüncü, Neslihan	211, 347
Başer, Hüsnüye	278, 282, 289
Başkol, Gülden	206, 213
Başköy, Kamil	227
Baştemir, Mehmet	158
Bavbek, Murat	333
Baydemir, Recep	213
Bayraktar, Fırat	203, 291, 295
Bayraktar, Miyase	339
Bayraktaroğlu, Taner	246, 344
Bayram, Fahri	206, 212, 213, 285
Bayram, Murat	261
Bedir, Recep	337
Bekdemir, Handan	345
Benlier, Necla	314
Berdeli, Afig	223
Bergental, Richard	265
Berker, Dilek	257, 286, 294, 311, 312,
317, 322, 326	
Beşir, Fahri Halid	297
Beyazal Çeliker, Fatma	338
Bilgihan, Ayşe	207
Bilir, Bülent	210
Bitgen, Nazmiye	213
Bolaman, Zahit	220, 292
Bolu, Erol	227, 229, 255, 257
Bozkırlı, Emre	267, 282, 296, 300, 312,
343	
Bozkurt, Engin	206, 282
Bozkuş, Yusuf	201, 202
Böyük, Gülbahar	217, 268, 274
Buse, John	265
Büyükaşık, Yahya	288

C

Cabioğlu, Eren	303
Canataroğlu, Abdullah	312
Canat, M. Masum	305
Candan, Zehra	345
Canda, Şerafettin	203
Canda, Tülay	203
Cander, Soner	275
Caner, Hakan Hulusi	304
Can, Esra	273
Cangür, Can	330
Can, Murat	246
Can, Sevinç	347
Cansu, Barış Güven	323
Cansu, Güven Barış	241, 284
Can Yılmaz, Nuray	346
Cavlak, Gülhan	282
Cecen, Faruk	251
Celbek, Gökhan	251, 297
Celep, Bahadır	250

Cerit, Ethem Turgay	204, 242, 243, 336, 337
Cerit, E. Turgay	348
Cesur, Mustafa	149
Cimbek, Ahmet	261, 297
Coşkun, Hasan Şenol	323
Cüzdan, Nilay	262

Ç

Çağıltay, Eylem	239, 283, 284
Çağlayan, Sinan	239, 283, 284
Çakal, Erman	208, 226, 256, 266, 269,
276, 298, 299, 318, 319, 325, 326, 332, 333, 335	
Çakır, Bekir	206, 239, 240, 265, 278,
282, 285, 288, 289, 302, 324, 328, 329, 333, 337,	
340, 342	
Çakır, Evrim	208, 214, 226, 235, 250,
256, 260	
Çakır, İlkay	213
Çakır, Mehtap	162, 308
Çakır, Nuri	204, 207, 242, 243, 334,
336, 337, 348	
Çakır Özkaya, Evrim	276, 299, 318, 325, 326,
332	
Çalan, Mehmet	203, 295, 324
Çalışkan, Mustafa	208, 256, 298, 299, 319,
325, 326	
Çanak, Fatih	225
Çavuş, Bilger	273
Çefle, Kıvanç	78
Çelen, Zeki	342
Çelik, Fırat Çağlar	215
Çeri, Oğuz	310
Çetinarslan, Berrin	95
Çetinkalp, Şevki	278
Çetintaş, Vildan	278
Çikim Sertkaya, Ayşe	109
Çimrin, Dilek	293
Çinar, Neşe	224, 286, 288, 339
Çıplak, Gökçe	273
Çiftçi, Bülent	311, 312
Çimen, Ali R.	348
Çimen, Ali Rıza	204, 242, 243, 336, 337
Çiriş, İbrahim Metin	320
Çoban, Asuman	114
Çolak Bozkurt, Evrim	298
Çolak Bozkurt, Nujen	208, 214, 235,
260, 276, 298, 299, 319, 325, 326, 332, 335	
Çolak, Nujen	256
Çöl Araz, Nilgün	314
Çölbay, Mehmet	204, 242
Çömlekçi, Abdurrahman	203, 265, 291,
293, 324	
Çuhacı, Neslihan	278, 285, 289, 302
Çulha, Cavit	237, 238, 298, 323, 345

D

Dağdelen, İffet	257, 294
Dağdelen, Selçuk	286, 287, 288, 339
Danış, Nilay	203
Daniels, Gilbert	265
Darendeliler, Feyza	22
Defronzo, Ralph A.	208
Değer, Özgür	320
Değertekin, Ceyla	348
Değertekin, Ceyla Konca	204, 242, 334,
336	
Delibaşı, Tuncay	208, 214, 217, 226, 235,
250, 256, 259, 260, 266, 269, 274, 276, 298, 299,	
307, 318, 319, 325, 326, 332, 335, 339	
Dellal, Fatma Dilek	345
Demirbaş, Berrin	261
Demir, Canan	202
Demirci, Taner	208, 235, 250, 256, 259,
266, 298, 299, 307, 318, 319, 325, 326, 333, 339	

[illegible]

Yerlikaya, Emrah	290
Yeşil, Sena	203
Yeşilyurt, Ahmet	217, 259, 268, 269, 274
Yeşilyurt, Emine	334
Yeter, Ekrem	226
Yetkin, İlhan	112, 204, 242, 337
Yıldırım, Mehtap	258
Yıldız, Akın	310
Yıldız, Bülent O.	339
Yıldız, Mustafa	225
Yıldız, Okan Bülent	224
Yılmaz, Ahmet Uğur	295
Yılmaz, Candeğer	278
Yılmazer, Demet	250, 333
Yılmaz, Merve	286, 291, 293, 295, 309, 324
Yılmaz, Murat	175, 180
Yılmaz, Nejla	273
Yılmaz, Nuray Can	316
Yılmaz, Nusret	241, 284, 322
Yılmaz Özgüven, Banu	305
Yönem, Arif	239, 283, 284
Yükçü, Fulya	214
Yüksel Kalkan, Gülhan	206
Z	
Zatelli, Maria Chiara	74
Zengi, Ayhan	278, 338
Zinman, Bernard	265
Zuhur, Sayid Shafi	305
Zychma, Marcin	265